

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5161869号
(P5161869)

(45) 発行日 平成25年3月13日(2013.3.13)

(24) 登録日 平成24年12月21日(2012.12.21)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 401/14	(2006.01)	C07D 401/14	C S P
C07D 403/04	(2006.01)	C07D 403/04	
C07D 403/14	(2006.01)	C07D 403/14	
C07D 405/14	(2006.01)	C07D 405/14	
A61K 31/416	(2006.01)	A61K 31/416	

請求項の数 15 (全 128 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-506680 (P2009-506680)
 (86) (22) 出願日 平成19年4月5日 (2007.4.5)
 (65) 公表番号 特表2009-534398 (P2009-534398A)
 (43) 公表日 平成21年9月24日 (2009.9.24)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2007/066069
 (87) 國際公開番号 WO2007/124254
 (87) 國際公開日 平成19年11月1日 (2007.11.1)
 審査請求日 平成22年3月8日 (2010.3.8)
 (31) 優先権主張番号 60/745,320
 (32) 優先日 平成18年4月21日 (2006.4.21)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 594197872
 イーライ リリー アンド カンパニー
 アメリカ合衆国 インディアナ州 462
 85 インディアナポリス リリー コー
 ポレイト センター (番地なし)
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恒生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 瞳
 (74) 代理人 100138900
 弁理士 新田 昌宏
 (72) 発明者 トーマス・ダニエル・エイカー
 アメリカ合衆国 80027コロラド州スペ
 リオル、ノース・トリーズ・ピーク・ドラ
 イブ 3070番

最終頁に続く

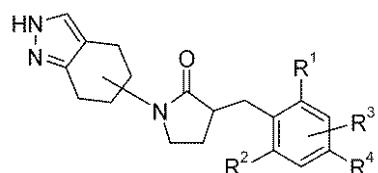
(54) 【発明の名称】 11- β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1の阻害剤としての、シクロヘキシリピラゾール-ラクタム誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の構造式で表される化合物、又はその立体異性体、又はその薬理学的に許容できる塩

【化1】



10

(式中、

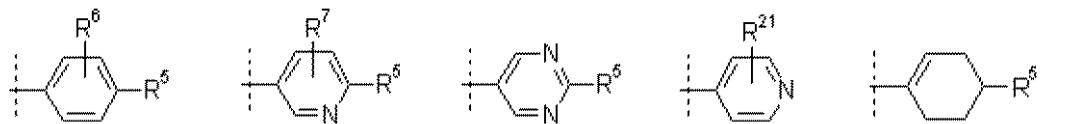
R¹ は水素、ハロゲン、-O-CH₃ (任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい) 又は-CH₃ (任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい) であり、R² は水素、ハロゲン、-O-CH₃ (任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい) 又は-CH₃ (任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい) であり、R³ は水素又はハロゲンであり、R⁴ は-OH、ハロゲン、-シアノ-(C₁-C₄)アルキル (任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)、-(C₁-C₆)アルコキシ (任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)、-SCF₃、-C(O)O(C₁-C₄)アルキル、-O-CH₂-C(O)NH₂、

20

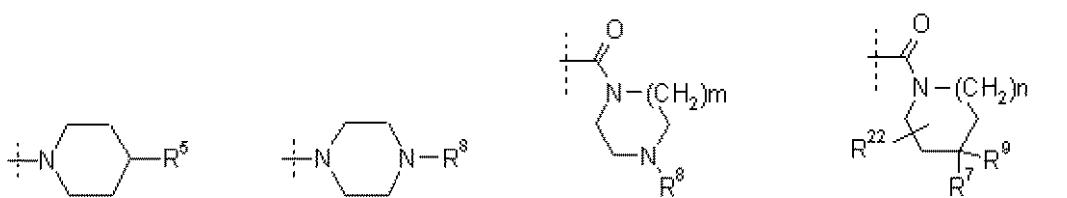
- (C₃ - C₈) シクロアルキル、-O-フェニル-C(O)O-(C₁ - C₄) アルキル、-CH₂-フェニル、-NH₂-SO₂-(C₁ - C₄) アルキル、-NH₂-SO₂-フェニル(R² ¹)(R² ¹)、

- (C₁ - C₄) アルキル - C(O)N(R¹0)(R¹1)、- C(O)N(R¹0)(R¹1)、

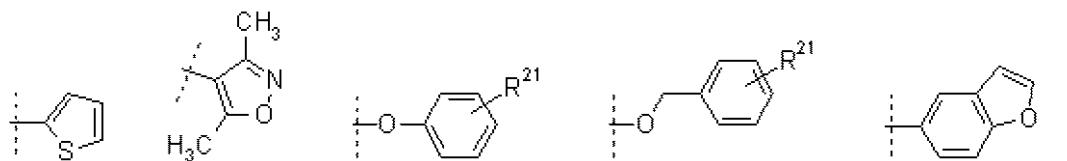
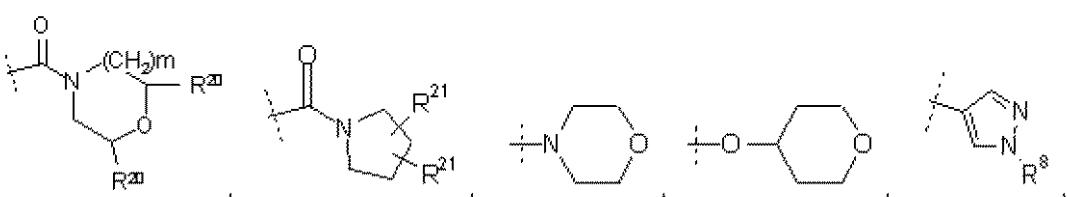
【化 2】



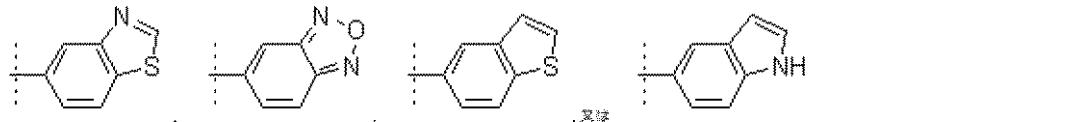
10



20



30



であり、式中、点線は式 I の R^4 位置への結合部位を表し、式中、 m は 1、2 又は 3 であり、式中、 n は 0、1 又は 2 であり、 n が 0 であるとき (CH_2) n は結合であり、

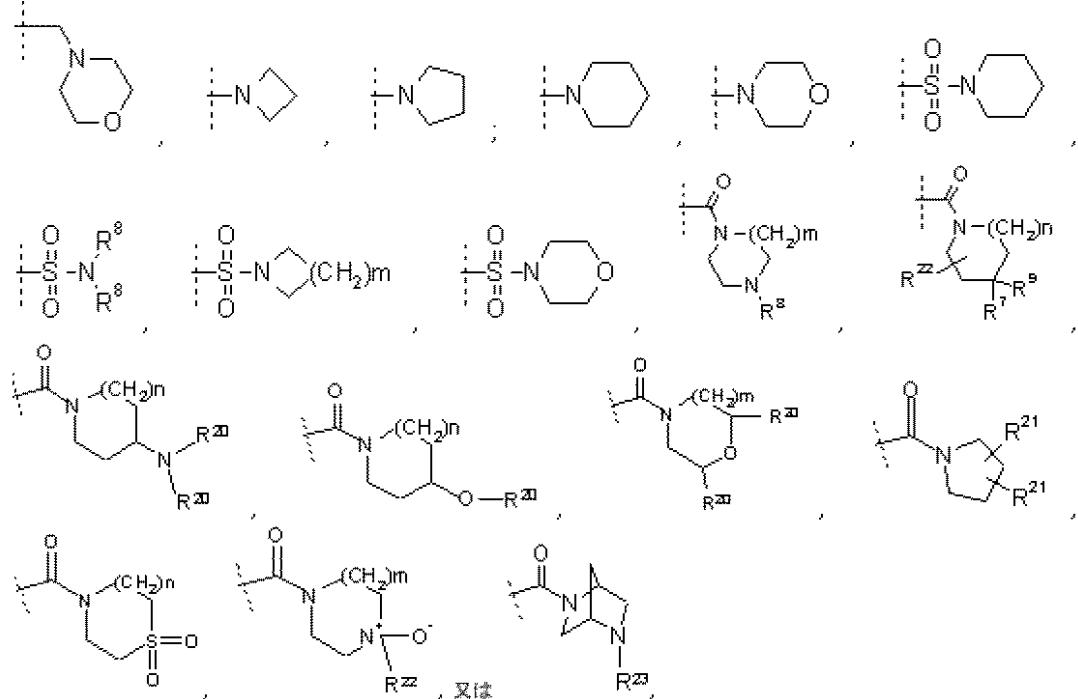
R^5 は水素、ハロゲン、-OH、-CN、-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁-C₄)アルキル、-C(O)-(C₁-C₄)アルキル、

- O - (C₁ - C₄) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい) 、
- SO₂ - (C₁ - C₄) アルキル、 - N (R⁸) (R⁸) 、 - フェニル (R^{2~1}) (

R²⁻¹)、
-C(O)-NH-(C₃-C₆)シクロアルキル、

40

【化3】



10

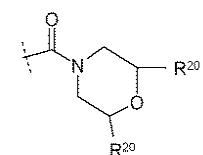
20

であり、式中、点線は R^5 により示される位置への結合部位を表し、

式中、 m は 1、2 又は 3 であり、式中、 n は 0、1 又は 2 であり、 n が 0 であるとき (CH_2) n は結合であり、

R^6 は水素、ハロゲン、-CN、- (C₁ - C₄) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい)、-O- (C₁ - C₄) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい) 又は

【化4】



30

であり、

R^7 は水素、ハロゲン又は- (C₁ - C₄) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい) であり、

R^8 は、各々独立に、

水素、- (C₁ - C₆) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい)、-C(O) (C₁ - C₆) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい)

、-C(O)- (C₃ - C₈) シクロアルキル、-S(O₂)- (C₃ - C₈) シクロアルキル又は

-S(O₂)- (C₁ - C₃) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい) であり、

R^9 は水素又はハロゲンであり、

R^{10} 及び R^{11} は各々独立に、

水素若しくは- (C₁ - C₄) アルキルであるか、又は R^{10} 及び R^{11} はそれらが結合する窒素原子と共にピペリジニル、ピペラジニル又はピロリジニル基を形成し、

R^{20} は各々独立に、水素又は- (C₁ - C₃) アルキル基 (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい) であり、

R^{21} は各々独立に、水素、ハロゲン又は- (C₁ - C₃) アルキル (任意に 1 ~ 3 個

40

50

のハロゲンで置換されてもよい) であり、

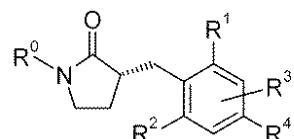
R^{2-2} は各々独立に、水素、- (C₁ - C₆) アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい) であり、

R^{2-3} は各々独立に、水素、- (C₁ - C₄) アルキル又は-C(O)O-(C₁ - C₄) アルキルである)。

【請求項 2】

以下の構造式:

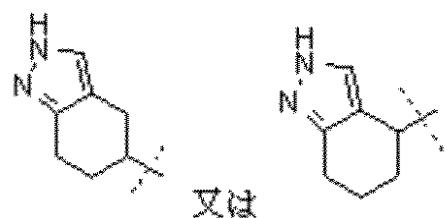
【化 5】



10

(式中、R⁰ は

【化 6】



20

である) で表される、請求項 1 記載の化合物、又はその立体異性体、又はその薬理学的に許容できる塩。

【請求項 3】

R^1 及び R^2 が塩素である、請求項 1 又は請求項 2 記載の化合物、又はその立体異性体、又はその薬理学的に許容できる塩。

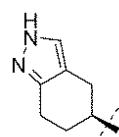
【請求項 4】

R^3 が水素である、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項記載の化合物、又はその立体異性体、又はその薬理学的に許容できる塩。

【請求項 5】

R^0 が

【化 7】



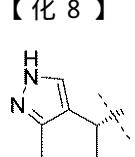
30

である、請求項 2 から 4 のいずれか 1 項記載の化合物、又はその薬理学的に許容できる塩。

【請求項 6】

R^0 が

【化 8】



40

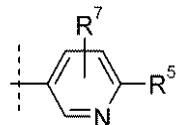
である、請求項 2 から 4 のいずれか 1 項記載の化合物、又はその薬理学的に許容できる塩。

。

【請求項 7】

50

R⁴ が
【化9】



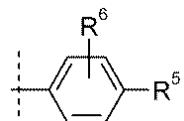
であり、R⁷ が水素である、請求項1から6のいずれか1項記載の化合物、又はその立体異性体、又はその薬理学的に許容できる塩。

【請求項8】

R⁴ が

10

【化10】



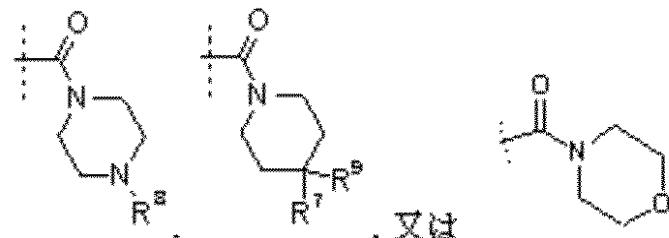
であり、R⁶ が水素である、請求項1から6のいずれか1項記載の化合物、又はその立体異性体、又はその薬理学的に許容できる塩。

【請求項9】

R⁵ が

【化11】

20



である、請求項1から8のいずれか1項記載の化合物、又はその立体異性体、又はその薬理学的に許容できる塩。

【請求項10】

30

R⁵ が塩素又はフッ素である、請求項1から8のいずれか1項記載の化合物、又はその立体異性体、又はその薬理学的に許容できる塩。

【請求項11】

R⁵ がフッ素である、請求項1から8のいずれか1項記載の化合物、又はその立体異性体、又はその薬理学的に許容できる塩。

【請求項12】

(3R)-3-[3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-1-[(5S)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-5-イル]-2-ピロリジノンである、請求項1記載の化合物、又はその薬理学的に許容できる塩。

40

【請求項13】

(3R)-3-(3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-4-イル)-ピロリジン-2-オンである、請求項1記載の化合物、又はその薬理学的に許容できる塩。

【請求項14】

請求項1から13のいずれか1項記載の化合物、又はその立体異性体、又はその薬理学的に許容できる塩、並びに薬理学的に許容できる担体を含んでなる医薬組成物。

【請求項15】

薬剤の調製に用いられる、請求項1から13のいずれか1項記載の化合物、又はその立体異性体、又はその薬理学的に許容できる塩。

50

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本特許出願は、2006年4月21日に出願の米国仮特許出願第60/745320号の優先権を主張する。

【0002】**(技術分野)**

本発明は11-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ タイプ1(以下「11-
-HSD1」)の阻害化合物、並びにその医薬組成物及びヒト又は動物の治療への当該
化合物及び組成物の使用、並びに当該阻害化合物の調製に有用な新規な中間体の提供に関する。本発明の化合物は、11-
-HSD1を強力かつ選択的に阻害し、それにより11-
-HSD1の変調に応答する障害(例えば糖尿病、メタボリックシンドローム、認知障害など)の治療に有用である。

【背景技術】**【0003】**

肝、脂肪組織及び筋において、活性を示す糖質コルチコイドは、グルコース、脂質及びタンパク質代謝の重要なレギュレータである。慢性的な糖質コルチコイド過剰はインスリン抵抗性、内臓の肥満症、高血圧及び異脂肪血症を伴い、またメタボリックシンドロームの古典的な特徴を示す。11-
-HSD1は、不活性コルチゾンの活性コルチゾルへの転換を触媒するため、メタボリックシンドロームの進行との関連がこれまで示唆されている。特にげっ歯類及びヒトにおける研究成果から、メタボリックシンドロームと11-
-HSD1との関連が示されている。また更なる研究成果から、2型糖尿病患者において、11-
-HSD1を特異的に阻害する薬剤が、肝臓における糖新生によって、血糖を低下させ、中心性肥満を減少させ、アテローム生成的なリポタンパク質表現型を改良し、血圧を低下させ、インスリン抵抗性を低下させることが示されている。筋肉内におけるインシュリン効果が強化され、更に小島 細胞からのインシュリン分泌も増加されうる。また、動物及びヒトにおける研究成果から、糖質コルチコイドの過剰により認知機能が損なわれることが示されている。更に最近の研究成果から、11-
-HSD1の不活性化により、ヒト及びマウスにおいて、記憶が強化されることが示されている。更に、11-
-HSD阻害化合物カルベノキソロンが健康な初老の男性及び2型糖尿病患者の認知機能を改良し、また11-
-HSD1遺伝子の不活性化によりマウスの老化により誘発される障害を防止することが示されている。更に、医薬品による11-
-HSD1の選択的阻害により、マウスの記憶力が改良されることが最近示されている。

【0004】

11-
-HSD1阻害剤に関する報告が、近年幾つかなされている。例えば、11-
-HSDの阻害化合物としてアダマンチルアセトアミドを開示している特許文献1、11-
-HSDの阻害化合物としてピロリジン-2-オン及びピペリジン-2-オン誘導体を開示している特許文献2、及び11-
-HSDの阻害化合物としてアダマンチルピロリジン-2-オン誘導体を開示している特許文献3を参照されたい。11-
-HSD1が関与する疾患の治療法が多く存在するにもかかわらず、現在行われている治療法に幾つかの欠点が存在する(例えば不十分な効果、許容できない副作用及び特定の患者集団における禁忌など)。

【発明の開示】**【発明が解決しようとする課題】****【0005】**

以上より、11-
-HSD1を阻害し、11-
-HSD1阻害が良好な効果をもたらしうる疾患を治療するための、代替的若しくは改良された医薬品を使用することを特徴とする、新規な治療方法に対するニーズが依然存在する。本発明は、ある新規な化合物が11-
-HSD1に対する強力かつ選択的な阻害活性を示すという発見に基づくものであり、それは当該技術分野に対する貢献となる。本発明は特定の構造及びそれらの活性に

10

20

30

40

50

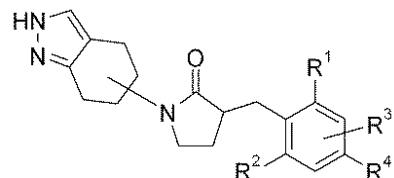
おいて、先行技術を凌駕するものである。糖尿病、メタボリックシンドローム及び認知障害を治療するための新規な方法に対するニーズが依然存在するため、これらの及びその他のニーズを満たすことが本発明の目的である。

【課題を解決するための手段】

〔 0 0 0 6 〕

本発明は、以下の式 I の構造式で表される化合物：

【化 1 】



10

(I)

又はその薬学的に受け入れられる塩の提供に関する。詳細には、式中、

R^1 は水素、ハロゲン、 $-O-CH_3$ （任意に1～3個のハロゲンで置換されてもよい）又は $-CH_3$ （任意に1～3個のハロゲンで置換されてもよい）であり、

R^2 は水素、ハロゲン、-O-CH₃（任意に1～3個のハロゲンで置換されてもよい）又は-CH₃（任意に1～3個のハロゲンで置換されてもよい）であり、

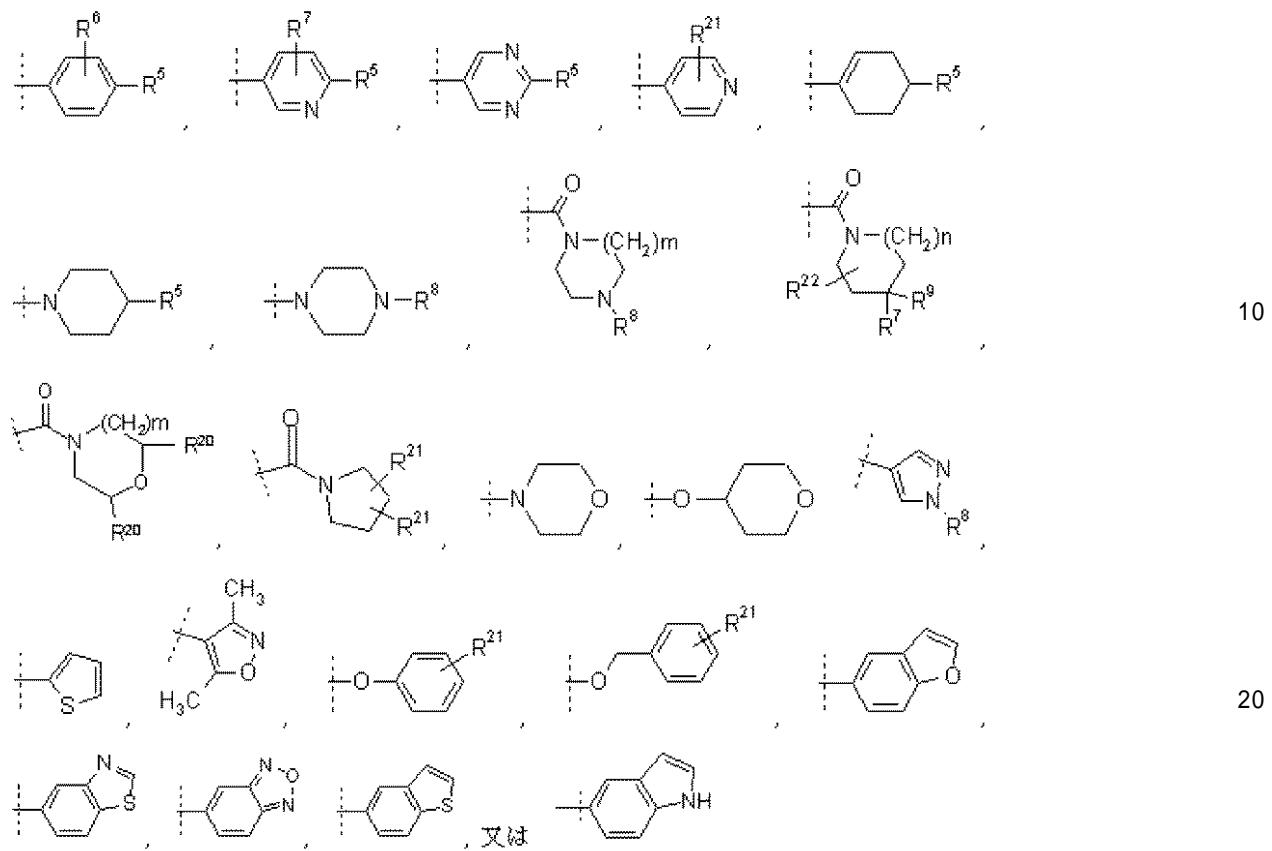
R^3 は水素又はハロゲンであり、

30

R^4 は -OH、ハロゲン、-シアノ- ($C_1 - C_4$) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい)、- ($C_1 - C_6$) アルコキシ (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい)、

-SCF_3 、 $\text{-C(O)O(C}_1\text{-C}_4\text{)}$ アルキル、 $\text{-O-CH}_2\text{-C(O)NH}_2$ 、
 $\text{-(C}_3\text{-C}_8\text{)}$ シクロアルキル、
 $\text{-O-フェニル-C(O)O-(C}_1\text{-C}_4\text{)}$ アルキル、 $\text{-CH}_2\text{-フェニル}$ 、 $\text{-NH}_2\text{-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)}$ アルキル、
 $\text{-NHSO}_2\text{-フェニル(R}^2\text{)}\text{(R}^2\text{)}$ 、 $\text{-}(C}_1\text{-C}_4\text{)アルキル-C(O)N(R}^1\text{)}\text{(R}^1\text{)}$ 、
 $\text{-C(O)N(R}^1\text{)}\text{(R}^1\text{)}$ 、 $\text{-C(O)N(R}^1\text{)}\text{(R}^1\text{)}$ 、

【化2】



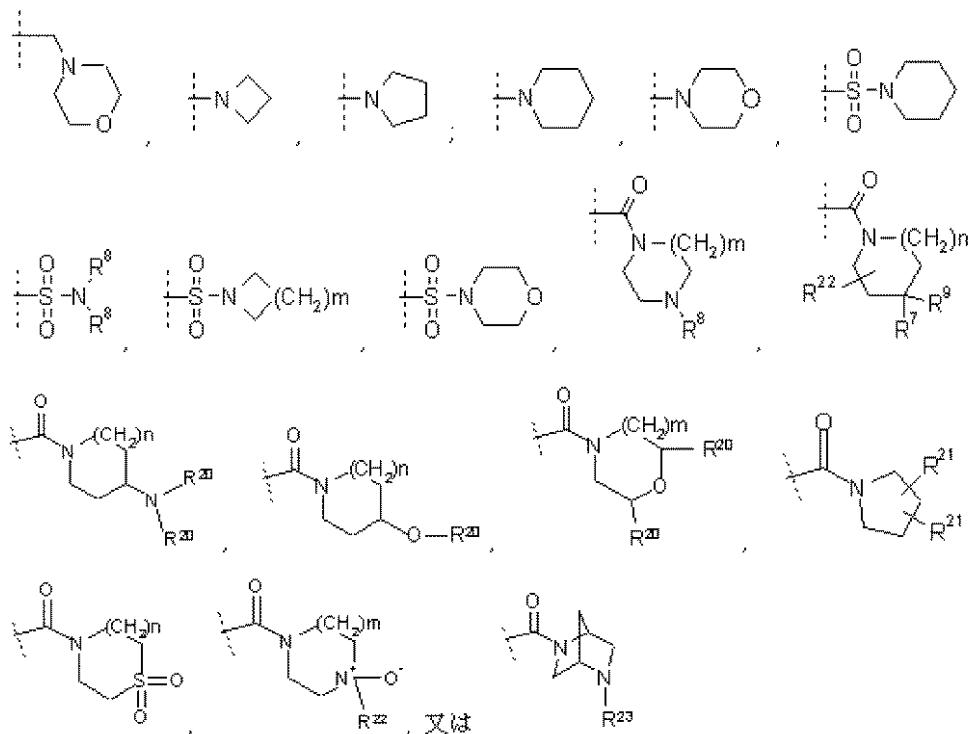
であり、式中、点線は式IのR⁴位置への結合部位を表し、式中、mは1、2又は3であり、式中、nは0、1又は2であり、nが0であるとき(C H₂)_nは結合であり、

R⁵は水素、ハロゲン、-OH、-CN、-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁-C₄)アルキル、-C(O)-(C₁-C₄)アルキル、

-O-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)、-SO₂-(C₁-C₄)アルキル、-N(R⁸)(R⁸)、-フェニル(R²¹)(R²¹)、-C(O)-NH-(C₃-C₆)シクロアルキル、

30

【化3】



10

20

であり、式中、点線は R^5 により示される位置への結合部位を表し、

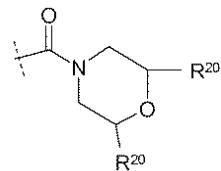
式中、 m は 1、2 又は 3 であり、

式中、 n は 0、1 又は 2 であり、 n が 0 であるとき $(CH_2)^n$ は結合であり、

R^6 は水素、ハロゲン、-CN、- (C₁ - C₄) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい）、

-O- (C₁ - C₄) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい）又は

【化4】



30

であり、 R^7 は水素、ハロゲン又は- (C₁ - C₄) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい）であり、

R^8 は、各々独立に、水素、- (C₁ - C₆) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい）、

-C(O) (C₁ - C₆) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい）

、
-C(O) - (C₃ - C₈) シクロアルキル、-S(O₂) - (C₃ - C₈) シクロアルキル又は

-S(O₂) - (C₁ - C₃) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい）であり、

R^9 は水素又はハロゲンであり、

R^{10} 及び R^{11} は各々独立に、水素若しくは- (C₁ - C₄) アルキルであるか、又は R^{10} 及び R^{11} はそれらが結合する窒素原子と共にピペリジニル、ピペラジニル又はピロリジニル基を形成し、

R^{20} は各々独立に、水素又は- (C₁ - C₃) アルキル基（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい）であり、

R^{21} は各々独立に、水素、ハロゲン又は- (C₁ - C₃) アルキル（任意に 1 ~ 3 個

40

50

のハロゲンで置換されてもよい)であり、

R^{2-2} は各々独立に、水素、- (C_1-C_6) アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)であり、 R^{2-3} は各々独立に、水素、- (C_1-C_4) アルキル又は- $C(O)O-(C_1-C_4)$ アルキルである。

【0007】

本発明は11-HSD1の強力かつ選択性に有用である、式Iの化合物の提供に関する。本発明は更に、式Iの化合物又はその製薬塩、並びに薬理学的に許容できる担体、希釈剤又は賦形剤を含む医薬組成物の提供に関する。本発明は更に、メタボリックシンドローム及びそれに関する障害の治療方法であって、かかる障害に罹患する患者に有効量の式Iの化合物又はその薬理学的に許容できる塩を投与することを含んでなる方法の提供に関する。

10

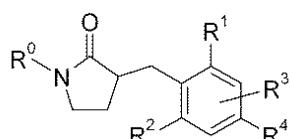
【0008】

一実施形態では、本発明は上記で説明した、式Iの化合物又はその薬理学的に許容できる塩の提供に関する。本発明に係る化合物の全てが有用であるが、その中でも幾つかの化合物が特に興味深く、好適である。以下に幾つかの好適な化合物群を示す。

【0009】

他の実施形態では、本発明は式Iaの構造式で表される化合物、又はその薬理学的に許容できる塩の提供に関する。

【化5】

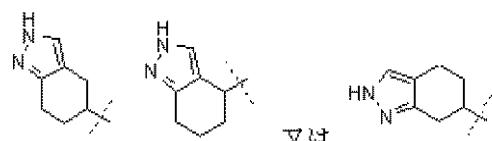


20

(Ia)

詳細には、式中、 R^0 は

【化6】



30

であり、式中、点線は式Iaの R^0 位置への結合部位を表し、

R^1 はハロゲンであり、 R^2 はハロゲンであり、 R^3 は水素又はハロゲンであり、 R^4 は- OH 、ハロゲン、シアノ、- (C_1-C_4) アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)、- (C_1-C_6) アルコキシ(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)、

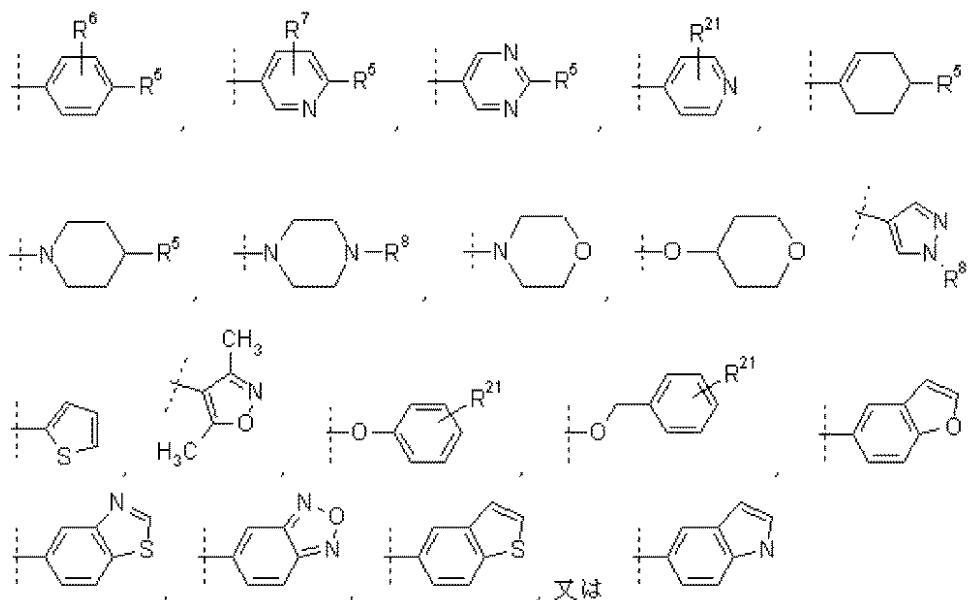
- SCF_3 、- $C(O)O(C_1-C_4)$ アルキル、- $O-CH_2-C(O)NH_2$ 、- (C_3-C_8) シクロアルキル、

- O -フェニル- $C(O)O-(C_1-C_4)$ アルキル、- CH_2 -フェニル、- NH 、 $SO_2-(C_1-C_4)$ アルキル、

- $NHSO_2$ -フェニル(R^{2-1})(R^{2-1})、- (C_1-C_4) アルキル- $C(O)N(R^{1-0})(R^{1-1})$ 、

40

【化7】



10

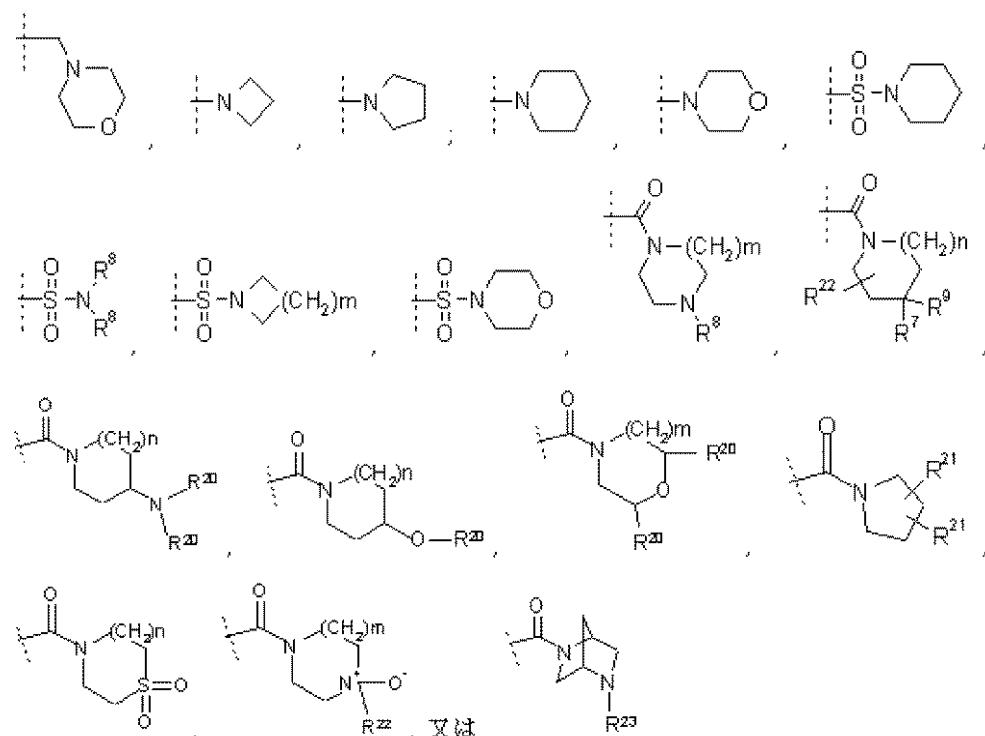
であり、式中、点線は式 I a の R^4 位置への結合部位を表し、

R^5 は水素、ハロゲン、-OH、-CN、- (C₁ - C₄) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい）、-C(O)OH、-C(O)O- (C₁ - C₄) アルキル、-C(O)- (C₁ - C₄) アルキル、

-O- (C₁ - C₄) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい）、-SO₂- (C₁ - C₄) アルキル、

-N(R⁸)(R⁸)、-フェニル (R²¹) (R²¹)、-C(O)-NH- (C₃ - C₆) シクロアルキル、

【化8】



30

であり、式中、点線は R^5 により示される位置への結合部位を表し、

式中、m は 1、2 又は 3 であり、

式中、n は 0、1 又は 2 であり、n が 0 であるとき (CH₂)_n は結合であり、

R^6 は水素、ハロゲン、-CN 又は - (C₁ - C₄) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロ

40

50

ゲンで置換されてもよい)であり、

R⁷は水素、ハロゲン又は-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)であり、

R⁸は、各々独立に、水素、-(C₁-C₆)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)、

-C(O)(C₁-C₆)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)、

-C(O)-(C₃-C₈)シクロアルキル又は-S(O₂)-(C₁-C₃)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)であり、

R⁹は水素又はハロゲンであり、

10

R²⁰は各々独立に、水素又は-(C₁-C₃)アルキル基(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)であり、

R²¹は各々独立に、水素、ハロゲン又は-(C₁-C₃)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)であり、

R²²は各々独立に水素又は-(C₁-C₃)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)であり、

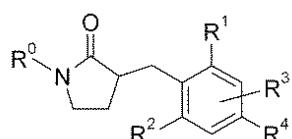
R²³は各々独立に水素、-(C₁-C₃)アルキル又は-C(O)O-(C₁-C₄)アルキル基である。

【0010】

他の実施形態では、本発明は、式Iaの構造式で表される化合物、又はその薬理学的に許容できる塩の提供に関する。

20

【化9】



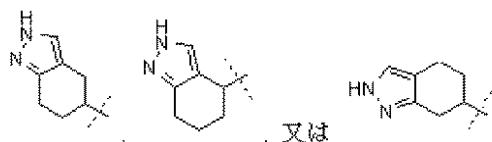
(Ia)

詳細には、式中、

R⁰は

30

【化10】



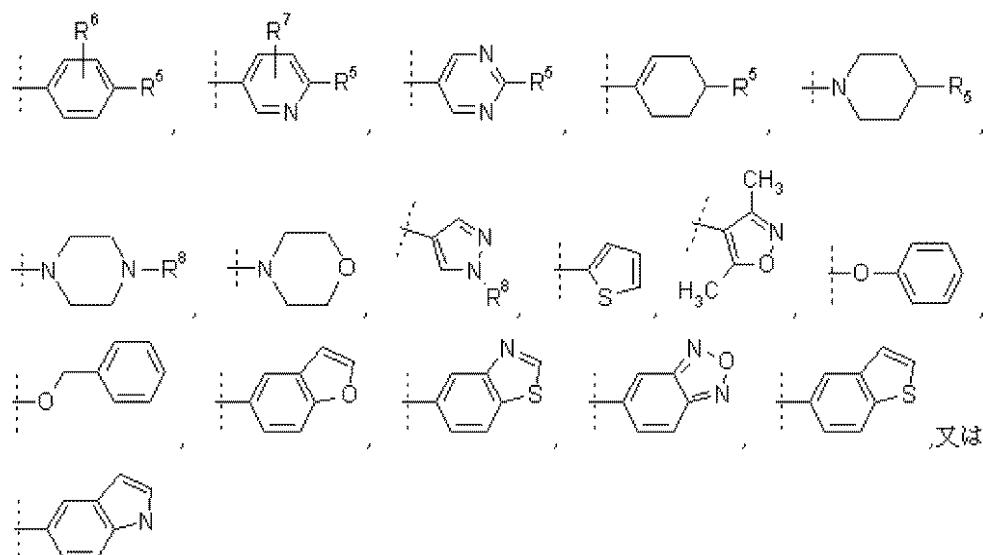
であり、式中、点線は式IaのR⁰位置への結合部位を表し、

R¹は塩素、フッ素又は臭素であり、R²は塩素、フッ素又は臭素であり、R³は水素又はハロゲンであり、

R⁴は

40

【化11】



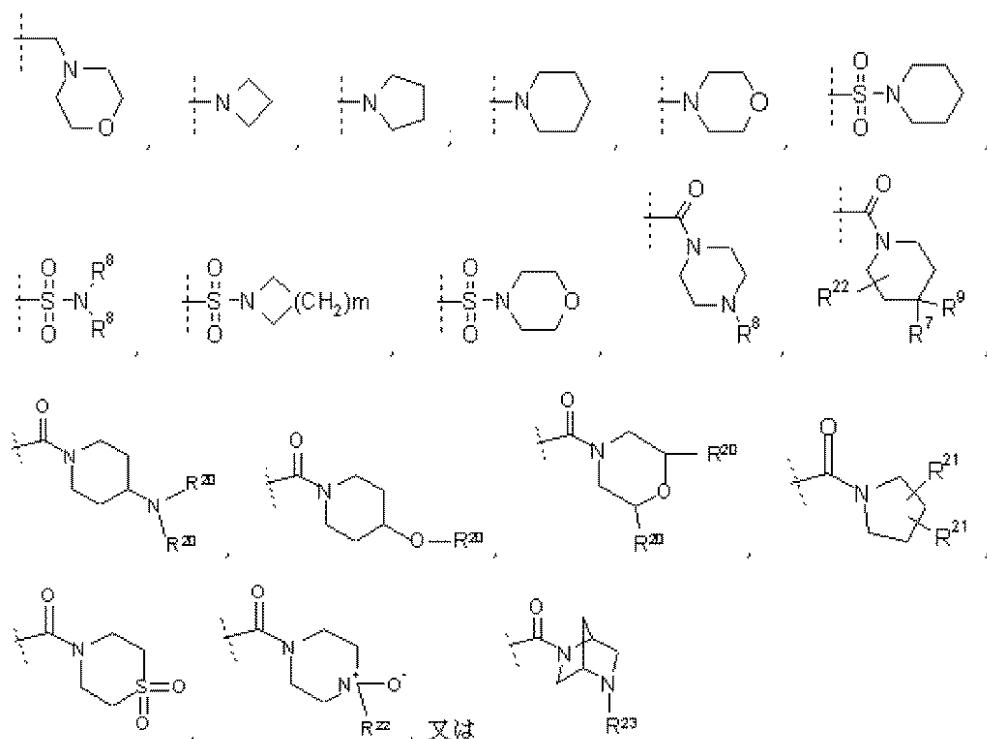
10

であり、式中、点線は式IaのR⁴位置への結合部位を表し、

R⁵は水素、ハロゲン、-OH、-CN、-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁-C₄)アルキル、-C(O)-(C₁-C₄)アルキル、
-O-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)、-SO₂-(C₁-C₄)アルキル、
-N(R⁸)(R⁸)、-フェニル(R²¹)(R²¹)、-C(O)-NH-(C₃-C₆)シクロアルキル、

20

【化12】



30

であり、式中、点線はR⁵により示される位置への結合部位を表し、

式中、mは1、2又は3であり、

R⁶は水素、ハロゲン、-CN又は-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)であり、

R⁷は水素、ハロゲン又は-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置

50

換されてもよい)であり、

R⁸は各々独立に、水素、-(C₁-C₆)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)、

-C(O)(C₁-C₆)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)

-C(O)-(C₃-C₈)シクロアルキル又は-S(O₂)-(C₁-C₃)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)であり、

R⁹は水素又はハロゲンであり、

R²⁰は各々独立に水素又は-(C₁-C₃)アルキル基(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)であり、

R²¹は各々独立に、水素、ハロゲン又は-(C₁-C₃)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)であり、10

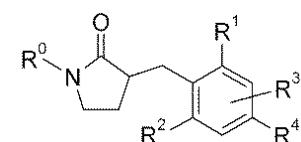
R²²は各々独立に、水素又は-(C₁-C₃)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)であり、

R²³は各々独立に、水素、-(C₁-C₃)アルキル又は-C(O)O-(C₁-C₄)アルキル基である。

【0011】

他の実施形態では、本発明は、式Iaの構造式で表される化合物、又はその薬理学的に許容できる塩の提供に関する。

【化13】



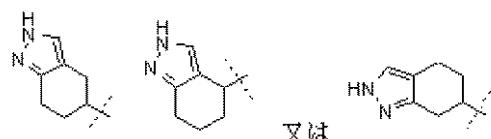
20

(Ia)

詳細には、式中、

R⁰は

【化14】



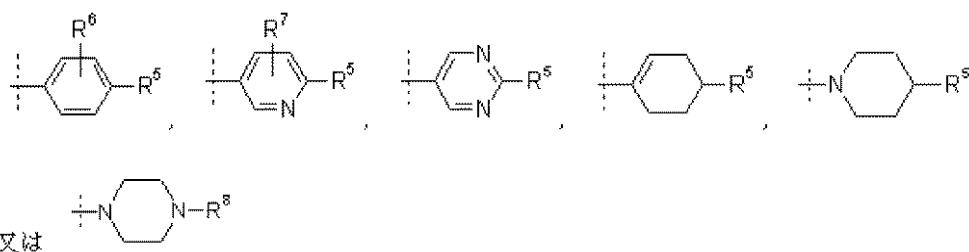
30

であり、式中、点線は式IaのR⁰位置への結合部位を表し、

R¹は塩素、フッ素又は臭素であり、R²は塩素、フッ素又は臭素であり、R³は水素又はハロゲンであり、

R⁴は

【化15】



40

であり、式中、点線は式IaのR⁴位置への結合部位を表し、

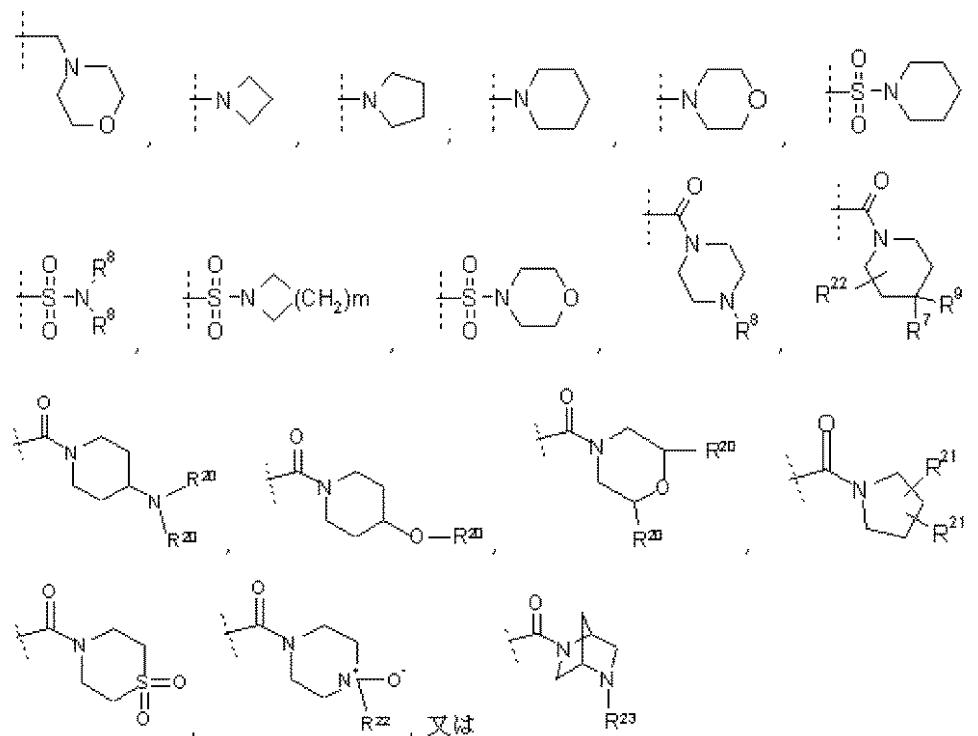
R⁵は水素、ハロゲン、-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)、

-C(O)OH、-C(O)O-(C₁-C₄)アルキル、-C(O)-(C₁-C₄)

50

) アルキル、-O-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)、-SO₂-(C₁-C₄)アルキル、-N(R⁸)(R⁸)、

【化16】



であり、式中、点線はR⁵により示される位置への結合部位を表し、

式中、mは1、2又は3であり、

R⁶は水素、ハロゲン、-CN又は-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)であり、

R⁷は水素、ハロゲン又は-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)であり、

R⁸は各々独立に、水素、-(C₁-C₆)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)、

-C(O)(C₁-C₆)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)、

-C(O)-(C₃-C₈)シクロアルキル又は-S(O₂)-(C₁-C₃)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)であり、

R⁹は水素又はハロゲンであり、

R²⁰は各々独立に、水素又は-(C₁-C₃)アルキル基(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)であり、

R²¹は各々独立に、水素、ハロゲン又は-(C₁-C₃)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)であり、

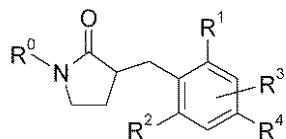
R²²は各々独立に、水素又は-(C₁-C₃)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)であり、

R²³は各々独立に水素、-(C₁-C₃)アルキル又は-C(O)O-(C₁-C₄)アルキル基である。

【0012】

他の実施形態では、本発明は、式Iaの構造式で表される化合物、又はその薬理学的に許容できる塩の提供に関する。

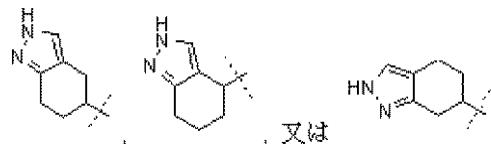
【化17】



(Ia)

詳細には、式中、R⁰は

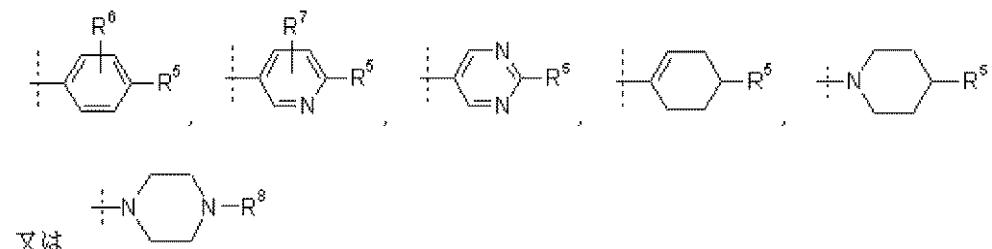
【化18】



10

であり、式中、点線は式IaのR⁰位置への結合部位を表し、R¹は塩素、フッ素又は臭素であり、R²は塩素、フッ素又は臭素であり、R³は水素又はハロゲンであり、R⁴は

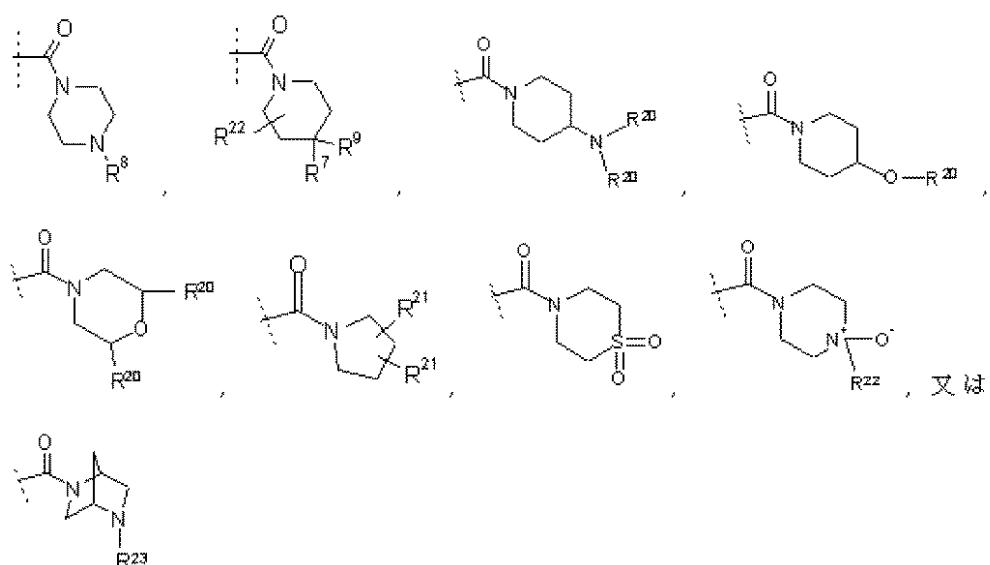
【化19】



20

であり、式中、点線は式IaのR⁴位置への結合部位を表し、R⁵は

【化20】



40

であり、式中、点線はR⁵により示される位置への結合部位を表し、R⁶は水素、ハロゲン、-CN又は-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)であり、R⁷は水素、ハロゲン又は-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)であり、

50

R^8 は各々独立に、水素、- (C₁ - C₆) アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)、

- C (O) (C₁ - C₆) アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)、

- C (O) - (C₃ - C₈) シクロアルキル又は - S (O₂) - (C₁ - C₃) アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)であり、

R^9 は水素又はハロゲンであり、

R^{20} は各々独立に、水素又は - (C₁ - C₃) アルキル基(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)であり、

R^{21} は各々独立に、水素、ハロゲン又は - (C₁ - C₃) アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)であり、
10

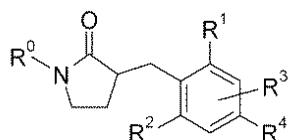
R^{22} は各々独立に、水素又は - (C₁ - C₃) アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)であり、

R^{23} は各々独立に、水素、- (C₁ - C₃) アルキル又は - C (O) O - (C₁ - C₄) アルキル基である。

【0013】

他の実施形態では、本発明は、式Iaの構造式で表される化合物、又はその薬理学的に許容できる塩の提供に関する。

【化21】



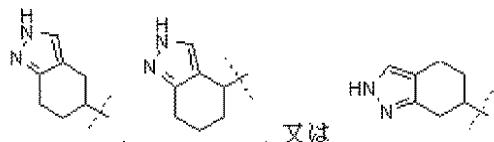
20

(Ia)

詳細には、式中、

R^0 は

【化22】



30

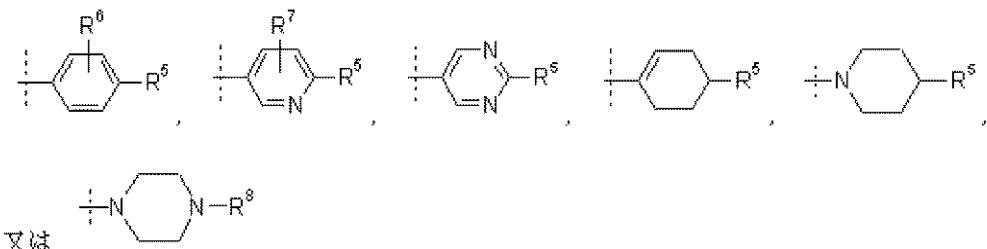
であり、

式中、点線は式IaのR⁰位置への結合部位を表し、

R^1 は塩素、フッ素又は臭素であり、 R^2 は塩素、フッ素又は臭素であり、 R^3 は水素又はハロゲンであり、 R^4 は

R^4 は

【化23】

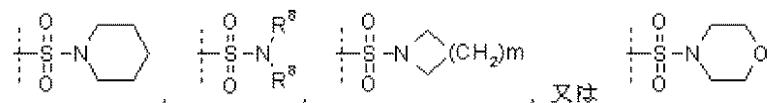


40

であり、式中、点線は式IaのR⁴位置への結合部位を表し、

R^5 は - SO₂ - (C₁ - C₄) アルキル、

【化24】



であり、式中、点線は R^5 により示される位置への結合部位を表し、式中、 m は 1、2 又は 3 であり、

R^6 は水素、ハロゲン、-CN 又は $-(C_1 - C_4)$ アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい）であり、

R^7 は水素、ハロゲン又は $-(C_1 - C_4)$ アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい）であり、
10

R^8 は各々独立に、水素、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい）、

$-C(O)(C_1 - C_6)$ アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい）

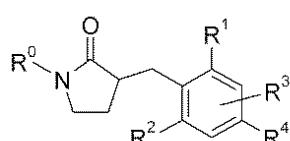
、
 $-C(O)-(C_3 - C_8)$ シクロアルキル又は $-S(O_2)-(C_1 - C_3)$ アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい）である。

【0014】

他の実施形態では、本発明は、式 Ia の構造式で表される化合物、又はその薬理学的に許容できる塩の提供に関する。

20

【化25】

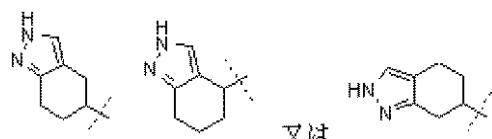


(Ia)

詳細には、式中、

R^0 は

【化26】

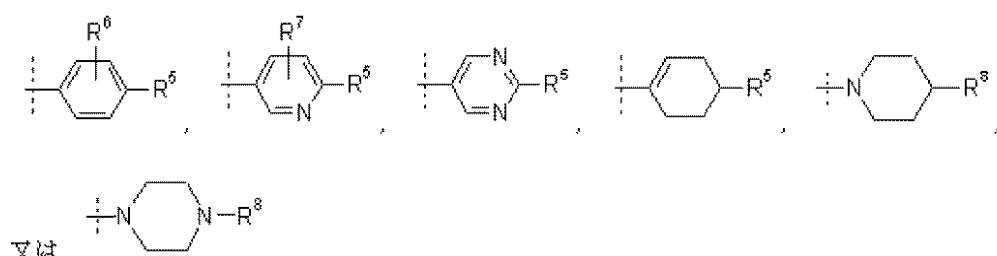


であり、式中、点線は式 Ia の R^0 位置への結合部位を表し、

R^1 は塩素、フッ素又は臭素であり、 R^2 は塩素、フッ素又は臭素であり、 R^3 は水素又はハロゲンであり、

R^4 は

【化27】



であり、式中、点線は式 Ia の R^4 位置への結合部位を表し、

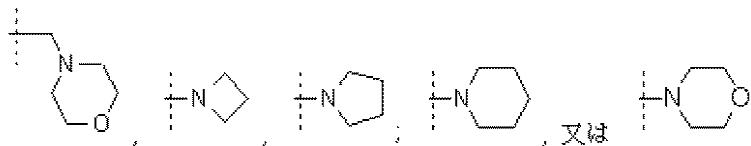
R^5 は

40

50

- $N(R^8)(R^8)$ であり、

【化 2 8】



式中、点線は R^5 により示される位置への結合部位を表し、

R^6 は水素、ハロゲン、-CN又は- (C₁ - C₄) アルキル（任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい）であり、

R^7 は水素、ハロゲン又は $-(C_1-C_4)$ アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい）であり、

R^8 は各々独立に、水素、- (C₁ - C₆) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい)。

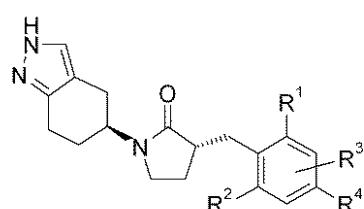
- C (O) (C₁ - C₆) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換してもよい)

- C (O) - (C ₃ - C ₈) シクロアルキル又は - S (O ₂) - (C ₁ - C ₃) アルキル(任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されて下さい)である。

〔00151

他の実施形態では、本発明は、式 I b の構造式で表される化合物、又はその薬理学的に許容できる塩の提供に関する

【化 2 9】



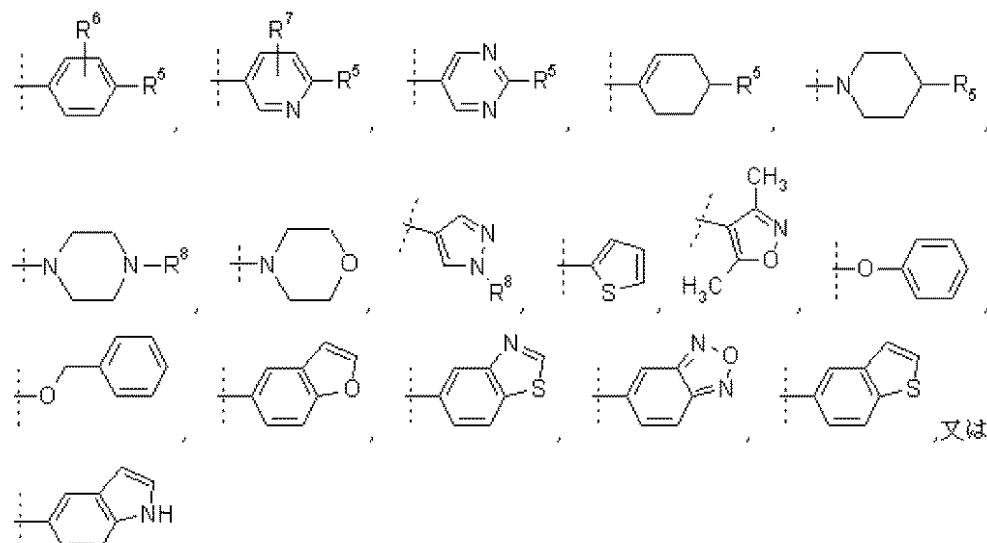
(I b)

詳細には、式中、

R^1 は塩素、フッ素又は臭素であり、 R^2 は塩素、フッ素又は臭素であり、 R^3 は水素又はハロゲンであり、

\mathbb{R}^4 は

【化 3 0 】

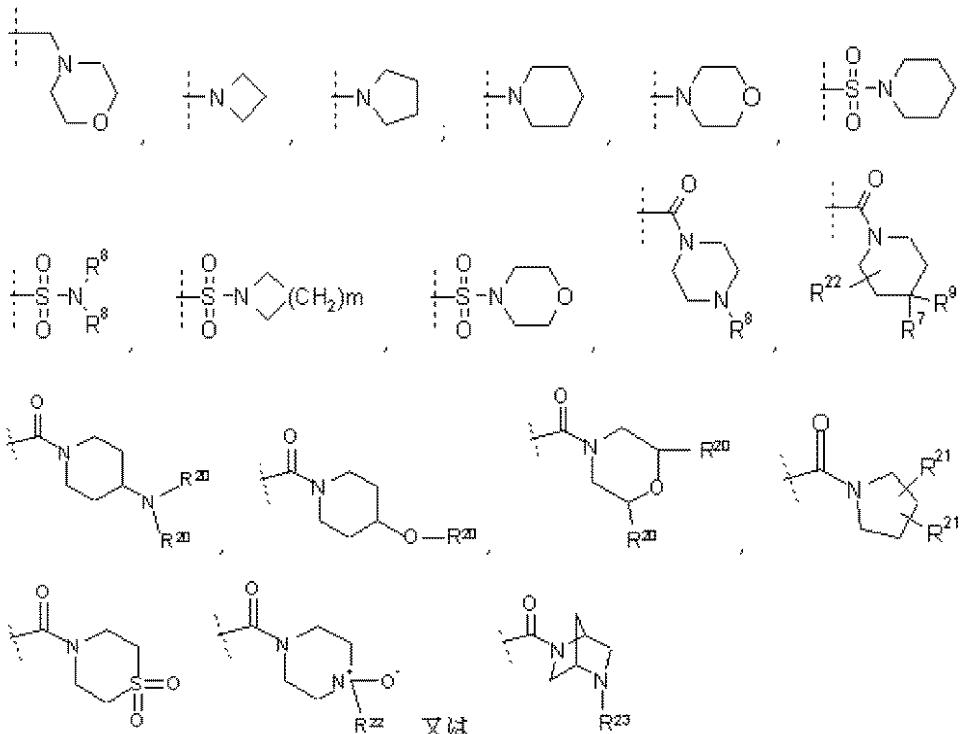


であり、式中、点線は式 I b の R^4 位置への結合部位を表し、

R⁵ は水素、ハロゲン、-OH、-CN、-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁-C₄)アルキル、-C(O)-(C₁-C₄)アルキル、

-O-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)、-SO₂-(C₁-C₄)アルキル、-N(R⁸)(R⁸)、-フェニル(R²¹)(R²¹)、-C(O)-NH-(C₃-C₆)シクロアルキル、

【化31】



であり、式中、点線はR⁵により示される位置への結合部位を表し、

式中、mは1、2又は3であり、

R⁶ は水素、ハロゲン、-CN又は-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)であり、

R⁷ は水素、ハロゲン又は-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)であり、

R⁸ は各々独立に、水素、-(C₁-C₆)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)、

-C(O)(C₁-C₆)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)、

-C(O)-(C₃-C₈)シクロアルキル又は-S(O₂)-(C₁-C₃)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)であり、

R⁹ は水素又はハロゲンであり、

R²⁰ は各々独立に、水素又は-(C₁-C₃)アルキル基(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)であり、

R²¹ は各々独立に、水素、ハロゲン又は-(C₁-C₃)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)であり、

R²² は各々独立に、水素又は-(C₁-C₃)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)であり、

R²³ は各々独立に水素、-(C₁-C₃)アルキル又は-C(O)O-(C₁-C₄)アルキル基である。

【0016】

10

20

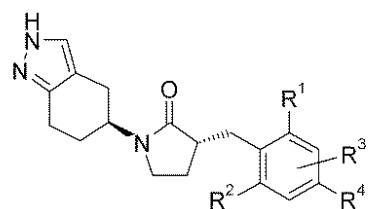
30

40

50

他の実施形態では、本発明は、式 I b の構造式で表される化合物、又はその薬理学的に許容できる塩の提供に関する。

【化 3 2】



(I b)

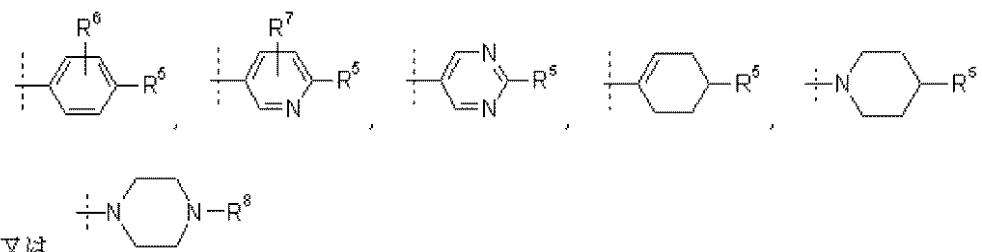
10

詳細には、式中、

R¹ は塩素、フッ素又は臭素であり、R² は塩素、フッ素又は臭素であり、R³ は水素又はハロゲンであり、

R⁴ は

【化 3 3】



20

又は

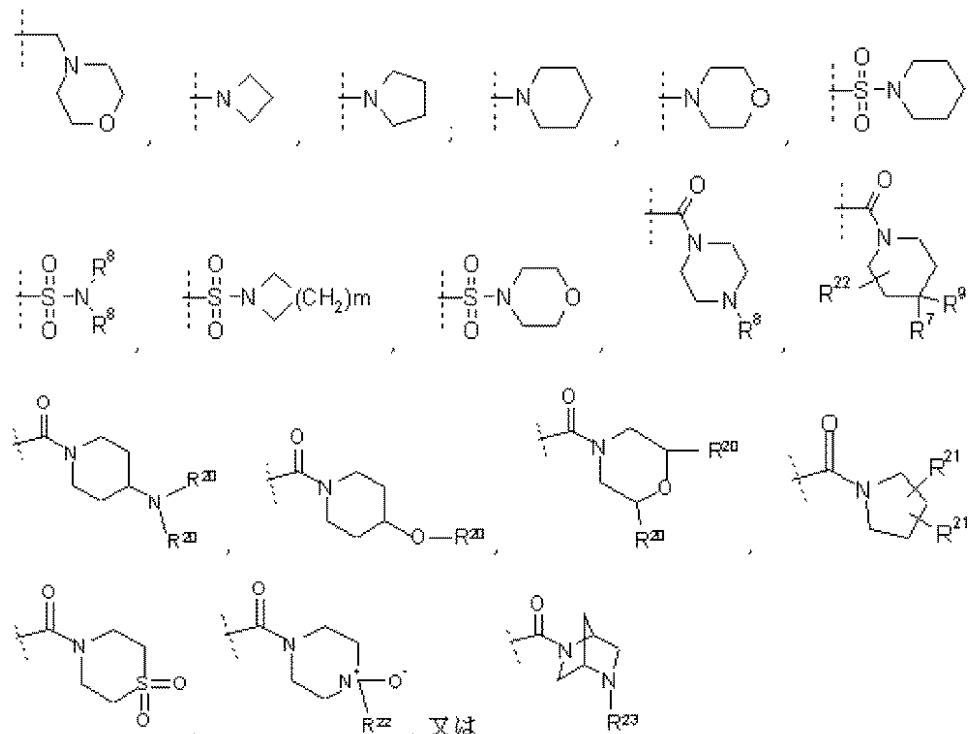
であり、式中、点線は式 I b の R⁴ 位置への結合部位を表し、

R⁵ は水素、ハロゲン、- (C₁ - C₄) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい）、

- C (O) OH、- C (O) O - (C₁ - C₄) アルキル、- C (O) - (C₁ - C₄) アルキル、- O - (C₁ - C₄) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい）、- SO₂ - (C₁ - C₄) アルキル、- N (R⁸) (R⁸)、

【化 3 4】

30



40

50

であり、式中、点線は R^5 により示される位置への結合部位を表し、

式中、 m は 1、2 又は 3 であり、

R^6 は水素、ハロゲン、-CN 又は - (C₁ - C₄) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい）であり、

R^7 は水素、ハロゲン又は - (C₁ - C₄) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい）であり、

R^8 は各々独立に、水素、- (C₁ - C₆) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい）、

- C(O) (C₁ - C₆) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい）
、

- C(O) - (C₃ - C₈) シクロアルキル又は - S(O₂) - (C₁ - C₃) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい）であり、

R^9 は水素又はハロゲンであり、

R^{20} は各々独立に、水素又は - (C₁ - C₃) アルキル基（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい）であり、

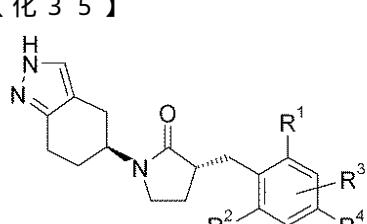
R^{21} は各々独立に、水素、ハロゲン又は - (C₁ - C₃) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい）であり、

R^{22} は各々独立に、水素又は - (C₁ - C₃) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい）であり、

R^{23} は各々独立に水素、- (C₁ - C₃) アルキル又は - C(O)O - (C₁ - C₄) アルキル基である。
【0017】

他の実施形態では、本発明は、式 I b の構造式で表される化合物、又はその薬理学的に許容できる塩の提供に関する。

【化 3 5】



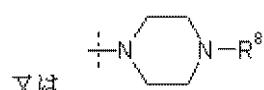
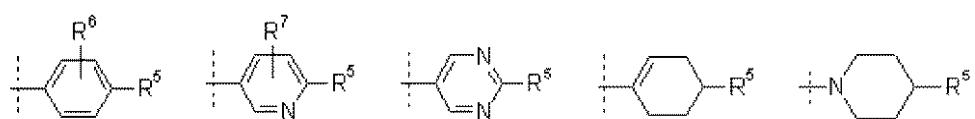
(I b)

詳細には、式中、

R^1 は塩素、フッ素又は臭素であり、 R^2 は塩素、フッ素又は臭素であり、 R^3 は水素又はハロゲンであり、

R^4 は

【化 3 6】



であり、式中、点線は式 I b の R^4 位置への結合部位を表し、

R^5 は

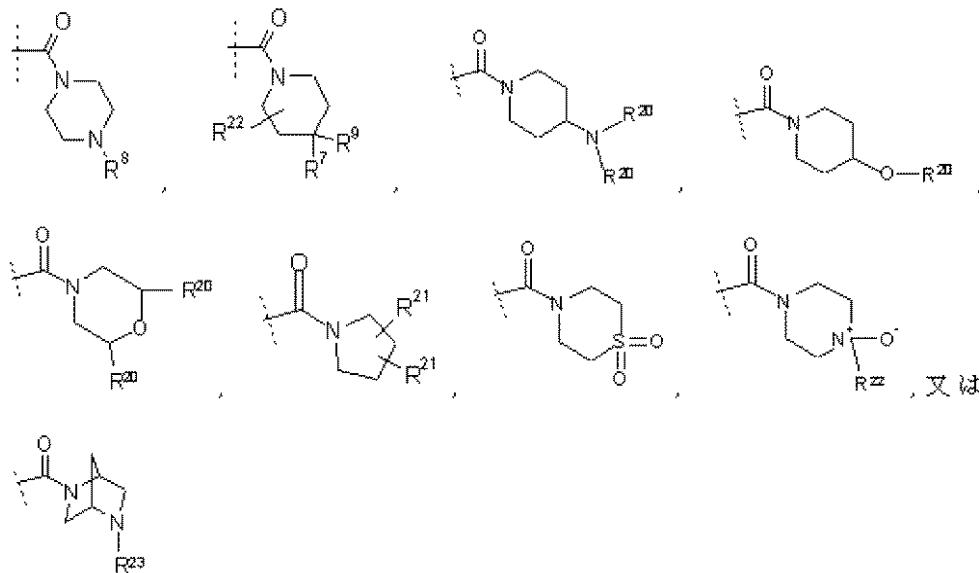
10

20

30

40

【化37】



10

であり、式中、点線は R^5 により示される位置への結合部位を表し、

R^6 は水素、ハロゲン、-CN又は- $(C_1 - C_4)$ アルキル（任意に1～3個のハロゲンで置換されてもよい）であり、

20

R^7 は水素、ハロゲン又は- $(C_1 - C_4)$ アルキル（任意に1～3個のハロゲンで置換されてもよい）であり、

R^8 は各々独立に、水素、- $(C_1 - C_6)$ アルキル（任意に1～3個のハロゲンで置換されてもよい）、

- $C(O)(C_1 - C_6)$ アルキル（任意に1～3個のハロゲンで置換されてもよい）

、
- $C(O)-(C_3 - C_8)$ シクロアルキル又は- $S(O_2)-(C_1 - C_3)$ アルキル（任意に1～3個のハロゲンで置換されてもよい）であり、

R^9 は水素又はハロゲンであり、

R^{20} は各々独立に、水素又は- $(C_1 - C_3)$ アルキル基（任意に1～3個のハロゲンで置換されてもよい）であり、

30

R^{21} は各々独立に、水素、ハロゲン又は- $(C_1 - C_3)$ アルキル（任意に1～3個のハロゲンで置換されてもよい）であり、

R^{22} は各々独立に、水素又は- $(C_1 - C_3)$ アルキル（任意に1～3個のハロゲンで置換されてもよい）であり、

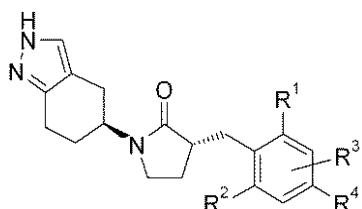
R^{23} は各々独立に、水素、- $(C_1 - C_3)$ アルキル又は- $C(O)O-(C_1 - C_4)$ アルキル基である。

【0018】

他の実施形態では、本発明は、式Ibの構造式で表される化合物、又はその薬理学的に許容できる塩の提供に関する。

40

【化38】



(Ib)

詳細には、式中、

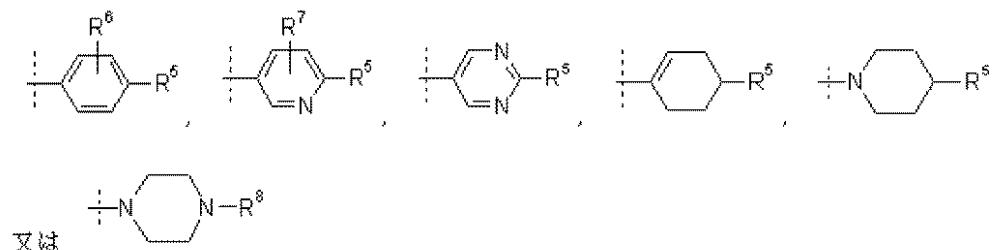
R^1 は塩素、フッ素又は臭素であり、 R^2 は塩素、フッ素又は臭素であり、 R^3 は水素

50

又はハロゲンであり、

R⁴ は

【化 3 9】



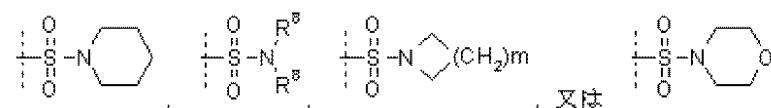
又は

10

であり、式中、点線は式 I b の R⁴ 位置への結合部位を表し、

R⁵ は - S O₂ - (C₁ - C₄) アルキル、

【化 4 0】



であり、式中、点線は R⁵ により示される位置への結合部位を表し、式中、m は 1、2 又は 3 であり、

20

R⁶ は水素、ハロゲン、- C N 又は - (C₁ - C₄) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい）であり、

R⁷ は水素、ハロゲン又は - (C₁ - C₄) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい）であり、

R⁸ は各々独立に、水素、- (C₁ - C₆) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい）、

- C (O) (C₁ - C₆) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい）

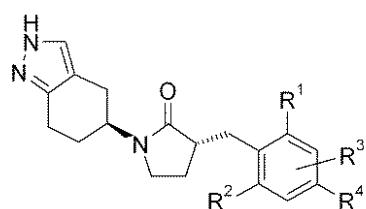
、
- C (O) - (C₃ - C₈) シクロアルキル又は - S (O₂) - (C₁ - C₃) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい）である。

30

【0019】

他の実施形態では、本発明は、式 I b の構造式で表される化合物、又はその薬理学的に許容できる塩の提供に関する。

【化 4 1】



40

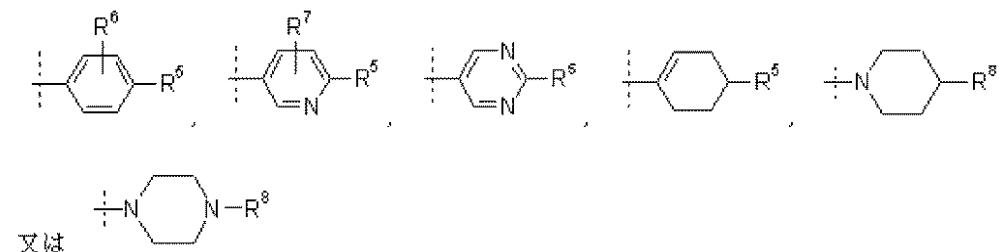
(I b)

詳細には、式中、

R¹ は塩素、フッ素又は臭素であり、R² は塩素、フッ素又は臭素であり、R³ は水素又はハロゲンであり、

R⁴ は

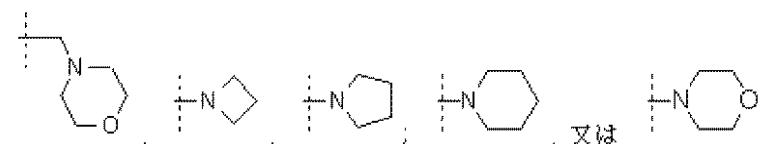
【化42】



であり、式中、点線は式I b の R⁴ 位置への結合部位を表し、

R⁵ は - N (R⁸) (R⁸) 、

【化43】



であり、式中、点線は R⁵ により示される位置への結合部位を表し、

R⁶ は水素、ハロゲン、 - CN 又は - (C₁ - C₄) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい) であり、

R⁷ は水素、ハロゲン又は - (C₁ - C₄) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい) であり、

R⁸ は各々独立に、水素、 - (C₁ - C₆) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい) 、

- C (O) (C₁ - C₆) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい) 、

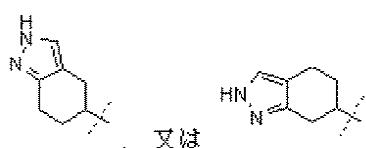
- C (O) - (C₃ - C₈) シクロアルキル又は - S (O₂) - (C₁ - C₃) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい) である。

【0020】

他の実施形態では、本発明は、式I a の構造式で表される化合物、又はその薬理学的に許容できる塩の提供に関する。詳細には、式中、

R⁰ は

【化44】



であり、式中、点線は式I a の R⁰ により示される位置への結合部位を表し、 R¹ は塩素であり、 R² は塩素であり、 R³ は水素であり、

R⁴ は

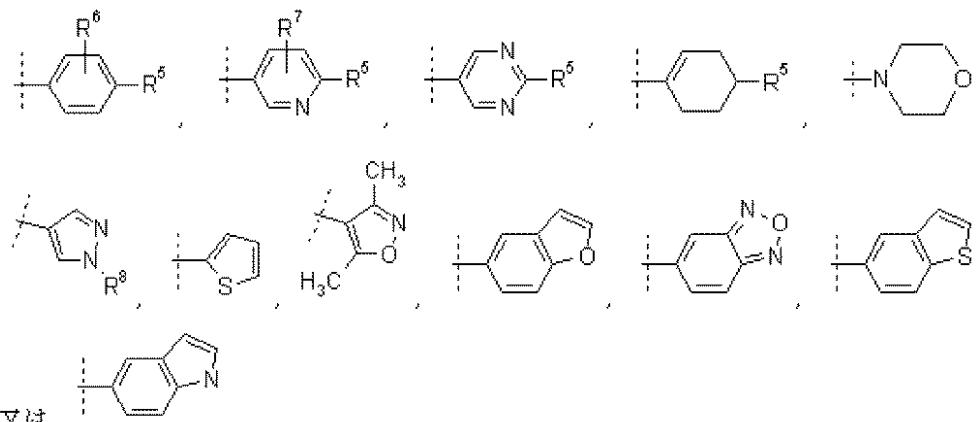
10

20

30

40

【化45】

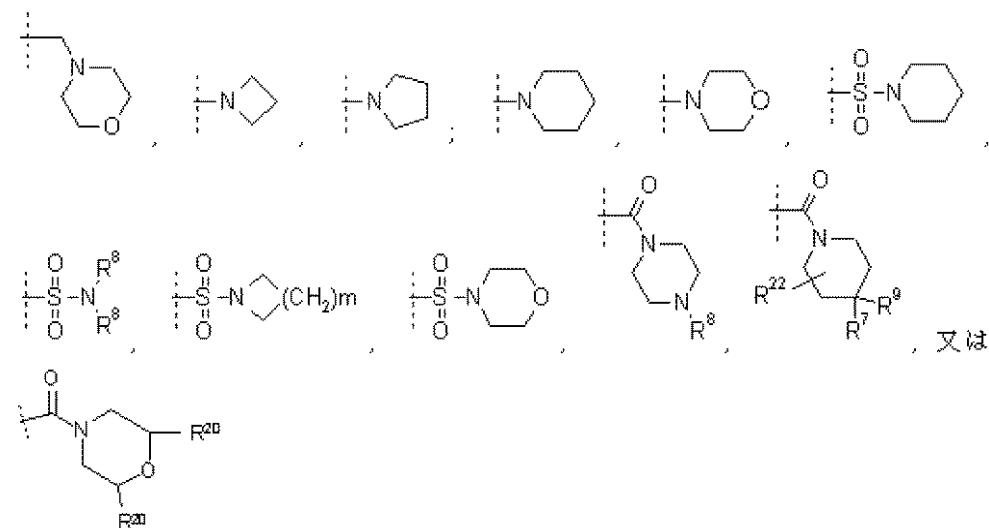


10

であり、式中、点線は式 I a の R⁴ 位置への結合部位を表し、

R⁵ は水素、塩素、フッ素、-CH₃、-CF₃、-O-CF₃、-SO₂-CH₃、-C(CH₃)₃、-CH(CH₃)₂、-O-CH(CH₃)₂、-C(O)O-CH₃、-N(-CH₃)(-CH₃)、

【化46】



20

であり、式中、点線は R⁵ により示される位置への結合部位を表し、

R⁶ は水素、塩素、フッ素、臭素、-CH₃ 又は -CF₃ であり、

R⁷ は水素、塩素、フッ素又は臭素であり、

R⁸ は、各々独立に、水素、-CH₃、-CH₂-CH₃、-C(CH₃)₃ 又は -CH(CH₃)₂ であり、

R⁹ は水素、又は塩素、フッ素若しくは臭素であり、

R²⁰ は各々独立に、水素又は -CH₃ であり、

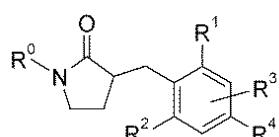
R²² は各々独立に水素である。

40

【0021】

他の実施形態では、本発明は、以下の構造式で表される化合物、又はその薬理学的に許容できる塩の提供に関する。

【化47】

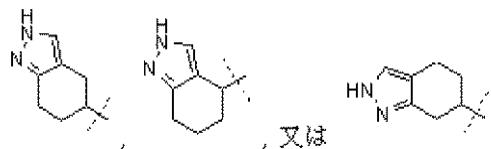


50

詳細には、式中、

R^0 は

【化 4 8】



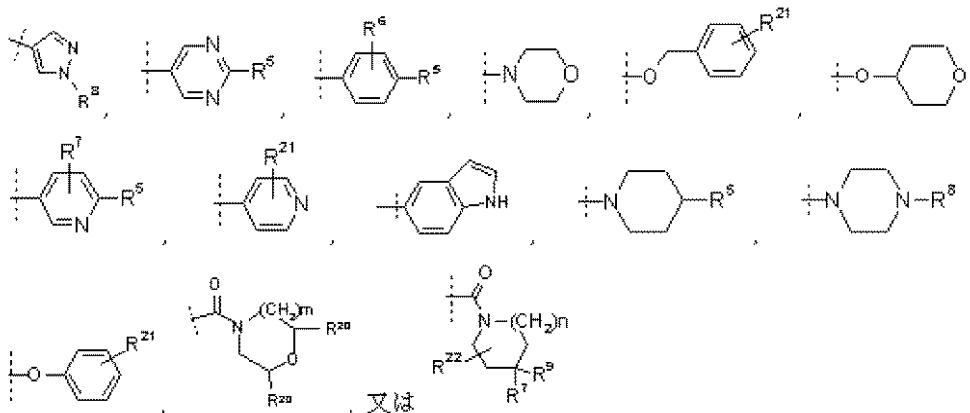
、又は

であり、式中、点線は R^0 位置への結合部位を表し、

R^1 は水素、-C1、-F 又は-CH₃ であり、 R^2 は-C1、-F 又は-CH₃ あり、 R^3 は水素又は-F であり、

R^4 は-OCH₃、-F、-Br、-Cl、-OH、-CF₃、-O-CH(CH₃)₂、-O-CH₂-C(O)NH₂、-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)、

【化 4 9】



10

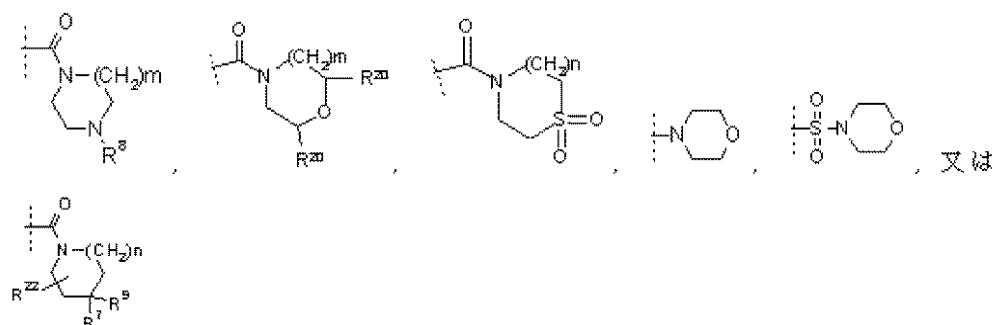
20

であり、

R^5 は水素、-C(O)-NH-シクロプロピル、-CN、-F、-OCF₃、-Cl、-CF₃、-O-CH(CH₃)₂、-CH₃、-C(O)OH、-N(R⁸)(R⁸)、-OH、-SO₂-CH₃、-フェニル(R²¹)(R²¹)、

30

【化 5 0】



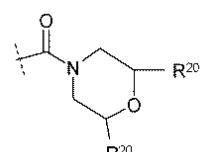
30

40

であり、式中、 m は 1 であり、 n は 1 であり、

R^6 は水素、-CN、-OCF₃、-OCH₃ 又は

【化 5 1】



であり、 R^7 は水素、-F 又は-Cl であり、

R^8 は水素、-CH₃、-SO₂-CH₃、-CF₃ 又は-C(O)-CH₃ であ

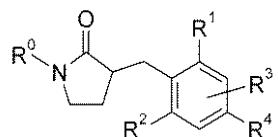
50

り、R⁹は水素又は-Fであり、R¹⁰は-C₂H₂CH(CH₃)₂であり、R¹¹は水素であり、R²⁰は水素であり、R²¹は-F又は水素であり、R²²は水素である。

【0022】

他の実施形態では、本発明は、以下の構造式で表される化合物、又はその薬理学的に許容できる塩の提供に関する。

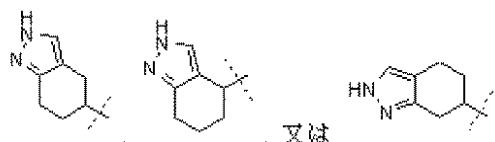
【化52】



10

詳細には、式中、R⁰は

【化53】



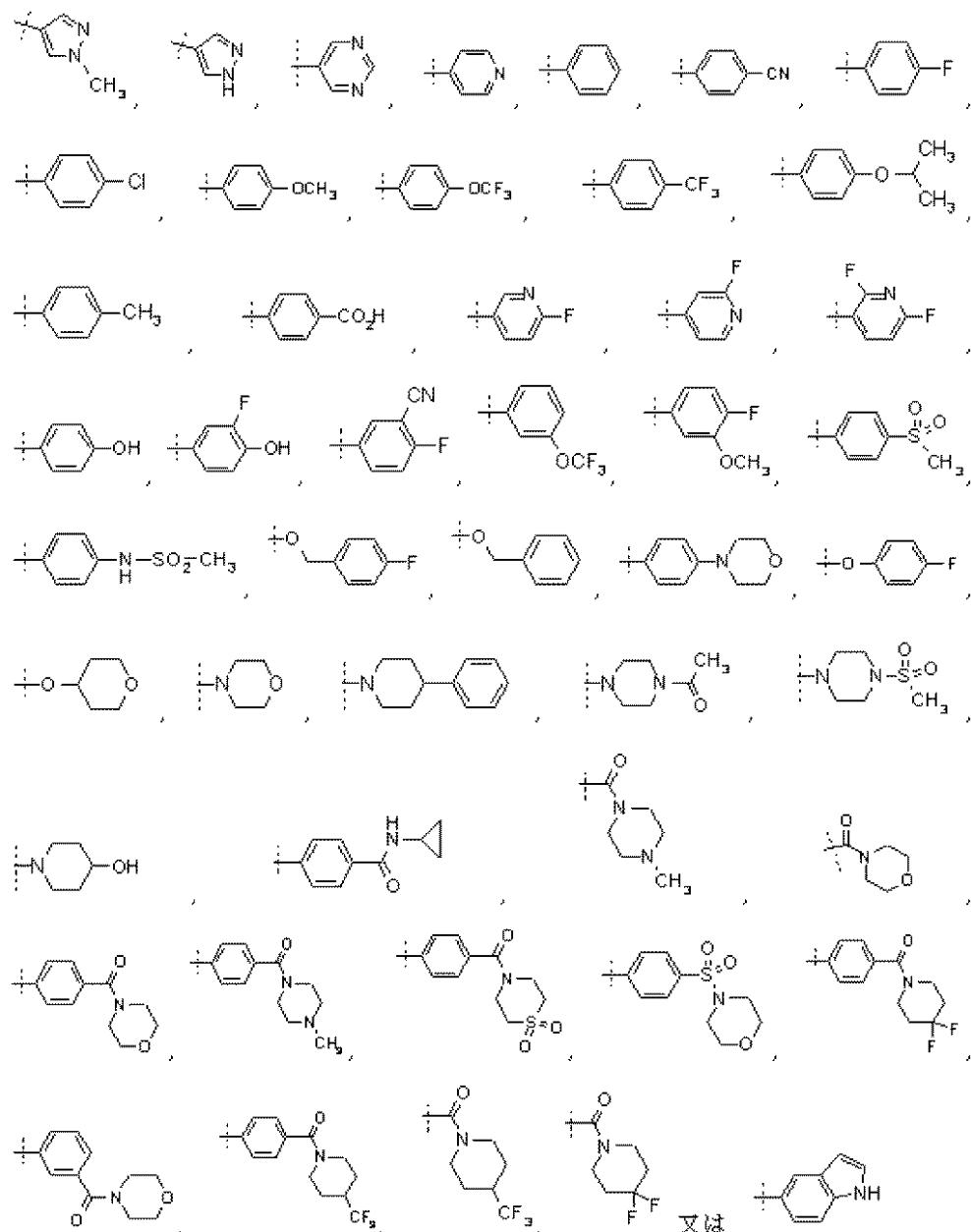
であり、式中、点線はR⁰位置への結合部位を表し、

20

R¹は水素、-Cl、-F又は-CH₃であり、R²は-Cl、-F又は-CH₃であり、R³は水素又は-Fであり、

R⁴は-OCH₃、-F、-Br、-Cl、-OH、-CF₃、-O-CH(CH₃)₂、-O-CH₂-C(O)-NH₂、-C(O)-NH-CH₂CH(CH₃)₂、

【化 5 4】



である。

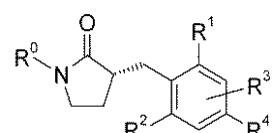
【 0 0 2 3 】

本発明の別の実施形態は、上記の実施形態を更に限定した形態の提供に関し、それは以下から選択される。具体的には、下記の各々の形態を各々独立に、上記の実施形態の各々と組み合わせてもよく、またかかる特定の組合せを選択し、かかる選択の際に可変部分を適宜調整することにより、更に限定された他の実施形態とすることができる。

【 0 0 2 4 】

本発明の好適な実施形態は、以下の構造式で表される。

【化 5 5】



式中、 R^0 は

10

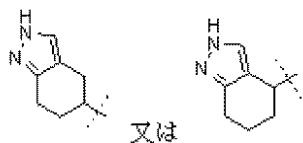
20

30

40

50

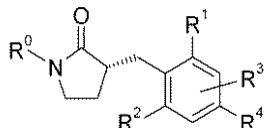
【化 5 6】



又は

である。本発明の好適な実施形態は、以下の構造式で表される。

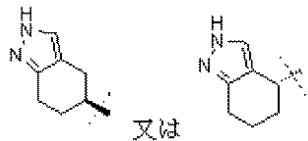
【化 5 7】



10

式中、R⁰は

【化 5 8】

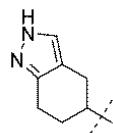


又は

20

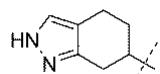
である。好ましくは、R⁰は

【化 5 9】



である。好ましくは、R⁰は

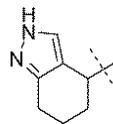
【化 6 0】



30

である。好ましくは、R⁰は

【化 6 1】



である。好ましくは、R¹はハロゲンである。好ましくは、R¹は-C H₃である。好ましくは、R¹は塩素、フッ素又は臭素である。好ましくは、R¹は塩素である。好ましくは、R¹はフッ素である。好ましくは、R¹は臭素である。好ましくは、R²はハロゲンである。好ましくは、R²は-C H₃である。好ましくは、R²は塩素、フッ素又は臭素である。好ましくは、R²は塩素である。好ましくは、R²はフッ素である。好ましくは、R²は臭素である。好ましくは、R¹は塩素であり、R²は塩素である。

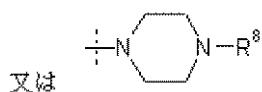
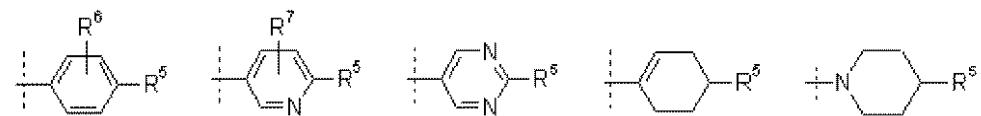
40

【0025】

好ましくは、R³は水素である。好ましくは、R³はハロゲンである。

好ましくは、R⁴は

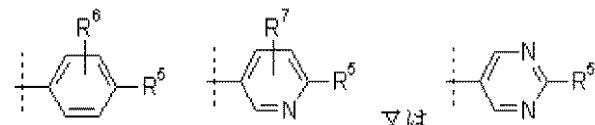
【化62】



である。好ましくは、R⁴は

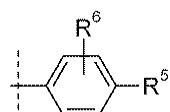
10

【化63】



である。好ましくは、R⁴は

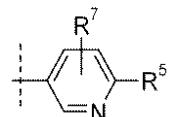
【化64】



20

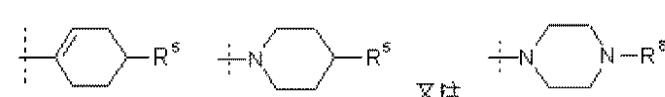
である。好ましくは、R⁴は

【化65】



である。好ましくは、R⁴は

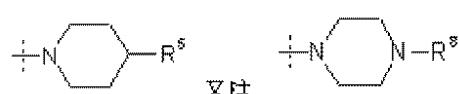
【化66】



30

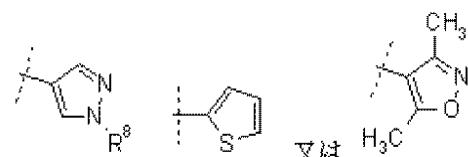
である。好ましくは、R⁴は

【化67】



である。好ましくは、R⁴は

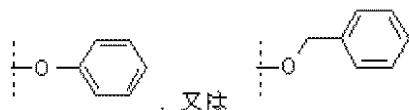
【化68】



40

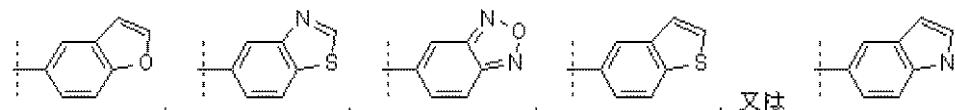
である。好ましくは、R⁴は

【化69】



である。好ましくは、R⁴は

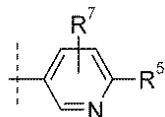
【化70】



10

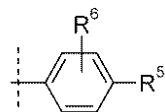
である。好ましくは、R⁴は

【化71】



であり、R⁷は水素である。好ましくは、R⁴は

【化72】



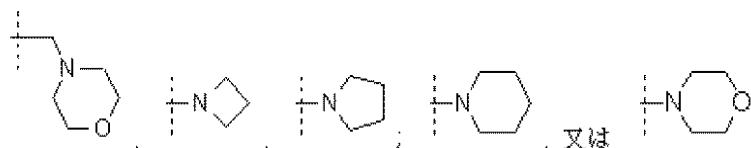
20

であり、R⁶は水素である。

【0026】

好ましくは、R⁵は-N(R⁸)(R⁸)、

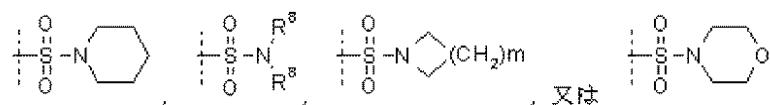
【化73】



30

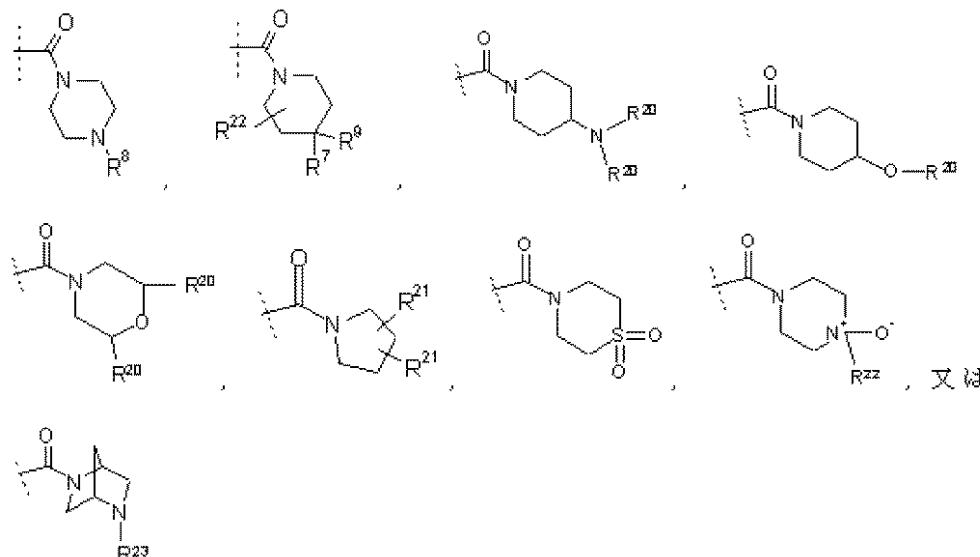
である。好ましくは、R⁵は-SO₂- (C₁-C₄)アルキル、

【化74】



である。好ましくは、R⁵は

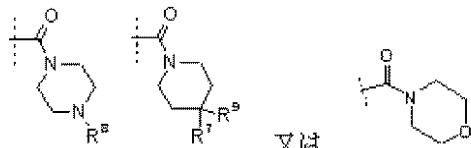
【化75】



10

である。好ましくは、R⁵は

【化76】



20

である。好ましくは、R⁵は塩素又はフッ素である。好ましくは、R⁵はフッ素である。

好ましくは、R⁶は水素である。好ましくは、R⁶はハロゲンである。好ましくは、R⁶は-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)である。好ましくは、R⁷は水素である。好ましくは、R⁷はハロゲン又は-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)である。好ましくは、R⁷はハロゲンである。好ましくは、R⁷は-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい)である。

30

【0027】

好ましくは、R⁸は各々独立に水素である。好ましくは、R⁸は各々独立に-(C₁-C₃)アルキルである。好ましくは、R⁸は各々独立に-CH₃である。好ましくは、R⁹は水素である。好ましくは、R⁹はハロゲンである。好ましくは、R⁷はフッ素であり、R⁹はフッ素である。

【0028】

本発明の好ましい実施形態では、式3-(3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オンである化合物、又はその薬理学的に許容できる塩の提供に関する。他の好ましい実施形態では、(3R)-3-[3,5-ジクロロ-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル]-1-[(5S)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-5-イル]-2-ピロリジノン、又はその薬理学的に許容できる塩の提供に関する。他の好ましい実施形態では、(3R)-3-(3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-4-イル)-ピロリジン-2-オン、又はその薬理学的に許容できる塩の提供に関する。本発明の別の実施形態は、本願明細書に記載の新規な中間体であって、11--HSD1の阻害に有用な、本願明細書に記載の式Iの化合物及びそれに関連する諸実施形態に係る化合物の調製用の中間体の提供に関する。本発明の別の実施形態は、本願明細書に記載されている新規な中間体の調製に関し、それらは(3R)-3-[3,5-ジクロロ-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メ

40

50

チル] - 1 - [(5S) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾル - 5 - イル] - 2 - ピロリジノン、又はその薬理学的に許容できる塩の調製に有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0029】

2型糖尿病患者では通常、罹患率及び早熟性の死亡率の増加につながる異常なグルコースホメオスタシス及び高血糖症の原因となる「インシュリン耐性」が進行する。異常なグルコースホメオスタシスは、肥満症、高血圧、並びに脂質、リポタンパク質及びアポリボタンパク質の代謝の変調を伴う。2型糖尿病患者では、心血管性の合併症（例えばアテローム性動脈硬化症、冠状心疾患、発作、末梢血管疾患、高血圧、腎症、神経病変及び網膜症）が発症する危険性が高い。したがって、グルコースホメオスタシス、脂質代謝、肥満症及び高血圧の治療的制御は、糖尿病の抑制及び治療において、重要である。インスリン抵抗性を有するが2型糖尿病を示さない多くの患者は「X症候群」又は「メタボリックシンドローム」に罹患する危険性が高い。メタボリックシンドロームは、腹部の肥満、高インスリン血症、高血圧症、低HDL、高VLDL、高血圧、アテローム性動脈硬化症、冠状心疾患及び慢性腎不全と共にインスリン抵抗性が示されるのが特徴である。これらの患者は、顕性の糖尿病が進行しているか否かに関わらず、上記の心血管性の合併症に罹患する危険性が高い。

10

【0030】

本発明の化合物は、11 - - HSD1を阻害することにより、11 - - HSD1の阻害が効果的である、広範囲にわたる症状及び障害の治療に有用である。これらの障害及び症状を、「糖尿病性障害」及び「メタボリックシンドローム障害」として本願明細書では定義する。当業者であれば、11 - - HSD1活性の、障害時における病態又は障害へのホメオスタシス応答との関連性から、「糖尿病性障害」及び「メタボリックシンドローム障害」を同定することが可能である。すなわち、当該化合物は、例えば「糖尿病性障害」及び「メタボリックシンドローム障害」の疾患、症状、関連する症候又は後遺症の予防、治療又は軽減にとり有用である。

20

【0031】

「糖尿病性障害」及び「メタボリックシンドローム障害」としては、限定されないが、糖尿病、1型糖尿病、2型糖尿病、高血糖、高インシュリン血症、細胞不全、第1段階応答の復元による細胞機能の改良、食事による高血糖、アポトーシス防止、障害性の絶食時グルコースレベル（IFG）、メタボリックシンドローム、低血糖、高／低カリウム血症、標準グルカゴンレベル、改良されたLDL/HDL比率、間食の減少、摂食障害、体重減少、多囊胞性卵巣症候群（PCOS）、糖尿病の結果としての肥満症、成人における不顕性自己免疫性糖尿病（LADA）、インスリン症、小島移植、小児糖尿病、妊娠糖尿病、糖尿病性の遅い合併症、ミクロノマクロアルブミン尿症、腎症、網膜症、神経病変、糖尿病性足潰瘍、グルカゴン投与による腸運動性の減少、短小腸症候群、制瀉、胃液分泌増加、血流減少、勃起障害、縁内障、手術後侵襲、虚血後の血流再灌流によって生じる器官・組織損傷の回復、虚血心障害、心臓機能不全、うつ血性心不全、発作、心筋梗塞、不整脈、早死、抗アポトーシス、癒傷、耐糖能異常（IGT）、インスリン抵抗症候群、メタボリックシンドローム、エックス症候群、高脂血症、異脂肪血症、過トリグリセリド血症、リポ蛋白過剩血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症などの動脈硬化、グルカゴノーマ、急性膵炎、循環器病、高血圧、心臓肥大症、胃腸障害、肥満症、肥満症の結果としての糖尿病、糖尿病性異脂肪血症などが挙げられる。すなわち、本発明はまた、「糖尿病性障害」及び「メタボリックシンドローム障害」の治療に伴う不必要的副作用の1つ以上を低減又は排除する、当該障害の治療方法の提供に関する。

30

【0032】

本発明は更に、11 - - HSD1活性の阻害、11 - - HSD1活性により媒介される哺乳類の細胞応答の阻害、哺乳類における糖血値の減少、過剰な11 - - HSD1活性から生じる疾患の治療、哺乳類における糖尿病及び他のメタボリックシンドローム障害の治療、並びに糖尿病、メタボリックシンドローム、肥満症、高血糖、アテローム性動

40

50

脈硬化症、虚血性心疾患、発作、神経病変の治療、及び損傷回復に使用するための、式Iの化合物若しくはその製薬塩、又は式Iの化合物若しくはその製薬塩並びに薬理学的に許容できる担体、希釈剤若しくは賦形剤を含有する医薬組成物の提供に関する。すなわち、本発明の方法には、式Iの化合物の予防的及び治療的投与が含まれる。

【0033】

本発明は更に、11-HSD1活性の阻害用薬剤の製造、11-HSD1活性により媒介される哺乳類の細胞応答の阻害用薬剤の製造、哺乳類における糖血値の抑制用薬剤の製造、過剰な11-HSD1活性から生じる疾患の治療用薬剤の製造、哺乳類における糖尿病及び他のメタボリックシンドローム障害の治療用薬剤の製造、並びに糖尿病、メタボリックシンドローム、肥満症、高血糖、アテローム性動脈硬化症、虚血性心疾患、発作、神経病変及び不良な損傷回復の治療用薬剤の製造への、式Iの化合物若しくはその製薬塩の使用方法の提供に関する。

10

【0034】

本発明は更に、哺乳類における過剰な11-HSD1活性から生じる疾患の治疗方法、哺乳類における11-HSD1活性の阻害方法、11-HSD1活性により媒介される哺乳類の細胞応答の阻害方法、哺乳類における糖血値の低減方法、哺乳類における糖尿病及び他のメタボリックシンドローム障害の治疗方法、並びに糖尿病、メタボリックシンドローム、肥満症、高血糖、アテローム性動脈硬化症、虚血性心疾患、発作、神経病変及び不良な損傷回復の治疗方法であって、かかる治療を必要とする哺乳類に、11-HSD1活性の阻害に十分な量の、式Iの化合物若しくはその薬理学的に許容できる塩、又は式Iの化合物若しくはその製薬塩、並びに薬理学的に許容できる担体、希釈剤若しくは添加剤を含んでなる医薬組成物を投与することを含んでなる前記方法の提供に関する。

20

【0035】

本発明は更に、式Iの化合物若しくはその製薬塩、並びに薬理学的に許容できる担体、希釈剤若しくは添加剤を含んでなる医薬組成物であって、11-HSD1活性の阻害、11-HSD1活性により媒介される細胞応答の阻害、哺乳類における糖血値の減少、哺乳類における糖尿病及び他のメタボリックシンドローム障害の治療、並びに糖尿病、メタボリックシンドローム、肥満症、高血糖、アテローム性動脈硬化症、虚血性心疾患、発作、神経病変及び不良な損傷回復の予防又は治療用に調製された、前記医薬組成物の提供に関する。

30

【0036】

本発明の更なる態様では、本発明の化合物は、更なる1つ以上の活性物質と適切な比率で組み合わされて投与される。かかる更なる活性物質は、例えば抗糖尿病剤、抗肥満症剤、降圧剤、糖尿病に起因若しくは関連する合併症の治療剤、並びに肥満症に起因若しくは関連する合併症及び障害の治療剤から選択されてもよい。以下のリストにおいて、かかる組合せの幾つかのグループを列挙する。以下に名称を列挙する各々の薬剤を、同様に名称を列挙する他の薬剤と混合して、更なる組合せを提供してもよいことが理解されよう。

【0037】

すなわち、本発明の別の実施形態では、本発明の化合物を、1つ以上の抗糖尿病剤との組み合わせで投与してもよい。

40

【0038】

好適な抗糖尿病剤としては、インシュリン、インシュリンアナログ及び誘導体（欧州特許出願公開第792290号（Novo Nordisk A/S）に記載の例えばNB²⁹-テトラデカノイル・デス（B30）ヒトインスリン、欧州特許出願公開第214826号及び第705275号（Novo Nordisk A/S）に記載の例えばAsp^{B28}ヒトインスリン、米国特許第5504188号（イーライ・リリー）に記載の例えばLys^{B28}Pro^{B29}ヒトインスリン、欧州特許出願公開第368187号、アベンティス）に記載の例えばLantus、登録商標、GLP-1及びGLP-1誘導体（例えば国際公開第98/08871号（Novo Nordisk A/S）に記載

50

のもの)、並びに経口投与において、有効な血糖降下剤が挙げられる。

【0039】

経口投与で有効な血糖降下剤としては、以下のものが包含される:イミダゾリン、スルホニルウレア、ビグアニド、メグリチニド、オキサジアゾリジンジオン、チアゾリジンジオン、インシュリン増感剤、インシュリン分泌促進物質(例えばグリメピリド)、-グルコシダーゼ阻害剤、及び-細胞のATP依存性カリウムチャネルに作用する物質(例えば国際公開第97/26265号、国際公開第99/03861号及び国際公開第00/37474号(Novo Nordisk A/S)(本明細書に援用される)において開示されるようなカリウムチャネル開放物質、又はミチグリニド、又はカリウムチャネルプロッカー(例えばBTS-67582)、ナテグリニド、グリカゴン拮抗剤(例えば国際公開第99/01423号及び第00/39088号で開示される)(Novo Nordisk A/S及びAgouron Pharmaceuticals, Inc.)、GLP-1アンタゴニスト、DPP-IV(ジペプチジルペプチダーゼ-IV)阻害剤、PTPアーゼ(チロシンホスファターゼ)阻害剤、糖新生及び/又は糖原分解の刺激に関係する肝酵素阻害剤、グルコース取り込み調節因子、グルコキナーゼ(GK)の活性剤(例えば、国際公開第00/58293号、国際公開第01/44216号、国際公開第01/83465号、国際公開第01/83478号、国際公開第01/85706号、国際公開第01/85707号及び国際公開第02/08209号(Hoffmann-La Roche社)に開示されるもの、又は国際公開第03/00262号、国際公開第03/00267号及び国際公開第03/15774号(AstraZeneca社)において開示されるもの)、GSK-3(グリコゲン合成酵素キナーゼ-3)阻害剤、HMG CoA阻害剤(スタチン)などの抗脂質物質などの脂質代謝調節化合物、摂食を低下させる化合物、PPAR-、PPAR-及びPPAR-サブタイプを含むPPAR(ペルオキシソーム増殖剤で活性化する受容体)リガンド及びRXR(レチノイドX受容体)アゴニスト(例えばALRT-268、LG-1268又はLG-1069)。

【0040】

もう1つの実施形態では、本発明の化合物はインスリン又はNB29-テトラデカノイル-デス(B30)ヒトイインスリン、Asp^{B28}ヒトイインスリン、Lys^{B28}Pro^{B29}ヒトイインスリン、Lantus(登録商標)などのインスリンアナログ又は誘導体、又はこれらの1つ又はそれ以上からなる混合製剤と併用して投与される。

【0041】

本発明の更なる実施形態では、本発明の化合物はグリベンクラミド、グリビジド、トルブタマイド、クロロパミデム、トラザミド、グリメピリド、グリカジド及びグリブリドなどのスルホニル尿素と併用して投与される。

【0042】

本発明の他の実施形態では、本発明の化合物はビグアニド例えばメトルミンと併用して投与される。

【0043】

本発明の更に他の実施形態では、本発明の化合物はメグリチニド例えばレパグリニド又はナテグリニドと併用して投与される。

【0044】

本発明の更に別の実施形態では、本発明の化合物はチアゾリジンジオンインスリン抵抗性改善薬例えばトログリタゾン、シグリタゾン、ピオリタゾン、ロシグリタゾン、イサグリタゾン、ダルグリタゾン、エングリタゾン、CS-011/C1-1037又はT174又は国際公開第97/41097号パンフレット、国際公開第97/41119号パンフレット、国際公開第97/41120号パンフレット、国際公開第00/41121号パンフレット及び国際公開第98/45292号パンフレット(Dr. Reddy's Research Foundation)に開示された化合物と併用して投与される。

10

20

30

40

50

【0045】

本発明の更に他の実施形態では、本発明の化合物は、例えばG I 2 6 2 5 7 0、Y M - 4 4 0、M C C - 5 5 5、J T T - 5 0 1、A R 水素 0 3 9 2 4 2、K R P - 1 9 7、G W - 4 0 9 5 4 4、C R E - 1 6 3 3 6、A R 水素 0 4 9 0 2 0、L Y 5 1 0 9 2 9、L Y 5 1 0 9 2 9、M B X - 1 0 2、C L X - 0 9 4 0、G W - 5 0 1 5 1 6などのインスリン抵抗性改善薬と、又はラガグリタザール(N N 6 2 2又は(-)D R F 2 7 2 5)(Dr. Reddy's Research Foundation)などの国際公開第99/19313号パンフレット、国際公開第00/50414号パンフレット、国際公開第00/63191号パンフレット、国際公開第00/63192号パンフレット、国際公開第00/63193号パンフレットなどに開示される、及び国際公開第00/23425号パンフレット、国際公開第00/23415号パンフレット、国際公開第00/23451号パンフレット、国際公開第00/23445号パンフレット、国際公開第00/23417号パンフレット、国際公開第00/23416号パンフレット、国際公開第00/63153号パンフレット、国際公開第00/63196号パンフレット、国際公開第00/63209号パンフレット、国際公開第00/63190号パンフレット及び国際公開第00/63189号パンフレット(Novo Nordisk A/S)に開示される化合物と併用して投与してもよい。

【0046】

本発明の更なる実施形態では、本発明の化合物は-グルコシダーゼ阻害剤、例えばボグリボース、エミグリテート、ミグリトール又はアカルボースと併用して投与される。

【0047】

本発明の他の実施形態では、本発明の化合物は-細胞のA T P - 依存性のカリウムチャネルに作用する薬剤、例えばトルブタマイド、グリベンクラミド、グリピジド、グリカジド、B T S - 6 7 5 8 2又はレパグリニドと併用して投与される。

【0048】

本発明の更に他の実施形態では、ナテグリニドと併用して本発明の化合物を投与してもよい。

【0049】

本発明の更に他の実施形態では、本発明の化合物は抗脂血薬又は抗高脂血薬、例えばコレステラミン、コレステチポル、クロフィブレート、ゲムフィブロジル、ロバスタチン、プラバスタチン、シムバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、プロブコル、デキストロチロキシン、フェノフィブレート又はアトロバスチンと併用して投与される。

【0050】

本発明の更に他の実施形態では、本発明の化合物は食物摂取を低下させる化合物と併用して投与される。

【0051】

本発明の他の実施形態では、本発明の化合物は一種以上の上記化合物と併用して、例えば、メトホルミンとグリブライドなどのスルホニル尿素、スルホニル尿素とアカルボース、ナテグリニドとメトホルミン、レパグリニドとメトホルミン、アカルボースとメトホルミン、スルホニル尿素、メトホルミンとトログリタゾン、インスリンとスルホニル尿素、インスリンとメトホルミン、インスリン、メトホルミン及びスルホニル尿素、インスリンとトログリタゾン、インスリンとロバスタチン等と併用して投与される。

【0052】

本願明細書における化合物の説明に使用される用語は、それらの通常の意味を有する。

【0053】

本発明の用語「(C₁ - C₃)アルキル」、「(C₁ - C₄)アルキル」又は「(C₁ - C₆)アルキル」は、示された炭素原子数の直鎖又は分岐鎖状の飽和脂肪族基(例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチルなど)を指す。用語「(C₁ - C₆)アルコキシ」は、酸素原子を介して結合したC₁ - C₆アルキル基を指し、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イ

10

20

30

40

50

ソプロポキシ基などが含まれる。「ハロゲン」という用語はフッ素、塩素、臭素及びヨウ素のことを指す。用語「(C₃ - C₈)シクロアルキル」は、3 ~ 8個の炭素原子数(通常3 ~ 7個の炭素原子数)の飽和若しくは部分的に飽和した炭素環式化合物のことを指す。(C₃ - C₈)シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル基などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0054】

本明細書で用いられる「任意に置換されてもよい」又は「任意の置換基」という用語は、対象となる基が、非置換でもよく、又は1つ以上の特定の置換基で置換されてもよいことを意味する。その対象となる基が複数の置換基で置換されるとき、それらの置換基は同じでもよく、異なってもよい。更に、用語「独立に」、「独立に...である」及び「独立に...から選択される」とは、対象となる基が同じでもよく、あるいは異なってもよいことを意味する。本願明細書で定義される具体的な用語は構造式中で複数回用いられてもよく、また各々の用語は各々の出現の際に個別的に定義されるものとする。

10

【0055】

例えはモルモット、イヌ、ネコ、ネズミ、マウス、ハムスター及び靈長類(ヒトを含む)は、本発明の用語「患者」の範囲内に含まれるものと理解される。好適な患者はヒトである。「患者」という用語には家畜が含まれる。家畜は食糧生産のために飼育される動物である。乳牛、種牛、雌牛、去勢ウシ、ヒツジ、バッファロ、バイソン、ヤギ及びアンテロープのようないわゆる反芻動物が、家畜の例として挙げられる。家畜の他の例としては、ブタ及び鳥(家禽)(例えは鶏、カモ、シチメンチョウ及びガチョウ)などが挙げられる。治療対象となる患者は、好ましくは哺乳類(特にヒト)である。

20

【0056】

本明細書に用いられる用語「治療」、「処置する」及び「治療する」はそれらの一般的に容認される意味を包含し、即ち、特定の症状又は病気の発現及び進行のリスクを予防・減少し、本明細書に記載の病気、疾患又は病理的状態の進行又は重症化を防止、阻害、抑制、緩和、改善、緩慢化、停止、遅延又は逆転させ、予防し、及び/又は現存する症状を治療するための、患者の管理及び看護を含み、例えは症状又は合併症の緩和又は軽減、又はその病気、疾患又は病理的状態の治癒又は排除を包含する。本発明の方法は、必要に応じて、医学的な治療及び/又は予防的治療の両方を含んでなる。

30

【0057】

本発明の用語「治療上有効量」とは、本願明細書に記載の様々な病的状態の症候を緩和するのに十分な、本発明の化合物の量を意味する。本発明により投与される化合物の具体的な投与量は、当然ながら、例えは投与される化合物、投与経路、患者健康状態及び治療対象の病的状態などの、個別的な状態を取り巻く具体的な状況を考慮して決定される。

【0058】

「組成物」とは医薬組成物を意味し、1つ以上の式Iの化合物を含有する1つ以上の主成分と、担体を構成する1つ以上の不活性成分を含んでなる医薬製剤が含まれる。したがって、本発明の医薬組成物には、本発明の化合物と、薬理学的に許容できる担体とを混ぜることにより調製されるあらゆる組成物が含まれる。

40

【0059】

「実質的に純粋な」という用語は、所望の結晶形態の化合物を約90%超、好ましくは所望の結晶形態の化合物を約95%超含有する、純粋な結晶形態の状態のことを指す。

【0060】

用語「適切な溶媒」とは、反応物質を十分に溶解させ、進行中の反応に影響を与えず、所望の反応のための媒体を提供する、あらゆる溶媒又は溶媒の混合物のことを指す。

【0061】

用語「ユニットドーズの形態」とは被験者及び他の非ヒト動物に対する単位の薬用量として適切な物理的に個別の単位を意味し、各単位は適当な医薬担体との組み合わせで所望の治療効果を生じると計算された活性物質の所定量を含有する。

50

【0062】

本発明の化合物は1つ以上のキラル中心を有してもよく、種々の立体配座を有してもよい。本発明の化合物は、これらのキラル中心の結果として、ラセミ化合物として存在してもよく、個々の鏡像異性体若しくは鏡像異性体の混合物として存在してもよく、あるいはジアステレオマー若しくはジアステレオマー混合物として存在してもよい。全てのかかるラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー及び混合物は、純粋であっても、部分的に精製されても、未精製の混合物であっても、本発明の範囲内に包含される。本願明細書において、提供される例において、キラル中心又は周知の立体配座中心を含有する分子を示すときは、その立体化学を、化合物名と分子の構造表示を用いて示すものとする。立体化学が不明若しくは未定義である場合、その立体化学は化合物名又は分子の構造表では示さない。本発明の実施形態には、本願明細書において、提供される実施例が含有され、その実施例においては1つのキラル若しくは立体配座の形又はその塩のみが記載されているが、当然ながら、本発明の別の実施形態には他の全ての立体異性体及び/又構造異性体、並びにその薬理学的に許容できる塩が包含される。これらの実施形態には、あらゆる単離された鏡像異性体、ジアステレオマー、及び/又はこれらの構造異性体、並びに複数の形を含んでいるいかなる混合物も包含される。

10

【0063】

更に、分子中に、二重結合、完全若しくは部分的に飽和した環系、又は回転が制限された1以上の不斉中心又は結合が存在するとき、ジアステレオマーが形成されうる。本発明では、単離された、純粋な、部分的に精製されたジアステレオマー又はそれらの混合物としてのいかなるジアステレオマーであってもよく、本発明の範囲内に包含されることに留意すべきである。更にまた、本発明の化合物の幾つかは異なる互変異性体の形として存在してもよく、当該化合物がとることができるいかなる互変異性体の形態も本発明の範囲内に包含されることに留意すべきである。

20

【0064】

本明細書で用いられる用語「鏡像異性体富化」は、一方の鏡像異性体の量の、他方の鏡像異性体と比較しての増大を指す。達成された鏡像異性体富化を表現する簡便な方法は、鏡像異性体過剰率の概念、すなわち「ee」の概念であって、以下の式を用いて表される。

【数1】

30

$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

式中、 E^1 は第1の鏡像異性体の量であり、 E^2 は第2の鏡像異性体の量である。すなわち、二つの鏡像異性体の最初の比がラセミ体混合物のように50:50であり、かつ、70:30の最終比を生じさせるのに十分な鏡像異性体富化がなされた場合、第1の鏡像異性体に関する上記ee(鏡像異性体過剰率)は40%である。しかしながら、最終比が90:10である場合、第1の鏡像異性体に関する上記ee(鏡像異性体過剰率)は80%である。90%を超えるeeが好ましく、95%を超えるeeが最も好ましく、99%を超えるeeが特に最も好ましい。鏡像異性体富化は当業者によりキラルカラムによるガスクロマトグラフィ又は高性能液体クロマトグラフィなどの標準の技法及び方法を使用して容易に決定される。鏡像異性体対の分離実施に必要な適切なキラルカラム、溶出液及び条件の選択は、当業者にとって公知である。更に、式Iの化合物の特異的な立体異性体及び鏡像異性体は当業者によって、J. J. Jacquesら、「Enantiomers, Racemates, and Resolutions」John Wiley and Sons, Inc., 1981、及びE. L. ElielとS. H. Wilen, 「Stereochimistry of Organic Compounds」(Wiley-Interscience 1994)、並びに1998年4月29日発行の欧州特許出願公開第838448号明細書に開示されたような周知の技法及び分離法を利用し

40

50

て調製できる。分離の例としては、再結晶技法又はキラルクロマトグラフィーが挙げられる。

【0065】

式Iの化合物は種々の手順により当該技術の当業者により調製できるが、その幾つかに關して、以下に記載の手順及び反応式において、示すこととする。式Iの化合物の生成必要な具体的な工程の順序は、合成しようとする具体的な化合物、出発物質及び置換基の相対的反応性などにより変化する。試薬又は出発物質は当業者であれば容易に入手でき、市販品でない材料の場合には、当業者に公知の通常用いられる標準的な工程に従い、下記の種々の工程及び反応式に沿って容易に合成できる。

【0066】

以下の反応式、調製、実施例及び手順は本発明の実施をより詳細に説明するために提供されるものに過ぎず、本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない。当業者であれば、本発明の技術思想と範囲から逸脱することなく多様な改善を実施できることを認識するであろう。本明細書で言及される全ての刊行物は、本発明が属する分野の当業者のレベルを示す。

【0067】

反応式、調製、実施例及び手順における最適反応時間は、反応の進行を通常のクロマトグラフィによりモニターすることにより決定できる。更に、本発明の化学反応は、アルゴン又は窒素などの不活性雰囲気下で実施することが好ましい。溶媒の選択は、その使用する溶媒が進行中の反応に不活性で、かつ反応物質を十分に可溶化して所望の反応を実施するものである限り、通常問題とはならない。化合物は、その後の反応に供する前に分離・精製することが好ましい。化合物形成反応の間に反応溶液から化合物を析出させ、濾過して回収してもよいし、あるいは反応溶媒を抽出、蒸発又は流出させて除去してもよい。中間体及び式Iの最終産物は、必要に応じ、再結晶又はシリカゲル又はアルミナなどの固体支持体上のクロマトグラフィ等、通常の方法で更に精製してもよい。

【0068】

熟練した当業者は全ての置換基が全ての反応条件と適合するわけではないことを認識する。これらの化合物は合成の際、公知の方法により適切なタイミングで保護又は修飾してもよい。

【0069】

本明細書の反応式、調製、実施例及び工程に用いられる用語並びに略語は、特に指示されない限り通常の意味を有する。例えば、本願明細書では以下の用語はそれぞれ以下の意味を有する。「p s i」は平方インチ当たりのポンド（圧力）を指す。「TLC」は薄層クロマトグラフィを指す。「HPLC」は高速液体クロマトグラフィを指す。「R_f」は保持係数を指す。「R_t」は滞留時間を指す。「」はテトラメチルシランからのppmダウンフィールドを指す。「MS」は質量分析を指す。「MS(ES)」は電子スプレー質量分析を指す。測定された分子量は、特に明記しない限り[M+H]のことを指す。“MS(APCI)は気圧化学イオン化法のことを指す。「UV」は紫外線分光測定法を指す。「¹H NMR」は陽子核磁気共鳴分光測定法を指す。「LCMS」は液体クロマトグラフィ-質量分析のことを指す。「GC/MS」はガスクロマトグラフィ/質量分析のことを指す。「IR」は赤外線スペクトロメトリのことを指し、IRスペクトラムとして列挙される最大吸収は対象となる部分のみを示し、全ての最大吸収を観察したものではない。「RT」は室温のことを指す。

【0070】

「THF」はテトラヒドロフランのことを指す。「LAH」は水素化アルミニウムリチウムのことを指す。「LDA」はリチウムジイソプロピルアミドのことを指す。「DMSO」はジメチルスルホキシドのことを指す。「DMF」はジメチルホルムアミドのことを指す。「HCl」とは塩酸のことを指す。「EtOAc」は酢酸エチルのことを指す。「Pd-C」はパラジウム/炭素のことを指す。「DCM」はジクロロメタンのことを指す。「DMP」はジメチルアミノピリジンのことを指す。「LiHMDS」はリチウムへ

10

20

30

40

50

キサメチルジシリザンのことを指す。「TFA」はトリフルオロ酢酸のことを指す。「EDAC」はN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸のことを指す。「HOBt」は1-ヒドロキシベンゾトリアゾールのことを指す。「Bn-9-BBN」はベンジル-9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンのことを指す。「Pd(dppf)Cl₂」は、[1,1']-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン)ジクロロパラジウム(II)のことを指す。「EDCI」はN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸のことを指す。「DBU」は1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7のことを指す。「TBSCL」はtert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチルクロリドのことを指す。「NBS」はN-ブロモスクニミドのことを指す。「TsoH」はp-トルエンスルホン酸のことを指す。「DCE」はジクロロエタンのことを指す。「DAST」は三フッ化(ジエチルアミノ)硫黄のことを指す。「EA/H」は酢酸エチル/ヘキサン混合物のことを指す。「Pd₂(dba)₃」はビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウムのことを指す。「BINAP」は2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ-1,1'-ビナフタレン)のことを指す。「NMP」はN-メチルピロリジンのことを指す。「TMSCN」はトリメチルシリルシアニドのことを指す。「TBAF」はテトラブチルアンモニウムフルオライドのことを指す。「Tf₂O」はトリフルオロメタンスルホン酸無水物のことを指す。「TBSO」はtert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシのことを指す。「OTf」はトリフルオロメタンスルホネートのことを指す。「MeTi(Oi-Pr)₃」はトリイソプロポキシメチルチタンのことを指す。「BBr₃」は三臭化ホウ素のことを指す。「PBr₃」は三臭化リンのことを指す。「Pd(PPh₃)₄」はテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)のことを指す。「OAc」はアセテートのことを指す。「DME」はジメチルエタンのことを指す。「Et₂O」はジエチルエーテルのことを指す。「(Ph₃P)₄Pd」はテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)のことを指す。「DMFDMA」はN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールのことを指す。「Et₃N」はトリエチルアミンのことを指す。「tBu」はt-ブチルのことを指す。「DIP EA」はジイソプロピルエチルアミンのことを指す。「EDC」は-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸のことを指す。「HOAc」は酢酸のことを指す。「boc」はt-ブトキシカルボニルのことを指す。構造式中、「Ph」はフェニル基のことを指し、「Me」はメチル基のことを指し、「Et」はエチル基のことを指し、「Bn」はベンジル基のことを指し、「MeOH」はメタノールのことを指し、「OTf」はトリフルオロメタンスルホネートのことを指し、「TIPSO」はトリイソプロピルシラニルオキシ基のことを指し、「TBSO」はtert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ基のことを指し、「NaBH(OAc)₃」はナトリウムトリアセトキシボロハイドライドのことを指し、「[Ir(cod)Cl]₂」はジ-クロロビス((1,2,5,6-eta)-1,5-シクロオクタジエン)ジイリジウムのことを指す。

【0071】

本明細書に記載する実施例は本発明を例示するものであり、請求項に記載された本発明の範囲を限定することを目的とするものではない。調製例及び実施例では、MDL Information Systems社製のChemDraw UltraのAutonom 2.2又はMDL ISIS/Draw Version 2.5 SP1のAutonom 2000を使用するか、又はChemical Abstracts Servicesを利用することにより命名した。

【0072】

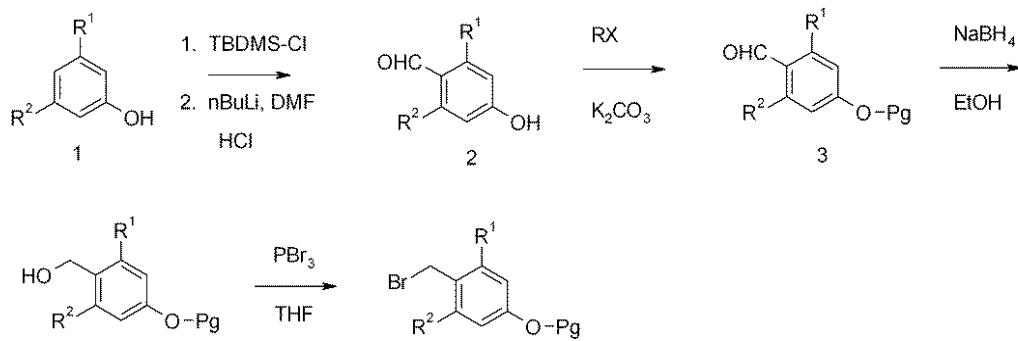
Varian INOVA 400MHzスペクトロメータを用い、¹H NMRスペクトル(溶媒中)を得た。Mass Spectrometer(Agilent MSD SL)を備えたAgilent HP1100計測器を用いてLCMSを実施した。Waters Xterra C18(2.1×50mm、3.5ミクロン)を固定相として用い、標準的な方法として、5-100%のアセトニトリル/メタノール(50:50)の勾配(0.2%のギ酸アンモニウムを含有)で3.5分間処理し、更に50の力

ラム温度で0.5分間、100%のB液で1.0mL/分の流速で処理する方法を用いた。他の標準的な方法として、5-100%のアセトニトリル/メタノール(50:50)の勾配(0.2%のギ酸アンモニウムを含有)で7分間処理し、更に50のカラム温度で1分間、100%のB液で1.0mL/分の流速で処理する方法を用いた。Agile MSD(ループマシン)を経た更なるMS分析は、標準的なフロー注入分析(FIA)であり、カラムを用いず、0.5mL/分の流速で、80%のMeOH(6.5mMの酢酸アンモニウムを含有)で、30秒のラン時間で処理することにより実施した。

【0073】

反応式A

【化77】



10

20

反応式Aにおいて、任意に置換されたフェノール(1)を、例えばTBSCLで保護し、更にアルデヒド(2)に変換した。化合物2を、保護基(Pg)及び離脱基(Lg)を有する化合物と反応させてエーテル化合物3を得た。Pgは-CH₃又は-CH₂-フェニルであってもよく、Lgはメシレート又はハロであってもよい。好ましくは、Lg-Pg化合物はI-CH₃又はBr-CH₂-フェニルである。アルデヒドを還元してアルコール(4)を形成させ、更に化合物5に変換した。好ましくは、化合物4をPBr₃でハロゲン化し、2-ブロモメチル化合物を得た。

【0074】

式Iの化合物及びその他の化合物の保護及び脱保護は、当業者に公知であり、文献にも記載されている(例えば、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley and Sons Inc., 1999を参照)。

30

【実施例】

【0075】

調製1:

tert-ブチル-(3,5-ジクロロ-フェノキシ)-ジメチル-シラン

3Lのジメチルホルムアミド中に3,5-ジクロロフェノール(1kg、6.13mol)を溶解させ、0に冷却した。イミダゾール(918.74g、6.75mol)、tert-ブチルジメチルシリルクロライド(1017.13g、6.75mol)を添加した。室温に混合物を加温し、15分間攪拌した。水(6L)中に注ぎ、エーテル(4L)で抽出した。水で2回、10%の塩化リチウム水溶液、更に塩水で有機層を洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過し、真空下で濃縮し、油状物135gを得た。

40

【0076】

調製2:

2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド

4Lの無水テトラヒドロフラン中にtert-ブチル-(3,5-ジクロロフェノキシ)-ジメチル-シラン(425g、1.5mol)を溶解させ、-68に冷却した。-68で~1.75時間にわたり、徐々に1.1当量のsec-ブチルリチウム(103.1g、1.61mol)を添加した。添加終了後、反応液を-70で30分間攪拌した。ジメチルホルムアミド(168.5g、2.3mol)を添加し、反応液を-70

50

で1時間攪拌した。1Mの塩酸水溶液(3.5L)を添加し、反応液を室温に加温した。

【0077】

反応混合物をエーテル(5L)に注入し、水、更に塩水で洗浄した。硫酸ナトリウム上で乾燥させ、橙色固体となるまで真空濃縮した。冷却したジクロロメタンでリーンして粉末状とし、濾過し、250g(80%)の淡黄色の固体を得た。

【0078】

調製3：

2,6-ジクロロ-4メトキシベンズアルデヒド

2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド(120g、628.24mmol)及び炭酸カリウム(173.65g、1256.5mmol)を900mLのジメチルホルムアミド中で混合し、ヨードメタン(107g、753.9mmol)で処理した。室温で3時間反応液を攪拌した。固体を濾過し、6Lの水に注いだ。固体を濾過し、水で数回洗浄し、空気乾燥し、酢酸エチル中に溶解させた。水、更に塩水で洗浄し、更に硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過し、~100mLとなるまで真空下で濃縮すると、その時点で固体が析出した。更に濾過し、濾過液を濃縮し、第2の生成物を得た。ヘキサンで洗浄し、全ての固体を混合し、真空乾燥し、112.3gのオフホワイト(固体)を得た：¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 10.41(s, 1H) 6.90(s, 2H) 3.87(s, 3H)。

【0079】

調製4：

2,6-ジクロロ-4-ベンジルオキシ-ベンズアルデヒド

2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(250g、1.3mol)及び炭酸カリウム(361.8g、2.62mol)のジメチルホルムアミド(2L)中混合物を、臭化ベンジル(268.64g、1.57mol)で処理した。室温で1時間、反応液を攪拌した。固体を濾過し、12Lの水に注いだ。固体を濾過し、水で数回洗浄し、空気乾燥し、酢酸エチル中に溶解させた。硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、~1.5Lとなるまで真空濃縮した。一晩静置し、濾過した。最少量のヘキサンで固体を洗浄し、真空乾燥した。濾過液を真空下で濃縮し、ヘキサンでトリチュレートして第2の生成物を得、それを第1の生成物と混合し、245gの白色の結晶を得た。操作を繰り返し、3回目の生成物として、淡い褐色の粉末として80gの生成物を得た(88%の全収率)：¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 10.26(s, 1H) 7.43(m, 5H) 7.28(s, 2H) 5.25(s, 2H)。

【0080】

調製5：

(2,6-ジクロロ-4-メトキシフェニル)-メタノール

1500mLのエタノール中に2,6-ジクロロ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド(112g、546mmol)を懸濁し、氷浴中で7℃に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム(20.67、546mmol)を徐々に添加し、溶液を調製した。氷浴を除去し、2時間攪拌した。完全にクエンチされるまで、反応混合物を慎重に飽和塩化アンモニウム溶液(4L)に添加し、攪拌した。ジクロロメタン(3×1L)で抽出し、硫酸ナトリウム上で混合有機抽出液を乾燥させた。濾過し、真空濃縮し、淡い褐色の固体113gを得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 6.86(s, 2H) 4.86(s, 2H) 3.78(s, 3H) 2.07(s, 1H)。

【0081】

調製6：

(2,6-ジクロロ-4-ベンジルオキシ-フェニル)-メタノール

2,6-ジクロロ-4-ベンジルオキシ-ベンズアルデヒドを開始材料とし、調製5の方法に基本的に従い、標題化合物を調製した：¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 7.38(m, 4H) 7.33(m, 1H) 7.12(s, 2H) 5.14(s, 2H) 5.05(t, 1H) 4.59(d, 2H)。

10

20

30

40

50

【0082】

調製7：

2-ブロモメチル-1,3-ジクロロ-5メトキシベンゼン

1200mLの無水テトラヒドロフラン中に(2,6-ジクロロ-4-メトキシフェニル)-メタノール(113g、545.76mmol)を溶解させ、窒素雰囲気下で0に冷却した。窒素雰囲気下でPBr₃(59.1g、218.3mmol)を添加し、0で30分間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。乾燥させ、真空濃縮し、オフホワイトの固体として129.4gの生成物を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 6.88(s, 2H) 4.73(s, 2H) 3.79(s, 3H)。

10

【0083】

調製8：

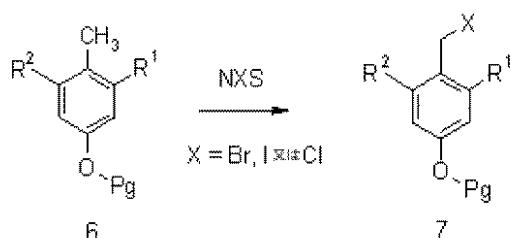
2-ブロモメチル-1,3-ジクロロ-5-ベンジルオキシ-ベンゼン

2,6-ジクロロ-4-ベンジルオキシ-フェニル)-メタノールを開始材料とし、調製6の方法に基本的に従い、標題化合物を89%の収率で調製した：ES-MS(m/z) : 347(M+1)。

【0084】

反応式B

【化78】



20

反応式Bにおいて、還流下、CCl₄中において、過酸化ベンゾイルの存在下、NXS(X = Cl、N-クロロスクシナミド、X = Br、N-ブロモスクシナミド、X = I、N-ヨードスクシナミド)で、置換されたメチルベンゼン6を処理し、対応するハロゲン化ベンジル7を得た。

30

【0085】

調製9：

2-クロロ-4-メトキシ-1-メチルベンゼン

3-クロロ-4-メチルフェノール(15g、0.11mol)、ヨードメタン(9.8mL、0.16mol)及び炭酸カリウム(22g、0.16mol)のDMF(200mL)溶液を50まで加熱し、2時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、1N HCl水溶液でクエンチした。ジエチルエーテル(Et₂O)で水相を抽出した。塩水で有機相を洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過した。溶媒を除去し、所望の生成物16.4g(100%)を得た。

30

【0086】

調製10：

1-ブロモメチル-2-クロロ-4-メトキシ-ベンゼン

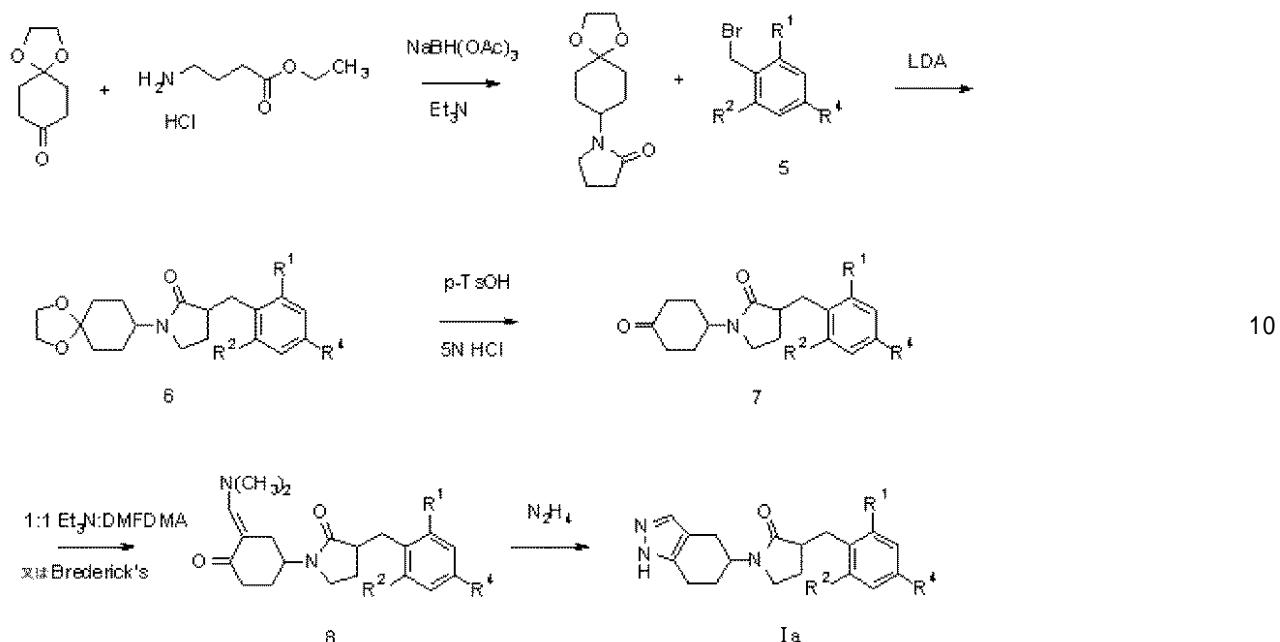
2-クロロ-4-メトキシ-1-メチルベンゼン(2.0g、13mmol)、N-ブロモスクシンイミド(2.7g、15mmol)及び過酸化ベンゾイル(50mg)のCCl₄(50mL)溶液を還流加熱し、3時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、水でクエンチした。CH₂Cl₂で水相を抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濾過した。溶媒を除去し、所望の生成物の3.0g(98%)を得た。

40

【0087】

反応式C

【化79】



反応式 Cにおいて、 NaBH(OAc)_3 の存在下、4-アミノ酪酸エチルエステルの塩酸塩で、1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-オンを処理し、1-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシ-8-イル)-ピロリジン-2-オンを得た。LDA 及びベンジル臭化物 5 を用いてアルキル化を実施し、所望のラクタム 6 を得た。酸性条件下でケタール保護基を除去し、ケトン 7 を得た。ジメトキシメチル-ジメチルアミン又は Brederick's 試薬でケトン 7 を処理し、化合物 8 を調製した。ヒドラジンで 8 を処理し、ピラゾール Ia を得た。

【0088】

調製 11 :

1-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシ-8-イル)-ピロリジン-2-オン

1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オン (100 g, 640.3 mmol) メチル-4アミノ酪酸塩酸塩 (98.5 g, 640.3 mmol)、トリエチルアミン (90 mL, 640.3 mmol) 及びジクロロメタン (2 L) を溶解させ、室温で、攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (135.7 g, 640.3 mmol) を添加し、室温で17時間攪拌した。水 (1 L) でクエンチし、分離させ、ジクロロメタン (3 × 500 mL) で水性層を洗浄し、有機相を混合し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。1.5 kg のシリカカラム (直径6インチ) 上でその物質を精製し、8:2 = ヘキサン/酢酸エチル~95:5 酢酸エチル/メタノールで溶出させ、ワックス状の茶色の固体として標題化合物 7 3 g を得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 3.99-4.10 (m, 1 H) 3.93 (s, 4 H) 3.32-3.36 (m, 2 H) 2.36-2.40 (m, 2 H) 1.94-2.03 (m, 2 H) 1.65-1.83 (m, 8 H)。

【0089】

調製 12 :

3-(2,6-ジクロロ-4メトキシベンジル)-1-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシ-8-イル)-ピロリジン-2-オン

窒素バージしながら、1-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシ-8-イル)-ピロリジン-2-オン (5 g, 22.2 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液を -78 に冷却した。内部反応温度が -67 以上にならない速度で、LDA (2.0 M, 15 mL, 30 mmol) を添加した。-78 で30分間攪拌し、2-プロモメチル-1,3-ジクロロ-5-メトキシ-ベンゼン (6.6 g, 24.4 mmol) の THF (20 mL) 溶液を、1~2分間にわたり添加し、冷水浴を取り除き、反応液を 3

時間以上かけて加温した。飽和塩化アンモニウム水溶液(100mL)で反応をクエンチし、酢酸エチル(3×100mL)で抽出し、抽出物を混合し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。ヘキサン：酢酸エチル=8：2～ヘキサン：酢酸エチル=1：1を用い、シリカカラムで精製し、象牙色の固体(6.5g、71%)として生成物を得た。¹H NMR(CDC1₃) 6.86(s, 2H) 4.06-4.12(m, 1H) 3.94(s, 4H) 3.77(s, 3H) 3.32-3.41(m, 2H) 3.15-3.21(m, 1H) 2.83-2.97(m, 2H) 1.68-2.04(m, 8H)。LCMS m+1 414。

【0090】

表1：

10

2-ブロモメチル-1,3-ジクロロ-5メトキシベンゼンを、カラム3に示す試薬と置き換えた以外は、基本的に調製12で説明した手順に従い、表1の化合物を調製した。

【表1】

調製	構造及び化合物名	試薬	物理的データ
13	1-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシ-8-イル)-3-(2,4,6-トリフルオロ-ベンジル)-ピロリジン-2-オン		MS (m/z): 370 (M+1)
14	3-(2-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)-1-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシ-8-イル)-ピロリジン-2-オン		MS (m/z): 368 (M+1)
15	3-(2-クロロ-4-メトキシ-ベンジル)-1-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシ-8-イル)-ピロリジン-2-オン		MS (m/z): 385 (M+1)
16	3-(2,4-ジクロロ-ベンジル)-1-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシ-8-イル)-ピロリジン-2-オン		MS (m/z): 385 (M+1)
17	3-(2-クロロ-4-ブロモ-ベンジル)-1-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシ-8-イル)-ピロリジン-2-オン		MS (m/z): 429 (M+1)

20

30

【0091】

調製18：

3-(2,6-ジクロロ-4メトキシベンジル)-1-(4-オキソ-シクロヘキシル)-ピロリジン-2-オン

アセトン(100mL)中に3-(2,6-ジクロロ-4メトキシベンジル)-1-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシ-8-イル)-ピロリジン-2-オン(6.5g、15.7mmol)を溶解させ、p-トルエンスルホン酸水和物(3g、15.7mmol)を添加し、室温で24時間攪拌した。5N HCl(10mL)を添加し、45

40

で1時間加熱した。反応の進行をTLCでモニターした。反応混合物を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(500mL)で希釈し、酢酸エチル(3×150mL)で抽出した。水(100mL)及び塩水(100mL)で混合抽出液を洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、約50mLの体積となるまで濃縮し、ヘキサン(50mL)で希釈し、濾過し、白色固体として5.5g(95%)を得た。¹H NMR(CDC1₃) 6.78(s, 2H) 4.44-4.52(m, 1H) 3.78(s, 3H) 3.37-3.47(m, 1H) 3.29-3.36(m, 1H) 3.15-3.23(m, 2H) 2.39-2.62(m, 4H) 1.80-2.11(m, 6H)。LCMS m+1 370。

50

【0092】

表2:

カラム3に示す合成試薬で置換し、調製18に記載された手順に基本的に従い、表2の化合物を調製した。

【表2】

調製	化合物名	合成試薬	物理的データ
19	1-(4-オキソ-シクロヘキシル)-3-(2,4,6-トリフルオロ-ベンジル)-ピロリジン-2-オン	1-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシ-8-イル)-3-(2,4,6-トリフルオロ-ベンジル)-ピロリジン-2-オン	MS (m/z): 326 (M+1)
20	3-(2-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)-1-(4-オキソ-シクロヘキシル)-ピロリジン-2-オン	3-(2-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)-1-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシ-8-イル)-ピロリジン-2-オン	MS (m/z): 324 (M+1)
21	3-(2-クロロ-4-メトキシ-ベンジル)-1-(4-オキソ-シクロヘキシル)-ピロリジン-2-オン	3-(2-クロロ-4-メトキシ-ベンジル)-1-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシ-8-イル)-ピロリジン-2-オン	MS (m/z): 336 (M+1)
22	3-(2,4-ジクロロ-ベンジル)-1-(4-オキソ-シクロヘキシル)-ピロリジン-2-オン	3-(2,4-ジクロロ-ベンジル)-1-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシ-8-イル)-ピロリジン-2-オン	MS (m/z): 340 (M+1)
23	3-(2-クロロ-4-ブロモ-ベンジル)-1-(4-オキソ-シクロヘキシル)-ピロリジン-2-オン	3-(2-クロロ-4-ブロモ-ベンジル)-1-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシ-8-イル)-ピロリジン-2-オン	MS (m/z): 441 (M+1)

10

20

【0093】

調製24:

3-(2,6-ジクロロ-4メトキシベンジル)-1-(3-ジメチルアミノメチレン-4-オキソ-シクロヘキシル)-ピロリジン-2-オン

140 の油浴中で、3-(2,6-ジクロロ-4メトキシベンジル)-1-(4-オキソ-シクロヘキシル)-ピロリジン-2-オン (5 g, 13.5 mmol)、トリエチルアミン (20 mL) 及び N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (20 mL) の混合物を加熱して乾燥させた。少し反応液を冷却し、再度トリエチルアミン (20 mL) 及び N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (20 mL) を添加し、再度 140 に加熱して乾燥した。真空中で有機相を除去し、LCMS 及び NMR で反応の進展をモニターした: 1H NMR (CDCl₃) 7.50 - 7.53 (m, 1H) 6.86 (s, 2H) 4.24 - 4.33 (m, 1H) 3.76 (s, 3H) 3.44 - 3.46 (m, 2H) 3.19 - 3.28 (m, 1H) 3.08 (s, 3H) 3.05 (s, 3H) 2.86 - 2.97 (m, 2H) 2.56 - 2.69 (m, 1H) 2.43 - 2.52 (m, 2H) 1.83 - 2.03 (m, 3H)。MS (m/z) : 425 (M+1)。

30

【0094】

表3:

表に示す合成試薬で置換し、調製24に記載した手順に基本的に従い、表3の化合物を調製した。

40

【表3】

調製	構造式	合成試薬
25		1-(4-オキソ-シクロヘキシル)-3-(2,4,6-トリフルオロ-ベンジル)-ピロリジン-2-オン
26		3-(2-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)-1-(4-オキソ-シクロヘキシル)-ピロリジン-2-オン
27		3-(2-クロロ-4-メトキシ-ベンジル)-1-(4-オキソ-シクロヘキシル)-ピロリジン-2-オン
28		3-(2,4-ジクロロ-ベンジル)-1-(4-オキソ-シクロヘキシル)-ピロリジン-2-オン
29		3-(2-クロロ-4-ブロモ-ベンジル)-1-(4-オキソ-シクロヘキシル)-ピロリジン-2-オン

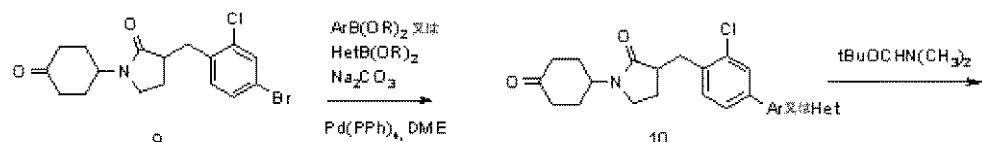
10

20

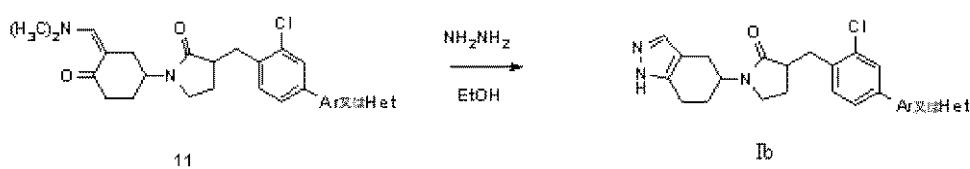
【0095】

反応式D:

【化80】



30



反応式Dにおいて、標準的なスズキカップリング条件（すなわちDME中、Pd(PPh₃)₄、Na₂CO₃）で、様々なアリールホウ酸又はエステル類で化合物9を処理し、化合物10を調製した。Bredereick's試薬でケトン10を処理し、化合物11を得た。ヒドラジンで11を処理し、ピラゾール1bを調製した。

40

【0096】

調製30:

3-[2-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンジル]-1-(4-オキソ-シクロヘキシル)-ピロリジン-2-オン

3-(4-ブロモ-2-クロロ-ベンジル)-1-(4-オキソ-シクロヘキシル)-ピロリジン-2-オン(0.5, 1.3mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.814g, 3.9mmol)、炭酸ナトリウム(0.689g, 6.5mmol)をDME(8mL)/H₂O(3mL)中で混合し、窒素流中でガスを除去した。(Ph₃P)₄Pd(0.150g, 0.13mmol)を添加し、窒素雰囲気下、80で17時

50

間攪拌した。周囲温度に冷却し、酢酸エチル(20mL)及び水(10mL)を添加した。酢酸エチル(2×20mL)で水性相を抽出し、乾燥(硫酸ナトリウム)させ、減圧濃縮した。クロマトグラフィ(二酸化ケイ素、E t O A c)で、白色固体0.287g(42%)を得た。MS(m/z):386(M+1)。

【0097】

調製31:

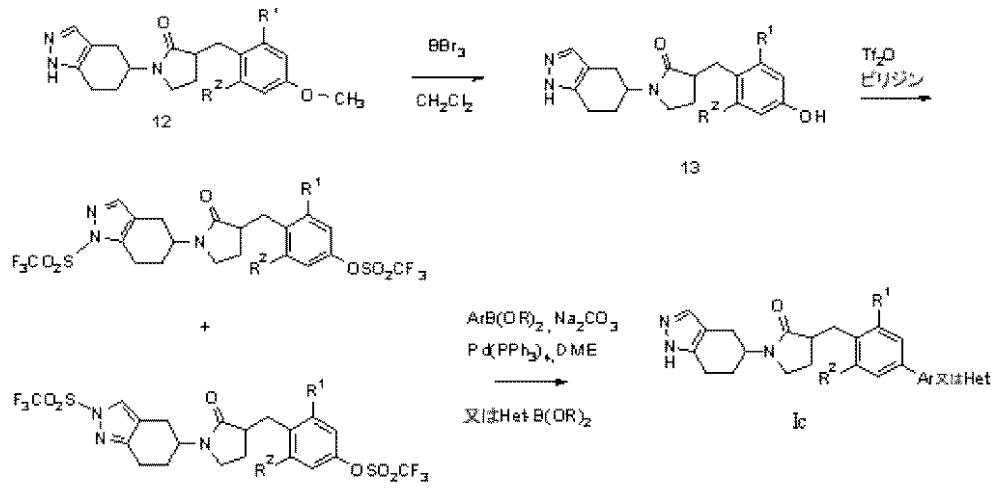
3-[2-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-ベンジル]-1-(3-ジメチルアミノメチレン-4-オキソ-シクロヘキシル)-ピロリジン-2-オン

3-[2-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-ベンジル]-1-(4-オキソ-シクロヘキシル)-ピロリジン-2-オン(0.287g、0.745mmol)及びB rederick's試薬(0.17mL)のトルエン(3mL)中混合物を、30分間にわたり90℃に加熱した。真空下で有機相を除去し、油状物0.327gを得た。それを更に精製することなく用いた。MS(m/z):441(M+1)。

【0098】

反応式E:

【化81】



10

20

30

反応式Eにおいて、 BBr_3 で化合物12を処理し、フェノール13を得、更にピリジンの存在下、 Tf_2O を使用してトリフリート化し、化合物14を得た。標準的なスズキカップリング条件(DME中、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 及び Na_2CO_3)下で様々なホウ酸又はエステル類を用いて1cを調製した。

【0099】

調製32:

3-(2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン

メチレンクロライド(1.5L)中に3-(2,6-ジクロロ-4メトキシベンジル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン(実施例1)(15.0g、38mmol)を溶解させ、0℃に冷却した。30分間に、三臭化ホウ素(19.9mL、190mmol)を滴下して処理し、反応混合液を室温に加温した。室温で28時間攪拌し、アイスバス中で再度冷却し、15分間にわたり、攪拌しながら反応混合液に慎重にメタノール(38mL)を添加した。回転蒸発器で有機溶剤を除去し、残余物を4:1=クロロホルム/イソプロピルアルコール(600mL)及び水(100mL)溶液中に溶解させた。5N NaOHを用いてpH7に中和し、分離させ、有機相を回収し、クロロホルム/イソプロピルアルコールで、2度にわたり水性層を抽出した。硫酸ナトリウム上で混合有機相を乾燥させ、濾過し、蒸発させて固体とし、90℃で真空乾燥させ、標題の化合物10.7g(75%)を得た。MS(m/z):

40

50

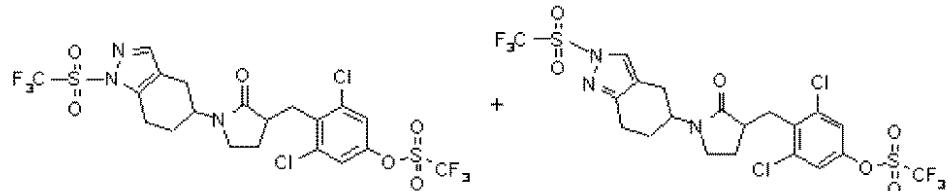
: 380 (m + 1)。

【0100】

調製 33 :

トリフルオロメタンスルホン酸 3, 5 - ジクロロ - 4 - [2 - オキソ - 1 - (2 - トリフルオロメタンスルホニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 3 - イルメチル] - フェニルエステル

【化 82】



10

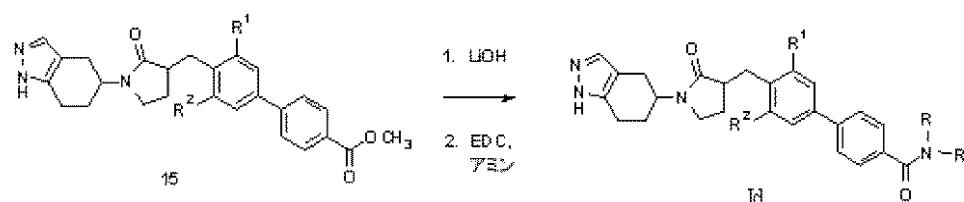
3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 1 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - オン (5.0 g, 13.2 mmol) をピリジン (32 mL) に溶解させ、0 に冷却した。トリフレート無水物 (7.1 mL, 42 mmol) を 5 分間にわたり滴下して処理し、反応混合液を室温に加温した。窒素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌し、水を添加し、酢酸エチル / ジエチルエーテルで希釈し、分離させた。水及び塩水で有機相を洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。クロマトグラフィ (シリカ、75 : 25 = ヘキサン / 酢酸エチル (フラクションを CAM 染色して観察)) を行い、N1 / N2 トリフレート異性体の混合液として、4.97 g (58 %) を得た。MS (m / z) : 645 (m + 1)。

20

【0101】

反応式 F

【化 83】



30

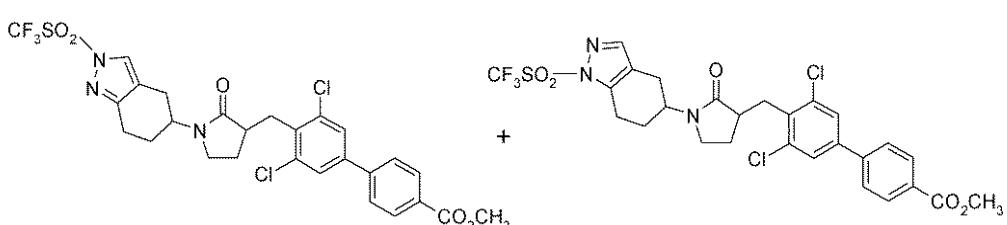
反応式 F において、化合物 15 を最初に酸に加水分解し、その後、EDC の存在下で様々なアミンとカップリングさせ、Id を調製した。

【0102】

調製 34 :

トリフルオロメタンスルホン酸 3 - (3, 5 - ジクロロ - 4' - カルボキシメチル - ピフェニル - 4 - イルメチル) - 1 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - オン

【化 84】



40

トリフルオロメタンスルホン酸 3, 5 - ジクロロ - 4 - [2 - オキソ - 1 - (2 - トリフルオロメタンスルホニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 3 - イルメチル] - フェニルエステル (1.0 g, 1.55 mmol) 、4 - カルボキシメチルフェニルホウ酸 (0.416 g, 2.3 mmol) 、炭酸ナ

50

トリウム (2.0 M (5.4 mmol)、2.3 mL) を DME (12 mL) においてカップリングし、窒素流中でガスを除去した。 $(Ph_3P)_4Pd$ (0.078 g, 0.15 mmol) を添加し、窒素雰囲気下で 80 度で 17 時間攪拌した。周囲温度に冷却し、酢酸エチル (20 mL) 及び水 (10 mL) を添加した。酢酸エチル (2 × 20 mL) で水性相を抽出し、乾燥 (硫酸ナトリウム) させ、減圧濃縮した。クロマトグラフィ (シリカ、95:5 CH_2Cl_2 / メタノール) を行い、白色固体として 0.750 g を得た。MS (m/z) : 632 (M+2)。

【0103】

調製 35 :

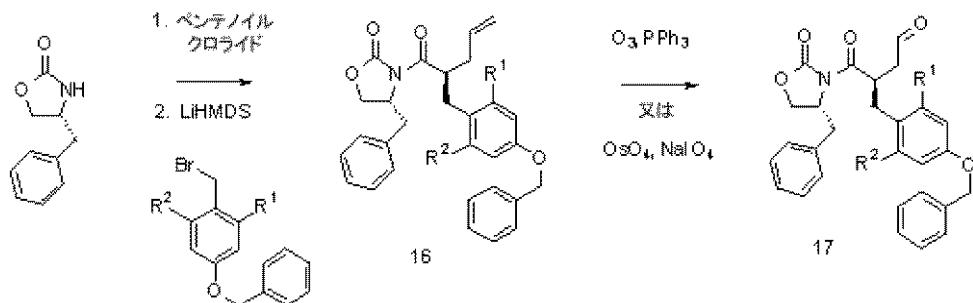
3 - (2,6 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 1 - (4,5,6,7 - テトラヒドロ - 2H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - オン 10

実施例 7 (異性体 1、実施例 7 から 10 を参照) の化合物、3 - (2,6 - ジクロロ - 4 メトキシベンジル) - 1 - (4,5,6,7 - テトラヒドロ - 2H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - オン (0.38 g, 0.96 mmol)、 Br_3 (5.3 mL, 1.0 M, 5.3 mmol) を 0 度のジクロロエタン (20 mL) 中で混合し、反応液を室温に加温し、7 時間攪拌した。0 度に冷却し、メタノールでクエンチし、5.0 N $NaOH$ で中和し、 $CHCl_3$ / イソプロピルアルコール = 3 : 1 溶液で生成物を抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。クロマトグラフィ (シリカ、95:5 = $CHCl_3$ / $EtOH$ / NH_3) を行い、白色固体として 0.290 g を得た。MS (m/z) : 380 (M+1)。 20

【0104】

反応式 G

【化 85】



20

30

反応式 G において、最初に 4 - ベンジル - オキサゾリジン - 2 - オンを塩化ベンテノイルでアシリル化し、その後 LiHMDS で前処理したのち、様々な臭化ベンジルでアルキル化し、化合物 16 を調製した。化合物 16 のビニル基を、 $NaIO_4$ の存在下で、オゾン及び Ph_3P 、又は OsO_4 で処理して酸化し、アルデヒド 17 を得た。

【0105】

調製 36 :

(R) - 4 - ベンジル - 3 - ペント - 4 - エノイル - オキサゾリジン - 2 - オン

12 L の 3 口丸底フラスコ (攪拌装置、内部温度プローブ / N_2 インレット及び 1 L の滴下漏斗を備える) を 20 分間窒素でバージし、(R) - 4 - ベンジル - 2 - オキサゾリジノン (250 g, 1.41 mol) を添加した。内部温度が -74 度となるまで、 THF (1.8 L) で希釈し、ドライアイス / アセトン浴槽で冷却した。 n - ブチルリチウム (970 mL, 1.552 mol) の 1.6 M ヘキサン溶液をカニューレを介して滴下漏斗へ移し、内部温度が -65 度以上とならない速度で徐々にオキサゾリジノンエステル溶液に添加した。添加終了後、反応液を 30 分間、冷却浴中で攪拌した。4 - ペントエノイルクロリド (175 mL, 1.585 mol) を滴下漏斗へ移し、滴下しながら 25 分間にわたりアニオン溶液に添加した。冷却浴中で 45 分間反応液を攪拌した。冷却浴を除去し、18 時間反応液を攪拌し、徐々に室温に加温した。混合液を 1 N 塩酸水溶液 (1.5 L) 及びジエチルエーテル (1.0 L) で希釈した。層を分離させ、水 (2 × 1 L)、更 40

40

50

に塩水(1L)で有機相を洗浄した。混合した水性層をエーテル(1L)で抽出した。無水硫酸マグネシウム上で混合有機相を乾燥させ、濾過し、黄褐色の油状物390gが得られるまで濃縮した。ヘキサン：酢酸エチルを使用し、シリカゲルクロマトグラフィでこの物質を精製し、澄んだ黄色の油状物345g(94.5%)を得た。

【0106】

調製37：

(R)-4-ベンジル-3-[(S)-2-(4-ベンジルオキシ-2,6-ジクロロ-ベンジル)-ペント-4-エノイル]-オキサゾリジン-2-オン

内部温度プローブ/窒素導入口及び滴下漏斗を備える12Lの3口丸底フラスコ中で(R)-4-ベンジル-3-ペント-4-エノイル-オキサゾリジン-2-オン(345g、1.33mmol)及びTHF(1.8L)の混合液を窒素雰囲気下で攪拌し、-75℃に冷却した。1M LiHMDS(1.6L)を滴下漏斗へ移し、内部温度が-60℃以上となる速度で徐々に添加した。添加終了後、-25℃で30分間反応液を攪拌し、約-60℃に冷却した。この時点で、5分間にわたり固体状の2-ブロモメチル-1,3-ジクロロ-5-ベンジルオキシ-ベンゼンを徐々に添加した。添加終了後、反応容器を-10℃のアセトンバスに移し、1時間にわたり、10℃未満に内部反応温度を維持した。0℃に混合液を冷却し、2Lの1N塩酸水溶液でクエンチした。混合液を22Lの分液漏斗へ移し、2.5Lの水及び2Lのエーテルで希釈した。層を分離させ、エーテルで水性層を抽出した。無水硫酸マグネシウム上で混合有機相を乾燥させ、濾過し、濃い油状物800gを得た。ヘキサン：酢酸エチルを使用し、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、無色油状物597g(86%)を得た。

【0107】

調製38：

(R)-4-((R)-4-ベンジル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-3-(4-ベンジルオキシ-2,6-ジクロロ-ベンジル)-4-オキソ-ブチルアルデヒド

(R)-4-ベンジル-3-[(S)-2-(4-ベンジルオキシ-2,6-ジクロロ-ベンジル)-ペント-4-エノイル]-オキサゾリジン-2-オン(100g、190.68mmol)及びジクロロメタン(800mL)の混合液を-74℃に冷却した。オゾン(75%の率でA-113オゾン生成器により発生させた)で溶液をバブリング(5CFMの速度で担体空気を用いた)し、反応液が青色となるまで(約3時間)反応させた。トリフェニルホスフィン(60g、228.8mmol)の200mLのジクロロメタン溶液を添加し、反応液を攪拌し、一晩かけて室温に加温した。真空下で溶液を濃縮し、20-50%の酢酸エチルの/ヘキサン勾配を使用してシリカゲルクロマトグラフィで精製し、白い泡状物として生成物82.1g(82%)を得た：MS(m/z)：526(M⁺)。

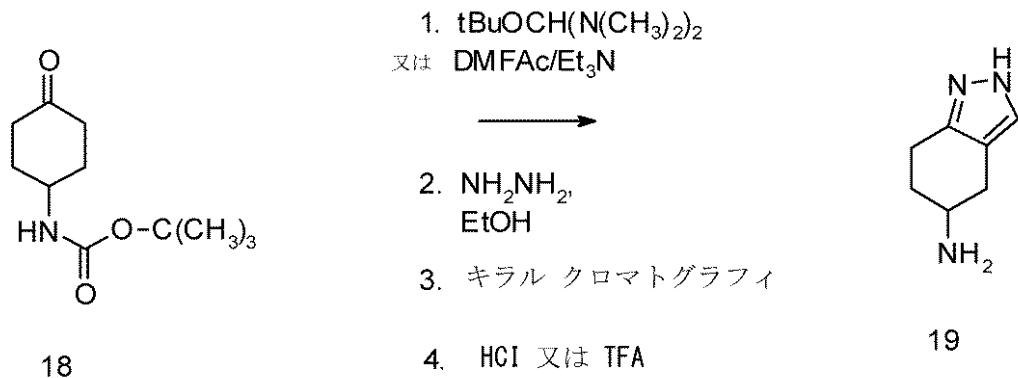
【0108】

あるいは、(R)-4-ベンジル-3-[(S)-2-(4-ベンジルオキシ-2,6-ジクロロ-ベンジル)-ペント-4-エノイル]-オキサゾリジン-2-オン(0.96g、1.8mmol)、THF(21mL)及び水(7mL)の混合液を、2.5%の四酸化オスミウムのt-ブタノール(46mg、0.18mmol)溶液で処理する。過ヨウ素酸ソーダ(1.17g、5.5mmol)を添加し、室温で4時間反応液を攪拌した。水で反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。1Nチオ硫酸ナトリウム水溶液、更に塩水で有機相を洗浄した。硫酸マグネシウム上で有機層を乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。ヘキサン：酢酸エチルを使用し、シリカゲルクロマトグラフィで粗生成物を精製し、純粋な生成物を溶出させた。真空下で生成物を含有するフラクションを濃縮し、所望の生成物を0.46g(48%)得た。MS(m/z)：526(M⁺)。

【0109】

反応式H

【化 8 6】



反応式Hにおいて、ケトン18を、Brederick's試薬を使用し、更にN₂H₄のEtOH溶液で処理し、ピラゾールに変換した。鏡像異性体のキラルクロマトグラフィ分離、更に酸性条件(HCl又はTFA)下でのBoc基の除去により、鏡像異性体の純粋なアミン19を回収した。

[0 1 1 0]

調製 39 :

(+ / -) - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イル) - カルバ
ミン酸 t e r t - ブチルエステル

(4-オキソ-シクロヘキシル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(100g、0.469mol)、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(100mL)及びEt₃N(100mL)の混合液を、140℃の油浴で30分間加熱し、乾燥させた。各試薬を更に100mL添加し、蒸発除去した。DMFDMA及びEt₃Nを各々合計300mLずつ用いて、3回、このステップを繰り返した。(3-ジメチルアミノメチレン-4-オキソ-シクロヘキシル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルを含有する混合液を、ガラス状になるまで濃縮し、250mLのエタノール中に再び溶解し、更に65mLのヒドラジン水和物を添加し、室温で一晩反応液を攪拌した。混合液を濃縮し、500mLのEtOAcに移し、2×500mLの水で洗浄した。150mLのEtOAcで水性層を抽出し、250mLの塩水で混合有機層を洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。クロマトグラフィ(シリカ、酢酸エチル)を行い、軽い黄色の固体として87gを得た。MS(m/z):237。

【 0 1 1 1 】

キラルクロマトグラフィ (Chiralpak AD-H (4.6 × 150 mm, 80 : 10 : 10 = C7 (ヘキサン) / 3 A / MeOH w / 0.2% の DMAE、0.6 mL / 分、235 nm) を行い、単一の鏡像異性体を得た。異性体 1 (保持時間 = 6.8 分、%e.e. > 99, []²⁵_D - 41.7 (c 1, MeOH)。異性体 2 (保持時間 = 9.5 分、%e.e. > 95, []²⁵_D 40.7 (c 1, MeOH)。

[0 1 1 2]

調製 40 :

4・5・6・7・エトロヒドロ・3ヒドロ・5・イルアミン(フリーノの塗膜)

CH_2Cl_2 (200 ml) 中で、異性体 1 (調製 39)、(-) - (4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル) - カルバミン酸 tert - プチルエステル (5.3 g、22.3 mmol) を混合し、TFA (16.5 ml、223 mmol) で処理し、室温で 3 時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、濃厚な油状物を得た。メタノールを使用した、湿式樹脂への固相抽出 (50 g、Mega-bound Elut、Varian、0.79 mg 当量 / g の樹脂) によりフリーの塩基を湿潤樹脂として単離し、更に 95:5 = CH_2Cl_2 / メタノール溶液 ~ 最終 95:5 = CH_2Cl_2 / 7 M NH_3 メタノール溶液を用いて溶出させ、黄褐色の油状物 2.66 g (86%) を得、そ

れを更に静置して固体を得た。

【0113】

調製41：

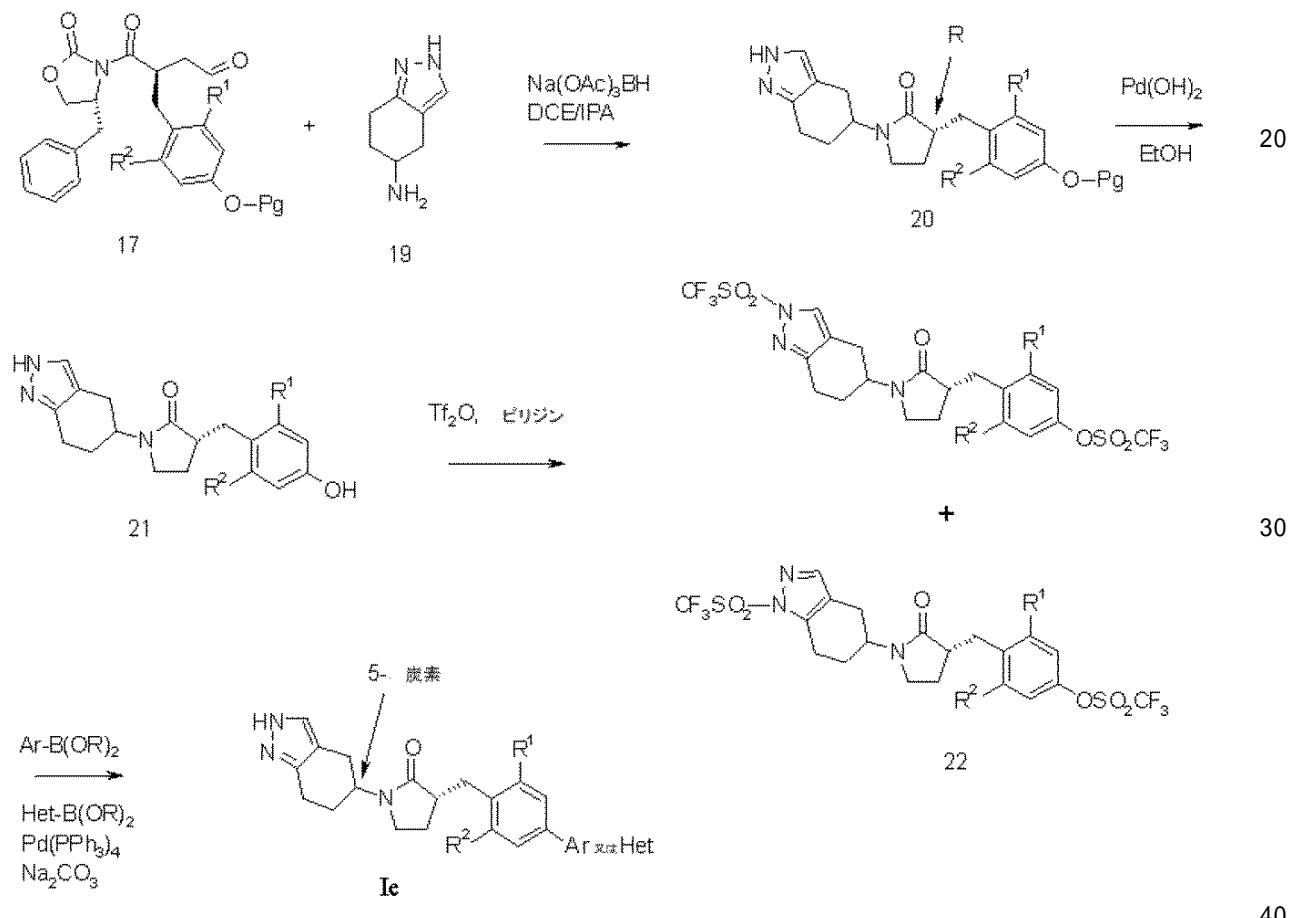
4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2H - インダゾル - 5 - イルアミン (フリーの塩基)

CH₂Cl₂ (200 ml) 中で、異性体2 (調製39)、(+) - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2H - インダゾル - 5 - イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (5.01 g, 2.11 mmol) を混合し、TFA (16.0 ml, 211 mmol) で処理し、室温で3時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、濃厚な油状物を得た。メタノールを使用した、湿式樹脂への固相抽出 (50 g, Mega-bound Elut, Varian, 0.79 mg 当量/g の樹脂) によりフリーの塩基を湿潤樹脂として単離し、更に 95 : 5 = CH₂Cl₂ / メタノール溶液 ~ 最終 95 : 5 = CH₂Cl₂ / 7 M NH₃ メタノール溶液を用いて溶出させ、黄褐色の油状物 2.1 g (71%) を得、それを更に静置して固体を得た。

【0114】

反応式I

【化87】



反応式Iにおいて、NaBH(OAc)₃ の存在下でアミン19でアルデヒド17を処理し、ピラゾール20を得た。Pd(OH)₂ の存在下で水素化処理を行い、ベンジル保護基を除去し、フェノール21を得、更にトリフレート22に変換させた。標準的なスズキカップリング条件 (すなわち Pd(PPh₃)₄ 及び Na₂CO₃) 下でトリフレート22を様々なホウ酸又はエステル類で処理し、Ieを調製した。

【0115】

反応式Iにおいて、化合物19は、いずれの鏡像異性体であってもよい。化合物17を19で反応させ、矢印で示すC-3位置で、「R」立体配座が形成された。化合物Ieにおいて、ピロリジノンのC-3位置における立体配座は「R」であり、テトラヒドロインダゾールのC-5位置における立体配座は、化合物19の立体配座により決定した。

10

30

40

50

【0116】

調製42：

(3R,5S)-3-(4-ヒドロxy-2,6-ジクロロ-ベンジル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン

無水エタノール(60mL)中に、(3R,5S)-3-(4-ベンジルオキシ-2,6-ジクロロ-ベンジル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン(実施例35)(8.79g、18.7mmol)を溶解させ、20%のPd(OH)₂(6.0g)で処理し、30psiの水素圧力下で攪拌した。6時間後、ESMSによって、開始材料の消費及び生成物の取得が示された。濾過により触媒を除去し、エタノールでリーンし、蒸発乾燥させ、暗い色の泡状物を得た。

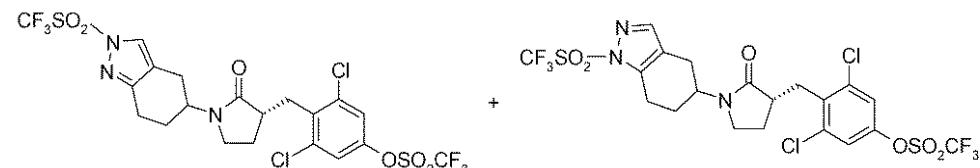
95:5 = CH₂Cl₂ / MeOHを使用して、50gのSCX mega-bound elutで濾過し、更にCH₂Cl₂ / 7.0M NH₃ / MeOH = 95:5溶液を使用して濾過し、非結晶質の固体として5.6g(79%)の生成物を得た。MS(m/z) : 380(M+1)。

【0117】

調製43：

(3R,5S)-トリフルオロ-メタンスルホン酸 3,5-ジクロロ-4-[2-オキソ-1-(2-トリフルオロメタンスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-3-イルメチル]-フェニルエステル

【化88】



(3R,5S)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジクロロ-ベンジル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン(調製42)(5.56g、14.6mmol)を、無水ピリジン(35mL)に溶解させ、0に冷却し、トリフレート無水物(7.4mL、44mmol)を、60秒にわたり滴加した。反応液を室温に加温し、窒素雰囲気下で3.0時間攪拌した。水(20mL)で反応をクエンチし、酢酸エチル(75mL)で希釈した。層分離させ、0.1N HCl(2x)、塩水で有機相を洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過及び蒸発により、非結晶質の橙色の固体7.71g(80%)を得た。MS(m/z) : 645(M+1)。

【0118】

調製44：

1-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-ヨードメチル-5-トリフルオロメチル-ベンゼン

1-クロロ-2-クロロメチル-3,4-ジフルオロ-5-トリフルオロメチル-ベンゼン(1.0g、3.8mmol)のアセトン(10mL)溶液をヨウ化ナトリウム(2.8g、19mmol)で処理し、室温で1時間反応液を攪拌した。EtOAc(50mL)で反応液を希釈し、濾過した。濾過液を濃縮し、生成物1.35g(100%)を得た。¹H NMR(d₆-CDCl₃) 7.39(d, 1H, J = 5.7Hz) 4.46(d, 2H, J = 2.2Hz)。

【0119】

調製45：

(R)-4-ベンジル-3-[(S)-2-(6-クロロ-2,3-ジフルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンジル)-ペント-4-エノイル]-オキサゾリジン-2-オン

(R)-4-ベンジル-3-ペント-4-エノイル-オキサゾリジン-2-オン(0.50g)

10

20

30

40

50

9.4 g、3.6 mmol) の THF (10 mL) 溶液を -78 に冷却した。この溶液を 1.0 M の LiHMDS / THF (4 mL、4.0 mmol) を滴下して処理し、-78 で 30 分間攪拌した。1-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-ヨードメチル-5-トリフルオロメチル-ベンゼン (1.35 g、3.8 mmol) で溶液を処理し、徐々に室温に加温した。反応液を室温で 4 時間攪拌した。1 N HCl (水溶液) で反応をクエンチし、Et₂O で抽出した。塩水で有機相を洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を除去した。ヘキサン : EtOAc を使用し、シリカゲルカラムクロマトグラフィで粗生成物を精製し、純粋な生成物を溶出させた。溶媒を除去し、所望の生成物の 0.725 g (41%) を得た。MS (m/e) : 488 (M+1)。

【0120】

10

調製 46 :

(R)-4-((R)-4-ベンジル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-3-(6-クロロ-2,3-ジフルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンジル)-4-オキソ-ブチルアルデヒド

(R)-4-ベンジル-3-[(S)-2-(6-クロロ-2,3-ジフルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンジル)-ペント-4-エノイル]-オキサゾリジン-2-オン (調製 45) (0.72 g、1.5 mmol) の、THF (9 mL) 及び水 (3 mL) 溶液を、2.5% OsO₄ の tBuO₄ (1.5 g、0.15 mmol) 溶液で処理した。更に過ヨウ素酸ナトリウム (0.96 g、4.5 mmol) を溶液に添加し、室温で 4 時間、反応液を攪拌した。水で反応をクエンチし、EtOAc で抽出した。1 N チオ硫酸ナトリウム及び塩水で有機相を洗浄した。有機相を分離させ、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を除去した。ヘキサン : EtOAc を使用し、シリカゲルカラムクロマトグラフィで粗生成物を精製し、純粋な生成物を溶出させた。溶媒を除去し、所望の生成物の 0.60 g (82%) を得た。MS (m/e) : 490 (M+1)。

【0121】

20

調製 47 :

(3R,5R)-3-(2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン

THF (90 mL) 中に (3R,5R)-3-(4-ベンジルオキシ-2,6-ジクロロ-ベンジル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン (実施例 57) (0.977 g、2.1 mmol) を溶解させ、20% の Pd(OH)₂ (0.977 g) で処理し、30 psi 水素圧力下で攪拌した。一晩攪拌した後、ESMS は、生成物 : 出発材料 = 2 : 1 であることを示した。濾過して触媒を除去し、エタノールでリーンし、蒸発させて暗い色の泡状物を得た。クロマトグラフィ (シリカ、95 : 5 = CH₂Cl₂ / EtOH / NH₃) を行い、非結晶質の固体のとして、標題の化合物 0.26 g (33%) を得た。MS (m/z) : 380 (M+1)。

。

【0122】

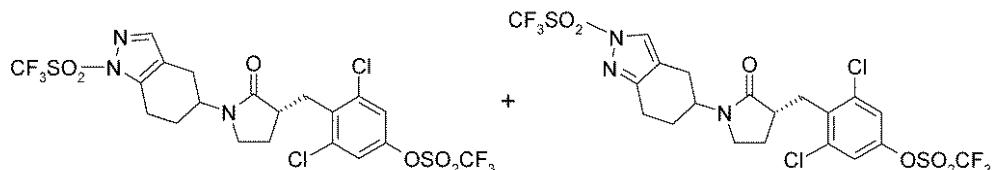
30

調製 48 :

(3R,5R)-トリフルオロ-メタンスルホン酸 3,5-ジクロロ-4-[2-オキソ-1-(2-トリフルオロメタンスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-3-イルメチル]-フェニルエステル

【化 89】

40



(3R,5R)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジクロロ-ベンジル)-1-(4,

50

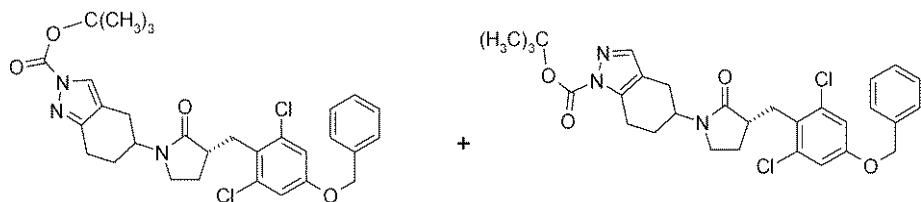
5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2H - インダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - オン (調製 47) (0.261 g, 0.86 mmol) を無水ピリジン (2.0 mL) に溶解させ、0 に冷却し、トリフレート無水物 (0.359 mL, 2.1 mmol) を 60 秒にわたり滴加した。反応液を室温に加温し、窒素雰囲気下で 4.0 時間攪拌した。水 (20 mL) で反応をクエンチし、酢酸エチル (7.5 mL) で希釈した。層分離させ、0.1 N HCl (2 X)、塩水で有機相を洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過し、クロマトグラフィ (シリカ、95:5 CH₂Cl₂ / MeOH) を用いて、非結晶質の橙色固体 0.34 g (77%) を得た。MS (m/z) : 645 (M + 1)

【0123】

調製 49:

(3R, 5S) - 5 - [3 - (4 - ベンジルオキシ - 2, 6 - ジクロロ - ベンジル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - インダゾール - 2 - カルボン酸 *tert* - プチルエステル、及び、(3R, 5S) - 5 - [3 - (4 - ベンジルオキシ - 2, 6 - ジクロロ - ベンジル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - インダゾール - 1 - カルボン酸 *tert* - プチルエステル

【化90】



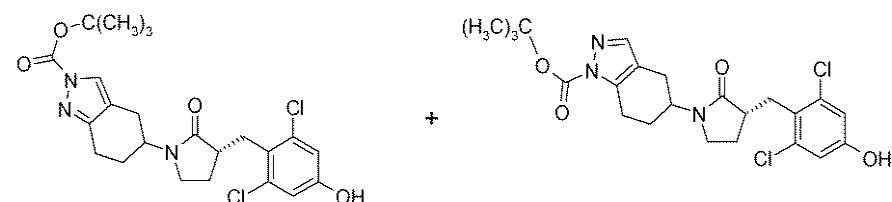
(3R, 5S) - 3 - (4 - ベンジルオキシ - 2, 6 - ジクロロ - ベンジル) - 1 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2H - インダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - オン (実施例 35) (0.429 g, 0.91 mmol) 及びピリジン (0.144 g, 1.82 mmol) の CH₂Cl₂ (15 mL) 溶液を、ジ - *tert* - プチルジカルボン酸塩 (0.24 g, 1.10 mmol) で処理し、N₂ 雰囲気下、室温で 5 時間攪拌した。1 N HCl 及び水で反応液を抽出した。Na₂SO₄ で有機層を乾燥させ、更に真空中で溶媒を除去し、粗生成物を得、0 ~ 100% の酢酸エチル / ヘキサン勾配を使用してシリカ精製し、混合液として標題の生成物 0.443 g (85%) を得た。Rf = 0.15 及び 0.05 (1/1 ヘキサン / 酢酸エチル)。

【0124】

調製 50:

(3R, 5S) - 5 - [3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - インダゾール - 2 - カルボン酸 *tert* - プチルエステル、及び、(3R, 5S) - 5 - [3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - インダゾール - 1 - カルボン酸 *tert* - プチルエステル

【化91】



酢酸エチル (5.0 mL) 中の、(3R, 5S) - 5 - [3 - (4 - ベンジルオキシ - 2, 6 - ジクロロ - ベンジル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - インダゾール - 2 - カルボン酸 *tert* - プチルエステル 及び (3R, 5S) - 5 - [3 - (4 - ベンジルオキシ - 2, 6 - ジクロロ - ベンジル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - インダゾール - 1 - カルボン

10

20

30

40

50

酸 *tert* - プチルエステル（調製 4 9）（0.44 g、0.77 mmol）、及び 20 % の $\text{Pd}(\text{OH})_2$ / 炭素（0.44 g）の混合物を、 N_2 、更に H_2 を散布した。室温で 16 時間、 H_2 バルーン下で混合液を攪拌した。混合液を Na_2SO_4 で処理し、 $\text{h}\text{y}\text{f}\text{l}\text{o}\text{w}$ で濾過して触媒を除去し、真空中で溶媒を除去し、混合液として標題の生成物 0.388 g (100%) を得た。 $R_f = 0.42$ ($9/1 = \text{CH}_2\text{Cl}_2$ / メタノール)。

【0125】

調製 5 1 :

1 - プロモ - 3 - プロモメチル - 2 , 4 - ジクロロ - ベンゼン

2 , 6 - ジクロロトルエン（50.0 g、0.31 mol）、ヨウ素（0.10 g、0.39 mmol）及び 325 メッシュの鉄粉（0.70 g、12.5 mmol）の CCl_4 (60 mL) 混合液を、20 分間、臭素（52.8 g、0.33 mol）を滴下して処理し、室温で 3 時間攪拌した。混合液を氷水に注入し、1 , 2 - ジクロロエタンで抽出した。飽和重亜硫酸ナトリウムで有機層を洗浄し、 Na_2SO_4 を使用して乾燥させた。真空中で溶媒を除去し、76.01 g (100%) の 1 - プロモ - 2 , 4 - ジクロロ - 3 - メチルベンゼンを得た。

【0126】

1 - プロモ - 2 , 4 - ジクロロ - 3 - メチルベンゼン（76.01 g、0.316 mol）及び N - プロモスクシンイミド（59.2 g、0.332 mol）の CCl_4 (50.0 mL) 混合液を、過酸化ベンゾイル（0.77 g、3.18 mmol）で処理し、更に N_2 下で 6 時間還流加熱した。反応混合液を 0 に冷却し、ヘキサンを使用して固体をリーンスし、濾過した。水及び飽和 NaHCO_3 で濾過液を抽出した。有機層を乾燥し（ Na_2SO_4 ）、真空中で溶媒を除去し、標題の生成物 97.89 g (97%) を得た。 $R_f = 0.34$ (100% ヘキサン)。

【0127】

調製 5 6 :

エチル 2 - (4 - プロモ - 2 - クロロベンジル) ペント - 4 - エノエート

エチルペント - 4 - エノエート（0.9 g、7.0 mmol）の THF (125 mL) 溶液に、LDA (5.27 mL、10.5 mmol、2.0 M) を添加し、-78 で 15 分間攪拌した。4 - プロモ - 2 - クロロベンジル臭化物（3.3 g、10.5 mmol）を添加し、反応液を室温に加温した。塩化アンモニウム溶液でクエンチし、メチレンクロライドで反応混合液を抽出し、塩水で有機層を洗浄した。硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラム（ヘキサン）で残余物を精製し無色油状物として標題化合物（1.65 g、73%）を得た。

【0128】

調製 5 7 :

エチル 2 - (4 - プロモ - 2 - クロロベンジル) - 4 - オキソブタノエート

エチル 2 - (4 - プロモ - 2 - クロロベンジル) ペント - 4 - エノエート (21 g、63 mmol) 及び 2.5 重量% の OsO_4 (64 g、6.3 mmol) の、THF (400 mL) 及び水 (160 mL) の溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム (41 g、190 mmol) を添加し、2 時間攪拌した。酢酸エチルで反応混合液を抽出し、チオ硫酸ナトリウム溶液及び塩水で有機層を洗浄した。硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムで残余物を精製し、無色油状物として標題化合物 (15.9 g、75%) を得た： $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 9.73 (s, 1 H) 7.53 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1 H) 7.32 (dd, $J = 8.20, 2.0\text{ Hz}$, 1 H) 7.08 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1 H) 4.05 - 4.15 (m, 2 H) 3.20 - 3.28 (m, 1 H) 3.07 - 3.15 (m, 1 H) 2.84 - 2.92 (m, 2 H) 2.53 - 2.61 (m, 1 H) 1.51 - 1.21 (m, 3 H)。

【0129】

調製 5 8 :

(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-メタノン

(工程1) : 4-プロモ安息香酸(4.98 g、24 mmol)、4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩(4.3 g、27 mmol)、HOBT(4.09 g、29 mmol)及びDIP EA(15.5 mL、89 mmol)をTHF(50 mL)中に溶解させた。EDC(5.7 g、29 mmol)を添加し、室温で24時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、0.1N HCl、重炭酸ナトリウム(飽和)、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、油状物として標題の生成物(4-プロモ-フェニル)-[4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル]-メタノンを得た: MS(m/z): 305(M+1)。

(工程2) : DMSO(20 mL)中に(4-プロモ-フェニル)-[4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル]-メタノン(3.0 g、9.86 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボラン(2.74 g、10.7 mmol)、酢酸カリウム(2.9 g、29 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]パラジウム(II)クロライド(0.804 g、0.9 mmol)を添加し、80°で17時間攪拌した。冷却し、酢酸エチルで希釈し、塩水(5×)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。クロマトグラフィ(シリカ、CH₂Cl₂/MeOH = 98:2)を行い、(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-メタノン1.7 g(47%)を得た。

【0130】

調製59:

4-ベンジルオキシ-2,6-ジメチル-ベンズアルデヒド

2,6-ジメチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(4.0 g、27 mmol)及び臭化ベンジル(3.3 mL、28 mmol)のDMF(50 mL)溶液を、炭酸カリウム(4.5 g、32 mmol)で処理した。反応を60°まで加熱し、1時間攪拌した。反応を冷却し、1N HCl水溶液でクエンチした。Et₂Oで水相を抽出した。ブラインで有機相を洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過した。溶媒を除去し、生成物6.4 g(100%)を得た。¹H NMR(d₆-CDCl₃) 10.46(s, 1H) 7.31-7.43(m, 5H) 6.65(s, 2H) 5.08(s, 2H) 2.58(s, 6H)。

【0131】

調製60:

(4-ベンジルオキシ-2,6-ジメチル-フェニル)-メタノール

4-ベンジルオキシ-2,6-ジメチル-ベンズアルデヒド(6.4 g、27 mmol)のメタノール(60 mL)溶液を、ナトリウムボロハイドライド(0.82 g、22 mmol)で処理した。室温で1時間、反応液を攪拌した。重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で反応をクエンチし、Et₂Oで抽出した。ブラインで有機相を洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過した。溶媒を除去し、生成物6.3 g(97%)を得た。¹H NMR(d₆-CDCl₃) 7.31-7.43(m, 5H) 6.65(s, 2H) 5.01(s, 2H) 4.66(s, 2H) 2.38(s, 6H)。

【0132】

調製61:

5-ベンジルオキシ-2-プロモメチル-1,3-ジメチルベンゼン

(4-ベンジルオキシ-2,6-ジメチル-フェニル)-メタノール(5.70 g、24 mmol)のTHF(100 mL)溶液を0°に冷却した。溶液を三臭化リン(0.9 mL、9.4 mmol)で処理し、0°で2時間反応液を攪拌した。水で反応をクエンチし、Et₂Oで抽出した。ブラインで有機相を洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過した。溶媒を除去し、生成物7.1 g(99%)を得た。¹H NMR(d₆-CDCl₃) 7.31-7.43(m, 5H) 6.65(s, 2H) 5.01(s, 2H) 4.5

10

20

30

40

50

6 (s、2 H) 2 . 3 8 (s、6 H)。

【0133】

調製62：

(R) - 4 - ベンジル - 3 - [(S) - 2 - (4 - ベンジルオキシ - 2 , 6 - ジメチル - ベンジル) - ペント - 4 - エノイル] - オキサゾリジン - 2 - オン

(R) - 4 - ベンジル - 3 - ペント - 4 - エノイル - オキサゾリジン - 2 - オン (4 . 8 g、19 mmol) の THF (100 mL) 溶液を -78 に冷却した。溶液に 1 . 0 M の LiHMDS / THF (20 mL、20 mmol) を滴下して処理し、-78 で 30 分間攪拌した。溶液を 5 - ベンジルオキシ - 2 - プロモメチル - 1 , 3 - ジメチルベンゼン (6 . 8 g、22 mmol) で処理し、徐々に室温に加温した。反応液を室温で 3 時間攪拌した。1 N HCl (水溶液) で反応をクエンチし、Et₂O で抽出した。塩水で有機相を洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を除去した。ヘキサン : Et₂O Ac を使用し、シリカゲルカラムクロマトグラフィで粗生成物を精製し、純粋な生成物を溶出させた。溶媒を除去し、所望の生成物 7 . 0 g (78 %) を得た。MS (m/e) : 484 (M + 1)。 10

【0134】

調製63：

(R) - 4 - ((R) - 4 - ベンジル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - ベンジルオキシ - 2 , 6 - ジメチル - ベンジル) - 4 - オキソ - プチルアルデヒド

(R) - 4 - ベンジル - 3 - [2 - (4 - ベンジルオキシ - 2 , 6 - ジメチル - ベンジル) - ペント - 4 - エノイル] - オキサゾリジン - 2 - オン (7 . 5 g、16 mmol) の、THF (120 mL) 及び水 (40 mL) の溶液を、2 . 5 % の OsO₄ / tBuO_H (16 g、1 . 6 mmol) で処理した。過ヨウ素酸ナトリウム (10 g、47 mmol) を溶液に添加し、室温で 3 時間反応液を攪拌した。水で反応をクエンチし、Et₂O Ac で抽出した。1 N チオ硫酸ナトリウム及び塩水で有機相を洗浄した。有機相を分離させ、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を除去した。ヘキサン : Et₂O Ac を使用し、シリカゲルカラムクロマトグラフィで粗生成物を精製し、純粋な生成物を溶出させた。溶媒を除去し、所望の生成物 3 . 25 g (43 %) を得た。MS (m/e) : 486 (M + 1)。 20

【0135】

調製64：

(R) - 3 - (4 - ベンジルオキシ - 2 , 6 - ジメチル - ベンジル) - 1 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - オン

(R) - 4 - ((R) - 4 - ベンジル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - ベンジルオキシ - 2 , 6 - ジメチル - ベンジル) - 4 - オキソ - プチルアルデヒド (3 . 0 g、6 . 2 mmol) 及びラセミ体の 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イルアミン (0 . 85 g、6 . 2 mmol) を、ジクロロエタン (50 mL) 及びアセトニトリル (50 mL) 中で混合した。溶液をナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (6 . 6 g、31 mmol) で処理し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を N , N - デイソプロピルエチルアミン (5 . 6 mL、31 mmol) で処理し、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮し、残余物を得た。飽和炭酸ナトリウムで残余物をクエンチし、Et₂O Ac で抽出した。塩水で有機相を洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を除去した。粗生成物を、CH₂Cl₂ 及び 2 M のアンモニア / MeOH を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィで溶出させて精製し、純粋な生成物を得た。溶媒を除去し、所望の生成物 1 . 66 g (62 %) を得た。MS (m/e) : 430 (M + 1)。 40

【0136】

調製65：

(R) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 2 , 6 - ジメチル - ベンジル) - 1 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - オン

(R) - 3 - (4 - ベンジルオキシ - 2 , 6 - ジメチル - ベンジル) - 1 - (4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - オン 50

6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - オン (調製 64) (1.65 g, 3.8 mmol) の EtOH (20 mL) 溶液を、水酸化パラジウム / 炭素 (1.7 g) で処理した。水素で溶液をバージし、35 psi まで加圧した。反応液を、35 psi の水素下で 2 日攪拌した。セライトで反応液を濾過し、触媒を除去した。粗生成物を、CH₂Cl₂ 及び 2 M のアンモニア / MeOH を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィで溶出させて精製し、純粋な生成物を得た。溶媒を除去し、所望の生成物 0.85 g (65%)を得た。MS (m/e) : 340 (M + 1)。

【0137】

調製 66 :

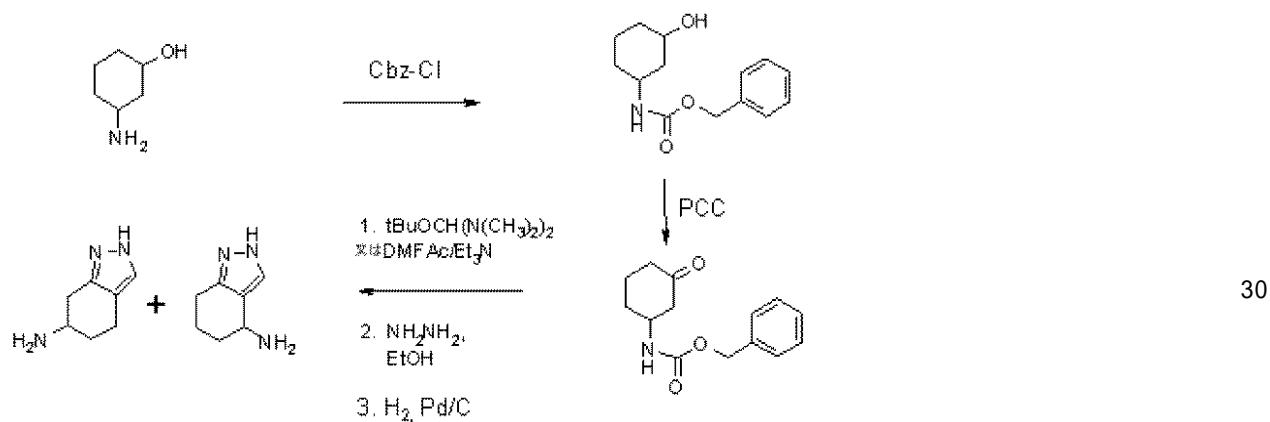
トリフルオロメタンスルホン酸 3, 5 - ジメチル - 4 - [(R) - 2 - オキソ - 1 - (2 - トリフルオロメタンスルホニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 3 - イルメチル] - フェニルエステル

(R) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 2, 6 - ジメチル - ベンジル) - 1 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - オン (調製 65) (0.85 g, 2.5 mmol) のピリジン (20 mL) 溶液を 0 に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.3 mL, 7.5 mmol) で処理した。反応液を室温に加温した。室温で 2 時間攪拌した後、1 N 塩酸で反応をクエンチし、EtOAc で抽出した。塩水で有機相を洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過した。溶媒を除去し、所望の生成物 1.05 g (70%)を得た。MS (m/e) : 604 (M + 1)。

【0138】

反応式 J

【化92】



反応式 J において、4 - 又は 6 - アミノ 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾールは、3 - アミノ - シクロヘキサノールから調製でき、それはアミノ基を Cbz で最初に保護し、更に PCC を使用してアルコールをケトンに酸化する。ケトンを最初に Bredereick's 試薬で、その後 N₂H₄ で処理することにより、テトラヒドロインダゾール環を形成させた。水素化処理下での Cbz 基の脱保護により、混合液として、所望の 4 - 及び 6 - アミノ 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾールを得た。

【0139】

調製 67 :

(3 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル

3 - ヒドロキシシクロヘキシルアミン (10 g, 86.96 mmol)、炭酸カリウム (18 g, 130 mmol)、酢酸エチル (150 mL) 及び水 (70 mL) の混合液をベンジルクロロホルメート (22.17 g, 130 mmol) で処理した。室温で 12 時間、反応液を攪拌した。有機層を分離させ、硫酸ナトリウム上で有機相を乾燥させ、濾過し、濃縮した。残余物にジエチルエーテルを添加した。得られる白い沈殿物を濾過し、空気乾燥させ、標題化合物の 19.1 g (88%)を得た。MS (m/z) : 250 (M +)。

【0140】

10

20

30

40

50

調製 6 8 :

(3 - オキソ - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル

(3 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル (15.5 g, 62.24) のジクロロメタン (300 mL) 溶液を、PCC (16.73 g, 77.81 mmol) で処理し、室温で 12 時間、混合液を攪拌した。反応混合液をセライトで濾過した。真空内で溶媒を除去した。25% ~ 50% の酢酸エチル / ヘキサン勾配を使用してシリカゲルカラム上で残余物を精製し、標題化合物 12.6 g (82%) を得た。MS (m/z) : 248 (M+).

【0141】

調製 6 9 :

(4,5,6,7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾル - 4 - イル) - カルバミン酸ベンジルエステル

90 で 1.5 時間、(3 - オキソ - シクロヘキシル) - カルバミン酸ベンジルエステル (12.3 g, 49.8 mmol)、トルエン (60 mL) 及び *tert* - ブトキシビス(ジメチルアミノ)メタン (9.53 g, 54.77 mmol) の混合液を攪拌した。反応液を冷却し、真空内で溶媒を除去した。残余物に、メタノール (60 mL) 及びヒドラジン水和物 (2.74 g, 54.77 mmol) を添加した。室温で 3 時間、反応液を攪拌した。真空内で溶媒を除去した。残余物に、酢酸エチルを添加し、水で洗浄した。硫酸ナトリウム上で有機層を乾燥させた後、濾過し、濃縮し、80% の純度で標題化合物の 9.8 g を得た。

【0142】

調製 7 0 :

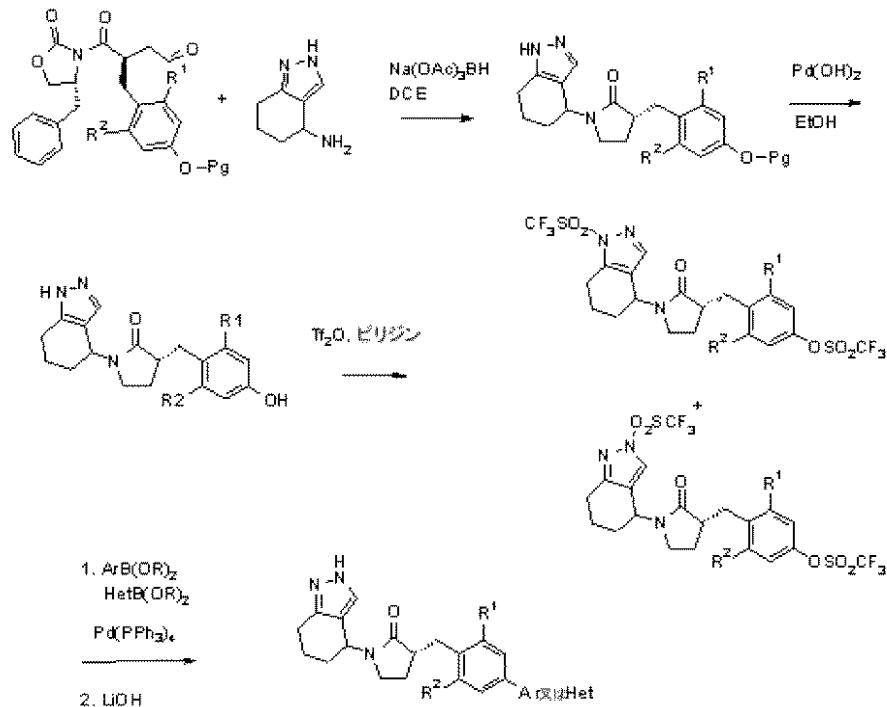
4,5,6,7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾル - 4 - イルアミン

3 時間にわたり、50 psi で、(4,5,6,7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾル - 4 - イル) - カルバミン酸ベンジルエステル (3.5 g)、メタノール (50 mL) 及びパラジウム / 炭素 (10%、0.7 g) の混合液を、水素化処理用の Parr シェーカ上で攪拌した。Parr シェーカから反応液を取り出し、混合液をセライトで濾過した。濾過液を濃縮し、標題化合物の 1.7 g を得た。

【0143】

反応式 K

【化 9 3】



10

20

30

40

50

反応式Kにおいて、 NaBH(OAc)_3 の存在下、4-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾールでアルデヒドを処理し、ピラゾールを得た。 Pd(OH)_2 の存在下、水素化処理を行いベンジル保護基を除去してフェノールを得、更にトリフレートに変換した。標準的なスズキカップリング条件(すなわち $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 及び Na_2CO_3)下で、様々なホウ酸又はエステルでトリフレートを処理し、最終生成物を調製した。

【0144】

調製71:

(R)-3-(4-ベンジルオキシ-2,6-ジクロロ-ベンジル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-4-イル)-ピロリジン-2-オン

10

室温で、(R)-4-((R)-4-ベンジル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-3-(4-ベンジルオキシ-2,6-ジクロロ-ベンジル)-4-オキソ-ブチルアルデヒド(調製38)(2g、3.81mmol)のDCE(75mL)溶液に、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-4-イルアミン(0.66g、4.77mmol)及びナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(2.42g、11.45mmol)を添加した。室温で12時間、更に50で1時間反応液を攪拌した。反応液を冷却し、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。硫酸ナトリウム上で有機層を乾燥させた後、濾過し、真空濃縮した。残余物を、50%の酢酸エチル~100%の酢酸エチル/ヘキサンを用いてシリカゲルクロマトグラフィで精製し、標題化合物1.32gを得た。

MS(m/z): 470(M⁺)。

20

【0145】

調製72:

(R)-3-(2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-4-イル)-ピロリジン-2-オン

(R)-3-(4-ベンジルオキシ-2,6-ジクロロ-ベンジル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-4-イル)-ピロリジン-2-オン(1.32g)のエタノール(50mL)溶液に、水酸化パラジウム/炭素(10%、0.65g)を添加した。室温で3時間、水素化条件(50psi)下で混合液を攪拌した。混合液をセライトで濾過した。真空内で溶媒を除去し、標題化合物0.93gを得た。MS(m/z): 380(M⁺)。

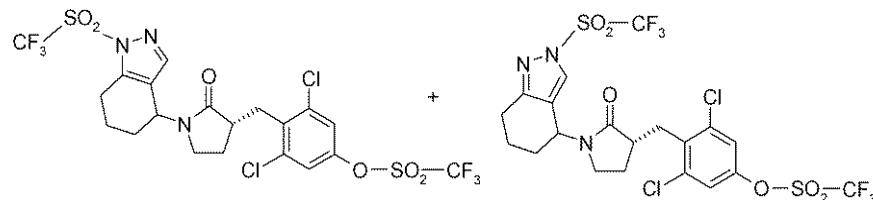
30

【0146】

調製73:

トリフルオロメタンスルホン酸 3,5-ジクロロ-4-[(R)-2-オキソ-1-(1-トリフルオロメタンスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-4-イル)-ピロリジン-3-イルメチル]-フェニルエステル、及び、トリフルオロメタンスルホン酸 3,5-ジクロロ-4-[(R)-2-オキソ-1-(2-トリフルオロメタンスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-4-イル)-ピロリジン-3-イルメチル]-フェニルエステル

【化94】



40

【0147】

(R)-3-(2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-4-イル)-ピロリジン-2-オン(0.93g、2.45mmol)及びピリジン(0.97g、12.27mmol)の、 CH_2Cl_2 (20mL)溶液を、20分間、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(2.07

50

g、7.36 mmol)で処理した。室温に反応液を加温し、30分間攪拌した。反応液をCH₂Cl₂で希釈し、1N HCl及び水で洗浄した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)させ、溶媒を除去した。シリカゲルクロマトグラフィで残余物を精製し、標題の混合生成物1.45gを得た。MS (m/z) : 644 (M⁺)。

【0148】

調製74:

5-[3-[4'-カルボキシ-3,5-ジクロロ-4-フェニル-4-イルメチル]-2-オキソ-ピロリジン-1-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-インダゾル-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

(3R,5S)-3-[2,6-ジクロロ-4-(モルホリン-4-カルボニル)-ベニジル]-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン(実施例73)(0.066g、0.14mmol)のCH₂Cl₂(5mL)及びピリジン(2.0mL)0 溶液を、Boc無水物(0.036g、0.16mmol)で5時間処理した。室温に反応液を加温し、CH₂Cl₂で希釈し、1N HCl及び水で洗浄した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)させ、溶媒を除去し、標題の混合生成物0.074gを得た。

【0149】

調製75:

(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イル)-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-メタノン

(工程1): THF(50mL)中に、4-ブロモ安息香酸(4.98g、24mmol)、4-トリフルオロメチル-ピペリジン塩酸塩(4.3g、27mmol)、HOBT(4.09g、29mmol)及びDIPPEA(15.5mL、89mmol)を溶解させた。EDC(5.7g、29mmol)を添加し、室温で24時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、0.1N HCl、重炭酸ナトリウム(飽和)、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、油状物として標題の生成物(4-ブロモ-フェニル)-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イル)-メタノンを得た。

【0150】

(工程2): DMSO(20mL)中に、(4-ブロモ-フェニル)-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イル)-メタノン(3.13g、9.86mmol)、ビス(ピナコラト)ジボラン(2.74g、10.7mmol)、酢酸カリウム(2.9g、29mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]パラジウム(II)クロライド(0.804g、0.9mmol)を添加し、80 で17時間攪拌した。冷却し、酢酸エチルで希釈し、塩水(5X)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。クロマトグラフィ(シリカ、CH₂Cl₂/MeOH、97:3)を行い、(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イル)-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-メタノン1.04g(27%)を得た。

【0151】

反応式M

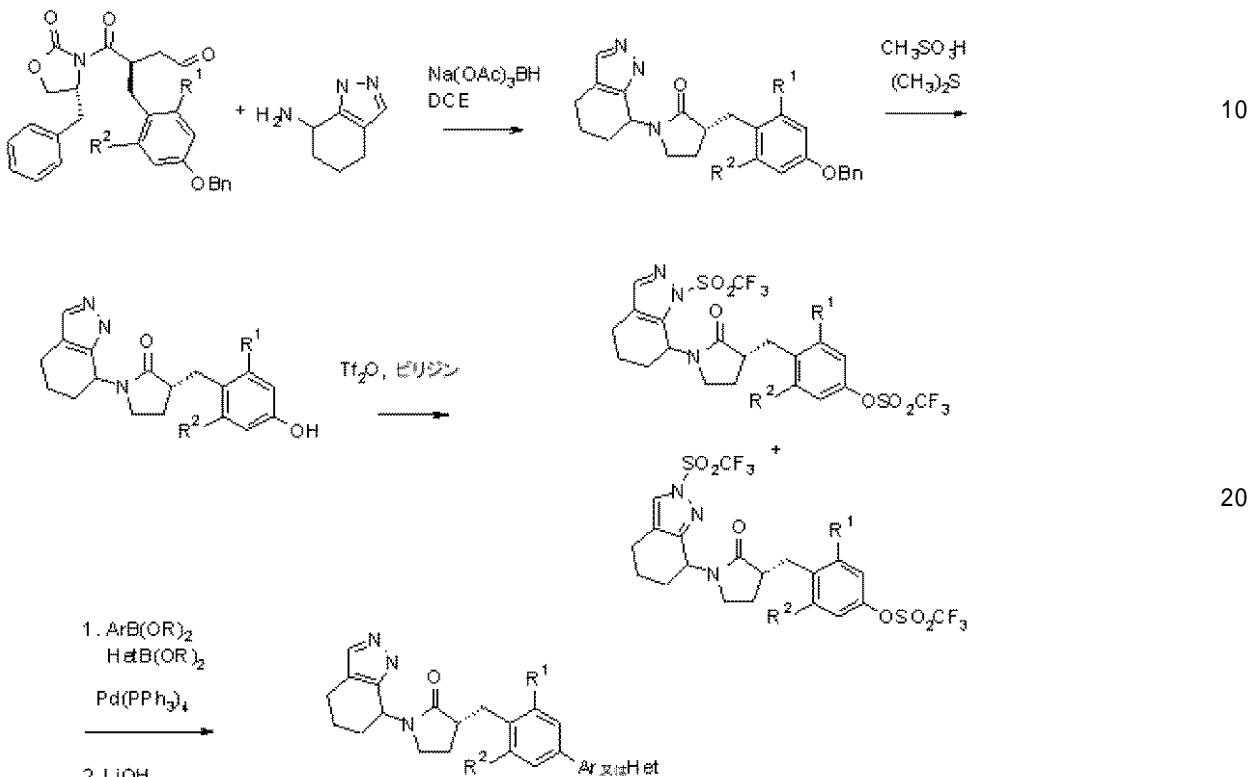
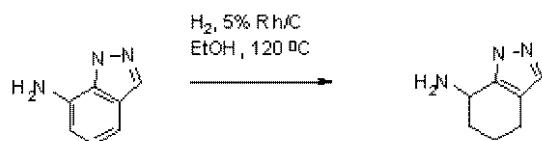
10

20

30

40

【化 9 5】



反応式Mにおいて、1H-インダゾル-7-イルアミンから、触媒として5%のR h/Cを使用して、水素化処理を行い、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-7-イルアミンを調製した。NaBH(OAc)₃の存在下、アルデヒドで4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-7-イルアミンを処理し、ピラゾールを得た。ジメチルスルフィドの存在下で、CH₃SO₃Hを使用して、ベンジル保護基を除去してフェノールを得、更にトリフレートに変換させた。標準的なスズキカップリング条件（すなわちPd(PPh₃)₄及びNa₂CO₃）下で様々なホウ酸又はエステルでトリフレートを処理し、最終生成物を調製した。

〔 0 1 5 2 〕

調製 76 :

4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-7-イルアミン

1 H - インダゾル - 7 - イルアミン (5.0 g, 37.6 mmol) 及び 5% の R h / C (2.45 g) をエタノール (120 mL) 中で混合し、~1000 psi の H₂ 下、120°で 48 時間加熱した。反応液を冷却し、hyflo で濾過した。真空中で溶媒を除去し、5% 2 M の NH₃ / MeOH / CH₂Cl₂ で粗生成物を精製し、標題の生成物 1.43 g (28%) を得た。MS (m/z) : 138 (M+1)。

(01531)

調製 77 :

(3R) - 3 - (4 - ベンジルオキシ - 2, 6 - ジクロロ - ベンジル) - 1 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾル - 7 - イル) - ピロリジン - 2 - オン
(R) - 4 - ((R) - 4 - ベンジル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - ベンジルオキシ - 2, 6 - ジクロロ - ベンジル) - 4 - オキソ - ブチルアルデヒド (調製 38) (9.95g, 18.9mmol) の CH₂Cl₂ (300mL) 溶液を

、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-7-イルアミン(2.60g、19.00mmol)のアセトニトリル(300mL)溶液に添加し、N₂下、室温で30分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(12.02g、56.9mmol)を反応液に添加し、72時間攪拌した。真空内で溶媒を除去し、酢酸エチル、水及び飽和NaHCO₃で固体を抽出した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過し、真空濃縮させた。残余物を0~10%のメタノール/CH₂Cl₂勾配を使ってシリカゲルクロマトグラフィで精製し、標題化合物2.53g(28%)を得た。MS(m/z): 470(M⁺)。

【0154】

調製78:

(3R)-3-(2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-7-イル)-ピロリジン-2-オン

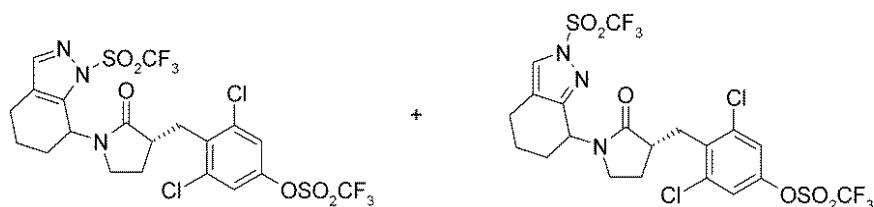
(R)-3-(4-ベンジルオキシ-2,6-ジクロロ-ベンジル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-7-イル)-ピロリジン-2-オン(2.46g、5.23mmol)のジメチルスルフィド(28mL)溶液に、メタンスルホン酸(8.23g、85.7mmol)を添加し、室温で18時間、混合液を激しく攪拌した。真空内で溶媒を除去し、残余物を水で希釈し、5N NaOHでpH=7に調整し、酢酸エチル及びTHFで数回混合液を抽出した。混合有機層を乾燥(Na₂SO₄)させた後、濾過し、真空濃縮し、標題化合物2.20g(100%)を得た。MS(m/z): 381(M⁺)。

【0155】

調製79:

トリフルオロメタンスルホン酸 3,5-ジクロロ-4-[(R)-2-オキソ-1-(1-トリフルオロメタンスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-7-イル)-ピロリジン-3-イルメチル]-フェニルエステル、及び、トリフルオロメタンスルホン酸 3,5-ジクロロ-4-[(R)-2-オキソ-1-(2-トリフルオロメタンスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-7-イル)-ピロリジン-3-イルメチル]-フェニルエステル

【化96】

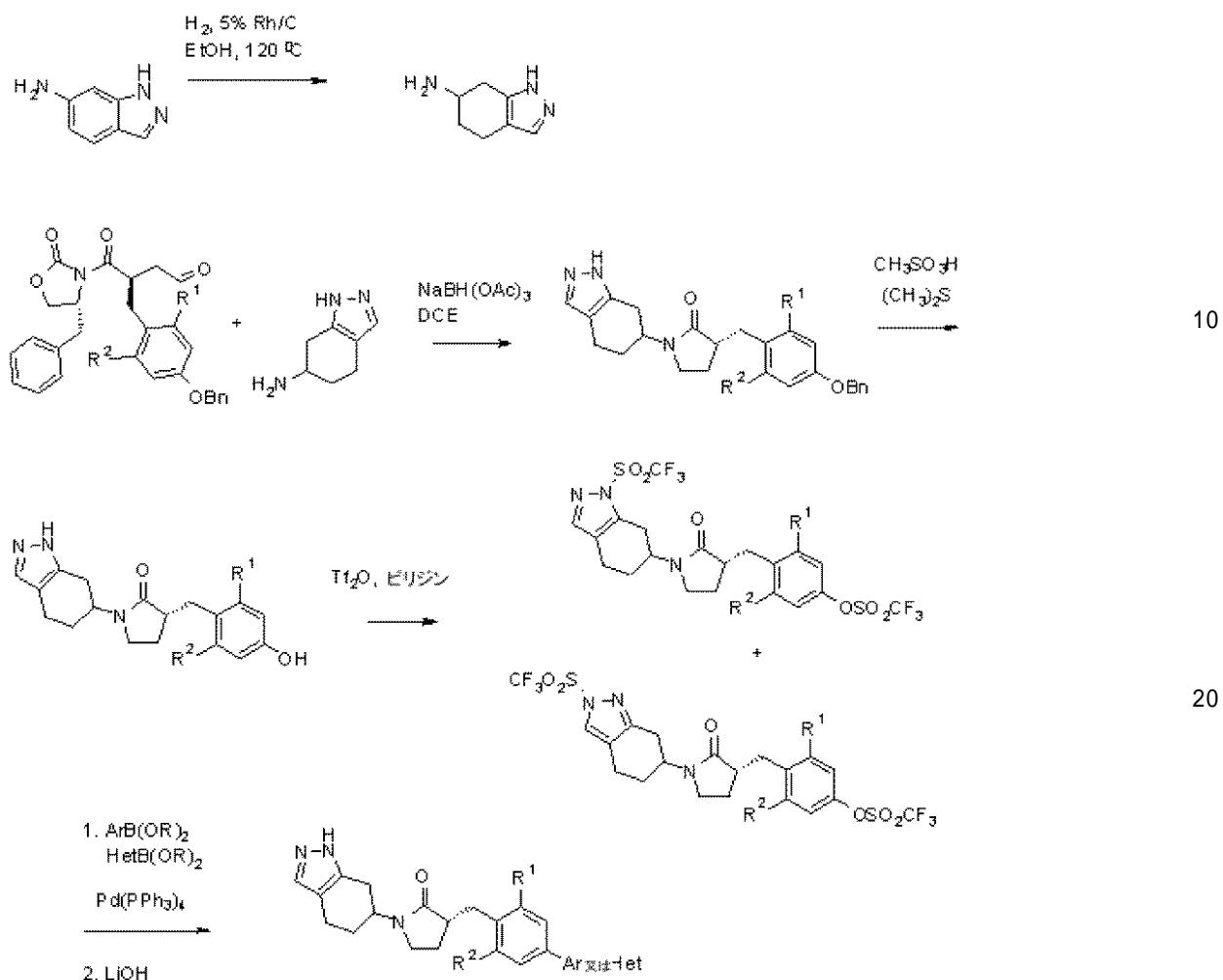


(R)-3-(2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-7-イル)-ピロリジン-2-オン(2.10g、5.52mmol)のピリジン(50mL)溶液を、トリフレート無水物(4.99g、17.7mmol)を滴加して処理し、0で15分間攪拌した。室温に反応液を加温し、90分間攪拌した。反応液をCH₂Cl₂で希釈し、1N HCl(3×300mL)で洗浄した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)させ、溶媒を除去し、標題の生成物2.93g(82%)を得た。MS(m/z): 645(M⁺)。

【0156】

反応式N

【化97】



反応式 Nにおいて、1H-インダゾル-6-イルアミンから、触媒として5%のRh/Cを使用して、水素化処理により、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-6-イルアミンを調製した。 $NaBH(OAc)_3$ の存在下、アルデヒドで4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-6-イルアミンを処理し、ピラゾールを得た。ジメチルスルフィドの存在下で、 CH_3SO_3H を使用してベンジル保護基を除去してフェノールを得、更にトリフレートに変換させた。標準的なスズキカップリング条件(すなわち $Pd(PPh_3)_4$ 及び Na_2CO_3)下で様々なホウ酸又はエステルでトリフレートを処理し、最終生成物を調製した。

【0157】

調製80:

4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-6-イルアミン

1H-インダゾル-6-イルアミン(12.45g, 93.6mmol)及び5%のRh/C(6.13g)をエタノール(300mL)中で混合し、~1000psiの H_2 下、120で72時間加熱した。反応液を冷却し、hydrofilterで濾過した。真空中で溶媒を除去し、10% 2M NH_3 / CH_2Cl_2 / $MeOH$ で粗生成物を精製し、混合画分を15% 2Mの NH_3 / $MeOH$ / CH_2Cl_2 で再度精製し、標題の生成物4.80g(37%)を得た。MS(m/z): 138(M+1)。

【0158】

調製81:

(3R)-3-(4-ベンジルオキシ-2,6-ジクロロ-ベンジル)-1-(4,5,

6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-6-イル)-ピロリジン-2-オン

(R)-4-(R)-4-ベンジル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-3

30

40

50

- (4-ベンジルオキシ-2,6-ジクロロ-ベンジル)-4-オキソ-ブチルアルデヒド(調製38)(8.17g、15.5mmol)のCH₂Cl₂(100mL)溶液を、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-6-イルアミン(2.13g、15.5mmol)のアセトニトリル(200mL)溶液に添加し、N₂下、室温で30分間搅拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(9.89g、46.7mmol)を反応液に添加し、18時間搅拌した。真空内で溶媒を除去し、酢酸エチル、水及び飽和NaHCO₃で固体を抽出した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過し、真空濃縮した。残余物を0~10%のメタノール/CH₂Cl₂勾配を使ってシリカゲルクロマトグラフィで精製し、標題化合物3.93g(54%)を得た。MS(m/z):470(M⁺)。

10

【0159】

調製82:

(3R)-3-(2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-6-イル)-ピロリジン-2-オン

(3R)-3-(4-ベンジルオキシ-2,6-ジクロロ-ベンジル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-6-イル)-ピロリジン-2-オン(3.93g、8.36mmol)のジメチルスルフィド(45mL)溶液に、メタンスルホン酸(13.23g、138mmol)を添加し、室温で18時間、窒素雰囲気下で激しく混合液を搅拌した。真空内で溶媒を除去し、残余物を水で希釈し、pHを5N NaOHでpH=7に調整し、酢酸エチル及びTHFで数回混合液を抽出した。混合有機層を乾燥(Na₂SO₄)させた後、濾過し、真空濃縮し、標題化合物3.60g(100%)を得た。MS(m/z):381(M⁺)。

20

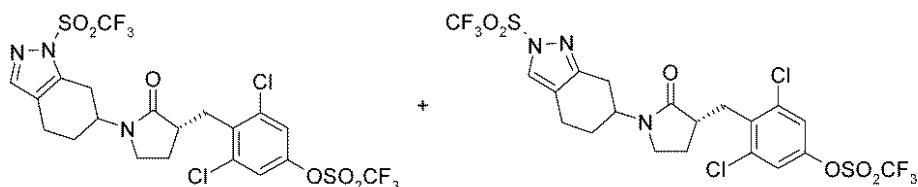
【0160】

調製83:

トリフルオロメタンスルホン酸 3,5-ジクロロ-4-[(R)-2-オキソ-1-(1-トリフルオロメタンスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-6-イル)-ピロリジン-3-イルメチル]-フェニルエステル、及び、トリフルオロメタンスルホン酸 3,5-ジクロロ-4-[(R)-2-オキソ-1-(2-トリフルオロメタンスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-6-イル)-ピロリジン-3-イルメチル]-フェニルエステル

30

【化98】



(R)-3-(2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-6-イル)-ピロリジン-2-オン(3.58g、9.42mmol)のピリジン(100mL)0溶液に、トリフレート無水物(8.52g、30.2mmol)を滴加して処理し、0で15分間搅拌した。反応液を室温に加温し、90分間搅拌した。反応液をCH₂Cl₂で希釈し、1N HCl(3×600mL)で洗浄した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)、溶媒を除去し、標題の混合生成物5.12g(84%)を得た。MS(m/z):645(M⁺)。

40

【0161】

調製84:

7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン

7-クロロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(500.4g、3.28mol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(999g、3.93mol)、トリシクロヘキシルホスフィ

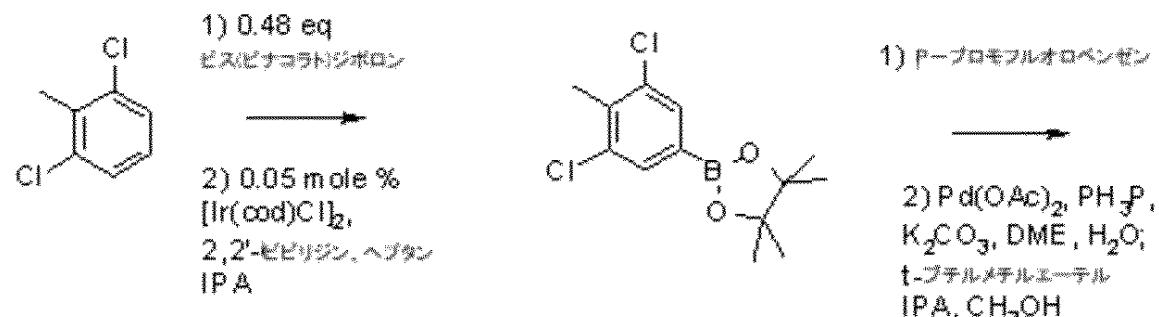
50

ン (92 g、328.06 mmol) 及び酢酸カリウム (483 g、4.92 mol) を、ジグリム (4 L) 及び水 (4.83 mL) 中で混合し、5分間攪拌した。酢酸パラジウム (II) (36.81 g、163.96 mmol) 及び更にジグリム (1 L) を添加し、100 °で17時間加熱した。反応液を冷却し、炭酸カリウム (340 g、2.46 mol) を添加し、18時間攪拌した。反応スラリーを濾過し、ジグリム (2 × 1 L) で固体を洗浄した。水 (5 L) で固体をスラリー化し、更に濾過し、水 (2 × 1 L) 及びヘプタン (1 L) で洗浄した。60 °の真空オーブン中で固体を乾燥させ、標題の生成物 695.1 g (90%) を得た。MS (m/z) : 245 (M+1)。

【0162】

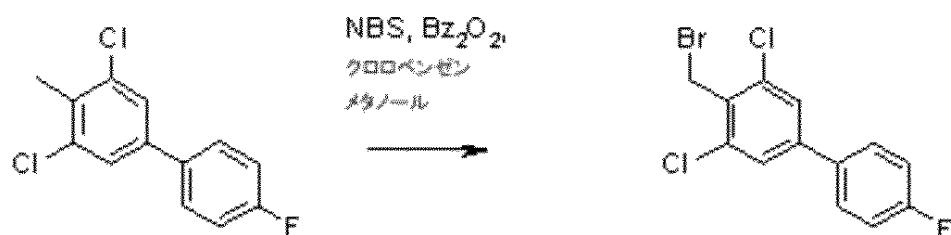
反応式O

【化99】



10

20



反応式Oにおいて、ジクロロトルエンを、Irで触媒されたC-H活性化により、ボロナートに変換させた。ボロナートをスズキ反応でp-ブロモフルオロベンゼンとカップリングさせ、ビアリールトルエンを得た。ビアリールトルエンを、ラジカルな臭素化条件下で、NBSを使用してベンジル位置において臭素化した。

30

【0163】

調製85:

4-ブロモメチル-3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニル

(工程1) : 1,3-ジクロロトルエン (250 mL、1.95 mol)、ヘプタン (625 mL)、ビス(ピナコラト)ジボロン (237.9 g、937 mmol)、2,2'-ビピリジン (3.08 g、19.47 mmol) 及びジクロロビス(1,2,5,6-イータ)-1,5-シクロオクタジエンジイリジウム (0.662 g、0.98 mmol) の混合液を100 °で4時間加熱した。55 °に混合液を冷却し、940 mLのt-ブチルメチルエーテルを添加した。溶液を、133 gのフラッシュシリカゲルを通過させ、シリカゲルを200 mLのt-ブチルメチルエーテルでリーンスした。溶媒をイソプロパノール(約1 L)に換え、スラリーを5 °で1時間攪拌した。濾過して固体を回収し、200 mLの冷却イソプロパノールでリーンスした。真空下で固体を乾燥させ、オフホワイトの固体として2-(3,5-ジクロロ-4-メチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン410 g (73%の収率)を得た。¹H NMR (CDCl₃、500 MHz) 1.34 (12 H, s) 2.48 (3 H, s) 7.68 (2 H, s)。

40

【0164】

50

(工程2)：窒素雰囲気下、2-(3,5-ジクロロ-4-メチルフェニル)-4,4',5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン(119g、414.64mmol)の1,2-ジメトキシエタン(240mL)中の懸濁液に、p-ブロモフルオロベンゼン(57mL、518.54mmol)、水(120mL)、炭酸カリウム(115.7g、828.79mmol)、トリフェニルホスフィン(2.72g、10.37mmol)及びPd(OAc)₂(0.47g、2.09mmol)を添加した。80で12時間混合液を加熱し、更に室温に冷却した。混合液に、240mLのt-ブチルメチルエーテル及び480mLの水を添加し、層を分離させた。120mLのTMT(トリチオシアヌル酸、三ナトリウム塩水和物、5g)の水溶液、更に飽和NaCl水溶液(120mL)で有機層を洗浄した。有機相を、約600mLのイソプロパノールで溶媒置換し、スラリーを得た。水(120mL)を添加し、スラリーを3に冷却した。濾過して固体を回収し、120mLの冷却メタノールで洗浄した。真空下で固体を乾燥させ、淡黄色の固体として92.8gの3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-4-メチル-ビフェニルを得た。¹H NMR(CDCl₃、500MHz) 2.49(3H, s) 7.13(2H, t, J=9Hz) 7.46(2H, s) 7.49(2H, dd, J=9, 5Hz)。

【0165】

(工程2の変法)：窒素雰囲気下、2Lのイソプロパノール中で、2-(3,5-ジクロロ-4-メチルフェニル)-4,4',5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン(300g、1.05mol)のスラリーを攪拌した。p-ブロモフルオロベンゼン61619(150mL、1.36mol)、更に300mLの炭酸カリウム(160.5g、1.15mol)水溶液を添加した。滴下漏斗を400mLのイソプロパノールでリンスした。トリフェニルホスフィン(12.3g、46.89mmol)及びPd(OAc)₂(2.35g、10.47mmol)を添加し、75で8時間混合液を加熱した。水(300mL)を添加し、混合液を室温に冷却し、スラリーを得た。アイスバス中でスラリーを冷却し、濾過して固体を回収し、6:1=IPA-水350mLでリンスした。真空オーブン中、固体を室温で一晩乾燥させ、345gの粗生成物を得た。粗生成物を2.2Lのエタノール中に懸濁し、70に加熱し、溶液を得た。Darcos(35g)を添加し、30分間攪拌した。混合液をHyflo(セライト)パッドで濾過し、溶液を室温に冷却し、スラリーを得た。5にスラリーを冷却し、濾過して固体を回収し、冷却エタノール(530mL)でリンスした。真空下で固体を乾燥させ、オフホワイトの固体として230gの3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-4-メチル-ビフェニルを得た(86%の収率)。

【0166】

(工程3)：965mLのアセトニトリル中の、3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-4-メチル-ビフェニル(138g、541mmol)懸濁液に、N-ブロモスクシンイミド(109g、603mmol)を添加し、更にACN(リンス用)を140mL添加した。過酸化ベンゾイル(1.37g、5.5mmol)を添加し、80で2.5時間、混合液を加熱した。276mLのチオ硫酸ナトリウム(1.75g)水溶液を添加し、混合液を徐々に冷却した。更に55で、138mLの水及び4-ブロモメチル-3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニルの種晶を混合液に添加した。スラリーを室温に戻した後、更に280mLの水を添加し、アイスバス中でスラリーを冷却した。濾過して固体を回収し、275mLの冷却メタノールでリンスし、乾燥させ、固体として4-ブロモメチル-3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニル170g(94%)を得た。

【0167】

任意の精製として、2%から1%に不純物を減少させた。200mLのACNに上記の物質100gを徐々に添加してスラリー化し、75に加熱した。温度が54に低下したとき、メタノール(200mL)を添加した。アイスバス中でスラリーを冷却し、濾過して固体を回収した。真空下で固体を乾燥させ、固体として79.5gの4-ブロモメチル-3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニルを得た。¹H NMR(DMSO-

10

20

30

40

50

d₆、500MHz) 4.81(2H, s) 7.31(2H, t, J = 9Hz) 7.82(2H, dd, J = 9, 5Hz) 7.83(2H, s)。

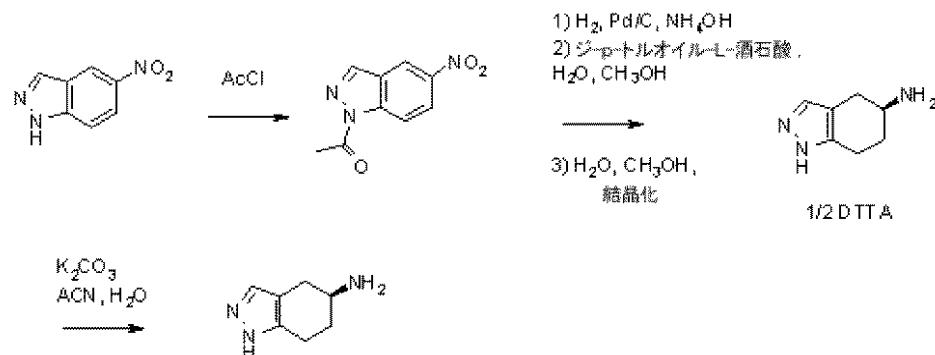
【0168】

(工程3の変法)：55ガロンのガラス配管の反応器を洗浄した。3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-4-メチル-ビフェニル(7712g)及びクロロベンゼン(77L)を添加し、攪拌を開始させた。NBS(6457g)を添加し、攪拌を継続した。過酸化ベンゾイル(73g)を添加し、攪拌を継続し、徐々に反応を85まで加熱した。発熱が鎮静した後、反応混合液を120に加熱し、GCによって反応が完了したと考えられるまで(1~2h)この反応温度を維持した。50~55に反応混合液を冷却し、チオ硫酸ナトリウム/5水和物(224g)の水溶液(25.4L)で反応混合液をクエンチし、最低30分間混合液を攪拌した。層を分離させた。水(1×20L)で有機層を洗浄した。クロロベンゼン(1×6L)で洗浄水(工程8及び10)を抽出した。有機層を混合し、MgSO₄で乾燥させ、チャコールを添加し、十分攪拌した。ガラス繊維フィルターを使用して混合液をブフナー漏斗で濾過し、メチレンクロライド(3×500mL)で洗浄した。全容量が~3Lとなるまで濾過液を濃縮し、イソプロパノール(3×7L)で赤色の油状物を共蒸発させ、残留する全てのクロロベンゼンを除去した(イソプロパノールの代わりにメタノールを使用しても良い)。口の大きい丸底フラスコを冷却浴に移し、油状物をメタノール(5L)で希釈し、生成物が沈殿するまで激しく攪拌した。更にメタノール(10L)を添加して混合液を希釈し、室温で一晩攪拌した。最低2時間、0~5に混合液を冷却(氷/水浴)した。ポリプロピレン製の濾過布を使用して、ブフナー漏斗で固体を濾過した。メタノール(3×4L、-20)で固体を洗浄した。固体をトレイに置き、最低12時間、25~30で真空オーブン中で乾燥させた。

【0169】

反応式P

【化100】



反応式Pにおいて、5-ニトロインダゾールをN-アセチル誘導体として保護し、更にニトロ基及びベンゼン環を、アンモニアの存在下で水素化条件下で還元した。アンモニアを還元条件下でデアシル化した。得られるラセミ体のアミンを、ジ-p-トルオイル酒石酸を使用して分離させた。得られる分離された塩のスラリーを、ACN/水中で、炭酸カリウムと共に攪拌することにより、フリーの塩基を得た。あるいは、アセチル保護を回避し、5-ニトロインダゾールを直接還元しても良い。

【0170】

アセチル保護基を用いない、代替的なアミンの調製方法

200psiの水素条件下、100で24時間、25gの5-ニトロインダゾール、500mLの8.3M水酸化アンモニウム及び25gの50%の水湿潤10%パラジウム/炭素の混合液を加熱した。この混合液を10gずつ、クロマトグラフィを使用し、 $\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で精製し、ラセミ体のアミンである(R,S)-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-5-イル)アミン235mg(58%の算出収率)を得た。ラセミ体のアミンを、調製86にて説明したように分離させた。

【0171】

10

20

30

40

50

調製 8 6 :

(S) - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾル - 5 - イル) アミン・1 / 2 DTTA

(工程1) : 2 L の THF 中に、市販の 5 - ニトロインダゾル (100 g、613 mmol) を溶解させ、トリエチルアミン (260 mL、1.87 mol) を添加した。全ての固体が溶解するまで室温で溶液を攪拌し、更に無水酢酸 (94 g、927 mmol) を添加した。室温で 2 時間反応させた後、2 L の EtOAc を添加し、1 N HCl (2 × 800 mL) で混合液を抽出した。重炭酸ナトリウム水溶液、更に飽和 NaCl 水溶液で有機層を洗浄した。硫酸マグネシウムで有機層を乾燥させ、濃厚なスラリーとなるまで濃縮した。t - プチルメチルエーテル (300 mL) を添加し、スラリーを濾過した。固体を回収し、t - プチルメチルエーテルでリノスし、真空中で乾燥させ、淡黄色の固体として 1 - (5 - ニトロ - インダゾル - 1 - イル) - エタノン 113 g (90%) を得た。
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, 1H, J = 2.0 Hz) 8.58 (d, 1H, J = 9.5 Hz) 8.44 (dd, 1H, J = 7.0, 2.0 Hz) 8.31 (s, 1H) 2.84 (s, 1H)。

【0172】

(工程2) : 200 psi の水素で、100 g の 1 - (5 - ニトロ - インダゾル - 1 - イル) - エタノン及び 100 g の 10% Pd / C (水湿潤 50%) の濃縮水酸化アンモニウム (7.7 M) (2 L) 溶液を加圧し、100 で 24 時間加熱した。混合液を室温に冷却し、Hydro (セライト) で濾過し、水酸化アンモニウムでリノスした。約 300 ~ 400 g となるまで真空中で溶媒を蒸発させた。メタノール (100 mL) を添加し、真空中で溶媒を除去し、310 g の溶液を得た。この溶液を 1.8 L のメタノールで希釈し、徐々にジ - p - トルオイル - L 酒石酸 (DTTA) (37.7 g, 97.6 mmol) の加温メタノール (250 mL) 溶液を添加し、更に 250 mL のメタノールでリノスした。30 分後、固体を濾過して回収し、メタノール (3 × 100 mL) でリノスした。真空中で固体を乾燥させ、白色固体 52.9 g を得た。1.5 L のメタノールでこの固体の一部 (50 g) をスラリー化し、1 時間還流加熱した。スラリーを室温に冷却した。固体を濾過して回収し、真空中で乾燥させ、白色固体 47.5 g を得た。75 で 1 時間、MeOH / 水 = 1 : 1 の溶液 1.42 L でこの固体の一部 (47.3 g) をスラリー化し、室温に冷却した。固体を回収し、真空中で乾燥させ、白色固体 (ee 96%) として 42.3 g の分離された塩 (S) - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾル - 5 - イル) アミン・1 / 2 DTTA を得た。(変法として、71 倍量 (mL / g) のメタノール / 水 = 1 : 2 溶液を使用して、同様の ee の再スラリーを得た。MS (m/z) : 138 (アミンで M + 1)。)

【0173】

調製 8 7 :

(S) - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾル - 5 - イル) アミン

5.98 g (8.0 mmol) の (S) - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾル - 5 - イル) アミン・1 / 2 DTTA、5.58 g (40 mmol) の炭酸カリウム、72 mL のアセトニトリル及び 1.45 mL の水をフラスコに添加し、16 時間還流加熱した。室温に冷却し、濾過した。固体をアセトニトリル (2 × 10 mL) でリノスし、真空中で濾過液を蒸発させ、油状物を得た。10 mL のアセトニトリルを添加し、種として (S) - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾル - 5 - イル) アミンを添加した。1.5 時間後、スラリーを濾過し、3 mL のアセトニトリルでリノスし、真空中で乾燥させ、白色固体としてアミン、すなわち (S) - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾル - 5 - イル) アミン 0.73 g (33%) を得た。MS (m/z) : 138 (M + 1)。

【0174】

結晶化 (S) - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾル - 5 - イル) アミンを、ACN に溶解させ、実施例 88 の還元的アミノ化に用いた。あるいは、結晶質のアミンを、ACN に溶解させ、実施例 88 の還元的アミノ化に用いた。

10

20

30

40

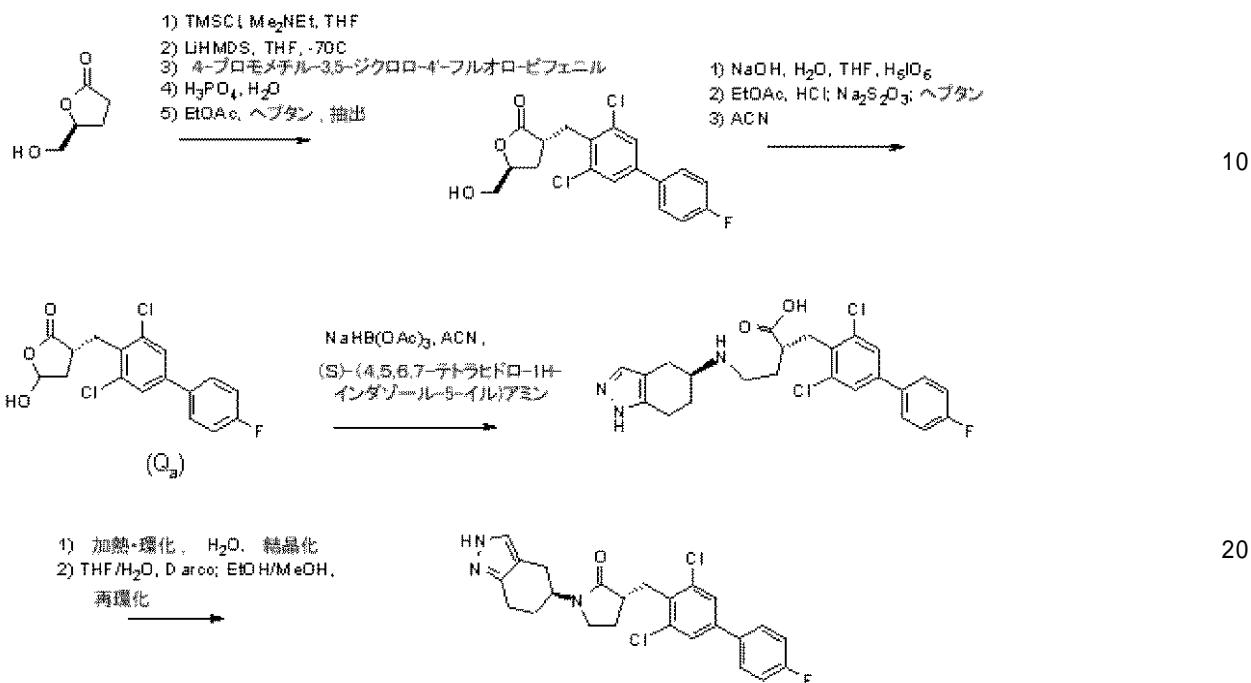
50

ミン分離を行わずに、ACN溶液にアミンを溶解させることにより、このアミンを実施例88で用いることもできる。

【0175】

反応式Q

【化101】

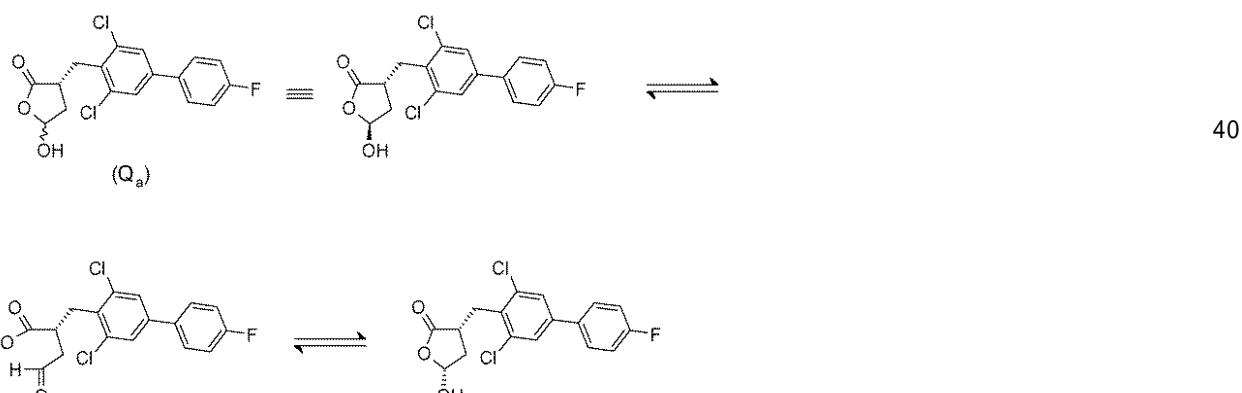


反応式Qにおいて、ラクトン-アルコールを、TMSEエーテルとして *in situ* で保護し、調製85の臭化ビアリルベンジルと共に、塩基としてLiHMDSを使用してアルキル化した。工程中に、TMSE保護基を除去した。アルキル化ラクトンを、塩基性条件下で開環し、ジオール-カルボキシレートを得た。過ヨウ素酸でジオール裂開し、アルデヒドを得た。カルボン酸基でトラップした後、工程中に中和を行い、閉環型のアルデヒドを得た。閉環アルデヒドを還元的アミノ化反応に供し、非環状の中間体アミノ酸に変換した。中間体を加熱し、ラクタム生成物を得た。

【0176】

当業者であれば、反応式Qからの中間体Q_aを以下に示すように表すことができ、表示するように幾つかの形態との平衡関係にあることを認識するであろう。従って、Q_aはこれらの各々の形態として表される：

【化102】



【0177】

調製88：

(3R, 5S)-3-(3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イル)メチ

ル) - 5 - ヒドロキシメチル - ジヒドロ - フラン - 2 - オン

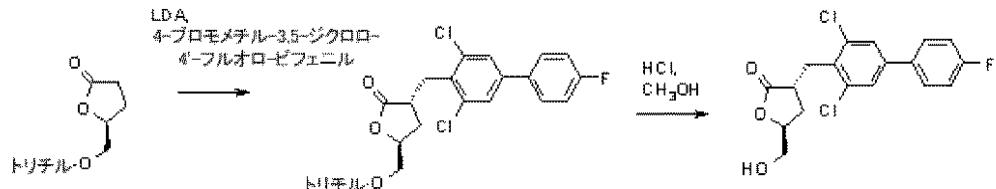
450 mL の THF 中に市販の (S) - 5 - ヒドロキシメチル - ジヒドロ - フラン - 2 - オン (33.0 g, 284 mmol) を溶解させ、更に 50 mL の THF (リンス) と共にジメチルエチルアミン 31.2 g (427 mmol) を添加した。窒素雰囲気下に混合液を配置し、氷 / 水浴中で冷却した。13 未満の温度を維持しつつ、塩化トリメチルシリルを 39.8 mL (313 mmol) 添加した。混合液を濾過し、THF (2 × 100 mL) でケーキ状物をリンスした。TMS (トリメチルシリル) 保護ラクトンの溶液を -78 に冷却し、4 - ブロモメチル - 3,5 - ジクロロ - 4' - フルオロ - ピフェニル (71.2 g, 213 mmol) を添加した。1 M リチウムヘキサメチルジシラジド / THF (264 mL, 264 mmol) 溶液を、-65 ~ -78 で 1 時間にわたり添加した。1 時間攪拌した後、120 mL 濃リン酸の 600 mL 水溶液を添加した。室温で 10 分間攪拌した後、1 L の酢酸エチルを添加し、混合液を 10 分間攪拌した。層を分離させた。水 (2 × 500 mL) で有機層を洗浄した。約 250 mL の溶液となるまで溶媒を蒸発させ、更に EtOAc を 250 mL 添加した。約 300 ~ 350 mL の溶液が残るまで溶媒を蒸発させた。混合液を還流加熱し、494 mL のヘプタンを添加した。スラリーを室温に冷却し、濾過して固体を回収し、ヘプタン (2 × 100 mL) でリンスした。真空下で固体を乾燥させ、標題の化合物の 62.1 g (59%) を得た。MS (m/z) : 369 (M+1, ³⁵Cl) 371 (M+1, ³⁷Cl)。

【0178】

調製 89 :

(3R, 5S) - 3 - (3,5 - ジクロロ - 4' - フルオロ - ピフェニル - 4 - イルメチル) - 5 - ヒドロキシメチル - ジヒドロ - フラン - 2 - オンの代替調製方法 :

【化103】



-78 において、50 mL の THF 及び 2.4 mL (16.9 mmol) のジイソブロピルアミンに、10.6 mL の n - BuLi (ヘキサン中 1.6 M) を添加した。-25 に溶液を加温し、再び -78 に冷却した。5.5 g の (S) - 5 - トリチルオキシメチル - ジヒドロ - フラン - 2 - オン (Chakraborty, T. K. ら、Tetrahedron, 2004, 60, 8329 - 8339 に従い調製。市販品でもよい。) の THF (60 mL) 溶液を、15 分にわたり添加した。1 時間後、20 分にわたり、4 - ブロモメチル - 3,5 - ジクロロ - 4' - フルオロ - ピフェニル 5.64 g (16.9 mmol) の THF (40 mL) 溶液を添加した。混合液を一晩かけて 15 に加温し、塩化アンモニウム水溶液及びジクロロメタンで分離させた。層分離させ、塩水で有機層を洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、泡状物を得た。

【0179】

30 mL のジクロロメタン、及び 0.5 mL の濃 HCl を含有する 50 mL のメタノールに、(3R, 5S) - 3 - (3,5 - ジクロロ - 4' - フルオロ - ピフェニル - 4 - イルメチル) - 5 - トリチルオキシメチル - ジヒドロ - フラン - 2 - オンを再度溶解させた。混合液を一晩攪拌し、重炭酸ナトリウム水溶液で中和した。大部分のメタノール及びジクロロメタンを除去した。酢酸エチルで生成物を抽出した。水、更に塩水で有機層を洗浄した。溶媒を蒸発させ、生成物を、5 ~ 25 % のアセトン / メチレンクロライドを使用してフラッシュシリカゲルクロマトで精製した。画分を含む生成物を蒸発させ、酢酸エチル及びヘプタンから再結晶させ、(3R, 5S) - 3 - (3,5 - ジクロロ - 4' - フルオロ - ピフェニル - 4 - イルメチル) - 5 - ヒドロキシメチル - ジヒドロ - フラン - 2 - オン 2.5 g (44 % の収率) を得た。

10

20

40

50

【0180】

調製90:

(R)-3-(3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-5-ヒドロキシ-ジヒドロ-フラン-2-オン

5倍量のTHFに溶解させた(3R,5S)-3-(3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-5-ヒドロキシメチル-ジヒドロ-フラン-2-オン(375g, 1,015mmol)に、750mLの2N NaOHを添加した。40分後に、1,125mLの水に溶解させた過ヨウ素酸(375g, 1,644mmol)を17分にわたって添加した(T_{max} 33)。EtOAc(3L)、更に800mLの5.0N HCl及び600mLの水を添加した。攪拌し、層分離させた。有機層を1000gのチオ硫酸ナトリウム/1Lの水、更に1Lの水、更に700mLの飽和NaCl/水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウム上で有機層を乾燥させ、4倍量のヘプタン(1500mL)で溶媒交換した。濾過して固体を回収し、真空下で乾燥させた。得られた固体を、55で、3倍量のアセトニトリル(1L)で再スラリー化した。アイスバス中で混合液を冷却し、濾過して固体を回収した。真空下で固体を乾燥させ、白色固体として標題化合物273g(78%の収率)を得た。MS(m/z): 355(M+1, $^{35}C1$)(357(M+1, $^{37}C1$))。

【0181】

調製91:

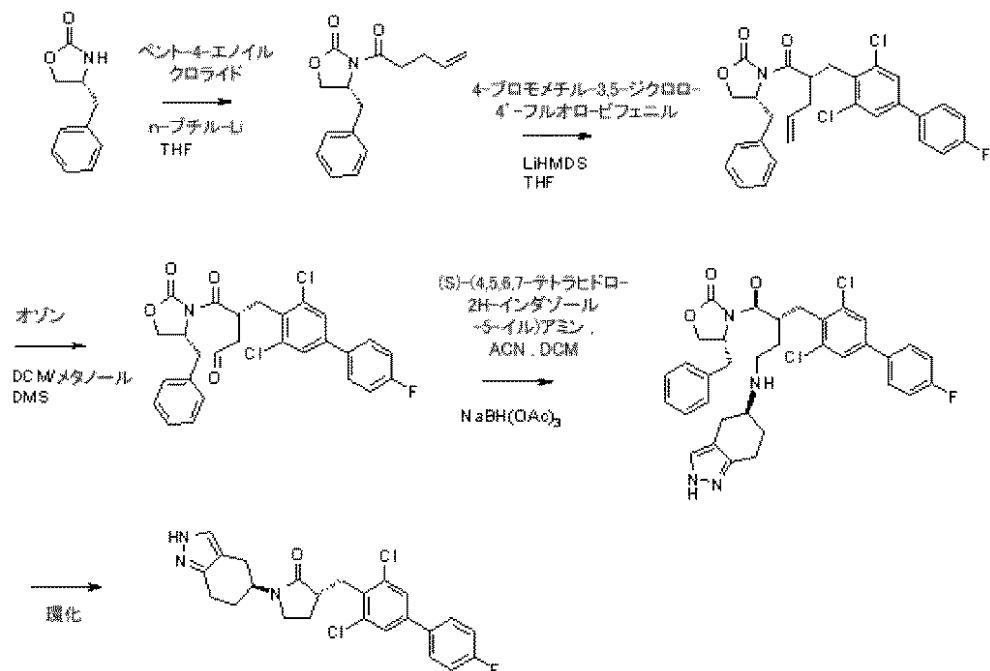
(R)-2-(3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-4-[(S)-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-5-イル)アミンの]-酪酸 非環状中間体の分離

43で、(S)-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-5-イル)アミン0.30g(2.2mmol)のACN(15mL)溶液に、(R)-3-(3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-5-ヒドロキシ-ジヒドロ-フラン-2-オン0.732g(2.05mmol)を添加した。50で0.5時間混合液を加熱し、室温に冷却した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド0.70g(3.3mmol)を添加した。2.5時間後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(100mg)を更に添加した。1時間後、50に加熱し、徐々に15mLの水を添加した。室温に冷却し、一晩スラリーを攪拌した。濾過して固体を回収し、水(2×5mL)でリーンスした。ウェットなケーキ状物を15mLのアセトニトリルで攪拌し、濾過した。アセトニトリル(2×5mL)でケーキ状物をリーンスし、真空オーブン中で乾燥させ、固体として標題化合物0.65g(62%)を得た。MS(m/z): 476(M+1, $^{35}C1$)(478(M+1, $^{37}C1$))。

【0182】

反応式R

【化104】



反応式 Rにおいて、キラルなオキサゾリジノンを、塩化ペント - 4 - エノイルでアシル化し、4 - ブロモエチル - 3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - フルオロ - ピフェニルでアルキル化し、キラル中心を有するアルケン化合物を形成させた。ピフェニル化合物をオゾン処理し、アルデヒドを形成させた。キラルなアミノインダゾールによるアルデヒドの還元的アミノ化により非環状中間体を得、更にラクタムを与える反応条件下で環化した。

【0183】

調製92：

(R) - 4 - ベンジル - 3 - ペント - 4 - エノイル - オキサゾリジン - 2 - オン

T H F (5 0 m L) 中に (R) - 4 - ベンジル - 2 - オキサゾリジノン (5 . 9 0 6 g 、 3 3 . 3 3 m m o l) 及び 4 - ペンテノイル塩化物 (4 . 5 4 g 、 3 8 . 3 3 m m o l e s) を溶解させた。混合液をドライアイスアセトン浴槽で冷却し、n - ブチルリチウム (3 6 . 6 6 m m o l 、 1 4 . 6 6 m L 、 1 0 . 1 2 g) を - 7 8 で滴加した。混合液を - 7 8 で 3 0 分間攪拌し、その後常温に加温した。飽和塩化アンモニウム溶液 6 0 m l でクエンチし、6 0 m l の M T B E で抽出した。有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。乾燥物を濾過し、真空濃縮し、油状物 (6 . 9 6 g) を得た。L C M S = 1 0 0 % 2 6 0 a m u (M + 1) 。

【0184】

調製93：

(R) - 4 - ベンジル - 3 - [(S) - 2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - フルオロ - ピフェニル - 4 - イルメチル) - ペント - 4 - エノイル] - オキサゾリジン - 2 - オン

T H F (2 m L) 中に (R) - 4 - ベンジル - 3 - ペント - 4 - エノイル - オキサゾリジン - 2 - オン (3 . 8 6 m m o l 、 1 . 0 0 g) を溶解させ、ドライアイスアセトン浴槽中で混合液を冷却した。窒素雰囲気下、- 7 8 でリチウム ビス (トリメチルシリル) アミド (4 . 2 4 m m o l 、 4 . 2 4 m L) を滴加した。混合液を - 7 8 で 1 0 分攪拌し、その後 1 時間かけて - 2 5 に加温した。混合液を再度 - 7 8 に冷却し、- 7 8 で 4 - ブロモエチル - 3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - フルオロ - ピフェニル (4 . 4 3 m m o l 、 1 . 4 8 g) の T H F (2 m L) 溶液を滴加した。反応液を常温に加温した。一晩攪拌した後、L C M S 分析で 2 つのピークが確認された。ヘキサン - E t O A c / ヘキサン = 1 : 1 で、シリカゲルを使って混合液を精製し 1 . 3 g の油状物 / 泡状物を得た。W Y = 6 5 . 8 % 、 L C M S = 8 9 . 6 % (M + 1 = 5 1 2 . 0) 。

【0185】

10

20

30

40

50

調製 9 4 :

(R) - 4 - ((R) - 4 - ベンジル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - 3 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4 - オキソ - ブチルアルデヒド

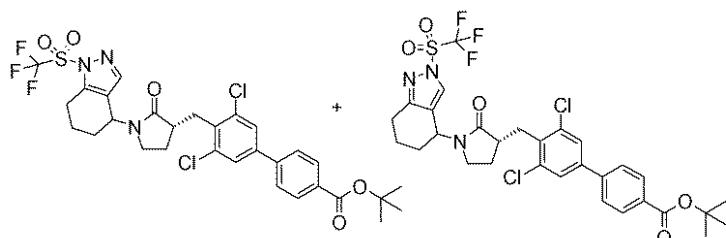
ジクロロメタン (1 0 m l) 及びメタノール (1 m L) 中に、 (R) - 4 - ベンジル - 3 - [(S) - 2 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イルメチル) - ペント - 4 - エノイル] - オキサゾリジン - 2 - オン (1 . 9 5 m m o l 、 1 . 0 0 g) を溶解させた。混合液をドライアイスアセトン浴槽中で - 7 8 に冷却し、オゾンを反応液の表面下に添加した (- 7 1 に温度が上昇した)。反応液が青色に変化し、更に窒素で透明な状態とした。 - 7 8 で硫化ジメチル (2 m L 、 2 7 . 2 0 m m o l) を滴加した。溶液を常温に加温し、 K I スターチ紙で試験した (結果は陰性であった)。真空下で溶媒を除去し、 M T B E で抽出し、 pH = 7 緩衝液、水及び塩水で洗浄した。真空下で有機相を濃縮し、白い非結晶状固体 (0 . 8 1 g) を得た。 L C M S (M + 1 = 5 1 5 . 3 9)。

【 0 1 8 6 】

調製 9 5 :

(R) - 3 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - t - プトキシカルボニル - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 1 - (1 - トリフルオロメタンスルホニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾル - 4 - イル) - ピロリジン - 2 - オン、及び、 (R) - 3 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - t - プトキシカルボニル - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 1 - (2 - トリフルオロメタンスルホニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 4 - イル) - ピロリジン - 2 - オン

【 化 1 0 5 】



調製 7 3 (0 . 6 6 g 、 1 . 0 2 m m o l) 、 4 - t - プトキシカルボニルフェニルホウ酸 (0 . 2 7 g 、 1 . 2 3 m m o l) 、 炭酸ナトリウム (0 . 3 3 g 、 3 . 0 7 m m o l) の、 T H F (1 5 m L) 及び水 (5 m L) の混合液を 6 0 に加温した。 6 0 の混合液に、 P d (P P h 3) 4 (0 . 0 6 g 、 0 . 0 5 m m o l) を添加した。反応温度を 8 0 まで上げ、反応液を 1 時間攪拌した。反応を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及び塩水で洗浄した。有機層を乾燥 (N a 2 S O 4) させ、真空内で溶媒を除去し、 1 0 0 % のヘキサン ~ 5 0 % の酢酸エチル / ヘキサンを使用してシリカゲル上で粗生成物を精製し、標題の混合物 0 . 6 1 g を得た。 M S 6 7 2 (M +)。

【 0 1 8 7 】

調製 9 6 :

(R) - 3 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - ヒドロキシカルボニル - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 1 - (1 - トリフルオロメタンスルホニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾル - 4 - イル) - ピロリジン - 2 - オン、及び、 (R) - 3 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - ヒドロキシカルボニル - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 1 - (2 - トリフルオロメタンスルホニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 4 - イル) - ピロリジン - 2 - オン

2 5 で 3 時間、調製 9 8 (0 . 6 1 g) の C H 2 C l 2 (4 m L) 溶液をトリフルオロ酢酸 (2 m L) で処理した。真空内で反応液を濃縮し、標題の混合物 0 . 5 g を得た。 M S (m / z) : 6 1 5 (M -)。

【 0 1 8 8 】

10

20

30

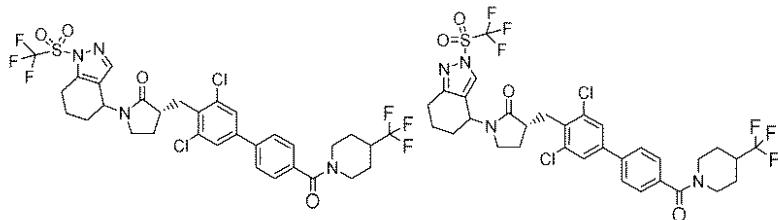
40

50

調製 97 :

2 - [3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニル - 4 - イルメチル] - 5 - (1 - トリフルオロメタンスルホニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾル - 4 - イル) - ピロリジン - 2 - オン、及び、2 - [3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニル - 4 - イルメチル] - 5 - (2 - トリフルオロメタンスルホニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2H - インダゾル - 4 - イル) - ピロリジン - 2 - オン

【化 1 0 6】



10

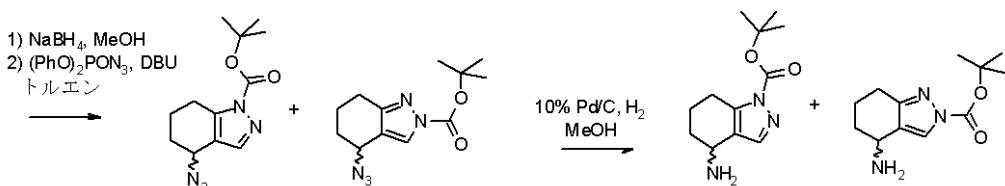
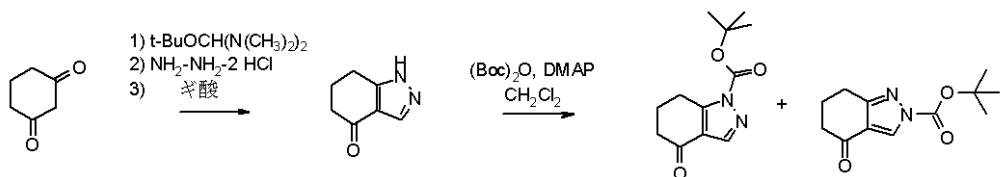
25 で 0.5 時間、調製 99 (0.5 g, 0.81 mmol) の CH_2Cl_2 (25 mL) 溶液を 1,1'-カルボニルジイミダゾール (0.27 g, 1.62 mmol) で処理した。混合液に、4-トリフルオロメチルピペリジン塩酸塩 (0.23 g, 1.22 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.21 mL, 1.22 mmol) を添加した。25 で 12 時間、反応液を攪拌した。反応液を CH_2Cl_2 で希釈し、HCl (1 N) 及び水で洗浄した。有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、真空中で溶媒を除去し、50% の酢酸エチル / ヘキサンを用いてシリカゲル上で粗生成物を精製し、標題の混合物 0.36 g を得た。MS (m/z) : 751 (M+)。

20

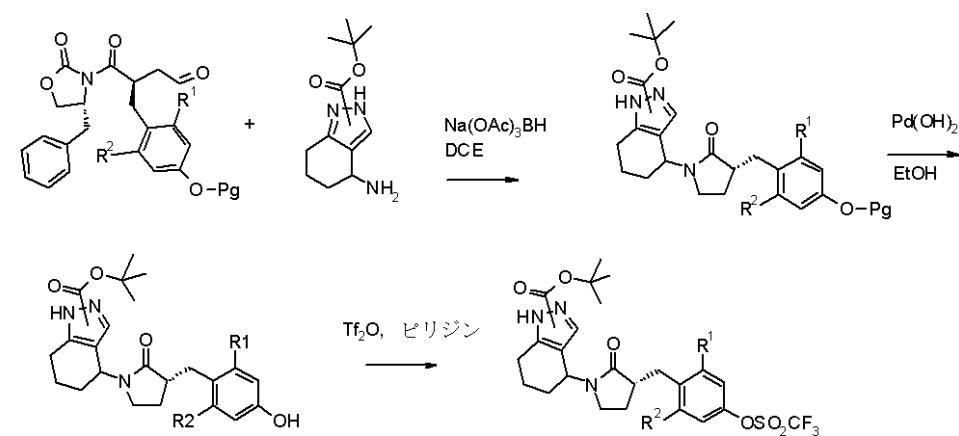
【 0 1 8 9 】

反應式 S

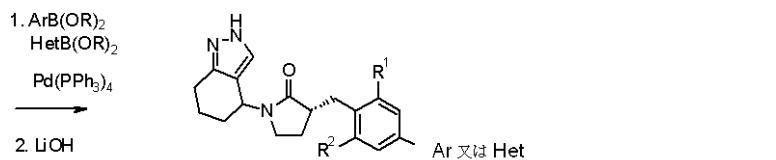
【化107】



10



20



30

調製98：

2,5,6,7-テトラヒドロ-インダゾル-4-オン

1,3-シクロヘキサンジオン (22.4 g, 0.19 mol) に、tert-ブトキシビス(ジメチルアミノ)メタン (23.1 g, 0.19 mol) を添加した。室温で5分間、反応液を攪拌した。ヒドラジンジヒドロクロロライド (20.55 g, 0.19 mol) を反応液に添加し、室温で1時間攪拌した。ギ酸 (50 mL) を混合液に添加した。反応液を100℃に加熱し、2時間攪拌した。反応液を冷却し、クロロホルム:IPA = 3:1 で抽出した (10 × 60 mL)。有機相を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過及び濃縮の後、残余物をシリカゲルカラム上にロードし、酢酸エチルでフラッシュクロマト精製し、白い灰色固体として所望の生成物 21.6 g (82%) を得た。NMRの結果は構造式にマッチした。MS (m/z) : 137 [M + H]⁺。

【0190】

調製99：

4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-インダゾル-1-カルボン酸tert-ブチルエスチル、及び、4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-インダゾール-2-カルボン酸tert-ブチルエスチル

40

【化108】



2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - インダゾル - 4 - オン (23.0 g, 169 mmol) のジクロロメタン (750 mL) 混合液に、N, N - ジメチル - 4 - ピリジンアミン (25.02 g, 203 mmol) 及びジ - t - プチルジカルボネート (44.2 g, 230 mmol) を添加した。室温で 45 分間、混合液を攪拌した。1/3 の容積となるまで反応液を濃縮し、シリカゲルカラム上にロードし、50 % の酢酸エチル / ヘキサンでフラッシュクロマト精製し、2 つの異性体の混合物として所望の生成物 30.1 g (75 %) を得た。

10

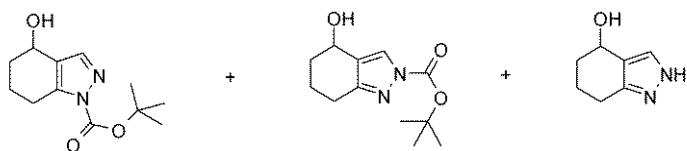
【0191】

調製 100 :

4 - ヒドロキシ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - インダゾル - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、4 - ヒドロキシ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - インダゾル - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、及び 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2H - インダゾル - 4 - オル

【化109】

20



4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - インダゾル - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル及び 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - インダゾル - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (30.0 g, 127 mmol) のジクロロメタン混合液に、ナトリウムテトラヒドロホウ酸塩 (6.31 g, 165 mmol) を添加した。室温で 1 時間、反応液を攪拌した。TLC では、10 % 未満の転換が示された。混合液にメタノール (5 mL) を添加し、1 時間攪拌した。TLC では、反応の完了が示された。反応混合液をシリカゲルカラムにロードし、酢酸エチルでフラッシュクロマト精製し、無色油状物として所望の生成物 10.2 g (34 %) を得、更に 20 % のメタノール / ジクロロメタンでフラッシュクロマトし、脱 b o c 生成物である 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2H - インダゾル - 4 - オル 7 g (40 %) を得た。LCMS (ループ) : 139 (M - B o c + H) ⁺。

30

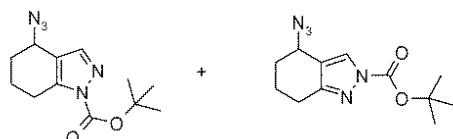
【0192】

調製 101 :

4 - アジド - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - インダゾル - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、及び 4 - アジド - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - インダゾル - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

40

【化110】



4 - ヒドロキシ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - インダゾル - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル及び 4 - ヒドロキシ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - インダゾル - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (1.86 g, 7.81 mmol) のトルエン

50

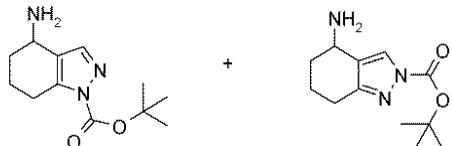
(35 mL) 溶液に、ジフェニルホスホン酸アジド (3.01 g、2.36 g) 及び 1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデシ-7-エン (1.66 g、10.9 mmol) を添加した。80 で 1.5 時間混合液を攪拌し、その後反応を冷却し、濃縮した。ジクロロメタン中に残余物を溶解させ、シリカゲルカラム上にロードし、25%の酢酸エチル/ヘキサンでフラッシュクロマト精製し、無色油状物として所望の生成物 1.83 g (89%) を得た。約 5% のジフェニルホスホン酸アジドが生成物中に存在したが、そのまま用いた。

【0193】

調製 102 :

4 - アミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - インダゾル - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、及び 4 - アミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - インダゾル - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

【化 111】



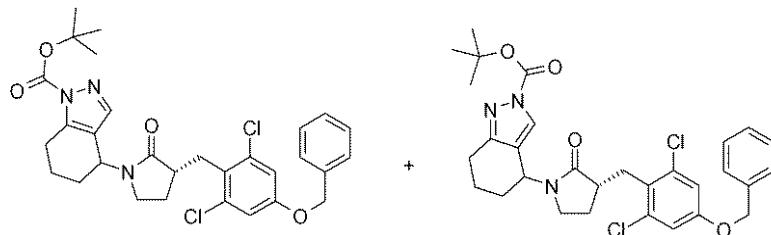
4 - アジド - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - インダゾル - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、及び 4 - アジド - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - インダゾル - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (1.83 g、6.95 mmol) のメタノール (100 mL) 溶液 (水素化処理用ボトル中) に、10% のパラジウム / 炭素 (0.36 g) を添加した。水素 (30 psi) 下で 1 時間、混合液を攪拌した。反応をセライトで濾過し、触媒を除去した。濾過液を濃縮し、SCX カラムで精製し、無色油状物として所望の生成物 1.44 g (87%) を得た。

【0194】

調製 103 :

(R) - 4 - [3 - (4 - ベンジルオキシ - 2 , 6 - ジクロロ - ベンジル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - インダゾル - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、及び (R) - 4 - [3 - (4 - ベンジルオキシ - 2 , 6 - ジクロロ - ベンジル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - インダゾル - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

【化 112】



4 - アミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - インダゾル - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル / 4 - アミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - インダゾル - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (6.85 g、28.9 mmol) 混合物を含む、1, 2 - ジクロロエタン (40 mL) 溶液に、(R) - 4 - ((R) - 4 - ベンジル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - ベンジルオキシ - 2 , 6 - ジクロロ - ベンジル) - 4 - オキソ - ブチルアルデヒド (15.2 g、28.9 mmol) 及びナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (19.1 g、86.6 mmol) を添加した。室温で 1 時間、更に 70 で 1 時間混合液を攪拌した。反応液を冷却し、濃縮した。酢酸エチル及び水で残余物を分離し、有機層を乾燥させ、シリカゲルカラム上で残余物を精製し、混合物として所望の生成物 15 g (91%) を得た。

10

20

30

40

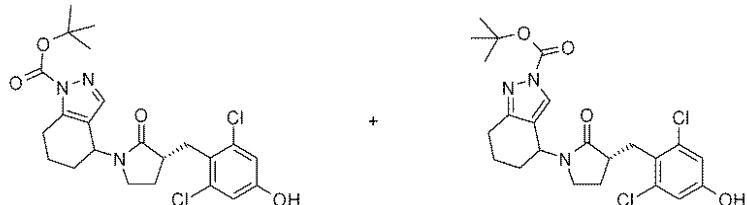
50

【0195】

調製104:

(R)-4-[3-(2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジル)-2-オキソ-ピロリジン-1-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-インダゾル-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、及び(R)-4-[3-(2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジル)-2-オキソ-ピロリジン-1-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-インダゾル-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化113】



10

丸底フラスコ中で、(R)-4-[3-(4-ベンジルオキシ-2,6-ジクロロ-ベンジル)-2-オキソ-ピロリジン-1-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-インダゾル-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、及び(R)-4-[3-(4-ベンジルオキシ-2,6-ジクロロ-ベンジル)-2-オキソ-ピロリジン-1-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-インダゾル-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(15.0 g、26.3 mmol)のメタノール(250 mL)溶液に、20%の水酸化パラジウム/炭素(3.0 g)を添加した。水素バルーン下で1時間、反応混合液を攪拌した。セライトで濾過し、残余物を濃縮し、白色固体として所望の混合生成物11.36 g(90%)を得た。

20

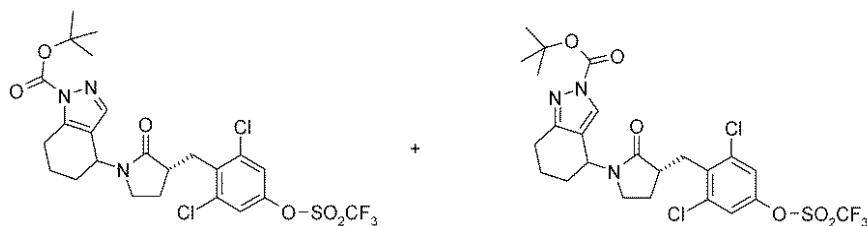
【0196】

調製105:

(R)-4-[3-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-ベンジル)-2-オキソ-ピロリジン-1-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-インダゾル-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、及び(R)-4-[3-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-ベンジル)-2-オキソ-ピロリジン-1-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-インダゾル-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

30

【化114】



40

(R)-4-[3-(2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジル)-2-オキソ-ピロリジン-1-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-インダゾル-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、及び(R)-4-[3-(2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジル)-2-オキソ-ピロリジン-1-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-インダゾル-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(11.4 g、23.7 mmol)のピリジン(20 mL)溶液を0℃に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(8.67 g、30.7 mmol)を添加した。反応液を0℃から始めて30分間、更に室温で1時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、HCl(1N)で3回洗浄した。有機相を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗生成物を得、更に50%の酢酸エチル/ヘキサンでフラッシュクロマトグラフィを使って精製し、2つの

50

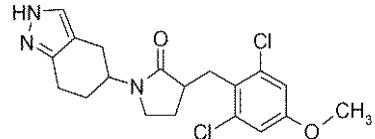
レギオ異性体の混合物として、10.6 g (73%) の所望の生成物を得た。

【0197】

実施例1：

(+/-) 3-(2,6-ジクロロ-4メトキシベンジル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン

【化115】



10

3-(2,6-ジクロロ-4メトキシベンジル)-1-(3-ジメチルアミノメチレン-4-オキソシクロヘキシル)-ピロリジン-2-オンを、エタノール(調製24)(50 mL)及びヒドラジン水和物(2.6 mL、54 mmol)中に溶解させ、室温で3日間、得られるオレンジ色の溶液を攪拌した。混合液を乾燥濃縮し、エタノール(15 mL)及びエーテル(20 mL)で希釈し、0℃に冷却し、濾過し、黄褐色の固体として3.6 g (68%)を得た。MS (m/z) : 394 (M+1)。

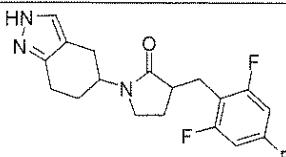
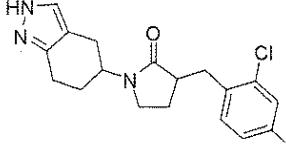
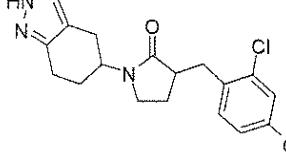
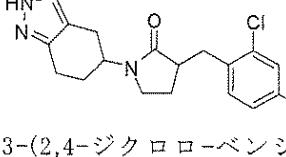
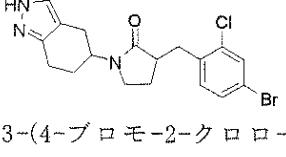
【0198】

表4：

調製という標題を有するカラムに示される調製物で置換した以外、実施例1に記載されている手順に基本的に従い、表4の実施例を調製した。

20

【表4】

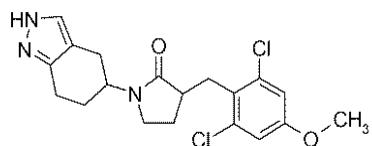
実施例	構造式及び化合物名	調製	物理的データ
2		25	MS (m/z): 351 (M+1)
3		26	MS (m/z): 347 (M+1)
4		27	MS (m/z): 360 (M+1)
5		28	MS (m/z): 364 (M+1)
6		29	MS (m/z): 410 (M+2)

【0199】

実施例7-10:

3-(2,6-dichloro-4-methoxybenzyl)-1-(4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)-2-oxopyrrolidine

【化116】



4成分混合液(実施例1)を、キラルクロマトグラフィ(Chiralpak ADH、4.6×150mm、40/60=イソプロピルアルコール/ヘキサン/0.2%のD

40

50

M E A、流速 = 0 . 6 m l / 分、2 9 0 n m) により個々のエナンチオマーに分離できた。以下のエナンチオマーを、上記の手順により分離することができた。

【 0 2 0 0 】

【表 5 】

実施例	滞留時間(分)	% ee	異性体番号	$[\alpha]^{23}_D$ (c 0.5, CHCl ₃)
7	7.088	> 99	異性体 1	-32
8	8.872	>99	異性体 2	+17
9	11.084	> 99	異性体 3	+29
10	14.064	> 96	異性体 4	-16

10

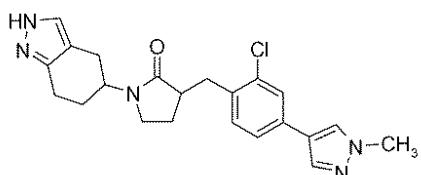
【 0 2 0 1 】

実施例 1 1 :

20

3 - [2 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾル - 4 - イル) - ベンジル] - 1 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - オン

【化 1 1 7 】



30

3 - [2 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾル - 4 - イル) - ベンジル] - 1 - (3 - ジメチルアミノメチレン - 4 - オキソシクロヘキシル) - ピロリジン - 2 - オン (調製 3 0) (0 . 3 2 7 g 、 0 . 7 4 5 m m o l) を、メタノール (3 . 0 m L) 及びヒドラジン水和物 (0 . 0 3 8 m L) 中に溶解させ、室温で 1 7 時間、得られたオレンジ色の溶液を攪拌した。混合液を濾過し、冷却メタノールでリーンスし、真空乾燥し、固体 0 . 1 3 8 g を得た。 M S (m / z) : 4 1 0 (M + 1) 。

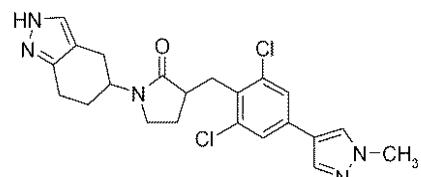
【 0 2 0 2 】

実施例 1 2 :

3 - [2 , 6 - ジクロロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾル - 4 - イル) - ベンジル] - 1 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - オン

40

【化 1 1 8 】



トリフルオロメタンスルホン酸 3 , 5 - ジクロロ - 4 - [2 - オキソ - 1 - (2 - ト
リフルオロメタンスルホニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 -

50

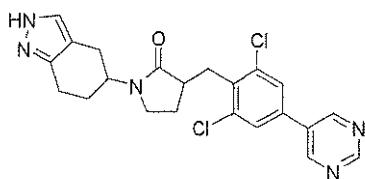
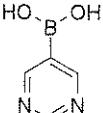
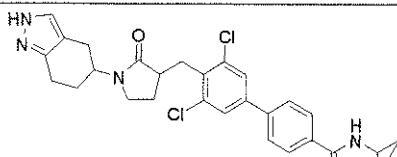
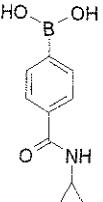
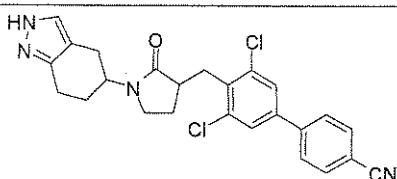
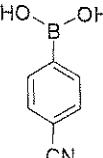
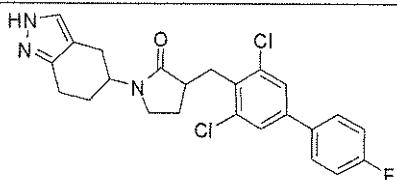
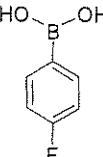
イル) - ピロリジン - 3 - イルメチル] - フェニルエステル(調製 33)(0.5, 0.77 mmol)、1 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2]ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール(0.484 g, 2.3 mmol)、炭酸ナトリウム(2.0 M(5.4 mmol)、2.7 mL)をDME(12 mL)中で混合し、窒素流中でガスを除去した。 $(Ph_3P)_4Pd$ (0.089 g, 0.07 mmol)を添加し、窒素雰囲気下で80℃で4時間攪拌した。常温に冷却し、酢酸エチル(20 mL)及び水(10 mL)を添加した。酢酸エチル(2 × 20 mL)で水性相を抽出し、乾燥(硫酸ナトリウム)させ、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィ(シリカ、95:5 $CH_2Cl_2/MeOH$)を行い、白色固体として0.144 g(42%)を得た。MS(m/z) : 445($M + 1$)。

10

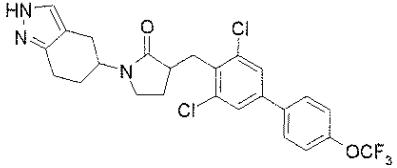
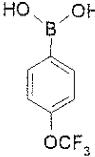
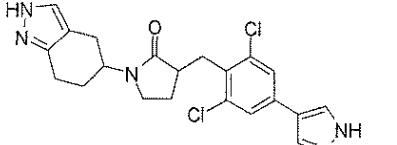
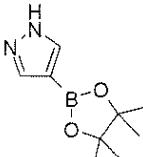
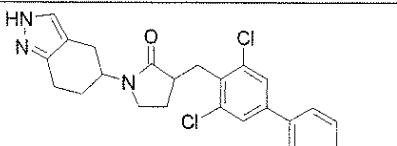
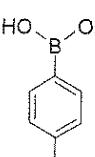
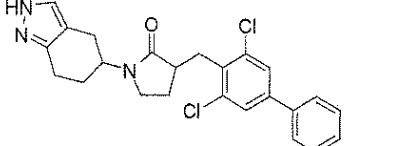
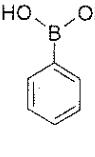
【0203】

表5:合成試薬という標題を有するカラムに記載されている試薬で、1 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2]ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾールを置き換えた以外は、実施例12にて説明した手順に基本的に従い、表5の実施例を調製した。

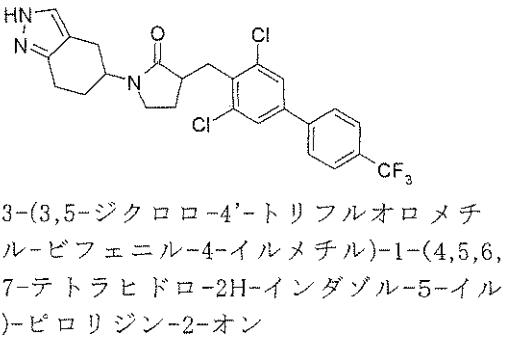
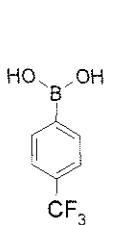
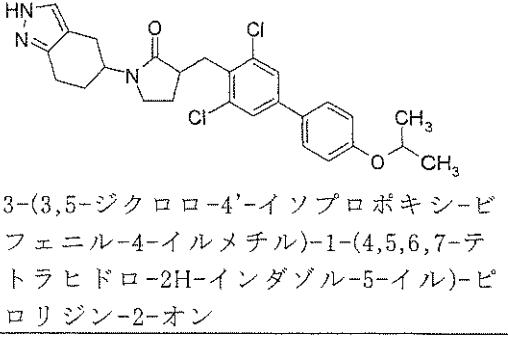
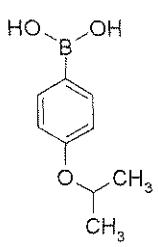
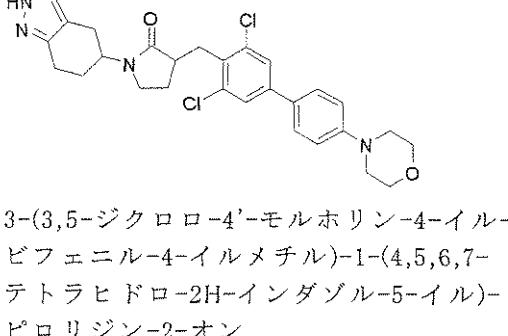
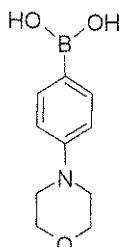
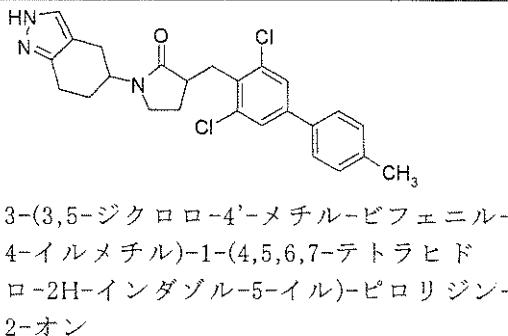
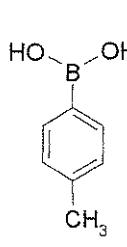
【表6】

実施例	構造式及び化合物名	合成試薬	物理的データ
13	 3-(2,6-ジクロロ-4-ピリミジン-5-イル-ベンジル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン		MS (m/z): 44 3 (M+1) 10
14	 3',5'-ジクロロ-4'-(2-オキソ-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-3-イルメチル)-ビフェニル-4-カルボン酸 シクロプロピルアミド		MS (m/z): 52 4 (M+1) 20
15	 3-(3,5-ジクロロ-4-(4-((2R,3S)-2-メチルシクロプロピル)アミノ)-2H-インダゾル-5-イル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン		MS (m/z): 46 7 (M+1) 30
16	 3-(3,5-ジクロロ-4-(4-(2-フルオロフェニル)アミノ)-2H-インダゾル-5-イル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン		MS (m/z): 45 9 (M+1)

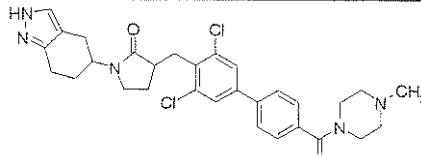
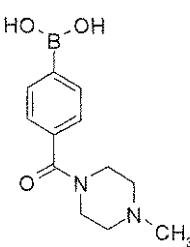
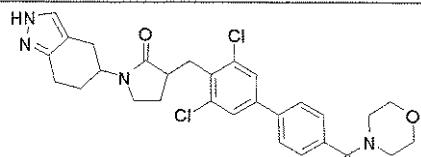
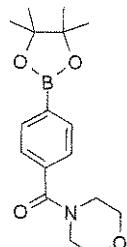
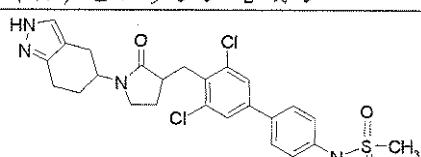
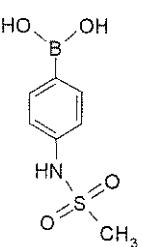
【表7】

17	 <p>3-(3,5-ジクロロ-4'-トリフルオロメトキシ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 52 6 (M+2)	10
18	 <p>3-[2,6-ジクロロ-4-(1H-ピラゾル-4-イル)-ベンジル]-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 43 1 (M+1)	
19	 <p>3-(3,5-ジクロロ-4'-クロロ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 47 5 (M+1)	20
20	 <p>3-(3,5-ジクロロ-4'-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 44 1 (M+1)	30

【表 8】

10	21	 <p>3-(3,5-ジクロロ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 510 (M+1)	
20	22	 <p>3-(3,5-ジクロロ-4'-イソプロボキシ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 499 (M+1)	
30	23	 <p>3-(3,5-ジクロロ-4'-モルホリン-4-イル-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 526 (M+1)	
	24	 <p>3-(3,5-ジクロロ-4'-メチル-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 454 (M+1)	

【表9】

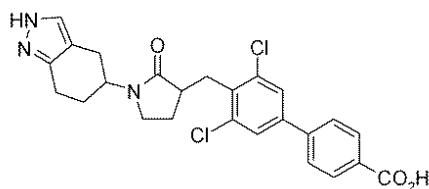
25	 <p>3-[3,5-ジクロロ-4'-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-ビフェニル-4-イルメチル]-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 56 7 (M+1)
25a	 <p>3-[3,5-ジクロロ-4'-(モルホリン-4-カルボニル)-ビフェニル-4-イルメチル]-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 55 4 (M+1).
25b	 <p>3-[3,5-ジクロロ-4'-(N-メタンスルホンアミド)-ビフェニル-4-イルメチル]-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 53 4 (M+1).

【0204】

実施例26:

3-(3,5-ジクロロ-4'-カルボキシル-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン

【化119】



トリフルオロメタンスルホン酸 3-(3,5-ジクロロ-4'-カルボキシメチル-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン (調製34) (0.75g, 1.18mmol) 、水酸化リチウム (0.49g, 11.8mmol) を、ジオキサン (15mL) 及び水 (5mL) 中で混合し、窒素雰囲気下で室温で17時間攪拌した。1N HClでpH7.0に中和し、蒸発させて固体を調製し、水で希釈し、CHCl₃/イソプロピルアルコール = 3:1 (4 × 75mL) で抽出した。混合有機相を乾燥 (硫酸ナトリウム) させ、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィ (シリカ、93:7CH₂Cl₂/MeOH) を行い、白色固体として0.12gを得た。MS (m/z) : 485 (M+1)。

【0205】

実施例27:

10

20

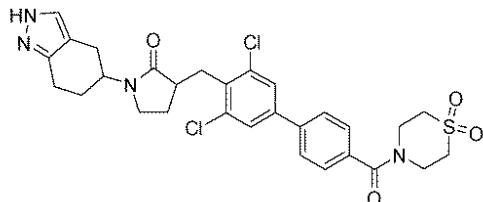
30

40

50

3 - [3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - (1 , 1 - ジオキソ - 116 - チオモルホリン - 4 - イル - 1 - カルボニル) - ピフェニル - 4 - イルメチル] - 1 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - オン

【化120】



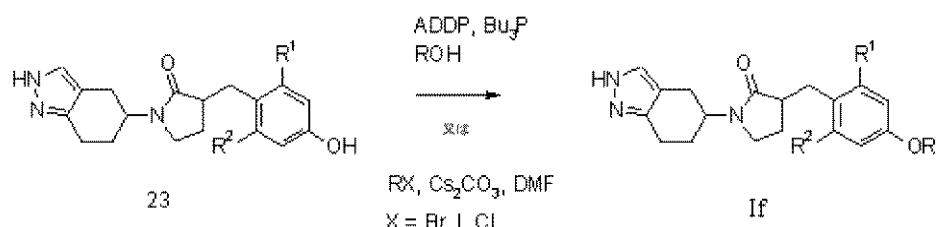
10

3 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - カルボキシル - ピフェニル - 4 - イルメチル) - 1 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - オン (0 . 0 5 7 g 、 0 . 1 1 7 m m o l) 、 E D C I (0 . 0 2 9 g 、 0 . 1 5 3 m m o l) 、 二酸化チオモルホリン (0 . 0 2 9 g 、 0 . 1 5 3 m m o l) を D M F (2 . 0 m L) 中で混合し、窒素雰囲気下、室温で 17 時間攪拌した。酢酸エチル及び水で希釈し、水で有機層を洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) させ、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィ (シリカ、 9 7 : 3 = C H ₂ C l ₂ / メタノール) を行い、白色固体として、 0 . 0 4 6 g を得た。 M S (m / z) : 6 0 1 (M + 1) 。

【0206】

反応式 T

【化121】



20

反応式 T において、ミツノブ条件下でフェノール 23 を、 ADDP 及び Bu ₃ P の存在下で対応するアルコールを使用してアルキル化し、 If を得た。 If は、 D M F 中の Cs ₂ C O ₃ の存在下でハロゲン化アルキルでフェノール 23 の方向アルキル化により調製してもよい。

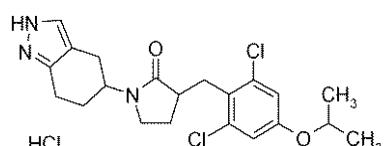
30

【0207】

実施例 28 :

3 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - イソプロポキシ - ベンジル) - 1 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - オン 塩酸塩

【化122】



40

3 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 1 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - オン (1 . 0 g 、 2 . 2 6 m m o l) (調製 32) 、イソプロピルアルコール (1 . 0 m L 、 1 3 . 1 m m o l) 、 ADDP (0 . 9 9 4 g 、 3 . 9 m m o l) を、 T H F (4 0 m L) 及び D M F (1 5 m L) 中で混合し、 n B u ₃ P を添加し、窒素雰囲気下、 6 0 で 17 時間攪拌した。更に 0 . 7 5 当量の各試薬を添加し、更に 6 0 で 24 時間攪拌した。室温に冷却し、蒸発させて固体を得た。 S C X M e g a - b o n d E l u t (V a r i a n 、 0 . 7 9 m e q / g) を用いて、メチレンクロライド / メタノール = 9 : 1 で非塩基性成分を溶出して

50

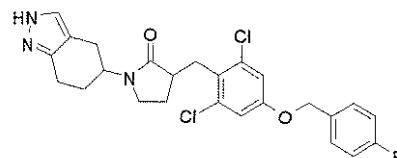
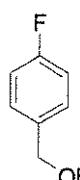
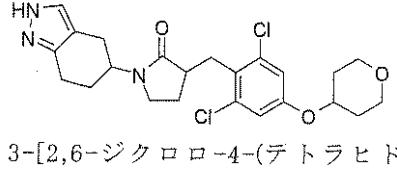
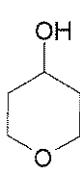
最初の精製を行い、更に、メチレンクロライド / 7.0 NH₃ / MeOH = 9 : 1 を使用して生成物を溶出させた。クロマトグラフィ (シリカ、95 : 5 = CHCl₃ / EtOH / NH₃) を行い、白色固体として 0.700 g を得た。ジエチルエーテル / メチレンクロライド中にフリーの塩基を溶解させ、1.2 当量の HCl (エーテル中 1.0 M) で処理し、蒸発させ粉末を得た。MS (m/z) : 422 (M+1)。

【0208】

表 6 : 合成試薬という標題を有するカラムに記載されている試薬でイソプロピルアルコールを置き換えた以外は、実施例 28 にて説明した手順に基本的に従い、表 6 の実施例を調製した。注：クロマトグラフィ (C18 Xterra MS (19 x 100 5 μm) 55 : 45 MeCN / NH₄CO₃ (10 mM, pH 10))

10

【表 10】

実施例	構造式及び化合物名	合成試薬	物理的データ
29	 3-[2,6-ジクロロ-4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジル]-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン		MS (m/z): 490 (M+1)
30	 3-[2,6-ジクロロ-4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-ベンジル]-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン		MS (m/z): 465 (M+1)

20

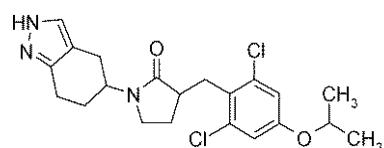
30

【0209】

実施例 31 :

3-(2,6-ジクロロ-4-イソプロポキシ-ベンジル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン

【化123】



40

調製 35 の 3-(2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン (0.29 g, 0.765 mmol)、イソプロピルアルコール (0.58 mL, 7.6 mmol)、ADDP (0.29 g, 1.14 mmol) を THF (12 mL) 中で混合し、nBu₃P を添加し、窒素雰囲気下、60 °C で 17 時間攪拌した。更に 0.75 当量の各試薬を添加し、更に 60 °C で 24 時間攪拌した。室温に冷却し、蒸発させて固体を得た。SCX

Mega-bond Elut (Varian, 0.79 meq/g) を用いて、メチレンクロライド / メタノール = 9 : 1 で非塩基性成分を溶出して最初の精製を行い、更に、メチレンクロライド / 7.0 NH₃ / MeOH = 9 : 1 を使用して生成物を溶出させた。クロマトグラフィ (シリカ、95 : 5 = CHCl₃ / EtOH / NH₃) を行い、白

50

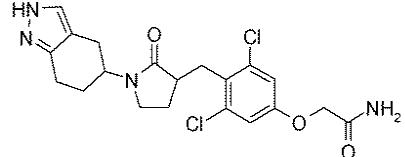
色固体として 0.065 g を得た。MS (m/z) : 422 (M+1)。

【0210】

実施例 32 :

(±) 2 - { 3 , 5 - ジクロロ - 4 - [2 - オキソ - 1 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 3 - イルメチル] - フェノキシ } - アセトアミド

【化124】



10

3 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 1 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - オン (調製 32) (0.25 g, 0.66 mmol) 、炭酸セシウム (0.322 g, 0.99 mmol) 、プロモアセトアミド (0.136 g, 0.99 mmol) を DMF (5.0 mL) 中で混合し、窒素雰囲気下、室温で 17 時間攪拌した。室温に冷却し、蒸発させて固体を得た。SCX

Mega-bond Elut (Varian, 0.79 meq / g) を用いて、メチレンクロライド / メタノール = 9 : 1 で非塩基性成分を溶出して最初の精製を行い、更に、メチレンクロライド / 7.0 NH₃ / MeOH = 9 : 1 を使用して生成物を溶出させた。クロマトグラフィ (C18 Xterra MS (19 × 100 mm) 55 : 45 = MeCN / NH₄CO₃、10 mM、pH 10) を行い、白色固体の 0.095 g を得た。MS (m/z) : 437 (M+1)。

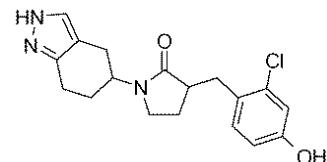
20

【0211】

実施例 33 :

(+/-) 3 - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 1 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - オン

【化125】



30

3 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - ベンジル) - 1 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - オン (3.0 g, 8.3 mmol) のジクロロエタン (100 mL) 溶液を -78 °C に冷却した。溶液を 1.0 M の三臭化ホウ素 / CH₂Cl₂ (46 mL, 46 mmol) で処理し、反応液を室温に加温し、4 時間攪拌した。更に 0 °C に反応液を冷却し、水でクエンチした。CHCl₃ で有機相を抽出し、塩水で洗浄し、MgSO₄ を通じて乾燥させ、濾過し、溶媒を除去した。粗生成物を 10 % の EtOH / CHCl₃ を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィで溶出させて精製し、純粋な生成物を得た。溶媒を除去し、生成物 2.24 g (78 %) を得た。MS (m/e) : 364 (M+1)。

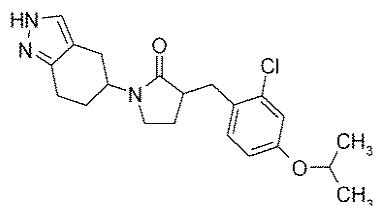
40

【0212】

実施例 34 :

3 - (2 - クロロ - 4 - イソプロポキシ - ベンジル) - 1 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - オン

【化 1 2 6】



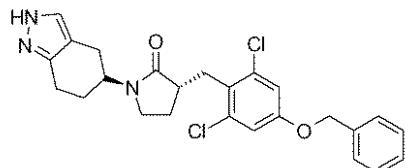
3 - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 1 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - オン (0 . 2 g , 0 . 5 8 mm o l) 及び 2 - ヨードプロパン (0 . 0 6 mL , 0 . 6 4 mm o l) の DMF (4 mL) 溶液を炭酸カリウム (0 . 1 g , 0 . 7 mm o l) で処理し、室温で一晩反応液を攪拌した。 1 N HCl で反応をクエンチし、 EtOAc で抽出した。有機相を塩水で洗浄し、 MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィで粗生成物を精製し、溶媒を除去し、生成物 0 . 1 1 g (4 8 %) を得た。 MS (m / e) : 388 (M⁺) 。

(0 2 1 3)

寒施例 3 5 :

(3 R , 5 S) - (-) - 3 - (4 - ベンジルオキシ - 2 , 6 - ジクロロ - ベンジル) -
1 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 2
- オン

【化 1 2 7 】



調製 4 0 (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イルアミン) (3 . 0 1 g 、 2 1 . 9 mmol) を D C E (1 5 0 mL) 中に懸濁し、十分量の I P A (6 . 0 mL) で処理し、溶液を調製した。 D C E (4 0 mL) 中に (R) - 4 - ((R) - 4 - ベンジル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - ベンジルオキシ - 2 , 6 - ジクロロ - ベンジル) - 4 - オキソ - ブチルアルデヒド (調製 3 8) (1 1 . 5 g 、 2 1 . 9 mmol) を溶解させ、窒素雰囲気下、室温でアミン溶液に添加した。 1 7 時間攪拌し、 N a (O A c) ₃ B H (1 3 . 7 g 、 7 6 mmol) を添加し、室温で 2 時間攪拌し、次にジイソプロピルエチルアミン (D I P E A) (1 6 mL 、 9 3 mmol) を添加し、更に 1 時間室温で攪拌した。

【 0 2 1 4 】

アミンが検出されなくなったとき、蒸発により D C E を除去し、300 mL の酢酸エチルで溶媒交換し、水で得られる混合液をクエンチし、分離させた。NaHCO₃（飽和）で何度か有機相を洗浄し、硫酸ナトリウムを通じて乾燥させ、フォーム状物となるまで蒸発させた。50 g の S C X Megabond Elut を用いて、CH₂Cl₂ / メタノール = 95 : 5 で非塩基性成分を溶出して最初の精製を行い、更に、CH₂Cl₂ / 7.0 NH₃ / MeOH = 95 : 5 を使用して生成物を溶出させた。クロマトグラフィ（シリカ、97 : 3 = CH₂Cl₂ / メタノール / NH₃）を行い、非結晶固体として 5.32 g (52%) を得た。MS (m/z) : 472 (M + 2) ([]²⁵_D - 25 (c 1, メタノール))。

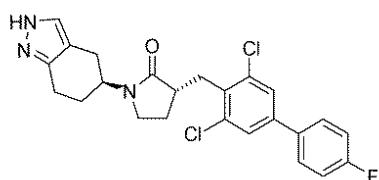
【 0 2 1 5 】

実施例 3 6 :

(3 R - 5 S) - (-) - 3 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - フルオロ - ピフェニル - 4 - イルメチル) - 1 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イル) -

ピロリジン-2-オン

この化合物は、(3R)-3-[3,5-ジクロロ-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-1-[(5S)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-5-イル]-2-ピロリジノンと同義である
【化128】



10

DME(90mL)中に(3R,5S)-トリフルオロ-メタンスルホン酸3,5-ジクロロ-4-[2-オキソ-1-(2-トリフルオロメタンスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-3-イルメチル]-フェニルエステル(調製43)(7.3g、11.3mmol)を溶解させ、5.0分間、窒素流中で脱ガスした。4-フルオロフェニルホウ酸(3.17g、22.6mmol)、2.0Mの炭酸ナトリウム(28.2mL、56mmol)を添加し、脱ガスを継続した。Pd(PPh₃)₄(0.65g、0.565mmol)を添加し、17時間にわたり80℃に加熱した。室温に冷却し、LiOH(10当量)を添加し、30分間攪拌し、N₂/N₂-トリフレートのレギオ異性体の加水分解を実施した。酢酸エチル及び水で希釈し、分離させ、両方の層を保存した。NaHCO₃で水性層のpHを9に調製し、酢酸エチルで3回逆抽出した。有機層を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて7.4gの生成物を得た。SCX(Mega-bound elut、95:5=CH₂Cl₂/MeOH、更に95:5=CH₂Cl₂/MeOH/NH₃)で精製し、塩基性成分4.93gを得た。クロマトグラフィ(シリカ、95:5=CH₂Cl₂/MeOH/1%のNH₃)を行い、非結晶状の泡状物3.86g(74%)を得た。MS(m/z):460(M+1)。キラルHPLC分析(Chiralpak ADH、0.46×15cm、60:40:0.2 3Aエタノール/ヘプタン/DMEA、流速=0.6mL/分、UV:250nm)、9.8分(ee>99%)。[]²³D-20(c1、DMSO)。

20

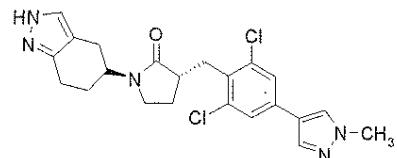
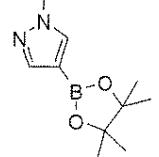
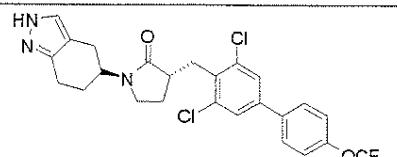
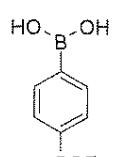
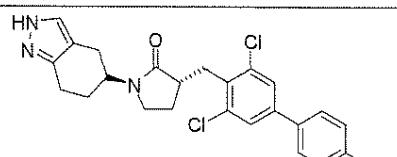
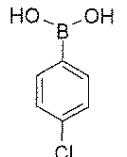
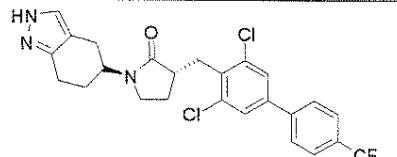
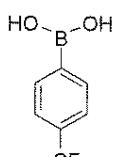
【0216】

30

表7:

合成試薬という標題を有するカラムに記載されている試薬で置き換えた以外は、実施例36にて説明した手順に基本的に従い、表7の実施例を調製した。

【表 1 1】

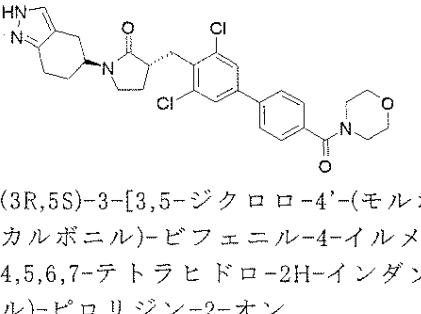
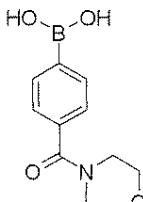
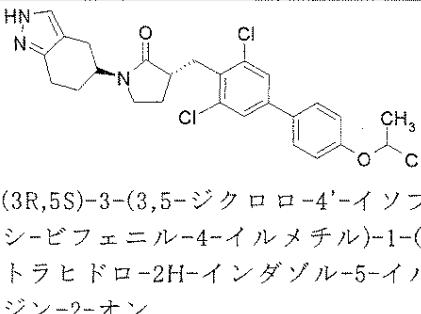
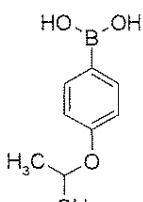
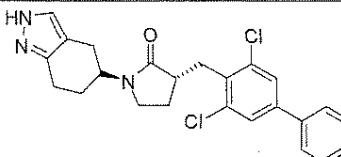
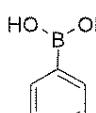
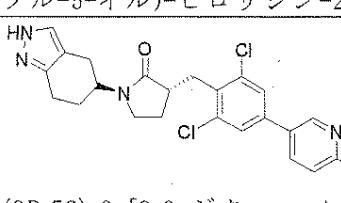
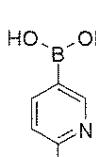
実施例	構造式及び化合物名	合成試薬	物理的データ
37	 <p>(3R,5S)-3-[2,6-ジクロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-ベンジル]-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 446 (M+1)
38	 <p>(3R,5S)-3-(3,5-ジクロロ-4'-トリフルオロメトキシ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 524 (M+1)
39	 <p>(3R,5S)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-3-(3,5,4'-トリクロロ-ビフェニル-4-イルメチル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 475 (M+1)
40	 <p>(3R,5S)-3-(3,5-ジクロロ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 510 (M+2)

10

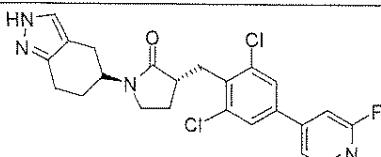
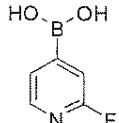
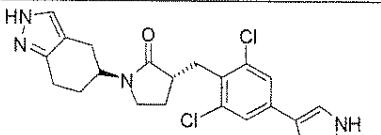
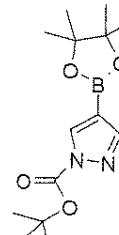
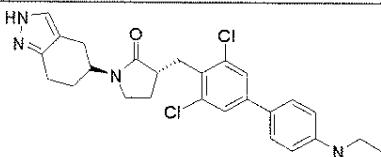
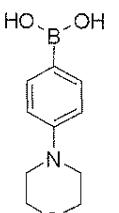
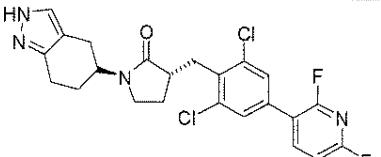
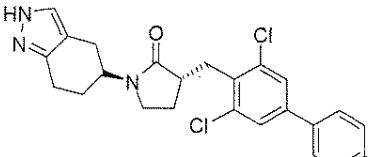
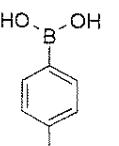
20

30

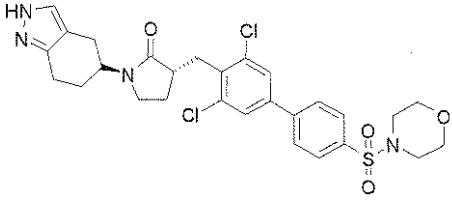
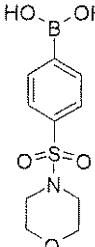
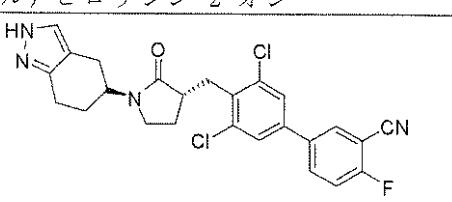
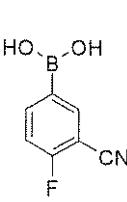
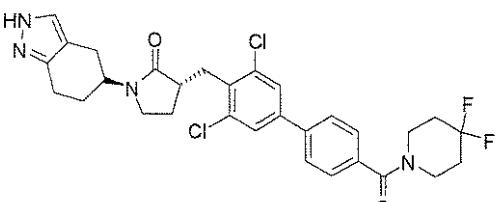
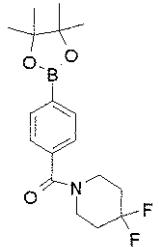
【表 1 2】

41	 <p>(3R,5S)-3-[3,5-ジクロロ-4'-(モルホリン-4-カルボニル)-ビフェニル-4-イルメチル]-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 55 5 (M+2)	10
42	 <p>(3R,5S)-3-(3,5-ジクロロ-4'-イソプロポキシ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 50 0 (M+2)	
43	 <p>(3R,5S)-3-(3,5-ジクロロ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 44 2 (M+2)	20
44	 <p>(3R,5S)-3-[2,6-ジクロロ-4-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-ベンジル]-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 46 1 (M+2)	30

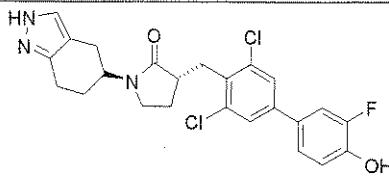
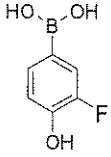
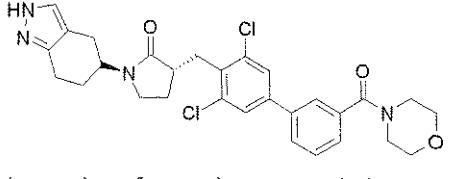
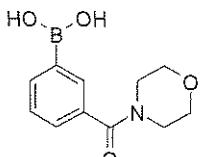
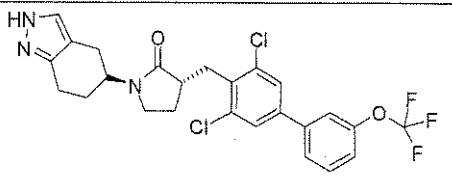
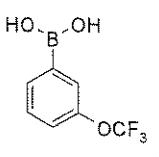
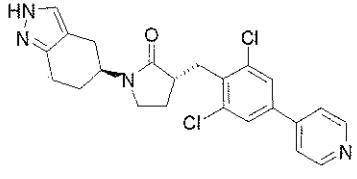
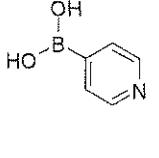
【表 1 3】

45	 <p>(3R,5S)-3-[2,6-ジクロロ-4-(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-ベンジル]-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 46 1 (M+2)	10
46	 <p>(3R,5S)-3-[2,6-ジクロロ-4-(1H-ピラゾル-4-イル)-ベンジル]-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 43 2 (M+2)	10
47	 <p>(3R,5S)-3-(3,5-ジクロロ-4'-モルホリン-4-イル-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 52 6 (M+1)	20
48	 <p>(3R,5S)-3-[2,6-ジクロロ-4-(2,6-ジフルオロ-ピリジン-3-イル)-ベンジル]-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 57 9 (M-1)	30
49	 <p>(3R,5S)-3-(3,5-ジクロロ-4'-ヒドロキシ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 45 6 (M+1)	40

【表 1 4】

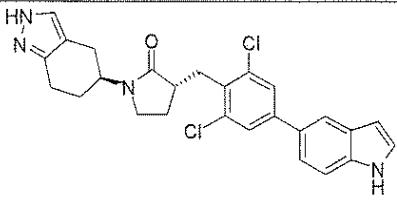
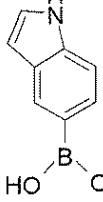
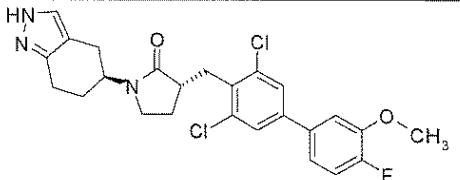
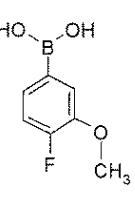
50	 <p>(3R,5S)-3-[3,5-ジクロロ-4'-(モルホリン-4-スルホニル)-ビフェニル-4-イルメチル]-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 590 (M+1)	10
51	 <p>(3R,5S)-3-(3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-3'-シアノビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 484 (M-1)	20
52	 <p>(3R,5S)-3-[3,5-ジクロロ-4'-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-カルボニル)-ビフェニル-4-イルメチル]-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 589 (M+1)	30

【表 15】

53	 <p>(3R,5S)-3-(3,5-ジクロロ-3'-フルオロロ-4'-ヒドロキシ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 47 5 (M+1)	10
54	 <p>(3R,5S)-3-[3,5-ジクロロ-3'-(モルホリン-4-カルボニル)-ビフェニル-4-イルメチル]-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 55 4 (M+1)	
55	 <p>(3R,5S)-3-(3,5-ジクロロ-3'-トリフルオロメトキシ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 52 5 (M+1)	20
56	 <p>(3R,5S)-3-[3,5-ジクロロ-4-ビリジル-4-イルメチル]-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 44 1(M+).	30

【表 1 6】

【表 1 7】

*61	 <p>(3R,5S)-3-[2,6-ジクロロ-4-(1H-インドール-5-イル)-ベンジル]-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 47 9(M ⁺)	10
62	 <p>(3R,5S)-3-(3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-3'-メトキシ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z): 48 8(M ⁺)	

* は、溶媒のジメチルグリコールをテトラヒドロフランで置き換えたことを示す。

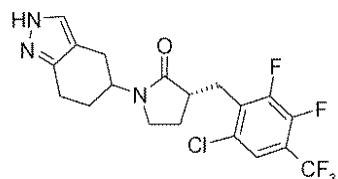
20

【0217】

実施例 6 3 :

(R)-3-(6-クロロ-2,3-ジフルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンジル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン

【化129】



30

(R)-4-((R)-4-ベンジル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-3-(6-クロロ-2,3-ジフルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンジル)-4-オキソ-ブチルアルデヒド(調製46)(0.30g、0.6mmol)及び4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イルアミン(調製40)(88mg、0.64mmol)を、CH₂Cl₂(15mL)及びMeOH(1mL)中で混合し、溶液をH₂OAc(0.03mL、0.6mmol)で処理した。室温で30分間、反応液を攪拌し、反応液をナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(0.39g、1.8mmol)で処理し、室温で一晩攪拌した。水で反応をクエンチし、Et₂OAcで抽出した。塩水で有機相を洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、溶媒を除去した。2Mのアンモニア/MeOHを使用してSCX樹脂交換カラムで粗製物を精製し、純粋な生成物を溶出させた。溶媒を除去し、標題化合物0.12g(46%)を得た。MS (m/e) : 434 (M+1)。

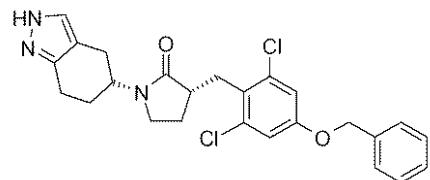
40

【0218】

実施例 6 4 :

(3R,5R)-3-(4-ベンジルオキシ-2,6-ジクロロ-ベンジル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン

【化130】



調製41(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イルアミン)(0.467g、3.4mmol)をTHF(35mL)中に懸濁した。窒素雰囲気下、室温で、HOAc(0.38mL、6.8mmol)及び(R)-4-((R)-4-ベンジル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-3-(4-ベンジルオキシ-2,6-ジクロロ-ベンジル)-4-オキソ-ブチルアルデヒド(調製38)(1.38g、2.4mmol)を添加し、室温で17時間攪拌した。Na(OAc)₃BH(2.076g、9.8mmol)を添加し、室温で4時間攪拌した。水でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、分離し、有機相をNaHCO₃(飽和)、塩水で数回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、泡状物を得た。SCX(Mega-bound elut)を使い、95:5=CH₂Cl₂/MeOHでまず反応混合液中の非塩基性成分を溶出させ、その生成物を更に95:5=CH₂Cl₂/MeOH/NH₃で溶出して精製し、非結晶固体として0.977g(61%)を得た。MS(m/z):472(M+2)。

【0219】

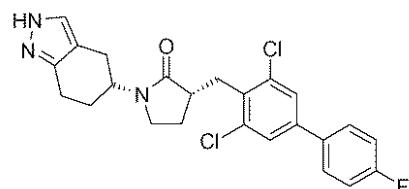
10

実施例65:

(3R,5R)-(+)-3-(3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン

【化131】

20



30

DME(5.0mL)中に(3R,5R)-トリフルオロ-メタンスルホン酸3,5-ジクロロ-4-[2-オキソ-1-(2-トリフルオロメタンスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-3-イルメチル]-フェニルエステル(調製48)(0.34、0.527mmol)を溶解させ、5.0分間、窒素流中で脱ガスした。4-フルオロフェニルホウ酸(0.22g、1.58mmol)、2.0Mの炭酸ナトリウム(1.8mL、3.7mmol)を添加し、脱ガスを継続させた。Pd(PPh₃)₄(0.061g、0.052mmol)を添加し、17時間で加熱した。酢酸エチル及び水で希釈し、分離させ、両方の層を保存した。NaHCO₃で水性層のpHを9に調製し、酢酸エチルで3回逆抽出した。有機層を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。SCX(Mega-bound elut、95:5=CH₂Cl₂/MeOH、更に95:5=CH₂Cl₂/MeOH/NH₃)で精製し、塩基性成分を得た。クロマトグラフィ(シリカ、95:5=CH₂Cl₂/MeOH/1%のNH₃)を行い、非結晶状の泡状物0.21(88%)を得た。MS(m/z):460(M+2)。キラルHPLC分析(Chiralpak ADH、0.46×15cm、60:40:0.2 3Aエタノール/ヘプタン/DMEA、流速=0.6mL/分、UV:250nm)、12.2分(ee>97.3%)。[]²³D 20(c 1、DMSO)。

【0220】

反応式U

40

50

【化132】



反応式 Uにおいて、201でマイクロ波下で化合物24を様々なアミン(NHRR)で処理し、更に2MのLiOHを使用してピラゾール窒素からトリフレート基を除去して化合物Igを形成させた。

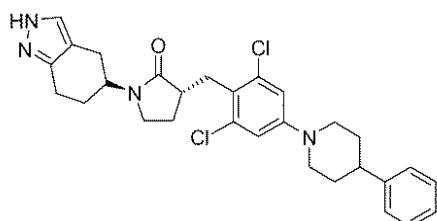
10

【0221】

実施例66:

(3R,5S)-3-[2,6-ジクロロ-4-(4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-ベンジル]-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン

【化133】



20

(3R,5S)-トリフルオロ-メタンスルホン酸3,5-ジクロロ-4-[2-オキソ-1-(2-トリフルオロメタンスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-3-イルメチル]-フェニルエステル(調製43)(0.10g、0.155mmol)、4-フェニルピペリジン(0.063g、0.39mmol)の1-メチル-2-ピロリジン(2.5mL)溶液をマイクロ波反応器中で201で1.5時間加熱した。室温に反応液を冷却し、2MのLiOH(1mL)で処理し、室温で16時間攪拌した。酢酸エチルで反応を希釈し、水で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で溶媒を除去し、粗生成物を得た。0~5%のメタノール/CH₂Cl₂勾配で精製し、標題化合物0.039g(48%)を得た。MS(m/z): 523(M⁺)。

30

【0222】

表8:合成試薬という標題を有するカラムに記載されている試薬で4-フェニルピペリジンを置き換えた以外は、実施例66にて説明した手順に基本的に従い、表8の実施例を調製した。

【表 1 8】

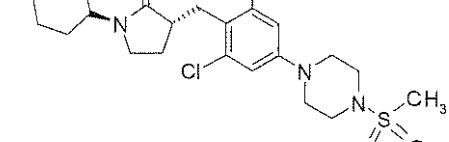
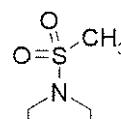
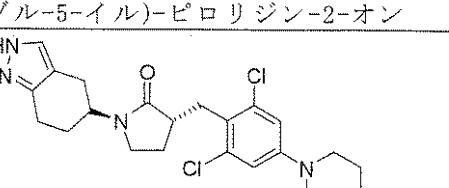
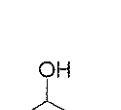
実施例	化合物名	合成試薬	物理的データ
67	<p>(3R,5S)-3-[(2,6-ジクロロ-4-モルホリノ-4-イル-ベンジル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン]</p>		MS (m/z) 449 (M+)
68	<p>(3R,5S)-3-(2,6-ジクロロ-4-ピペリジン-1-イル-ベンジル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z) 447 (M+)
69	<p>(3R,5S)-3-[4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-2,6-ジクロロ-ベンジル]-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		MS (m/z) 490 (M+)

10

20

30

【表 1 9】

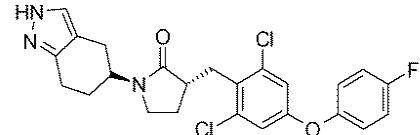
70	 <p>(3R,5S)-3-[2,6-ジクロロ-4-(4-メタンスルホニルホニル-ビペラジン-1-イル)-ベンジル]-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		<p>MS (m/z) 526 (M⁺)</p>
71	 <p>(3R,5S)-3-[2,6-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシ-ビペリジン-1-イル)-ベンジル]-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン</p>		<p>MS (m/z) 463 (M⁺)</p>

[0 2 2 3]

实施例 7.2：

(3 R , 5 S) - 3 - [2 , 6 - ジクロロ - 4 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - ベンジル] - 1 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - オン
【化 1 3 4 】

【化 1 3 4 】



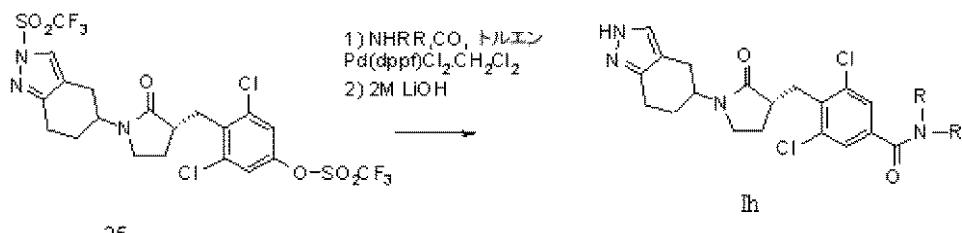
(3R, 5S) - 5 - [3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - インダゾール - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステル、及び(3R, 5S) - 5 - [3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシ - ベンジル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - インダゾール - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(調製50)(0.238g、0.495mmol)、4 - フルオロフェニルホウ酸(0.139g、0.99mmol)、Et₃N(0.10g、0.99mmol)、4A分子篩(200mg)のCH₂Cl₂(8mL)混合液を、酢酸銅(II)(0.090g、0.49mmol)で処理し、N₂下、室温で16時間搅拌した。真空中で溶媒を除去し、粗生成物を得、0~100%の酢酸エチル/ヘキサン勾配を使用してシリカゲルで精製し、N - Boc'd生成物0.123g(43%)を得た(Rf = 0.25、2/1 = �酢酸エチル/ヘキサン)。メタノール(8mL)中に溶解させ、2M LiOH(1mL)で処理し、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層(Na₂SO₄)を乾燥させ、真空中で溶媒を除去し、粗製物を得、更にメタノール/ヘキサンから生成物を再結晶化させ、標題化合物0.034g(14%)を得た。MS(m/z): 474(M⁺)。

〔 0 2 2 4 〕

反應式 V

50

【化135】



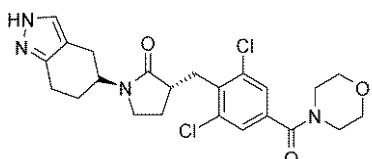
反応式Vにおいて、一酸化炭素及びPd(dppf)Cl₂の下で化合物25を様々なアミン(NHRR')で処理し、更に2MのLiOHを使用してピラゾール窒素からトリフ10
レート基を除去し、化合物I hを形成させた。

【0225】

実施例73:

(3R,5S)-3-[2,6-ジクロロ-4-(モルホリン-4-カルボニル)-ベンジル]-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン

【化136】



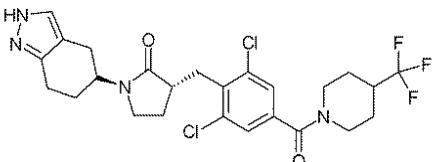
アルゴン散布した4m1のトルエン中に、(3R,5S)-トリフルオロ-メタンスルホン酸3,5-ジクロロ-4-[2-オキソ-1-(2-トリフルオロメタンスルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル]-ピロリジン-3-イルメチル]-フェニルエステル(調製43)(0.312g、0.48mmol)を溶解させた。モルホリン(0.17g、1.94mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロ・パラジウム(I I)(0.02g、0.024mmol)で処理し、80で3時間、45psiの一酸化炭素圧下で攪拌した。LCM5では、出発原料の消費が示された。常温に冷却し、酢酸エチル(50m1)及び水(10m1)を添加した。酢酸エチル(50m1)で水性相を抽出した。0.5MのHCl水溶液(2×10m1)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(10m1)及び塩水(10m1)で有機相を洗浄した。有機相を混合し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。5m1のジメトキシエタン中に粗生成物を溶解させ、2Mの水酸化リチウム水溶液(1m1)で処理した。常温で2時間攪拌した。酢酸エチル(50m1)及び水(10m1)で希釈し、酢酸エチル(50m1)で水性相を抽出した。水(10m1)及び塩水(10m1)で有機相を洗浄した。有機相を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィ(シリカ、95:5=CH₂Cl₂/2MのNH₃/MeOH)を行い、泡状物として0.170gを得た。MS(m/z): 477(M+1)。

【0226】

実施例74:

(3R,5S)-3-[2,6-ジクロロ-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-カルボニル)-ベンジル]-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン

【化137】



10

20

30

40

50

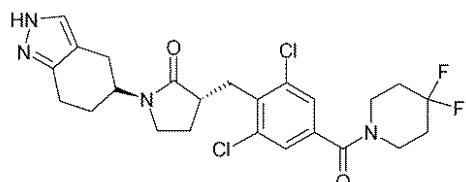
(3 R, 5 S) - トリフルオロ - メタンスルホン酸 3, 5 - ジクロロ - 4 - [2 - オキソ - 1 - (2 - トリフルオロメタンスルホニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 3 - イルメチル] - フェニルエステル (調製 43) (0.307 g, 0.48 mmol) を、アルゴン散布された 5 ml のトルエン中に溶解させた。4 - トリフルオロメチルピペリジン - 塩酸塩 (0.27 g, 1.43 mmol)、[1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセン] ジクロロ・パラジウム (II) (0.02 g, 0.024 mmol) 及びトリエチルアミン (0.21 ml, 1.48 mmol) で処理した。80 で 4 時間、48 psi - 酸化炭素圧下で攪拌した。アルゴン散布された 3 ml のジメチルホルムアミド、更にトリエチルアミン (0.25 ml, 1.76 mmol) を添加した。50 psi - 酸化炭素圧下、80 で 5 時間加熱した。LCMS では、出発原料の消費が示された。常温に冷却し、酢酸エチル (50 ml) 及び水 (10 ml) を添加した。酢酸エチル (50 ml) で水性相を抽出した。水 (10 ml) 及び塩水 (10 ml) で有機相を洗浄した。有機相を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。5 ml のジメトキシエタン中に粗生成物を溶解させ、2 M の水酸化リチウム水溶液 (1 ml) で処理した。常温で 2 時間攪拌した。酢酸エチル (50 ml) 及び水 (10 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml) で水性相を抽出した。水 (10 ml) 及び塩水 (10 ml) で有機相を洗浄した。有機相を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィ (シリカ、97:3 CH₂Cl₂ / 2 M の NH₃ / MeOH) を行い、白色固体として 0.080 g を得た。MS (m/z) : 543 (M + 1)。 10

【 0 2 2 7 】

実施例 7 5 :

(3 R , 5 S) - 3 - [2 , 6 - ジクロロ - 4 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 -
カルボニル) - ベンジル] - 1 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル -
5 - イル) - ピロリジン - 2 - オン

【化 1 3 8 】



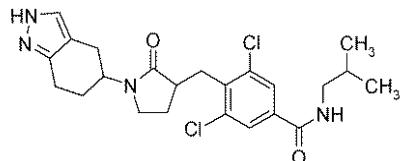
アルゴン散布された 5 m l のジメチルホルムアミド中に、(3 R , 5 S) - トリフルオロ - メタンスルホン酸 3 , 5 - ジクロロ - 4 - [2 - オキソ - 1 - (2 - トリフルオロメタンスルホニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 3 - イルメチル] - フェニルエステル (調製 4 3) (0 . 3 0 4 g 、 0 . 4 8 mmol) を溶解させた。 4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 塩酸塩 (0 . 2 2 g 、 1 . 4 1 mmol) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセン] ジクロロ・パラジウム (I I) (0 . 0 2 g 、 0 . 0 2 4 mmol) (触媒) 及びトリエチルアミン (0 . 2 1 m l 、 1 . 4 8 mmol) で処理した。 8 0 で 5 時間、 4 0 p s i - 酸化炭素圧下で攪拌した。更に触媒 (0 . 0 2 g 、 0 . 0 2 4 mmol) 及びトリエチルアミン (0 . 2 5 m l 、 1 . 7 6 mmol) を添加した。 5 0 p s i - 酸化炭素圧下、 8 5 で 4 時間加熱した。 L C M S では、出発原料の消費が示された。常温に冷却し、酢酸エチル (5 0 m l) 及び水 (1 0 m l) を添加した。酢酸エチル (5 0 m l) で水性相を抽出した。水 (1 0 m l) 及び塩水 (1 0 m l) で有機相を洗浄した。有機相を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。 5 m l のジメトキシエタン中に粗生成物を溶解させ、 2 M の水酸化リチウム水溶液 (1 m l) で処理した。常温で 2 時間攪拌した。酢酸エチル (5 0 m l) 及び水 (1 0 m l) で希釈し、酢酸エチル (5 0 m l) で水性相を抽出した。水 (1 0 m l) 及び塩水 (1 0 m l) で有機相を洗浄した。有機相を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィ (シリカ、 9 8 : 2 C 50

$\text{H}_2\text{C}_1\text{I}_2 / 2\text{M}$ の $\text{NH}_3 / \text{MeOH}$) を行い、泡状物として 0.028 g を得た。MS (m/z) : 511 ($M + 1$)。

【0228】

実施例76:

3,5-ジクロロ-N-イソブチル-4-[2-オキソ-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-3-イルメチル]-ベンズアミド
【化139】



10

アルゴン散布された 5 ml のトルエン中に、トリフルオロメタンスルホン酸 3,5-ジクロロ-4-[2-オキソ-1-(2-トリフルオロメタンスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-3-イルメチル]-フェニルエステル (調製33) (0.229 g 、 0.35 mmol) を溶解させた。イソブロピルアミン (0.103 g 、 1.42 mmol) 及び [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (0.02 g 、 0.024 mmol) で処理し、 80°C で 17 時間、45 psi-酸化炭素圧下で攪拌した。LCMSでは、出発原料の消費が示された。常温に冷却し、酢酸エチル (50 ml) 及び水 (10 ml) を添加した。酢酸エチル (50 ml) で水性相を抽出した。 0.5 M の HCl 水溶液 ($2 \times 10\text{ ml}$)、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (10 ml) 及び塩水 (10 ml) で有機相を洗浄した。有機相を混合し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。 5 ml のジメトキシエタン中に粗生成物を溶解させ、 2 M の水酸化リチウム水溶液 (1.6 ml) で処理した。常温で 24 時間攪拌した。酢酸エチル (50 ml) 及び水 (10 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml) で水性相を抽出した。水 (10 ml) 及び塩水 (10 ml) で有機相を洗浄した。有機相を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィ (シリカ、 $95:5 = \text{CH}_2\text{Cl}_2 / 2\text{M}$ の $\text{NH}_3 / \text{MeOH}$) を行い、泡状物として 0.073 g を得た。MS (m/z) : 464 ($M + 1$)。

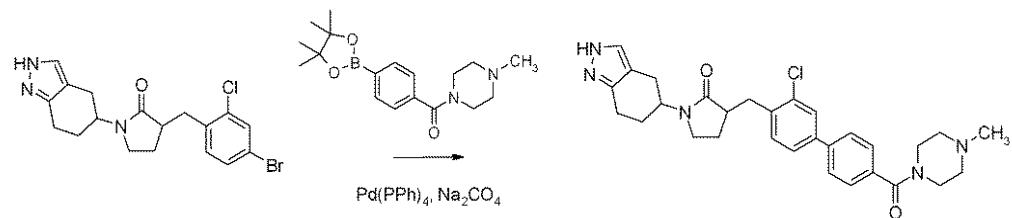
20

【0229】

30

反応式W

【化140】



40

反応式Wにおいて、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 及び Na_2CO_3 の存在下で、(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-メタノンで 3-(4-ブロモ-2-クロロ-ベンジル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オンを処理し、3-[3-クロロ-4'-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-ビフェニル-4-イルメチル]-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オンを調製した。

【0230】

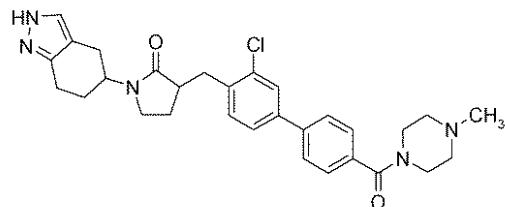
実施例77:

3-[3-クロロ-4'-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-ビフェニル-4-イルメチル]-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン

50

4 - イルメチル] - 1 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - オン

【化 1 4 1】



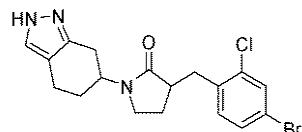
D M E (5 . 0 m L) 中に 3 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - ベンジル) - 1 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - オン (実施例 6) (0 . 4 7 1 、 1 . 1 6 m m o l) を溶解させ、 5 . 0 分間、 窒素流中で脱ガスした。 (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - メタノン塩酸塩 (0 . 1 . 1 4 g 、 1 . 5 8 m m o l) 、 更に 2 . 0 M の炭酸ナトリウム (2 . 0 3 m L 、 4 . 0 6 m m o l) を添加し、 脱ガスを続けた。 P d (P h ₃) ₄ (0 . 1 3 4 g 、 0 . 1 1 6 m m o l) を添加し、 8 0 ° で 1 7 時間加熱した。 酢酸エチル及び水で希釈し、 分離させ、 両方の層を保存した。 1 . 0 N H C l で水性層の pH を 9 に調整し、 酢酸エチルで 3 回逆抽出した。 有機層を混合し、 硫酸ナトリウム上で乾燥させ、 蒸発させた。 クロマトグラフィ (シリカ 9 5 : 5 C H ₂ C l ₂ / M e O H / 1 % の N H ₃) を行い、 非結晶状の泡状物として標題化合物 0 . 0 8 g (0 . 6 %) を得た。 M S (m / z) : 5 3 3 (M + 1) 。

[0 2 3 1]

実施例 7 8 :

3 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 1 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 6 - イル) ピロリジン - 2 - オン

【化 1 4 2 】



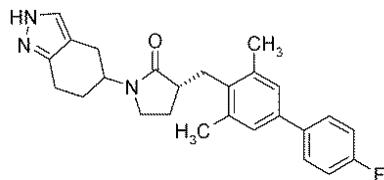
エチル 2 - (4 - プロモ - 2 - クロロベンジル) - 4 - オキソブタノエート (0 . 92 g、 2 . 8 mmol)、 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾル - 6 - アミン塩酸塩 (調製 80) (490 mg、 2 . 8 mmol) 及びナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (886 mg、 4 . 2 mmol) を、ジクロロエタン (50 mL) 中で混合し、室温で 48 時間攪拌した。水を添加し、 CH_2Cl_2 で抽出した。硫酸マグネシウム上で有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮した。残余物をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、標題化合物 (428 mg、 68%) を得た : MS (m/z) : 410 (M+2) 。

[0 2 3 2]

実施例 7 9 :

(R)-3-(4'-フルオロ-3,5-ジメチル-ビフェニル-4-イルメチル)-1-
-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-
オン

【化143】



トリフルオロメタンスルホン酸 3,5-ジメチル-4-[(R) - 2 - オキソ - 1 - (2 - トリフルオロメタンスルホニル - 4,5,6,7 - テトラヒドロ - 2H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 3 - イルメチル] - フェニルエステル (調製 66) (1. 05 g, 2.2 mmol)、4 - フルオロフェニルホウ酸 (0.38 g, 2.7 mmol) 及び炭酸ナトリウム (0.36 g, 3.4 mmol) の、THF (15 mL) 及び水 (5 mL) の溶液を窒素でバージした。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.13 g, 0.1 mmol) で反応液を処理し、窒素で再度バージした。反応液を 80 まで加熱し、2 時間攪拌した。反応液を 1 N LiOH (5 mL) で処理し、室温に冷却した。1 N HCl で反応をクエンチした。EtOAc で水性相を抽出した。塩水で有機相を洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過した。粗生成物を CH₂Cl₂ 及び 2 M のアンモニア / MeOH を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、純粋な生成物を溶出させた。MS (m/e) : 418 (M + 1)。

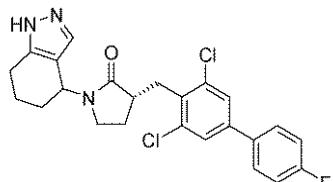
【0233】

10

実施例 80 :

(3R)-3-[3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル]-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-4-イル)-ピロリジン-2-オン

【化144】



20

トリフルオロメタンスルホン酸 3,5-ジクロロ-4-[(R) - 2 - オキソ - 1 - (1 - トリフルオロメタンスルホニル - 4,5,6,7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾル - 4 - イル) - ピロリジン - 3 - イルメチル] - フェニルエステル、及びトリフルオロメタンスルホン酸 3,5-ジクロロ-4-[(R) - 2 - オキソ - 1 - (2 - トリフルオロメタンスルホニル - 4,5,6,7 - テトラヒドロ - 2H - インダゾル - 4 - イル) - ピロリジン - 3 - イルメチル] - フェニルエステル (調製 73) (0.49 g, 0.76 mmol)、4 - フルオロフェニルホウ酸 (0.13 g, 0.91 mmol)、炭酸ナトリウム (0.24 g, 2.28 mmol) の THF (20 mL) 及び水 (6 mL) の混合液を 60 に加温した。60 の混合液に、Pd (PPh₃)₄ (0.044 g, 0.038 mmol) を添加した。反応温度を 80 まで上げ、反応液を 1 時間攪拌した。反応を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及び塩水で洗浄した。有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、真空中で溶媒を除去し、粗生成物 (0.45 g) を得た。THF (5 mL) 及び LiOH (2 N, 5 mL) 中に溶解させ、室温で 1 時間攪拌した。HCl (1 N, 8 mL) で反応をクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、真空中で溶媒を除去して粗生成物を得、50 % の酢酸エチル / ヘキサン ~ 100 % の酢酸エチルでシリカゲルカラムを使って精製し、標記生成物 0.25 g を得た。MS (m/z) : 458 (M+)。調製用キラルクロマトグラフィ (Chiralpak AD、5 × 15 cm、60 / 40 = エタノール / ヘプタン / 0.2 % の DMAEA、流速 = 4.0 mL / 分、260 nm) で 2 成分混合液を個々の鏡像異性体に分離させた。分析条件 : C 40

30

50

hiralpak ADH、4.6 × 150 mm、60/40 = エタノール/ヘプタン/0.2%のDMEA、流速 = 0.6 mL/分、260 nm。

[0 2 3 4]

【表20】

実施例	滞留時間(分)	% ee	異性体	$[\alpha]^{23}_{\text{D}}$ (c 1.0, DMSO)
80a	7.7	>99	異性体 1	-33.80
80b	8.9	80	異性体 2	

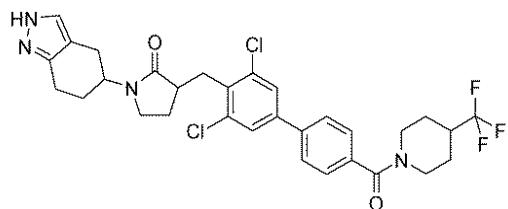
10

〔 0 2 3 5 〕

実施例 8 1 :

3 - [3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - カルボニル) - ピフェニル - 4 - イルメチル] - 1 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - オン

【化 1 4 5 】



20

5 - [3 - (4 ' - カルボキシ - 3 , 5 - ジクロロ - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - インダゾール - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (調製 74) (0 . 0 7 4 g , 0 . 1 3 mmol) の、 CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液、カルボニルジイミダゾール (0 . 0 3 3 g , 0 . 2 mmol) 、 D I P E A (0 . 1 1 mL , 0 . 6 3 mmol) 及び 4 - トリフルオロメチル - ピペリジン塩酸塩 (0 . 0 6 g , 0 . 3 2 mmol) を、室温で 24 時間攪拌した。 CH_2Cl_2 で希釈し、 1 N HCl 及び水で洗浄した。有機層を乾燥し (Na_2SO_4) 、減圧下で溶媒を除去し、 Boc 保護された標題の生成物として粗生成物を得た。 CH_2Cl_2 (5 . 0 mL) 中に溶解させ、 TFA で処理し、室温で 1 時間攪拌した。蒸発させ、 TFA 塩として標題の生成物 0 . 0 4 1 g を得た。 MS (m / z) : 619 (M +)

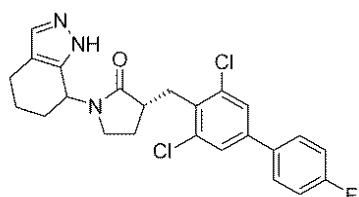
30

0 2 3 6 1

審施例 8-2 :

実施例 5-2:
(3R)-3-(3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-7-イル)-ピロリジン-2-オン

【化 1 4 6 】



40

トリフルオロメタンスルホン酸 3,5-ジクロロ-4-[(R)-2-オキソ-1-(1-トリフルオロメタンスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-7-イル)-ピロリジン-3-イルメチル]-フェニルエステル、及びトリフルオロメタンスルホン酸 3,5-ジクロロ-4-[(R)-2-オキソ-1-(2-トリフルオロメタンスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-7-イル)]

- ピロリジン - 3 - イルメチル] - フェニルエステル (調製 79) (1.64 g, 2.54 mmol)、4 - フルオロフェニルホウ酸 (0.427 g, 3.05 mmol) 及び 2M の炭酸ナトリウム (3.8 mL) の THF (63 mL) 溶液を窒素でバージした。反応をテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.147 g, 0.127 mmol) で処理し、反応液を 80 °C に加熱し、1 時間攪拌した。室温に冷却し、反応液を 2N LiOH (12.7 mL) で処理し、1 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出物した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させ、溶媒を除去し、粗生成物を得、更に 0 ~ 10% のメタノール / CH₂Cl₂、それを更に 10 g Varian SCX カラムで、最初に 9 / 1 = CH₂Cl₂ / MeOH で、次に 2 : 1 = CH₂Cl₂ / 2M の NH₃ / MeOH で精製し、標題の生成物 0.735 g (63%) を得た。MS (m/z) : 458 (M + 1)。 10

【 0 2 3 7 】

実施例 8.3 及び 8.4 :

(R)-3-(3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-4-フェニル-4-イルメチル)-1-
 -(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-7-イル)-ピロリジン-2-
 オン(異性体1及び2)

キラルクロマトグラフィ (Chiralpak ADH、4.6 × 150 mm、60 / 40 = IPA / ヘプタン / 0.2 % の DMEA、流速 = 0.6 ml / 分、250 nm) により、2成分混合液 (実施例 82) を個々の鏡像異性体に分離することができた。以下の鏡像異性体を、上記の手順により分離した。

【 0 2 3 8 】

【表 2-1】

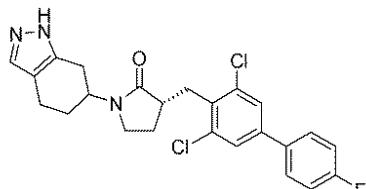
実施例	滞留時間(分)	% ee	異性体番号	$[\alpha]^{23}_{D}$ (c 1.0, DMSO)
83	7.2	>99	異性体 1	-61.5
84	14.2	>99	異性体 2	-1.00

【 0 2 3 9 】

実施例 8 5 :

(3 R) - 3 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イルメチル) -
1 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾル - 6 - イル) - ピロリジン - 2
- オン

【化 1 4 7 】



トリフルオロメタンスルホン酸 3,5-ジクロロ-4-[(R)-2-オキソ-1-(1-トリフルオロメタンスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-6-イル)-ピロリジン-3-イルメチル]-フェニルエステル、及びトリフルオロメタンスルホン酸 3,5-ジクロロ-4-[(R)-2-オキソ-1-(2-トリフルオロメタンスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-6-イル)-ピロリジン-3-イルメチル]-フェニルエステル(調製 83)(0.573g, 0.89mmol)、4-フルオロフェニルホウ酸(0.149g, 1.06mmol)及び2Mの炭酸ナトリウム(1.3mL)の、THF(22mL)溶液を窒素でバージした。反応液をテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.051g, 0.044mmol)で処理し、反応液を80℃に加熱し、1時間攪拌した。室温に冷却し、

反応液を 2 N LiOH (4.5 mL) で処理し、1時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出物した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させ、溶媒を除去し、粗生成物を得、それを更に 0~10% のメタノール / CH₂Cl₂、更に 10 g Varian SCX カラムで、最初に 9/1 = CH₂Cl₂ / MeOH で、次に 2/1 = CH₂Cl₂ / 2 M の NH₃ / MeOH で精製し、標題の生成物 0.233 g (57%) を得た。MS (m/z) : 458 (M+1)。

【0240】

実施例 86 及び 87 :

(R)-3-(3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-6-イル)-ピロリジン-2-オン (異性体 1 及び 2)

キラルクロマトグラフィ (Chiralpak ADH、4.6 × 150 mm、60/40 = IPA / ヘプタン / 0.2% の DMAEA、流速 = 0.6 mL / 分、250 nm) により、2成分混合液 (実施例 85) を個々の鏡像異性体に分離することができた。以下の鏡像異性体は、上記の手順により分離した。

【0241】

【表 22】

実施例	滞留時間 (分)	% ee	異性体番号	[α] ²³ D (c 1.0, DMSO)
86	6.9	95.4	異性体 1	-22.5
87	9.4	98.2	異性体 2	+18.8

10

20

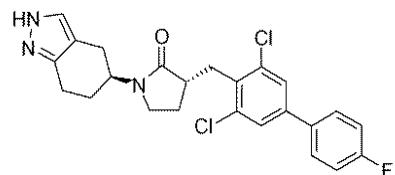
【0242】

実施例 88 :

(3R-5S)-(-)-3-(3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン

この化合物は、(3R)-3-[3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル]-1-[5S)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル]-2-ピロリジノンと同義である。

【化148】



分離した (S)-(-)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-5-イル)アミン・1/2 DTTA (調製 86) の塩 4.63 g (7.00 mmol)、炭酸カリウム 4.36 g (3.151 mmol)、アセトニトリル 9 L 及び水 1.80 mL のスラリーを 70 度 1.2 時間加熱した。混合液を室温に冷却し、濾過し、ケーキ状物を ACN (2 × 1.8 L) で洗浄した。濾過液を 5 L の溶液となるまで蒸留し、更に 1 L の ACN を徐々に添加し、1回あたり 1 L (3 回) ずつ留出させた。得られたアミン溶液を 5.3 L に冷却し、更に (R)-3-(3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-5-ヒドロキシ-ジヒドロ-フラン-2-オン (調製 90) (4.20 g, 1.181 mmol) を添加した。5.0 L で 1 時間混合液を加熱し、室温に冷却した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (4.13 g, 1.949 mmol) を添加し、混合液を 1.5 時間攪拌した。7.0 L で 1.25 時間混合液を加熱し、加熱した混合液に徐々に水 (5 L) を添加した。水を添加後、更に 1.25 時間にわたり加熱し、それからスラリーを室

30

40

50

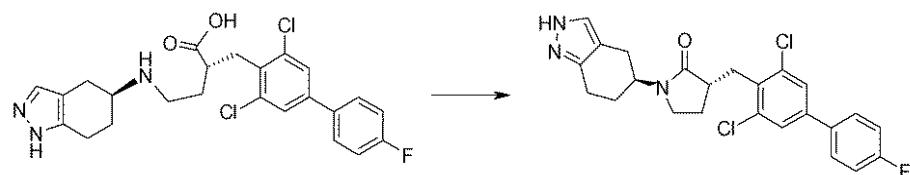
温に冷却し、一晩攪拌した。濾過して固体を回収し、1 : 1 = A C N / 水 (2 × 8 2 0 mL) でリンスし、真空下で乾燥させ、5 2 2 g の固体を得た。3 7 で、4 . 2 5 L の10% THF 水溶液に、得られた固体の一部 (4 2 5 g) を溶解させた。D a r c o (カーボン、4 4 g) を添加し、混合液を濾過した。ケー-キ状物を THF (2 × 4 2 5 mL) でリンスした。濾過液を、3 A Et OH (9 5 % の Et OH、5 % の Me OH) で溶媒交換し、(3 R - 5 S) - (-) - 3 - (3, 5 - ジクロロ - 4 ' - フルオロ - ピフェニル - 4 - イルメチル) - 1 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - オンを種晶として添加し、スラリーを得た。スラリーを室温に冷却し、濾過して固体を回収した。3 A Et OH (2 × 4 2 5 mL) で濾過物ケー-キを洗浄し、真空下で乾燥させ、標題化合物 3 5 1 g (8 0 % の収率)を得た。MS (m/z) : 4 5 8 (M + 1, ³⁵Cl) (4 6 0 (M + 1, ³⁷Cl))。

【0 2 4 3】

実施例 8 9 :

(調製 9 4 の環化)

【化 1 4 9】



10

20

1 . 0 g (2 . 1 mmol) の調製 9 1 に 1 0 mL のトルエンを添加し、混合液を 2 . 7 5 時間還流加熱した。溶液を 4 0 に冷却し、(R) - 3 - (3, 5 - ジクロロ - 4 ' - フルオロ - ピフェニル - 4 - イルメチル) - 1 - (S) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イル - ピロリジン - 2 - オンを種晶として添加した。スラリーを室温で 2 時間攪拌し、濾過して固体を回収した。固体をトルエン (2 × 1 mL) でリンスし、真空下で乾燥させ、白色固体として標題化合物 4 9 2 mg (5 1 %)を得た。

【0 2 4 4】

代替方法 :

0 . 3 6 g (0 . 7 6 mmol) の調製 9 4 に、3 . 6 mL の酢酸を添加し、1 0 0 で 2 時間溶液を加熱した。9 5 で 4 . 5 mL の水を添加し、(R) - 3 - (3, 5 - ジクロロ - 4 ' - フルオロ - ピフェニル - 4 - イルメチル) - 1 - (S) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イル - ピロリジン - 2 - オンを種晶として添加した。室温に冷却し、固体を回収し、アセトニトリル (1 × 3 mL) でリンスした。真空乾燥させ、固体として標題化合物 2 5 0 mg (7 2 %)を得た。

30

【0 2 4 5】

実施例 9 0 :

(3 R - 5 S) - (-) - 3 - (3, 5 - ジクロロ - 4 ' - フルオロ - ピフェニル - 4 - イルメチル) - 1 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾル - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - オン

40

(R) - 4 - ((R) - 4 - ベンジル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - 3 - (3, 5 - ジクロロ - 4 ' - フルオロ - ピフェニル - 4 - イルメチル) - 4 - オキソ - ブチルアルデヒド (調製 9 4) (1 . 1 3 mmol, 5 8 0 . 0 0 mg) (5 mL のジクロロメタン中溶液) を、(S) - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾル - 5 - イル) アミン (1 . 1 3 mmol e s, 1 5 4 . 6 9 mg) (5 mL のアセトニトリル中溶液) (5 mL) に添加した。氷水浴中で混合液を冷却し、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (3 . 3 8 mmol, 7 1 6 . 9 4 mg) を徐々に添加した。冷却浴槽を取り外し、混合液を常温に加温した。氷水浴中で混合液を冷却し、1 0 mL の飽和重炭酸ナトリウムでクエンチした。1 5 mL の酢酸エチル、更に 1 0 mL の塩水を添加した。溶液を分離漏斗に添加し、有機層を分離させ、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し

50

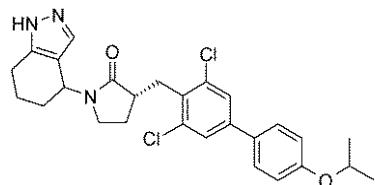
、1/3の容積となるまで濃縮した。(R)-3-(3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(S)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル-ピロリジン-2-オンの種晶を添加した。常温で16時間、溶液を攪拌した。結晶が生じた。氷水浴中で混合液を冷却した。冷却した混合液を濾過し、固体を回収し、乾燥させ、白色固体284mgを得た。LCMS=100% (M+1)、458amu。濾過物(蒸発後乾燥状態にある)に、10mlのMTBEを添加して残余の生成物を結晶化させ、89mgの白色固体を得た(生成物B)。LCMS=100% (M+1)、458amu、0.373/0.52=71.7%。

【0246】

実施例91:

(3R)-3-(3,5-ジクロロ-4'-イソプロポキシ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-4-イル)-ピロリジン-2-オン

【化150】



10

トリフルオロメタンスルホン酸 3,5-ジクロロ-4-[(R)-2-オキソ-1-(1-トリフルオロメタンスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-4-イル)-ピロリジン-3-イルメチル]-フェニルエステル、及びトリフルオロメタンスルホン酸 3,5-ジクロロ-4-[(R)-2-オキソ-1-(2-トリフルオロメタンスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-4-イル)-ピロリジン-3-イルメチル]-フェニルエステル(0.43g、0.76mmol)、炭酸ナトリウム(0.21g、2.0mmol)の、THF(15mL)及び水(5mL)混合液を60℃に加温した。混合液(60℃で)に、Pd(PPh₃)₄(0.04g、0.03mmol)を添加した。反応温度を80℃まで上げ、反応液を1時間攪拌した。反応液を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及び塩水で洗浄した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、真空中で溶媒を除去し、粗生成物(0.40g)を得た。THF(5mL)中に粗生成物を溶解させ、室温で1.5時間LiOH(2N、3mL)中で攪拌した。HCl(1N、8mL)で反応をクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)させ、真空中で溶媒を除去し、粗生成物を得た。50%の酢酸エチル/ヘキサン~100%の酢酸エチルでシリカゲルカラムを使って精製し、標記生成物0.28gを得た。MS(m/z): 499(M+1)。

【0247】

実施例92及び93:

(R)-3-(3,5-ジクロロ-4'-イソプロポキシ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-4-(R)-イル)-ピロリジン-2-オン、及び(R)-3-(3,5-ジクロロ-4'-イソプロポキシ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-4-(S)-イル)-ピロリジン-2-オン

50/50=Heptane/IPAを用い、Chiralpak AD-H 4.6×150mmカラムでキラル分離し、純粋な異性体を溶出させ、(R)-3-(3,5-ジクロロ-4'-イソプロポキシ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-4-イル)-ピロリジン-2-オン(0.25g)を精製した。クロマトグラフィを行い、異性体1 0.12g(48%)及び異性体2 0.12g(48%)を得た。

20

30

30

40

50

【0248】

【表23】

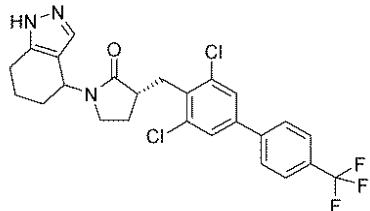
実施例	滞留時間(分)	% e _e	異性体
9.2	7.9	>99	異性体1
9.3	11.7	>99	異性体2

【0249】

実施例94:

(3R)-3-(3,5-ジクロロ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-4-イル)-ピロリジン-2-オン

【化151】



10

トリフルオロメタン硫スルホン酸 3,5-ジクロロ-4-[(R)-2-オキソ-1-(1-トリフルオロメタンスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-4-イル)-ピロリジン-3-イルメチル]-フェニルエステル、及びトリフルオロメタンスルホン酸 3,5-ジクロロ-4-[(R)-2-オキソ-1-(2-トリフルオロメタンスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-4-イル)-ピロリジン-3-イルメチル]-フェニルエステル (0.5 g, 0.78 mmol) 、4-トリフルオロメチルフェニルホウ酸 (0.18 g, 0.93 mmol) 、炭酸ナトリウム (0.25 g, 2.3 mmol) の、THF (15 mL) 及び水 (5 mL) 混合液を60に加温した。60の混合液に、Pd (PPh₃)₄ (0.04 g, 0.03 mmol) を添加した。反応温度を80まで上げ、反応液を1時間攪拌した。反応液を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及び塩水で洗浄した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空中で溶媒を除去し、粗生成物 (0.48 g) を得た。THF (5 mL) 中に溶解し、室温で1.5時間、LiOH (2N, 3 mL) 中で攪拌した。HCl (1N, 8 mL) で反応をクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥し (Na₂SO₄) 、真空中で溶媒を除去して粗生成物を得、更に100%のジクロロメタン~10%のメタノール/ジクロロメタンでシリカゲルカラムを使って精製し、標記生成物 0.35 g を得た。MS (m/z) : 508 (M⁺)。

20

【0250】

実施例95及び96:

(3R)-3-(3,5-ジクロロ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-4-(R)-イル)-ピロリジン-2-オン、及び(R)-3-(3,5-ジクロロ-4'-トリフルオロロメチル-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-4-(S)-イル)-ピロリジン-2-オン

30

50/50 = Heptane / IPA を用い、Chiralpak AD-H 4.6 × 150 mm カラムでキラル分離し、純粋な異性体を溶出させ、(R)-3-(3,5-ジクロロ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-4-イル)-ピロリジン-2-オン (0.32 g) を精製した。クロマトグラフィを行い、異性体1 0.13 g (41%) 及び異性体2 0.13 g (41%) を得た。

40

50

【0251】

【表24】

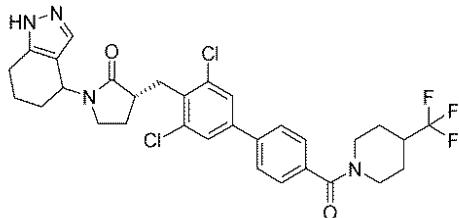
実施例	滞留時間(分)	% ee	異性体
95	6.4	>98.5	異性体 1
96	10.5	>95	異性体 2

【0252】

実施例97:

(R)-3-[3,5-ジクロロ-4'-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-カルボニル)-ビフェニル-4-イルメチル]-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-4-イル)-ピロリジン-2-オン

【化152】



10

25で3時間、調製97(0.36g、0.48mmol)のTHF(10mL)溶液をLiOH(2M、5mL)で処理した。HCl(1N、10mL)で反応をクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)させ、真空中で溶媒を除去して粗生成物を得、更に100%のジクロロメタン~10%のメタノール/ジクロロメタンでシリカゲルカラムを使って精製し、標記生成物0.27gを得た。MS(m/z): 619(M⁺)。

20

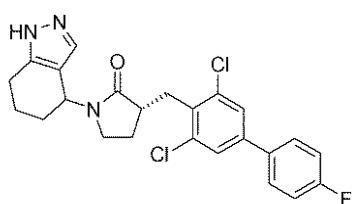
【0253】

実施例98:

(3R)-3-(3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾル-4-イル)-ピロリジン-2-オン

30

【化153】



(R)-4-[3-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-ベンジル)-2-オキソ-ピロリジン-1-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-インダゾール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、及び(R)-4-[3-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-ベンジル)-2-オキソ-ピロリジン-1-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-インダゾール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(調製105)(0.90g、1.39mmol)のTHF(35mL)溶液に、2Mの炭酸ナトリウム(2.1mL、2.78mmol)及び4-フルオロフェニルホウ酸(0.23g、1.64mmol)を添加した。窒素ガスディスペンサを用いて5分間、混合液を脱ガスした。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.081g、0.070mmol)を添加し、80に反応混合液を加温し、窒素雰囲気下で1時間攪拌した。室温に反応液を冷却し、2Mの水性LiOH(14mL)で処理し、室温で1時間攪拌した。酢酸エチル及び水で混合液を分離し、有機相を硫酸

40

50

ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗生成物を得、更に、フラッシュクロマトグラフィ（0～10%のメタノール/ジクロロメタン勾配）で精製し、レギオ異性体の混合液として所望の生成物0.57g（89%）を得た。LCMS: 458 (M+H)。

【0254】

実施例99及び100：

調製用キラルクロマトグラフィ（Chiralpak AD、8×32cm、60/40=IPA/ヘプタン/0.2%のDMEA、流速=350mL/分、260nm）を使って、実施例98の2成分混合液を個々のエナンチオマーに分離させた。分析条件：Chiralpak ADH、4.6×150mm、60/40=IPA/ヘプタン/0.2%のDMEA、流速=0.6mL/分、270nm。

【0255】

【表25】

実施例	滞留時間(分)	% ee	異性体	$[\alpha]^{23}_{\text{D}}$ (c 1.0, DMSO)
99	6.4	>99	異性体 1	-33.80
100	10.5	>99	異性体 2	

【0256】

以下の手順及び実施例において、結晶質の、本発明に係る物質の合成を更に例示する。全ての開始材料及び試薬は公知で、従来技術において通常用いられ、それらは市販品を購入してもよく、又は本願明細書に記載の方法で調製してもよい。

【0257】

実施例101：

結晶(3R-5S)-(-)-3-(3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン

nPrOH (3mL) 中に、70度で、(3R-5S)-(-)-3-(3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オン (100mg) (実施例88) を溶解させた。70付近に温度を維持しながら、水 (11mL) を溶液に添加した。約4mLの水を添加することにより、白濁及び白色固体の沈殿が生じた。スラリーを室温に冷却した。減圧濾過により固体生成物を単離し、空気乾燥し、標題化合物 (84mg) を得た。

【0258】

X線粉末回折分析

40kV及び50mAで作動するCuK α 源 (λ = 1.54056) を備えたD4 Endeavour回折計でX線粉末回折分析を実施した。サンプルを、2:3°～40°、2:0.009°のステップサイズ及び3秒のスキャン速度/ステップでスキャンした。必要に応じ、サンプル置換エラーを、NIST標準SRM675 (2:8.8°の標準ピーク) を使用して校正した。いかなる所与の結晶形の場合も、回折ピークの相対的強度が水晶の形態及び習慣などの要因に起因する好適な方向に応じて変化しうることは、結晶学の技術分野では周知である。好適な方向の効果がある場合、ピーク強度は変化するが、多形体の特徴的なピーク位置は不变である。例えばThe United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, p1843-1844, 1995を参照。更に、いかなる所与の結晶形の場合も、角ピークの位置がわずかに変化しうることは結晶学技術において周知である。例えば、ピーク位置は、サンプルを分析する際の温度又は湿度による変化、サンプル置換又は内部標準の有無に応じて変化しうる。この場合、2-の±0.1によるピーク位置の可変性はこれらの潜在的可変性を考慮しており、示された結晶形の明解な解析を妨げることも

ない。

【0259】

結晶形の解析は、特徴的なピーク(°2を単位)(通常は、顕著なピーク)のあらゆるユニークな組合せに基づき実施できる。結晶(3R-5S)-(-)-3-(3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オンは、X線粉末回折パターンで、6.0°、12.0°及び18.1°の2値で特徴的なピークを有する。結晶(3R-5S)-(-)-3-(3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オンは、X線粉末回折パターンで、14.5°及び30.4°の2値で特徴的なピークを有する。全ての回折角を、±0.1°の誤差範囲で表わされる。 10

【0260】

表X:

結晶(3R-5S)-(-)-3-(3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾル-5-イル)-ピロリジン-2-オンのX線粉末回折(CuKa放射線源、λ=1.54056)のピーク

【表26】

2θ角度 (± 0.1°)	強度(%)
6.0	38.4
12.0	58.4
14.5	60.9
15.9	26.6
18.1	63.9
20.2	73.9
22.6	47.8
22.7	35.0
24.0	100.0
24.2	51.2
25.6	41.3
26.4	22.3
28.6	21.0
30.4	77.3

10

20

30

【0261】

以下のセクションにおいて、酵素的及び機能的アッセイによる本発明の化合物の評価について記載する。

【0262】

40

11-HSD 1型酵素アッセイ

ヒトの11-HSD 1型の活性は、蛍光試験法を用い、NADPH生成をアッセイすることにより測定した。固体の化合物は、10mMの濃度となるようにDMSOに溶解させた。各々の20μLを96穴ポリプロピレン製ヌンクプレートのカラムへ添加し、そこで更に50倍に希釈し、その後二段階滴定し、それをTecan Genesis 200自動化システムを使用して更にDMSOを添加しながら、プレート全体にわたり、10回行った。プレートを更に、Tecan Temo 96穴ヘッド及びUltra 384プレートリーダーを装備したTecan Freedom 200システムへ取付けた。96穴ポリプロピレン製ヌンクプレートに試薬を添加し、以下のとおり、黒い96穴Molecular Devices High Efficiencyアッセイプレート

50

ト (40 μ L / ウェル) に個々に添加した。基質 (2.22 mM の NADP、55.5 μ M Cortisol、10 mM のトリス、0.25% の Prionex、0.1% のトリトン X-100) : 9 μ L / ウェル、水: 3 μ L / ウェル (化合物用のウェル又はコントロール及びスタンダードウェル)、組換えヒト 11-HSD 1 型酵素: 6 μ L / ウェル、希釈した化合物: 2 μ L / ウェル。最終的な阻害%の算出は、最小及び最大のアッセイデータを示す一連のウェルのデータを加算して行った (667 μ M カルベノキソロンと共に基質を含有する 1 セット (バックグラウンド)、及び化合物を含まず、基質及び酵素を含有する他のセット (最大シグナル)。最終的な DMSO 濃度は全ての化合物、コントロール及びスタンダードにおいて、0.5% であった。次にプレートを 15 秒間 Tecan のロボットアームでシェーカーに配置し、カバーをかけ、室温で 3 時間インキュベートした。インキュベート終了後、Tecan ロボットアームで個々のスタッカから各プレートを取り出し、250 μ M カルベノキソロン溶液を 5 μ L / ウェルで添加し、酵素反応を停止させた。プレートを更に 15 秒間振とうし、次に ultra 384 マイクロプレートリーダー (355 EX / 460 EM) で NADPH の蛍光を検出した。
10

【0263】

実施例化合物の 11-HSD1 アッセイのデータを以下に示す。

【表27】

実施例	構造式	ヒト 11- β HS D1 IC ₅₀ (n M)	
1		100	10
7		37	
35		243	20
36		276	
57		1010	30
72		416	

【0264】

また本発明の化合物を、11-HSD1の場合と同様のアッセイ（代わりに11-HSD2エンザイムを用いた）で、11-HSD2に対する選択性を解析した。11-HSD2エンザイムを用いたアッセイは、本願明細書に記載のとおりに実施し、また公知の方法により補足できる。11-HSD2酵素に対する選択性の試験において、実施例36は、11-HSD2の阻害と比較し、11-HSD1酵素に対して535倍高い阻害効果を示した。

【0265】

ヒトの大動脈平滑筋細胞アッセイ：

ヒトの大動脈平滑筋細胞（AoSMC）の初代細胞を、継代数6となるまで5%ウシ胎児血清を含有する培地の中で培養し、次に遠心分離してペレット化し、11-HSD1の発現を誘導するために、12ng/mLのhTNF α を含有する0.5%ウシ胎児血清入りの試験培地中に 9×10^4 細胞/mLの密度で再懸濁した。100 μ L/ウェル（9 \times

10³ 細胞 / ウエル) で 96 穴の組織培養アッセイプレートに細胞を播き、 37 で 48 時間 (5 % の CO₂) インキュベートした。誘導後、細胞を 37 で 4 時間、 5 % の CO₂ 条件下で、試験化合物を含有するアッセイ培地でインキュベートし、アッセイ用培地中に溶解させた 10 μL / ウエルの 10 μM コルチゾン溶液で処理し、 37 で 16 時間 (5 % の CO₂) インキュベートした。各ウェルの培地を、競合的蛍光共鳴時間分割イムノアッセイを使用する、コルチゾルによる次のアッセイ用のプレートへ移した。溶液中では、アロフィコシアニン (APC) - コルチゾルコンジュゲートと、遊離コルチゾル検体が、マウス抗コルチゾル抗体 / ヨーロピウム (Eu) - 抗マウス IgG 複合体との結合に関して競合する。遊離コルチゾルの濃度増加により、ヨーロピウム - IgG からの APC - コルチゾル複合体へのエネルギー移動が減少し、それにより APC 蛍光が減弱する。ヨーロピウム及び APC の蛍光輝度を、 L J L Analyst AD を使用して測定した。ヨーロピウム及び APC の励起は 360 nm の励起により行い、更に 615 nm 及び 650 nm の発光フィルターを使用して測定した。ヨーロピウムの時間分割パラメータは、 200 μs の遅延を伴う、 1000 μs インテグレーション時間とした。 APC パラメータは、 50 μs の遅延を伴う 150 μs インテグレーション時間とした。 APC において、測定する蛍光輝度は、 Eu 蛍光輝度で除算 (APC / Eu) することにより修飾した。更にこの比率を用い、 4 - パラメータロジスティック方程式にフィットさせたコルチゾル標準曲線を使用して、内挿法により、未知のコルチゾル濃度を測定した。更にこれらの濃度を用い、濃度対阻害 % をプロットし、 4 - パラメータ曲線にフィットさせ、 IC₅₀ 濃度をレポートすることで化合物の活性を測定した。

【 0266 】

本願明細書に開示される全ての実施例は、 500 nM 未満の IC₅₀ で、ヒト大動脈平滑筋細胞アッセイにおいて活性を示した。好適な実施例は、 300 nM 未満の IC₅₀ で、ヒトの大動脈平滑筋細胞アッセイにおいて活性を示した。

【 0267 】

ヒト大動脈平滑筋細胞アッセイにおける、実施例化合物のデータを以下に示す。

10

20

30

40

50

【表28】

実施例	構造式	IC ₅₀ (nM)
11		24
20		2
36		0.4
60		1
70		16
71		6

【0268】

急性In Vivoコルチゾン転換アッセイ

化合物をマウスに経口投与し、そのマウスに、化合物投与後、所定の時点でのコルチゾンを皮下注射し、その後各マウスの血液を採取した。次に単離した血清をLC-MS/MSを用いてコルチゾン及びコルチゾルのレベルを分析し、更に平均コルチゾルレベル及び各投与群の阻害%の算出を行った。具体的には、オスのC57BL/6マウス(25gの平均体重)を、Harlan Sprague Dawleyから入手した。正確な体重を到着時点で測定し、同様の体重を有するマウス群に無作為に分けた。化合物は25gの推定平均重量で、様々な投与量となるように1% (w-w) HEC、0.25% (w-w) ポリソルベート80、0.05% (w-w) ダウコーニング消泡剤#1510-US混合液中で調製した。化合物を経口投与(動物につき200μl)し、更に化合物投与後、1~24時間において、30mg/kgのコルチゾンを、動物あたり200μlで皮下投与

40

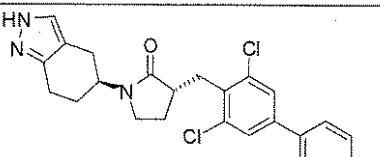
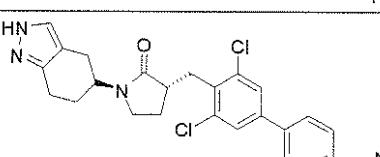
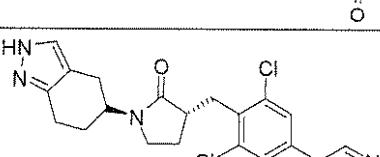
50

した。10分のポスト・コーチゾン・チャレンジで、各動物は CO_2 chamber の1分間安樂死する。そして、血清セパレータ管に心臓穴を経て血液採取が続く。完全に凝固させた後、チューブを $2500 \times g$ で4で15分間遠心分離し、96穴プレート (Corning社、Costar #4410、クラスター・チューブ、1.2ml、ポリプロピレン製) のウェルへ単離した血清を添加し、LC-MS/MS解析を行うまで、プレートを -20 で凍結させた。解析時に血清サンプルを解凍し、アセトニトリルを含有するd4-コルチゾル内部スタンダードを添加してタンパク質を析出させた。サンプルをボルテックスして混合し、遠心分離した。加温した窒素流中で上澄を蒸発除去させた。抽出物をメタノール / 水 (1:1) 中で再調製し、LC-MS/MSシステムへ注入した。コルチゾン及びコルチゾル濃度を、3重の四重極子質量分光光度計上で陽ACPIイオン化後に、選択的な反応モニタリングモードによりアッセイした。

[0 2 6 9]

実施例化合物による、急性 *in vivo* コルチゾン転換アッセイのデータを以下に示す。

【表29】

実施例	構造式	阻害% 16時間後 (10mg/kg投与)
36		95
41		84
44		92

[0 2 7 0]

薬理学的に許容できる塩、及びそれらを調製するための一般方法は公知である。詳細は
、例えばP. Stah1ら、"HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL
SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE", (V
CHA/Wiley-VCH, 2002)、S. M. Bergeら、"Pharmaceu
tical Salts," Journal of Pharmaceutical S
ciences, Vol. 66, No. 1, January 1977を参照されたい。
本発明の化合物は好ましくは、種々の経路で投与される医薬組成物として製剤化される。
最も好ましくは、かかる組成物は経口投与用に製剤化する。かかる医薬組成物及びその調
製方法は公知技術である。例えば「REMINGTON: THE SCIENCE AND
PRACTICE OF PHARMACY」(A. Gennaroら編、19版、
Mack Publishing Co., 1995)を参照のこと。

【 0 2 7 1 】

本発明の有効量を構成するのに必要となる、式(Ⅰ)の化合物又はその薬理学的に許容できる塩の具体的な量は、治療しようとする症状の具体的な状況により変化する。投与量、投与経路及び投与回数等は、主治医により決定されるのが最も好ましい。通常、経口投

与又は非経口投与のための許容・有効量範囲は約0.1mg/kg/日～約10mg/kg/日、ヒト患者に換算すると約6mg～600mg、より典型的には30mg～200mgである。本願明細書に記載されている疾患の治療においては、かかる投与は、治療を必要とする患者に1～3回/日で行うか、又は効果的である限り、必要な頻度で行う。

【0272】

製薬業者であれば、選択される化合物の具体的な特性、障害又は症状を考慮した上で、適当な形態及び投与方法を、既に治療している障害又は症状のステージ、並びに他の関連する状況に応じて適宜選択できる、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing

Co.、1990。本願明細書に係る化合物は、種々の経路で投与できる。本願明細書に記載されている障害に罹患する、若しくはそれが進行するリスクを有する患者を治療する際、式(I)の化合物又はその薬理学的に許容できる塩を、有効量で生物学的に利用可能となる、いかなる形態又は方法(経口及び腸管外経路など)で投与してもよい。例えば、有効成分を直腸内、経口、吸入、皮下、筋肉注射、経静脈、経皮、鼻腔内、眼内、局所、舌下、バッカル及び他の任意の経路で投与できる。特に、経口投与が、本願明細書に記載の障害の治療においては好ましい。経口投与が不可能で、かつ望ましくない場合には、非経口的投与(例えば腹腔内、筋肉内又は経静脈)に適する形態で当該組成物を調製できる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 61K 31/4439 (2006.01)	A 61K 31/4439
A 61K 31/454 (2006.01)	A 61K 31/454
A 61K 31/496 (2006.01)	A 61K 31/496
A 61K 31/506 (2006.01)	A 61K 31/506
A 61K 31/5377 (2006.01)	A 61K 31/5377
A 61K 31/54 (2006.01)	A 61K 31/54
A 61P 3/10 (2006.01)	A 61P 3/10
A 61P 9/10 (2006.01)	A 61P 9/10 101
A 61P 43/00 (2006.01)	A 61P 43/00 111
(72)発明者 ピーター・ピアジョ・アンゼベノ アメリカ合衆国46077インディアナ州ザイオンズビル、ガバナーズ・レイン1240番	
(72)発明者 レンファ・リ アメリカ合衆国46038インディアナ州フィッシャーズ、ホローウッド・コート10493番	
(72)発明者 アレクセイ・パヴロヴィッチ・クラストキー アメリカ合衆国46077インディアナ州ザイオンズビル、ウッドクリフ・サークル6787番	
(72)発明者 トマス・エドワード・マブリー アメリカ合衆国46280インディアナ州インディアナポリス、オーチャード・ウェイ10624番	
(72)発明者 アシュラフ・サイード アメリカ合衆国46074インディアナ州ウェストフィールド、ロレンツォ・ブルバード13248番	
(72)発明者 ナンシー・ジューン・スナイダー アメリカ合衆国46149インディアナ州リズトン、ウェスト・850・ノース3830番	
(72)発明者 グレゴリー・アラン・スティーブンソン アメリカ合衆国46038インディアナ州フィッシャーズ、ミュアフィールド・トレイス1164番	
(72)発明者 ティアン・ホンキ アメリカ合衆国80501コロラド州ロングモント、レッド・マウンテン・ドライブ1615番	
(72)発明者 オーウェン・ブレンダン・ウォレス アメリカ合衆国46074インディアナ州ウェストフィールド、ミンク・レイン13297番	
(72)発明者 レナード・ラリー・ウイナーロスキー・ジュニア アメリカ合衆国46142インディアナ州グリーンウッド、ソロウブレッド・レイン587番	
(72)発明者 ヤンピン・シュ アメリカ合衆国46062インディアナ州ノーブルスビル、ペナン・コート6676番	

審査官 深谷 良範

(56)参考文献 国際公開第2005/108361 (WO, A1)
 国際公開第2005/108360 (WO, A1)
 国際公開第2006/104280 (WO, A1)
 特表2009-534414 (JP, A)
 特表2009-534412 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C07D 401/, 403/, 405/
 A61K 31/

REGISTRY/CAPLUS(STN)