

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-537388

(P2016-537388A)

(43) 公表日 平成28年12月1日 (2016. 12. 1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 487/14 (2006.01)	C O 7 D 487/14 C S P	4 C O 5 0
C O 7 D 498/14 (2006.01)	C O 7 D 498/14	4 C O 7 2
C O 7 D 487/22 (2006.01)	C O 7 D 487/22	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 165 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-533529 (P2016-533529)	(71) 出願人	516079800
(86) (22) 出願日	平成26年11月20日 (2014. 11. 20)		ファーマケア, インク.
(85) 翻訳文提出日	平成28年7月20日 (2016. 7. 20)		アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォル
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/066705		ニア州 サンディエゴ エル・カミーノ・
(87) 国際公開番号	W02015/077502		リアル 1 2 7 8 0 スイート 2 0 0
(87) 国際公開日	平成27年5月28日 (2015. 5. 28)	(74) 代理人	100082072
(31) 優先権主張番号	62/038, 093		弁理士 清原 義博
(32) 優先日	平成26年8月15日 (2014. 8. 15)	(72) 発明者	ハッチンソン, ジョン, ハワード
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国 9 2 1 0 3 カリフォル
(31) 優先権主張番号	61/907, 947		ニア州 サンディエゴ ウパス・ストリー
(32) 優先日	平成25年11月22日 (2013. 11. 22)		ト 1 2 6 2
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ロナーガン, デイビッド
			アメリカ合衆国 9 2 0 7 8 カリフォル
			ニア州 サンマルコス ブラック・ウォル
			ナット・ドライブ 1 5 1 2
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 四環系のオートタキシン阻害剤

(57) 【要約】

本明細書には、オートタキシン阻害剤である化合物、こうした化合物を作る方法、こうした化合物を含む医薬組成物と薬物、およびオートタキシン活性に関連する疾病、疾患、または障害の処置でこうした化合物を使用する方法が記載されている。

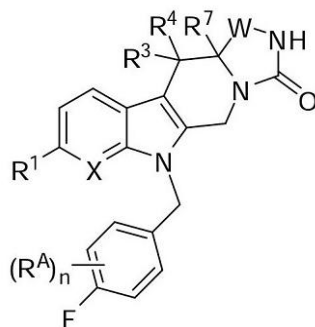
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (VI) の構造を有する化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であって、

【化 1】



式 (VI)

10

式中、

R¹ は、H、ハロゲン、-CN、-OH、C₁-C₄ アルキル、C₁-C₄ フルオロアルキル、または C₁-C₄ ジュウテロアルキルであり、

20

R³ は H、F、C₁-C₄ アルキル、または C₁-C₄ フルオロアルキルであり、

R⁴ は H、F、C₁-C₄ アルキル、または C₁-C₄ フルオロアルキルであり、

R⁷ は H または F であり、

各 R^A 置換基は独立して、H、ハロゲン、OH、-O-C₁-C₄ アルキル、-CN、C₁-C₆ アルキル、C₁-C₆ フルオロアルキル、または C₁-C₆ ジュウテロアルキルであり、

n は 0 または 1 であり、

X は、-CH=、-N=、または -CF= であり、および、

W は -C(=O)-、-C(=S)-、または -CH₂- である、

化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

30

【請求項 2】

R¹ は H、F、Cl、-CN、-CH₃、-CF₃、または -CD₃ である、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 3】

R¹ は H または Cl である、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 4】

R³ は H または -CH₃ である、請求項 1 乃至 3 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 5】

R⁴ は H または -CH₃ である、請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

40

【請求項 6】

X は -CH= または -N= である、請求項 1 乃至 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 7】

W は -C(=O)-、または -CH₂- である、請求項 1 乃至 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 8】

n は 0 である、請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に

50

許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 9】

化合物は、

6 - (4 - フルオロベンジル) - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 3 (2H) - オン (化合物番号 1 - 13) ;

6 - (4 - フルオロベンジル) - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 1, 3 (2H) - ジオン (化合物番号 1 - 15) ;

(S) - 6 - (4 - フルオロベンジル) - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 1, 3 (2H) - ジオン (化合物番号 1 - 130) ;

8 - [p - フルオロフェニル) メチル] - 6, 8, 11, 13 - テトラアザテトラシクロ [7.7.0.0.2, 7.0.1.1, 1.5] ヘキサデカ - 1 (9), 2 (7), 3, 5 - テトラエン - 12, 14 - ジオン (化合物番号 C 109) ;

6 - (4 - フルオロベンジル) - 11, 11 - ジメチル - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 1, 3 (2H) - ジオン (化合物番号 A 110) ;

6 - (4 - フルオロベンジル) - 11, 11 - ジメチル - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 1, 3 (2H) - ジオン (化合物番号 A 110 エナンチオマー A) ; あるいは、

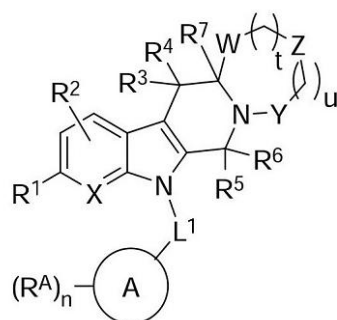
6 - (4 - フルオロベンジル) - 11, 11 - ジメチル - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 1, 3 (2H) - ジオン (化合物番号 A 110 エナンチオマー B) 、

あるいはこれらの化合物のいずれかの薬学的に許容可能な塩、または溶媒和物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

式 (Ia) の構造を有する化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であって、

【化 2】



式 (Ia)

式中、

R¹ は、H、ハロゲン、-CN、C₁ - C₄ アルキル、-CF₃、または C₁ - C₄ ジュウテロアルキルであり、

R² は、H、ハロゲン、-CN、-OH、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ フルオロアルキル、C₁ - C₄ ジュウテロアルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、または C₁ - C₄ フルオロアルコキシであり、

R³ は H、F、C₁ - C₄ アルキル、または C₁ - C₄ フルオロアルキルであり、

R⁴ は H、F、C₁ - C₄ アルキル、または C₁ - C₄ フルオロアルキルであり、

R⁵ は H、F、C₁ - C₄ アルキル、または C₁ - C₄ フルオロアルキルであり、

R^6 は H、F、 $C_1 - C_4$ アルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルであり、

R^7 は H または F であり、

R^8 は H、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ フルオロアルキルから独立して選択され、

L^1 は、存在しないか、置換または非置換の $C_1 - C_4$ アルキレン、あるいは置換または非置換の $C_3 - C_7$ シクロアルキレンであり、

A は置換または非置換のアリール、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、置換または非置換の二環式のヘテロアリール、置換または非置換の単環式のヘテロシクロアルキル、あるいは置換または非置換の二環式のヘテロシクロアルキルであり、

各 R^A 置換基は独立して、H、ハロゲン、 OH 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、 $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、 $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のヘテロアリール、 $-C(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NHC(=O)R^9$ 、または $-NHC(=O)OR^9$ であり、

あるいは、2つの R^A 基は2つの R^A 基を結合する介在性の原子と一緒に、 $-O-$ 、 $-NR^{11}-$ 、および $-S-$ から選択された 0 - 3 のヘテロ原子を含む置換または非置換の環を形成することもあり、

n は 0、1、2、3、または 4 であり、

X は、 $-CH=$ 、 $-N=$ 、または $-CF=$ であり、

W は $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、または $-CH_2-$ であり、

Y は $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-CH_2-$ 、または $-CF_2-$ であり、

Z は $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $>N-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-Z'-$ 、 $-Z'-NH-$ 、または $-NH-Z'-$ であり、

Z' は $>N-L^2-B-L^3-Q$ であり、

L^2 は、存在しないか、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキレン、置換または非置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキレン、あるいは置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキレンであり、

B は存在しないか、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NR^{11}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{10}-$ 、あるいは $-NR^{10}C(=O)-$ であり、

L^3 は存在しないか、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキレン、置換または非置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキレン、あるいは置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキレンであり、

Q は $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-C(=O)NHCO_2R^9$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)NH-OH$ 、 $-C(=O)NH-CN$ 、 $-SO_2NHC(=O)R^9$ 、 $-OP(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、テトラゾリル、カルボン酸生物学的等価体、置換または非置換の単環式の複素環、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NHC(=O)R^9$ 、あるいは $-NHC(=O)OR^9$ であり、

各 R^9 は独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、 $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のアリール、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、 $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換の単環式のヘテロアリール、あるいは

置換または非置換の二環式のヘテロアリールであり、

各 R^{10} は独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、 $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のアリール、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、あるいは $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり、

あるいは、同じ N 原子に付けられる 2 つの R^{10} 基はそれらが付く N 原子と一緒に、置換または非置換の複素環を形成し、

R^{11} は H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、 $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のアリール、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、あるいは $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換の単環式のヘテロアリール、 $-S(=O)_2 R^9$ 、 $-C(=O) R^9$ 、 $-CO_2 R^{10}$ 、あるいは $-C(=O) N(R^{10})_2$ であり、

t は 0 または 1 であり、

u は 0 または 1 である、

化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 11】

Z は $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $>N-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、または $-Z'-$ であり、

Z' は $>N-L^2-B-L^3-Q$ であり、

L^2 は、存在しないか、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキレン、置換または非置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキレン、あるいは置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキレンであり、

B は存在しないか、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NR^{11}$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{10}$ 、あるいは $-NR^{10}C(=O)-$ であり、

L^3 は存在しないか、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキレン、置換または非置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキレン、あるいは置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキレンであり、および、

Q は $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-C(=O)NH SO_2 R^9$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)NH-OH$ 、 $-C(=O)NH-CN$ 、 $-SO_2 NHC(=O)R^9$ 、 $-OP(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、テトラゾリル、またはカルボン酸生物学的等価体である、請求項 10 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 12】

Z は $-Z'-$ である、請求項 10 または 11 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 13】

L^2 は $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキレンであり、

B は存在せず、および、

L^3 は存在しない、請求項 10 乃至 12 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 14】

L^2 は $C_1 - C_6$ アルキレンであり、

B は存在せず、および、

L^3 は存在しないか、または $C_3 - C_6$ シクロアルキレンである、請求項 10 乃至 12 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 15】

L^2 は $C_1 - C_6$ アルキレンであり、

Q は、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-C(=O)$

10

20

30

40

50

$\text{NH}_2\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、テトラゾリル、またはカルボン酸生物学的等価体である、請求項 10 乃至 14 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 16】

L^2 は存在しないか、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり、および、

Q は $-\text{CO}_2\text{H}$ 、または $-\text{CO}_2(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})$ である、請求項 10 乃至 12 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 17】

R^3 は、H、F、Cl、Br、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、または $-\text{CF}_3$ であり、

R^4 は、H、F、Cl、Br、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、または $-\text{CF}_3$ であり、あるいは、

R^3 と R^4 は、それらが付いている炭素原子とともに $-\text{C}(=\text{O})-$ またはシクロプロピルを形成する、請求項 10 乃至 16 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 18】

R^5 は、H、F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、または $-\text{CF}_3$ であり、および、

R^6 は、H、F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、または $-\text{CF}_3$ である、請求項 10 乃至 17 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 19】

R^7 は、H、F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、または $-\text{CF}_3$ である、請求項 10 乃至 18 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 20】

L^1 は存在しないか、または $\text{C}_1 - 4$ アルキレンであり、および、

A は、フェニル、ナフチル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、プテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、または、アザインドリルである、請求項 10 乃至 19 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 21】

L^1 は存在しないか、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である、請求項 10 乃至 20 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 22】

A はフェニルである、請求項 10 乃至 21 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 23】

A はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである、請求項 10 乃至 21 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 24】

A はピリジニルである、請求項 10 乃至 21 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 25】

A はフラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チア

10

20

30

40

50

ジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである、請求項 10 乃至 21 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 26】

R^1 は H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ ジュウテロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ フルオロアルコキシ、または $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキルである、請求項 10 乃至 25 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 27】

R^1 は H、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、または $-CH_2OH$ である、請求項 10 乃至 26 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

10

【請求項 28】

R^2 は H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ ジュウテロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、または $C_1 - C_4$ フルオロアルコキシである、請求項 10 乃至 27 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 29】

R^2 は H、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、または $-OCH_2CF_3$ である、請求項 10 乃至 28 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

20

【請求項 30】

t は 0 であり、および、

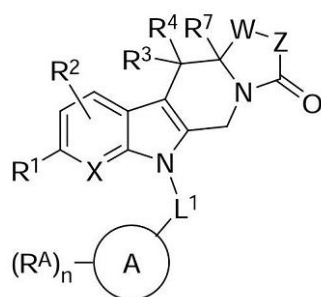
u は 0 である、請求項 10 乃至 29 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 31】

化合物は式 (II) の以下の構造を有する、請求項 10 乃至 30 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

30

【化 3】



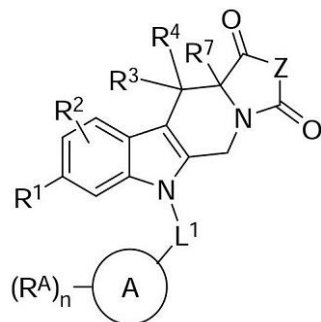
式 (II)

40

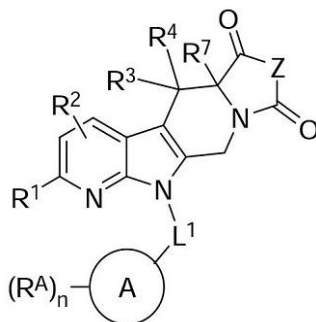
【請求項 32】

化合物は式 (III)、式 (IV)、または式 (V) の以下の構造を有する、請求項 10 乃至 31 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

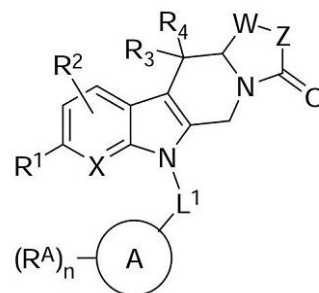
【化 4】



式 (III)



式 (IV)



式 (V)

10

【請求項 33】

化合物は：

4 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) ブタン酸 (化合物番号 1 - 1) ;

(S) - 4 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) ブタン酸 (化合物番号 1 - 2) ;

20

(R) - 4 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) ブタン酸 (化合物番号 1 - 3) ;

3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) プロパン酸 (化合物番号 1 - 4) ;

3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) プロパン酸 (化合物番号 1 - 5 ; エナンチオマー A) ;

3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) プロパン酸 (化合物番号 1 - 6 ; エナンチオマー B) ;

30

4 - (1 , 3 - ジオキソ - 6 - (3 - フェニルプロピル) - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) ブタン酸 (化合物番号 1 - 7) ;

6 - (4 - フルオロベンジル) - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロオキサゾロ [3 ' , 4 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 3 (1 H) - オン (化合物番号 1 - 8) ;

(S) - 6 - (4 - フルオロベンジル) - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロオキサゾロ [3 ' , 4 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 3 (1 H) - オン (化合物番号 1 - 9) ;

40

(R) - 6 - (4 - フルオロベンジル) - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロオキサゾロ [3 ' , 4 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 3 (1 H) - オン (化合物番号 1 - 10) ;

(S) - 4 - (6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) ブタン酸 (化合物番号 1 - 11) ;

(S) - 3 - (6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) プロパン酸 (化合物番号 1 - 12) ;

50

6 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 3 (2 H) - オン (化合物番号 1 - 1 4) ;

6 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 1 , 3 (2 H) - ジオン (化合物番号 1 - 1 2 9) ;

6 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 1 , 3 (2 H) - ジオン (化合物番号 1 - 1 2 1) ;

2 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) アセトニトリル (化合物番号 1 - 1 3 9) ;

2 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) 酢酸 (化合物番号 1 - 1 9) ;

7 - (4 - フルオロベンジル) - 2 , 3 , 6 , 7 , 1 2 , 1 2 a - ヘキサヒドロピラジノ [1 ' , 2 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 1 , 4 - ジオン (化合物番号 1 - 1 6) ;

2 - (7 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 , 6 , 7 , 1 2 , 1 2 a - ヘキサヒドロピラジノ [1 ' , 2 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (1 H) - イル) 酢酸 (化合物番号 1 - 2 3) ;

3 - (7 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 , 6 , 7 , 1 2 , 1 2 a - ヘキサヒドロピラジノ [1 ' , 2 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (1 H) - イル) プロパン酸 (化合物番号 1 - 2 4) ;

(S) - 4 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) - 2 , 2 - ジメチルブタン酸 (化合物番号 1 - 3 9) ;

(S) - 4 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) - 3 , 3 - ジメチルブタン酸 (化合物番号 1 - 4 2) ;

(S) - 4 - (8 - クロロ - 6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) ブタン酸 (化合物番号 1 - 2 7) ;

(S) - 8 - クロロ - 6 - (4 - フルオロベンジル) - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 1 , 3 (2 H) - ジオン (化合物番号 1 - 2 6) ;

(S) - 3 - (6 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 , 3 - ジオキソ - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) プロパン酸 (化合物番号 1 - 8 4) ;

(S) - 1 - ((6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 , 3 - ジオキソ - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) メチル) シクロプロパン - 1 - カルボン酸 (化合物番号 1 - 1 8) ;

(S) - 3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸 (化合物番号 1 - 3 0) ;

(S) - 1 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) メチル) シクロプロパン - 1 - カルボン酸 (化合物番号 1 - 3 4) ;

10

20

30

40

50

3 - { 8 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 2 , 1 4 - ジオキソ - 6 . 8 . 1 1 . 1 3 - テトラアザテトラシクロ [7 . 7 . 0 . 0 2 , 7 . 0 1 1 , 1 5] ヘキサデカ - 1 (9) , 2 (7) , 3 , 5 - テトラエン - 1 3 - イル } プロピオン酸 (化合物番号 C 1 1 4) ;

3 - { 8 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 2 , 1 4 - ジオキソ - 6 . 8 . 1 1 . 1 3 - テトラアザテトラシクロ [7 . 7 . 0 . 0 2 , 7 . 0 1 1 , 1 5] ヘキサデカ - 1 (9) , 2 (7) , 3 , 5 - テトラエン - 1 3 - イル } プロピオン酸 (化合物番号 C 1 1 4 エナンチオマー A) ;

3 - { 8 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 1 2 , 1 4 - ジオキソ - 6 . 8 . 1 1 . 1 3 - テトラアザテトラシクロ [7 . 7 . 0 . 0 2 , 7 . 0 1 1 , 1 5] ヘキサデカ - 1 (9) , 2 (7) , 3 , 5 - テトラエン - 1 3 - イル } プロピオン酸 (化合物番号 C 1 1 4 エナンチオマー B) ;

(S) - 3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 - オキソ - 3 - チオキソ - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) プロパン酸 (化合物番号 E 1) ;

3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 1 , 1 1 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソ - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) プロパン酸 (化合物番号 A 1 1) ;

2 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - オキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) 酢酸 (化合物番号 1 - 2 0) ;

3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - オキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) プロパン酸 (化合物番号 1 - 2 1) ;

(S) - 3 - (1 , 3 - ジオキソ - 6 - ((2 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - イル) メチル) - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) プロパン酸 (化合物番号 1 - 1 0 2) ;

(S) - 3 - (6 - (4 - メトキシベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) プロパン酸 (化合物番号 1 - 1 3 1) ;

(S) - 3 - (6 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) プロパン酸 (化合物番号 1 - 1 3 2) ;

(S) - 3 - (6 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) プロパン酸 (化合物番号 1 - 1 3 3) ;

(S) - 3 - (6 - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) プロパン酸 (化合物番号 1 - 1 3 4) ;

(S) - 3 - (6 - ((6 - フルオロピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) プロパン酸 (化合物番号 1 - 1 3 5) ;

(S) - 6 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - チオキソ - 2 , 3 , 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - ヘキサヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 1 - オン (化合物番号 E 2) ;

(S) - 3 (6 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - オキソ - 1 - チオキソ - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) プロパン酸 (化合物番号 1 - 1 4 1)

3 - { 8 - [(p - フルオロフェニル) メチル] - 1 2 , 1 4 - ジオキソ - 6 . 8 . 1 1

10

20

30

40

50

・ 13 - テトラアザテトラシクロ [7 . 7 . 0 . 0 2 , 7 . 0 1 1 , 1 5] ヘキサデカ - 1 (9) , 2 (7) , 3 , 5 - テトラエン - 1 3 - イル } - 2 , 2 - ジメチルプロピオン酸 (化合物番号 C 1 1 1) ;

8 - [p - フルオロフェニル) メチル] - 1 2 - チオキソ - 6 . 8 . 1 1 . 1 3 - テトラアザテトラシクロ [7 . 7 . 0 . 0 2 , 7 . 0 1 1 , 1 5] ヘキサデカ - 1 (9) , 2 (7) , 3 , 5 - テトラエン - 1 4 - オン (化合物番号 E 3) ;

3 - { 8 - [(p - フルオロフェニル) メチル] - 1 6 , 1 6 - ジメチル - 1 2 , 1 4 - ジオキソ - 6 . 8 . 1 1 . 1 3 - テトラアザテトラシクロ [7 . 7 . 0 . 0 2 , 7 . 0 1 1 , 1 5] ヘキサデカ - 1 (9) , 2 (7) , 3 , 5 - テトラエン - 1 3 - イル } プロピオン酸 (化合物番号 C 1 1) ;

(S) - 3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) - N - (メチルスルホニル) プロパンアミド (化合物番号 1 - 1 4 2) ;

(S) - 3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) - N - (フェニルスルホニル) プロパンアミド (化合物番号 1 - 1 4 3) ;

3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 1 a - メチル - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) プロパン酸 (化合物番号 A 1 1 3) ;

2 - ((2 H - テトラゾル - 5 - イル) メチル) - 6 - (4 - フルオロベンジル) - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 1 , 3 (2 H) - ジオン (化合物番号 1 - 1 4 0) ;

あるいは、 3 - { 8 - [(p - フルオロフェニル) メチル] - 1 6 , 1 6 - ジメチル - 1 2 , 1 4 - ジオキソ - 6 . 8 . 1 1 . 1 3 - テトラアザテトラシクロ [7 . 7 . 0 . 0 2 , 7 . 0 1 1 , 1 5] ヘキサデカ - 1 (9) , 2 (7) , 3 , 5 - テトラエン - 1 3 - イル } - 2 , 2 - ジメチルプロピオン酸 (化合物番号 C 1 3) 、

あるいはこれらの化合物のいずれかの薬学的に許容可能な塩、または溶媒和物である、請求項 1 0 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

請求項 1 乃至 3 3 のいずれか 1 つの化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物、および、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 3 5】

哺乳動物の癌を処置または予防する方法であって、治療上有効な量の請求項 1 乃至 3 3 のいずれか 1 つの化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を哺乳動物に投与する工程を含む、方法。

【請求項 3 6】

癌はオートタキシン阻害剤を用いる処置に適している、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

哺乳動物の線維症を処置または予防する方法であって、治療上有効な量の請求項 1 乃至 3 3 のいずれか 1 つの化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を哺乳動物に投与する工程を含む、方法。

【請求項 3 8】

線維症はオートタキシン阻害剤を用いる処置に適している、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

請求項 1 乃至 3 3 のいずれか 1 つの化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物に加えて、哺乳動物に第 2 の治療剤を投与する工程をさらに含む、請求項 3 5 乃至 3 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

< 関連出願 >

本出願は2013年11月22日に出願された「TETRACYCLIC AUTOTAXIN INHIBITORS」との表題の米国仮特許出願第61/907,947号と、2014年8月15日に出願された「TETRACYCLIC AUTOTAXIN INHIBITORS」との表題の米国仮特許出願第62/038,093号の利益を主張するものであり、当該文献は参照により全体として本明細書に組み込まれる。

【0002】

本明細書には、オートタキシン阻害剤である化合物、こうした化合物を作る方法、こうした化合物を含む医薬組成物と薬物、およびオートタキシン活性に関連する疾病、疾患、または障害の処置でこうした化合物を使用する方法が記載されている。

10

【背景技術】

【0003】

リゾホスファチジン酸 (LPA) は、例えば、分裂促進因子、化学誘引物質、および多くの細胞タイプの生存因子として機能する脂質メディエーターである。LPAシグナル伝達例えば癌と繊維性疾患に関係づけられる。

【発明の概要】

【0004】

本明細書に記載される化合物はオートタキシン (ATX) 阻害剤である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるオートタキシン阻害剤は、ATXおよび/またはLPAがその病因または病状に関係するか、関与するか、またはさもなければその少なくとも1つの症状に関連する疾患または疾病の処置または予防のための薬剤として有用である。ATXおよび/またはLPAの生理活性の阻害は様々な疾患または疾病に役立つ。ATX-LPAシグナル伝達経路は繊維性疾患と癌に関係づけられる。

20

【0005】

本明細書に記載される化合物は、オートタキシン活性がその総体症状または悪化の原因である疾患または疾病の処置で使用される。1つの態様では、本明細書に記載される方法、化合物、医薬組成物、および薬物は、オートタキシン阻害剤を含む。

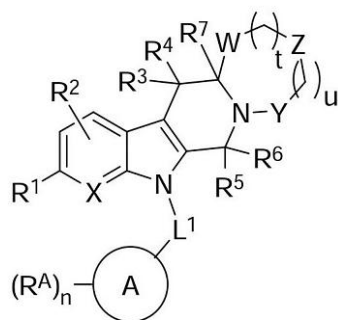
【0006】

30

1つの態様では、式(Ia)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が本明細書に記載されており、

【0007】

【化1】



式 (Ia)

40

式中、

R¹ は、H、ハロゲン、-CN、C₁-C₄アルキル、-CF₃、またはC₁-C₄ジユウテロアルキルであり、

R² は、H、ハロゲン、-CN、-OH、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄フルオロアルキル、C₁-C₄ジユウテロアルキル、C₁-C₄アルコキシ、またはC₁-C₄フル

50

オロアルコキシであり、

R^3 は H、F、 $C_1 - C_4$ アルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルであり、

R^4 は H、F、 $C_1 - C_4$ アルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルであり、

R^5 は H、F、 $C_1 - C_4$ アルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルであり、

R^6 は H、F、 $C_1 - C_4$ アルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルであり、

R^7 は H または F であり、

R^8 は H、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキルから独立して選択され、

L^1 は、存在しないか、置換または非置換の $C_1 - C_4$ アルキレン、あるいは置換または非置換の $C_3 - C_7$ シクロアルキレンであり、

10

A は置換または非置換のアリール、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、置換または非置換の二環式のヘテロアリール、置換または非置換の単環式のヘテロシクロアルキル、置換または非置換の二環式のヘテロシクロアルキルであり、

各 R^A 置換基は独立して、H、ハロゲン、OH、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、 $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、 $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のヘテロアリール、 $-C(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NHC(=O)R^9$ 、 $-NHC(=O)OR^9$ であり、

20

あるいは、2つの R^A 基は2つの R^A 基を結合する介在性の原子と一緒に、 $-O-$ 、 $-NR^{11}-$ 、および $-S-$ から選択された 0 - 3 のヘテロ原子を含む置換または非置換の環を形成することもあり、

n は 0、1、2、3、または 4 であり、

X は、 $-CH=$ 、 $-N=$ 、または $-CF=$ であり、

W は $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、または $-CH_2-$ であり、

Y は $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-CH_2-$ 、または $-CF_2-$ であり、

30

Z は $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $>N-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-Z'-$ 、 $-Z'-NH-$ 、または $-NH-Z'-$ であり、

Z' は $>N-L^2-B-L^3-Q$ であり、

L^2 は、存在しないか、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキレン、置換または非置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキレン、あるいは置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキレンであり、

B は存在しないか、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NR^{11}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{10}-$ 、あるいは $-NR^{10}C(=O)-$ であり、

L^3 は存在しないか、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキレン、置換または非置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキレン、あるいは置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキレンであり、

40

Q は $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-C(=O)NH SO_2R^9$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)NH-OH$ 、 $-C(=O)NH-CN$ 、 $-SO_2NHC(=O)R^9$ 、 $-OP(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、テトラゾリル、カルボン酸生物学的等価体、置換または非置換の単環式の複素環、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NHC(=O)R^9$ 、 $-NHC(=O)OR^9$ であり、

50

各 R^9 は $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、 $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のアリール、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、 $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換の単環式のヘテロアリール、あるいは置換または非置換の二環式のヘテロアリールであり、

各 R^{10} は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、 $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のアリール、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、あるいは $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換の単環式のヘテロアリールから独立して選択され、

あるいは、同じ N 原子に付けられる 2 つの R^{10} 基はそれらが付く N 原子と一緒に、置換または非置換の複素環を形成し、

R^{11} は H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、 $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のアリール、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、あるいは $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換の単環式のヘテロアリール、 $-S(=O)_2 R^9$ 、 $-C(=O) R^9$ 、 $-CO_2 R^{10}$ 、あるいは $-C(=O)N(R^{10})_2$ であり、

t は 0 または 1 であり、

u は 0 または 1 である。

【0008】

任意のおよびすべての実施形態について、置換基は列挙された代替物の部分集合の中から選択される。例えば、いくつかの実施形態では、t は 0 または 1 である。他の実施形態では、t は 0 である。いくつかの実施形態では、u は 0 または 1 である。いくつかの実施形態では、u は 0 である。

【0009】

いくつかの実施形態では、Z は $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $>N-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、または $-Z'-$ であり、 Z' は $>N-L^2-B-L^3-Q$ であり、 L^2 は、存在しないか、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキレン、置換または非置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキレン、あるいは置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキレンであり、B は存在しないか、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NR^{11}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{10}-$ 、あるいは $-NR^{10}C(=O)-$ であり、 L^3 は存在しないか、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキレン、置換または非置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキレン、あるいは置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキレンであり、Q は $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-C(=O)NH SO_2 R^9$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)NH-OH$ 、 $-C(=O)NH-CN$ 、 $-SO_2 NH C(=O) R^9$ 、 $-OP(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、テトラゾリル、またはカルボン酸生物学的等価体である。

【0010】

いくつかの実施形態では、Z は $-Z'-$ である。

【0011】

いくつかの実施形態では、 L^2 は $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキレンであり、B は存在せず、 L^3 は存在しない。

【0012】

いくつかの実施形態では、 L^2 は $C_1 - C_6$ アルキレンであり、B は存在せず、 L^3 は存在しないか、または $C_3 - C_6$ シクロアルキレンである。

【0013】

いくつかの実施形態では、 L^2 は $C_1 - C_6$ アルキレンであり、Q は、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-C(=O)NH SO_2 R^9$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、テトラゾリル、またはカルボン酸生物学的等価体である。

【0014】

いくつかの実施形態では、 L^2 は存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、または $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ であり、 Q は $-CO_2H$ 、または $-CO_2(C_1-C_6$ アルキル)である。

【0015】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、または $-CF_3$ であり、 R^4 は、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、または $-CF_3$ であり、あるいは、 R^3 と R^4 は、それらが付いている炭素原子とともに $-C(=O)-$ またはシクロプロピルを形成する。

【0016】

いくつかの実施形態では、 R^3 は H である。

10

【0017】

いくつかの実施形態では、 R^4 は H である。

【0018】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、 H 、 F 、 Cl 、 $-CH_3$ 、または $-CF_3$ であり、

【0019】

R^6 は、 H 、 F 、 Cl 、 $-CH_3$ 、または $-CF_3$ である。

【0020】

いくつかの実施形態では、 R^5 は H である。

20

【0021】

いくつかの実施形態では、 R^6 は H である。

【0022】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 H 、 F 、 Cl 、 $-CH_3$ 、または $-CF_3$ である。

【0023】

いくつかの実施形態では、 R^7 は H である。

【0024】

いくつかの実施形態では、 L^1 は存在しないか、または C_1-4 アルキレンである。

【0025】

A は、フェニル、ナフチル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、プテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、または、アザインドリルである。

30

【0026】

いくつかの実施形態では、 L^1 は存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、または $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ である。

【0027】

いくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ である。

40

【0028】

いくつかの実施形態では、 A はフェニルである。

【0029】

いくつかの実施形態では、 A はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである。

【0030】

いくつかの実施形態では、 A はピリジニルである。

【0031】

いくつかの実施形態では、 A はフラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミ

50

ダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである。

【0032】

いくつかの実施形態では、Aはフラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、またはチアジアゾリルである。

【0033】

いくつかの実施形態では、Aはキノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、プテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、またはアザインドリルである。

10

【0034】

いくつかの実施形態では、 R^1 はH、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ ジウテロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ フルオロアルコキシ、または $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキルである。

【0035】

いくつかの実施形態では、 R^1 はH、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、または $-CH_2OH$ である。

20

【0036】

いくつかの実施形態では、 R^1 はH、F、またはClである。

【0037】

いくつかの実施形態では、 R^2 はH、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ ジウテロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、または $C_1 - C_4$ フルオロアルコキシである。

【0038】

いくつかの実施形態では、 R^2 はH、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ である。

30

【0039】

いくつかの実施形態では、 R^2 はH、F、またはClである。

【0040】

いくつかの実施形態では、tは0である。

【0041】

いくつかの実施形態では、uは0である。

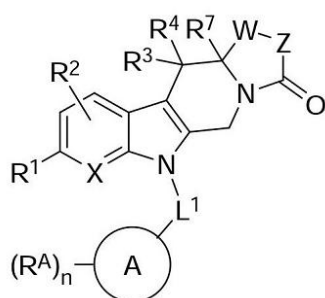
【0042】

いくつかの実施形態では、化合物は式(I I)の以下の構造を有する：

【0043】

40

【化 2】



式 (II)

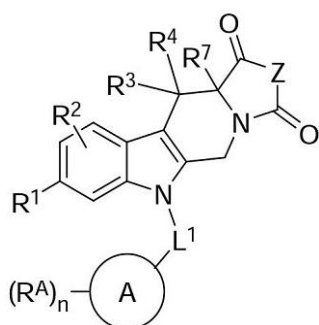
10

【 0 0 4 4 】

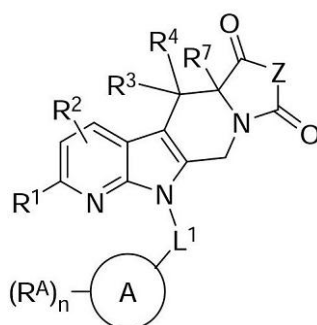
いくつかの実施形態では、化合物は式 (I I I) または式 (I V) の以下の構造を有する :

【 0 0 4 5 】

【化 3】



式 (III)



式 (IV)

20

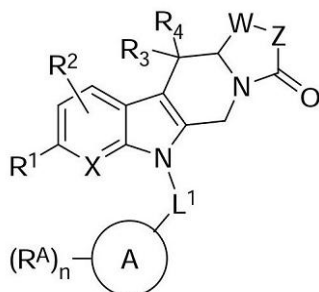
【 0 0 4 6 】

いくつかの実施形態では、化合物は式 (V) の以下の構造を有する :

30

【 0 0 4 7 】

【化 4】



式 (V)

40

【 0 0 4 8 】

様々な変数について上に記載された基のいかなる組み合わせも本明細書で企図される。明細書全体にわたって、基とその置換基は安定した部分と化合物を提供するために当業者によって選択される。

【 0 0 4 9 】

いくつかの実施形態において、式 (I a) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、または溶媒和物は以下のとおりである :

4 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1

50

- H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル)ブタン酸 (化合物番号 1 - 1) ;
- (S) - 4 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル)ブタン酸 (化合物番号 1 - 2) ;
- (R) - 4 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル)ブタン酸 (化合物番号 1 - 3) ;
- 3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル)プロパン酸 ; (化合物番号 1 - 4) ;
- 3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル)プロパン酸 (化合物番号 1 - 5 ; エナンチオマー A) ;
- 3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル)プロパン酸 (化合物番号 1 - 6 ; エナンチオマー B) ;
- 4 - (1 , 3 - ジオキソ - 6 - (3 - フェニルプロピル) - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル)ブタン酸 (化合物番号 1 - 7) ;
- 6 - (4 - フルオロベンジル) - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロオキサゾロ [3 ' , 4 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 3 (1 H) - オン ; (化合物番号 1 - 8) ;
- (S) - 6 - (4 - フルオロベンジル) - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロオキサゾロ [3 ' , 4 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 3 (1 H) - オン ; (化合物番号 1 - 9) ;
- (R) - 6 - (4 - フルオロベンジル) - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロオキサゾロ [3 ' , 4 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 3 (1 H) - オン ; (化合物番号 1 - 1 0) ;
- (S) - 4 - (6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル)メチル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル)ブタン酸 (化合物番号 1 - 1 1) ;
- (S) - 3 - (6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル)メチル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル)プロパン酸 (化合物番号 1 - 1 2) ;
- 6 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 3 (2 H) - オン (化合物番号 1 - 1 4) ;
- 6 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 1 , 3 (2 H) - ジオン (化合物番号 1 - 1 2 9) ;
- 6 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 1 , 3 (2 H) - ジオン (化合物番号 1 - 1 2 1) ;
- 2 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル)アセトニトリル (化合物番号 1 - 1 3 9) ;
- 2 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル)酢酸 (化合物番号 1 - 1 9) ;

- 7 - (4 - フルオロベンジル) - 2, 3, 6, 7, 12, 12 a - ヘキサヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 1, 4 - ジオン (化合物番号 1 - 16) ;
- 2 - (7 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 4 - ジオキソ - 3, 4, 6, 7, 12, 12 a - ヘキサヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (1 H) - イル) 酢酸 (化合物番号 1 - 23) ;
- 3 - (7 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 4 - ジオキソ - 3, 4, 6, 7, 12, 12 a - ヘキサヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (1 H) - イル) プロパン酸 (化合物番号 1 - 24) ;
- (S) - 4 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 3 - ジオキソ - 5, 6, 11, 11 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) - 2, 2 - ジメチルブタン酸 (化合物番号 1 - 39) ;
- (S) - 4 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 3 - ジオキソ - 5, 6, 11, 11 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) - 3, 3 - ジメチルブタン酸 (化合物番号 1 - 42) ;
- (S) - 4 - (8 - クロロ - 6 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 3 - ジオキソ - 5, 6, 11, 11 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) ブタン酸 (化合物番号 1 - 27) ;
- (S) - 8 - クロロ - 6 - (4 - フルオロベンジル) - 5, 6, 11, 11 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 1, 3 (2 H) - ジオン (化合物番号 1 - 26) ;
- (S) - 3 - (6 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル) メチル) - 1, 3 - ジオキソ - 5, 6, 11, 11 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) プロパン酸 (化合物番号 1 - 84) ;
- (S) - 1 - ((6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 1, 3 - ジオキソ - 5, 6, 11, 11 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) メチル) シクロプロパン - 1 - カルボン酸 (化合物番号 1 - 18) ;
- (S) - 3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 3 - ジオキソ - 5, 6, 11, 11 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (化合物番号 1 - 30) ;
- (S) - 1 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 3 - ジオキソ - 5, 6, 11, 11 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) メチル) シクロプロパン - 1 - カルボン酸 (化合物番号 1 - 34) ;
- 3 - { 8 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 12, 14 - ジオキソ - 6, 8, 11, 13 - テトラアザテトラシクロ [7.7.0.0.02, 7.011, 15] ヘキサデカ - 1 (9), 2 (7), 3, 5 - テトラエン - 13 - イル } プロピオン酸 (化合物番号 C 114) ;
- 3 - { 8 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 12, 14 - ジオキソ - 6, 8, 11, 13 - テトラアザテトラシクロ [7.7.0.0.02, 7.011, 15] ヘキサデカ - 1 (9), 2 (7), 3, 5 - テトラエン - 13 - イル } プロピオン酸 (化合物番号 C 114 エナンチオマー A) ;
- 3 - { 8 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 12, 14 - ジオキソ - 6, 8, 11, 13 - テトラアザテトラシクロ [7.7.0.0.02, 7.011, 15] ヘキサデカ - 1 (9), 2 (7), 3, 5 - テトラエン - 13 - イル } プロピオン酸 (化合物番号 C 114 エナンチオマー B) ;
- (S) - 3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 - オキソ - 3 - チオキソ - 5, 6, 11, 11 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) プロパン酸 (化合物番号 E 1) ;

- 3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 1 , 1 1 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソ - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) プロパン酸 (化合物番号 A 1 1) ;
- 2 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - オキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) 酢酸 (化合物番号 1 - 2 0) ;
- 3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - オキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) プロパン酸 (化合物番号 1 - 2 1) ;
- (S) - 3 - (1 , 3 - ジオキソ - 6 - ((2 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - イル) メチル) - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) プロパン酸 (化合物番号 1 - 1 0 2) ;
- (S) - 3 - (6 - (4 - メトキシベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) プロパン酸 (化合物番号 1 - 1 3 1) ;
- (S) - 3 - (6 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) プロパン酸 (化合物番号 1 - 1 3 2) ;
- (S) - 3 - (6 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) プロパン酸 (化合物番号 1 - 1 3 3) ;
- (S) - 3 - (6 - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) プロパン酸 (化合物番号 1 - 1 3 4) ;
- (S) - 3 - (6 - ((6 - フルオロピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) プロパン酸 (化合物番号 1 - 1 3 5) ;
- (S) - 6 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - チオキソ - 2 , 3 , 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - ヘキサヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 1 - オン (化合物番号 E 2) ;
- (S) - 3 (6 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - オキソ - 1 - チオキソ - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) プロパン酸 ; (化合物番号 1 - 1 4 1)
- 3 - { 8 - [(p - フルオロフェニル) メチル] - 1 2 , 1 4 - ジオキソ - 6 . 8 . 1 1 . 1 3 - テトラアザテトラシクロ [7 . 7 . 0 . 0 2 , 7 . 0 1 1 , 1 5] ヘキサデカ - 1 (9) , 2 (7) , 3 , 5 - テトラエン - 1 3 - イル } - 2 , 2 - ジメチルプロピオン酸 (化合物番号 C 1 1 1) ;
- 8 - [p - フルオロフェニル) メチル] - 1 2 - チオキソ - 6 . 8 . 1 1 . 1 3 - テトラアザテトラシクロ [7 . 7 . 0 . 0 2 , 7 . 0 1 1 , 1 5] ヘキサデカ - 1 (9) , 2 (7) , 3 , 5 - テトラエン - 1 4 - オン (化合物番号 E 3) ;
- 3 - { 8 - [(p - フルオロフェニル) メチル] - 1 6 , 1 6 - ジメチル - 1 2 , 1 4 - ジオキソ - 6 . 8 . 1 1 . 1 3 - テトラアザテトラシクロ [7 . 7 . 0 . 0 2 , 7 . 0 1 1 , 1 5] ヘキサデカ - 1 (9) , 2 (7) , 3 , 5 - テトラエン - 1 3 - イル } プロピオン酸 (化合物番号 C 1 1) ;
- (S) - 3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) - N - (メチルスルホニル) プロパンアミド (化合物番号 1 - 1 4 2) ;
- (S) - 3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒ

ドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) - N - (フェニルスルホニル) プロパンアミド (化合物番号 1 - 1 4 3) ;

3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 1 a - メチル - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) プロパン酸 (化合物番号 A 1 1 3) ;

2 - ((2 H - テトラゾール - 5 - イル) メチル) - 6 - (4 - フルオロベンジル) - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 1 , 3 (2 H) - ジオン (化合物番号 1 - 1 4 0) ;

あるいは、3 - { 8 - [(p - フルオロフェニル) メチル] - 1 6 , 1 6 - ジメチル - 1 2 , 1 4 - ジオキソ - 6 . 8 . 1 1 . 1 3 - テトラアザテトラシクロ [7 . 7 . 0 . 0 2 , 7 . 0 1 1 , 1 5] ヘキサデカ - 1 (9) , 2 (7) , 3 , 5 - テトラエン - 1 3 - イル } - 2 , 2 - ジメチルプロピオン酸 (化合物番号 C 1 3) 。

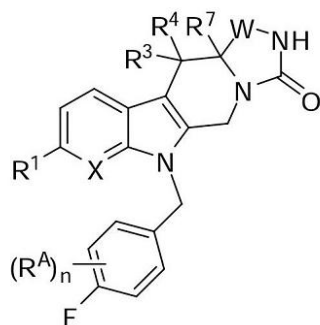
10

【 0 0 5 0 】

1 つの態様では、式 (V I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が本明細書に記載されており、

【 0 0 5 1 】

【 化 5 】



20

式 (VI)

式中、

30

R^1 は H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ ジュウテロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ フルオロアルコキシ、または $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキルであり、

R^3 は H、F、Cl、Br、CN、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O - C_1 - C_4$ アルキル、 $-S - C_1 - C_4$ アルキル、 $-S(=O) - C_1 - C_4$ アルキル、 $-S(=O)_2 - C_1 - C_4$ アルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルであり、

R^4 は H、F、Cl、Br、CN、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O - C_1 - C_4$ アルキル、 $-S - C_1 - C_4$ アルキル、 $-S(=O) - C_1 - C_4$ アルキル、 $-S(=O)_2 - C_1 - C_4$ アルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルであり、

R^7 は H または F であり、

40

各 R^A 置換基は独立して、H、ハロゲン、OH、 $-O - C_1 - C_4$ アルキル、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、または $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキルであり、

n は 0 または 1 であり、

X は、 $-CH=$ 、 $-N=$ 、または $-CF=$ であり、および、

W は $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、または $-CH_2-$ である。

【 0 0 5 2 】

いくつかの実施形態では、 R^1 は H、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、または $-CH_2OH$ である。

50

【 0 0 5 3 】

いくつかの実施形態では、 R^1 は H または Cl である。

【 0 0 5 4 】

いくつかの実施形態では、 R^3 は H または $-CH_3$ である。

【 0 0 5 5 】

いくつかの実施形態では、 R^4 は H または $-CH_3$ である。

【 0 0 5 6 】

いくつかの実施形態では、 n は 0 である。

【 0 0 5 7 】

いくつかの実施形態では、 X は $-CH=$ または $-N=$ である。

10

【 0 0 5 8 】

いくつかの実施形態では、 W は $-C(=O)-$ 、または $-CH_2-$ である。

【 0 0 5 9 】

いくつかの実施形態では、式 (VI) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、または溶媒和物は以下のとおりである：

6 - (4 - フルオロベンジル) - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 3 (2H) - オン (化合物番号 1 - 13) ;

6 - (4 - フルオロベンジル) - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 1, 3 (2H) - ジオン (化合物番号 1 - 15) ;

20

(S) - 6 - (4 - フルオロベンジル) - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 1, 3 (2H) - ジオン (化合物番号 1 - 130) ;

8 - [p - フルオロフェニル] メチル - 6, 8, 11, 13 - テトラアザテトラシクロ [7.7.0.0.2, 7.0.1.1, 1.5] ヘキサデカ - 1 (9), 2 (7), 3, 5 - テトラエン - 12, 14 - ジオン (化合物番号 C 109) ;

6 - (4 - フルオロベンジル) - 11, 11 - ジメチル - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 1, 3 (2H) - ジオン (化合物番号 A 110) ;

30

6 - (4 - フルオロベンジル) - 11, 11 - ジメチル - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 1, 3 (2H) - ジオン (化合物番号 A 110 エナンチオマー A) ; あるいは、

6 - (4 - フルオロベンジル) - 11, 11 - ジメチル - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 1, 3 (2H) - ジオン (化合物番号 A 110 エナンチオマー B) 。

【 0 0 6 0 】

1つの態様において、本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物、および少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物が本明細書で記載される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、静脈内投与、皮下投与、経口投与、吸入、経鼻投与、皮膚投与、または経眼投与による哺乳動物への投与のために処方される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、錠剤、丸剤、カプセル、液体、懸濁剤、ゲル、分散剤、溶液、エマルジョン、軟膏、またはローション剤の形態である。

40

【 0 0 6 1 】

1つの態様において、本明細書に記載される疾患または疾病のいずれか1つを処置または予防する方法であって、治療上有効な量の本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を、それを必要としている哺乳動物に投与する工程を含む方法が本明細書に記載されている。

【 0 0 6 2 】

50

別の態様において、哺乳動物における癌、繊維症、またはその組み合わせを処置または予防する方法であって、治療上有効な量の本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を、それを必要としている哺乳動物に投与する工程を含む方法が本明細書に記載されている。

【0063】

1つの態様において、哺乳動物における癌を処置または予防する方法であって、治療上有効な量の本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を、それを必要としている哺乳動物に投与する工程を含む方法が本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍である。いくつかの実施形態では、癌はオートタキシン阻害剤を用いる処置に適している。いくつかの実施形態では、方法は、本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物に加えて、哺乳動物に第2の治療剤を投与する工程をさらに含む。

10

【0064】

1つの態様において、哺乳動物における繊維症を処置または予防する方法であって、治療上有効な量の本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を、それを必要としている哺乳動物に投与する工程を含む方法が本明細書に記載されている。他の実施形態では、繊維症はオートタキシン阻害剤を用いる処置に適している。いくつかの実施形態では、方法は、本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物に加えて、哺乳動物に第2の治療剤を投与する工程をさらに含む。

20

【0065】

前述の態様のいずれかにおいてさらなる実施形態があり、有効な量の本明細書に記載される化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩は：(a)哺乳動物に全身に投与される、および/または、(b)哺乳動物に経口で投与される、および/または、(c)哺乳動物に静脈内投与される、および/または、(d)吸入によって投与される；および/または、(e)経鼻投与によって投与される；あるいは、および/または、(f)哺乳動物へ注入によって投与される；および/または、(g)哺乳動物に局所的に投与される；および/または、(h)点眼によって投与される；および/または、(i)哺乳動物に直腸で投与される；および/または、(j)哺乳動物に非全身的に、または局所的に投与される。

30

【0066】

前述の態様のいずれかにおいて、有効な量の化合物の単回投与を含むさらなる実施形態があり、化合物が哺乳動物へ一日に一度投与されるか、化合物が1日に複数回哺乳動物に投与されるさらなる実施形態を含む。いくつかの実施形態では、化合物は連続的な投薬スケジュールで投与される。いくつかの実施形態では、化合物は連続的な毎日の投薬スケジュールで投与される。

【0067】

ATX依存性の疾患または疾病の処置を含む前述の態様のいずれかにおいて、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩の投与に加えて、少なくとも1つの追加の薬剤を投与する工程を含むさらなる実施形態がある。様々な実施形態では、それぞれの薬剤は同時を含む任意の順に投与される。

40

【0068】

本明細書に開示される実施形態のいずれかにおいて、哺乳動物はヒトである。

【0069】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物はヒトに投与される。

【0070】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は経口で投与される。

【0071】

パッケージング材料と、パッケージング材料内の本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩と、および、化合物または組成物、あるいはその薬学的に許

50

容可能な塩、互変異性体、薬学的に許容可能なN - オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容可能なプロドラッグ、または薬学的に許容可能な溶媒和物がオートタキシンの活性を阻害するために、あるいは、オートタキシンの活性の阻害から利益を得る疾患または疾病の1つ以上の症状の処置、予防、または改善のために使用されるということを表示するラベルとを含む製品が提供される。

【0072】

本明細書に記載される化合物、方法、および組成物の他の目的、特徴、および利点は、以下の詳細な記載から明白になる。しかしながら、本開示の精神と範囲内の様々な変化と修飾が詳細な記載から当業者に明らかとなるため、詳細な記載と特定の実施例は特定の実施形態を示しつつも一例として与えられるものに過ぎないことが理解されよう。

10

【発明を実施するための形態】

【0073】

オートタキシンとLPA

約120kDaの糖タンパク質であるオートタキシン(ATX、NPP2、またはENPP2)は、細胞外のリゾホスファチジルコリン(LPC)と他のリゾリン脂質をリゾホスファチド酸(LPA)に変換する、リゾホスホリパーゼD活性を備えた分泌型ヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼ(NPP)である。ATXは循環するLPA産生の大部分の原因であると考えられている。

【0074】

LPAは、オートクリン様式およびパラクリン様式でLPA1、LPA2、LPA3、LPA4、LPA5、LPA6、LPA7、LPA8などの特定のGタンパク質共役受容体(GPCR)のセットを介して作用して様々な生体応答を生成する。例えば、リゾホスファチジン酸(LPA)のようなリゾリン脂質は細胞の増殖、分化、生存、移動、付着、浸潤、および形態形成のような生物学的機能に影響を与えることが知られている。加えて、LPAは血小板活性化、平滑筋収縮、アクチンストレスファイバーの形成、および細胞移動のようなプロセスである役割を果たすことが知られている。

20

【0075】

ATXとLPAは動物とヒトの両方で血清、血漿、脳脊髄液、精液、尿、および唾液などの様々な生体液で検知され、これらが特定の疾患を预言する潜在的なバイオマーカーであることを示唆している。例えば、血清ATXの濃度と活性は慢性肝炎の患者と妊婦で増大する。加えて、ATX濃度は、術後の損傷または貧弱な栄養状態の結果として、術後の癌患者では低いことが分かっている。加えて、ATXは正常な発達に不可欠であることが知られている。例えば、ATX欠陥マウスは、卵黄嚢と胚の両方で深刻な血管の欠損を抱えて胎生期の9.5日目に死ぬ。さらに、胎生期の8.5日目に、ATX欠陥胚は、奇形の尿膜、神経管欠損、および非対称性の頭褶を備えていることが分かった。

30

【0076】

癌

ATXは腫瘍の細胞運動、血管新生、増殖、および攻撃性を増加させることが実証されている。ATXは乳癌、腎癌、肝臓癌、神経膠芽腫、卵巢癌、および前立腺癌のような多くの腫瘍系譜でアップレギュレートされる。

40

【0077】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物で癌を処置する方法が本明細書で開示されている。

【0078】

ATXは、ヒトメラノーマ細胞の条件培地から最初に分離された前転移性酵素である。加えて、ATXの過剰発現は、乳癌、腎癌、ホジキン・リンパ腫、肝細胞癌、膵癌、および神経膠芽腫などの悪性腫瘍組織で頻繁に観察される。LPAはさらに細胞の運動性と侵襲性を増大させることにより腫瘍形成の原因となる。

【0079】

本明細書で使用されるような用語「癌」は、制御されない方法では増殖し、場合によっ

50

ては転移（拡散）する傾向のある細胞の成長異常を指す。癌のタイプとしては、限定されないが、固形腫瘍（膀胱腫瘍、腸腫瘍、脳腫瘍、乳腫瘍、子宮内膜腫瘍、心臓腫瘍、腎臓腫瘍、肺腫瘍、肝臓腫瘍、子宮腫瘍、リンパ組織腫瘍（リンパ腫）、卵巣腫瘍、膵臓腫瘍、または他の内分泌器官（甲状腺）腫瘍、前立腺腫瘍、皮膚腫瘍（黒色腫または基底細胞癌）、または転移のあるまたは転移のない疾患の任意の段階の血液の腫瘍（白血病とリンパ腫など）が挙げられる。

【0080】

繊維症

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物で繊維症を処置する方法が本明細書で開示されている。

10

【0081】

「繊維症」とは、本明細書で使用されるように、外傷、炎症、組織修復、免疫反応、細胞の増殖および新形成後に生じる細胞外マトリックス成分の蓄積を指す。

【0082】

いくつかの実施形態において、組織中の繊維症を減らす方法であって、繊維症を減らすか阻害するのに十分な量の化合物で開示される化合物に、繊維症の細胞または組織を接触させる工程を含む方法が本明細書で開示されている。いくつかの実施形態では、繊維症は線維性疾患を含む。

【0083】

いくつかの実施形態では、繊維症の減少または線維性疾患の処置は、以下の1つ以上を減少させるか、または阻害することを含む：細胞外マトリックスタンパク質の形成または沈着；前繊維症性の細胞タイプの数（例えば、繊維芽細胞または免疫細胞の数）；繊維症の病変内の細胞のコラーゲンまたはヒドロキシプロリンの含有物；繊維形成タンパク質の発現または活性；あるいは、炎症反応に関連した繊維症の減少を含む。

20

【0084】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は原発性の繊維症である。いくつかの実施形態では、線維性疾患は特発性である。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、疾患；毒素；発作（例えば、環境危険）；内科療法、あるいはその組み合わせに関連付けられる（例えば、続発する）。

【0085】

いくつかの実施形態において、線維性疾患は、肺の線維性疾患（肺線維症）、肝臓の線維性疾患（肺線維症）、心臓または血管系の線維性疾患（心臓線維症）、腎臓の線維性疾患（腎線維症）、皮膚の線維性疾患、胃腸管の線維性疾患、あるいはこれらの組み合わせである。

30

【0086】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は肺の線維性疾患である。いくつかの実施形態では、肺の線維性疾患は以下の1つ以上から選択される：肺線維症、特発性肺線維症（IPF）、通常間質性肺炎（UIP）、間質性肺疾患、特発性間質性肺炎（CPA）、閉塞性細気管支炎、または気管支拡張症。いくつかの実施形態では、本発明の方法で処置される肺の線維性疾患は、癌治療に関連付けられる（続発する）。

40

【0087】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は肝臓の線維性疾患である。

【0088】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は心臓の線維性疾患である。

【0089】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は腎臓の線維性疾患である。

【0090】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は皮膚の線維性疾患である。

【0091】

いくつかの実施形態では、線維性疾患は胃腸管の線維性疾患である。

50

【 0 0 9 2 】

化合物

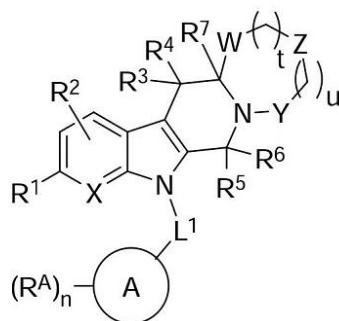
その薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、活性代謝物、および薬学的に許容可能な溶媒和物を含む本明細書に記載される化合物は、オートタキシン阻害剤である。

【 0 0 9 3 】

1つの態様において、式 (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が本明細書に記載されており、

【 0 0 9 4 】

【 化 6 】



式中、

R^1 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NHC(=O)R^9$ 、 $-NHC(=O)OR^9$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ ジュウテロアルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ ヘテロアルキル、または $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり、

R^2 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ ジュウテロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、または $C_1 - C_4$ フルオロアルコキシであり、

R^3 は H、F、Cl、Br、 CN 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O - C_1 - C_4$ アルキル、 $-S - C_1 - C_4$ アルキル、 $-S(=O) - C_1 - C_4$ アルキル、 $-S(=O)_2 - C_1 - C_4$ アルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルであり、

R^4 は H、F、Cl、Br、 CN 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O - C_1 - C_4$ アルキル、 $-S - C_1 - C_4$ アルキル、 $-S(=O) - C_1 - C_4$ アルキル、 $-S(=O)_2 - C_1 - C_4$ アルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルであり、

あるいは、 R^3 と R^4 は、それらが付いている炭素原子と一緒に、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR^8)-$ 、置換または非置換のシクロアルキル環、あるいは $-O-$ 、 $-NR^{11}$ 、または $-S-$ から選択された 1 つまたは 2 つのヘテロ原子を含む置換または非置換の複素環を形成し、

R^5 は、H、F、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O - C_1 - C_4$ アルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルであり、

R^6 は、H、F、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O - C_1 - C_4$ アルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルであり、

R^7 は、H、F、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O - C_1 - C_4$ アルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルであり、

あるいは、 R^3 と R^7 は、 R^3 と R^7 の基を連結する介在原子と一緒に、二重結合を形成し、

あるいは、 R^3 と R^7 は、 R^3 と R^7 の基を連結する介在原子と一緒に、シクロプロピル基環を形成し、

R^8 は H、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキルから独立して選択され、

L^1 は、存在しないか、置換または非置換の $C_1 - C_4$ アルキレン、あるいは置換または非置換の $C_3 - C_7$ シクロアルキレンであり、

A は置換または非置換のアリール、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、置換または非置換の二環式のヘテロアリール、置換または非置換の単環式のヘテロシクロアルキル、置換または非置換の二環式のヘテロシクロアルキルであり、

各 R^A 置換基は独立して、H、ハロゲン、 OH 、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、 $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、 $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のヘテロアリール、 $-C(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NHC(=O)R^9$ 、 $-NHC(=O)OR^9$ であり、

あるいは、2つの R^A 基は2つの R^A 基を結合する介在性の原子と一緒に、 $-O-$ 、 $-NR^{11}-$ 、および $-S-$ から選択された 0 - 3 のヘテロ原子を含む置換または非置換の環を形成することもあり、

n は 0、1、2、3、または 4 であり、

X は、 $-CH=$ 、 $-N=$ 、または $-CF=$ であり、

W は $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、または $-CH_2-$ であり、

Y は $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-CH_2-$ 、または $-CF_2-$ であり、

Z は $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $>N-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-Z'-$ 、 $-Z'$ 、 $-NH-$ 、または $-NH-Z'-$ であり、

Z' は $>N-L^2-B-L^3-Q$ であり、

L^2 は、存在しないか、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキレン、置換または非置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキレン、あるいは置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキレンであり、

B は存在しないか、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NR^{11}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{10}-$ 、あるいは $-NR^{10}C(=O)-$ であり、

L^3 は存在しないか、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキレン、置換または非置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキレン、あるいは置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキレンであり、

Q は $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-C(=O)NH SO_2R^9$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)NH-OH$ 、 $-C(=O)NH-CN$ 、 $-SO_2NHC(=O)R^9$ 、 $-OP(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、テトラゾリル、カルボン酸生物学的等価体、置換または非置換の単環式の複素環、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NHC(=O)R^9$ 、 $-NHC(=O)OR^9$ であり、

各 R^9 は $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、 $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のアリール、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、 $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換の単環式のヘテロアリール、あるいは置換または非置換の二環式のヘテロアリールであり、

各 R^{10} は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュ

ウテロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、 $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のアリール、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、あるいは $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換の単環式のヘテロアリールから独立して選択され、

あるいは、同じN原子に付けられる2つの R^{10} 基はそれらが付くN原子と一緒に、置換または非置換の複素環を形成し、

R^{11} はH、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、 $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のアリール、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、あるいは $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換の単環式のヘテロアリール、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、あるいは $-C(=O)N(R^{10})_2$ であり、

tは0または1であり、

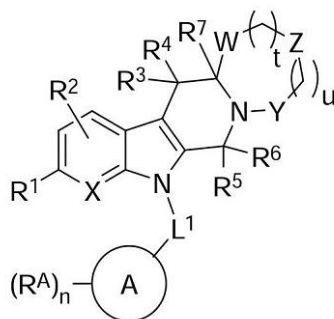
uは0または1である。

【0095】

1つの態様において、式(Ia)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が本明細書に記載されており、

【0096】

【化7】



式 (Ia)

式中、

R^1 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NHC(=O)R^9$ 、 $-NHC(=O)OR^9$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ ジュウテロアルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ ヘテロアルキル、または $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり、

R^2 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ ジュウテロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、または $C_1 - C_4$ フルオロアルコキシであり、

R^3 はH、F、Cl、Br、CN、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O - C_1 - C_4$ アルキル、 $-S - C_1 - C_4$ アルキル、 $-S(=O) - C_1 - C_4$ アルキル、 $-S(=O)_2 - C_1 - C_4$ アルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルであり、

R^4 はH、F、Cl、Br、CN、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O - C_1 - C_4$ アルキル、 $-S - C_1 - C_4$ アルキル、 $-S(=O) - C_1 - C_4$ アルキル、 $-S(=O)_2 - C_1 - C_4$ アルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルであり、

あるいは、 R^3 と R^4 は、それらが付いている炭素原子と一緒に、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR^8)-$ 、置換または非置換のシクロアルキル環、あるいは $-O-$ 、 $-NR^{11}$ 、または $-S-$ から選択された1つまたは2つのヘテロ原子を含む置換または非置換の複

素環を形成し、

R^5 は、H、F、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O - C_1 - C_4$ アルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルであり、

R^6 は、H、F、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O - C_1 - C_4$ アルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルであり、

R^7 は、H、F、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O - C_1 - C_4$ アルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルであり、

あるいは、 R^3 と R^7 は、 R^3 と R^7 の基を連結する介在原子と一緒に、二重結合を形成し、

あるいは、 R^3 と R^7 は、 R^3 と R^7 の基を連結する介在原子と一緒に、シクロプロピル基環を形成し、

R^8 は H、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキルから独立して選択され、

L^1 は、存在しないか、置換または非置換の $C_1 - C_4$ アルキレン、あるいは置換または非置換の $C_3 - C_7$ シクロアルキレンであり、

A は置換または非置換のアリール、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、置換または非置換の二環式のヘテロアリール、置換または非置換の単環式のヘテロシクロアルキル、置換または非置換の二環式のヘテロシクロアルキルであり、

各 R^A 置換基は独立して、H、ハロゲン、OH、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、 $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、 $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のヘテロアリール、 $-C(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NHC(=O)R^9$ 、 $-NHC(=O)OR^9$ であり、

あるいは、2つの R^A 基は2つの R^A 基を結合する介在性の原子と一緒に、 $-O -$ 、 $-NR^{11} -$ 、および $-S -$ から選択された 0 - 3 のヘテロ原子を含む置換または非置換の環を形成することもあり、

n は 0、1、2、3、または 4 であり、

X は、 $-CH =$ 、 $-N =$ 、または $-CF =$ であり、

W は $-C(=O) -$ 、 $-C(=S) -$ 、または $-CH_2 -$ であり、

Y は $-C(=O) -$ 、 $-C(=S) -$ 、 $-CH_2 -$ 、または $-CF_2 -$ であり、

Z は $-CH_2 -$ 、 $-O -$ 、 $>N - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-Z' -$ 、 $-Z' - NH -$ 、または $-NH - Z' -$ であり、

Z' は $>N - L^2 - B - L^3 - Q$ であり、

L^2 は、存在しないか、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキレン、置換または非置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキレン、あるいは置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキレンであり、

B は存在しないか、 $-O -$ 、 $-S -$ 、 $-S(=O) -$ 、 $-S(=O)_2 -$ 、 $-NR^{11} -$ 、 $-C(=O) -$ 、 $-C(=O)NR^{10} -$ 、あるいは $-NR^{10}C(=O) -$ であり、

L^3 は存在しないか、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキレン、置換または非置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキレン、あるいは置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキレンであり、

Q は $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-C(=O)NH SO_2R^9$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)NH - OH$ 、 $-C(=O)NH - CN$ 、 $-SO_2NHC(=O)R^9$ 、 $-OP(=O)(OH)_2$ 、 $-P$

10

20

30

40

50

(=O)(OH)₂、テトラゾリル、カルボン酸生物学的等価体、置換または非置換の単環式の複素環、-S(=O)₂R⁹、-S(=O)R⁹、-SR⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-OC(=O)R⁹、-OCO₂R⁹、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-OC(=O)N(R¹⁰)₂、-NHC(=O)R⁹、-NHC(=O)OR⁹であり、

各R⁹はC₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ジュウテロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、-C₁-C₄アルキレン-置換または非置換のアリール、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、-C₁-C₄アルキレン-置換または非置換の単環式のヘテロアリール、あるいは置換または非置換の二環式のヘテロアリールであり、

各R¹⁰は、H、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ジュウテロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、-C₁-C₄アルキレン-置換または非置換のアリール、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、あるいは-C₁-C₄アルキレン-置換または非置換の単環式のヘテロアリールから独立して選択され、

あるいは、同じN原子に付けられる2つのR¹⁰基はそれらが付くN原子と一緒に、置換または非置換の複素環を形成し、

R¹¹はH、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ジュウテロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、-C₁-C₄アルキレン-置換または非置換のアリール、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、あるいは-C₁-C₄アルキレン-置換または非置換の単環式のヘテロアリール、-S(=O)₂R⁹、-C(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、あるいは-C(=O)N(R¹⁰)₂であり、

tは0または1であり、

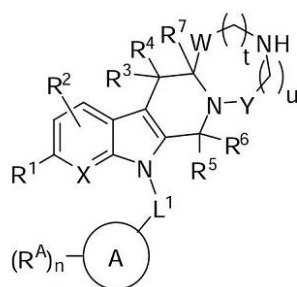
uは0または1である。

【0097】

1つの態様において、式(Ib)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が本明細書に記載されており、

【0098】

【化8】



式 (Ib)

式中、

R¹は、H、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR⁹、-SR⁹、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-CO₂R¹⁰、-OCO₂R⁹、-N(R¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-OC(=O)N(R¹⁰)₂、-NHC(=O)R⁹、-NHC(=O)OR⁹、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄フルオロアルキル、C₁-C₄ジュウテロアルキル、C₁-C₄ヒドロキシアルキル、C₁-C₄ヘテロアルキル、またはC₃-C₆シクロアルキルであり、

R²は、H、ハロゲン、-CN、-OH、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄フルオロアルキル、C₁-C₄ジュウテロアルキル、C₁-C₄アルコキシ、またはC₁-C₄フル

オロアルコキシであり、

R^3 は H、F、Cl、Br、CN、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O - C_1 - C_4$ アルキル、 $-S - C_1 - C_4$ アルキル、 $-S(=O) - C_1 - C_4$ アルキル、 $-S(=O)_2 - C_1 - C_4$ アルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルであり、

R^4 は H、F、Cl、Br、CN、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O - C_1 - C_4$ アルキル、 $-S - C_1 - C_4$ アルキル、 $-S(=O) - C_1 - C_4$ アルキル、 $-S(=O)_2 - C_1 - C_4$ アルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルであり、

あるいは、 R^3 と R^4 は、それらが付いている炭素原子と一緒に、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR^8)-$ 、置換または非置換のシクロアルキル環、あるいは $-O-$ 、 $-NR^{11}-$ 、または $-S-$ から選択された 1 つまたは 2 つのヘテロ原子を含む置換または非置換の複素環を形成し、

R^5 は、H、F、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O - C_1 - C_4$ アルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルであり、

R^6 は、H、F、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O - C_1 - C_4$ アルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルであり、

R^7 は、H、F、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O - C_1 - C_4$ アルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルであり、

あるいは、 R^3 と R^7 は、 R^3 と R^7 の基を連結する介在原子と一緒に、二重結合を形成し、

あるいは、 R^3 と R^7 は、 R^3 と R^7 の基を連結する介在原子と一緒に、シクロプロピル基環を形成し、

R^8 は H、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキルから独立して選択され、

L^1 は、存在しないか、置換または非置換の $C_1 - C_4$ アルキレン、あるいは置換または非置換の $C_3 - C_7$ シクロアルキレンであり、

A は置換または非置換のアリール、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、置換または非置換の二環式のヘテロアリール、置換または非置換の単環式のヘテロシクロアルキル、置換または非置換の二環式のヘテロシクロアルキルであり、

各 R^A 置換基は独立して、H、ハロゲン、OH、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、 $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、 $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のヘテロアリール、 $-C(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NHC(=O)R^9$ 、 $-NHC(=O)OR^9$ であり、

あるいは、2 つの R^A 基は 2 つの R^A 基を結合する介在性の原子と一緒に、 $-O-$ 、 $-NR^{11}-$ 、および $-S-$ から選択された 0 - 3 のヘテロ原子を含む置換または非置換の環を形成することもあり、

n は 0、1、2、3、または 4 であり、

X は、 $-CH=$ 、 $-N=$ 、または $-CF=$ であり、

W は $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、または $-CH_2-$ であり、

Y は $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-CH_2-$ 、または $-CF_2-$ であり、

各 R^9 は $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、 $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のアリール、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、 $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換の単環式のヘテロアリール、あるいは置換または非置換の二環式のヘテロアリールであり、

10

20

30

40

50

各 R^{10} は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、 $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のアリール、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、あるいは $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換の単環式のヘテロアリールから独立して選択され、

あるいは、同じ N 原子に付けられる 2 つの R^{10} 基はそれらが付く N 原子と一緒に、置換または非置換の複素環を形成し、

R^{11} は H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、 $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換のアリール、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、あるいは $-C_1 - C_4$ アルキレン - 置換または非置換の単環式のヘテロアリール、 $-S(=O)_2 R^9$ 、 $-C(=O) R^9$ 、 $-CO_2 R^{10}$ 、あるいは $-C(=O) N(R^{10})_2$ であり、

t は 0 または 1 であり、

u は 0 または 1 である。

【0099】

任意のおよびすべての実施形態について、置換基は列挙される代替物の部分集合の中から選択される。例えば、いくつかの実施形態では、t は 0 または 1 である。他の実施形態では、t は 0 である。いくつかの実施形態では、u は 0 または 1 である。いくつかの実施形態では、u は 0 である。

【0100】

いくつかの実施形態において、Z は $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $>N-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、または $-Z'-$ であり、 Z' は $>N-L^2-B-L^3-Q$ であり、 L^2 は存在しないか、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキレン、置換または非置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキレン、あるいは置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキレンであり、B は存在しないか、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NR^{11}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{10}-$ 、あるいは $-NR^{10}C(=O)-$ であり、 L^3 は存在しないか、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキレン、置換または非置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキレン、あるいは置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキレンであり、Q は $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-C(=O)NH SO_2 R^9$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)NH-OH$ 、 $-C(=O)NH-CN$ 、 $-SO_2 NHC(=O)R^9$ 、 $-OP(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、テトラゾリル、またはカルボン酸生物学的等価体である。

【0101】

いくつかの実施形態では、Z は $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $>N-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、または $-Z'-$ である。いくつかの実施形態では、Z は $-Z'-$ である。いくつかの実施形態では、Z は $-NH-$ である。

【0102】

いくつかの実施形態では、 L^2 は $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキレンであり、B は存在せず、 L^3 は存在しない。

【0103】

いくつかの実施形態では、 L^2 は $C_1 - C_6$ アルキレンであり、B はせず、 L^3 は存在しないか、または $C_3 - C_6$ シクロアルキレンである。

【0104】

いくつかの実施形態では、 L^2 は $C_1 - C_6$ アルキレンであり、Q は、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-C(=O)NH SO_2 R^9$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、テトラゾリル、またはカルボン酸生物学的等価体である。

【0105】

いくつかの実施形態では、 L^2 は存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、または $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ であり、Q は $-CO_2H$ 、ま

10

20

30

40

50

たは - C O₂ (C₁ - C₆ アルキル) である。

【 0 1 0 6 】

いくつかの実施形態では、R³ は、H、F、C l、B r、- C N、- O H、- C H₃、または - C F₃ であり、R⁴ は、H、F、C l、B r、- C N、- O H、- C H₃、または - C F₃ であり、あるいは、R³ と R⁴ は、それらが付いている炭素原子とともに - C (= O) - またはシクロプロピルを形成する。

【 0 1 0 7 】

いくつかの実施形態では、R³ は H または - C H₃ である。いくつかの実施形態では、R⁴ は H または - C H₃ である。

【 0 1 0 8 】

いくつかの実施形態では、R³ は H である。

10

【 0 1 0 9 】

いくつかの実施形態では、R⁴ は H である。

【 0 1 1 0 】

いくつかの実施形態では、R⁵ は、H、F、C l、- C H₃、または - C F₃ である。

【 0 1 1 1 】

いくつかの実施形態では、R⁶ は、H、F、C l、- C H₃、または - C F₃ である。

【 0 1 1 2 】

いくつかの実施形態では、R⁵ は H である。

【 0 1 1 3 】

いくつかの実施形態では、R⁶ は H である。

20

【 0 1 1 4 】

いくつかの実施形態では、R³ は H であり、および、R⁴ は H である。いくつかの実施形態では、R⁵ は H であり、および、R⁶ は H である。いくつかの実施形態では、R³ は H であり、R⁴ は H であり、R⁵ は H であり、および、R⁶ は H である。

【 0 1 1 5 】

いくつかの実施形態では、R⁷ は、H、F、C l、- C H₃、または - C F₃ である。

【 0 1 1 6 】

いくつかの実施形態では、R⁷ は H である。

【 0 1 1 7 】

いくつかの実施形態では、L¹ は存在しないか、または C₁ - ₄ アルキレンである。

30

【 0 1 1 8 】

いくつかの実施形態では、A は、フェニル、ナフチル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、プテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、または、アザインドリルである。

40

【 0 1 1 9 】

いくつかの実施形態では、L¹ は存在しないか、- C H₂ -、- C H₂ C H₂ -、- C H₂ C H₂ C H₂ -、または - C H₂ C H₂ C H₂ C H₂ - である。

【 0 1 2 0 】

いくつかの実施形態では、L¹ は - C H₂ - である。

【 0 1 2 1 】

いくつかの実施形態では、A はフェニルである。

【 0 1 2 2 】

いくつかの実施形態では、A はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである。

50

【 0 1 2 3 】

いくつかの実施形態では、Aはピリジニルである。

【 0 1 2 4 】

いくつかの実施形態では、Aはフラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである。

【 0 1 2 5 】

いくつかの実施形態では、Aはフラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、またはチアジアゾリルである。

10

【 0 1 2 6 】

いくつかの実施形態では、Aはキノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、プテリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、またはアザインドリルである。

【 0 1 2 7 】

いくつかの実施形態では、 R^1 はH、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ ジュウテロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ フルオロアルコキシ、または $C_1 - C_4$ ヒドロキシアアルキルである。

20

【 0 1 2 8 】

いくつかの実施形態では、 R^1 はH、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、または $-CH_2OH$ である。

【 0 1 2 9 】

いくつかの実施形態では、 R^1 はH、F、またはClである。いくつかの実施形態では、 R^1 はHまたはClである。

【 0 1 3 0 】

いくつかの実施形態では、 R^2 はH、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ ジュウテロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、または $C_1 - C_4$ フルオロアルコキシである。

30

【 0 1 3 1 】

いくつかの実施形態では、 R^2 はH、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、または $-OCH_2CF_3$ である。

【 0 1 3 2 】

いくつかの実施形態では、 R^2 はH、F、またはClである。いくつかの実施形態では、 R^2 はHである。

【 0 1 3 3 】

いくつかの実施形態では、tは0である。

40

【 0 1 3 4 】

いくつかの実施形態では、uは0である。

【 0 1 3 5 】

いくつかの実施形態では、tは0であり、および、uは0である。

【 0 1 3 6 】

いくつかの実施形態では、nは0である。

【 0 1 3 7 】

いくつかの実施形態では、Xは $-CH=$ または $-N=$ である。いくつかの実施形態では、Xは $-CH=$ である。いくつかの実施形態では、Xは $-N=$ である。

50

【 0 1 3 8 】

いくつかの実施形態では、Wは - C (= O) - または - C H ₂ - である。いくつかの実施形態では、Wは - C (= O) - である。いくつかの実施形態では、Wは - C H ₂ - である。いくつかの実施形態では、Wは - C (= S) - である。

【 0 1 3 9 】

いくつかの実施形態では、Yは - C (= O) - である。いくつかの実施形態では、Yは - C (= S) - である。いくつかの実施形態では、Yは - C H ₂ - である。いくつかの実施形態では、Yは - C F ₂ - である。

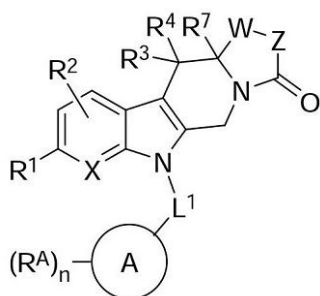
【 0 1 4 0 】

いくつかの実施形態では、化合物は式 (I I) の以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

10

【 0 1 4 1 】

【 化 9 】



20

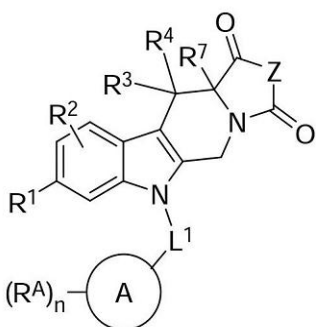
式 (II)

【 0 1 4 2 】

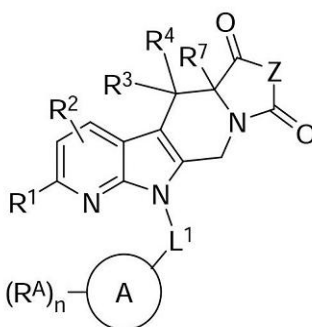
いくつかの実施形態では、化合物は式 (I I I) または式 (I V) の以下の構造あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【 0 1 4 3 】

【 化 1 0 】



式 (III)



式 (IV)

30

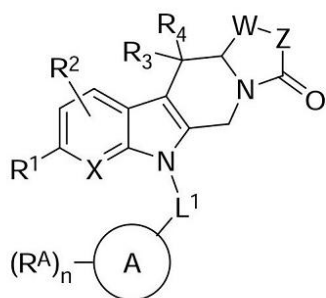
【 0 1 4 4 】

いくつかの実施形態では、化合物は式 (V) の以下の構造あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

40

【 0 1 4 5 】

【化 1 1】



式 (V)

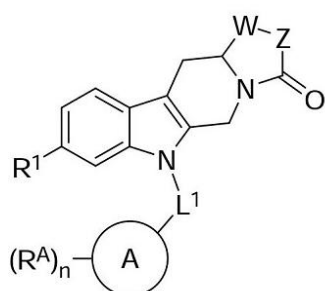
10

【 0 1 4 6】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、以下の構造を有する化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【 0 1 4 7】

【化 1 2】



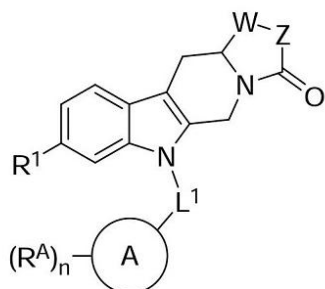
20

【 0 1 4 8】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、以下の構造を有する化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【 0 1 4 9】

【化 1 3】



30

40

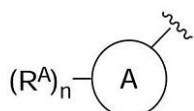
式中、

R^1 は表 1 に記載される通りであり、

L^1 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、または $-CH_2CH_2CH_2-$ であり、

【 0 1 5 0】

【化 1 4】



はフェニル；3-フルオロフェニル；4-フルオロフェニル；3-クロロフェニル；4-

50

クロロフェニル；3，5 - ジフルオロフェニル；2，4 - ジフルオロフェニル；3，5 - ジクロロフェニル；2，4 - ジクロロフェニル；2 - メトキシピリジン - 5 - イル；2 - エトキシピリジン - 5 - イル；2 - クロロピリジン - 5 - イル；2 - トリフルオロメチルチアゾール - 5 - イル；チエン (t h i e n) - 2 - イル；または、5 - クロロチエン - 2 - イルであり；

Wは表1に記載される通りであり、

Zは表1に記載される通りである。

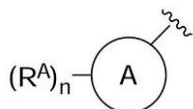
【0151】

いくつかの実施形態では、

【0152】

【化15】

10

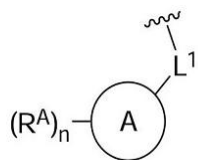


は表1および/または表2に記載される通りである。いくつかの実施形態では、 L^1 は表1および/または表2に記載される通りである。いくつかの実施形態では、

【0153】

【化16】

20



は表1および/または表2に記載される通りである。

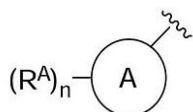
【0154】

いくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、または $-CH_2CH_2CH_2-$ であり、

【0155】

【化17】

30



はフェニル；3 - フルオロフェニル；4 - フルオロフェニル；3 - クロロフェニル；4 - クロロフェニル；3，5 - ジフルオロフェニル；2，4 - ジフルオロフェニル；3，5 - ジクロロフェニル；2，4 - ジクロロフェニル；2 - メトキシピリジン - 5 - イル；2 - エトキシピリジン - 5 - イル；2 - クロロピリジン - 5 - イル；2 - トリフルオロメチルチアゾール - 5 - イル；チエン - 2 - イル；または、5 - クロロチエン - 2 - イルである。

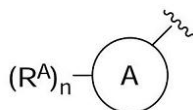
40

【0156】

いくつかの実施形態では、

【0157】

【化18】



はフェニル；4 - フルオロフェニル；4 - クロロフェニル；2 - メトキシピリジン - 5 - イル；2 - エトキシピリジン - 5 - イル；2 - クロロピリジン - 5 - イルである。

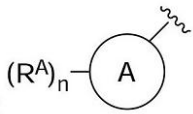
50

【 0 1 5 8 】

いくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、または $-CH_2CH_2CH_2-$ であり、

【 0 1 5 9 】

【 化 1 9 】



はフェニル；4-フルオロフェニル；4-クロロフェニル；2-メトキシピリジン-5-イル；2-エトキシピリジン-5-イル；2-クロロピリジン-5-イルである。

10

【 0 1 6 0 】

いくつかの実施形態では、Wは表1に記載される通りである。

【 0 1 6 1 】

いくつかの実施形態では、Zは表1に記載される通りである。

【 0 1 6 2 】

いくつかの実施形態では、 R^1 は表1に記載される通りである。

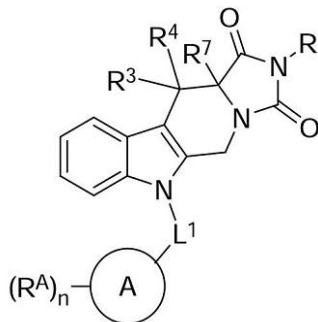
【 0 1 6 3 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は以下の構造あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

20

【 0 1 6 4 】

【 化 2 0 】



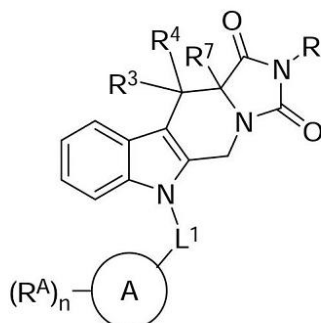
30

【 0 1 6 5 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は以下の構造あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【 0 1 6 6 】

【 化 2 1 】



40

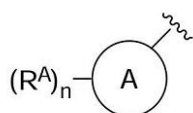
式中、

L^1 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、または $-CH_2CH_2CH_2-$ であり、

【 0 1 6 7 】

50

【化 2 2】



はフェニル；3 - フルオロフェニル；4 - フルオロフェニル；3 - クロロフェニル；4 - クロロフェニル；3, 5 - ジフルオロフェニル；2, 4 - ジフルオロフェニル；3, 5 - ジクロロフェニル；2, 4 - ジクロロフェニル；2 - メトキシピリジン - 5 - イル；2 - エトキシピリジン - 5 - イル；2 - クロロピリジン - 5 - イル；2 - トリフルオロメチルチアゾール - 5 - イル；チエン - 2 - イル；または、5 - クロロチエン - 2 - イルであり

10

、
R³、R⁴、R⁷ は表 2 に記載される通りである。

【0 1 6 8】

いくつかの実施形態において、R は本明細書に記載されているような - L² - B - L³ - Q である。いくつかの実施形態では、R は表 2 に記載される通りである。

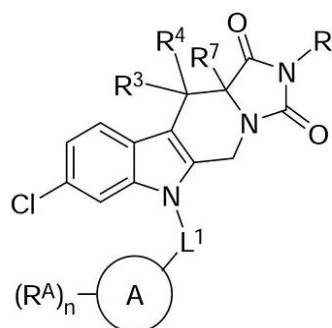
【0 1 6 9】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は以下の構造あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【0 1 7 0】

【化 2 3】

20



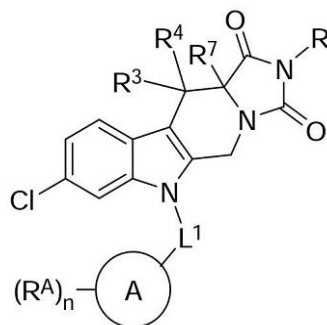
30

【0 1 7 1】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は以下の構造あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0 1 7 2】

【化 2 4】



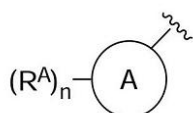
40

式中、

L¹ は - CH₂ - 、 - CH₂CH₂ - 、または - CH₂CH₂CH₂ - であり、

【0 1 7 3】

【化 2 5】



はフェニル；3 - フルオロフェニル；4 - フルオロフェニル；3 - クロロフェニル；4 - クロロフェニル；

3, 5 - ジフルオロフェニル；2, 4 - ジフルオロフェニル；3, 5 - ジクロロフェニル；2, 4 - ジクロロフェニル；2 - メトキシピリジン - 5 - イル；2 - エトキシピリジン - 5 - イル；2 - クロロピリジン - 5 - イル；2 - トリフルオロメチルチアゾール - 5 - イル；チエン - 2 - イル；または、5 - クロロチエン - 2 - イルであり、

R^3 、 R^4 、 R^7 は表 2 に記載される通りである。

【0 1 7 4】

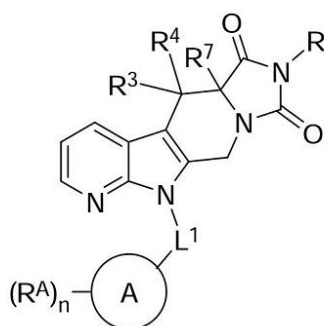
いくつかの実施形態では、 R は本明細書に記載されているような $-L^2 - B - L^3 - Q$ である。いくつかの実施形態では、 R は表 2 に記載される通りである。

【0 1 7 5】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は以下の構造あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【0 1 7 6】

【化 2 6】

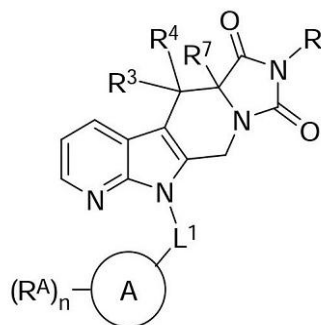


【0 1 7 7】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は以下の構造あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0 1 7 8】

【化 2 7】

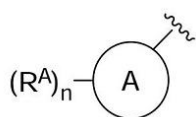


式中、

L^1 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、または $-CH_2CH_2CH_2-$ であり、

【0 1 7 9】

【化 2 8】



はフェニル；3 - フルオロフェニル；4 - フルオロフェニル；3 - クロロフェニル；4 - クロロフェニル；3, 5 - ジフルオロフェニル；2, 4 - ジフルオロフェニル；3, 5 - ジクロロフェニル；2, 4 - ジクロロフェニル；2 - メトキシピリジン - 5 - イル；2 - エトキシピリジン - 5 - イル；2 - クロロピリジン - 5 - イル；2 - トリフルオロメチルチアゾール - 5 - イル；チエン - 2 - イル；または、5 - クロロチエン - 2 - イルであり

10

、 R^3 、 R^4 、 R^7 は表 2 に記載される通りである。

【0180】

いくつかの実施形態では、R は本明細書に記載されているような - L^2 - B - L^3 - Q である。いくつかの実施形態では、R は表 2 に記載される通りである。

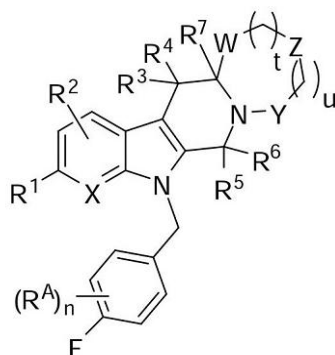
【0181】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は以下の構造あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0182】

【化 2 9】

20



30

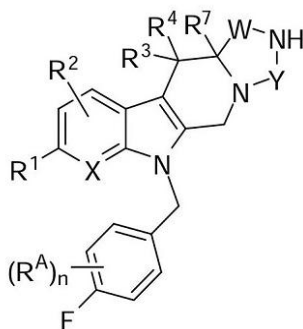
ここで、n は 0、1、2、または 3 である。

【0183】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は以下の構造あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【0184】

【化 3 0】



40

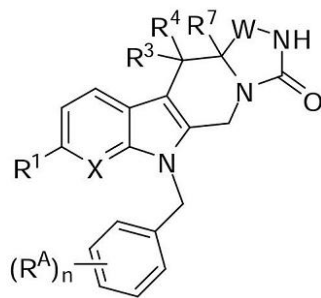
【0185】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は以下の構造を有し、

【0186】

50

【化 3 1】



10

式中、

R^1 は H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-CF_3$ 、または $C_1 - C_4$ ジュウテロアルキルであり、

R^3 は H、F、 $C_1 - C_4$ アルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルであり、

R^4 は H、F、 $C_1 - C_4$ アルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルであり、

R^7 は H または F であり、

各 R^A 置換基は独立して、H、ハロゲン、OH、 $-O - C_1 - C_4$ アルキル、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、または $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキルであり、

n は 0、1、2、または 3 であり、

20

L^1 は置換または非置換の $C_1 - C_4$ アルキレンであり、

X は、 $-CH=$ 、 $-N=$ 、または $-CF=$ であり、および、

W は $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、または $-CH_2-$ である。

【0187】

いくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ である。

【0188】

いくつかの実施形態では、 R^1 は H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCH_3$ 、または $-OCF_3$ である。

【0189】

いくつかの実施形態では、 R^1 は H または Cl である。

30

【0190】

いくつかの実施形態では、 R^3 は H または $-CH_3$ である。

【0191】

いくつかの実施形態では、 R^4 は H または $-CH_3$ である。

【0192】

いくつかの実施形態では、 n は 1 であり、 R^A は 4-F であり、 L^1 は $-CH_2-$ である。

【0193】

いくつかの実施形態では、 X は $-CH=$ または $-N=$ である。

【0194】

いくつかの実施形態では、 W は $-C(=O)-$ または $-CH_2-$ である。

40

【0195】

いくつかの実施形態では、 R^1 は H または Cl であり、 R^3 は H または $-CH_3$ であり、 R^4 は H または $-CH_3$ であり、 R^7 は H または F であり、 n は 1 であり； R^A は 4-F であり、 L^1 は $-CH_2-$ であり、 X は $-CH=$ または $-N=$ であり、 W は $-C(=O)-$ 、または $-CH_2-$ である。

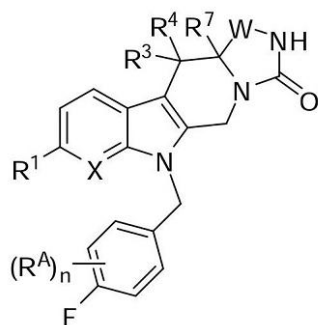
【0196】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、式 (VI) の構造あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【0197】

50

【化 3 2】



式 (VI)

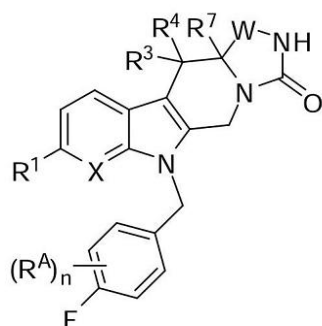
10

【 0 1 9 8】

1つの態様では、式 (V I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が本明細書に記載されており、

【 0 1 9 9】

【化 3 3】



式 (VI)

20

式中、

R¹ は H、ハロゲン、- C N、- O H、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ フルオロアルキル、C₁ - C₄ ジュウテロアルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ フルオロアルコキシ、または C₁ - C₄ ヒドロキシアルキルであり、

30

R³ は H、F、C l、B r、C N、- O H、C₁ - C₄ アルキル、- O - C₁ - C₄ アルキル、- S - C₁ - C₄ アルキル、- S (= O) - C₁ - C₄ アルキル、- S (= O)₂ - C₁ - C₄ アルキル、または C₁ - C₄ フルオロアルキルであり、

R⁴ は H、F、C l、B r、C N、- O H、C₁ - C₄ アルキル、- O - C₁ - C₄ アルキル、- S - C₁ - C₄ アルキル、- S (= O) - C₁ - C₄ アルキル、- S (= O)₂ - C₁ - C₄ アルキル、または C₁ - C₄ フルオロアルキルであり、

R⁷ は H または F であり、

各 R^A 置換基は独立して、H、ハロゲン、O H、- O - C₁ - C₄ アルキル、- C N、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ フルオロアルキル、または C₁ - C₆ ジュウテロアルキルであり、

40

n は 0 または 1 であり、

X は、- C H =、- N =、または - C F = であり、および、

W は - C (= O) -、- C (= S) -、または - C H₂ - である。

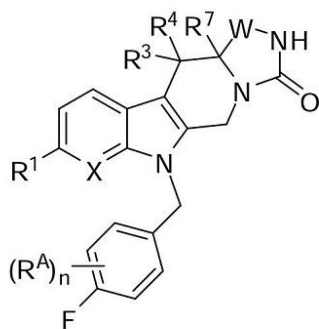
【 0 2 0 0】

1つの態様では、式 (V I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が本明細書に記載されており、

【 0 2 0 1】

50

【化 3 4】



式 (VI)

10

式中、

R^1 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、または $C_1 - C_4$ ジュウテロアルキルであり、

R^3 は H、F、 $C_1 - C_4$ アルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルであり、

R^4 は H、F、 $C_1 - C_4$ アルキル、または $C_1 - C_4$ フルオロアルキルであり、

R^7 は H または F であり、

各 R^A 置換基は独立して、H、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O - C_1 - C_4$ アルキル、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、または $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキルであり、

20

n は 0 または 1 であり、

X は、 $-CH=$ 、 $-N=$ 、または $-CF=$ であり、および、

W は $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、または $-CH_2-$ である。

【0202】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、または $-CH_2OH$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は H または Cl である。いくつかの実施形態では、 R^1 は H である。いくつかの実施形態では、 R^1 は Cl である。

【0203】

30

いくつかの実施形態では、 R^3 は H または $-CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^3 は H である。いくつかの実施形態では、 R^3 は $-CH_3$ である。

【0204】

いくつかの実施形態では、 R^4 は H または $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^4 は H である。いくつかの実施形態において、 R^4 は $-CH_3$ である。

【0205】

いくつかの実施形態では、 n は 0 である。

【0206】

いくつかの実施形態では、 X は $-CH=$ または $-N=$ である。いくつかの実施形態では、 X は $-CH=$ である。いくつかの実施形態では、 X は $-N=$ である。いくつかの実施形態では、 X は $-CF=$ である。

40

【0207】

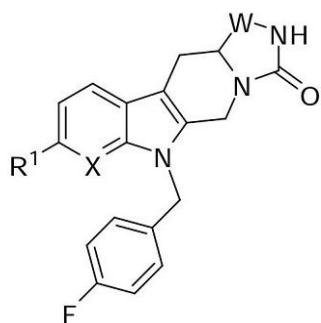
いくつかの実施形態では、 W は $-C(=O)-$ 、または $-CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、 W は $-C(=O)-$ である。いくつかの実施形態では、 W は $-CH_2-$ である。

【0208】

いくつかの実施形態では、式 (VI) の化合物は以下の構造あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【0209】

【化 3 5】



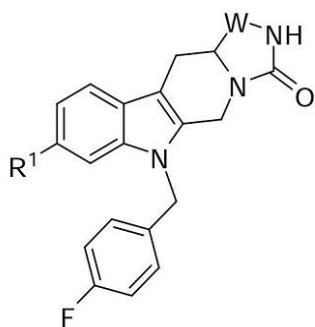
10

【0 2 1 0】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は以下の構造あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【0 2 1 1】

【化 3 6】



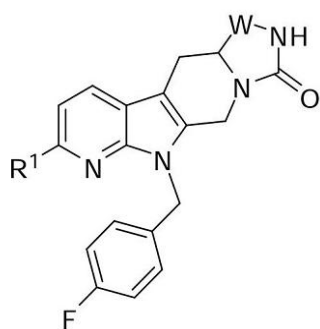
20

【0 2 1 2】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は以下の構造を有するあるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【0 2 1 3】

【化 3 7】



30

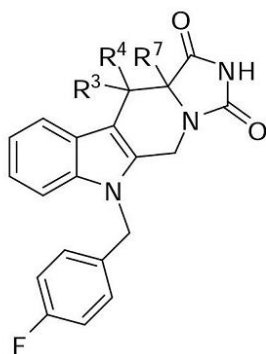
【0 2 1 4】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は以下の構造あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

40

【0 2 1 5】

【化 3 8】



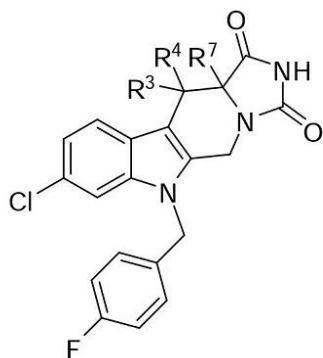
10

【 0 2 1 6】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は以下の構造あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【 0 2 1 7】

【化 3 9】



20

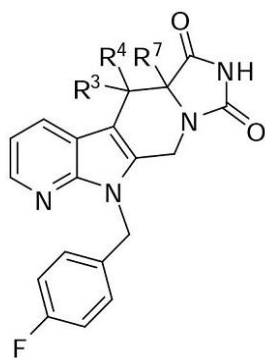
【 0 2 1 8】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は以下の構造あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【 0 2 1 9】

30

【化 4 0】



40

【 0 2 2 0】

様々な変数に関して上に記載された基の任意の組み合わせが本明細書で企図される。明細書全体にわたって、基とその置換基は安定した部分と化合物を提供するために当業者によって選択される。

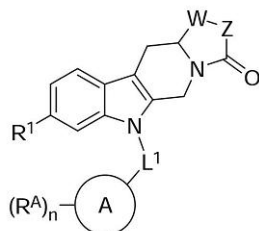
【 0 2 2 1】

典型的な化合物は、表 1、表 2、および表 3 の以下の化合物を含む。

【 0 2 2 2】


【表 1 - 1】

表 1:



化合物 番号		R¹	L¹		W	Z
1-1	Rac	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-2	S-Ent	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-3	R-Ent	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-4	Rac	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-5	S-Ent	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-6	R-Ent	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-7	Rac	H	-CH ₂ C H ₂ CH ₂ -	フェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-8		H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-CH ₂ -	O
1-9	S-Ent	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-CH ₂ -	O
1-10	R-Ent	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-CH ₂ -	O
1-11	S-Ent	H	-CH ₂ -	2-メトキシピリジン-5- イル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-12	S-Ent	H	-CH ₂ -	2-メトキシピリジン-5- イル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-13	Rac	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-CH ₂ -	>NH
1-14	Rac	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NMe
1-15	Rac	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NH
1-16	Rac	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	-NHCH ₂ -
1-17		H	-CH ₂ -	2-メトキシピリジン-5- イル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H

【表 1 - 2】

化合物 番号		R^1	L^1	$(R^A)_n$ 	W	Z
1-18	S-Ent	H	-CH ₂ -	2-メトキシピリジン-5- イル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H
1-19		H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CO ₂ H
1-20	Rac	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-CH ₂ -	>NCH ₂ CO ₂ H
1-21		H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-CH ₂ -	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-22		H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-CH ₂ -	>NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-23	Rac	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	-N(CH ₂ CO ₂ H)CH ₂ -
1-24		H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	-N(CH ₂ CH ₂ CO ₂ H)CH ₂ -
1-25		H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	-N(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H) CH ₂ -
1-26		Cl	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-CH ₂ -	O
1-27		Cl	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-28		Cl	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-29		Cl	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CO ₂ H
1-30		Cl	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
1-31		Cl	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
1-32		H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H
1-33		H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
1-34	S-Ent	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H
1-35		H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(Et)CO ₂ H
1-36		H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(Et) ₂ CO ₂ H
1-37		H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-(CH ₂) ₃ -)CO ₂ H
1-38		H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)CO ₂

10

20

30

40

【表 1 - 3】

化合物 番号		R^1	L^1		W	Z
						H
1-39		H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
1-40		H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H
1-41		H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CO ₂ H
1-42		H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-43		H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CH ₂ CO ₂ H
1-44		H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-(CH ₂) ₃ -) CH ₂ CO ₂ H
1-45		Cl	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H
1-46		Cl	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
1-47		Cl	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H
1-48		Cl	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(Et)CO ₂ H
1-49		Cl	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(Et) ₂ CO ₂ H
1-50		Cl	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-(CH ₂) ₃ -)CO ₂ H
1-51		Cl	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H
1-52		Cl	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
1-53		Cl	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H
1-54		Cl	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CO ₂ H
1-55		Cl	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-56		Cl	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CH ₂ CO ₂ H

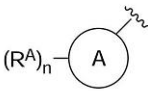
10

20

30

40

【表 1 - 4】

化合物 番号		R¹	L¹		W	Z
1-57		Cl	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-(CH ₂) ₃ -) CH ₂ CO ₂ H
1-58		H	-CH ₂ -	4-クロロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H
1-59		H	-CH ₂ -	4-クロロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
1-60		H	-CH ₂ -	4-クロロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-(CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H
1-61		H	-CH ₂ -	4-クロロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(Et)CO ₂ H
1-62		H	-CH ₂ -	4-クロロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(Et) ₂ CO ₂ H
1-63		H	-CH ₂ -	4-クロロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-(CH ₂) ₃ -)CO ₂ H
1-64		H	-CH ₂ -	4-クロロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H
1-65		H	-CH ₂ -	4-クロロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
1-66		H	-CH ₂ -	4-クロロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(-(CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H
1-67		H	-CH ₂ -	4-クロロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CO ₂ H
1-68		H	-CH ₂ -	4-クロロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-69		H	-CH ₂ -	4-クロロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-(CH ₂ CH ₂ -) CH ₂ CO ₂ H
1-70		H	-CH ₂ -	4-クロロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-(CH ₂) ₃ -) CH ₂ CO ₂ H
1-71		Cl	-CH ₂ -	4-クロロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H
1-72		Cl	-CH ₂ -	4-クロロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
1-73		Cl	-CH ₂ -	4-クロロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-(CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H
1-74		Cl	-CH ₂ -	4-クロロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(Et)CO ₂ H
1-75		Cl	-CH ₂ -	4-クロロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(Et) ₂ CO ₂ H

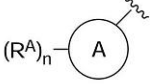
10

20

30

40

【表 1 - 5】

化合物 番号		R¹	L¹		W	Z
1-76		Cl	-CH ₂ -	4-クロロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-(CH ₂) ₃ -)CO ₂ H
1-77		Cl	-CH ₂ -	4-クロロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H
1-78		Cl	-CH ₂ -	4-クロロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
1-79		Cl	-CH ₂ -	4-クロロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(-(CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H
1-80		Cl	-CH ₂ -	4-クロロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CO ₂ H
1-81		Cl	-CH ₂ -	4-クロロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-82		Cl	-CH ₂ -	4-クロロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-(CH ₂ CH ₂ -) CH ₂ CO ₂ H
1-83		Cl	-CH ₂ -	4-クロロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-(CH ₂) ₃ -) CH ₂ CO ₂ H
1-84	S-Ent	H	-CH ₂ -	2-クロロピリジン-5-イ ル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-85		H	-CH ₂ -	2-クロロピリジン-5-イ ル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-86		H	-CH ₂ -	2-クロロピリジン-5-イ ル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H
1-87		H	-CH ₂ -	2-クロロピリジン-5-イ ル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
1-88		H	-CH ₂ -	2-クロロピリジン-5-イ ル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-(CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H
1-89		H	-CH ₂ -	2-クロロピリジン-5-イ ル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
1-90		H	-CH ₂ -	2-クロロピリジン-5-イ ル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(-(CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H
1-91		H	-CH ₂ -	2-クロロピリジン-5-イ ル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-92		H	-CH ₂ -	2-クロロピリジン-5-イ ル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-(CH ₂ CH ₂ -) CH ₂ CO ₂ H

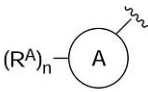
10

20

30

40

【表 1 - 6】

化合物 番号		R^1	L^1		W	Z
1-93		Cl	-CH ₂ -	2-クロロピリジン-5-イル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-94		Cl	-CH ₂ -	2-クロロピリジン-5-イル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-95		Cl	-CH ₂ -	2-クロロピリジン-5-イル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H
1-96		Cl	-CH ₂ -	2-クロロピリジン-5-イル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
1-97		Cl	-CH ₂ -	2-クロロピリジン-5-イル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H
1-98		Cl	-CH ₂ -	2-クロロピリジン-5-イル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
1-99		Cl	-CH ₂ -	2-クロロピリジン-5-イル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H
1-100		Cl	-CH ₂ -	2-クロロピリジン-5-イル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-101		Cl	-CH ₂ -	2-クロロピリジン-5-イル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CH ₂ CO ₂ H
1-102		H	-CH ₂ -	2-トリフルオロメチル チアゾール-5-イル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-103		H	-CH ₂ -	2-トリフルオロメチル チアゾール-5-イル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-104		H	-CH ₂ -	2-トリフルオロメチル チアゾール-5-イル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H
1-105		H	-CH ₂ -	2-トリフルオロメチル チアゾール-5-イル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
1-106		H	-CH ₂ -	2-トリフルオロメチル チアゾール-5-イル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H
1-107		H	-CH ₂ -	2-トリフルオロメチル チアゾール-5-イル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
1-108		H	-CH ₂ -	2-トリフルオロメチル チアゾール-5-イル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H

10

20

30

40

【表 1 - 7】

化合物 番号		R ¹	L ¹		W	Z
1-109		H	-CH ₂ -	2-トリフルオロメチル チアゾール-5-イル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-110		H	-CH ₂ -	2-トリフルオロメチル チアゾール-5-イル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CH ₂ CO ₂ H
1-111		Cl	-CH ₂ -	2-トリフルオロメチル チアゾール-5-イル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-112		Cl	-CH ₂ -	2-トリフルオロメチル チアゾール-5-イル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-113		Cl	-CH ₂ -	2-トリフルオロメチル チアゾール-5-イル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H
1-114		Cl	-CH ₂ -	2-トリフルオロメチル チアゾール-5-イル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
1-115		Cl	-CH ₂ -	2-トリフルオロメチル チアゾール-5-イル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H
1-116		Cl	-CH ₂ -	2-トリフルオロメチル チアゾール-5-イル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
1-117		Cl	-CH ₂ -	2-トリフルオロメチル チアゾール-5-イル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H
1-118		Cl	-CH ₂ -	2-トリフルオロメチル チアゾール-5-イル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-119		Cl	-CH ₂ -	2-トリフルオロメチル チアゾール-5-イル	-C(=O)-	>NCH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CH ₂ CO ₂ H
1-120	Rac	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CN
1-121	S-Ent	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ OH
1-122	S-Ent	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CONH ₂
1-123	Rac	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CONHCH ₂ Ph
1-124	Rac	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO-[3-ヒドロ キシ-3-トリフルオロメ チルピロリジン-1-イル)
1-125	Rac	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO-(3-シアノ アゼチジン-1-イル)
1-126	Rac	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CONHCH ₂ (4-(

10

20

30

40

【表 1 - 8】

化合物 番号		R¹	L¹		W	Z
						テトラゾール-5-イル)フ エニル)
1-127	Rac	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO NHCH ₂ CH ₂ -(ピリジン-4- イル)
1-128	Rac	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO NHCH ₂ -(ピラジン-2-イ ル)
1-129	Rac	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₃
1-130	S-Ent	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NH
1-131	Rac	H	-CH ₂ -	4-メトキシフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-132	S-Ent	H	-CH ₂ -	2,4-ジクロロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-133	S-Ent	H	-CH ₂ -	4-クロロ-2-フルオロフ エニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-134	S-Ent	H	-CH ₂ -	2,4-ジフルオロフェニ ル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-135	S-Ent	H	-CH ₂ -	2-フルオロピリジン-5- イル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-136	Rac	H	-CH ₂ -	2-フルオロピリジン-5- イル	-CH ₂ -	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-137	S-Ent	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO NHCH ₂ CH ₂ SO ₃ H
1-138	S-Ent	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ -アシルグ ルクロニド
1-139	Rac	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CN
1-140	Rac	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CN ₄ H
1-141	S-Ent	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=S)-	>NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
1-142	S-Ent	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CONHSO ₂ CH 3
1-143	S-Ent	H	-CH ₂ -	4-フルオロフェニル	-C(=O)-	>NCH ₂ CH ₂ CONHSO ₂ Ph

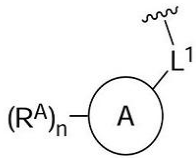
Rac=ラセミ体; S-Ent=S-エナンチオマー; R-Ent=エナンチオマー

【0230】

いくつかの実施形態において、表 1 に記載される化合物上のいずれかの

【 0 2 3 1 】

【 化 4 1 】

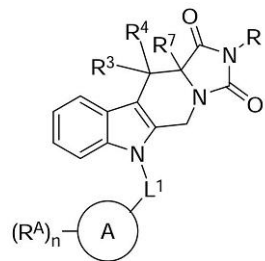


基は、4 - クロロベンジル；3 - クロロベンジル；3 - フルオロベンジル；3，5 - ジフルオロベンジル；2，4 - ジフルオロベンジル；3，5 - ジクロロベンジル；フェニルプロプ（phenylprop）- 3 - イル；チエン - 2 - イルメチル；または、5 - クロロチエン - 2 - イルメチルと取り換えられる。

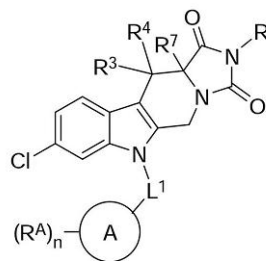
【 0 2 3 2 】

【表 2 - 1】

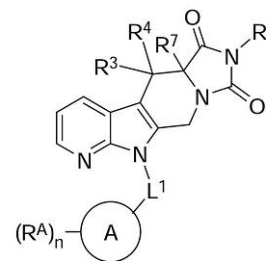
表 2:



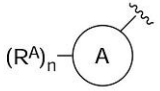
コア A



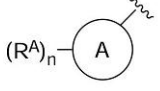
コア B



コア C

コア A	コア B	コア C	L ¹		R	R ³ , R ⁴	R ⁷
A1	B1	C1	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CO ₂ H	F, F	H
A2	B2	C2	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	F, F	H
A3	B3	C3	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	F, F	H
A4	B4	C4	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	F, F	H
A5	B5	C5	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H	F, F	H
A6	B6	C6	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	F, F	H
A7	B7	C7	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H	F, F	H
A8	B8	C8	-CH ₂ -	4-フルオロフ	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H	F, F	H

【表 2 - 2】

コア A	コア B	コア C	L ¹		R	R ³ , R ⁴	R ⁷
				エニル			
A9	B9	C9	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CH ₂ CO ₂ H	F, F	H
A10	B10	C10	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	H
A11	B11	C11	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	H
A12	B12	C12	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	H
A13	B13	C13	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	H
A14	B14	C14	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	H
A15	B15	C15	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	H
A16	B16	C16	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	H
A17	B17	C17	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	H
A18	B18	C18	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CH ₂ CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	H

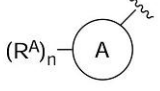
10

20

30

40

【表 2 - 3】

コア A	コア B	コア C	L ¹		R	R ³ , R ⁴	R ⁷
A19	B19	C19	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CO ₂ H	H, CH ₃	H
A20	B20	C20	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, CH ₃	H
A21	B21	C21	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, CH ₃	H
A22	B22	C22	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	H, CH ₃	H
A23	B23	C23	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H	H, CH ₃	H
A24	B24	C24	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	H, CH ₃	H
A25	B25	C25	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H	H, CH ₃	H
A26	B26	C26	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, CH ₃	H
A27	B27	C27	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CH ₂ CO ₂ H	H, CH ₃	H
A28	B28	C28	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	H
A29	B29	C29	-CH ₂ -	4-フルオロフ	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	H

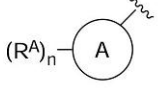
10

20

30

40

【表 2 - 4】

コア A	コア B	コア C	L ¹		R	R ³ , R ⁴	R ⁷
				エニル			
A30	B30	C30	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	H
A31	B31	C31	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	H
A32	B32	C32	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	H
A33	B33	C33	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	H
A34	B34	C34	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	H
A35	B35	C35	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	H
A36	B36	C36	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CH ₂ CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	H
A37	B37	C37	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CO ₂ H	=O	H
A38	B38	C38	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	=O	H
A39	B39	C39	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	=O	H

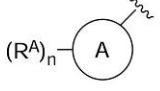
10

20

30

40

【表 2 - 5】

コア A	コア B	コア C	L ¹		R	R ³ , R ⁴	R ⁷
A40	B40	C40	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	=O	H
A41	B41	C41	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H	=O	H
A42	B42	C42	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	=O	H
A43	B43	C43	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H	=O	H
A44	B44	C44	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H	=O	H
A45	B45	C45	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CH ₂ CO ₂ H	=O	H
A46	B46	C46	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CO ₂ H	H, OH	H
A47	B47	C47	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, OH	H
A48	B48	C48	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, OH	H
A49	B49	C49	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	H, OH	H
A50	B50	C50	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H	H, OH	H

10

20

30

40

【表 2 - 6】

コア A	コア B	コア C	L ¹		R	R ³ , R ⁴	R ⁷
				エニル			
A51	B51	C51	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	H, OH	H
A52	B52	C52	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H	H, OH	H
A53	B53	C53	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, OH	H
A54	B54	C54	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CH ₂ CO ₂ H	H, OH	H
A55	B55	C55	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CO ₂ H	F, F	CH ₃
A56	B56	C56	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	F, F	CH ₃
A57	B57	C57	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	F, F	CH ₃
A58	B58	C58	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	F, F	CH ₃
A59	B59	C59	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H	F, F	CH ₃
A60	B60	C60	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	F, F	CH ₃

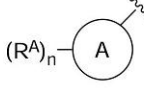
10

20

30

40

【表 2 - 7】

コア A	コア B	コア C	L ¹		R	R ³ , R ⁴	R ⁷
A61	B61	C61	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H	F, F	CH ₃
A62	B62	C62	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H	F, F	CH ₃
A63	B63	C63	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CH ₂ CO ₂ H	F, F	CH ₃
A64	B64	C64	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	CH ₃
A65	B65	C65	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	CH ₃
A66	B66	C66	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	CH ₃
A67	B67	C67	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	CH ₃
A68	B68	C68	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	CH ₃
A69	B69	C69	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	CH ₃
A70	B70	C70	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	CH ₃
A71	B71	C71	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	CH ₃

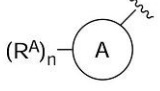
10

20

30

40

【表 2 - 8】

コア A	コア B	コア C	L ¹		R	R ³ , R ⁴	R ⁷
				エニル			
A72	B72	C72	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CH ₂ CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	CH ₃
A73	B73	C73	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CO ₂ H	H, CH ₃	CH ₃
A74	B74	C74	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, CH ₃	CH ₃
A75	B75	C75	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, CH ₃	CH ₃
A76	B76	C76	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	H, CH ₃	CH ₃
A77	B77	C77	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H	H, CH ₃	CH ₃
A78	B78	C78	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	H, CH ₃	CH ₃
A79	B79	C79	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H	H, CH ₃	CH ₃
A80	B80	C80	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, CH ₃	CH ₃
A81	B81	C81	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CH ₂ CO ₂ H	H, CH ₃	CH ₃

10

20

30

40

【表 2 - 9】

コア A	コア B	コア C	L ¹		R	R ³ , R ⁴	R ⁷
A82	B82	C82	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃
A83	B83	C83	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃
A84	B84	C84	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃
A85	B85	C85	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃
A86	B86	C86	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃
A87	B87	C87	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃
A88	B88	C88	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃
A89	B89	C89	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃
A90	B90	C90	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CH ₂ CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃
A91	B91	C91	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CO ₂ H	=O	CH ₃
A92	B92	C92	-CH ₂ -	4-フルオロフ	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	=O	CH ₃

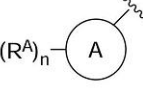
10

20

30

40

【表 2 - 1 0】

コア A	コア B	コア C	L ¹		R	R ³ , R ⁴	R ⁷
				エニル			
A93	B93	C93	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	=O	CH ₃
A94	B94	C94	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	=O	CH ₃
A95	B95	C95	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CO ₂ H	=O	CH ₃
A96	B96	C96	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	=O	CH ₃
A97	B97	C97	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)C O ₂ H	=O	CH ₃
A98	B98	C98	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H	=O	CH ₃
A99	B99	C99	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CH ₂ C O ₂ H	=O	CH ₃
A100	B100	C100	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CO ₂ H	H, OH	CH ₃
A101	B101	C101	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, OH	CH ₃
A102	B102	C102	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, OH	CH ₃

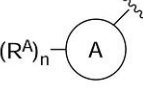
10

20

30

40

【表 2 - 1 1】

コア A	コア B	コア C	L ¹		R	R ³ , R ⁴	R ⁷
A103	B103	C103	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	H, OH	CH ₃
A104	B104	C104	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -) CO ₂ H	H, OH	CH ₃
A105	B105	C105	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	H, OH	CH ₃
A106	B106	C106	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)C O ₂ H	H, OH	CH ₃
A107	B107	C107	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, OH	CH ₃
A108	B108	C108	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(-CH ₂ CH ₂ -)CH ₂ C O ₂ H	H, OH	CH ₃
A109	B109	C109	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	H	H, H	H
A110	B110	C110	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	H	CH ₃ , CH ₃	H
A111	B111	C111	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	H, H	H
A112	B112	C112	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	CH ₃ , CH ₃	H
A113	B113	C113	-CH ₂ -	4-フルオロフ	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, H	CH ₃

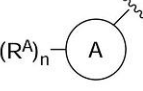
10

20

30

40

【表 2 - 1 2】

コア A	コア B	コア C	L ¹		R	R ³ , R ⁴	R ⁷
				エニル			
A114	B114	C114	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, H	H Rac
A115	B115	C115	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, H	H S-Ent
A116	B116	C116	-CH ₂ -	4-フルオロフ エニル	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H, H	H R-Ent

10

20

30

40

【 0 2 4 4 】

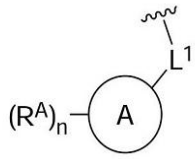
いくつかの実施形態では、コア A とコア B に関して表 1 に記載される化合物上のいずれ

50

かの

【 0 2 4 5 】

【 化 4 2 】



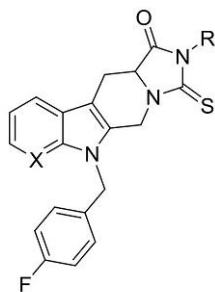
10

基は、4 - クロロベンジル；3 - クロロベンジル；3 - フルオロベンジル；3，5 - ジフルオロベンジル；2，4 - ジフルオロベンジル；3，5 - ジクロロベンジル；2 - クロロピリジン - 5 - イルメチル；2 - メトキシピリジン - 5 - イルメチル；2 - トリフルオロメチルチアゾール - 5 - イルメチル；フェニルプロプ - 3 - イル；チエン - 2 - イルメチル；または、5 - クロロチエン - 2 - イルメチルと取り替えられる。

【 0 2 4 6 】

【表 3】

表 3:



コア E

化合物	X	R
E1	CH	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
E2	CH	H
E3	N	H

【0247】

1つの態様では、本明細書に記載される化合物は薬学的に許容可能な塩の形態である。

同様に、同じタイプの活性を有するこうした化合物の活性代謝物は、本開示の範囲内に含まれている。加えて、本明細書に記載される化合物は、非溶媒和形態だけでなく、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を備えた溶媒和形態で存在することができる。本明細書に提示の化合物の溶媒和形態は、同様に本明細書で開示されるものとみなされる。

【0248】

「薬学的に許容可能な」とは、本明細書で使用されるように、化合物の生物学的活性または特性を妨げず、比較的無毒である、担体または希釈剤などの材料を指し、すなわち、材料は、それが含まれる組成物の成分のいずれかをを用いて、望ましくない生物学的効果を引き起こすことなく、または、有害に相互作用することなく、個体に投与される。

【0249】

用語「薬学的に許容可能な塩」とは、適切なアニオンと組み合わせて治療上活性な薬剤のカチオンの形態、あるいは他の実施形態では、適切なカチオンと組み合わせて治療上活性な薬剤のアニオン形態からなる、治療上活性な薬剤の1つの形態を指す。Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhous, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zurich: Wiley-VCH/VHCA, 2002. 医薬品の塩は一般に、非イオン性の種よりも胃液と腸液で可溶性が強く、かつ迅速に溶解可能であり、したがって、固体の剤形に役立つ。さらに、その溶解度がしばしばpHに応じたものであるため、消化管の1つまたは別の部分における選択的な溶解が可能であり、こうした能力は遅延放出および徐放の挙動の1つの態様として操作可能である。さらに、塩成形分子が中性の形態と平衡状態にあり得るため、生体膜の通過を調節することができる。

【0250】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩は本明細書に記載される化合物を酸と反応させることにより得られる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物（つまり遊離塩基形態）は塩基性であり、有機酸または無機酸と反応させる。無機酸としては、限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、およびメタリン酸が挙げられる。有機酸としては、限定されないが、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸；2,2-ジクロロ酢酸；2-ヒドロキシエタンスルホン酸；2-オキシグルタル酸；4-アセトアミド安息香酸；4-アミノサリチル酸；酢酸；アジピン酸；アスコルビン酸（L）；アスパラギン酸（L）；ベンゼンスルホン酸；安息香酸；樟脳酸（+）；カンフル-10-スルホン酸（+）；カプリン酸（デカン酸）；カプロン酸（ヘキサノ酸）；カプリル酸（オクタン酸）；炭酸；桂皮酸；クエン酸；シクラミン酸；ドデシル硫酸；エタン-1,2-ジスルホン酸；エタンスルホン酸；ギ酸；フマル酸；ガラクトール酸；ゲンチジン酸；グルコヘプトン酸（D）；グルコン酸（D）；グルクロン酸（D）；グルタミン酸；グルタル酸；グリセロリン酸；グリコール酸；馬尿酸；イソ酪酸；乳酸（DL）；ラクチン酸；ラウリン酸；マレイン酸；リンゴ酸（-L）；マロン酸；マンデル酸（DL）；メタンスルホン酸；ナフタレン-1,5-ジスルホン酸；ナフタレン-2-スルホン酸；ニコチン酸；オレイン酸；シュウ酸；パルミチン酸；パモ酸；リン酸；プロピオン酸；ピログルタミン酸（-L）；サリチル酸；セバシン酸；ステアリン酸；コハク酸；硫酸；酒石酸（+L）；チオシアン酸；トルエンスルホン酸（p）；および、ウンデシレン酸が挙げられる。

【0251】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、塩化物塩、硫酸塩、臭化物塩、メシル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、またはリン酸塩として調製される。い

10

20

30

40

50

くつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は塩酸塩として調製される。

【0252】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩は本明細書に記載される化合物を塩基と反応させることにより得られる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、酸性であり、塩基と反応させる。こうした状況下で、本明細書に記載される化合物の酸性プロトンは、金属イオン、例えばリチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、アルミニウムイオンと取り替えられる。いくつかの場合、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、メグルミン、N - メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミンなどの有機塩基と協調する。他の場合では、本明細書に記載される化合物は、アルギニン、リジンなどのアミノ酸とともに塩を形成する。酸性プロトンを含む化合物とともに塩を形成するために使用される許容可能な無機塩基は、限定されないが、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、ナトリウム塩、カルシウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、N - メチルグルカミン塩、またはアンモニウム塩として調製される。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、ナトリウム塩として調製される。

10

【0253】

薬学的に許容可能な塩に対する言及は溶媒付加形態を含むことを理解されたい。いくつかの実施形態では、溶媒和物は溶媒の化学量論または非化学量論のいずれかを含み、水、エタノールなどのような薬学的に許容可能な溶媒を用いる結晶化のプロセスの間に形成される。水和物は溶媒が水である場合に形成され、アルコールは溶媒がアルコールの際に形成される。本明細書に記載される化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセスの間に都合よく調製されるか、または形成される。加えて、本明細書で提供される化合物は随意に、溶媒和形態と同様に非溶媒和形態で存在する。

20

【0254】

本明細書に記載される方法と製剤は、本明細書に記載される化合物のN - オキシド（適切な場合）、結晶形態（多形体としても知られている）、または薬学的に許容可能な塩と、同様に、同じタイプの活性を有するこうした化合物の活性代謝物の使用を含んでいる。

30

【0255】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物の有機ラジカル（例えば、アルキル基、芳香族環）の部位は様々な代謝反応に弱い。有機ラジカルへの適切な置換基の取り込みにより、この代謝経路は減らされ、最小限に抑えられ、または除去される。特定の実施形態では、代謝反応に対する芳香環の感受性を減らすまたは取り除くための適切な置換基は、一例として、ハロゲン、ジューテリウム、アルキル基、ハロアルキル基、またはジウテロアルキル基である。

【0256】

別の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、同位体で（例えば放射性同位元素で）、あるいは、限定されないが、発色団あるいは蛍光性の部分、生物発光ラベル、または化学発光ラベルを含む他の手段により、標識化される。

40

【0257】

本明細書に記載される化合物は同位体で標識された標識化合物を含み、1つ以上の原子が自然界で通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子と取り替えられるという事実を除けば、該化合物は本明細書で提示される様々な式と構造で列挙される化合物と同一である。本化合物に組み入れることができる同位元素の例としては例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl などの、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、および塩素の同位元素が挙げられる。1つの態様において、本明細書に記載される同位体標識された化合物、例えば、 ^3H と ^{14}C などの放射性同位元素が組み入れられる化合物は、薬物および/または基質組

50

織分布アッセイに役立つ。1つの態様では、重水素のような同位元素を用いる置換は、例えば、インビボでの半減期の増大または必要用量の減少などの一層の代謝安定性に起因する特定の治療上の利点を与えるものである。

【0258】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は1つ以上の立体中心を有し、各立体中心はRまたはSの配置のいずれかで独立して存在する。本明細書で提示される化合物は、すべてのジアステレオマー形態、エナンチオマー形態、アトロブ異性体、およびエピマー形態と、これらの適切な混合物を含む。本明細書で提供される化合物と方法は、すべての *cis*、*trans*、*syn*、*anti*、*entgegen* (E)、および *zusammen* (Z) の異性体と、これらの適切な混合物を含む。

10

【0259】

個々の立体異性体は、立体選択的な合成および/または、キラルクロマトグラフィーカラムによる立体異性体の分離によって必要に応じて得られる。ある実施形態では、本明細書に記載される化合物は、一对のジアステレオマー異性体化合物/塩を形成するために光学的に活性な分割剤に化合物のラセミ混合物を反応させ、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回復させることにより、その個々の立体異性体として調製される。いくつかの実施形態では、エナンチオマーの分解は、本明細書に記載される化合物の共有結合のジアステレオマー誘導体を用いて実行される。別の実施形態では、ジアステレオマーは溶解度の差に基づいて分離/分解技術によって分離される。他の実施形態では、立体異性体の分離は、クロマトグラフィーによって、またはジアステレオマー塩の分離、および再結晶化またはクロマトグラフィーまたはその任意の組み合わせによる分離によって、行なわれる。Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981. いくつかの実施形態では、立体異性体は立体選択的な合成によって得られる。

20

【0260】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物はプロドラッグとして調製される。「プロドラッグ」はインビボで親薬物に変換された薬剤を指す。状況によってはプロドラッグは親薬物よりも投与しやすいため、役に立つことがしばしばある。プロドラッグは、例えば、経口投与により生物学的に利用可能であるが、親薬物はそのようではない。さらにまたは代替的に、プロドラッグは親薬物よりも医薬組成物中での溶解度が改善されている。いくつかの実施形態では、プロドラッグの設計は効果的な水溶解度を増大させる。プロドラッグの一例は、限定されないが、エステル(「プロドラッグ」)として投与されるが、その後代謝的に加水分解され活性な実体を与える本明細書に記載される化合物である。プロドラッグのさらなる例は、酸性基に結合される短ペプチド(ポリアミノ酸)であり、このペプチドは代謝されることで活性な部分を暴露する。ある実施形態では、インビボ投与後、プロドラッグは、化合物の生物学的、薬学的、または治療的に活性な形態に化学変換される。ある実施形態では、プロドラッグは、化合物の生物学的、薬学的、または治療的に活性な形態へと1つ以上の工程またはプロセスによって酵素で代謝される。

30

40

【0261】

本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、限定されないが、三級アミンのエステル、エーテル、炭酸塩、チオ炭酸塩、N-アシル誘導体、N-アシルオキシアルキル誘導体、四級誘導体、N-マンニヒ塩基、シッフ塩基、アミノ酸抱合体、リン酸エステル、およびスルホン酸エステルを含む。例えば、Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 and Method in Enzymology, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design

50

and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191; and Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38を参照。文献の各々は参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物のヒドロキシル基はプロドラッグを形成するために用いられ、ヒドロキシル基はアシルオキシアルキルエステル、アルコキシカルボニルオキシアルキルエステル、アルキルエステル、アリールエステル、リン酸エステル、糖エステル、エーテルなどには組み入れられる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物中のヒドロキシル基はプロドラッグであり、ヒドロキシルはインビボで代謝されることでカルボン酸基が提供される。いくつかの実施形態では、カルボキシル基を用いてエステルまたはアミド（つまりプロドラッグ）を提供し、これはその後インビボで代謝されることでカルボン酸基が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、アルキルエステルプロドラッグとして調製される。

10

【0262】

プロドラッグがインビボで代謝されて本明細書に記載される化合物を生成するような本明細書に記載される化合物のプロドラッグ形態は、請求項の範囲内に含まれる。ある場合には、本明細書に記載される化合物のいくつかは別の誘導体または活性化合物のプロドラッグである。

20

【0263】

追加のまたはさらなる実施形態において、本明細書に記載される化合物は、必要としている生命体への投与で代謝されて代謝産物を生成し、これはその後、所望の治療効果を含む所望の効果をもたらすために用いられる。

【0264】

本明細書で開示される化合物の「代謝産物」は、化合物が代謝されるときに形成されるその化合物の誘導体である。用語「活性代謝物」は、化合物が代謝される時に形成される、化合物の生物学的に活性な誘導体を指す。用語「代謝される」とは、本明細書で使用されるように、特別の物質が生物により変化するプロセス（限定されないが、酵素により触媒される加水分解反応と反応を含む）の合計を指す。従って、酵素は、化合物への特定の構造的変化をもたらす得る。例えば、シトクロムP450は様々な酸化還元や還元反応を触媒するが、その一方でウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼは、芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミン、および遊離スルフィド基への活性化グルクロン酸分子の移動を触媒している。本明細書で開示される化合物の代謝産物は、宿主に対する化合物の投与と宿主からの組織サンプルの分析によって、または、インビトロでの肝細胞を用いる化合物のインキュベーションと結果として生じる化合物の分析によって同定される。

30

【0265】

化合物の合成

本明細書に記載される化合物は、標準的な合成技術を使用して、あるいは、本明細書に記載される方法と組み合わせて当業者に知られている方法を使用して、合成される。溶媒、反応温度、反応時間の变化、および様々な化学試薬や他の反応条件などの本明細書に記載される合形成質転換の代替的な反応条件が用いられることもある。出発物質は市販の供給源から入手可能であるか、または容易に調製される。

40

【0266】

トリプトファンおよび置換されたトリプトファンは市販で入手可能である。いくつかの実施形態では、置換されたトリプトファンはラセミ体の形態で合成される。いくつかの実施形態では、トリプトファンと置換されたトリプトファンの個々のエナンチオマーは、ラセミ体のトリプトファンと置換されたトリプトファンの分解（Coker et al., J. Org. Chem., 1962, 27, p850）によって得られる。他の実施形態では、トリプトファンと置換されたトリプトファンの個々のエナンチオマー

50

は、エナンチオ選択的に調製される (Ma et al, J. Med. Chem., 2001, 44, p4525 and Pavlov et al, J. Org. Chem., 2011, 76, p6116 と本明細書に引用される文献を参照)。化合物は、例えば、March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and Sons, Inc に記載されるような標準的な有機化学技術を使用して調製される。溶媒、反応温度、反応時間の変化、および様々な化学試薬や他の反応条件などの本明細書に記載される合成形質転換の代替的な反応条件が用いられることもある。出発物質は商用源から入手可能である。

【0267】

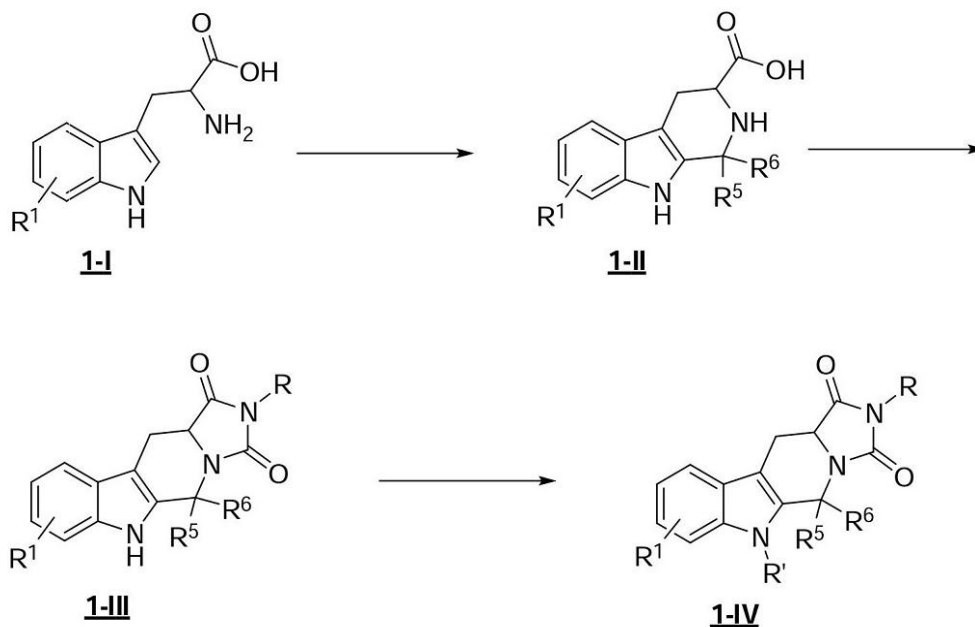
10

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は模式図 1 に概説されるように調製される。

【0268】

【化 43】

模式図 1



20

30

【0269】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物の調製は適切に置換されたトリプトファン 1-I から始まる。いくつかの実施形態では、トリプトリン (tryptoline) アナログ 1-II は、ホルムアルデヒド ($R^5 = R^6 = H$; 模式図 1) による 1-I の Pictet-Spengler 反応によって調製される。アルデヒドまたはケトンを用いて、置換されたトリプトリン誘導体 (R^5 と R^6 は H および / またはアルキルである) が調製される。いくつかの実施形態では、1-II のアミノ酸を、トリホスゲンのある状態でアミン $R-NH_2$ (R は本明細書に記載されるような -L² - B - L³ - Q である) と結合させ、その後、DMSO などの溶媒中で加熱することで、1-III を得た。いくつかの実施形態では、インドール NH は、例えば、Cs₂CO₃ や DMF などの溶媒中のアルキル化剤を用いた 1-III の処置によりアルキル化された。いくつかのさらなる実施形態では、結果として生じた N-アルキル化アナログ (1-IV) を、標準的な化学形質転換を用いてさらに修飾される。このルートを使用して合成されたラセミ化合物を、標準的な手順を用いて、例えば、キラル相 HPLC を駆使して、対応するエナンチオマーへ分解することもある。

40

【0270】

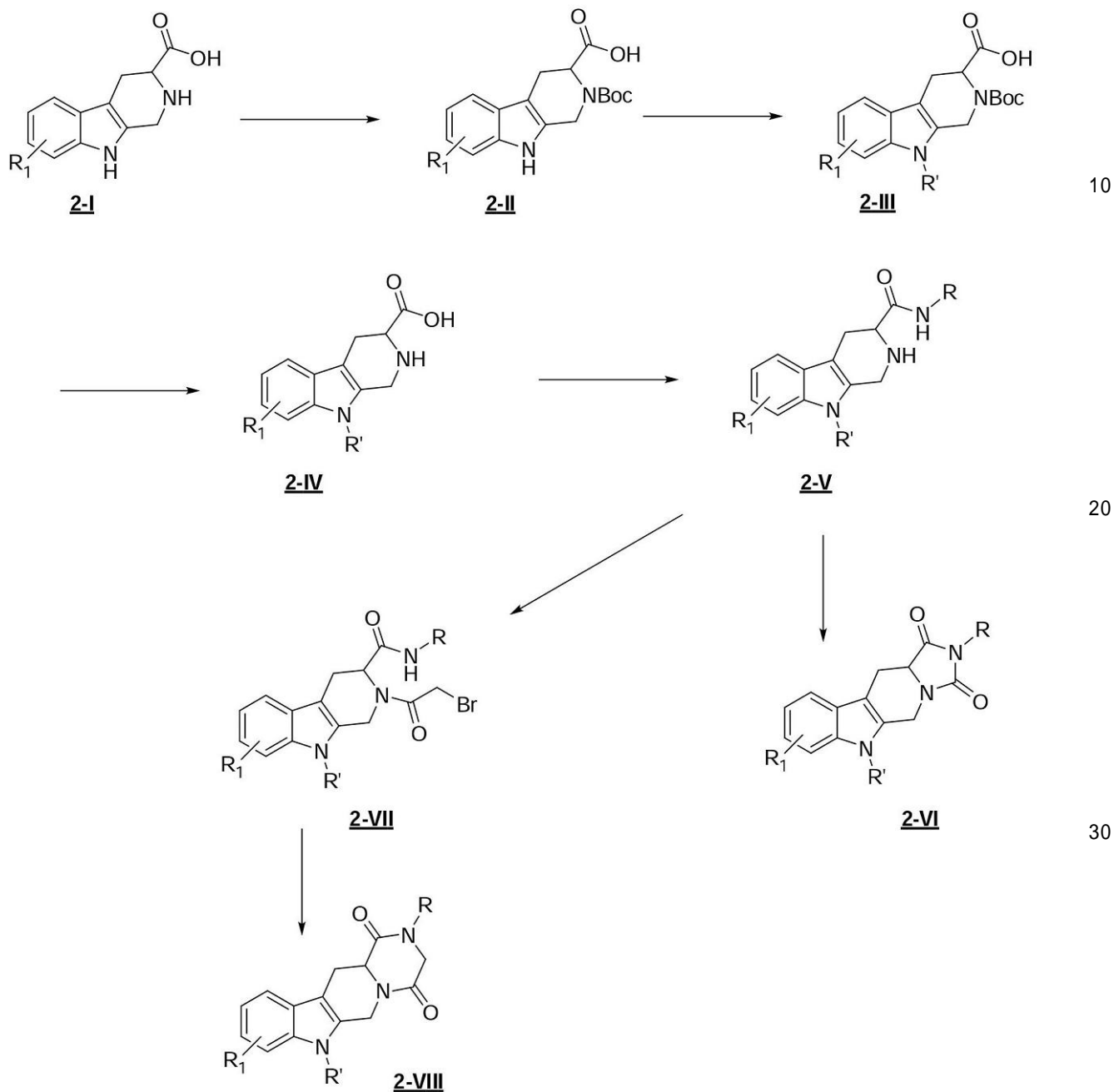
本明細書に記載される化合物の調製に対する代替的なルートが模式図 2 で示される。

50

【 0 2 7 1 】

【 化 4 4 】

模式図 2



【 0 2 7 2 】

いくつかの実施形態では、三環系トリプトリン 2 - I の塩基性窒素は、標準条件下で Boc₂O を使用して、N - Boc 誘導体 2 - II として保護される。いくつかの実施形態では、2 - III を得るための 2 - II のインドール N - H のアルキル化は、模式図 1 について記載された手順を使用して達成される。酸性条件（例えば TFA を用いる）下の脱保護は 2 - IV をもたらす。この配列により、キラル中心のラセミ化が大幅に減少した光学活性なトリプトファンから始まる置換されたトリプトファン誘導体 2 - IV の非対称性の調製が可能となる。いくつかの実施形態では、化合物 2 - IV は、1 つの工程において、模式図 1 について記載されているような 2 - VI へ変換される。他のいくつかの実施形態では、化合物 2 - IV は、2 つの工程においてアミン R - NH₂（2 - V を与える）を含むアミド結合形成からなる 2 - VI へ変換され、その後、トリホスゲンの存在下で環化されて 2 - VI が得られる。いくつかの実施形態では、一般的な構造 2 - VII の 6 員

40

50

環アナログは、THFなどの溶媒中のEt₃Nなどの塩基の存在下でプロモアセチル臭化物を用いる処置によって2-Vから合成される。いくつかの実施形態では、結果として生じるプロモ含有化合物2-VIIは分子内の環化を経て2-VIIIを与える。

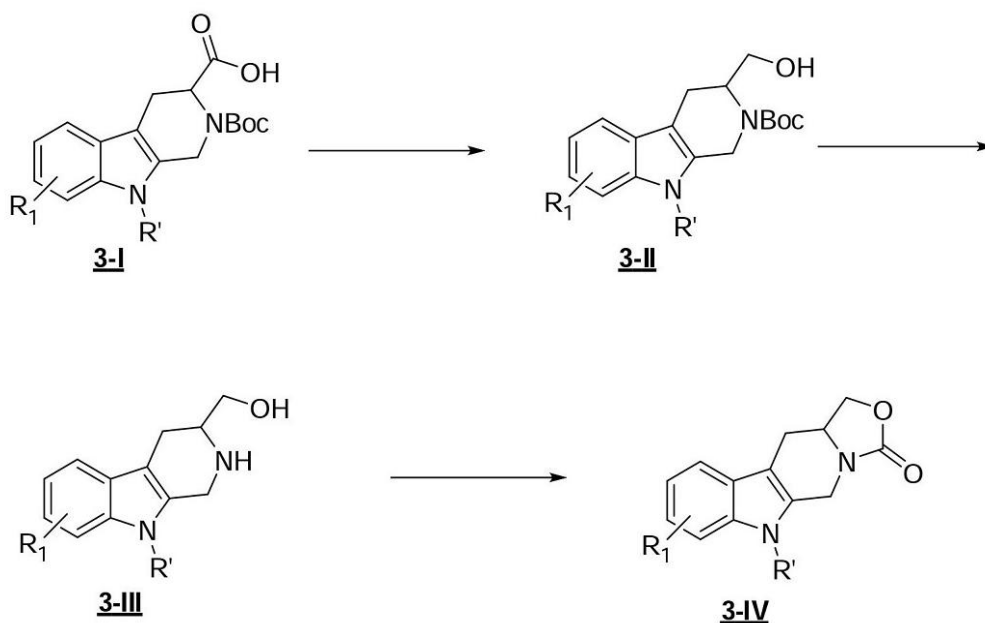
【0273】

模式図3は、3-IVのようなオキサゾリジノン環を含有する四環系のアナログを記載している。

【0274】

【化45】

模式図3



10

20

30

【0275】

いくつかの実施形態において、3-1から始めて、例えば、THF中のBH₃を使用するトリプトリン3-1の酸性基の化学選択的な還元により、アルコール3-IIをもたらす。例えばTFAを用いるBocアミンの脱保護により3-IIIがもたらされ、これはその後、CDIとEt₃Nなどの塩基の存在下で環化されて、3-IVが得られることもある。

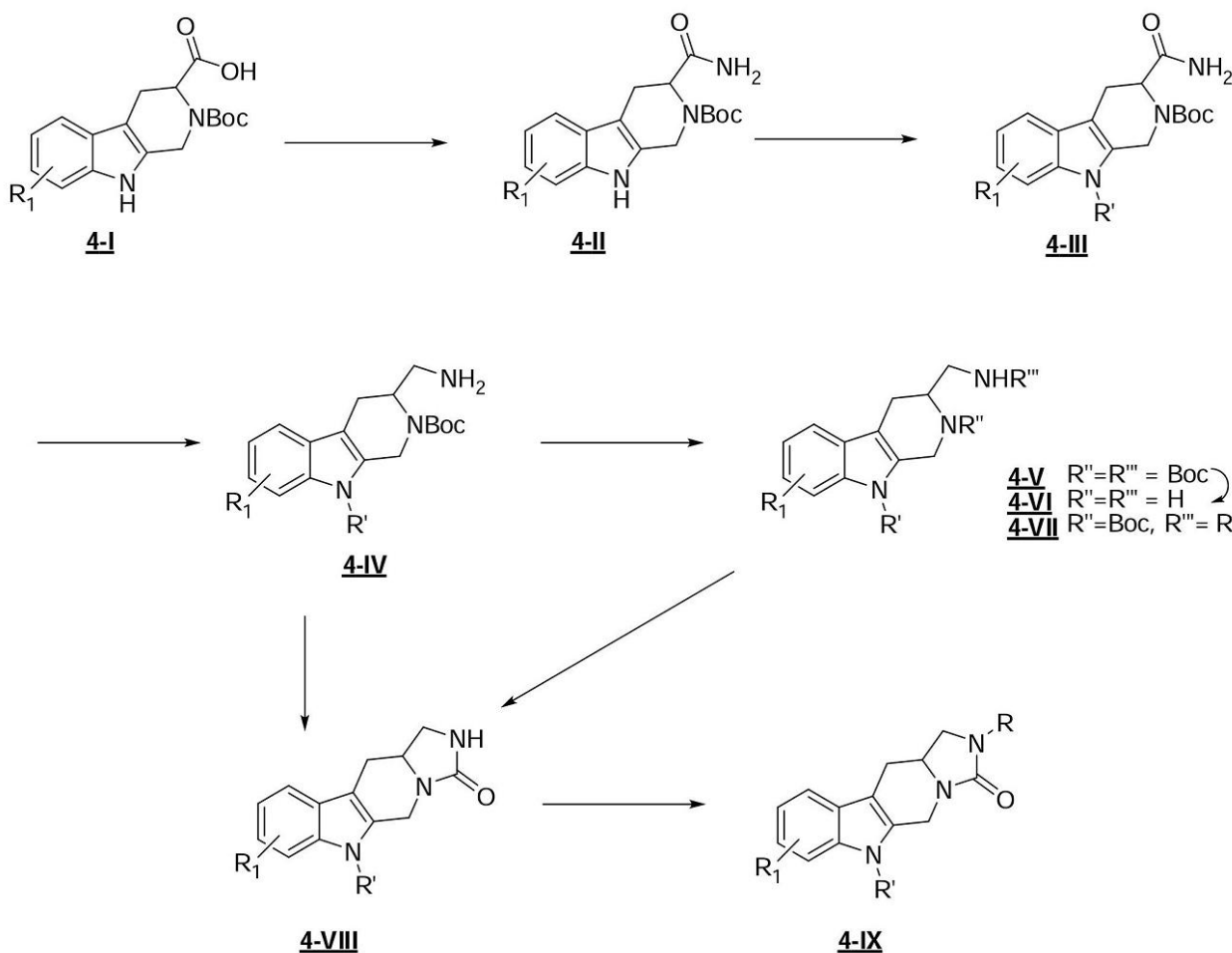
【0276】

4-VIIや4-IXのような環状の尿素環を含有する四環系のアナログを調製するルートが模式図4に記載されている。

【0277】

【化 4 6】

模式図 4



10

20

30

40

【0278】

いくつかの実施形態では、N-Boc誘導体4-Iの酸は、例えば、THFのような適切な溶媒中でEDCI、HOBT、およびNH₄Clを用いて、一級アミド4-IIに変換される。模式図1について記載されるようなN-アルキル化は4-IIIをもたらす。いくつかの実施形態では、N-アルキル化が一級アミド形成に先行するように、反応の順序は逆にされる。THF中でBH₃・DMSを使用する一級アミドの還元により、一級アミン4-IVが得られ、環化はその後、非置換型のオキサゾリジノン4-VIIをもたらす。代替的に、4-IVのBoc基は酸性条件下で取り除かれて4-VIが得られるか、あるいは、4-IVの一級アミンはBoc保護され(4-Vをもたらす)、その後、両方のBoc基が取り除かれて4-VIが得られる。いくつかの実施形態では、4-IVによるアルデヒドの還元アミノ化を用いて、一級アミン上に置換基を導入する(4-VIIが得られる)。例えば、THF中でのCDIおよびEt₃Nを用いる4-VIの環化はテトラサイクル(tetracycle)4-VIIIをもたらす、THF中のNaHのような塩基を使用するN-アルキル化と、その後の求電子を用いる反応により、一般構造4-IXの化合物を得る。代替的な手順はBoc基を除去するために酸性条件下で脱保護可能な中間体4-VIIを含み、ジアミンは上記のようにCDIで環化し、4-IXが得られる。

【0279】

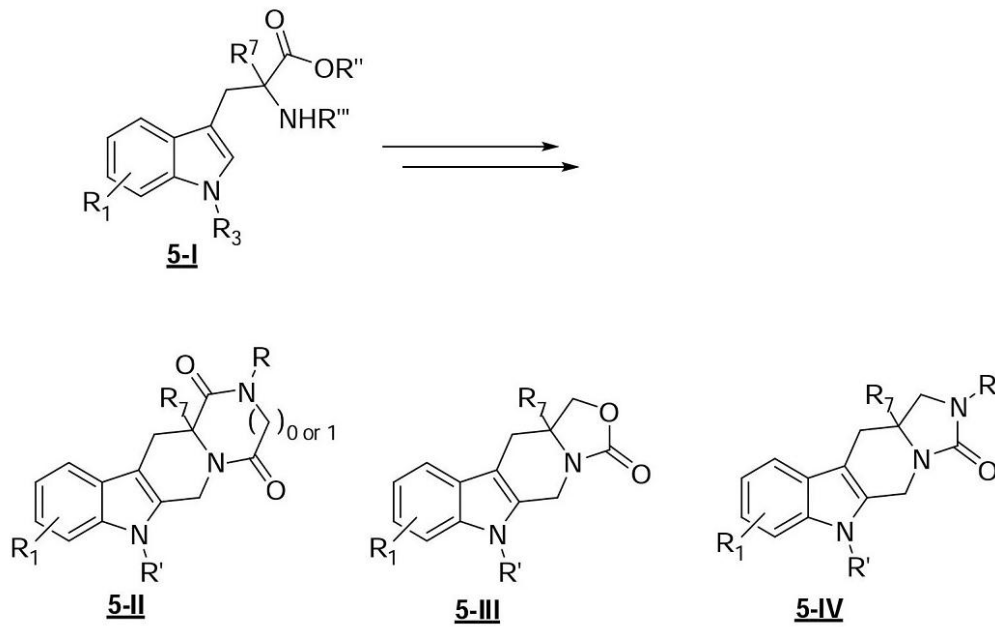
いくつかの実施形態では、化合物5-Iのような置換されたトリプトファンは本明細書に記載される化合物を調製するために使用される。

【0280】

50

【化 4 7】

模式図 5



10

20

【0281】

5 - I のような化合物を得るためにアミノ酸に置換基 を導入する手順が記載されてきた (模式図 5 ; 例えば、Schirlin et al , J . Med . Chem . , 1988 , 31 , p30 and Zembower et al J . Med . Chem . , 1993 , 36 , p305 を参照) 。上記の模式図 1 - 4 に記載される化学作用を用いて、5 - II、5 - III、および 5 - IV などの化合物が合成されることもある。

【0282】

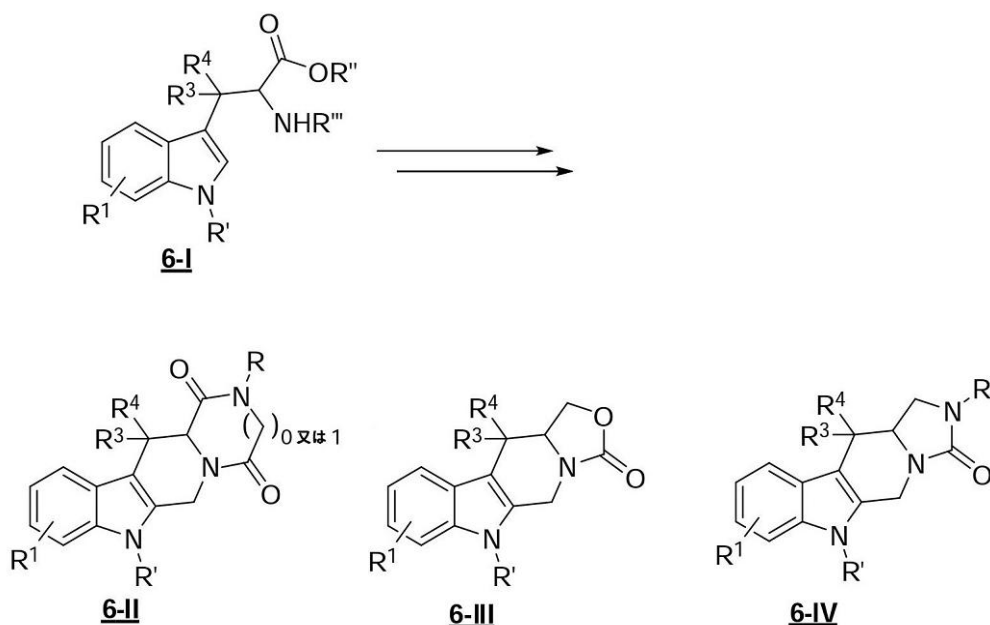
いくつかの実施形態では、化合物 6 - I のような置換されたトリプトファンを用いて、本明細書に記載される化合物を調製する。

30

【0283】

【化 4 8】

模式図 6



10

20

【0284】

ベンジル位に置換基を含むトリプトファン誘導体（例えば、模式図 6、6 - I）は、3 - インドール酢酸エステルまたはニトリル誘導体のアルキル化によって調製されることもある（Anderson et al, Tet Lett., 1997, 38, 317）、あるいは、これらを 3 - ヒンドールから直接調製することができる（Reddy et al, Org. Letts., 2002, 4, 695）。6 - I のような化合物を与えるアミノ酸側鎖のベンジル位で置換基を導入する手順が記載されている（X = OH；例えば、Crich and Banerjee, J. Org. Chem., 2006, 71, p7106を参照）。上記の模式図 1 - 4 に記載される化学作用を用いて、6 - II、6 - III、および 6 - IV のような化合物が合成されることがある。置換基 R³ が OH であるとき、これを酸化してカルボニルを生成することができ、その後、例えば、アルキルリチウムまたはグリニャール試薬とさらに反応させて、第 3 級アルコール（R³ = OH；R⁴ = アルキル）を導入することができる。

30

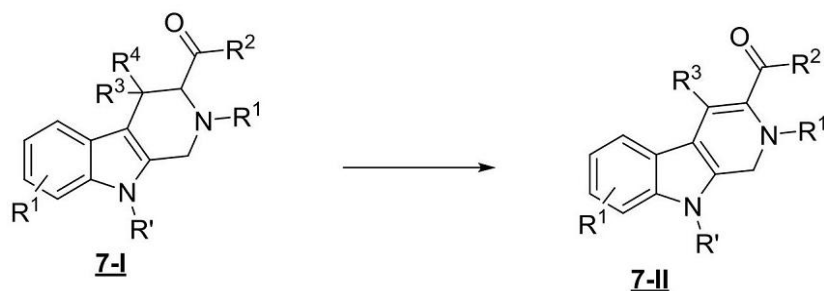
【0285】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物の合成は、模式図 7 に概説された工程を含む。

【0286】

【化 4 9】

模式図 7



40

【0287】

いくつかの実施形態では、テトラヒドロ - b - カルボリン誘導体 7 - I の二重結合の導

50

入は、例えば、二酸化セレンを使用する酸化によって達成され、一般構造 7 - I I (模式図 7 ; c . f . G a t t a , J . H e t e r o c y c l i c C h e m . , 1 9 8 7 , 2 4 , p 1 1 8 3) の化合物が得られる。この形質転換を達成する代替的な方法は、ヒドロキシル誘導体 ($R^3 = OH$) の脱水、またはベンジルの臭素化 ($R^3 = Br$ を与える) とその後の DBU などの塩基を使用する除去を含む。

【0288】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、実施例で概説されるように合成される。

【0289】

特定の化学用語

別段の定めのない限り、本出願で使用される以下の用語は以下に与えられる定義を有する。用語「含む (including)」に加えて、「含む (include)」、「含む (includes)」、および「含んだ (included)」などの他の形態の使用は、限定的なものではない。

【0290】

本明細書で使用される段落の表題は、組織化する目的のみのためで、記載された主題を制限すると解釈されるものではない。

【0291】

本明細書で使用されるように、 $C_1 - C_x$ は $C_1 - C_2$ 、 $C_1 - C_3 \dots C_1 - C_x$ を含む。ほんの一例として、「 $C_1 - C_4$ 」として指定された基は、その部分に 1 乃至 4 の炭素原子があることを示す (すなわち、基は、1 つの炭素原子、2 つの炭素原子、3 つの炭素原子、または 4 つの炭素原子を含有する)。したがって、ほんの一例として、「 $C_1 - C_4$ アルキル」は、アルキル基に 1 乃至 4 の炭素原子があることを示す (すなわち、アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソ - プロピル、*n* - ブチル、イソ - ブチル、*sec* - ブチル、および *t* - ブチルから選択される)。

【0292】

「アルキル」基は脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基は分枝鎖または直鎖である。いくつかの実施形態では、「アルキル」基は、1 乃至 10 の炭素原子を有し、すなわち、 $C_1 - C_{10}$ アルキルである。「1 乃至 10」などの数の範囲は、本明細書で出てくるときは常に、所定の範囲内の各整数を指す；例えば、「1 乃至 10 の炭素原子」は、アルキル基が、1 つの炭素原子、2 つの炭素原子、3 つの炭素原子などから最大で 10 の炭素原子までからなることを意味するが、本定義はさらに、数の範囲が指定されていない用語「アルキル」の出現も包含するものである。いくつかの実施形態では、アルキルは $C_1 - C_6$ アルキルである。1 つの態様では、アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソ - プロピル、*n* - ブチル、イソ - ブチル、*sec* - ブチル、または *t* - ブチルである。典型的なアルキル基としては、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec* - ブチル、三級ブチル、ペンチル、ネオペンチル、またはヘキシルが挙げられる。

【0293】

「アルキレン」基は二価アルキルラジカルを指す。上記の一価アルキル基のいずれかがアルキルからの第 2 の水素原子の除去によるアルキレンであってもよい。いくつかの実施形態では、アルキレンは $C_1 - C_6$ アルキレンである。他の実施形態では、アルキレンは $C_1 - C_4$ アルキレンである。典型的なアルキレン基は、限定されないが、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ などを含む。

【0294】

「ジウテロアルキル」は、アルキルの 1 つ以上の水素原子が重水素と取り替えられたアルキル基を指す。

【0295】

10

20

30

40

50

用語「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素炭素二重結合が存在するアルキル基の一種を指す。1つの実施形態では、アルケニル基は式 $-C(R)=CR_2$ を有し、Rは同じこともあれば異なることもあるアルケニル群の残りの部分を指す。いくつかの実施形態では、RはHまたはアルキルである。アルケニル群の非限定的な例としては、 $-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 、 $-C(CH_3)=CHCH_3$ 、および $-CH_2CH=CH_2$ を含んでいる。

【0296】

用語「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素炭素三重結合が存在するアルキル基の一種を指す。1つの実施形態では、アルケニル基は式 $-C\equiv CR$ を有し、Rはアルキニル群の残りの部分を指す。いくつかの実施形態では、RはHまたはアルキルである。アルキニル基の非限定的な例としては、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCH_3$ 、 $-C\equiv CCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C\equiv CH$ が挙げられる。

10

【0297】

「アルコキシ」基は、アルキルが本明細書で定義される通りである(アルキル)O-基を指す。

【0298】

用語「アルキルアミン」は、xが0でありyが2であるか、あるいはxが1でありyが1であるか、あるいはxが2でありyが0である場合の、 $-N(アルキル)_xH_y$ 基を指す。

【0299】

用語「芳香族」は、 $4n+2$ 電子を含む非局在化電子系を有する平面環を指し、nは整数である。用語「芳香族」は、炭素環式アリール(「アリール」、例えば、フェニル)と複素環式アリール(または「ヘテロアリール」または「複素環式芳香族」)基(例えばピリジン)の両方を含んでいる。この用語は単環式または縮合環の多環式(つまり、隣接する炭素原子対を共有する環)基を含んでいる。

20

【0300】

用語「炭素環式」または「炭素環」とは、環の骨格を形成する原子がすべて炭素原子である環または環系を指す。したがって、該用語は、環骨格が炭素とは異なる少なくとも1つの原子を含有している「複素環式」または「複素環」と、炭素環式とを区別している。いくつかの実施形態では、二環式の炭素環の2つの環の少なくとも1つは、芳香族である。いくつかの実施形態では、二環式の炭素環の両方の環は、芳香族である。

30

【0301】

本明細書で使用されるように、用語「アリール」は、環を形成する原子の各々が炭素原子である芳香族環を指す。1つの態様では、アリールは、フェニルまたはナフチルである。いくつかの実施形態では、アリールはフェニルである。いくつかの実施形態では、アリールは C_6-C_{10} アリールである。構造によっては、アリール基はモノラジカルまたはジラジカル(つまり、アリーレン基)である。

【0302】

用語「シクロアルキル」は、単環式または多環式の脂肪族の非芳香族ラジカルを指し、環(つまり骨格原子)を形成する原子の各々は炭素原子である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、スピロ環状化合物または架橋化合物である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、随意に芳香環で縮合され、付着点は、芳香環炭素原子ではない炭素にある。シクロアルキル基は、3~10の環状原子を有する基を含む。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、スピロ[2.2]ペンチル、ノルボルニル、およびビスシクロ(bicyclic)[1.1.1]ペンチルから選択される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、 C_3-C_{10} シクロアルキルである。

40

【0303】

用語「ハロ」あるいは代替的に「ハロゲン」または「ハロゲン化物」は、フルオロ、ク

50

ロロ、プロモ、またはヨードを意味する。いくつかの実施形態では、ハロはフルオロ、クロロ、またはプロモである。

【0304】

用語「フルオロアルキル」は、1つ以上の水素原子がフッ素原子と取り替えられたアルキルを指す。1つの態様では、フルオロアルキルは $C_1 - C_6$ フルオロアルキルである。

【0305】

用語「ヘテロアルキル」は、アルキルの1つ以上の骨格原子が炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素（例えば、 $-NH-$ 、 $-N$ （アルキル） $-$ 、硫黄、またはその組み合わせ）から選択されるアルキル基を指す。ヘテロアルキルはヘテロアルキルの炭素原子で分子の残りに付けられる。1つの態様では、ヘテロアルキルは $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルである。

10

【0306】

用語「複素環」または「複素環式」は、環中に1～4つのヘテロ原子を含む複素環式芳香族環（ヘテロアリアルとしても知られている）とヘテロシクロアルキル環（複素脂環式基としても知られている）を指し、環の各ヘテロ原子は、O、S、およびNから選択され、各複素環基はその環系に3～10の原子を有し、ただし、どんな環も2つの隣接するOまたはSの原子を含んでいないという条件とする。非芳香族複素環基（ヘテロシクロアルキルとしても知られる）は、その環系に3乃至10の原子を有する環を含み、芳香族複素環基は、その環系に5乃至10の原子を有する環を含む。複素環式基は、ベンゾ融合した環系を含む。非芳香族複素環基の例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリジノニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ペリリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオキサニル、ペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモペリリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、ピロリン（pyrrolin）-2-イル、ピロリン（pyrrolin）-3-イル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、3H-インドリル、インドリン-2-オニル（onyl）、イソインドリン-1-オニル、イソインドリン-1,3-ジオニル、3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オニル、3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オニル、イソインドリン-1,3-ジチオニル、ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オニル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オニル、およびベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オニル、およびキノリジニルである。芳香族複素環式基の例は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、およびフロピリジニルである。前述の基は、可能であれば、C付加（またはC結合）されるか、あるいはN付加される。例えば、ピロールに由来する基は、ピロール-1-イル（N付加）またはピロール-3-イル（C付加）を含む。さらに、イミダゾールに由来する基は、イミダゾール-1-イルまたはイミダゾール-3-イル（両方ともN付加）またはイミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イルまたはイミダゾール-5-イル（すべてC付加）を含む。複素環式基は、ベンゾ融合した環系を含む。非芳香族複素環は、1つまたは2つのオキソ（=O）部分と随意に置換され、ピロリジン-2-オンなどである。いくつかの実施形態では、二環式の複素環の2つの環の少なくとも1つは芳香族である。

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、二環式の複素環の両方の環は芳香族である。

【0307】

「ヘテロアリアル」または代替的に「複素環式芳香族」との用語は、窒素、酸素、および硫黄から選択される1つ以上の環ヘテロ原子を含むアリアル基を指す。ヘテロアリアル基の実例となる例は、単環式のヘテロアリアルと二環式のヘテロアリアルを含む。単環式のヘテロアリアルは、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、およびフラザニルを含む。単環式のヘテロアリアルは、インドリジン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インダゾール、ベンゾイミダゾール、プリン、キノリジン、キノリン、イソキノリン、シノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、1,8-ナフチリジン、およびプテリジンを含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは環に0-4のN原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは環に1-4のN原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは環に0-4のN原子、0-1のO原子、および0-1のS原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは環に1-4のN原子、0-1のO原子、および0-1のS原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルはC₁-C₉ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、単環式のヘテロアリアルはC₁-C₅ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、単環式のヘテロアリアルは5-員または6-員のヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、二環式のヘテロアリアルはC₆-C₉ヘテロアリアルである。

10

20

【0308】

「ヘテロシクロアルキル」または「複素脂環式」基は、窒素、酸素、および硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含むシクロアルキル基を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルはアリアルまたはヘテロアリアルで縮合される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、オキサゾリジノニル、ピロリジニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジン-2-オニル、ピロリジン-2,5-ジチオニル、ピロリジン-2,5-ジオニル、ピロリジノニル、イミダゾリジニル、イミダゾリジン-2-オニル、またはチアゾリジン-2-オニルである。ヘテロ脂環式との用語は、限定されないが、単糖類、二糖類、および少糖類を含む、炭水化物の環状形態もすべて含んでいる。1つの態様では、ヘテロシクロアルキルはC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキルである。別の態様では、ヘテロシクロアルキルはC₄-C₁₀ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは環に0-2Nの原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは環に0-2Nの原子、0-2のO原子、および0-1のS原子を含有する。

30

【0309】

用語「結合」または「単結合」とは、結合によって連結された原子がより大きな下部構造の一部であると考えられる際の2つの原子、または2つの部分間の化学結合を指す。1つの態様では、本明細書に記載される基が単結合であるときに、参照された基は存在せず、それによって、残りの特定された基の間での単結合の形成が可能になる。

40

【0310】

用語「部分」は、ある分子の特定のセグメントまたは官能基を指す。化学的部分は、分子に埋め込まれたまたは付加された化学物質と認識されることが多い。

【0311】

「随意に置換された」または「置換された」との用語は、参照される基が、ハロゲン、-CN、-NH₂、-NH(アルキル)、-N(アルキル)₂、-OH、-CO₂H、-CO₂アルキル、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(アルキル)、-C(=O)N(アルキル)₂、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NH(アルキル)、-S(=O)₂N(アルキル)₂、アルキル、シクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロアルキル

50

、アルコキシ、フルオロアルコキシ、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、およびアリールスルホンから個々におよび独立して選択される1つ以上の追加の基で随意に置換されることを意味する。他のいくつかの実施形態では、随意の置換基は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-S(=O)_2N(C_1-C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $C_1-C_4 \text{ アルキル}$ 、 $C_3-C_6 \text{ シクロアルキル}$ 、 $C_1-C_4 \text{ フルオロアルキル}$ 、 $C_1-C_4 \text{ ヘテロアルキル}$ 、 $C_1-C_4 \text{ アルコキシ}$ 、 $C_1-C_4 \text{ フルオロアルコキシ}$ 、 $-SC_1-C_4 \text{ アルキル}$ 、 $-S(=O)C_1-C_4 \text{ アルキル}$ 、および $-S(=O)_2C_1-C_4 \text{ アルキル}$ から独立して選択される。いくつかの実施形態では、随意の置換基は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、および $-OCF_3$ から独立して選択される。いくつかの実施形態では、置換された基は、前述の基の1つまたは2つで置換される。いくつかの実施形態では、脂肪族炭素原子（非環式または環式）上の随意の置換基は、オキソ（ $=O$ ）を含む。

10

【0312】

本明細書で使用されるように、製剤、組成物、または成分に関して「許容可能な」との用語は、処置されている被検体の一般的な健康に対する持続的な有害な影響を有していないことを意味する。

20

【0313】

用語「修飾する」とは、本明細書で使用されるように、ほんの一例として、標的の活性を増強すること、標的の活性を阻害すること、標的の活性を制限すること、または、標的の活性を拡張することを含む、標的の活性を変更するために、標的と直接または間接に相互作用することを意味する。

【0314】

本明細書で使用されるように、用語「修飾物質」は、標的と直接または間接に相互作用する分子を指す。相互作用は、限定されないが、アゴニスト、部分アゴニスト、インバーサアゴニスト、アンタゴニスト、分解剤（*degrader*）、またはそれらの組み合わせの相互作用を含む。いくつかの実施形態では、修飾物質はアンタゴニストである。いくつかの実施形態では、修飾物質は分解剤である。

30

【0315】

用語「投与する」、「投与すること」、「投与」などは、本明細書で使用されるように、生物学的作用の所望の部位への化合物または組成物の送達を可能にするために使用され得る方法を指す。これらの方法は、限定されないが、経口経路、十二指腸内経路、非経口注入（静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、血管内、または点滴を含む）、局所投与、および直腸投与を含む。当業者は、本明細書に記載される化合物および方法を用いて使用され得る投与技術に精通している。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物および組成物は、経口で投与される。

40

【0316】

用語「同時投与」などは、本明細書で使用されるように、一人の患者への選択された治療剤の投与を包含することを意味しており、同じまたは異なる投与経路によって、あるいは同じまたは異なる時間に薬剤が投与される処置レジメンを含むことを目的としている。

【0317】

「有効な量」、「治療上有効な量」という用語は、本明細書で使用されるように、処置されている疾患または疾病の症状の1つ以上をある程度まで軽減する、投与されている十分な量の薬剤または化合物を指す。結果は、疾患の徴候、症状、または原因の減少および/または緩和、あるいは生体系の他の所望の変化を含む。例えば、治療用途のための「有効な量」は、疾患症状の臨床的に有意な減少をもたらすのに必要とされる、本明細書に開

50

示されるような化合物を含む組成物の量である。個々のケースでの適切な「有効な」量は、用量漸増試験などの技術を使用して随意に決定される。

【0318】

用語「増強する」または「増強すること」とは、本明細書で使用されるように、効能または継続時間のいずれかにおいて、所望の効果を増加または延長することを意味する。従って、治療薬の効果を増強することに関して、用語「増強すること」は、効力または持続時間のいずれかで、系に対する他の治療薬の効果を増加または延長する能力を指す。「増強させる有効な量」は、本明細書で使用されるように、所望の系において別の治療薬の効果を増強するのに十分な量を指す。

【0319】

用語「製薬の組み合わせ」とは、本明細書で使用されるように、1つを超える活性成分の混合または組み合わせに起因する生成物を意味し、活性成分の固定されたまたは固定されていない組み合わせを含んでいる。用語「固定された組み合わせ」は、有効成分、例えば、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および助剤が、単一の実体または用量の形態で同時に患者に両方とも投与されることを意味する。用語「固定されていない組み合わせ」は、有効成分、例えば、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および助剤が、特定の介在する時間制限なく、同時に、同時発生的に、また連続して、別々の実体として患者に投与されることを意味し、こうした投与は、患者の身体に有効レベルの2つの化合物を提供する。後者の用語はカクテル療法、例えば、3以上の活性成分の投与にも当てはまる。

【0320】

「キット」および「製品」との用語は同義語として使用される。

【0321】

「被検体」または「患者」との用語は哺乳動物を包含する。哺乳動物の例は、限定されないが、哺乳動物のクラスの任意のメンバーを含んでいる：ヒト、チンパンジーのようなヒト以外の霊長類、および他の類人猿並びにサル類；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜；ウサギ、イヌ、およびネコなどの飼育動物；ラット、マウスおよびモルモットなどの、げっ歯類を含む実験動物を含む。1つの態様では、哺乳動物はヒトである。

【0322】

用語は「処置する」、「処置すること」、または「処置」は、本明細書で使用されるように、疾患または疾病の少なくとも1つの症状を緩和するか、軽減するか、または改善すること、さらなる症状を防ぐこと、疾患または疾病を阻害すること、例えば、疾患または疾病の発症を妨げること、疾患または疾病を軽減すること、疾患または疾病の退行を引き起こすこと、疾患または疾病によって引き起こされる状態を軽減すること、あるいは疾患または疾病の症状を予防的におよび/または治療的に止めることを含む。

【0323】

医薬組成物

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、医薬組成物へ処方される。医薬組成物は、薬学的に使用される調製物への活性化合物の処理を促進する1つ以上の薬学的に許容可能な不活性成分を使用して、従来の方法で製剤される。適切な製剤は、選択される投与の経路に依存する。本明細書に記載される医薬組成物の要約は、例えば：The Science and Practice of Pharmacy, Ninth Edition (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; および Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Sev

10

20

30

40

50

enth Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999) (Lippincott Williams & Wilkins 1999) で見ることができ、これらの文献は、開示のために引用することで本明細書に組み込まれる。

【0324】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、医薬組成物中で、単独で、あるいは、薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤と組み合わせて投与される。本明細書に記載される化合物および組成物の投与は、作用部位への化合物の送達を可能にする方法によって達成され得る。こうした方法は、限定されないが、腸内経路（経口、胃、または十二指腸の栄養管、肛門坐剤、および直腸浣腸を含む）、非経口経路（動脈内、心臓内、皮内、十二指腸内、髄内、筋肉内、骨内、腹腔内、鞘内、血管内、静脈内、硝子体内、硬膜外および皮下を含む、注射または注入）、吸入、経皮、経粘膜、舌下、頬側、および局所（上皮、皮膚、浣腸、点眼、点耳、鼻腔内、膣を含む）の投与を介した送達を含むが、最も適切な経路は、例えばレシピエントの疾患および障害に依存することもある。ほんの一例として、本明細書に記載される化合物は、例えば、手術中の局所注入、クリーム剤または軟膏剤などの局所適用、注射、カテーテル、または移植によって、処置を必要としている領域へと局所的に投与され得る。投与は病変組織または臓器の部位での直接注射によるものでもあり得る。

10

【0325】

いくつかの実施形態では、経口投与に適した医薬組成物は、所定量の活性成分を各々含むカプセル剤、カシェ剤、または錠剤などの別々の単位として；粉末または顆粒として；水性液または非水性の液体中の溶液または懸濁液として；あるいは、水中油型エマルジョンまたは油液中の油中水型エマルジョンとして示される。いくつかの実施形態では、有効成分は、巨塊剤（bolus）、舐剤あるいはペースト剤として提供される。

20

【0326】

経口で 사용할 ことができる医薬組成物は、錠剤、ゼラチンで作られた押し出し型のカプセル剤、同様に、ゼラチンで作られた密閉カプセル剤、および、グリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤を含む。錠剤は、随意に1つ以上の副成分とともに、圧縮または成形によって作られてもよい。圧縮錠剤は、随意に結合剤、不活性希釈剤、平滑剤、表面活性剤または分散剤と混合して、粉末または顆粒などの自由流動形態で有効成分を適切な機械で圧縮することによって調製され得る。湿製錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を適切な機械で成形することによって作られ得る。いくつかの実施形態では、錠剤はコーティングされるかスコア化され、製剤されることで、その中の有効成分の遅延放出または制御放出をもたらす。経口投与のためのすべての製剤はこうした投与に適した量でなければならない。押し出し型のカプセル剤は、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、および/または滑石またはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、および随意に安定化剤と組み合わせて活性成分を含むことができる。ソフトカプセル剤において、活性化化合物は、脂肪油、流動パラフィン、または液体のポリエチレングリコールなどの、適切な液体中に溶解または懸濁され得る。いくつかの実施形態では、安定剤が加えられる。糖衣錠コアは適切なコーティングと共に提供される。この目的のために、濃縮した糖溶液が使用されてもよく、これは随意に、アラビアゴム、滑石、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ラッカー溶液、および適切な有機溶媒または溶媒混合液を含有し得る。染料または色素は、識別のために、または活性化化合物の投与量の様々な組み合わせを特徴付けるために、錠剤またはドラゼーコーティングに加えられ得る。

30

40

【0327】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は注入によって、例えば、ボーラス注入または持続注入によって、非経口投与のために処方される。注入のための製剤は、追加の保存剤とともに、単位剤形で、例えば、アンプルまたは複数回投与用容器で提供されてもよい。組成物は、油性または水性のビヒクル中で懸濁液、溶液、またはエマルジョンなどの形態をとってもよく、懸濁化剤、安定化剤、および/または分散剤などの調合剤を含有し得る。

50

組成物は、単位投与用また複数回投与用の容器、例えば密封したアンプルおよびバイアル中に提供されてもよく、使用の直前に、粉末形態で、あるいは無菌の液体担体、例えば、生理食塩水または発熱性物質除去蒸留水の付加のみを必要とする冷凍乾燥（凍結乾燥）状態で保存され得る。即時の注射液および懸濁液は、以前に記載された種類の無菌の粉末、顆粒、および錠剤から調製されてよい。

【0328】

非経口投与用の医薬組成物は、製剤を所望のレシピエントの血液と等張にする抗酸化剤、緩衝液、静菌薬、および溶質を含み得る活性化合物の水性および非水性（油）の無菌の注入溶液；および、懸濁化剤および増粘剤を含み得る水性および非水性の無菌の懸濁液を含む。適切な親油性溶媒またはビヒクルは、ごま油などの脂肪油、オレイン酸エチルまたはトリグリセリドなどの合成の脂肪酸エステル、またはリポソームを含む。水性の注射懸濁液は、カルボキシルメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランなどの、懸濁液の粘度を増加させる物質を含み得る。随意に、懸濁液は、高濃度の溶液の調製を可能にするために化合物の溶解度を増加させる適切な安定剤または薬剤も含んでもよい。

10

【0329】

医薬組成物はデポー製剤として処方されてもよい。そのような長時間作用型の製剤は、移植によって（例えば皮下または筋肉内）または筋肉内注射によって投与されてもよい。したがって、例えば、化合物は、適切な高分子材料または疎水性材料（例えば、許容可能な油中のエマルジョンとして）またはイオン交換樹脂で、あるいは難溶性誘導体として、例えば、難溶性塩として製剤されてもよい。

20

【0330】

頬側または舌下の投与については、組成物は、錠剤、ロゼンジ、パステル剤、または従来の方法で処方されたゲル剤の形態をとることがある。そのような組成物は、スクロースおよびアカシアまたはトラガントなどの香味をつけた（*flavored*）主成分中の有効成分を含み得る。

【0331】

医薬組成物は、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコール、または他のグリセリドのような従来の坐剤基剤を含む、坐剤または保持浣腸剤などの直腸用組成物で処方されてもよい。

30

【0332】

医薬組成物は、非全身性の投与によって局所的に投与されてもよい。これは、外部の表皮または頬腔への本発明の化合物の投与およびそのような化合物の耳、目、および鼻への滴下を含み、その結果、化合物は、血流に著しく入ることはない。対照的に、全身投与とは経口、静脈内、腹腔内、および筋肉内の投与を指す。

【0333】

局所投与に適した医薬組成物は、ゲル剤、リニメント剤、ローション剤、クリーム剤、軟膏剤、またはペースト剤、および目、耳、または鼻への投与に適した液滴などの、皮膚を通して炎症の部位へ浸透するのに適した液体または半液状の製剤を含む。有効成分は、局所投与のために製剤の0.001%乃至10%重量w/w、例えば、1%乃至2重量%を含み得る。

40

【0334】

吸入による投与用医薬組成物は、注入器、噴霧器、加圧されたバック、またはエアゾールスプレーを送達する他の便利な手段から、都合よく送達される。加圧されたバックは、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の適切な気体などの、適切な噴霧剤（*propellant*）を含み得る。加圧されたエアロゾルの場合、投与単位は、測定された量を送達するための弁を提供することによって決定されてもよい。代替的に、吸入または通気による投与のために、製剤は、乾燥粉組成物、例えば、化合物の粉末混合物、およびラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤の形態をとってもよい。粉末組成物は、粉末が吸入器または注

50

入器を用いて投与され得る単位剤形、例えば、カプセル剤、カートリッジ、ゼラチン、またはプリスターパックで提供され得る。

【0335】

とりわけ上に記載した成分に加えて、本明細書に記載される化合物および組成物は、例えば、本剤のタイプを考慮して従来の他の薬剤を含んでもよく、例えば、経口投与に適した薬剤は香味料を含んでもよい。

【0336】

投薬方法と処置レジメン

1つの実施形態では、本明細書に記載される化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩は、オートタキシン活性の阻害または減少から利益を得る哺乳動物の疾患または疾病の処置のための薬物の調製に使用される。そのような処置を必要としている哺乳動物において本明細書に記載される疾患または疾病のいずれかを処置するための方法は、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、活性代謝物、プロドラッグ、または薬学的に許容可能な溶媒和物を、治療上有効な量で哺乳動物に投与する工程を含む。

10

【0337】

ある実施形態では、本明細書に記載される化合物を含む組成物は、予防的なおよび/または治療的な処置のために投与される。特定の治療用途では、組成物は、疾患または疾病の症状の少なくとも1つを治癒するまたは少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で、疾患または疾病に既に苦しんでいる患者に投与される。この使用に有効な量は、疾患または疾病の重症度および経過、以前の治療、患者の健康状態、体重、および薬物に対する反応、並びに処置する医師の判断に依存する。治療上有効な量は、限定されないが、用量漸増および/または投与量決定の臨床試験を含む方法によって随意に決定される。

20

【0338】

予防的な用途では、本明細書に記載される化合物を含む組成物は、特定の疾患、障害、または疾病になりやすいか、さもなければそのリスクのある患者に投与される。こうした量は「予防的に有効な量または投与量」とであると定義される。この用途では、正確な量は患者の容態、体重などによって変わる。患者に使用される際、この使用のための有効な量は、疾患、障害、または疾病の重症度および経過、以前の治療、患者の健康状態および薬物に対する反応、並びに処置する医師の判断に依存する。1つの態様では、予防処置は、疾患または疾病の症状の再発を防ぐために、処置されている疾患の少なくとも1つの症状を以前に経験し、現在寛解期にある哺乳動物に、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む。

30

【0339】

患者の状態が改善しない特定の実施形態において、医者の裁量により、化合物の投与は、患者の疾患または疾病の症状を寛解させるために、あるいはさもなければ制御または制限するために、慢性的に、すなわち、患者の寿命の間中を含む長期間行われる。

【0340】

患者の状態が改善している特定の実施形態では、投与されている薬の投与量は一時的に減らされるか、あるいは特定の時間にわたって一時的に中止される（つまり「休薬期間」）。特定の実施形態では、休薬期間の長さは、ほんの一例として、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、12日、15日、20日、28日、または28日以上を含む、2日から1年の間である。休薬期間中の用量減少は、ほんの一例として、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、および100%を含む、ほんの一例として、10% - 100%である。

40

【0341】

いったん患者の状態が改善すると、必要に応じて維持量が投与される。続いて、具体的な実施形態では、投与の用量または頻度、あるいはその両方は、症状に応じて、改善された疾患、障害または疾病が保持されるレベルまで減少される。しかしながら、特定の実施

50

形態では、患者は、症状の再発で長期間にわたって間欠処置を必要とする。

【0342】

こうした量に相当する所定の薬剤の量は、特定の化合物、疾患状態とその重症度、処置を必要とする被検体または宿主の同一性（例えば、体重、性別）などの要因に依存して変わるが、それにもかかわらず、投与されている特定の薬剤、投与経路、処置されている疾病、および処置されている被検体または宿主を含む症例の周囲の特定の環境によって決定される。

【0343】

しかしながら、一般に、成人のヒトの処置のために使用される投与量は典型的には1日当たり0.01mg - 5000mgの範囲である。1つの態様では、成人のヒトの処置に利用される投与量は、1日当たり約1mg乃至約1000mgである。1つの実施形態では、所望の投与量は、単回投与で、あるいは、同時にまたは適切な間隔で投与される分割量で、例えば、1日当たり2、3、4回またはそれ以上のサブ用量として、好適に提供される。

10

【0344】

1つの実施形態では、本明細書に記載される化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩に関する一日の適切な投与量は、体重1kg当たり約0.01乃至約50mgである。いくつかの実施形態において、剤形中の有効成分の毎日の投与量は、個々の処置レジメンに関する多くの変数に基づいて、本明細書に示される範囲より少なくなるかまたは高くなる。様々な実施形態では、毎日の投与量および単位用量は、限定されないが、使用される化合物の活性、処置される疾患または疾病、投与の様式、個々の被験体の必要条件、処置されている疾患または疾病の重症度、および開業医の判断を含む、多くの変数に依存して変更される。

20

【0345】

こうした処置レジメンの毒性と治療の有効性は、限定されないがLD50とED50の測定を含む細胞培養または実験動物における標準的な製薬の手順によって決定される。毒性と治療効果との間の用量比が治療指数であり、これはLD50とED50との間の比率として表される。特定の実施形態では、細胞培養アッセイと動物研究から得られたデータは、ヒトを含む哺乳動物で使用するための治療上有効な毎日の投与量範囲および/または治療上有効な単位用量の製剤で使用される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物の毎日の投与量は、最小限の毒性のED50を含む血中濃度の範囲内にある。ある実施形態では、毎日の投与量範囲および/または単位用量は、使用される剤形および利用される投与経路に依存して、この範囲内で変動する。

30

【0346】

いくつかの実施形態では、男性の生殖組織の毒性は、適切なインビボモデル中で評価可能である。いくつかの実施形態では、男性の生殖組織の毒性は、精巣の重量および/または副睾丸の重量の任意の減少をモニタリングすることにより評価される。例えば、適切なラットのオスの生殖組織の毒性試験において、化合物(1-5)、ラセミ体(1-30)、およびラセミ体(1-33)は、精巣の重量の望ましくない減少を示したが、一方で、化合物(1-1)と(1-15)は同じ効果を示さなかった。いくつかの実施形態では、精巣の重量(体重の割合として)の減少は、5日間300mpk POで投薬された際には、化合物(1-1)と(1-15)については観察されなかった。

40

【0347】

前述の態様のいずれかにおいて、本明細書に記載される有効な量の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が：(a)哺乳動物に全身に投与される、および/または、(b)哺乳動物に経口で投与される、および/または、(c)哺乳動物に静脈内投与される、および/または、(d)哺乳動物に注入によって投与される、および/または、(e)哺乳動物に局所的に投与される、および/または、(f)哺乳動物に非全身的または局所的に投与される、さらなる実施形態がある。

【0348】

50

前述の態様のいずれかにおいて、(i) 化合物が一日に一度投与される；または、(i i) 化合物が1日にわたって哺乳動物に複数回投与される、さらなる実施形態を含む、有効な量の化合物の単回投与を含むさらなる実施形態がある。

【 0 3 4 9 】

前述の態様のいずれかにおいて、(i) 化合物が連続的にまたは断続的に投与される（単回投与でのように）；(i i) 複数回投与の間隔が6時間ごとである、(i i i) 化合物が8時間ごとに哺乳動物に投与される、(i v) 化合物が12時間ごとに哺乳動物に投与される、(v) 化合物が24時間ごとに哺乳動物に投与される、さらなる実施形態を含む、有効な量の化合物の複数回投与を含むさらなる実施形態がある。さらなるまたは代替的な実施形態において、方法は、休薬期間を含み、ここで、化合物の投与は一時的に中断されるか、または投与されている化合物の量は、一時的に減らされ、休薬期間の終わりに、化合物の投与が再開される。1つの実施形態において、休薬期間の長さは2日から1年と様々である。

10

【 0 3 5 0 】

ある例では、少なくとも1つの本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、1つ以上の他の治療剤と組み合わせて投与することが適切である。ある実施形態では、医薬組成物はさらに1つ以上の抗癌剤を含む。

【 0 3 5 1 】

1つの実施形態において、本明細書に記載される化合物の1つの治療効果は、アジュバントの投与によって増強される（つまり、アジュバントはそれ自体では最小限の治療効果しか持たないが、別の治療剤と組み合わせると、患者に対する全体的な治療効果は増強される）。あるいは、いくつかの実施形態では、患者が受ける効果は、本明細書に記載される化合物の1つを、同様に治療効果を有する別の薬剤（これは治療レジメンも含む）とともに投与することによって増加される。

20

【 0 3 5 2 】

1つの特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は第2の治療剤と同時投与され、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および第2の治療剤は、処置されている疾患、障害、または疾病の様々な態様を修飾し、それによっていずれかの治療剤単独の投与よりも大きな全体的な効果を与える。

30

【 0 3 5 3 】

どんな場合も、処置されている疾患、障害、または疾病にかかわらず、患者が経験する全体的な効果は単に2つの治療剤の相加的なものであるか、あるいは患者は相乗的な効果を経験する。

【 0 3 5 4 】

ある実施形態において、本明細書で開示される化合物の様々な治療上有効量は、さらなる治療上有効な薬剤、アジュバントなどの1つ以上の追加の薬剤と組み合わせて投与される場合、医薬組成物を処方する際に、および/または、治療レジメンの際に用いられる。併用療法レジメンで使用される薬物および他の薬剤の治療上有効な量は、随意に、有効成分自体に対して上に明記された手段と類似した手段によって決定される。さらに、本明細書に記載される予防/処置の方法は、規則正しい (m e t r o n o m i c) 投薬の使用を包含する、つまり、毒性の副作用を最小限に抑えるために、より頻繁且つ少ない投与量を提供する。いくつかの実施形態では、併用療法レジメンは、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の投与は本明細書に記載される第2の薬剤での処置の前に、最中、または後に始められ、第2の薬剤による処置の間または第2の薬剤による処置の終了後のあらゆる時点まで継続する処置レジメンを包含する。併用療法レジメンは、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および組み合わせて使用されている第2の薬剤が、同時にまたは異なる時間に、および/または処置期間の増減する間隔で投与される処置を含む。併用処置はさらに、患者の臨床管理を援助するために様々な時点で開始および停止される定期的処置も含む。

40

50

【0355】

救済が求められる疾病を処置、予防、または改善する投与計画は、様々な要因（例えば、被検体が苦しんでいる疾患、障害、または疾病；被検体の年齢、体重、性別、食事、および医学的な状態）に従って修正される。したがって、いくつかの例では、実際に利用される投与レジメンは変化し、いくつかの実施形態では、本明細書に明記される投与レジメンから逸脱する。

【0356】

本明細書に記載される併用療法に関して、同時投与される化合物の用量は、使用される同時投与薬物の種類、使用される特定の薬物、処置されている疾患または疾病など依存して変化する。追加の実施形態では、1つ以上の他の治療剤と同時投与されたときに、本明細書に提供される化合物は、1つ以上の他の治療剤と同時に、または連続してのいずれかで投与される。

10

【0357】

併用療法では、多数の治療剤（そのうちの1つは本明細書に記載される化合物の1つである）は任意の順序で、または同時にさえ投与される。投与が同時である場合、複数の治療剤は、ほんの一例として、単一の統一した形態で、または複数の形態で（例えば、単一の丸剤、または2つの別個の丸剤として）提供される。

【0358】

本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、同様に、併用療法は、疾患または疾病の発症の前、最中、または後に投与され、化合物を含む組成物を投与するタイミングは変化する。したがって、1つの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、疾患または疾病の発症を防ぐために予防薬として使用され、疾患または疾病にかかる傾向のある被験体に継続的に投与される。別の実施形態では、化合物および組成物は、症状の発症の間にまたはその後できるだけすぐに被験体に投与される。特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、疾患または疾病の発症が検知されたまたは疑われた後に実用可能となつてすぐに、および疾患の処置に必要な期間にわたって、投与される。いくつかの実施形態では、処置に必要な期間は様々であり、処置期間は各被験体の具体的なニーズに合わせて調節される。例えば、具体的な実施形態では、本明細書に記載される化合物または化合物を含有している製剤は、少なくとも2週間、約1か月から約5年間投与される。

20

30

【0359】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、化学療法、ホルモン阻害治療、放射線療法、モノクローナル抗体、またはその組み合わせと併せて投与される。

【0360】

化学療法は、抗癌剤の使用を含んでいる。

【0361】

1つの態様では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、1つ以上の抗癌剤と組み合わせて投与または処方される。

【実施例】

40

【0362】

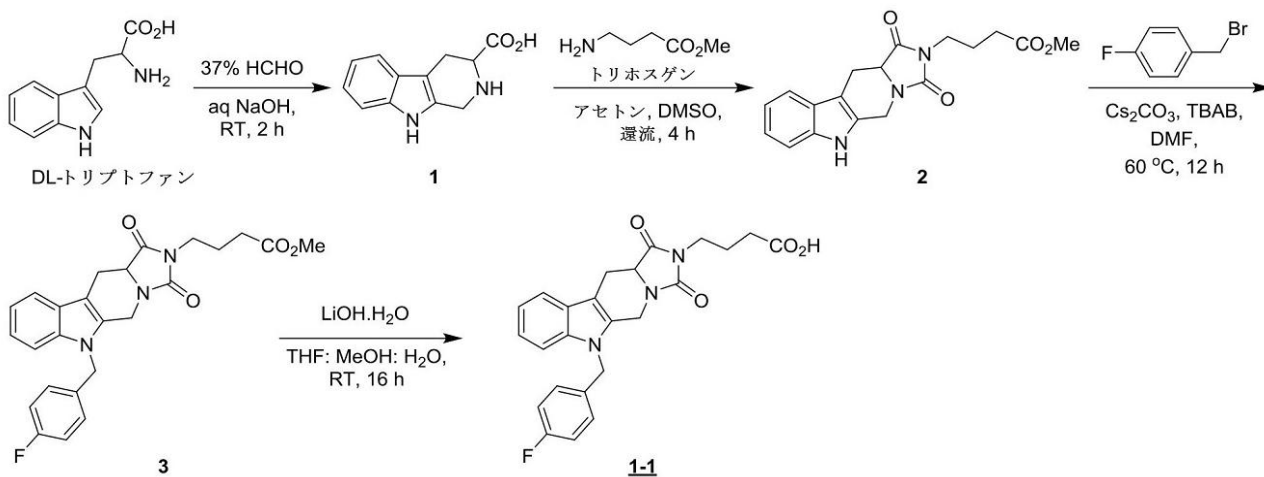
以下の実施例は、例示目的のみに提供され、本明細書に提供される特許請求の範囲を限定しない。

【0363】

実施例1：4 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 3 - ジオキソ - 1, 1, 1 - ジヒドロ - 1H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (3H, 5H, 6H) - イル) ブタン酸 (1 - 1) の合成

【0364】

【化 5 0】



10

【 0 3 6 5】

工程 1 . 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 3 - カルボン酸 (1) の合成 :

不活性雰囲気下での水性の NaOH 溶液 (10 mL の H₂O 中に 0 . 98 g) 中の DL - トリプトファン 1 (5 . 0 g 、 24 . 5 mmol) の攪拌溶液に、室温で 37 % のホルマリン (735 mg 、 24 . 5 mmol) を加え、2 時間攪拌し、還流まで加熱し、3 時間攪拌した。反応を、TLC によってモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を 6 N の水性の (aq .) HCl 溶液 (4 mL) を用いて pH ~ 5 に中和した。得た沈殿物を、ろ過し、水で洗浄し、MeOH (2 × 10 mL) 、 CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) で粉砕し、減圧下で乾燥し、浅黄色固形物として化合物 1 (2 . 72 g 、 51 %) を得た。¹H NMR (400 MHz 、 DMSO - d₆) : 10 . 96 (s 、 1 H) 、 9 . 02 (b r s 、 1 H) 、 7 . 43 (d 、 J = 8 . 0 Hz 、 1 H) 、 7 . 32 (d 、 J = 8 . 0 Hz 、 1 H) 、 7 . 08 (d 、 J = 8 . 0 Hz 、 1 H) 、 6 . 96 (t 、 J = 8 . 0 Hz 、 1 H) 、 4 . 25 - 4 . 15 (m 、 2 H) 、 3 . 90 (b r s 、 1 H) 、 3 . 64 - 3 . 60 (m 、 1 H) 、 3 . 16 - 3 . 11 (m 、 1 H) 、 2 . 85 - 2 . 79 (m 、 1 H) 。

20

30

【 0 3 6 6】

工程 2 : メチル 4 - (1 , 3 - ジオキソ - 5 , 6 , 11 , 11 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) ブタノアート (2) の合成 :

CH₂Cl₂ および水性の飽和した NaHCO₃ 溶液 (1 : 1 ; 20 mL) 中のメチル 4 - アミノブタノアート (300 mg 、 1 . 95 mmol) の攪拌溶液に、0 でトリホスゲン (231 mg 、 0 . 78 mmol) を加え、30 分間攪拌した。反応溶液を、室温に暖め、30 分間攪拌した。その後、反応混合物を、水性の飽和した NaHCO₃ 溶液 (10 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製のイソシアネートを得た。

40

【 0 3 6 7】

粗製のイソシアネート (225 mg) を、不活性雰囲気下でアセトンおよび DMSO (2 . 5 : 1 、 14 mL) 中に溶解し、室温で化合物 1 (340 mg 、 1 . 57 mmol) を加え、還流まで加熱し、4 時間攪拌した。反応を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、3 - 5 % の MeOH / CH₂Cl₂ を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製し、浅黄色固形物として化合物 2 (314 mg 、 58 %) を得た。¹H NMR (400 MHz 、 DMS

50

O - d₆) : 11.01 (s, 1H)、7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.07 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、6.99 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、4.89 (d, J = 16.0 Hz, 1H)、4.41 - 4.37 (m, 2H)、3.56 (s, 3H)、3.47 (t, J = 6.4 Hz, 2H)、3.24 - 3.19 (m, 1H)、2.76 - 2.70 (m, 1H)、2.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H)、1.85 - 1.78 (m, 2H); LC-MS (ESI): 97.8%; m/z 340.4 (M - H⁻); (カラム: X Select C-18、50 × 3.0 mm、3.5 μm); RT 3.25 分; 5 mM の NH₄OAc : ACN; 0.8 mL / 分。

【0368】

工程3: メチル4-(6-(4-フルオロベンジル)-1,3-ジオキソ-5,6,11,11a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2(3H)-イル)ブタノアート(3)の合成:

不活性雰囲気下でのDMF(10 mL)中の化合物2(150 mg、0.44 mmol)の攪拌溶液に、室温で4-フルオロベンジルブロミド(0.08 mL、0.66 mmol)、Cs₂CO₃(286 mg、0.88 mmol)、TBAB(7 mg、0.02 mmol)を加え、60 に加熱し、12時間攪拌した。反応を、TLCによってモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を、水(20 mL)で希釈し、EtOAc(2 × 25 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、30 - 40 %のEtOAc / ヘキサンを使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製し、浅黄色固形物として化合物3(151 mg)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.16 - 7.06 (m, 6H)、5.42 (q, J = 17.2 Hz, 2H)、4.89 (d, J = 16.0 Hz, 1H)、4.40 - 4.30 (m, 2H)、3.55 (s, 3H)、3.46 (t, J = 6.8 Hz, 2H)、3.27 - 3.23 (m, 1H)、2.78 - 2.71 (m, 1H)、2.35 (t, J = 7.6 Hz, 2H)、1.83 - 1.76 (m, 2H); LC-MS (ESI): 67.5%; m/z 450.5 (M + H⁺); (カラム: X Select C-18、50 × 3.0 mm、3.5 μm); RT 3.71 分; 5 mM の NH₄OAc : ACN; 0.8 mL / 分。

【0369】

工程4: 4-(6-(4-フルオロベンジル)-1,3-ジオキソ-11,11a-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2(3H,5H,6H)-イル)ブタン酸の合成:

不活性雰囲気下でのTHF:MeOH:H₂O(3:1:1、5 mL)中の化合物3(35 mg、0.077 mmol)の攪拌溶液に、室温でLiOH・H₂O(9 mg、0.22 mmol)を加え、12時間攪拌した。反応を、TLCによってモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を、減圧下で濃縮した。残留物を、水(20 mL)で希釈し、1 Nの水性のHCl溶液でpH ~ 3に酸性化し、CH₂Cl₂(2 × 20 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、50 - 60 %のEtOAc / ヘキサンを使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製し、浅黄色固形物として表題化合物1-1(8 mg、23%)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): 12.06 (br s, 1H)、7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.16 - 7.04 (m, 6H)、5.42 (q, J = 16.8 Hz, 2H; ABXパターン)、4.91 (d, J = 16.0 Hz, 1H)、4.40 - 4.30 (m, 2H)、3.46 (t, J = 6.8 Hz, 2H)、3.31 - 3.24 (m, 1H)、2.81 - 2.74 (m, 1H)、2.25 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、1.80 - 1.73 (m, 2H); MS (ESI): m/z 436.8 (M + H⁺); UPLC: 85.6%; (カラム: Acquity BEH C-18(50 × 2.1 mm、1.7

10

20

30

40

50

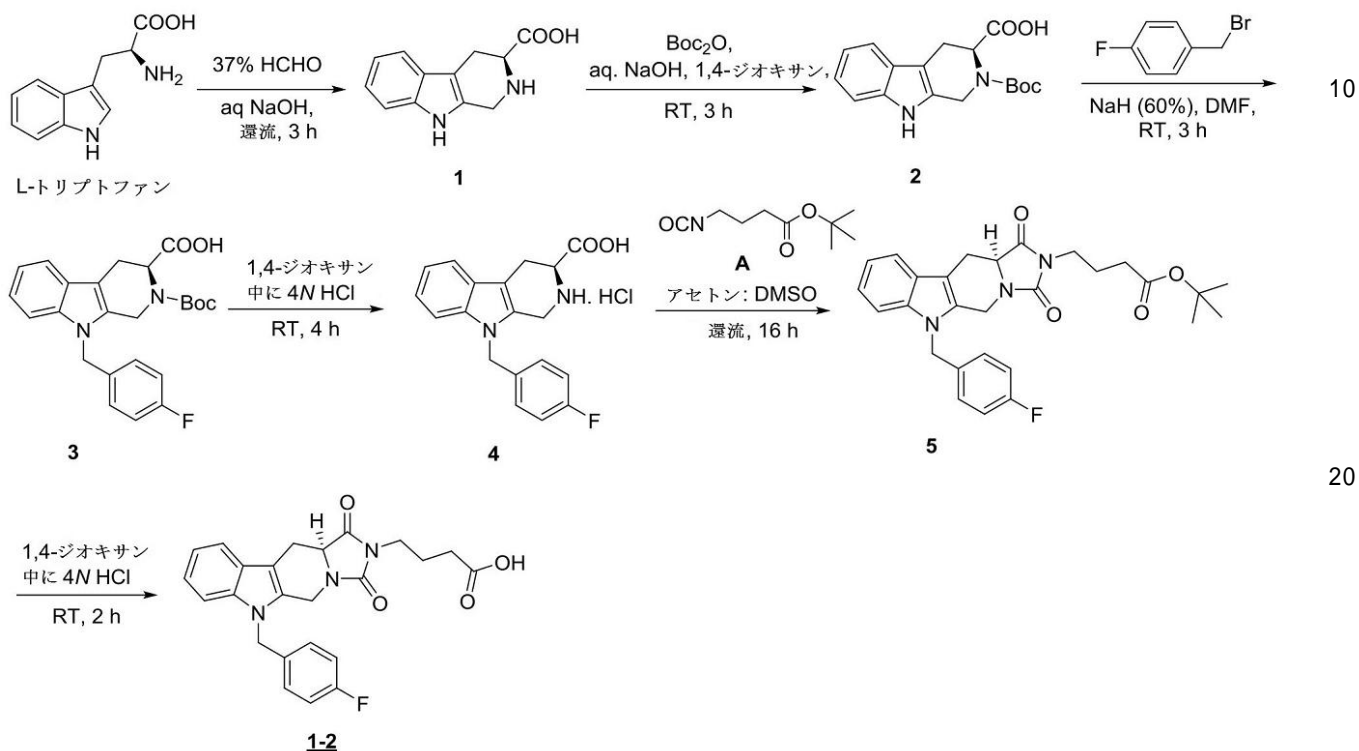
μ) ; RT 2.42分 ; ACN : 0.025%のTFA (水性) ; 0.5 mL / 分。

【0370】

実施例2 : (S) - 4 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1,3 - ジオキソ - 1,1,1a - ジヒドロ - 1H - イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール - 2 (3H, 5H, 6H) - イル) ブタン酸 (1-2) の合成

【0371】

【化51】



【0372】

工程1 : (S) - 2,3,4,9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[3,4-b]インドール - 3 - カルボン酸 (1) の合成 :

実施例1、工程1の手順に従うが、DL - トリプトファンの代わりに出発物質としてL - トリプトファンを使用して、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : 10.90 (s、1H)、9.02 (br s、1H)、7.42 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.30 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.08 (t、J = 8.0 Hz、1H)、6.96 (t、J = 8.0 Hz、1H)、4.20 (q、J = 16.0 Hz、2H)、3.62 (t、J = 7.2 Hz、1H)、3.16 - 3.11 (m、1H)、2.82 - 2.78 (m、1H) ; LC - MS (ESI) : 95.3% ; m/z 217.2 (M + H⁺) ; (カラム : X Select CSH C - 18、50 × 3.0 mm、3.5 μm) ; RT 1.68分 ; 5 mMのNH₄OAc : ACN ; 0.8 mL / 分。

【0373】

工程2 : (S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2,3,4,9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[3,4-b]インドール - 3 - カルボン酸 (2) の合成 :

不活性雰囲気下での1,4 - ジオキサン (150 mL) 中の化合物1 (9.0 g、41.6 mmol) の攪拌溶液に、室温で水 (75 mL)、Boc無水物 (11.0 g、49.99 mmol) 中のNaOH溶液 (3.4 g、83.3 mmol) を加え、3時間攪拌した。反応を、TLCによってモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を、水 (40 mL) で希釈し、クエン酸溶液で酸性化した。得た固形物を、ろ過し、水 (2 × 15 mL) で洗浄し、n - ペンタン (2 × 10 mL) で粉碎し、減圧下で乾燥し、オフホワイト固形物として化合物2 (8.0 g、61%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO

10

20

30

40

50

O - d₆) : 12.75 (br s、1H)、10.87 (s、1/2H)、10.82 (s、1/2H)、7.41 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.29 - 7.27 (m、1H)、7.04 (t、J = 7.5 Hz、1H)、6.95 (t、J = 7.5 Hz、1H)、5.15 - 5.03 (m、1H)、4.71 (t、J = 16.5 Hz、1H)、4.46 - 4.32 (m、1H)、3.29 - 3.26 (m、1H)、2.99 - 2.92 (m、1H)、1.47 (s、9 X 1/2H)、1.44 (s、9 X 1/2H) ; LC - MS (ESI) : 99.4% ; m/z 315.3 (M - H⁻) ; (カラム : X Select CSH C - 18、50 x 3.0 mm、3.5 μm) ; RT 2.56 分 ; 5 mM の NH₄ OAc : ACN ; 0.8 mL / 分。

【0374】

工程3 : (S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 9 - (4 - フルオロベンジル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[3, 4 - b]インドール - 3 - カルボン酸(3)の合成 :

不活性雰囲気下でのDMF (150 mL) 中の化合物2 (4.0 g、12.65 mmol) の攪拌溶液に、30 分間ゆっくり NaH (鉱油中に60% ; 1.1 g、27.84 mmol) を加え、その後0 で4 - フルオロベンジルブロミド (2.9 g、15.34 mmol) を加え、室温に暖め、3 時間攪拌した。反応を、TLC によってモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を、水 (40 mL) で希釈し、クエン酸で酸性化し、EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (60 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、15 - 20 % の EtOAc / ヘキサンを使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製し、薄茶色固形物として化合物3 (2.3 g、43%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) : 12.80 (br s、1H)、7.50 - 7.44 (m、2H)、7.13 - 7.00 (m、6H)、5.41 - 5.28 (m、2H)、5.16 - 5.06 (m、1H)、4.68 - 4.61 (m、1H)、4.44 - 4.29 (m、1H)、3.34 - 3.31 (m、1H)、3.06 - 2.98 (m、1H)、1.43 (s、9 X 1/2H)、1.41 (s、9 X 1/2H) ; LC - MS (ESI) : 95.7% ; m/z 423.5 (M - H⁻) ; (カラム : X Select CSH C - 18、50 x 3.0 mm、3.5 μm) ; RT 3.10 分 ; 5 mM の NH₄ OAc (水性) : ACN ; 0.8 mL / 分 ; UPLC : 96.5% ; (カラム : Acq uity BEH C - 18 (50 x 2.1 mm、1.7 μm) ; RT 2.80 分 ; ACN : 0.025 % の TFA (水性) ; 0.5 mL / 分 ; キラルHPLC : 98.6%、R_t = 4.35 分 (Chiralpak IA、250 x 4.6 mm、5 μm) ; 移動相 (A)、nヘキサン中に0.1%のTFA、(B) THF : MeOH (80 : 20)、(A : B = 75 : 25) ; 流量 : 1.0 mL / 分) ; ee : 100%

【0375】

工程4 : (S) - 9 - (4 - フルオロベンジル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[3, 4 - b]インドール - 3 - カルボン酸塩酸塩(4)の合成 :

化合物3 (1.0 g、2.35 mmol) を、室温での不活性雰囲気下で1, 4 - ジオキサン溶液 (20 mL) 中の4 M の HCl に加え、4 時間攪拌した。反応を、TLC によってモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を、トリエチルアミンで塩基化し、EtOAc (2 x 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、n - ペンタン (2 x 5 mL) で粉碎し、薄茶色固形物として化合物4 (500 mg、59%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) : 7.49 (d、J = 7.5 Hz、1H)、7.41 (d、J = 8.5 Hz、1H)、7.11 - 7.02 (m、6H)、5.33 (s、2H)、4.25 (d、J = 15.5 Hz、1H)、4.09 (d、J = 15.5 Hz、1H)、3.62 - 3.61 (m、1H)、3.15 - 3.12 (m、1H)、2.86 - 2.81 (m、1H) ; LC - MS (ESI) : 94.0% ; m/z 325.4 (M + H⁺) ; (カラム : X Select CSH C - 18、5

10

20

30

40

50

0 × 3 . 0 mm、3 . 5 μm) ; R T 2 . 6 8 分 ; 5 m M の N H ₄ O A c (水性) : A C N ; 0 . 8 m L / 分。

【 0 3 7 6 】

工程 5 : t e r t - ブチル 4 - イソシアナ - トブタノアート (A) の合成 :

不活性雰囲気下での C H ₂ C l ₂ (1 0 m L) および飽和した N a H C O ₃ 溶液 (1 0 m L) 中の t e r t - ブチル 4 - アミノブタノアート塩酸塩 (3 0 0 m g、1 . 5 3 m m o l) の攪拌溶液に、0 でトリホスゲン (1 8 2 m g、0 . 6 1 m m o l) を加え、室温に暖め、1 時間攪拌した。反応を、T L C によってモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を、水 (2 5 m L) で希釈し、C H ₂ C l ₂ (2 × 3 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (3 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、薄緑色液体として粗製物 A (2 5 0 m g) を得た。この粗製物を、精製なしで次の反応に直接使用した。

10

【 0 3 7 7 】

工程 6 : t e r t - ブチル (S) - 4 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) ブタノアート (5) の合成 :

不活性雰囲気のアセトン : D M S O (2 : 1、2 4 m L) 中の化合物 4 (3 0 0 m g、0 . 9 2 m m o l) の攪拌溶液に、室温で A (1 7 1 m g) を加え、還流まで加熱し、1 6 時間攪拌した。反応を、T L C によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (2 5 m L) で希釈し、E t O A c (2 × 3 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、水 (2 0 m L)、ブライン (2 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、1 0 % の E t O A c / ヘキサンを使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製し、薄緑色の濃いシロップとして化合物 5 (1 1 0 m g、2 4 %) を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z、D M S O - d ₆) : 7 . 5 5 (d、J = 7 . 5 H z、1 H)、7 . 4 9 (d、J = 8 . 0 H z、1 H)、7 . 1 6 - 7 . 0 5 (m、6 H)、5 . 4 3 (q、J = 1 4 . 0 H z、2 H)、4 . 9 9 (d、J = 1 6 . 5 H z、1 H)、4 . 4 0 - 4 . 3 1 (m、2 H)、3 . 4 5 (t、J = 7 . 0 H z、2 H)、3 . 2 9 - 3 . 2 5 (m、1 H)、2 . 8 1 - 2 . 7 7 (m、1 H)、2 . 2 4 (t、J = 7 . 0 H z、2 H)、1 . 7 7 - 1 . 7 4 (m、2 H)、1 . 3 9 (s、9 H) ; L C - M S (E S I) : 9 8 . 4 % ; m / z 4 3 5 . 9 (M ⁺ - (- C M e ₃)) ; (カラム : X S e l e c t C S H C - 1 8、5 0 × 3 . 0 mm、3 . 5 μm) ; R T 4 . 4 1 分 ; 0 . 0 5 % の T F A (水性) : A C N ; 0 . 8 m L / 分。

20

30

【 0 3 7 8 】

工程 7 : (S) - 4 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H、5 H、6 H) - イル) ブタン酸の合成 :

化合物 5 (9 0 m g、0 . 1 8 m m o l) を、室温での不活性雰囲気下で 1 , 4 - ジオキサン (4 m L) 中の 4 N の H C l の溶液に加え、2 時間攪拌した。反応を、T L C によってモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を、氷冷水 (1 5 m L) で希釈し、E t O A c (2 × 2 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、水 (1 5 m L)、ブライン (1 5 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、n - ヘキサン (2 × 5 m L) で粉碎した、オフホワイト固形物として表題化合物 1 - 2 (6 0 m g、7 5 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z、C D ₃ O D) : 7 . 5 4 (d、J = 7 . 4 H z、1 H)、7 . 3 6 (d、J = 7 . 8 H z、1 H)、7 . 1 6 - 6 . 9 8 (m、6 H)、5 . 3 5 (s、2 H)、4 . 9 5 (d、J = 1 6 . 0 H z、1 H)、4 . 3 6 - 4 . 3 1 (m、2 H)、3 . 6 1 (t、J = 7 . 0 H z、2 H)、3 . 3 7 - 3 . 3 3 (m、1 H)、2 . 8 8 - 2 . 8 1 (m、1 H)、2 . 3 3 (t、J = 7 . 4 H z、2 H)、1 . 9 6 - 1 . 9 0 (m、2 H) ; M S (E S I) : m / z 4 3 4 . 2 (M - H ⁺) ; U P L C : 9 5 . 8 % ; (カラム : A c q u i t y B

40

50

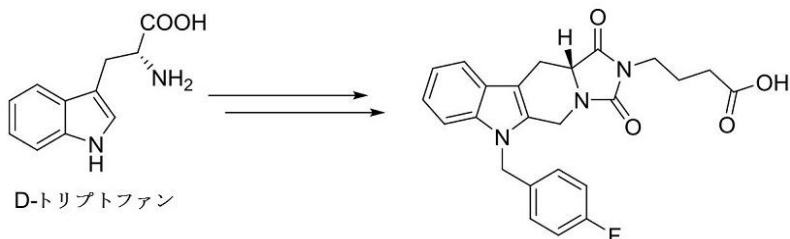
EH C - 18 (50 × 2.1 mm、1.7 μ); RT 2.40 分; ACN : 0.025 % の TFA (水性); 0.5 mL / 分; キラル HPLC : 93.9 %、 $R_t = 14.21$ 分 (Chiralpak IA、250 × 4.6 mm、5 μm); 移動相 (A) n - ヘキサン中に 0.1 % の TFA、(B) THF : MeOH (80 : 20)、(A : B = 75 : 25); 流量 : 1.0 mL / 分; ee : 94.2 %

【0379】

実施例 3 : (R) - 4 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1,3 - ジオキソ - 1,1,1a - ジヒドロ - 1H - イミダゾ [1',5' : 1,6] ピリド [3,4 - b] インドール - 2 (3H,5H,6H) - イル) ブタン酸 (1 - 3) の合成

【0380】

【化 5 2】



1-3

【0381】

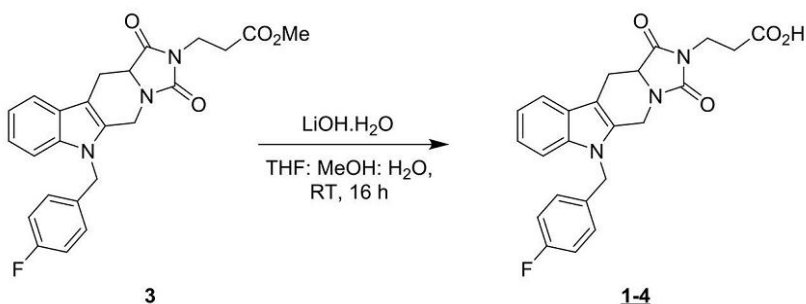
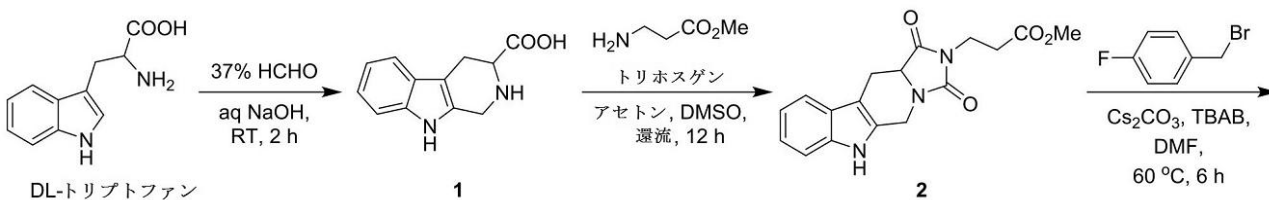
実施例 2 の手順に従うが、L - トリプトファンの代わりに D - トリプトファンを使用し、表題化合物 1 - 3 を、オフホワイト固形物として調製した。 ^1H NMR データは、1 - 2 データと同一である; MS (ESI) : m/z 436.3 ($M + H^+$); UPLC : 95.7 %; (カラム: Acquity BEH C - 18 (50 × 2.1 mm、1.7 μ); RT 2.39 分; ACN : 0.025 % の TFA (水性); 0.5 mL / 分; キラル HPLC : 96.5 %、 $R_t = 12.81$ 分 (Chiralpak IA、250 × 4.6 mm、5 μm); 移動相 (A) n ヘキサン中に 0.1 % の TFA、(B) THF : MeOH (80 : 20) (A : B = 75 : 25); 流量 : 1.0 mL / 分; ee : 100 %

【0382】

実施例 4 : 3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1,3 - ジオキソ - 1,1,1a - ジヒドロ - 1H - イミダゾ [1',5' : 1,6] ピリド [3,4 - b] インドール - 2 (3H,5H,6H) - イル) プロパン酸 (1 - 4) の合成

【0383】

【化 5 3】



【0384】

10

20

30

40

50

実施例 1 の手順に従うが、工程 2 におけるメチル 4 - アミノブタノートの代わりにメチル 3 - アミノプロパノートを使用して、表題化合物 1 - 4 を、浅黄色固形物として調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CD_3OD) : 7.52 (d、 $J = 8.0\text{ Hz}$ 、1H)、7.35 (d、 $J = 8.0\text{ Hz}$ 、1H)、7.18 - 7.01 (m、6H)、5.34 (s、2H)、4.95 (d、 $J = 16.0\text{ Hz}$ 、1H)、4.36 - 4.30 (m、2H)、3.81 (d、 $J = 7.2\text{ Hz}$ 、2H)、3.38 - 3.31 (m、1H)、2.84 - 2.77 (m、1H)、2.67 (d、 $J = 7.2\text{ Hz}$ 、2H) ; MS (ESI) : m/z 422.6 ($M + H^+$) ; HPLC : 85.5% ; (カラム : Acquity BEH C-18 (50×2.1 mm、1.7 μ) ; RT 2.37 分 ; ACN : 0.025% の TFA (水性) ; 0.5 mL / 分。

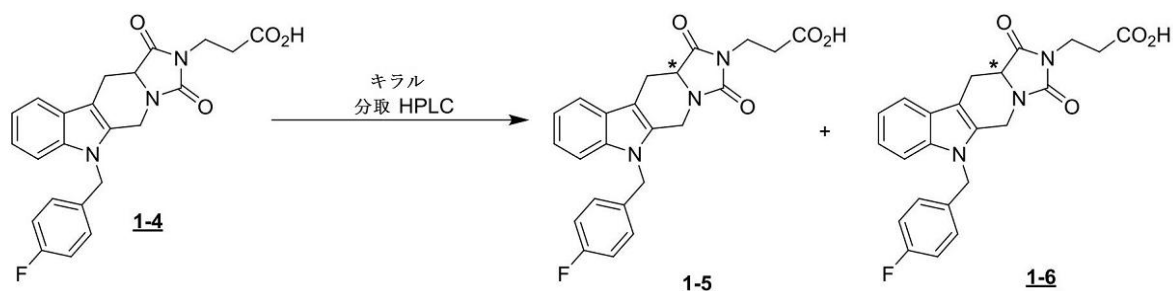
10

【0385】

実施例 5 : 3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 3 - ジオキソ - 11, 11a - ジヒドロ - 1H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (3H, 5H, 6H) - イル) プロパン酸 (1 - 5 ; エナンチオマー A) および 3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 3 - ジオキソ - 11, 11a - ジヒドロ - 1H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (3H, 5H, 6H) - イル) プロパン酸 (1 - 6 ; エナンチオマー B) の合成

【0386】

【化 5 4】



20

【0387】

ラセミ化合物 1 - 4 からの 2 つのエナンチオマーの分離 :

97% の HPLC 純度の 120 mg の化合物 1 - 4 (実施例 4) を、キラル分取 HPLC 精製 (カラム : Chiralpak IB、250×20 mm ; 移動相 (A) : n - ヘキサン中に 0.1% の TFA ; 移動相 (B) : CH_2Cl_2 : MeOH (50 : 50) ; 溶離剤 (A : B) = 80 : 20 ; 流量 : 15 mL / 分) にさらし、エナンチオマー A 1 - 5 (15 mg) およびエナンチオマー B 1 - 6 (13 mg) を得た。

30

【0388】

エナンチオマー A 1 - 5 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CD_3OD) : データは、ラセミ化合物 1 - 4 と同一である ; MS (ESI) : m/z 422.3 ($M + H^+$) ; HPLC : 80.1% ; (カラム : Acquity BEH C-18 (50×2.1 mm、1.7 μ) ; RT 2.37 分 ; ACN : 0.025% の TFA (水性) ; 0.5 mL / 分 ; キラル HPLC : 83.0% ; $R_t = 14.18$ 分 (Chiralpak IB 250×4.6 mm、5 μm) ; 移動相 (A) n - ヘキサン中に 0.1% の TFA (B) CH_2Cl_2 : MeOH (50 : 50) (A : B = 80 : 20) ; 流量 : 1.0 mL / 分 ; ee : 100%。

40

【0389】

この物質は、実施例 2 に記載される手順に従う L - トリプトファンから調製した化合物と同一であるが、工程 5 における tert - ブチル 4 - アミノブタノート塩酸塩の代わりに tert - ブチル - アラニンエステル・HCl を使用している。

【0390】

エナンチオマー B 1 - 6 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CD_3OD) : データは、ラセミ化合物 1 - 4 と同一である ; MS (ESI) : m/z 422.3 ($M + H^+$) ; U

50

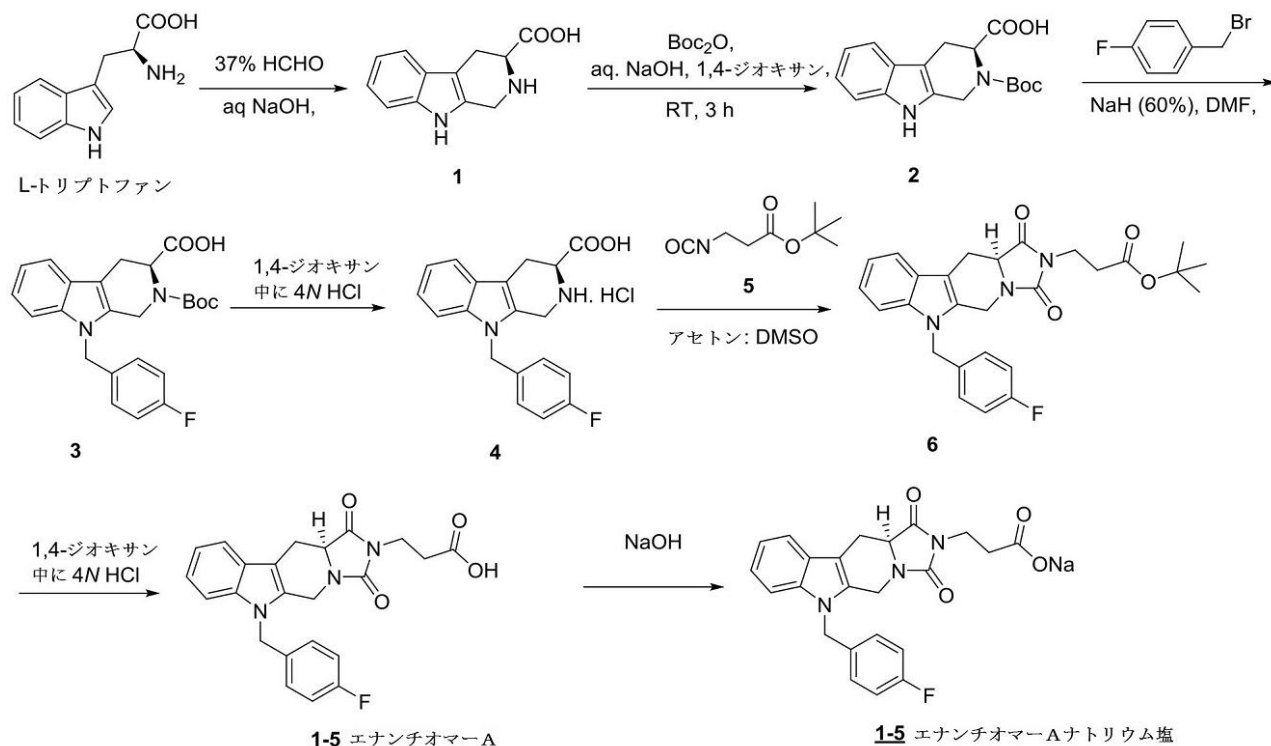
PLC : 98.8% ; (カラム : Acquity BEH C-18 (50×2.1mm、1.7μ) ; RT 2.38分 ; ACN : 0.025% の TFA (水性) ; 0.5mL / 分 ; キラル HPLC : 98.9%、 $R_t = 16.74$ 分 (Chiralpak IB、250×4.6mm、5μm) ; 移動相 (A) n-ヘキサン中に 0.1% の TFA (B) CH_2Cl_2 : MeOH (50 : 50) (A : B = 80 : 20) ; 流量 : 1.0mL / 分) ; ee : 97.9%

【0391】

(S)-3-(6-(4-フルオロベンジル)-1,3-ジオキソ-5,6,11,11a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2(3H)-イル)プロパン酸(1-5; エナンチオマーA)の代替調製:

【0392】

【化55】



【0393】

工程1: (S)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-3-カルボン酸(1)の合成:

ホルムアルデヒド(37%の水性の溶液、39.7mL、490mmol)を、水性のNaOH(200mLのH₂O中に19.6g、490mmol)中のL-トリプトファン(100.0g、490mmol)の攪拌溶液に加え、2時間攪拌した。混合物を、還流まで加熱し、3.5時間攪拌した。混合物を、50℃に冷却し、6.0MのHCl(aq)溶液でpH5-6まで慎重に酸性化した。混合物を、水(200mL)で希釈した。フラスコから熱を除去し、室温に冷却した。沈殿物を、ろ過し、水で洗浄した。固形物を、THF(800mL)中で再懸濁し、1時間室温で攪拌し、ろ過し、ベージュ固形物として化合物1(101.3g、95%)を得た。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆): 10.93(s、1H)、8.88(br s、1H)、7.43(d、1H)、7.31(d、1H)、7.02(t、1H)、6.97(t、1H)、4.18(q、2H)、3.61-3.56(m、1H)、3.12(dd、1H)、2.83-2.75(m、1H); LC-MS[M+H⁺217]。

【0394】

工程2: (S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-3-カルボン酸(2)の合成:

水 (4 7 0 m L) 中に溶解した K_2CO_3 (1 2 9 . 5 g 、 9 3 7 m m o l) を、0 で THF (4 7 0 m L) 中の (S) - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 3 - カルボン酸 (1 ; 1 0 1 . 3 g 、 4 6 8 m m o l) および *tert* - ブチルジカルボナート (1 2 2 . 7 g 、 5 6 2 m m o l) の攪拌溶液に注いだ。反応物を、一晚室温で攪拌した。翌日、THF を、減圧下で除去し、残りの残留物を、飽和したクエン酸溶液で pH 3 - 4 まで慎重に酸性化した。沈殿物を、ろ過し、水で洗浄し、ベージュ粉末として化合物 2 (1 4 3 . 5 g 、 9 7 %) を得た。 1H NMR (3 0 0 M H z 、 $DMSO-d_6$) : 1 2 . 7 5 (b r s 、 1 H) 、 1 0 . 8 8 (s 、 1 / 2 H) 、 1 0 . 8 3 (s 、 1 / 2 H) 、 7 . 4 0 (d 、 1 H) 、 7 . 2 8 - 7 . 2 5 (m 、 1 H) 、 7 . 0 5 (t 、 1 H) 、 6 . 9 2 (t 、 1 H) 、 5 . 1 5 - 5 . 1 0 (m 、 1 H) 、 4 . 6 9 (t 、 1 H) 、 4 . 4 5 - 4 . 2 9 (m 、 1 H) 、 3 . 3 0 - 3 . 2 3 (m 、 1 H) 、 2 . 9 8 - 2 . 8 8 (m 、 1 H) 、 1 . 4 6 (s 、 9 X 1 / 2 H) 、 1 . 4 2 (s 、 9 X 1 / 2 H) ; LC - MS [$M + H^+ 317$] 。

【 0 3 9 5 】

工程 3 : (S) - 2 - (*tert* - ブトキシカルボニル) - 9 - (4 - フルオロベンジル) - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 3 - カルボン酸 (3) の合成 :

DMF (6 3 0 m L) 中の酸 2 (2 0 . 0 g 、 6 3 . 2 m m o l) を脱気し、フラスコを氷水浴中で冷却した。NaH (鉱油中に 6 0 % ; 7 . 8 g 、 1 9 6 . 0 m m o l) を、0 で 4 5 分にわたって少量ずつゆっくり加え、1 時間攪拌した。4 - フルオロベンジルプロミド (8 . 7 m L 、 6 9 . 5 m m o l) を、0 で 4 5 分にわたって滴下で加え、1 . 5 時間攪拌した。反応を水でクエンチした。混合物を、水 (1 . 8 L) で希釈し、EtOAc (1 L) で洗浄した。水層を、固形のクエン酸で pH 3 - 4 まで酸性化した。混合物を、EtOAc (3 x 3 0 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、水 (9 0 0 m L) 、ブライン (2 0 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製物を、0 - 3 0 % の EtOAc / ヘキサンを使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、固形物を得た。固形物を、1 0 % の CH_2Cl_2 / ヘキサンで洗浄し、白色粉体として酸 3 (1 9 . 5 g 、 7 2 %) を得た。 1H NMR (3 0 0 M H z 、 $DMSO-d_6$) : 1 2 . 8 1 (b r s 、 1 H) 、 7 . 4 8 - 7 . 4 2 (m 、 2 H) 、 7 . 1 3 - 6 . 9 7 (m 、 6 H) 、 5 . 4 1 - 5 . 2 8 (m 、 2 H) 、 5 . 1 4 - 5 . 0 3 (m 、 1 H) 、 4 . 6 6 - 4 . 5 8 (m 、 1 H) 、 4 . 4 2 - 4 . 2 7 (m 、 1 H) 、 3 . 3 2 - 3 . 2 8 (m 、 1 H) 、 3 . 0 6 - 2 . 9 6 (m 、 1 H) 、 1 . 4 0 (s 、 9 X 1 / 2 H) 、 1 . 3 9 (s 、 9 X 1 / 2 H) ; LC - MS [$M + H^+ 425$] 。

【 0 3 9 6 】

工程 4 : (S) - 9 - (4 - フルオロベンジル) - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 3 - カルボン酸 (4) の合成 :

酸 3 (1 8 . 9 g 、 4 4 . 5 m m o l) 、 1 , 4 - ジオキサン溶液中の 4 M の HCl (5 6 m L 、 2 2 2 . 7 m m o l) 、および 1 , 4 - ジオキサン (8 5 m L) を、一晚室温で攪拌した。反応物を、水 (2 0 0 m L) で希釈し、 Et_3N で pH 7 まで中和した。水 (4 0 0 m L) を加え、混合物を 3 0 分間攪拌した。固形物を、ろ過によって集め、水 (3 0 0 m L) で洗浄し、浅黄色粉末としてアミノ酸 4 (1 3 . 0 g 、 9 0 %) を得た。 1H NMR (3 0 0 M H z 、 $DMSO-d_6$) : 8 . 9 5 (b r s 、 1 H) 、 7 . 4 8 (d 、 1 H) 、 7 . 3 9 (d 、 1 H) 、 7 . 1 4 - 6 . 9 9 (m 、 6 H) 、 5 . 3 3 (s 、 2 H) 、 4 . 2 4 (d 、 1 H) 、 4 . 0 8 (d 、 1 H) 、 3 . 6 3 - 3 . 5 8 (m 、 1 H) 、 3 . 1 7 - 3 . 1 0 (m 、 1 H) 、 2 . 8 6 - 2 . 8 1 (m 、 1 H) ; LC - MS [$M + H^+ 325$] 。

【 0 3 9 7 】

工程 5 : *tert* - ブチル 3 - イソシアナートプロピオン酸塩 (5) の合成 :

CH_2Cl_2 (2 4 0 m L) および飽和した $NaHCO_3$ (a q) 溶液 (2 4 0 m L)

中の *tert*-ブチルエステル塩酸塩 (13.0、71.6 mmol) を脱気し、フラスコを氷水浴中で冷却した。トリホスゲン (21.2 g、71.6 mmol) を、0 での不活性雰囲気下で一度に加えた。反応物を、2.5 時間にわたって室温まで 0 で攪拌した。反応物を、水 (500 mL) で希釈し、分液漏斗に注いだ。層を分離し、水層を CH_2Cl_2 で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、黄色液体として粗製物 5 (11.5 g) を得た。この粗製物を、精製なしで次の反応に直接使用した。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 3.53 (t, 2H)、2.52 (t, 2H)、1.47 (s, 9H)。

【0398】

工程 6: *tert*-ブチル (S)-3-(6-(4-フルオロベンジル)-1,3-ジオキソ-5,6,11,11a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2(3H)-イル)プロパノアート(6)の合成:

コンデンサーを備えた 1 L の丸底フラスコ中のアミノ酸 4 (21.0 g、64.7 mmol) および無水 DMA (260 mL) を、脱気した。*tert*-ブチル 3-イソシアナートプロピオン酸塩 (5) (11.1 g、64.7 mmol) を加え、混合物を一晩 100 に加熱した。反応物を、室温に冷却し、水 (1.25 L) およびブライン (50 mL) で希釈した。混合物を、EtOAc (3 × 300 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、水 (900 mL)、ブライン (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製物を、10%の EtOAc / CH_2Cl_2 でシリカゲルカラムを介して精製した。分画を、減圧下で濃縮して、固形物を提供した。固形物を、10%の CH_2Cl_2 / ヘキサンで洗浄し、エステル 6 (25.9 g、84%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 7.54 (d, 1H)、7.47 (d, 1H)、7.16 - 7.02 (m, 6H)、5.42 (q, 2H)、4.88 (d, 1H)、4.41 - 4.30 (m, 2H)、3.62 (t, 2H)、3.31 - 3.23 (m, 1H)、2.77 - 2.68 (m, 1H)、1.34 (s, 9H); LC-MS [M+H⁺ 478]。

【0399】

工程 7: (S)-3-(6-(4-フルオロベンジル)-1,3-ジオキソ-5,6,11,11a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2(3H)-イル)プロパン酸(1-5; エナンチオマー A)の合成:

tert-ブチルエステル 6 (20.0 g、41.9 mmol) を、室温で 1,4-ジオキサン (100 mL) 中の 4 N の HCl の溶液に加え、6 時間攪拌した。反応物を、氷冷水 (1 L) で希釈し、EtOAc (2 × 150 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、 Na_2SO_4 で洗浄し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、0-70%の EtOAc / ヘキサンを使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。組み合わせた分画を、減圧下で濃縮して、浅黄色泡 (16.4 g) を得た。泡を、酢酸イソプロピル (75 mL) 中に溶解し、その後、エーテル (75 mL) を加えた。ペンタン (10 mL) を、溶液に加え、沈殿物が形成されるまで超音波処理した。ペンタン (100 mL) を加えた。混合物を、1.5 時間室温で攪拌した。固形物を、ろ過し、酢酸イソプロピル:エーテル:ペンタン (150 mL、1:1:1.5) で洗浄し、(S)-3-(6-(4-フルオロベンジル)-1,3-ジオキソ-5,6,11,11a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2(3H)-イル)プロパン酸(1-5) (12.8 g、72%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 12.37 (s, 1H)、7.54 (d, 1H)、7.48 (d, 1H)、7.15 - 7.02 (m, 6H)、5.42 (q, 2H)、4.89 (d, 1H)、4.40 - 4.30 (m, 2H)、3.65 (d, 2H)、3.32 - 3.22 (m, 1H)、2.79 - 2.70 (m, 1H)、2.56 - 2.54 (m, 2H); LC-MS [M+H⁺ 422]。

【0400】

工程 8 : (S) - 3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) プロパン酸ナトリウム塩 (1 - 5 ナトリウム塩) の合成 :

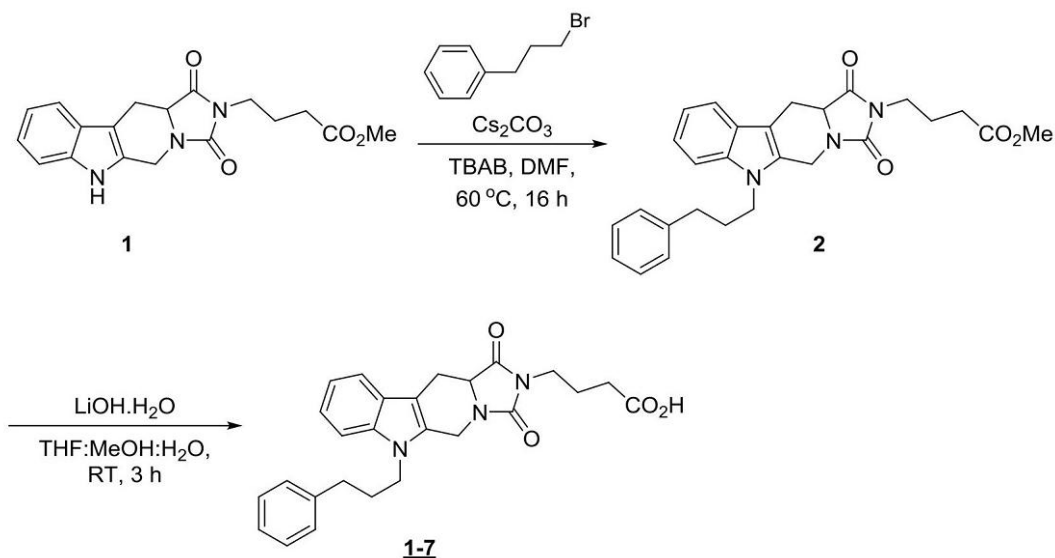
追加の漏斗を備えた 2 L の丸底フラスコにおいてテトラヒドロフラン (9 6 0 m L) 中に溶解された、(S) - 3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) プロパン酸 (1 - 5) (4 0 . 3 5 g 、 9 5 . 7 m m o l) を、脱気し、氷水浴中で冷却した。1 M N a O H (8 6 . 2 m L 、 8 6 . 2 m m o l) を、0 で 3 時間 にわたって滴下で加えた。溶媒を、減圧下で除去し、浅黄色固形物として (S) - 3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) プロパン酸ナトリウム塩 (1 - 5 ナトリウム塩 ; 4 2 . 4 g 、 1 0 0 %) を得た。¹ H N M R (3 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) : 7 . 5 3 (d 、 1 H) 、 7 . 4 7 (d 、 1 H) 、 7 . 1 6 - 7 . 0 2 (m 、 6 H) 、 5 . 4 0 (q 、 2 H) 、 4 . 8 9 (d 、 1 H) 、 4 . 3 6 - 4 . 2 8 (m 、 2 H) 、 3 . 5 6 - 3 . 4 9 (m 、 2 H) 、 3 . 2 7 - 3 . 2 0 (m 、 1 H) 、 2 . 7 6 - 2 . 6 7 (m 、 1 H) 、 2 . 1 7 - 2 . 1 1 (m 、 2 H) ; L C - M S [M + H ⁺ 4 2 2] 。

【 0 4 0 1 】

実施例 6 : 4 - (1 , 3 - ジオキソ - 6 - (3 - フェニルプロピル) - 1 1 , 1 1 a - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H , 5 H , 6 H) - イル) ブタン酸 (1 - 7) の合成

【 0 4 0 2 】

【 化 5 6 】



【 0 4 0 3 】

工程 1 : メチル 4 - (1 , 3 - ジオキソ - 6 - (3 - フェニルプロピル) - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) ブタノアート (2) の合成 :

不活性雰囲気下での DMF (1 m L) 中のメチル 4 - (1 , 3 - ジオキソ - 5 , 6 , 1 1 , 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) ブタノアート 1 (実施例 1 、工程 2 ; 1 0 0 m g 、 0 . 2 9 m m o l) の攪拌溶液に、室温で C s ₂ C O ₃ (1 9 0 m g 、 0 . 5 8 m m o l) 、 T B A B (4 m g 、 0 . 0 1 4 m m o l) および (3 - プロモプロピル) ベンゼン (0 . 0 5 m L 、 0 . 3 5 m m o l) を加え、6 0 に加熱し、1 6 時間攪拌した。反応を、T L C によってモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を、室温に冷却し、水 (2 0

mL)で希釈し、EtOAc(2×20mL)で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、7-10%のEtOAc/ヘキサンを使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製し、黄色の濃いシロップとして化合物2(22mg、16%)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): 7.50(d、J=7.6Hz、1H)、7.37(d、J=7.6Hz、1H)、7.29-7.26(m、2H)、7.20-7.17(m、3H)、7.12(t、J=7.6Hz、1H)、7.02(t、J=7.6Hz、1H)、4.99(d、J=16.0Hz、1H)、4.44-4.37(m、2H)、4.13(t、J=7.2Hz、2H)、3.58(s、3H)、3.49(t、J=7.6Hz、2H)、3.29-3.24(m、1H)、2.77-2.75(m、1H)、2.65(t、J=7.6Hz、2H)、2.34(t、J=7.6Hz、2H)、2.01-1.97(m、2H)、1.82-1.78(m、2H); LC-MS(ESI): 89.2%; m/z 460.6(M+H⁺); (カラム: X Select C-18、50×3.0mm、3.5μm); RT 4.04分; 5mMのNH₄OAc: ACN; 0.8mL/分。

10

【0404】

工程2: 4-(1,3-ジオキソ-6-(3-フェニルプロピル)-11,11a-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2(3H,5H,6H)-イル)ブタン酸の合成:

不活性雰囲気下でのTHF:MeOH:H₂O(3:1:1、2.5mL)中の化合物2(21mg、0.045mmol)の攪拌溶液に、0でLiOH・H₂O(6mg、0.14mmol)を加え、室温に暖め、3時間攪拌した。反応を、TLCによってモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を、水(15mL)で希釈し、1Nの水性のHCl溶液でpH~2まで酸性化し、CH₂Cl₂(2×20mL)で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、n-ペンタン(2×5mL)で粉碎し、浅黄色固形物として表題化合物1-7(8mg、40%)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): 12.05(br s、1H)、7.50(d、J=7.6Hz、1H)、7.37(d、J=7.6Hz、1H)、7.28-7.26(m、2H)、7.23-7.13(m、4H)、7.03(t、J=7.6Hz、1H)、5.00(d、J=16.0Hz、1H)、4.44-4.36(m、2H)、4.13(t、J=6.8Hz、2H)、3.48(t、J=7.2Hz、2H)、3.27-3.23(m、1H)、2.77-2.73(m、1H)、2.65(t、J=7.2Hz、2H)、2.24(t、J=7.2Hz、2H)、1.97-1.94(m、2H)、1.80-1.76(m、2H); LC-MS(ESI): 85.71%; m/z 446.5(M+H⁺); (カラム: X Select CSH C-18、50×3.0mm、3.5μm); RT 3.00分; 5mMのNH₄OAc: ACN; 0.8mL/分; UPLC: 88.2%; (カラム: Acquity BEH C-18(50×2.1mm、1.7μm); RT 2.59分; ACN: 0.025%のTFA(水性); 0.5mL/分。

20

30

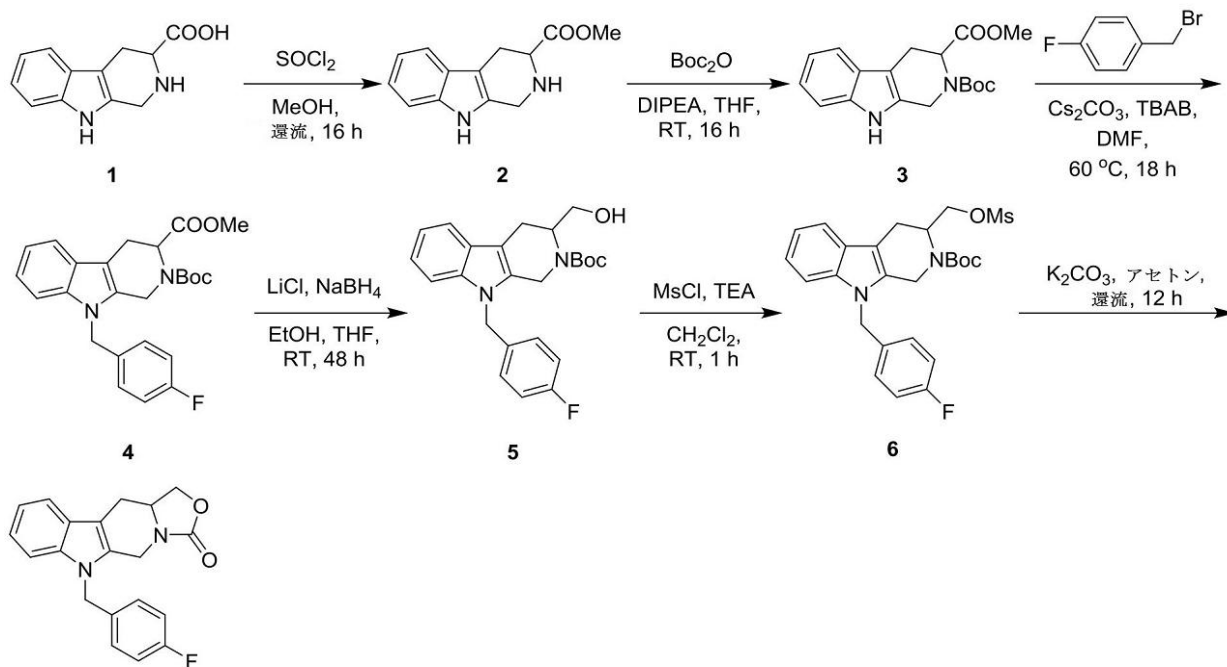
【0405】

実施例7: 6-(4-フルオロベンジル)-5,6,11,11a-テトラヒドロオキサゾロ[3',4':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-3(1H)-オン(1-8)の合成:

【0406】

40

【化 5 7】



10

20

【 0 4 0 7 】

工程 1：メチル 2，3，4，9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3，4 - b] インドール - 3 - カルボキシレート (2) の合成：

不活性雰囲気下での MeOH (50 mL) 中の 2，3，4，9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3，4 - b] インドール - 3 - カルボン酸 1 (実施例 1、工程 1；4.0 g、18.5 mmol) の攪拌溶液に、室温で塩化チオニル (10 mL) を加え、還流まで加熱し、16 時間攪拌した。反応を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、揮発性物質を減圧下で除去した。残留物を、水 (40 mL) で希釈し、pH を、飽和した水性の NaHCO₃ 溶液を使用して、~9 に調節し、EtOAc (2 × 40 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (35 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、無色シロップとして化合物 2 (4.2 g、99 %) を得た。

30

【 0 4 0 8 】

工程 2：2 - (tert - ブチル) 3 - メチル 1，3，4，9 - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [3，4 - b] インドール - 2，3 - ジカルボン酸塩 (3) の合成：

不活性雰囲気下での THF (30 mL) 中の化合物 2 (4.2 g、18.3 mmol) の攪拌溶液に、室温でジイソプロピルエチルアミン (3.18 mL、18.3 mmol) および Boc - 無水物 (3.58 mg、16.4 mmol) を加え、16 時間攪拌した。反応を、TLC によってモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を、水 (40 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 35 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、10 - 15 % の EtOAc / ヘキサンを使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製し、浅黄色油として化合物 3 (3.7 g、61 %) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆)：10.89 (s、1 / 2 H)、10.84 (s、1 / 2 H)、7.41 (d、J = 7.5 Hz、1 H)、7.29 - 7.27 (m、1 H)、7.04 (t、J = 7.5 Hz、1 H)、6.96 (t、J = 7.5 Hz、1 H)、5.27 - 5.14 (m、1 H)、4.77 - 4.70 (m、1 H)、4.44 - 4.30 (m、1 H)、3.57 (s、3 / 2 H)、3.56 (m、3 / 2 H)、3.28 - 3.26 (m、1 H)、3.03 - 2.97 (m、1 H)、1.48 - 1.43 (m、9 H)；LC - MS (ESI)：94.6 %；m/z 329.3 (M - H⁻)；(カラム：X Select C - 18、50 × 3.0 mm、3.5 μm)；RT 3.

40

50

80分；5 mMの NH_4OAc ： ACN ；0.8 mL / 分。

【0409】

工程3：2 - (tert - ブチル) 3 - メチル 9 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2, 3 - ジカルボン酸塩 (4) の合成：

不活性雰囲気下でのDMF (25 mL) 中の化合物3 (3.7 g、11.2 mmol) の攪拌溶液に、室温で4 - フルオロベンジルブロミド (2.1 mL、16.8 mmol)、 Cs_2CO_3 (7.28 g、22.4 mmol) およびTBAB (181 mg、0.56 mmol) を加え、60 に加熱し、18時間攪拌した。反応を、TLCによってモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を、室温に冷却し、冷水 (40 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、10 - 15 %のEtOAc / ヘキサンを使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製して、63 %の純度の3.65 gの化合物4を得た。この物質を、さらなる精製なしで次の工程で直接得た。

10

【0410】

工程4：tert - ブチル 9 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 - カルボキシラート (5) の合成：

不活性雰囲気下でのEtOH (15 mL) 中の無水LiCl (767 mg、18.26 mmol) の攪拌溶液に、0 で NaBH_4 (694 mg、18.26 mmol) を加え、室温に暖め、1時間攪拌した。これに、無水THF (20 mL) 中の化合物4 (1.6 g) を、0 で加え、室温に暖め、48時間攪拌した。反応を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、揮発性物質を減圧下で除去した。残留物を、水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (25 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物は、15 - 20 %のEtOAc / ヘキサンを使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製し、無色の粘性油として化合物5 (997 mg) を得た。 ^1H NMR (500 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : 7.45 (d、 $J = 7.5 \text{ Hz}$ 、2 H)、7.14 - 7.01 (m、6 H)、5.36 - 5.29 (m、2 H)、4.79 (t、 $J = 5.5 \text{ Hz}$ 、2 H)、4.56 - 4.51 (m、1 H)、4.04 - 4.01 (m、2 H)、2.85 - 2.81 (m、2 H)、1.43 - 1.36 (m、9 H)；LC - MS (ESI) : 97.02 %； m/z 411.5 ($M + H^+$)；(カラム：X Select C - 18、50 × 3.0 mm、3.5 μm)；RT 4.33分；5 mMの NH_4OAc ： ACN ；0.8 mL / 分。

20

30

【0411】

工程5：tert - ブチル 9 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - ((メチルスルホニル) オキシ) メチル - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 - カルボキシラート (6) の合成：

不活性雰囲気下での CH_2Cl_2 (8 mL) 中の化合物5 (150 mg、0.36 mmol) の攪拌溶液に、室温で2分間滴下で Et_3N (0.13 mL、0.91 mmol)、メタン塩化スルホニル (0.03 mL、0.36 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応を、TLCによってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (2 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、浅黄色半固形物として粗製化合物6 (130 mg、粗製) を得た。粗製物を、さらなる精製なしで次の工程で使用した。

40

【0412】

工程6：6 - (4 - フルオロベンジル) - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロオキサゾロ [3', 4' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 3 (1 H) - オンの合成：

50

不活性雰囲気下でのアセトン (10 mL) 中の化合物 6 (130 mg、0.26 mmol) の攪拌溶液に、室温で炭酸カリウム (220 mg、1.59 mmol) を加え、還流まで加熱し、12 時間攪拌した。反応を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、揮発性物質を減圧下で除去した。残留物を、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、20 - 30 % の EtOAc / ヘキサンを使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製し、オフホワイト固形物として表題化合物 1 - 8 (40 mg、45 %) を得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 7.49 (d、J = 7.6 Hz、1 H)、7.33 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、7.16 - 7.12 (m、1 H)、7.09 - 6.98 (m、5 H)、5.33 (s、2 H)、4.74 - 4.64 (m、2 H)、4.32 - 4.27 (m、2 H)、4.18 - 4.10 (m、1 H)、3.17 - 3.12 (m、1 H)、2.79 - 2.72 (m、1 H) ; MS (ESI) : m/z 336.9 (M+) ; UPLC : 99.2 % ; (カラム : Acquity BEH C-18 (50 × 2.1 mm、1.7 μ) ; RT 2.53 分 ; ACN : 0.025 % の TFA (水性) ; 0.5 mL / 分。

10

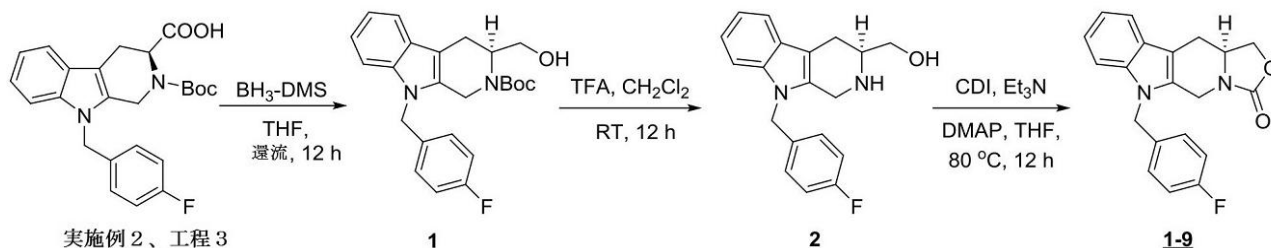
【0413】

実施例 8 : (S) - 6 - (4 - フルオロベンジル) - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロオキサゾロ [3', 4' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 3 (1 H) - オン (1 - 9) の合成

20

【0414】

【化 58】



【0415】

工程 1 : tert - ブチル (S) - 9 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 - カルボキシレート (1) の合成 :

30

不活性雰囲気下での乾燥した THF (20 mL) 中の (S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 9 - (4 - フルオロベンジル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 3 - カルボン酸 (実施例 2、工程 3 ; 500 mg、1.17 mmol) の攪拌溶液に、0 で BH₃ · DMS (エーテル中に 5 M、0.75 mL、3.53 mmol) を加え、80 に加熱し、12 時間攪拌した。反応を、TLC によってモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を、氷冷水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、10 - 15 % の EtOAc / ヘキサンを使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製し、オフホワイト固形物として 1 (370 mg、77 %) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 7.51 (d、J = 7.2 Hz、1 H)、7.16 (d、J = 7.6 Hz、1 H)、7.12 - 7.10 (m、2 H)、6.99 - 6.95 (m、4 H)、5.20 (br s、2 H)、4.82 - 4.76 (m、2 H)、4.14 - 4.09 (m、1 H)、3.60 - 3.58 (m、2 H)、3.06 - 3.00 (m、1 H)、2.82 - 2.78 (m、1 H)、1.47 (s、9 H) ; LC - MS (ESI) : 95.8 % ; m/z 411.3 (M + H⁺) ; (カラム : X Select CSH C-18、50 × 3.0 mm、3.5 μm) ; RT 4.10 分 ; 5 mM の NH₄OAc : ACN ; 0.8 mL / 分 ; UPLC : 93.4 % ; (カラム : Eclipse - XDB - C18 (150 × 4.6 mm、3.5 μm) ; RT 2.53 分 ; ACN : 0.025 % の TFA (水性) ; 0.5 mL / 分。

40

50

6 mm、5 μ m) ; RT 11.69分 ; ACN : 5 mMのNH₄OAc ; 1.0 mL / 分 ; キラルHPLC : 95.6%、R_t = 5.13分 (Chiralpak IA、250 \times 4.6 mm、5 μ m) ; 移動相 (A) n - ヘキサン中に0.1%のDEA (B) CH₂Cl₂ : MeOH (50 : 50) (A : B = 80 : 20) ; 流量 : 1.0 mL / 分)。
【0416】

工程2 : (S) - (9 - (4 - フルオロベンジル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[3, 4 - b]インドール - 3 - イル)メタノール(2)の合成 :

不活性雰囲気下でのCH₂Cl₂ (10 mL) 中の1 (130 mg、0.31 mmol) の攪拌溶液に、0 でTFA (0.5 mL) を加え、室温に暖め、12時間攪拌した。反応を、TLCによってモニタリングし、反応の完了後に、揮発性物質を、減圧下で除去し、黄色油として化合物1 (150 mg) を得た。得た物質を、精製なしで次の反応に使用した。

【0417】

工程3 : (S) - 6 - (4 - フルオロベンジル) - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロオキサゾロ[3', 4' : 1, 6]ピリド[3, 4 - b]インドール - 3 (1H) - オン (1 - 9) の合成 :

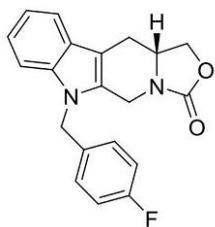
乾燥したTHF (20 mL) 中の化合物2 (75 mg、0.24 mmol) の攪拌溶液に、不活性雰囲気下での0 でCDI (39 mg、0.24 mmol)、Et₃N (73 mg、0.72 mmol) およびDMAP (5.9 mg、0.04 mmol) を加え、80 に加熱し、12時間攪拌した。反応を、TLCによってモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を、水 (15 mL) で希釈し、EtOAc (2 \times 20 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、15 - 20%のEtOAc / ヘキサンを使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製し、無色油として表題化合物1 - 9 (12 mg、15%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 7.51 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.28 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.23 - 7.13 (m、2H)、6.98 - 6.96 (m、4H)、5.26 (q、J = 16.8 Hz、2H)、4.80 (d、J = 16.0 Hz、1H)、4.65 (t、J = 8.0 Hz、1H)、4.27 - 4.20 (m、2H)、4.11 - 4.04 (m、1H)、3.16 - 3.11 (m、1H)、2.85 - 2.79 (m、1H) ; LC - MS (ESI) : 99.0% ; m/z 337.3 (M + H⁺) ; (カラム : X Select CSH C - 18、50 \times 3.0 mm、3.5 μ m) ; RT 4.47分 ; 5 mMのNH₄OAc : ACN ; 0.8 mL / 分 ; UPLC : 94.2% ; (カラム : Acquity BEH C - 18 (50 \times 2.1 mm、1.7 μ m) ; RT 2.53分 ; ACN : 0.025%のTFA (水性) ; 0.5 mL / 分 ; キラルHPLC : 85.1%、R_t = 10.47分 (Chiralpak IA、250 \times 4.6 mm、5 μ m) ; 移動相 (A) n - ヘキサンの中の0.1%のDEA、(B) CH₂Cl₂ : MeOH (50 : 50) (A : B = 80 : 20) ; 流量 : 1.0 mL / 分) ; ee = 100%。

【0418】

実施例9 : (R) - 6 - (4 - フルオロベンジル) - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロオキサゾロ[3', 4' : 1, 6]ピリド[3, 4 - b]インドール - 3 (1H) - オン (1 - 10) の合成

【0419】

【化 5 9】

1-10

【 0 4 2 0 】

10

実施例 8 の手順に従うが、工程 1 における (S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 9 - (4 - フルオロベンジル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 3 - カルボン酸の代わりに、(R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 9 - (4 - フルオロベンジル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 3 - カルボン酸を使用して、表題化合物 1 - 10 を、オフホワイト固形物として調製した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) :

7.49 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.33 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.16 - 7.12 (m、1H)、7.09 - 6.97 (m、5H)、5.32 (s、2H)、4.73 - 4.63 (m、2H)、4.31 - 4.25 (m、2H)、4.16 - 4.09 (m、1H)、3.16 - 3.11 (m、1H)、2.77 - 2.70 (m、1H) ;

20

LC - MS (ESI) : 95.0% ; m/z 337.3 (M + H⁺) ; (カラム : X Select CSH C - 18、50 × 3.0 mm、3.5 μm) ; RT 4.47 分 ; 5 mM の NH₄ OAc : ACN ; 0.8 mL / 分 ; HPLC : 97.4% ; (カラム : Eclipse - XDB - C18 (150 × 4.6 mm、5 μm) ; RT 10.83 分 ; ACN : 5 mM の NH₄ OAc (水性) ; 1.0 mL / 分 ; キラル HPLC : 96.3%、Rt = 11.17 分 (Chiralpak IA、250 × 4.6 mm、5 μm) ; 移動相 (A) n - ヘキサン中に 0.1% の DEA (B) CH₂Cl₂ : MeOH (50 : 50) (A : B = 80 : 20) ; 流量 : 1.0 mL / 分) : ee = 100%。

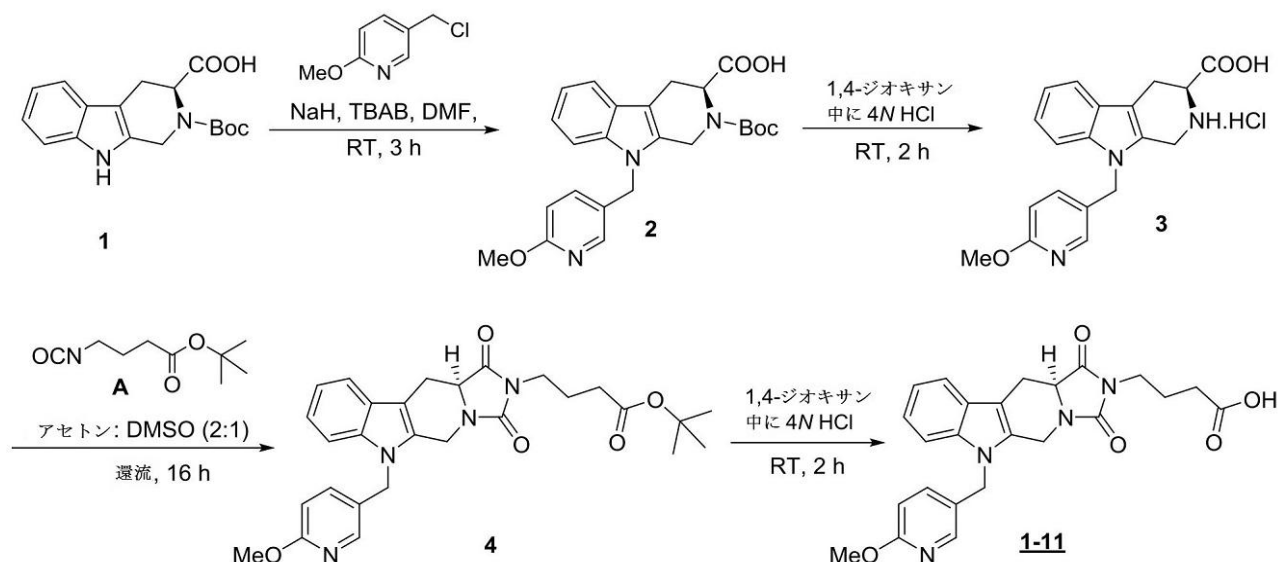
30

【 0 4 2 1 】

実施例 10 : (S) - 4 - (6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル)メチル) - 1, 3 - ジオキソ - 11, 11a - ジヒドロ - 1H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (3H, 5H, 6H) - イル) ブタン酸 (1 - 11) の合成

【 0 4 2 2 】

【化 6 0】



10

20

30

40

50

【 0 4 2 3 】

工程 1 : (S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 9 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 3 - カルボン酸 (2) の合成 :

DMF (5 mL) 中の (S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 3 - カルボン酸 (1) (実施例 2、工程 2 ; 1.0 g、3.16 mmol) の溶液を、不活性雰囲気下での 0 で DMF (15 mL) 中の NaH (鉱油中に 60 % ; 278 mg、6.95 mmol) に加え、30 分間撹拌した。これに、5 - (クロロメチル) - 2 - メトキシピリジン (596 mg、3.79 mmol) を、0 で加え、室温に暖め、TBAB (25 mg) を加えて、3 時間撹拌した。反応を、TLC によってモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を、氷冷水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、30 - 40 % の EtOAc / ヘキサンを使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製し、薄茶色油として化合物 2 (1.2 g、86 %) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) : 12.83 (br s、1 H)、7.95 (s、1 / 2 H)、7.91 (s、1 / 2 H)、7.52 - 7.47 (m、2 H)、7.34 - 7.30 (m、1 H)、7.11 (t、J = 7.5 Hz、1 H)、7.03 (t、J = 7.5 Hz、1 H)、6.73 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、5.37 - 5.25 (m、2 H)、5.14 - 5.05 (m、1 H)、4.75 - 6.68 (m、1 H)、4.49 - 4.36 (m、1 H)、3.79 (s、3 H)、3.39 - 3.35 (m、1 H)、3.00 - 2.94 (m、1 H)、1.43 (s、9 H) ; MS (ESI) : m/z 436.2 (M - H⁻) ; HPLC : 99.0 % ; (カラム : Eclipse - XDB - C18 (150 × 4.6 mm、5 μm) ; RT 7.95 分 ; ACN : 5 mM の NH₄OAc (水性) ; 1.0 mL / 分)。

【 0 4 2 4 】

工程 2 : (S) - 9 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 3 - カルボン酸塩酸塩 (3) の合成 :

化合物 2 (150 mg、0.34 mmol) を、不活性雰囲気下で 1,4 - ジオキサン溶液 (4 mL) 中の 4 N の HCl に溶解し、2 時間室温で撹拌した。反応を、TLC によってモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を、EtOAc (20 mL) で希釈した。得た固形物を、ろ過し、EtOAc (2 × 10 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥し、薄茶色固形物として化合物 2 (100 mg、78 %) を得た。¹H NMR (400 MHz、

DMSO- d_6) : 14.20 (br s、1H)、10.03 (br s、2H)、7.98 (s、1H)、7.57 - 7.54 (m、2H)、7.41 (d、 $J = 7.2$ Hz、1H)、7.18 (t、 $J = 7.2$ Hz、1H)、7.07 (d、 $J = 7.2$ Hz、1H)、6.75 (d、 $J = 8.0$ Hz、1H)、5.36 (s、2H)、4.56 - 4.51 (m、2H)、4.38 - 4.34 (m、1H)、3.79 (s、3H)、3.37 - 3.32 (m、1H)、3.08 - 3.05 (m、1H) ; LC-MS (ESI) : 95.8% ; m/z 338.3 ($M+H^+$) ; (カラム : X Select C-18、 50×3.0 mm、 $3.5 \mu m$) ; RT 3.02 分 ; 5 mMの水性の NH_4OAc : ACN ; 0.8 mL / 分。

【0425】

工程3 : tert - ブチル (S) - 4 - (6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 1, 3 - ジオキソ - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (3H) - イル) ブタノアート (4) の合成 :

不活性雰囲気下でのアセトンDMSO (2 : 1、7.5 mL) 中の化合物3 (100 mg、0.26 mmol) の攪拌溶液に、室温でtert - ブチル4 - イソシアナ - トブタノアート (A) (100 mg) を加え、還流まで加熱し、16時間攪拌した。反応を、TLCによってモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を、水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (2 \times 25 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、飽和した重炭酸塩溶液 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、20 - 30%のEtOAc / ヘキサンを使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製し、薄茶色固形物として化合物4 (50 mg、38%) を得た。 1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) :

8.02 (s、1H)、7.58 - 7.56 (m、2H)、7.39 (d、 $J = 8.0$ Hz、1H)、7.16 (t、 $J = 8.0$ Hz、1H)、7.04 (t、 $J = 8.0$ Hz、1H)、6.76 (d、 $J = 8.5$ Hz、1H)、5.39 (q、 $J = 14.5$ Hz、2H)、4.98 (d、 $J = 16.0$ Hz、1H)、4.39 - 4.37 (m、2H)、3.78 (s、3H)、3.45 (t、 $J = 7.0$ Hz、2H)、3.26 - 3.21 (m、1H)、2.78 - 2.76 (m、1H)、2.23 (t、 $J = 7.5$ Hz、2H)、1.77 - 1.73 (m、2H)、1.37 (s、9H) ; LC-MS (ESI) : 97.2% ; m/z 505.6 ($M+H^+$) ; (カラム : X Select CSH C-18、 50×3.0 mm、 $3.5 \mu m$) ; RT 4.13 分 ; 5 mMの水性の NH_4OAc : ACN ; 0.8 mL / 分 ; キラルHPLC : 89.9% (Chiralpak IA、 250×4.6 mm、 $5 \mu m$) ; 移動相 (A) n - ヘキサン中に0.1%のTFA、(B) THFの : MeOH (80 : 20) (A : B = 75 : 25) ; 流量 : 1.0 mL / 分。

【0426】

工程4 : (S) - 4 - (6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 1, 3 - ジオキソ - 11, 11a - ジヒドロ - 1H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (3H, 5H, 6H) - イル) ブタン酸 (1-11) の合成 :

化合物3 (50 mg、0.09 mmol) を、不活性雰囲気下で1, 4 - ジオキサン (2 mL) 中の4NのHClの溶液に溶解し、2時間室温で攪拌した。反応を、TLCによってモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を、氷冷水 (15 mL) で希釈し、EtOAc (2 \times 15 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、n - ヘキサン (2 \times 5 mL) で粉碎し、薄茶色固形物として表題化合物1-11 (30 mg、74%) を得た。 1H NMR (500 MHz、 CD_3OD) : 7.98 (s、1H)、7.86 (d、 $J = 8.0$ Hz、1H)、7.58 (d、 $J = 7.5$ Hz、1H)、7.41 (d、 $J = 8.0$ Hz、1H)、7.28 (d、 $J = 8.0$ Hz、1H)、7.22 (t、 $J = 7.5$ Hz、1H)、7.15 (t、 $J = 8.0$ Hz、1H)、5.46 - 5.43 (m、2H)、5.04 (d、 $J = 16.0$ Hz、1H)、4.46 - 4.37 (m、2H)、4.08 (s

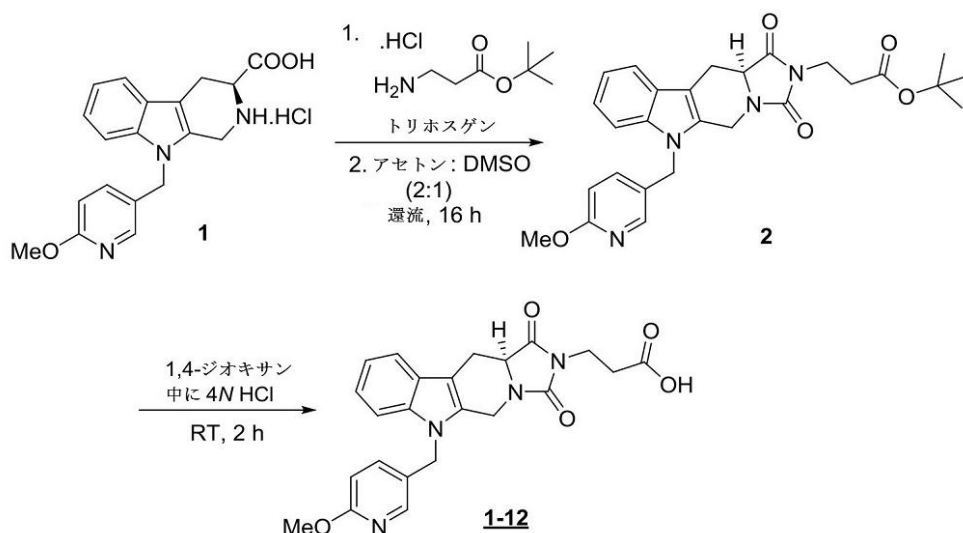
、3 H)、3.64 - 3.62 (m、2 H)、3.39 - 3.36 (m、1 H)、2.86 - 2.82 (m、1 H)、2.40 - 2.37 (t、J = 7.5 Hz、2 H)、1.97 - 1.95 (m、2 H)；MS (ESI)：m/z 449.4 (M + H⁺)；UPLC：88.3%；(カラム：Acquity BEH C-18 (50 × 2.1 mm、1.7 μm)；RT 2.18 分；ACN：0.025% の TFA (水性)；0.5 mL / 分；キラル HPLC：80.6%、R_t = 15.68 分 (Chiralpak IA、250 × 4.6 mm、5 μm)；移動相 (A) n-ヘキサン中に 0.1% の TFA、(B) THF：MeOH (80：20)、(A：B = 75：25)；流量：1.0 mL / 分)。

【0427】

実施例 11：(S)-3-(6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1,3-ジオキソ-1,1,1a-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2(3H,5H,6H)-イル)プロパン酸(1-12)の合成

【0428】

【化61】



【0429】

工程 1：tert-ブチル(S)-3-(6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1,3-ジオキソ-5,6,11,11a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2(3H)-イル)プロパノアート(2)の合成：

不活性雰囲気下での CH₂Cl₂ (10 mL)、飽和した NaHCO₃ 溶液 (10 mL) 中の tert-ブチル 3-アミノプロパノートの塩酸塩 (200 mg、1.10 mmol) の攪拌溶液に、0 でトリホスゲン (130 mg、0.44 mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応を、TLC によってモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を、水 (25 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 25 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、薄茶色シロップとして 150 mg のイソシアネート化合物を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆)：3.48 (t、J = 6.5 Hz、2 H)、2.54 (t、J = 6.5 Hz、2 H)、1.40 (s、9 H)。

【0430】

不活性雰囲気下でのアセトン：DMSO (2：1、10.5 mL) 中の化合物 1 (実施例 11、工程 2；150 mg、0.40 mmol) の攪拌溶液に、室温でイソシアネート (150 mg) を加え、還流まで加熱し、16 時間攪拌した。反応を、TLC によってモニタリングし、反応完了後、反応混合物を、水 (25 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、20% の

EtOAc / ヘキサンを使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製し、オフホワイト固形物として化合物 2 (40 mg、20%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) : 8.00 (s、1H)、7.55 - 7.53 (m、2H)、7.38 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.15 (t、J = 7.5 Hz、1H)、7.07 (t、J = 8.5 Hz、1H)、6.75 (d、J = 8.5 Hz、1H)、5.38 (q、J = 14.5 Hz、2H)、4.98 (d、J = 16.5 Hz、1H)、4.42 - 4.39 (m、2H)、3.80 (s、3H)、3.65 (t、J = 7.0 Hz、2H)、3.36 - 3.32 (m、1H)、2.76 - 2.72 (m、1H)、2.56 - 2.54 (m、2H)、1.36 (m、9H) ; LC-MS (ESI) : 98.2% ; m/z 491.6 (M+H⁺) ; (カラム : X Select CSH C-18、50 × 3.0 mm、3.5 μm) ; RT 4.02 分 ; 5 mM の NH₄OAc : ACN ; 0.8 mL / 分。

10

【0431】

工程 2 : (S) - 3 - (6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 1, 3 - ジオキソ - 1, 1a - ジヒドロ - 1H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (3H, 5H, 6H) - イル) プロパン酸 (1 - 12) の合成 :

1, 4 - ジオキサン (2 mL) における 4 N の HCl 中の化合物 2 (40 mg、0.08 mmol) の溶液を、不活性雰囲気下で 2 時間室温で撹拌した。反応を、TLC によってモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を、氷冷水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 15 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、n - ペンタン (2 × 5 mL) で粉碎し、オフホワイト固形物として表題化合物 1 - 12 (20 mg、57%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 7.90 (s、1H)、7.53 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.42 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.39 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.17 (t、J = 7.6 Hz、1H)、7.09 (t、J = 7.6 Hz、1H)、6.70 (d、J = 8.0 Hz、1H)、5.32 (s、2H)、5.03 (d、J = 16.0 Hz、1H)、4.39 - 4.34 (m、2H)、3.85 (s、3H)、3.81 (t、J = 7.2 Hz、2H)、3.37 - 3.32 (m、1H)、2.84 - 2.79 (m、1H)、2.67 (t、J = 7.2 Hz、2H) ; MS (ESI) : m/z 435.3 (M+H⁺) ; UPLC : 97.7% ; (カラム : Acquity BEH C-18 (50 × 2.1 mm、1.7 μm) ; RT 2.15 分 ; ACN : 0.025% の TFA (水性) ; 0.5 mL / 分 ; キラル HPLC : 94.7%、R_t = 15.84 分 (Chiralpak IA、250 × 4.6 mm、5 μm) ; 移動相 (A) n - ヘキサン中に 0.1% の TFA、(B) THF : MeOH (80 : 20) (A : B = 75 : 25) ; 流量 : 1.0 mL / 分)。

20

30

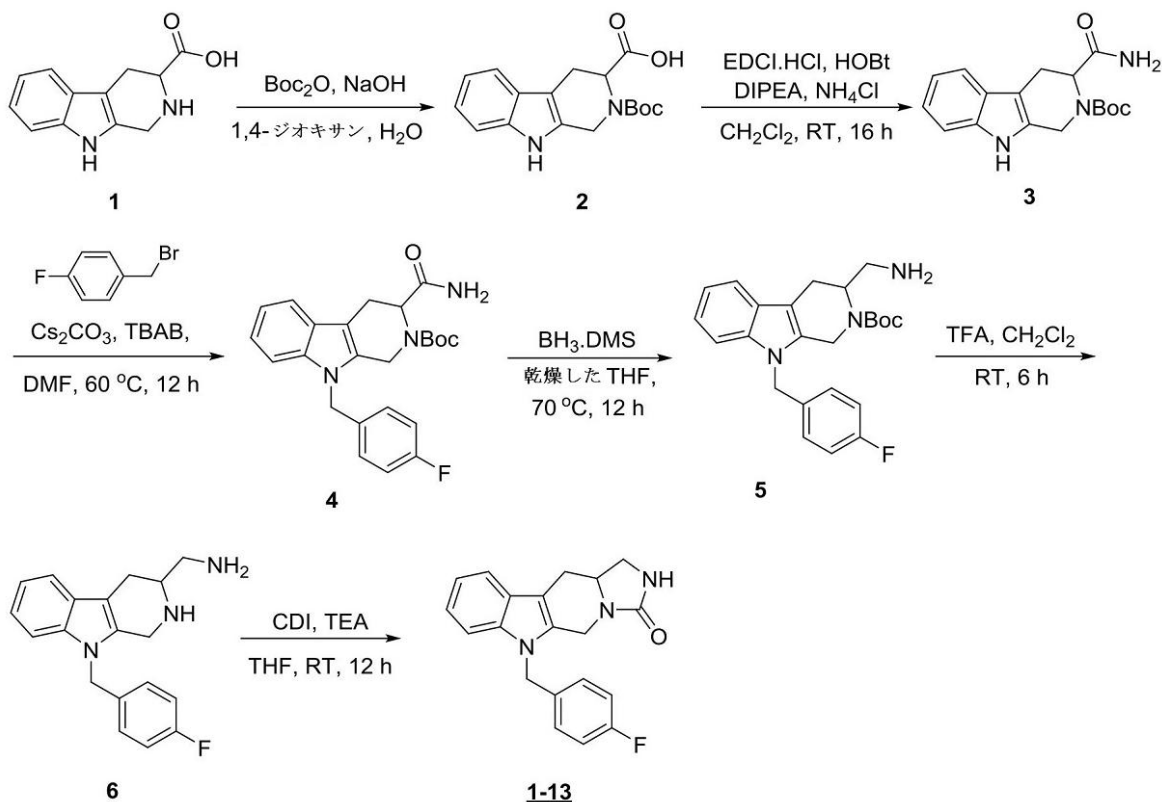
【0432】

実施例 12 : 6 - (4 - フルオロベンジル) - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 3 (2H) - オン (1 - 13) の合成

40

【0433】

【化 6 2】



【 0 4 3 4 】

工程 1 : 2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 3 - カルボン酸 (2) の合成 :

不活性雰囲気下での 1 , 4 - ジオキサン (350 mL) 中の 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 3 - カルボン酸 1 (15.0 g、69.44 mmol) の攪拌溶液に、0 で水性の NaOH 溶液 (180 mL の H₂O 中に 5.7 g) および Boc - 無水物 (15.5 g、71.42 mmol) を加え、室温に暖め、4 時間攪拌した。反応を、TLC によってモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を、クエン酸で酸性化した。得た固形物を、水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 80 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (70 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、オフホワイト固形物として化合物 2 (17.0 g、77%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : データを、1 : 1 の回転異性体混合物 (rotameric mixture) として示した ;

12.72 (br s、1H)、10.87 (s、1/2 H)、10.82 (s、1/2 H)、7.40 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.29 - 7.26 (m、1H)、7.06 - 7.02 (m、1H)、6.98 - 6.94 (m、1H)、5.14 - 5.02 (m、1H)、4.75 - 4.67 (m、1H)、4.47 - 4.32 (m、1H)、3.31 - 3.26 (m、1H)、2.98 - 2.90 (m、1H)、1.47 (s、9/2 H)、1.44 (s、9/2 H) ; LC - MS (ESI) : 99.06% ; m/z 315.3 (M - H⁻) ; (カラム : X Select CSH C - 18、50 × 3.0 mm、3.5 μm) ; RT 2.53 分 ; 5 mM の NH₄OAc : ACN ; 0.8 mL / 分。

【 0 4 3 5 】

工程 2 : tert - ブチル 3 - カルバモイル - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 - カルボキシレート (3) の合成 :

不活性雰囲気下での CH₂Cl₂ (500 mL) 中の化合物 2 (15.0 g、47.40 mmol) の攪拌溶液に、0 で EDCI . HCl (55.45 g、290.32 mmol)、HOBT (39.19 g、290.32 mmol)、DIPEA (37.45 g、

10

20

30

40

50

290.32 mmol)、 NH_4Cl (2.56 g、48.38 mmol)を加え、室温に暖め、16時間撹拌した。反応を、TLCによってモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を、水(100 mL)で希釈し、 EtOAc (3×80 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン(2×70 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、20-25%の EtOAc /ヘキサンを使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製し、オフホワイト固形物として化合物3 (10.0 g、67%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$): 10.82 (s、1/2 H)、10.77 (s、1/2 H)、7.39 - 7.35 (m、2 H)、7.27 - 7.25 (m、1 H)、7.02 (t、 $J = 8.0$ Hz、1 H)、6.97 - 6.92 (m、2 H)、5.04 - 4.92 (m、1 H)、4.73 - 4.70 (m、1 H)、4.59 - 4.56 (m、1/2 H)、4.47 - 4.43 (m、1/2 H)、3.31 - 3.29 (m、1 H)、2.91 - 2.89 (m、1 H)、1.46 (s、9/2 H)、1.43 (m、9/2 H); LC-MS (ESI): 84.4%; m/z 314.3 ($\text{M}-\text{H}^-$); (カラム: X Select CSH C-18、50×3.0 mm、3.5 μm); RT 3.16分; 5 mMの NH_4OAc : ACN; 0.8 mL/分。

10

【0436】

工程3: tert-ブチル3-カルバモイル-9-(4-フルオロベンジル)-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H-ピリド[3,4-b]インドール-2-カルボキシレート(4)の合成:

20

不活性雰囲気下でのDMF (20 mL)中の化合物3 (1.0 g、3.17 mmol)の撹拌溶液に、室温で Cs_2CO_3 (2.06 g、6.34 mmol)、TBAB (51 mg、0.15 mmol)、4-フルオロベンジルプロミド (0.89 g、4.76 mmol)を加え、60 に加熱し、12時間撹拌した。反応を、TLCによってモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を、水(40 mL)で希釈し、 EtOAc (2×40 mL)で抽出した。混合した有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、15-20%の EtOAc /ヘキサンを使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製し、オフホワイト固形物として化合物4 (430 mg、32%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$): 7.44 - 7.40 (m、3 H)、7.14 - 7.00 (m、6 H)、6.95 (br s、1 H)、5.46 - 5.22 (m、2 H)、5.06 - 4.94 (m、1 H)、4.69 - 4.43 (m、2 H)、3.29 - 3.20 (m、1 H)、3.03 - 2.90 (m、1 H)、1.42 - 1.39 (s、9/2 H)、1.39 (s、9/2 H); LC-MS (ESI): 86.3%; m/z 424.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); (カラム: X Select CSH C-18、50×3.0 mm、3.5 μm); RT 3.97分; 5 mMの NH_4OAc : ACN; 0.8 mL/分; HPLC: 85.4%; (カラム: Acquity BEH C-18 (50×2.1 mm、1.7 μm); RT 2.62分。ACN: 0.025%のTFA (水性); 0.5 mL/分。

30

【0437】

工程4: tert-ブチル3-(アミノメチル)-9-(4-フルオロベンジル)-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H-ピリド[3,4-b]インドール-2-カルボキシレート(5)の合成:

40

不活性雰囲気下での乾燥したTHF (150 mL)中の化合物4 (5.0 g、11.82 mmol)の撹拌溶液に、0 で10分間滴下で $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (エーテル中に5 M; 5.39 g、70.92 mmol)を加え、70 に加熱し、12時間撹拌した。反応を、TLCによってモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を、氷冷水(50 mL)でクエンチし、 EtOAc (2×50 mL)で抽出した。混合した有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、 n -ペンタン(2×10 mL)、エーテル(2×10 mL)で粉碎し、オフホワイト固形物として化合物5 (3.0 g、62%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CD_3OD): 7.4

50

5 (d、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、1H)、7.32 - 7.29 (m、1H)、7.14 - 6.98 (m、6H)、5.33 - 5.29 (m、2H)、4.66 - 4.64 (m、1H)、4.15 - 4.11 (m、1H)、3.63 - 3.61 (m、1H)、2.99 - 2.95 (m、1H)、2.82 - 2.79 (m、1H)、2.68 - 2.64 (m、2H)、1.47 (br s、9H)；LC-MS (ESI)：85.5%； m/z 410.5 ($M + H^+$)；(カラム：X Select CSH C-18、 $50 \times 3.0 \text{ mm}$ 、 $3.5 \mu\text{m}$)；RT 4.01分；5 mMの NH_4OAc ：ACN；0.8 mL/分；HPLC：80.6%；(カラム：Acquity BEH C-18 ($50 \times 2.1 \text{ mm}$ 、 $1.7 \mu\text{m}$)；RT 2.21分；ACN：0.025%のTFA (水性)；0.5 mL/分。

【0438】

10

工程5：(9-(4-フルオロベンジル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-3-イルメタンアミン(6)の合成：

不活性雰囲気下での CH_2Cl_2 (10 mL)中の化合物5 (250 mg、0.61 mmol)の攪拌溶液に、0 でTFA (1 mL)を加え、室温に暖め、6時間攪拌した。反応を、TLCによってモニタリングし、反応の完了後に、揮発性物質を、減圧下で除去し、オフホワイト固形物として粗製化合物6 (270 mg)を得た。粗製物を、次の反応のために直接得た。

【0439】

20

工程6：6-(4-フルオロベンジル)-5,6,11,11a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-3(2H)-オン(1-13)の合成：

不活性雰囲気下での乾燥したTHF (20 mL)中の化合物6 (270 mg、粗製物)の攪拌溶液に、0 でCDI (141.5 mg、0.87 mmol)、 Et_3N (529.5 mg、5.24 mmol)を加え、室温に暖め、12時間攪拌した。反応を、TLCによってモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を、水 (20 mL)で希釈し、 EtOAc ($2 \times 30 \text{ mL}$)で抽出した。混合した有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、分取HPLCによって精製し。薄茶色シロップとして表題化合物1-13 (40 mg、2つの工程中に19%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD)：7.48 (d、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、1H)、7.31 (d、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、1H)、7.14 - 7.10 (m、1H)、7.07 - 6.97 (m、5H)、5.32 (s、2H)、4.72 (d、 $J = 16.4 \text{ Hz}$ 、1H)、4.12 (d、 $J = 16.4 \text{ Hz}$ 、1H)、3.98 - 3.92 (m、1H)、3.74 (t、 $J = 8.4 \text{ Hz}$ 、1H)、3.32 - 3.30 (m、1H)、3.08 - 3.03 (m、1H)、2.80 - 2.74 (m、1H)；LC-MS (MS)：99.7%； m/z 336.1 ($M + H^+$)；(カラム：X Select CSH C-18、 $50 \times 3.0 \text{ mm}$ 、 $3.5 \mu\text{m}$)；RT 3.61分；5 mMの NH_4OAc ：ACN；0.8 mL/分；HPLC：97.1%；(カラム：Eclipse-XDB-C18 ($150 \times 4.6 \text{ mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$)；RT 10.29分；ACN：5 mMの水性の NH_4OAc ；1.0 mL/分)。

30

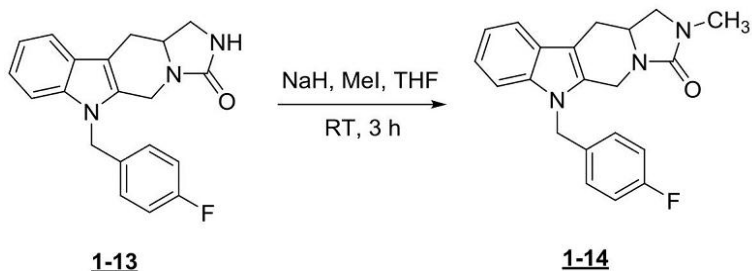
【0440】

40

実施例13：6-(4-フルオロベンジル)-2-メチル-5,6,11,11a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-3(2H)-オン(1-14)の合成

【0441】

【化 6 3】



【0 4 4 2】

10

不活性雰囲気下での乾燥したTHF(10 mL)中の1-13(実施例12; 20 mg、0.06 mmol)の攪拌溶液に、0 でNaH(鉱油中に60%; 3.6 mg、0.089 mmol)を加え、室温に暖め、30分間攪拌した。これに、ヨウ化メチル(8.47 mg、0.06 mmol)を0 で加え、室温に暖め、3時間攪拌した。反応を、TLCによってモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を、水(10 mL)で希釈し、CH₂Cl₂(2×20 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、無色半固形物として表題化合物1-14(8 mg、38%)を得た。¹H NMR(400 MHz、CD₃OD): 7.48(d、J=7.6 Hz、1H)、7.31(d、J=8.0 Hz、1H)、7.12(t、J=7.6 Hz、1H)、7.07-6.97(m、5H)、5.32(s、2H)、4.72(d、J=16.0 Hz、1H)、4.13(d、J=16.0 Hz、1H)、3.90-3.82(m、1H)、3.69(t、J=8.4 Hz、1H)、3.28-3.26(m、1H)、3.10-3.05(m、1H)、2.83(s、3H)、2.74-2.68(m、1H); LC-MS(MS): 90.5%; m/z 350.3(M+H⁺); (カラム: X Select C-18、50×3.0 mm、3.5 μm); RT 4.50分; 5 mMのNH₄OAc: ACN; 0.8 mL/分; HPLC: 90.1%; (カラム: Eclipse-XDB-C18(150×4.6 mm、5 μm); RT 10.96分; ACN: 5 mMのNH₄OAc; 1.0 mL/分)。

20

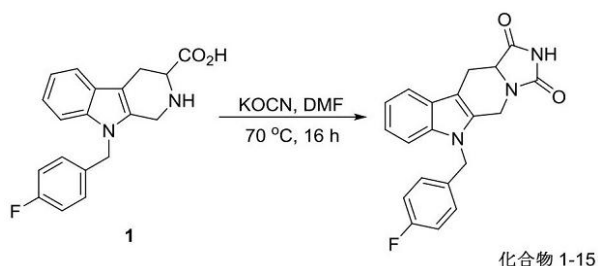
【0 4 4 3】

実施例14: 化合物6-(4-フルオロベンジル)-5,6,11,11a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-1,3(2H)-ジオン(1-15)の合成

30

【0 4 4 4】

【化 6 4】



40

【0 4 4 5】

DMF(10 mL)中の化合物1(実施例2、工程4、但し工程1におけるラセミ化合物の出発物質を使用する; 1.0 g、88%の純度)の攪拌溶液に、不活性雰囲気下での室温でKOCN(750 mg、9.25 mmol)を加えた。反応混合物を、16時間70 に加熱した。TLCによる反応の完了後、反応混合物を、水(20 mL)で希釈し、EtOAc(2×30 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で乾燥して、粗製物を得た。粗製物を、精製し(シリカゲルクロマトグラフィー; 40-50%のEtOAc/ヘキサン

50

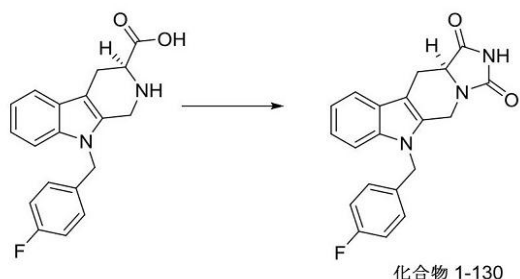
)、オフホワイト固形物として表題化合物 1 - 15 (178 mg、2つの工程に対して ~ 19%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) : 10.93 (s、1H)、7.54 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.49 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.16 - 7.05 (m、6H)、5.44 (d、J = 16.5 Hz、1H)、5.38 (d、J = 16.5 Hz、1H)、4.85 (d、J = 17.0 Hz、1H)、4.36 - 4.33 (m、1H)、4.28 (d、J = 17.0 Hz、1H)、3.25 - 3.21 (m、1H)、2.79 - 2.74 (m、1H) ; LC - MS (ESI) : 97.0% ; m/z 347.9 (M - H⁺)。

【0446】

実施例 15 : (S) - 6 - (4 - フルオロベンジル) - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 1, 3 (2H) - ジオン (1 - 30) の合成

【0447】

【化65】



10

20

【0448】

実施例 14 の手順に従うが、出発物質として (S) - 9 - (4 - フルオロベンジル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 3 - カルボン酸 (実施例 2、工程 4) を使用して、表題化合物 1 - 130 を白色固形物として調製した。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 10.93 (s、1H)、7.46 - 7.54 (m、2H)、7.01 - 7.16 (m、6H)、5.43 (d、1H)、5.36 (d、1H)、4.83 (d、1H)、4.33 (dd、1H)、4.25 (d、1H)、3.21 (dd、1H)、2.75 (m、1H) ; LC - MS (ESI) : m/z 350 (M + H⁺)。

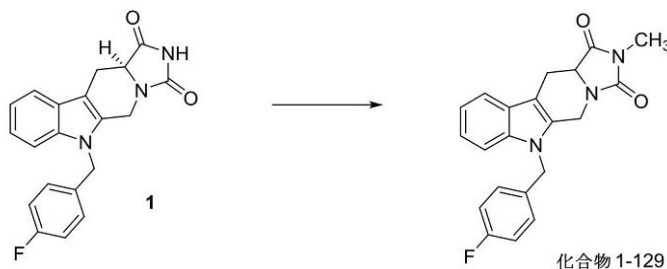
30

【0449】

実施例 16 : 6 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 1, 3 (2H) - ジオン (1 - 129) の合成

【0450】

【化66】



40

【0451】

ジオン 1 (実施例 15 ; 50 mg、0.143 mmol)、K₂CO₃ (30 mg、0.22 mmol)、および DMF (1 mL) の混合物を、10 分間室温で撹拌した。ヨウ化メチル (41 mg、0.29 mmol) を加え、混合物を 15 時間室温で撹拌した。反応混合物を、水と 10 : 1 の EtOAc : MeOH を分割した。有機質層は MgSO₄ 上

50

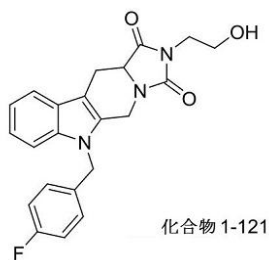
で乾燥して、分離され、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の 0 - 60 % の EtOAc で溶出する）によって精製し、固形物として表題化合物 1 - 129 (33 mg、63 %) を得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : 7.40 - 7.60 (m、2 H)、7.02 - 7.13 (m、6 H)、5.45 (d、1 H)、5.38 (d、1 H)、4.89 (d、1 H)、4.30 - 4.40 (m、2 H)、3.24 (dd、1 H)、2.89 (s、3 H)、2.76 (m、1 H) ; LC-MS (ESI) : m/z 364 (M + H⁺)。

【0452】

実施例 17 : 6 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ[1', 5' : 1, 6]ピリド[3, 4 - b]インドール - 1, 3 (2 H) - ジオン (1 - 121) の合成

【0453】

【化 67】



10

20

【0454】

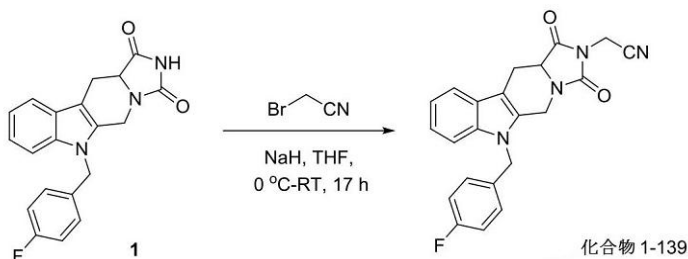
実施例 16 の手順に従うが、ヨウ化メチルの代わりに 2 - プロモエタノールを使用して、表題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : 7.47 - 7.55 (m、2 H)、7.02 - 7.14 (m、6 H)、5.46 (d、1 H)、5.38 (d、1 H)、4.79 - 4.91 (m、2 H)、4.30 - 4.40 (m、2 H)、3.47 - 3.53 (m、4 H)、3.25 (dd、1 H)、2.77 (m、1 H) ; LC-MS (ESI) : m/z 394 (M + H⁺)。

【0455】

実施例 18 : 2 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 3 - ジオキソ - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ[1', 5' : 1, 6]ピリド[3, 4 - b]インドール - 2 (3 H) - イル) アセトニトリル (1 - 139) の合成

【0456】

【化 68】



30

40

【0457】

無水 THF (30 mL) 中のジオン 1 (実施例 14 ; 400 mg、1.04 mmol) の攪拌溶液に、不活性雰囲気下での 0 で NaH (鉱油中に 60 %、98 mg、2.07 mmol) を加えた。反応混合物を、室温に暖め、45 分間攪拌した。これに、0 の滴下で THF (10 mL) 中の 2 - プロモアセトニトリル (247 mg、2.07 mmol) を加え、室温に暖め、16 時間攪拌した。反応の完了後 (TLC)、混合物を、氷冷水 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (3 x 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下

50

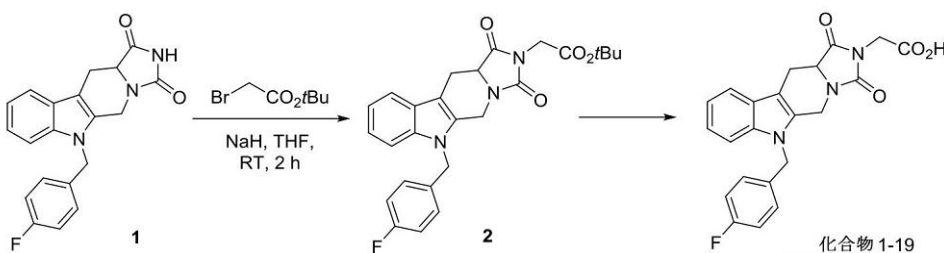
で乾燥した。粗製物を、精製し（シリカゲルクロマトグラフィー；25%のEtOAc / ヘキサン）、オフホワイト固形物として表題化合物1-139（270mg、66%）を得た。 $^1\text{H NMR}$ （500MHz、DMSO- d_6 ）：7.55（d、 $J=7.5\text{ Hz}$ 、1H）、7.49（d、 $J=8.0\text{ Hz}$ 、1H）、7.16-7.05（m、6H）、5.43（q、2H）、4.92（d、 $J=16.5\text{ Hz}$ 、1H）、4.59（s、2H）、4.55-4.52（m、1H）、4.38（d、 $J=17.0\text{ Hz}$ 、1H）、3.28-3.27（m、1H）、2.84（t、 $J=12.5\text{ Hz}$ 、1H）；LC-MS（ESI）：99.6%； m/z 387.9（ $M-H^+$ ）。

【0458】

実施例19：2-（6-（4-フルオロベンジル）-1,3-ジオキソ-5,6,11,11a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2（3H）-イル）酢酸（1-19）の合成

【0459】

【化69】



【0460】

工程1：tert-ブチル2-（6-（4-フルオロベンジル）-1,3-ジオキソ-5,6,11,11a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2（3H）-イル）酢酸塩の合成：

実施例18の手順に従うが、2-プロモアセトニトリルの代わりにtert-ブチル2-プロモ酢酸を使用して、エステル2を浅黄色固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$ （400MHz、DMSO- d_6 ）：7.56（d、 $J=7.6\text{ Hz}$ 、1H）、7.48（d、 $J=7.6\text{ Hz}$ 、1H）、7.16-7.05（m、6H）、5.42（d、 $J=16.8\text{ Hz}$ 、1H）、5.39（d、 $J=16.8\text{ Hz}$ 、1H）、4.95（d、 $J=16.0\text{ Hz}$ 、1H）、4.56-4.52（m、1H）、4.38（d、 $J=16.0\text{ Hz}$ 、1H）、4.13（s、2H）、3.36-3.34（m、1H）、2.77-2.73（m、1H）、1.40（s、9H）；LC-MS（ESI）：93.8%； m/z 408.4（ $[M-tBu]+H^+$ ）。

【0461】

工程2：2-（6-（4-フルオロベンジル）-1,3-ジオキソ-5,6,11,11a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2（3H）-イル）酢酸（1-19）の合成：

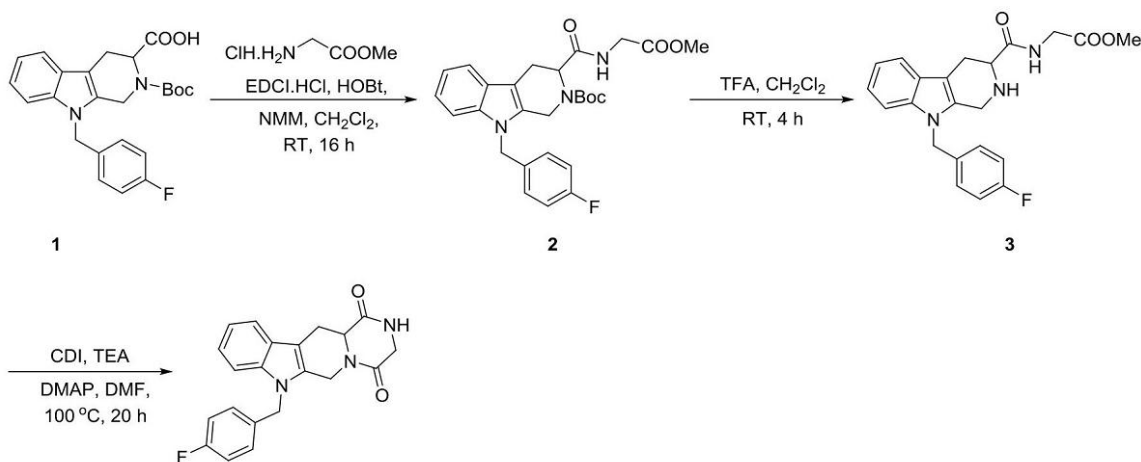
実施例5、工程7の手順に従うが、tert-ブチル（S）-3-（6-（4-フルオロベンジル）-1,3-ジオキソ-5,6,11,11a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2（3H）-イル）プロパノートの代わりにエステル2を使用して、表題化合物1-19を、オフホワイト固形物として得た。LC-MS（ESI）： m/z 408（ $M+H^+$ ）。

【0462】

実施例20：7-（4-フルオロベンジル）-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロピラジノ[1',2':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-1,4-ジオン（1-16）の合成

【0463】

【化 7 0】



化合物 1-16

10

【 0 4 6 4】

工程 1：tert-ブチル 9-(4-フルオロベンジル)-3-((2-メトキシ-2-オキソエチル)カルバモイル)-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H-ピリド[3,4-b]インドール-2-カルボキシレート(2)の合成：

不活性雰囲気下での CH_2Cl_2 (15 mL) 中の酸 1 (実施例 2、工程 3 であるが、工程 1 におけるラセミ化合物の出発物質を使用する；800 mg、1.88 mmol) の攪拌溶液に、室温で EDCI·HCl (540 mg、2.83 mmol)、HOBt (382 mg、2.83 mmol)、NMM (0.62 mL、5.66 mmol) を加え、10 分間攪拌した。これに、グリシンメチルエステル・HCl (353 mg、2.83 mmol) を、室温で加え、16 時間攪拌した。TLC による反応の完了後、反応混合物を、水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で乾燥して、粗製物を得た。粗製物を、精製し (シリカゲルクロマトグラフィー；30-40% の EtOAc / ヘキサン)、粘性油として化合物 2 (578 mg、62%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO- d_6)：データを、1:1 の回転異性体として示唆した；8.41 - 8.38 (m、1H)、7.44 - 7.39 (m、2H)、7.11 - 7.01 (m、6H)、5.42 - 5.06 (m、3H)、4.77 - 4.69 (m、1H)、4.56 - 4.46 (m、1H)、3.81 - 3.70 (m、2H)、3.47 (s、3H)、3.34 - 3.30 (m、1H)、3.01 - 2.92 (m、1H)、1.43 - 1.39 (m、9H)；LC-MS (ESI)：97.6%；m/z 396.4 ([M - Boc] + H^+)。

20

30

【 0 4 6 5】

工程 2：メチル(9-(4-フルオロベンジル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-3-カルボニル)グリシナート(3)の合成：

CH_2Cl_2 (10 mL) 中の化合物 2 (570 mg、1.14 mmol) の攪拌溶液に、不活性雰囲気下での 0 で TFA (0.5 mL) を加えた。反応物を、室温に暖め、4 時間同じ温度で維持した。揮発性物質を、減圧下で除去した。残留物を、飽和した NaHCO_3 (20 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (2 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で乾燥し、濃いシロップとして 450 mg の化合物 3 を得て、これを、さらなる精製なしで使用した。

40

【 0 4 6 6】

工程 3：7-(4-フルオロベンジル)-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロピラジノ[1',2':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-1,4-ジオン(化合物 1-16)の合成：

50

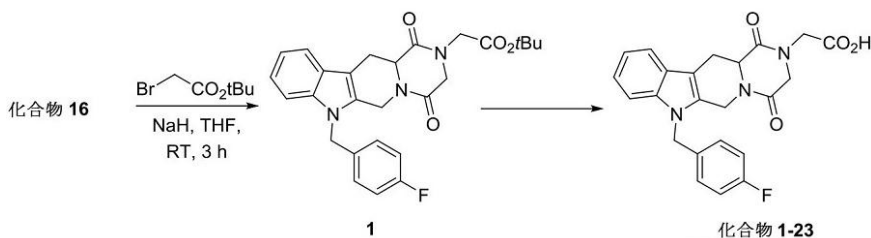
DMF (10 mL) 中の粗製化合物 3 (450 mg) の攪拌溶液に、不活性雰囲気下での室温で CDI (185 mg、1.13 mmol)、Et₃N (0.15 mL) および DMAP (27 mg、0.22 mmol) を加えた。反応混合物を、100 に加熱し、20 時間攪拌した。反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で乾燥して、粗製物を得た。粗製物を、精製し (シリカゲルクロマトグラフィー; 70 - 80 % の EtOAc / ヘキサン)、浅黄色固形物として表題化合物 1 - 16 (160 mg、2 つの工程に対して ~ 39 %) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) : 8.26 (s、1H)、7.51 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.44 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.15 - 7.03 (m、6H)、5.45 - 5.36 (m、3H)、4.27 - 4.24 (m、1H)、4.13 (d、J = 16.5 Hz、1H)、4.05 (d、J = 16.5 Hz、1H)、3.88 - 3.84 (m、1H)、3.25 - 3.21 (m、1H)、2.95 - 2.89 (m、1H); MS (ESI) : m/z 364.3 (M + H⁺); HPLC : 96.9 %。

【0467】

実施例 21 : 2 - (7 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 4 - ジオキソ - 3, 4, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (1H) - イル) 酢酸 (1 - 23) の合成

【0468】

【化71】



【0469】

工程 1 : tert - ブチル 2 - (7 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 4 - ジオキソ - 3, 4, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (1H) - イル) 酢酸塩の合成 :

不活性雰囲気下での THF (10 mL) 中の化合物 1 - 16 (実施例 20 ; 100 mg、0.27 mmol) の攪拌溶液に、0 で NaH (13 mg、0.55 mmol) を加え、室温に暖め、45 分間攪拌した。これに、tert - ブチル 2 - プロモ酢酸 (0.04 mL、0.27 mmol) を、0 で加え、室温に暖め、3 時間攪拌した。反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 25 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で乾燥して、粗製物を得た。粗製物を、精製し (シリカゲルクロマトグラフィー; 40 - 50 % の EtOAc / ヘキサン)、浅黄色固形物としてエステル 1 (90 mg、69 %) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : 7.52 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.45 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.16 - 7.10 (m、5H)、7.05 (t、J = 7.5 Hz、1H)、5.46 - 5.35 (m、3H)、4.46 - 4.43 (m、1H)、4.22 - 4.01 (m、5H)、3.26 - 3.23 (m、1H)、2.93 - 2.88 (m、1H)、1.45 (s、9H); LC - MS (ESI) : 98.2 % ; m/z 478.5 (M + H⁺)。

【0470】

工程 2 : 2 - (7 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 4 - ジオキソ - 3, 4, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (1H) - イル) 酢酸 (1 - 23) の合成

実施例 5、工程 7 の手順に従うが、tert - ブチル (S) - 3 - (6 - (4 - フルオ

ロベンジル) - 1, 3 - ジオキソ - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ[1', 5' : 1, 6]ピリド[3, 4 - b]インドール - 2 (3H) - イル)プロパノートの代わりにエステル1を使用して、表題化合物1 - 23を得た。LC - MS (ESI) : m/z 422 (M + H⁺)。

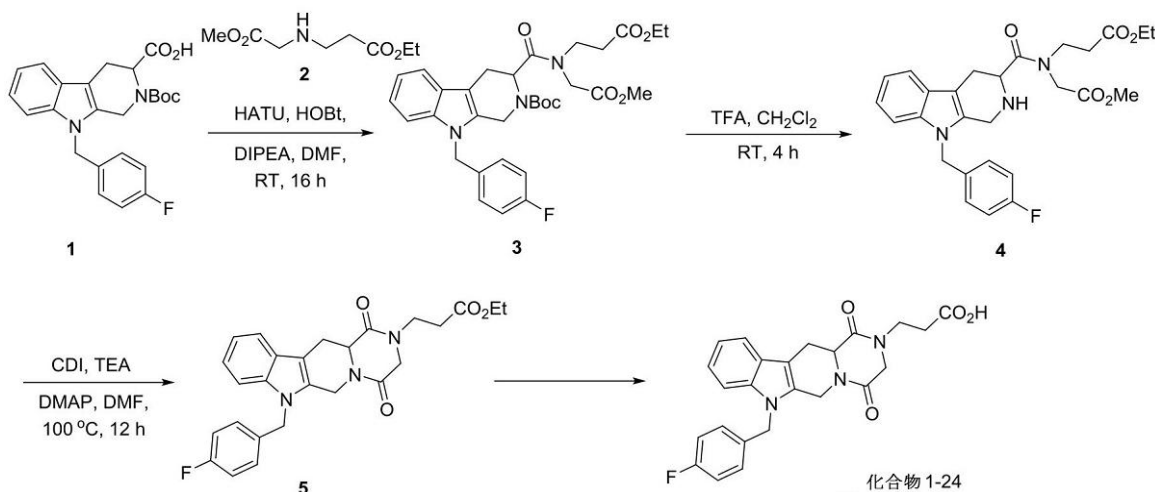
【0471】

実施例22 : 3 - (7 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 4 - ジオキソ - 3, 4, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロピラジノ[1', 2' : 1, 6]ピリド[3, 4 - b]インドール - 2 (1H) - イル)プロパン酸 (1 - 24) の合成

【0472】

【化72】

10



20

【0473】

工程1 : エチル 3 - ((2 - メトキシ - 2 - オキソエチル)アミノ)プロパノート (2) の合成 :

2 - プロパノール : H₂O (3 : 1, 40 mL) 中のメチルグリシナート・HCl (5.0 g, 39.8 mmol) の攪拌溶液に、不活性雰囲気下での 60 で Et₃N (5.69 mL, 42.2 mmol) を加えた。これに、アクリル酸エチル (2.8 mL, 26.2 mmol) を、2 時間の間隔をおいて 2 回に分けて加え、5 時間攪拌し、その後、16 時間室温で攪拌した。反応混合物を、3% の水性の NaHCO₃ (30 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、真空内で乾燥して、粗製物を得た。粗製物を、精製し (シリカゲルクロマトグラフィー ; 30 - 50% の EtOAc / ヘキサン)、無色の液体として化合物 2 (720 mg, 10%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) : 4.05 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.33 - 3.32 (m, 2H), 2.74 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.09 (br s, 1H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

30

【0474】

40

工程2 : tert - ブチル 3 - ((3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル) (2 - メトキシ - 2 - オキソエチル)カルバモイル) - 9 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2H - ピリド[3, 4 - b]インドール - 2 - カルボキシレート (3) の合成 :

DMF (10 mL) 中の酸 1 (実施例 2、工程 3 であるが、工程 1 におけるラセミ化合物の出発物質を使用する ; 400 mg, 0.94 mmol) の攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.41 mL, 2.35 mmol)、HATU (537 mg, 1.40 mmol)、HOBT (191 mg, 1.40 mmol) を加え、15 分間不活性雰囲気下で攪拌した。これに、化合物 2 (178 mg, 0.94 mmol) を、室温で加え、16 時間攪拌した。反応混合物を、水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 30 mL)

50

で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で乾燥して、粗製物を得た。粗製物を、精製し (シリカゲルクロマトグラフィー; 15 - 20 % の EtOAc / ヘキサン)、オフホワイト固形物として化合物 3 (350 mg、62 %) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : (1 : 1 の回転異性体) 7.47 - 7.39 (m、2 H)、7.11 - 7.00 (m、6 H)、5.46 - 5.26 (m、3 H)、4.81 - 4.74 (m、1 H)、4.46 - 4.32 (m、2 H)、4.18 - 3.92 (m、5 H)、3.69 (s、3 / 2 H)、3.47 (s、3 / 2 H)、3.05 - 3.02 (m、2 H)、2.81 - 2.79 (m、2 H)、1.44 - 1.41 (m、9 H)、1.22 (t、 $J = 7.0 \text{ Hz}$ 、3 / 2 H)、1.11 (t、 $J = 7.0 \text{ Hz}$ 、3 / 2 H); LC-MS (ESI) : 97.9 %; m/z 496.6 ($[\text{M} - \text{Boc}] + \text{H}^+$)。 10

【0475】

工程 3 : エチル 3 - (9 - (4 - フルオロベンジル) - N - (2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 3 - カルボキサミド) プロパノアート (4) の合成 :

CH_2Cl_2 (3 mL) 中のジエステル 3 (350 mg、0.71 mmol) の攪拌溶液に、不活性雰囲気下での室温で TFA (3 mL) を加え、4 時間攪拌した。揮発性物質を、減圧下で除去した。残留物を、飽和した NaHCO_3 (30 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で乾燥し、浅黄色固形物として 250 mg の化合物 4 を得て、これを、さらなる精製なしで使用した。 20

【0476】

工程 4 : エチル 3 - (7 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 4 - ジオキソ - 3, 4, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (1 H) - イル) プロパノアート (5) の合成 :

DMF (5 mL) 中の粗製アミン 4 (250 mg) の攪拌溶液に、不活性雰囲気下での室温で CDI (82 mg、0.51 mmol)、 Et_3N (0.14 mL、1.04 mmol) および DMA P (12 mg、0.10 mmol) を加えた。反応混合物を、12 時間封管中で 100 ° に加熱した。反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で乾燥して、粗製物を得た。粗製物を、精製し (シリカゲルクロマトグラフィー; 40 - 60 % の EtOAc / ヘキサン)、オフホワイト固形物として 5 (95 mg、41 %) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : 7.50 (d、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、1 H)、7.43 (d、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、1 H)、7.15 - 7.02 (m、6 H)、5.45 - 5.35 (m、3 H)、4.33 (dd、 $J = 11.6$ と 4.0 Hz 、1 H)、4.31 - 4.05 (m、5 H)、3.63 - 3.50 (m、2 H)、3.25 - 3.20 (m、1 H)、2.92 - 2.86 (m、1 H)、2.63 (t、 $J = 7.2 \text{ Hz}$ 、2 H)、1.19 (t、 $J = 6.8 \text{ Hz}$ 、3 H); LC-MS (ESI) : 99.9 %; m/z 464.5 ($\text{M} + \text{H}^+$)。 30

【0477】

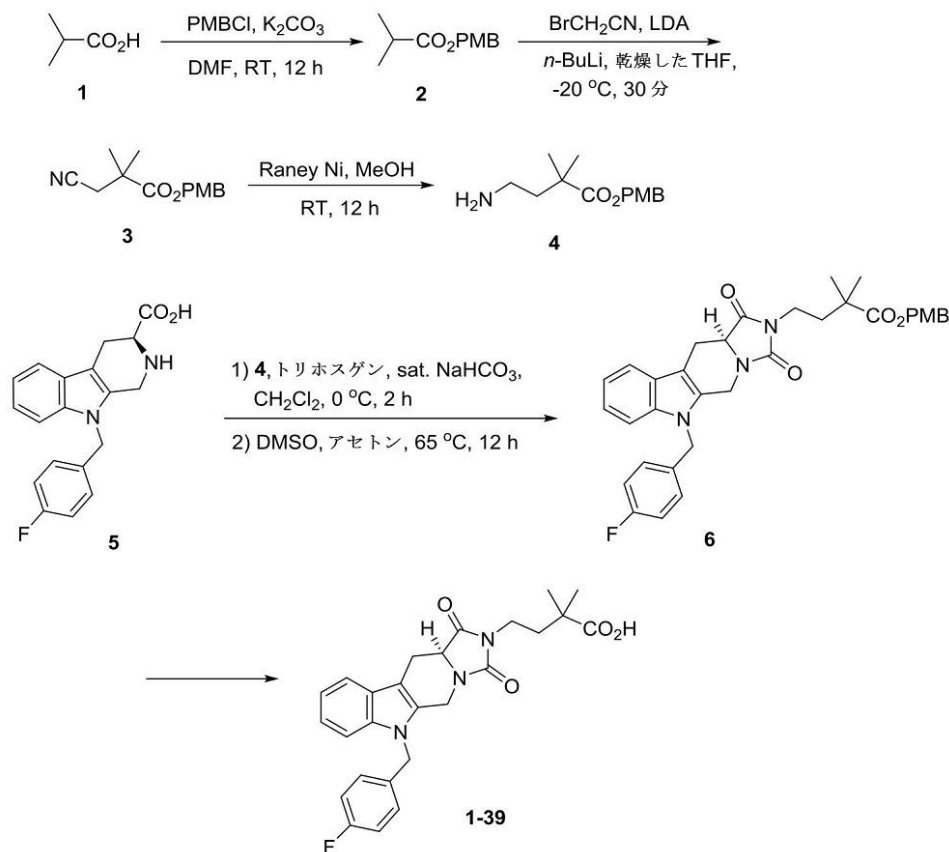
工程 5 : 3 - (7 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 4 - ジオキソ - 3, 4, 6, 7, 12, 12a - ヘキサヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (1 H) - イル) プロパン酸 (1 - 24) の合成 :

2 mL の THF、1 mL の MeOH、および 1 mL の水の混合物中の 5 の攪拌溶液に、を、1 等量 (eq) の 0.1 N の NaOH を加えた。混合物を、5 - 7 時間室温で攪拌した。反応完了後、混合物を、蒸発乾固し、表題化合物 1 - 24 を得た。LC-MS (ESI) : m/z 436 ($\text{M} + \text{H}^+$)。 40

【0478】

実施例 23 : (S) - 4 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 3 - ジオキソ - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 50

- b] インドール - 2 (3 H) - イル) - 2 , 2 - ジメチルブタン酸 (1 - 3 9) の合成
【 0 4 7 9 】
【 化 7 3 】



10

20

【 0 4 8 0 】

工程 1 : 4 - メトキシベンジルイソブチラート (2) の合成 :

DMF (1 0 0 m L) 中のイソ酪酸 1 (5 . 0 g 、 5 6 . 8 m m o l) の攪拌溶液に、不活性雰囲気下での 0 で K_2CO_3 (2 3 . 5 g 、 1 7 0 . 4 m m o l) 、 PMB - クロリド (8 . 8 6 g 、 5 6 . 8 m m o l) を加えた。反応混合物を、室温に暖め、12 時間攪拌した。反応混合物を、水 (1 2 0 m L) で希釈し、EtOAc (3 × 3 0 m L) で抽出した。混合した有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。これを、精製し (シリカゲルクロマトグラフィー ; 3 - 5 % の EtOAc / ヘキサン) 、無色の液体として化合物 2 (7 . 5 g 、 6 3 %) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (5 0 0 M H z 、 CDCl_3) : 7 . 2 8 (d 、 $J = 9 . 0 \text{ Hz}$ 、 2 H) 、 6 . 8 8 (d 、 $J = 9 . 0 \text{ Hz}$ 、 2 H) 、 5 . 0 4 (s 、 2 H) 、 3 . 8 0 (s 、 3 H) 、 2 . 5 8 - 2 . 5 5 (m 、 1 H) 、 1 . 1 6 (t 、 $J = 7 . 0 \text{ Hz}$ 、 6 H) 。

30

【 0 4 8 1 】

工程 2 : 4 - メトキシベンジル 3 - シアノ - 2 , 2 - ジメチルプロパノアート (3) の合成 :

不活性雰囲気下での乾燥した THF (2 0 0 m L) 中のジイソプロピルアミン (1 3 . 2 6 g 、 1 3 1 . 3 1 m m o l) の攪拌溶液に、 - 7 8 で $n\text{-BuLi}$ (2 . 5 M 、 4 . 6 1 g 、 7 2 . 1 1 m m o l) を加え、 - 2 0 に暖め、30 分間攪拌した。これに、化合物 2 (7 . 5 g 、 3 6 . 0 5 m m o l) を、 - 7 8 で加え、 - 2 0 に暖め、30 分間攪拌した。反応混合物を、 - 7 8 に再び冷却し、プロモアセトニトリル (5 . 1 9 g 、 4 3 . 2 m m o l) を加えた。その後、反応混合物を、 - 2 0 にゆっくり暖め、3 時間攪拌した。反応混合物を、氷冷水 (5 0 m L) でクエンチし、EtOAc (3 × 7 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、無水の Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。これを、精製し (シリカゲルクロマトグラフィー ;

40

50

5 - 7 % の EtOAc / ヘキサン)、黄色油として化合物 3 (4 . 5 g、50 %) を得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) : 7 . 28 (d、J = 8 . 0 Hz、2 H)、6 . 89 (d、J = 8 . 0 Hz、2 H)、5 . 09 (s、2 H)、3 . 81 (s、3 H)、2 . 59 (s、2 H)、1 . 36 (s、6 H)。

【 0 4 8 2 】

工程 3 : 4 - メトキシベンジル 4 - アミノ - 2 , 2 - ジメチルブタノアート (4) の合成 :

不活性雰囲気下での MeOH (20 mL) 中の化合物 3 (1 . 5 g、6 . 07 mmol) の攪拌溶液に、室温で Raney - Ni (3 . 0 g) を加え、12 時間 H₂ 雰囲気 (バルーン圧力) 下で攪拌した。反応混合物をセライトパッドを介してろ過し、濾液を減圧下で濃縮し、黄色油として粗製化合物 4 (1 . 7 g) を得て、これを、さらなる精製なしで使用した。

【 0 4 8 3 】

工程 4 : 4 - メトキシベンジル (S) - 4 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 5 , 6 , 11 , 11 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) - 2 , 2 - ジメチルブタノアート (6) の合成 :

不活性雰囲気下での CH₂Cl₂ (20 mL) 中の化合物 4 (500 mg) の攪拌溶液に、0 で飽和した NaHCO₃ (20 mL)、トリホスゲン (236 . 4 mg、0 . 79 mmol) を加え、2 時間攪拌した。TLC による反応の完了後、反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、無色の油として粗製イソシアネート (400 mg) を得て、これを、さらなる精製なしで使用した。

【 0 4 8 4 】

不活性雰囲気下でのアセトン (20 mL) 中の粗製イソシアネート (400 mg) の攪拌溶液に、室温で酸 5 (実施例 2、工程 4 ; 185 mg、0 . 57 mmol) および DMSO (5 mL) を加え、12 時間 65 に加熱した。TLC による反応の完了後、反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、精製し (シリカゲルクロマトグラフィー ; 20 % の EtOAc / ヘキサン)、分取 HPLC によってさらに精製し、オフホワイト固形物として 6 (50 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 7 . 52 (d、J = 7 . 6 Hz、1 H)、7 . 33 (d、J = 7 . 6 Hz、1 H)、7 . 22 (d、J = 8 . 8 Hz、2 H)、7 . 15 (t、J = 8 . 0 Hz、1 H)、7 . 08 (t、J = 8 . 0 Hz、1 H)、7 . 03 - 7 . 01 (m、2 H)、6 . 99 - 6 . 92 (m、2 H)、6 . 82 (d、J = 8 . 8 Hz、2 H)、5 . 32 (s、2 H)、4 . 96 - 4 . 91 (m、3 H)、4 . 29 (d、J = 16 . 0 Hz、1 H)、4 . 21 - 4 . 17 (m、1 H)、3 . 71 (s、3 H)、3 . 57 - 3 . 53 (m、2 H)、3 . 34 - 3 . 28 (m、1 H)、2 . 86 - 2 . 80 (m、1 H)、1 . 90 (t、J = 7 . 2 Hz、2 H)、1 . 21 (s、6 H) ; LC - MS (ESI) : 99 . 0 % ; m / z 584 . 6 (M + H⁺) ; キラル HPLC : 95 . 4 %、R_t = 9 . 56 分 (Chiralpak IA、250 × 4 . 6 mm、5 μm) ; 移動相 (A) n - ヘキサン中に 0 . 1 % の DEA (B) CH₂Cl₂ : MeOH (50 : 50) (A : B : 75 : 25) ; 流量 : 1 . 0 mL / 分。

【 0 4 8 5 】

工程 5 : (S) - 4 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 5 , 6 , 11 , 11 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1 ' , 5 ' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) - 2 , 2 - ジメチルブタン酸 (1 - 39) の合成 :

メタノール (5 mL) 中の 6 の攪拌溶液に、N₂ 下でギ酸アンモニウム (500 mg) を加えた。その後、混合物に、10 % の Pd / C (10 mg) を加えた。混合物を、2 時間室温で活発に攪拌した。完了後、混合物を、セライトを介してろ過した。濾液を、蒸発

10

20

30

40

50

乾固した。残留物を、酢酸エチル (10 mL) およびイオン交換水 (di water) (10 mL) で抽出した。有機質層を、分離し、ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、蒸発乾固し、白色固形物として表題化合物 1 - 39 を得た。LC-MS (ESI): m/z 464 ($M + H^+$)。

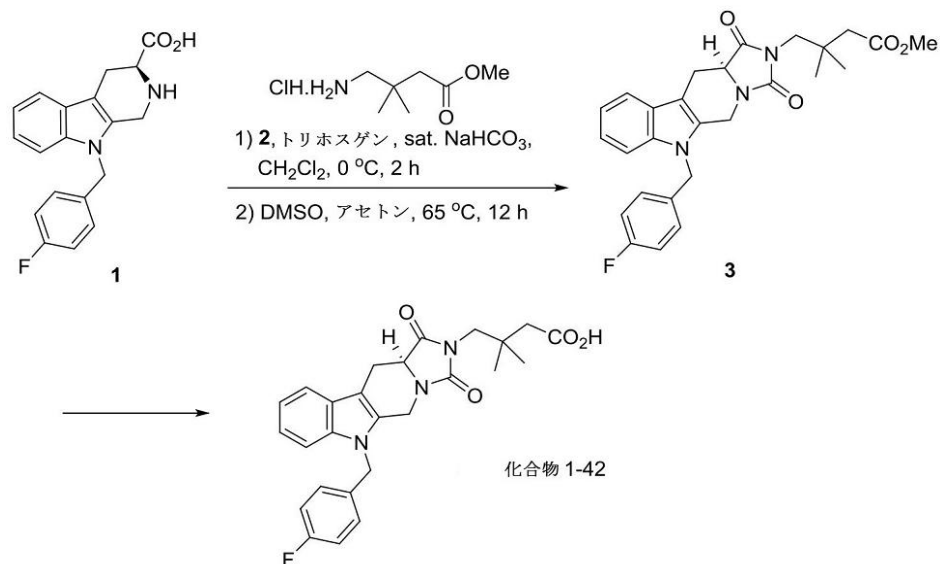
【0486】

実施例 24: (S)-4-(6-(4-フルオロベンジル)-1,3-ジオキソ-5,6,11,11a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2(3H)-イル)-3,3-ジメチルブタン酸(1-42)の合成

【0487】

【化74】

10



20

【0488】

工程 1: メチル 4-アミノ-3,3-ジメチルブタノアート塩酸塩(2)の合成:

不活性雰囲気下での MeOH (15 mL) 中の 4-アミノ-3,3-ジメチルブタン酸塩酸塩 (50 mg、0.29 mmol) の攪拌溶液に、0 で SOCl_2 (42.2 mg、0.35 mmol) を加え、反応混合物を 12 時間 80 に加熱した。混合物を室温に冷却し、揮発性物質を除去し、オフホワイト固形物として粗製化合物 2 (70 mg) を得て、これをそのまま使用した。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6): 7.99 - 7.89 (br s、3 H)、3.59 (s、3 H)、2.80 (s、2 H)、2.38 (s、2 H)、1.01 (s、6 H); LC-MS (ESI): 100%; 146.3 ($M + H^+$)。

30

【0489】

工程 2: メチル(S)-4-(6-(4-フルオロベンジル)-1,3-ジオキソ-5,6,11,11a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2(3H)-イル)-3,3-ジメチルブタノアート(3)の合成:

40

不活性雰囲気下での CH_2Cl_2 (10 mL) 中の化合物 2 (70 mg) の攪拌溶液に、0 で飽和した NaHCO_3 (10 mL)、トリホスゲン (57.2 mg、0.19 mmol) を加えた。反応混合物を、2 時間 0 - 20 で攪拌した。TLC による反応の完了後、反応混合物を、水 (10 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (2 x 25 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、無色の油として粗製イソシアネート (80 mg) を得た。

【0490】

不活性雰囲気下でのアセトン (2 mL) 中の粗製イソシアネート (80 mg) の攪拌溶液に、室温で酸 1 (実施例 2、工程 4; 151 mg、0.46 mmol) および DMSO (2 mL) を加え、12 時間 65 に加熱した。TLC による反応の完了後、反応混合物

50

を、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、精製し (シリカゲルクロマトグラフィー; 20% の EtOAc / ヘキサン)、オフホワイト固形物として 3 (15 mg、3 工程の 10%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD): 7.54 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.36 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.16 (t、J = 7.6 Hz、1H)、7.11 - 6.98 (m、5H)、5.36 (s、2H)、4.96 (d、J = 15.6 Hz、1H)、4.39 - 4.34 (m、2H)、3.63 (s、3H)、3.53 (s、2H)、3.41 - 3.36 (m、1H)、2.86 - 2.81 (m、1H)、2.32 (s、2H)、1.05 (s、6H); LC-MS (ESI): 97.5%; m/z 476.8 (M + H⁺); キラル HPLC: 95.2%、R_t = 10.73 分 (Chiralpak IB、250 × 4.6 mm、5 μm); 移動相 (A) n-ヘキサン中に 0.1% の DEA (B) CH₂Cl₂: MeOH (50:50) (A:B:80:20); 1.0 mL / 分。

10

【0491】

工程 3: (S)-4-(6-(4-フルオロベンジル)-1,3-ジオキソ-5,6,11,11a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2(3H)-イル)-3,3-ジメチルブタン酸 (1-42) の合成:

2 mL の THF、1 mL の MeOH、および 1 mL の水の混合物中の 3 の攪拌溶液に、0 で 1 等量の 0.1 N の NaOH を加えた。混合物を、24 時間室温で攪拌し、その後、蒸発乾固して、表題化合物 1-42 を得た。LC-MS (ESI): m/z 486 (M + Na⁺)

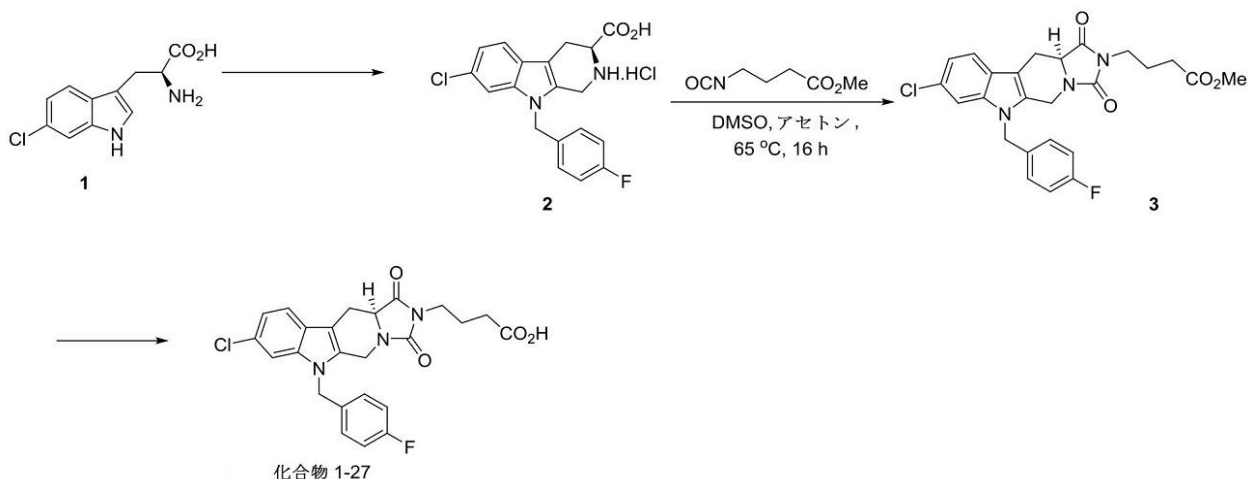
20

【0492】

実施例 25: (S)-4-(8-クロロ-6-(4-フルオロベンジル)-1,3-ジオキソ-5,6,11,11a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2(3H)-イル)ブタン酸 (1-27) の合成

【0493】

【化 75】



30

40

【0494】

工程 1: (S)-7-クロロ-9-(4-フルオロベンジル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-3-カルボン酸塩酸塩 (2) の合成:

実施例 5、工程 1-4 の手順に従うが、L-トリプトファン の代わりに出発物質として 6-クロロ-L-トリプトファン を使用して、化合物 2 を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆): 14.20 (br s、1H)、9.92 (br s、1H)、7.66 (s、1H)、7.60 (d、J = 8.5 Hz、1H)、7.18 - 7.09 (m、5H)、5.48 - 5.40 (m、2H)、4.54 - 4.51 (m、1H)、4.47 (d、J = 16.0 Hz、1H)、4.29 (d、J = 16.0 Hz、1H)、3.37 - 3.33 (m、1H)、3.08 - 3.05 (m、1H)。

50

【0495】

工程2：メチル4-イソシアノブタノートの合成：

CH₂Cl₂ および水性の飽和した (sat.) NaHCO₃ 溶液 (1:1; 20 mL) 中のメチル4-アミノブタノート・HCl (550 mg、3.58 mmol) の攪拌溶液に、0 でトリホスゲン (425 mg、1.43 mmol) を加え、30 分間攪拌した。反応溶液を、室温に暖め、2 時間攪拌した。その後、反応混合物を、水性の NaHCO₃ (10 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (3 × 15 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製イソシアネート (466 mg) を得た。

【0496】

工程3：メチル (S) - 4 - (8 - クロロ - 6 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 3 - ジオキソ - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (3H) - イル) ブタノアート (3) の合成：

不活性雰囲気下でのアセトン (12 mL) 中のメチル4-イソシアノブタノート (466 mg) の攪拌溶液に、室温で化合物5 (100 mg、0.27 mmol) および DMSO (6 mL) を加え、16 時間 65 に加熱した。TLC による反応の完了後、反応混合物を、EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、水 (2 × 30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、精製し (シリカゲルクロマトグラフィー; 20 - 30 % の EtOAc / ヘキサン)、白色固形物として3 (13 mg、10 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.40 (s, 1H)、7.09 - 7.01 (m, 5H)、5.34 (s, 2H)、4.94 (d, J = 16.0 Hz, 1H)、4.35 - 4.30 (m, 2H)、3.61 (s, 3H)、3.60 - 3.58 (m, 2H)、3.31 - 3.30 (m, 1H)、2.85 - 2.78 (m, 1H)、2.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、1.97 - 1.90 (m, 2H); MS (ESI) : m/z 484.5 (M + H⁺); キラル HPLC : 80.3 %、R_t = 24.09 分 (Chiralpak IA、250 × 4.6 mm、5 μm); 移動相 (A) n - ヘキサン中の 0.1 % の DEA (B) CH₂Cl₂ : MeOH (50 : 50) (A : B : : 80 : 20); 1.0 mL / 分。

【0497】

工程4：(S) - 4 - (8 - クロロ - 6 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 3 - ジオキソ - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (3H) - イル) ブタン酸 (1 - 27) の合成：

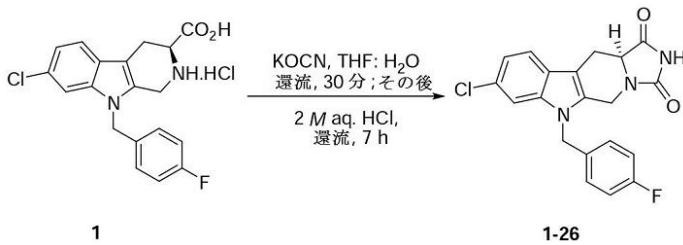
実施例22、工程5の手順に従うが、tert - ブチル (S) - 3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 3 - ジオキソ - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (3H) - イル) プロパノートの代わりいエステル1を使用して、表題化合物1 - 27を得た。LC - MS (ESI) : m/z 492 (M + Na⁺)

【0498】

実施例26：(S) - 8 - クロロ - 6 - (4 - フルオロベンジル) - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 1, 3 (2H) - ジオン (1 - 26) の合成

【0499】

【化 7 6】



【0500】

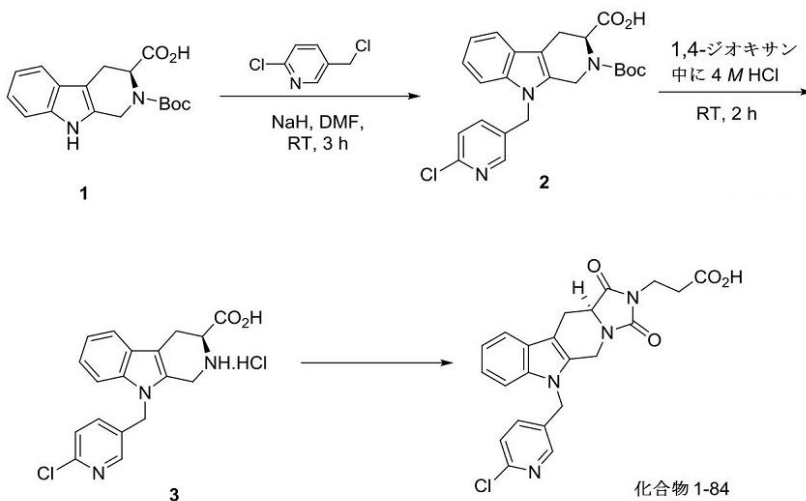
THF : H₂O (1 : 1、4 mL) 中の酸 1 (実施例 25、工程 1 ; 100 mg、0.27 mmol) の攪拌溶液に、不活性雰囲気下での室温で KOCN (45 mg、0.55 mmol) を加えた。反応混合物を、30 分間還流まで加熱した。反応物を室温に冷却し、2.0 M の HCl (4 mL) を加えた。結果として生じた溶液を、7 時間還流まで再び加熱した。混合物を室温に冷却し、沈殿した固形物を、ろ過し、水 (2 × 5 mL)、n-ペンタン (2 × 5 mL) で洗浄した。得た固形物を、精製し (シリカゲルクロマトグラフィー ; 2 - 3 % の MeOH / CH₂Cl₂)、オフホワイト固形物として表題化合物 1 - 26 (50 mg、51 %) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : 10.93 (s、1H)、7.66 (s、1H)、7.56 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.18 - 7.06 (m、5H)、5.46 (d、J = 16.8 Hz、1H)、5.39 (d、J = 16.8 Hz、1H)、4.82 (d、J = 16.4 Hz、1H)、4.35 - 4.31 (m、1H)、4.24 (d、J = 16.4 Hz、1H)、3.25 - 3.20 (m、1H)、2.78 - 2.72 (m、1H) ; LC - MS (ESI) : 99.6 % ; m/z 383.2 (M - H⁺) ; キラル HPLC : 100 %、R_t = 23.40 分 (Chiralpak IA、250 × 4.6 mm、5 μm) ; 移動相 (A) n-ヘキサン中に 0.1 % の DEA (B) CH₂Cl₂ : MeOH (50 : 50) (A : B : 80 : 20) ; 1.0 mL / 分。

【0501】

実施例 27 : (S) - 3 - (6 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル) メチル) - 1,3 - ジオキソ - 5,6,11,11a - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [1',5':1,6] ピリド [3,4 - b] インドール - 2 (3H) - イル) プロパン酸 (1 - 84) の合成

【0502】

【化 7 7】



【0503】

工程 1 : (S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 9 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル) メチル) - 2,3,4,9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3,4 - b] イ

ンドール - 3 - カルボン酸 (2) の合成 :

不活性雰囲気下での DMF (50 mL) 中の酸 1 (実施例 5、工程 2 ; 1.0 g、3.16 mmol) の攪拌溶液に、0 で NaH (278 mg、6.96 mmol) を加え、その後、30 分間室温に暖めた。これに、2 - クロロ - 5 - (クロロメチル) ピリジン (622 mg、3.79 mmol) を、室温で加え、3 時間攪拌した。反応混合物を、水 (10 mL) でクエンチし、クエン酸で pH ~ 5 に酸性化し、EtOAc (2 x 40 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、精製し (シリカゲルクロマトグラフィー ; 20 % の EtOAc / ヘキサン)、オフホワイト固形物として化合物 2 (1.0 g、72 %) を得た。¹H NMR (500 MHz、DM SO - d₆) : ~ 1 : 1 の回転異性体 ; 12.85 (br s、1 H)、8.12 (s、1 / 2 H)、8.08 (s、1 / 2 H)、7.51 - 7.34 (m、4 H)、7.13 - 7.04 (m、2 H)、5.48 - 5.39 (m、2 H)、5.17 - 5.06 (m、1 H)、4.72 - 4.65 (m、1 H)、4.43 (d、J =、1 / 2 H (16.5 Hz))、4.31 (d、J = 16.5 Hz、1 / 2 H)、3.33 - 3.31 (m、1 H)、3.04 - 2.95 (m、1 H)、1.43 (s、9 H)。

【 0504 】

工程 2 : (S) - 9 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル) メチル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 3 - カルボン酸 (3) の合成 :

1, 4 - ジオキサン (5 mL) における 4.0 M の HCl 中の化合物 2 (300 mg、0.68 mmol) の溶液を、2 時間不活性雰囲気下での室温で攪拌した。反応混合物を EtOAc (25 mL) で希釈し、沈殿した固形物を、ろ過し、EtOAc (5 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮し、薄茶色固形物として化合物 3 (150 mg、49 %) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) : 8.70 (br s、1 H)、8.20 (s、1 H)、7.51 (d、J = 7.5 Hz、1 H)、7.45 - 7.41 (m、3 H)、7.12 (t、J = 7.5 Hz、1 H)、7.05 (t、J = 7.5 Hz、1 H)、5.42 (s、2 H)、4.29 (d、J = 15.5 Hz、1 H)、4.15 (d、J = 15.5 Hz、1 H)、3.65 - 3.62 (m、1 H)、3.17 - 3.13 (m、1 H)、2.86 - 2.81 (m、1 H)。

【 0505 】

工程 3 : (S) - 3 - (6 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル) メチル) - 1, 3 - ジオキソ - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) プロパン酸 (1 - 84) の合成 :

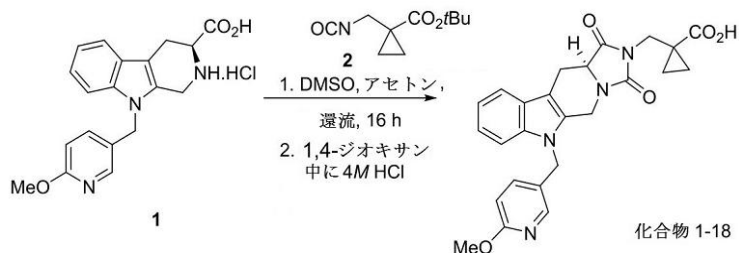
実施例 5、工程 6 および 7 の手順に従うが、出発物質として酸 3 を使用して、表題化合物 1 - 84 を得た。¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) : 8.12 (s、1 H)、7.57 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、7.43 - 7.37 (m、3 H)、7.20 (t、J = 8.0 Hz、1 H)、7.13 (t、J = 8.0 Hz、1 H)、5.46 (s、2 H)、5.03 (d、J = 15.5 Hz、1 H)、4.39 - 4.36 (m、2 H)、3.86 - 3.82 (m、2 H)、3.41 - 3.37 (m、1 H)、2.88 - 2.82 (m、1 H)、2.69 (t、J = 7.5 Hz、2 H) ; MS (ESI) : m/z 437.2 (M + H⁺) ; キラル HPLC : 90.4 %、R_t = 29.5 分 (Chiralpak IA、250 x 4.6 mm、5 μm) ; 移動相 (A) n - ヘキサン中に 0.1 % の TFA (B) THF : MeOH (80 : 20) (A : B : : 75 : 25) ; 1.0 mL / 分。

【 0506 】

実施例 28 : (S) - 1 - ((6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 1, 3 - ジオキソ - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) メチル) シクロプロパン - 1 - カルボン酸 (1 - 18) の合成

【 0507 】

【化 7 8】



【0508】

工程 1: *tert*-ブチル 1-(イソシアナ-トメチル)シクロプロパン-1-カルボキシレート(2)の合成:

不活性雰囲気下での CH_2Cl_2 (20 mL) 中の *tert*-ブチル 1-(アミノメチル)シクロプロパン-1-カルボキシレート (150 mg、0.87 mmol) の攪拌溶液に、0 で飽和した水性の NaHCO_3 (20 mL) およびトリホスゲン (103 mg、0.35 mmol) を加え、30 分間攪拌した。TLC による反応の完了後、反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (2 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、無色の液体として粗製イソシアネート 2 (100 mg) を得て、これを、さらなる精製なしで使用した。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6): 3.39 (s、2H)、1.41 (s、9H)、1.11 - 1.09 (m、2H)、0.93 - 0.90 (m、2H)。

【0509】

工程 2: (S)-1-((6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1,3-ジオキソ-5,6,11,11a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2(3H)-イル)メチル)シクロプロパン-1-カルボン酸(1-18)の合成:

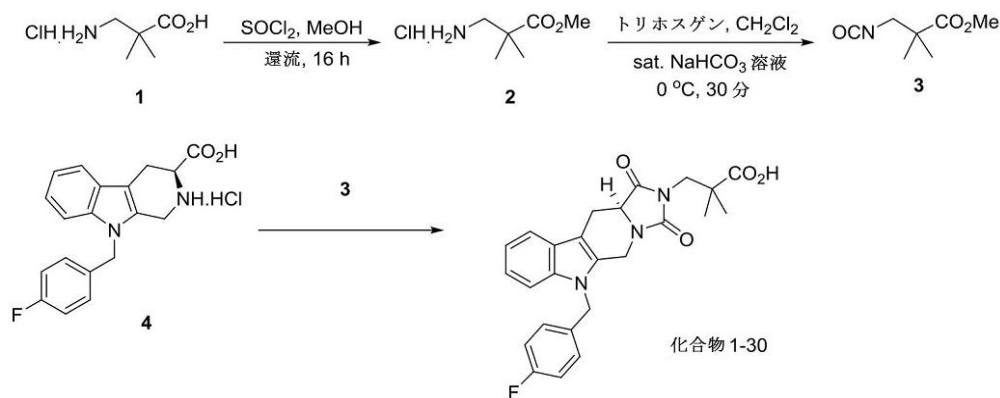
実施例 5、工程 6 および 7 の手順に従うが、出発物質として酸 1 (実施例 27、工程 2) およびイソシアネート 2 を使用して、表題化合物 1-18 を調製した。 ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD): 7.93 (s、1H)、7.61 (d、 $J = 8.8$ Hz、1H)、7.54 (d、 $J = 8.0$ Hz、1H)、7.39 (d、 $J = 8.0$ Hz、1H)、7.18 (t、 $J = 8.0$ Hz、1H)、7.11 (t、 $J = 8.0$ Hz、1H)、6.99 (d、 $J = 8.8$ Hz、1H)、5.39 (s、2H)、5.02 (d、 $J = 16.4$ Hz、1H)、4.43 - 4.33 (m、2H)、3.90 (d、 $J = 14.4$ Hz、1H)、3.83 (d、 $J = 14.4$ Hz、1H)、3.66 (s、3H)、3.40 - 3.39 (m、1H)、2.84 - 2.78 (m、1H)、1.24 - 1.21 (m、2H)、1.04 - 1.01 (m、2H); MS (ESI): m/z 461.4 ($M + H^+$); キラル HPLC: 83.8%、 $R_t = 22.59$ 分 (Chiralpak IA、250 × 4.6 mm、5 μm); 移動相 (A) *n*-ヘキサン中に 0.1% の TFA (B) THF: MeOH (80:20) (A:B:75:25); 1.0 mL / 分。

【0510】

実施例 29: (S)-3-((6-((4-フルオロベンジル)-1,3-ジオキソ-5,6,11,11a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2(3H)-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸(1-30)の合成

【0511】

【化 7 9】



10

【0512】

工程 1：メチル 3 - アミノ - 2 , 2 - ジメチルプロパノアート塩酸塩 (2) の合成：

MeOH (10 mL) 中の 3 - アミノ - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸 HCl 1 (300 mg、1.97 mmol) の攪拌溶液に、不活性雰囲気下での 0 で SOCl₂ (1.5 mL) を加えた。混合物を 16 時間還流まで加熱し、その後、揮発性物質を、減圧下で除去し、EtOAc (2 × 5 mL)、n - ペンタン (2 × 5 mL) で粉砕し、減圧下で乾燥し、オフホワイト固形物として化合物 2 (310 mg、94 %) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆)： 8.10 (br s、3 H)、3.65 (s、3 H)、2.94 (s、2 H)、1.20 (s、6 H)。

20

【0513】

工程 2：メチル 3 - イソシアナート - 2 , 2 - ジメチルプロパノアート (3) の合成：

不活性雰囲気下での CH₂Cl₂ (25 mL) 中の化合物 2 (300 mg、1.79 mmol) の攪拌溶液に、0 で飽和した NaHCO₃ 溶液 (25 mL) およびトリホスゲン (241 mg、0.81 mmol) を加え、2 時間攪拌した。TLC による反応の完了後、混合物を、水 (20 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、薄茶色液体として粗製イソシアネートに 3 (250 mg) を得て、これを、精製なしで使用した。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆)： 3.65 (s、3 H)、3.46 (s、2 H)、1.16 (s、6 H)。

30

【0514】

工程 3：(S) - 3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 5 , 6 , 11 , 11 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1' , 5' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸 (1 - 30) の合成：

実施例 5、工程 6 および 7 の手順に従うが、出発物質としてイソシアネート 3 を使用して、表題化合物 1 - 30 を得た。LC - MS (ESI)：m/z 472 (M + Na⁺)

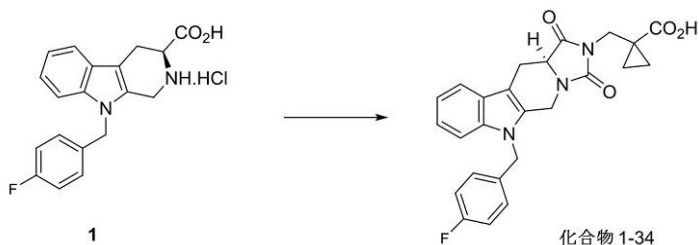
【0515】

実施例 30：(S) - 1 - ((6 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 3 - ジオキソ - 5 , 6 , 11 , 11 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1' , 5' : 1 , 6] ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) メチル) シクロプロパン - 1 - カルボン酸 (1 - 34) の合成

40

【0516】

【化 8 0】



【 0 5 1 7】

実施例 5、工程 6 および 7 の手順に従うが、出発物質として *tert*-ブチル 1-(イソシアナ-トメチル)シクロプロパン-1-カルボキシラートを使用して、表題化合物 1-34 を得た。LC-MS (ESI) : m/z 470 ($M + Na^+$)。

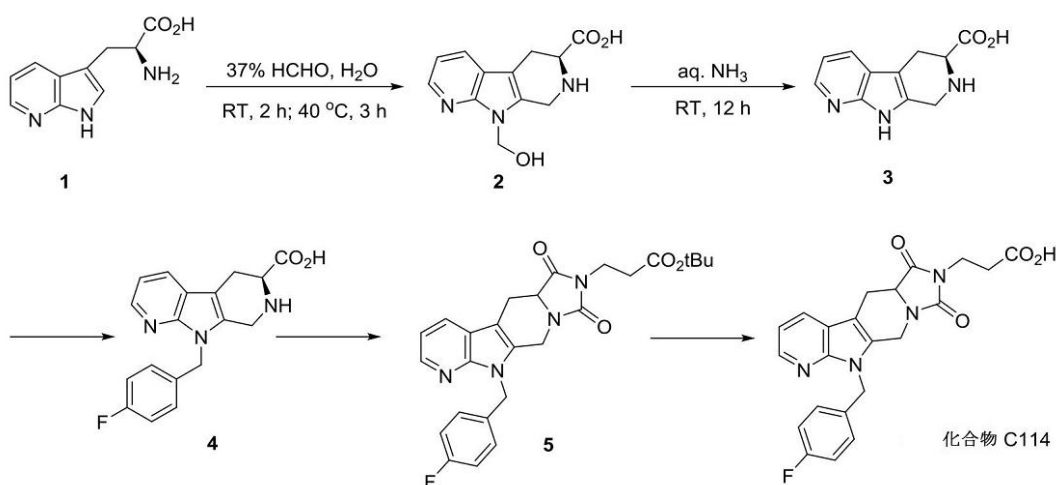
10

【 0 5 1 8】

実施例 31 : 3-{8-[(4-フルオロフェニル)メチル]-12,14-ジオキソ-6,8,11,13-テトラアザテトラシクロ[7.7.0.0.02,7.011,15]ヘキサデカ-1(9),2(7),3,5-テトラエン-13-イル}プロピオン酸 (C114) の合成

【 0 5 1 9】

【化 8 1】



20

30

【 0 5 2 0】

工程 1 : (S)-9-(ヒドロキシメチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピロロ[2,3-b:5,4-c']ジピリジン-6-カルボン酸 (2) の合成 :

水 (1 mL) 中の (S)-2-アミノ-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)プロパン酸 1 (500 mg、2.43 mmol) の攪拌溶液に、不活性雰囲気下での室温で 37% の水性ホルムアルデヒド (73.2 mg、2.43 mmol) を加え、2 時間攪拌した。その後、反応混合物を、3 時間 40 に加熱した。反応混合物を、室温に冷却し、ろ過し、得た固形物を、減圧下で乾燥し、オフホワイト固形物として化合物 2 (220 mg、36%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) :

40

8.23 - 8.21 (m、1H)、7.92 (d、J = 8.8 Hz、1H)、7.12 - 7.09 (m、1H)、6.41 (br s、1H)、5.59 - 5.52 (m、2H)、4.42 (d、J = 16.0 Hz、1H)、4.28 (d、J = 16.0 Hz、1H)、3.62 - 3.58 (m、1H)、3.16 - 3.12 (m、1H)、2.85 - 2.79 (m、1H)。

【 0 5 2 1】

工程 2 : (S)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピロロ[2,3-b:5,4-c']ジピリジン-6-カルボン酸 (3) の合成 :

アンモニア水溶液 (2 mL) 中の化合物 2 (220 mg、0.89 mmol) の溶液を

50

、12時間不活性雰囲気下での室温で撹拌した。混合物を、減圧下で濃縮し、オフホワイト固形物として化合物3(190mg)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): 11.40(br s、1H)、8.14(dd、J=4.8、1.6Hz、1H)、7.86(d、J=7.6Hz、1H)、7.04-7.01(m、1H)、4.21(d、J=16.0Hz、1H)、4.16(d、J=16.0Hz、1H)、3.61-3.57(m、1H)、3.13-3.08(m、1H)、2.81-2.75(m、1H); LC-MS(ESI): 96.9%; m/z 218.1(M+H⁺)

【0522】

工程3: (S)-9-(4-フルオロベンジル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピロロ[2,3-b:5,4-c']ジピリジン-6-カルボン酸(4)の合成:

実施例5、工程3-5の手順に従うが、出発物質として酸3を使用して、酸4を、調製し、精製なしで使用した。

【0523】

工程4: tert-ブチル3-{8-[(4-フルオロフェニル)メチル]-12,14-ジオキソ-6,8,11,13-テトラアザテトラシクロ[7.7.0.0.2,7.0.1.1,15]ヘキサデカ-1(9),2(7),3,5-テトラエン-13-イル}プロピオン酸塩(5)の合成:

実施例5、工程6の手順に従うが、出発物質として酸4を使用して、表題化合物5を得た。¹H NMR(400MHz、CD₃OD): 8.26(d、J=6.4Hz、1H)、8.00(d、J=8.0Hz、1H)、7.19-7.12(m、3H)、7.04-7.00(m、2H)、5.56-5.46(m、2H)、4.94(d、J=16.4Hz、1H)、4.35-4.31(m、2H)、3.77(t、J=6.8Hz、2H)、3.40-3.35(m、1H)、2.84-2.78(m、1H)、2.61-2.56(m、2H)、1.40(s、9H); LC-MS(ESI): 98.7%; m/z 479.5(M+H⁺); キラルHPLC: R_t=23.22分(51.65%); 24.66分(48.35%)(Chiralpak IA、250×4.6mm、5μm); 移動相(A)n-ヘキサン中に0.1%のTFA(B)THF:MeOH(80:20)(A:B::85:15); 1.0mL/分。

【0524】

工程5: 3-{8-[(4-フルオロフェニル)メチル]-12,14-ジオキソ-6,8,11,13-テトラアザテトラシクロ[7.7.0.0.2,7.0.1.1,15]ヘキサデカ-1(9),2(7),3,5-テトラエン-13-イル}プロピオン酸(C114)の合成:

実施例5、工程7の手順に従うが、tert-ブチル(S)-3-(6-(4-フルオロベンジル)-1,3-ジオキソ-5,6,11,11a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2(3H)-イル)プロパノートの代わりにエステル5を使用して、表題化合物C114を得た。LC-MS(ESI): m/z 423(M+H⁺)。

【0525】

実施例32: 3-{8-[(4-フルオロフェニル)メチル]-12,14-ジオキソ-6,8,11,13-テトラアザテトラシクロ[7.7.0.0.2,7.0.1.1,15]ヘキサデカ-1(9),2(7),3,5-テトラエン-13-イル}プロピオン酸(C114エナンチオマーA)および3-{8-[(4-フルオロフェニル)メチル]-12,14-ジオキソ-6,8,11,13-テトラアザテトラシクロ[7.7.0.0.2,7.0.1.1,15]ヘキサデカ-1(9),2(7),3,5-テトラエン-13-イル}プロピオン酸(C114エナンチオマーB)の合成

実施例31(ラセミ化合物)からの化合物5を、キラルHPLC(Chiralpak IC、250×4.6mm、5μm; 移動相(A)n-ヘキサン中に0.1%のDEA(B)EtOH(A:B::80:20); 1.0mL/分)によって分離した。

【0526】

最初に、化合物5エナンチオマーAを溶出した： ^1H -NMRは、ラセミ化合物5のデータと同一である；MS（ESI）： m/z 479.6（ $M+H^+$ ）；キラルHPLC：98.4%； R_t = 25.14分。この物質を、実施例31、工程4に従って脱保護し、C114エナンチオマーAを得た。

【0527】

第2に、化合物5エナンチオマーBを溶出した： ^1H -NMRは、ラセミ化合物5のデータと同一である；MS（ESI）： m/z 479.6（ $M+H^+$ ）；キラルHPLC：97.4%； R_t = 31.72分。この物質を、実施例31、工程4に従って脱保護し、C114エナンチオマーBを得た。

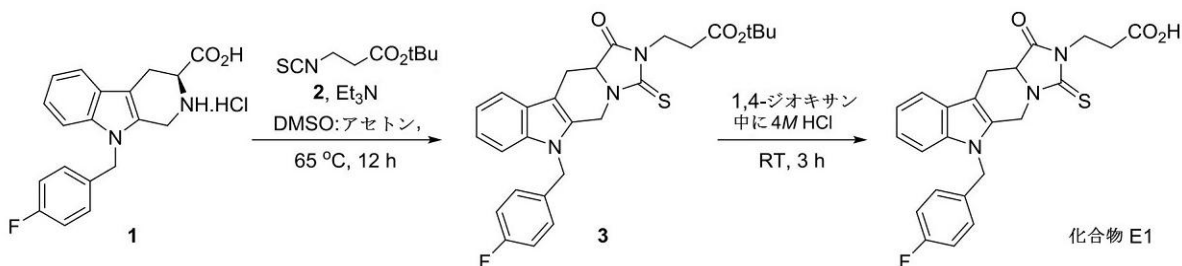
10

【0528】

実施例33：（S）-3-（6-（4-フルオロベンジル）-1-オキソ-3-チオキソ-5,6,11,11a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2（3H）-イル）プロパン酸（E1）の合成

【0529】

【化82】



20

【0530】

工程1：tert-ブチル3-イソチオシアナトプロパノアート（2）の合成：

不活性雰囲気下での CH_2Cl_2 （20 mL）中のL-アラニンtert-ブチルエステル・HCl（200 mg、1.10 mmol）の攪拌溶液に、0でチオホスゲン（38.11 mg、0.33 mmol）および水性の NaHCO_3 （20 mL）を加え、2時間攪拌した。TLCによる反応の完了後、混合物を、水（25 mL）で希釈し、 CH_2Cl_2 （3×25 mL）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、黄色油として粗製チオイソシアナート2（200 mg）を得て、それを、さらなる精製なしで使用した。

30

【0531】

工程2：tert-ブチル（S）-3-（6-（4-フルオロベンジル）-1-オキソ-3-チオキソ-5,6,11,11a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2（3H）-イル）プロパノアート（3）の合成：

不活性雰囲気下でのアセトン（20 mL）中の酸1（実施例2、工程4；346.5 mg、1.07 mmol）の攪拌溶液に、不活性雰囲気下での室温で粗製チオイソシアナート2（200 mg）、 Et_3N （108 mg、1.06 mmol）およびDMSO（5 mL）を加えた。反応物を、65に加熱し、12時間攪拌した。混合物を、水（20 mL）で希釈し、 EtOAc （2×30 mL）で抽出した。混合した有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、精製し（シリカゲルクロマトグラフィー；10-15%の EtOAc /ヘキサン）、黄色固形物として化合物3（250 mg、47%）を得た。 ^1H NMR（500 MHz、 CDCl_3 ）：

40

7.54（d、 J = 8.0 Hz、1H）、7.29 - 7.17（m、3H）、7.03 - 6.98（m、4H）、5.54（d、 J = 16.0 Hz、1H）、5.33（d、 J = 16.5 Hz、1H）、5.22（d、 J = 16.5 Hz、1H）、4.43（d、 J = 16.0 Hz、1H）、4.31 - 4.30（m、1H）、4.17 - 4.13（m、2

50

H)、3.47 - 3.46 (m、1H)、2.91 - 2.89 (m、1H)、2.71 - 2.67 (m、2H)、1.44 (s、9H)；LC-MS (ESI)：89.9%；m/z 492.6 (M - H⁺)。

【0532】

工程3：(S)-3-(6-(4-フルオロベンジル)-1-オキソ-3-チオキソ-5,6,11,11a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2(3H)-イル)プロパン酸(E1)の合成：

1,4-ジオキサン(2mL)における4.0MのHCl中の化合物3(100mg、0.20mmol)の溶液を、不活性雰囲気下で3時間0の室温で撹拌した。揮発性物質を、減圧下で除去した。残留物を、水(10mL)で希釈し、EtOAc(2×20mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、n-ペンタン(8mL)で粉碎し、茶色固形物として90%のHPLC純度の50mgの表題化合物E1(57%)を得た。¹H NMR(500MHz、CD₃OD)：7.54(d、J=7.5Hz、1H)、7.37(d、J=8.0Hz、1H)、7.18(t、J=7.5Hz、1H)、7.12-7.01(m、5H)、5.49(d、J=16.5Hz、1H)、5.38(s、2H)、4.52-4.49(m、2H)、4.16-4.12(m、2H)、3.44-3.40(m、1H)2.90-2.85(m、1H)、2.76-2.71(m、2H)；MS(ESI)：m/z 436.2 (M - H⁺)；キラルHPLC：R_t = 11.70分(42.2%)；14.52分(40.79%) (Chiralpak IB、250×4.6mm、5μm)；移動相(A)n-ヘキサン中に0.1%のTFA(B)CH₂Cl₂：MeOH(50：50)(A：B：80：20)；1.0mL/分。

10

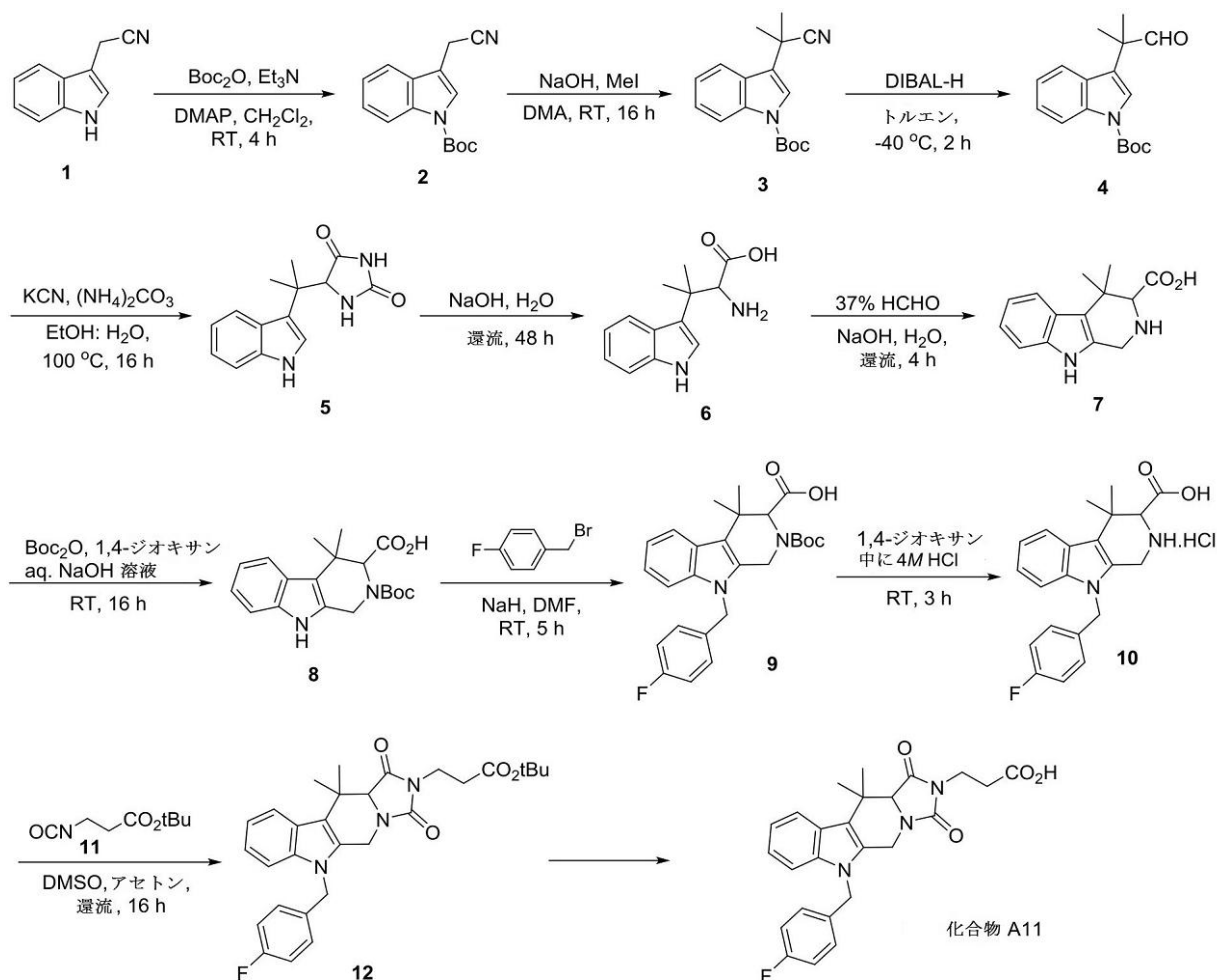
20

【0533】

実施例34：3-(6-(4-フルオロベンジル)-1,1,11-ジメチル-1,3-ジオキソ-5,6,11,11a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2(3H)-イル)プロパン酸(A11)の合成

【0534】

【化 8 3】



10

20

30

40

50

【0535】

工程 1: tert - ブチル 3 - (シアノメチル) - 1H - インドール - 1 - カルボキシラート (2) の合成:

CH₂Cl₂ (100 mL) 中の 2 - (1H - インドール - 3 - イル) アセトニトリル 1 (5.0 g、32.0 mmol) の攪拌溶液に、不活性雰囲気下での室温で Et₃N (5.8 g、57.6 mmol)、DMAP (234 mg、1.92 mmol) および Boc - 無水物 (8.3 g、38.4 mmol) を加えた。反応物を、4 時間攪拌し、TLC によってモニタリングした。反応混合物を、水 (100 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (3 × 75 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製生成物を、n - ペンタン (2 × 20 mL) で粉碎し、減圧下で乾燥し、オフホワイト固形物として化合物 2 (7.0 g、85%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) : 8.08 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.70 - 7.67 (m、2H)、7.40 (t、J = 8.0 Hz、1H)、7.32 (t、J = 8.0 Hz、1H)、4.12 (s、2H)、1.63 (s、9H)。

【0536】

工程 2: tert - ブチル 3 - (2 - シアノプロパン - 2 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキシラート (3) の合成:

N, N - ジメチルアセトアミド (75 mL) 中の化合物 2 (7.0 g、27.31 mmol) の攪拌溶液に、不活性雰囲気下での 0 で NaOH (3.2 g、80.0 mmol) を加え、30 分間攪拌した。これに、MeI (11.5 g、81.56 mmol) を 0 で加え、反応物を、室温に暖め、16 時間攪拌した。反応混合物を、水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 75 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、水 (40 mL)、ブライン (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃

縮して、粗製物を得た。粗製生成物を、精製し（シリカゲルクロマトグラフィー；5%のEtOAc/ヘキサン）、オフホワイト固形物として化合物3（4.5 g、58%）を得た。¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆）：8.12（d、J = 8.0 Hz、1H）、7.84（d、J = 7.5 Hz、1H）、7.60（s、1H）、7.42 - 7.39（m、1H）、7.36 - 7.33（m、1H）、1.80（s、6H）、1.64（s、9H）。

【0537】

工程3：tert-ブチル3-（2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル）-1H-インドール-1-カルボキシレート（4）の合成：

不活性雰囲気下でのトルエン（150 mL）中の化合物3（4.5 g、15.82 mmol）の攪拌溶液に、10分間 - 40 での滴下でDIBAL-H（2.3 g、16.17 mmol）を加えた。反応物を2時間攪拌した。反応混合物を、エーテル（40 mL）、水性のNH₄Cl溶液（40 mL）の混合物でクエンチし、エーテル（3 × 75 mL）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、水（50 mL）、ブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、精製し（シリカゲルクロマトグラフィー；3%のEtOAc/ヘキサン）、オフホワイト固形物として化合物4（2.5 g、55%）を得た。¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆）：9.52（s、1H）、8.09（d、J = 8.0 Hz、1H）、7.57（s、1H）、7.43（d、J = 8.0 Hz、1H）、7.34（t、J = 8.0 Hz、1H）、7.23（t、J = 8.0 Hz、1H）、1.64（s、9H）、1.49（s、6H）。

10

20

【0538】

工程4：

5-（2-（1H-インドール-3-イル）プロパン-2-イル）イミダゾリジン-2,4-ジオン（5）の合成：

不活性雰囲気下でのEtOH：H₂O（1：1、40 mL）中の化合物4（2.0 g、6.96 mmol）の攪拌溶液に、室温でKCN（779 mg、11.98 mmol）、（NH₄）₂CO₃（2.67 g、27.81 mmol）を加え、100 に加熱し、封管中で16時間攪拌した。混合物を、室温に冷却し、水（60 mL）で希釈し、EtOAc（3 × 70 mL）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、水（60 mL）、ブライン（60 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、オフホワイト固形物として粗製化合物5（1.6 g）を得て、これを、さらなる精製なしで使用した。¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆）：10.87（s、1H）、10.27（s、1H）、7.75 - 7.74（m、2H）、7.32（d、J = 8.5 Hz、1H）、7.06 - 7.01（m、2H）、6.92（t、J = 8.0 Hz、1H）、4.30（s、1H）、1.48（s、6H）；LC-MS（ESI）：92.6%；m/z 258.0（M + H⁺）。

30

【0539】

工程5：2-アミノ-3-（1H-インドール-3-イル）-3-メチルブタン酸（6）の合成：

40

不活性雰囲気下でのH₂O（3.6 mL）中の化合物5（1.6 g、6.22 mmol）の攪拌溶液に、室温でNaOH（2.76 g、68.48 mmol）を加え、48時間還流まで加熱した。混合物を室温に冷却し、溶液を、ろ過し、水（2 × 20 mL）で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮し、オフホワイト固形物として粗製化合物6（2.1 g）を得て、これを、さらなる精製なしで使用した。¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆）：10.84（s、1H）、7.73（d、J = 8.0 Hz、1H）、7.34（d、J = 7.5 Hz、1H）、7.05 - 7.02（m、2H）、6.94（t、J = 8.0 Hz、1H）、3.68（s、1H）、1.51（s、3H）、1.31（s、3H）。

【0540】

50

工程 6 : 4 , 4 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 3 - カルボン酸 (7) の合成 :

不活性雰囲気下での H_2O (3 . 3 mL) 中の粗製化合物 6 (1 . 3 g) の攪拌溶液に、室温で NaOH (224 mg、5 . 60 mmol)、37 % のホルマリン (0 . 45 mL、5 . 60 mmol) を加え、還流まで加熱し、4 時間攪拌した。混合物を、10 % の水性の HCl 溶液で (pH ~ 4 に) 酸性化し、室温に冷却した。沈殿した固形物を、ろ過し、水 (2×10 mL) および *n* - ペンタン (2×10 mL) で洗浄した。得た固形物を、 CH_2Cl_2 (2×5 mL)、*n* - ペンタン (2×5 mL) で粉碎し、減圧下で乾燥し、浅黄色固形物として 7 (750 mg、~ 58 %) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : 11 . 05 (s、1 H)、9 . 55 (br s、1 H)、7 . 61 (d、 $J = 8 . 0$ Hz、1 H)、7 . 34 (d、 $J = 8 . 0$ Hz、1 H)、7 . 06 (t、 $J = 8 . 0$ Hz、1 H)、6 . 97 (t、 $J = 8 . 0$ Hz、1 H)、4 . 25 (d、 $J = 15 . 6$ Hz、1 H)、4 . 08 (d、 $J = 15 . 6$ Hz、1 H)、3 . 69 - 3 . 67 (m、1 H)、1 . 71 (s、3 H)、1 . 35 (s、3 H) ; LC - MS (ESI) : 85 . 7 % ; m/z 245 . 2 ($M + \text{H}^+$)。

【 0541 】

工程 7 : 2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 3 - カルボン酸 (8) の合成 :

不活性雰囲気下での 1 , 4 - ジオキサン : H_2O (2 : 1、19 . 8 mL) 中の化合物 7 (700 mg、2 . 86 mmol) の攪拌溶液に、0 で NaOH (229 mg、5 . 73 mmol) を加えた。これに、*Boc* - 無水物 (938 mg、4 . 30 mmol) を 0 で加え、室温に暖め、16 時間攪拌した。混合物を、飽和したクエン酸溶液で (pH ~ 4 まで) 酸性化し、 EtOAc (2×30 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、精製し (シリカゲルクロマトグラフィー ; 1 - 2 % の $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$)、オフホワイト固形物として化合物 8 (350 mg、35 %) を得た。 ^1H NMR (500 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : (1 : 1 の回転異性体混合物) 12 . 53 (br s、1 H)、10 . 86 (br s、1 / 2 H)、10 . 83 (br s、1 / 2 H)、7 . 56 (d、 $J = 8 . 0$ Hz、1 H)、7 . 28 - 7 . 27 (m、1 H)、7 . 00 (t、 $J = 8 . 0$ Hz、1 H)、6 . 92 (t、 $J = 8 . 0$ Hz、1 H)、4 . 74 (d、 $J = 17 . 5$ Hz、1 H)、4 . 64 - 4 . 52 (m、2 H)、1 . 62 (s、3 H)、1 . 46 (s、9 / 2 H)、1 . 44 (s、9 / 2 H)、1 . 28 (s、3 H)。

【 0542 】

工程 8 : 2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 9 - (4 - フルオロベンジル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 3 - カルボン酸 (9) の合成 :

不活性雰囲気下での DMF (5 mL) 中の化合物 8 (350 mg、1 . 01 mmol) の攪拌溶液に、0 で NaH (107 mg、 $\text{鉱油中に } 60\%$; 2 . 67 mmol) を加え、室温に暖め、1 時間攪拌した。これに、 DMF (1 mL) 中の 4 - フルオロベンジルプロミド (230 mg、1 . 22 mmol) を、0 で加えた。反応物を、室温に暖め、5 時間攪拌した。混合物を、水 (5 mL) でクエンチし、飽和したクエン酸溶液で (pH ~ 5 - 6 に) 酸性化し、 EtOAc (2×40 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、水 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、精製し (シリカゲルクロマトグラフィー ; 1 % の $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$)、オフホワイト固形物として化合物 9 (360 mg、78 %) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : 7 . 69 (d、 $J = 7 . 6$ Hz、1 H)、7 . 18 (d、 $J = 7 . 6$ Hz、1 H)、7 . 12 - 7 . 04 (m、2 H)、6 . 91 - 6 . 89 (m、4 H)、5 . 26 - 5 . 13 (m、2 H)、4 . 90 - 4 . 81 (m、1 H)、4 . 69 - 4 . 66 (m、1 H)、4 . 57 - 4 . 44 (m、1 H)、1 . 76 (s、3 H)、1 . 46 (s、9 H)、1 . 41 (s、3 H)。

【0543】

工程9：9 - (4 - フルオロベンジル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド[3, 4 - b]インドール - 3 - カルボン酸塩酸塩(10)の合成：

1, 4 - ジオキサン(6 mL)における4.0 MのHCl中の化合物9(360 mg、0.79 mmol)の溶液を、3時間不活性雰囲気下での0の室温で撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、得た固形物を、エーテル(2 x 8 mL)で洗浄し、オフホワイト固形物として化合物10(250 mg、81%)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO - d₆)：14.21(br s、1H)、10.39(br s、1H)、7.71(d、J = 7.6 Hz、1H)、7.44(d、J = 7.6 Hz、1H)、7.15 - 7.04(m、6H)、5.40(s、2H)、4.41 - 4.33(m、2H)、4.25(s、1H)、1.72(s、3H)、1.43(s、3H)。

10

【0544】

工程10：tert - ブチル3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 11, 11 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソ - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ[1', 5' : 1, 6]ピリド[3, 4 - b]インドール - 2(3H) - イル)プロパノアート(12)の合成：

不活性雰囲気下でのアセトン(20 mL)中の化合物10(100 mg、0.28 mmol)の撹拌溶液に、室温で粗製のイソシアネート11(228 mg)およびDMSO(3 mL)を加え、還流まで加熱し、16時間撹拌した。混合物を、水(20 mL)で希釈し、EtOAc(2 x 30 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、水(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、精製し(シリカゲルクロマトグラフィー；15%のEtOAc/ヘキサン)、オフホワイト固形物として12(22 mg、15%)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃)：7.78(d、J = 8.0 Hz、1H)、7.30(d、J = 8.0 Hz、1H)、7.24(t、J = 8.0 Hz、1H)、7.12(t、J = 8.0 Hz、1H)、7.01 - 6.96(m、4H)、5.28(d、J = 16.0 Hz、1H)、5.14(d、J = 16.0 Hz、1H)、5.02(d、J = 16.8 Hz、1H)、4.24(d、J = 16.8 Hz、1H)、3.92(s、1H)、3.84 - 3.82(m、2H)、2.60(t、J = 7.2 Hz、2H)、1.94(s、3H)、1.40(s、9H)、1.26(s、3H)；LC - MS(ESI)：98.9%；m/z 504.7(M - H⁺)。

20

30

【0545】

工程11：3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 11, 11 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソ - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ[1', 5' : 1, 6]ピリド[3, 4 - b]インドール - 2(3H) - イル)プロパン酸(A11)の合成：

実施例5、工程7の手順に従うが、tert - ブチル(S) - 3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 3 - ジオキソ - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ[1', 5' : 1, 6]ピリド[3, 4 - b]インドール - 2(3H) - イル)プロパノアートの代わりにエステル12を使用して、表題化合物A11を得た。LC - MS(ESI)：m/z 450(M + H⁺)。

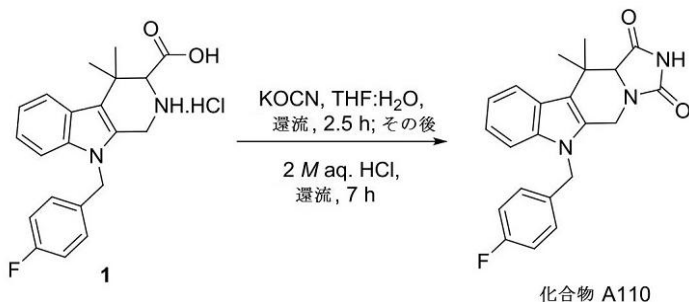
40

【0546】

実施例35：6 - (4 - フルオロベンジル) - 11, 11 - ジメチル - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ[1', 5' : 1, 6]ピリド[3, 4 - b]インドール - 1, 3(2H) - ジオン(A110)の合成

【0547】

【化 8 4】



【0548】

10

不活性雰囲気下でのTHF:H₂O(1:1、4 mL)中の化合物1(実施例34、工程9; 100 mg、0.25 mmol)の攪拌溶液に、室温でKOCN(45.8 mg、0.56 mmol)を加え、還流まで加熱し、2.5時間攪拌した。反応混合物を、室温に冷却し、2.0 Mの水性のHCl(4 mL)を加えた。反応混合物を、還流まで加熱し、7時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、沈殿した固形物を、ろ過し、水(2×10 mL)、n-ペンタン(2×5 mL)で洗浄し、10%のMeOH/CH₂Cl₂(20 mL)中に溶解し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、精製し(シリカゲルクロマトグラフィー; 1-2%のMeOH/CH₂Cl₂)、オフホワイト固形物として表題化合物A110(40 mg、42%)を得た。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆): 10.95(s、1H)、7.72(d、J=8.0 Hz、1H)、7.47(d、J=8.0 Hz、1H)、7.15-7.08(m、4H)、7.03(t、J=8.0 Hz、2H)、5.38(s、2H)、4.84(d、J=16.5 Hz、1H)、4.24(d、J=16.5 Hz、1H)、4.12(s、1H)、1.76(s、3H)、1.17(s、3H); LC-MS(ESI): 99.4%; m/z 376.4 (M-H⁺)。

20

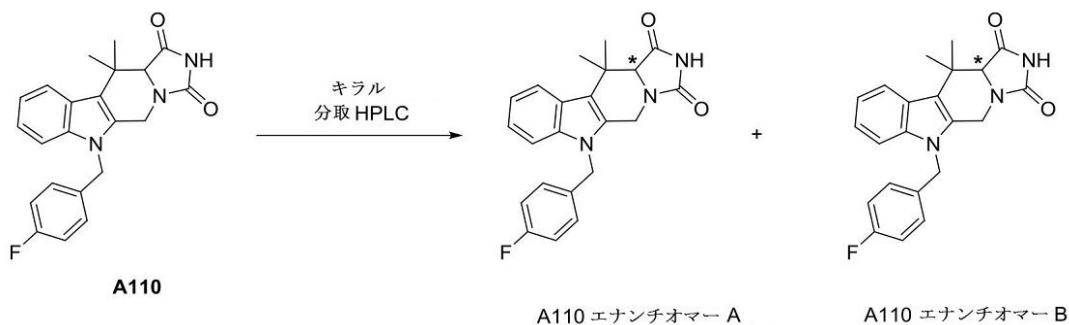
【0549】

実施例36: 6-(4-フルオロベンジル)-11,11-ジメチル-5,6および11、11a-テトラヒドロ1Hイミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-1,3(2H)-ジオン(A110エナンチオマーA)および6-(4-フルオロベンジル)-11,11-ジメチル-5,6,11,11a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-1,3(2H)-ジオン(A110エナンチオマーB)の合成

30

【0550】

【化 8 5】



40

【0551】

ラセミ化合物のヒダントインA110(実施例35)を、キラルの分取HPLC(Chiralpak-IC、250×4.6 mm、5 μ; (A): n-ヘキサン(B)中に0.1%のDEA; (B): CH₂Cl₂:CH₃OH(50:50); 溶離剤(A:B)=85:15; 流量: 1.0 mL/分)によって分離し、第1の溶出した化合物としてA110エナンチオマーAを得て:¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): データは、ラセミ化合物と同一である; キラルHPLC: 100%; R_t=16.91分(C

50

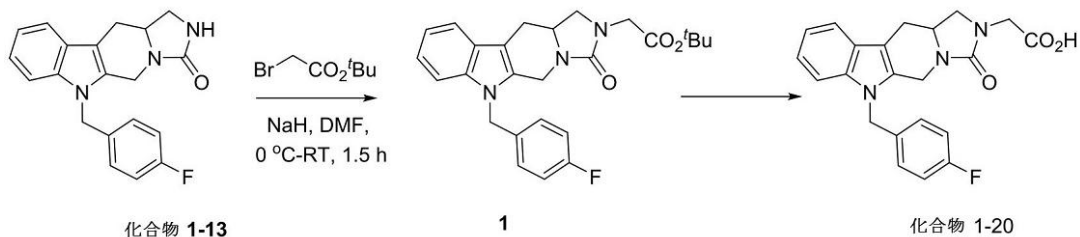
hiralpak-IC、250×4.6mm、5μ)；移動相(A)n-ヘキサン中に0.1%のDEA(B)CH₂Cl₂:CH₃OH(50:50)(A:B=85:15)；1.0mL/分；第2の溶出した化合物としてA110エナンチオマーBを得た：¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)：データは、ラセミ化合物と同一である；キラルHPLC：100%；R_t=24.50分。

【0552】

実施例37：2-(6-(4-フルオロベンジル)-3-オキソ-1,1,1a-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2(3H,5H,6H)-イル)酢酸(1-20)の合成

【0553】

【化86】



【0554】

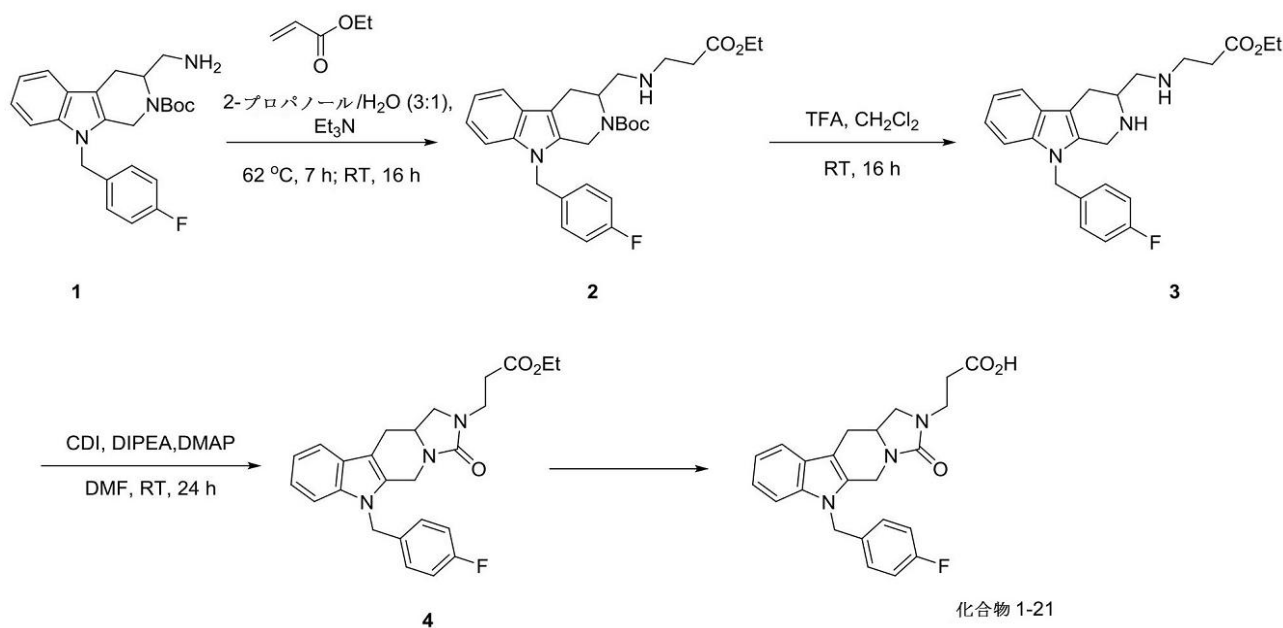
実施例21、工程1および2の手順に従うが、出発物質として化合物1-13(実施例12)を使用して、表題化合物1-20を得た。LC-MS(ESI)：m/z 394(M+H⁺)。

【0555】

実施例38：3-(6-(4-フルオロベンジル)-3-オキソ-1,1,1a-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2(3H,5H,6H)-イル)プロパン酸(1-21)の合成

【0556】

【化87】



【0557】

工程1：tert-ブチル3-(((3-エトキシ-3-オキソプロピル)アミノ)メチル)-9-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-2(9H)-カルボキシレート(2)の合成：

2-プロパノール/H₂O(3:1、20mL)中のアミン1(実施例12、工程4；

3.0 g、7.33 mmol) の攪拌溶液に、60 で Et_3N (1.05 mL、7.77 mmol) を加えた。これに、62 - 63 の内部温度でアクリル酸エチル (0.26 mL、2.42 mmol) を加え、2 時間攪拌した。追加のアクリル酸エチル (0.26 mL、2.42 mmol) を 62 で加え、5 時間攪拌した。反応混合物を、室温に冷却し、一晚静置させた。混合物を、3% の水性の NaHCO_3 溶液 (80 mL) で希釈し、 EtOAc (3 × 40 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で乾燥した。粗製物を、精製し (シリカゲルクロマトグラフィー; 40 - 50% の EtOAc / ヘキサン)、無色の液体として化合物 2 (425 mg、11%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$): 7.44 - 7.40 (m、2H)、7.15 - 7.00 (m、6H)、5.36 - 5.31 (m、2H)、5.04 - 4.94 (m、1H)、4.77 - 4.48 (m、2H)、4.05 - 3.99 (m、2H)、2.78 - 2.66 (m、2H)、2.34 (t、 $J = 6.8 \text{ Hz}$ 、2H)、1.41 (s、9H)、1.23 - 1.12 (m、3H); LC-MS (ESI) : 59.8%; m/z 510.7 ($M + H^+$)。

【0558】

工程 2: エチル 3 - ((9 - (4 - フルオロベンジル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 3 - イル) メチル) アミノ) プロパノアート (3) の合成:

CH_2Cl_2 (3 mL) 中の化合物 2 (700 mg、1.37 mmol) の攪拌溶液に、不活性雰囲気下での室温で TFA (4 mL) を追加し、16 時間攪拌した。揮発性物質を、減圧下で除去した。残留物を、水性の NaHCO_3 溶液 (30 mL) でクエンチし、 EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で乾燥し、オフホワイト固形物として粗製化合物 3 (708 mg) を得て、これをそのまま使用した。 LC-MS (ESI) : 46.4%; m/z 410.5 ($M + H^+$)。

【0559】

工程 3: エチル 3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - オキソ - 11, 11a - ジヒドロ - 1H - イミダゾ [1', 5': 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (3H, 5H, 6H) - イル) プロパノアート (4) の合成:

DMF (10 mL) 中の化合物 3 (320 mg、粗製物) の攪拌溶液に、不活性雰囲気下での室温で CDI (127 mg、0.78 mmol)、 N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.29 mL、1.56 mmol) を加えて、その後、 DMAP (19 mg、0.15 mmol) を加え、24 時間攪拌した。混合物を、水 (20 mL) で希釈し、 EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で乾燥した。粗製物を、精製し (シリカゲルクロマトグラフィー; 60% - 70% EtOAc / ヘキサン)、オフホワイトの粘性固形物として 4 (26 mg、8%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3): 7.49 (d、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、1H)、7.19 - 7.17 (m、1H)、7.15 - 7.10 (m、2H)、6.99 - 6.92 (m、4H)、5.21 (q、2H)、4.80 (d、 $J = 16.0 \text{ Hz}$ 、1H)、4.13 (q、2H)、4.10 - 4.06 (m、1H)、3.83 - 3.76 (m、1H)、3.69 (t、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、1H)、3.56 (t、 $J = 6.8 \text{ Hz}$ 、2H)、3.30 - 3.26 (m、1H)、3.06 - 3.01 (m、1H)、2.78 - 2.70 (m、1H)、2.58 (t、 $J = 6.8 \text{ Hz}$ 、2H)、1.26 (t、 $J = 7.2 \text{ Hz}$ 、3H); LC-MS (ESI) : 97.5%; m/z 436.4 ($M + H^+$)。

【0560】

工程 4: 3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - オキソ - 11, 11a - ジヒドロ - 1H - イミダゾ [1', 5': 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (3H, 5H, 6H) - イル) プロパン酸 (1 - 21) の合成

0.750 mL の THF と 0.250 mL の MeOH の混合物中の 4 の攪拌した氷冷溶

液に、10分にわたって1等量の0.1NのNaOHを加えた。混合物を、24時間室温で攪拌し、その後、蒸発乾固して、表題化合物1-21を得た。LC-MS(ESI): m/z 408 ($M+H^+$)

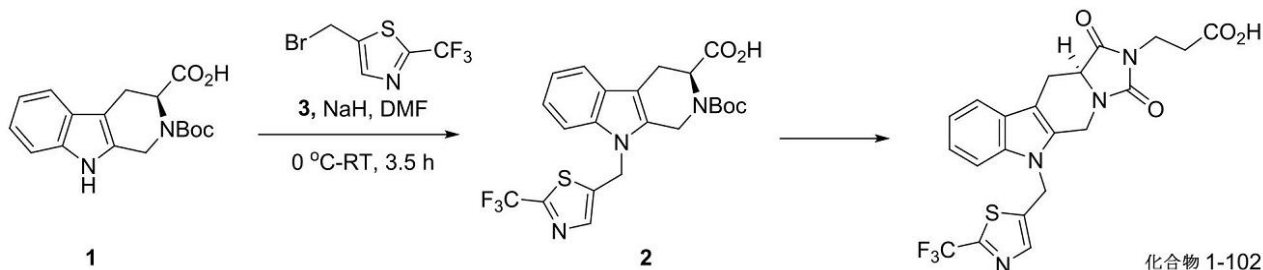
【0561】

実施例39: (S)-3-(1,3-ジオキソ-6-((2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)メチル)-11,11a-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2(3H,5H,6H)-イル)プロパン酸の合成

【0562】

【化88】

10



【0563】

工程1: (S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-9-((2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)メチル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-3-カルボン酸(2)の合成:

DMF(20mL)中の酸1(実施例5、工程2;600mg、1.86mmol)の攪拌溶液に、不活性雰囲気下での0でNaH(鉱油中に60%、89.4mg、3.73mmol)を加え、室温に暖め、30分間攪拌した。これに、DMF(5mL)中の5-(プロモメチル)-2-(トリフルオロメチル)チアゾール3(458mg、1.86mmol)を0で加え、室温に暖め、3時間攪拌した。混合物を、氷冷水(40mL)でクエンチし、EtOAc(3x30mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン(25mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で乾燥した。粗製物を、精製し(シリカゲルクロマトグラフィー;2%のCH₃OH/CH₂Cl₂)、茶色固形物として化合物2(300mg、33%)を得た。¹H NMR(500MHz、CDCl₃): 7.69-7.63(m、1H)、7.52(d、J=8.0Hz、1H)、7.25-7.14(m、3H)、5.39(s、2H)、5.29-5.24(m、1H)、4.88-4.74(m、1H)、4.59-4.49(m、1H)、3.44-3.41(m、1H)、3.14-3.11(m、1H)、1.51(s、9H);LC-MS(ESI):72.0%; m/z 480.8 ($M-H^+$)。

20

30

【0564】

工程2: (S)-3-(1,3-ジオキソ-6-((2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)メチル)-11,11a-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2(3H,5H,6H)-イル)プロパン酸(1-102)の合成

40

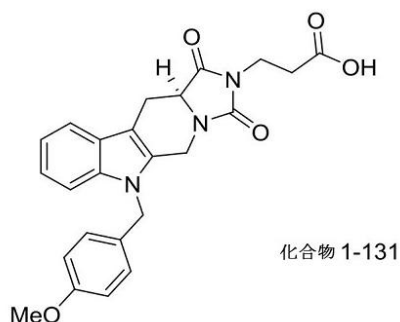
実施例5、工程4-6の手順に従うが、出発物質として酸2を使用して、表題化合物1-102を得た。LC-MS(ESI): m/z 479 ($M+H^+$)。

【0565】

実施例40: (S)-3-(6-(4-メトキシベンジル)-1,3-ジオキソ-11,11a-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2(3H,5H,6H)-イル)プロパン酸(1-131)の合成

【0566】

【化 8 9】



10

【 0 5 6 7】

実施例 39 の手順に従うが、工程 1 におけるアルキル化剤として 4 - メトキシベンジルクロリドを使用して、黄褐色固形物として表題化合物 1 - 131 を得た。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 12.36 (br s、1 H)、7.48 - 7.53 (m、2 H)、7.00 - 7.15 (m、4 H)、6.84 - 6.86 (m、2 H)、5.38 (d、1 H)、5.29 (d、1 H)、4.89 (d、1 H)、4.30 - 4.39 (m、2 H)、3.68 (s、3 H)、3.61 - 3.68 (m、2 H)、3.20 - 3.38 (m、2 H)、2.73 (m、1 H)、2.53 (m、1 H) ; LC-MS (ESI) : m/z 432 (M-H ; 負イオン化)。

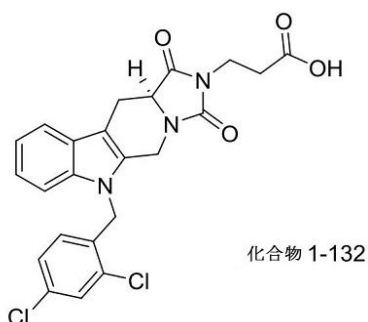
20

【 0 5 6 8】

実施例 41 : (S) - 3 - (6 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 1, 3 - ジオキソ - 1, 11a - ジヒドロ - 1H - イミダゾ[1', 5' : 1, 6]ピリド[3, 4 - b]インドール - 2 (3 H, 5 H, 6 H) - イル) プロパン酸 (1 - 132) の合成

【 0 5 6 9】

【化 9 0】



30

【 0 5 7 0】

実施例 39 の手順に従うが、工程 1 におけるアルキル化剤として 2, 4 - ジクロロベンゾイルクロリドを使用して、表題化合物 1 - 132 を得た。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 12.37 (br s、1 H)、7.71 (d、1 H)、7.57 (d、1 H)、7.34 (d、1 H)、7.27 (dd、1 H)、7.04 - 7.14 (m、2 H)、6.31 (d、1 H)、5.50 (d、1 H)、5.43 (d、1 H)、4.85 (d、1 H)、4.38 (m、1 H)、4.30 (d、1 H)、3.63 (t、2 H)、3.27 (m、1 H)、2.77 (m、1 H)、2.54 (t、2 H) ; LC-MS (ESI) : m/z 472 (M-H ; 負イオン化)。

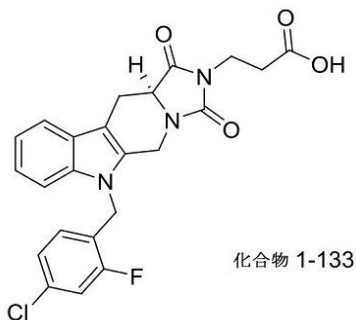
40

【 0 5 7 1】

実施例 42 : (S) - 3 - (6 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 1, 3 - ジオキソ - 1, 11a - ジヒドロ - 1H - イミダゾ[1', 5' : 1, 6]ピリド[3, 4 - b]インドール - 2 (3 H, 5 H, 6 H) - イル) プロパン酸 (1 - 133) の合成

【 0 5 7 2】

【化 9 1】



10

【 0 5 7 3】

実施例 39 の手順に従うが、工程 1 におけるアルキル化剤として 4 - クロロ - 2 - フル
 オロベンジルブロミドを使用して、表題化合物 1 - 133 を得た。¹H NMR (300
 MHz、DMSO - d₆) : 12.36 (br s、1H)、7.42 - 7.55 (m、3H)、7.03 - 7.21 (m、3H)、6.78 (t、1H)、5.47 (s、2
 H)、4.94 (d、1H)、4.31 - 4.40 (m、2H)、3.59 - 3.69 (m、2H)、3.26 (m、1H)、2.72 (m、1H)、2.54 (t、2H) ;
 LC - MS (ESI) : m/z 456 (M + H⁺)。

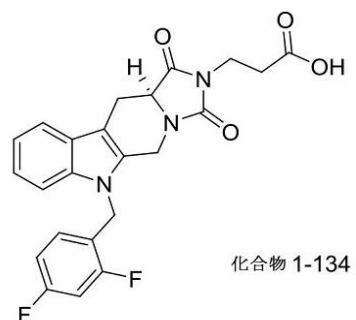
【 0 5 7 4】

実施例 43 : (S) - 3 - (6 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 1, 3 - ジオキソ -
 11, 11a - ジヒドロ - 1H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b]
 インドール - 2 (3H, 5H, 6H) - イル) プロパン酸 (1 - 134) の合成

20

【 0 5 7 5】

【化 9 2】



30

【 0 5 7 6】

実施例 39 の手順に従うが、工程 1 におけるアルキル化剤としての 2, 4 - ジフルオロ
 ベンジルブロミドを使用して、表題化合物 1 - 134 を得た。¹H NMR (300 MHz
 z、DMSO - d₆) : 12.37 (br s、1H)、7.53 (d、1H)、7.46 (d、1H)、7.28 (m、1H)、6.96 - 7.14 (m、3H)、6.86
 (m、1H)、5.46 (d、1H)、5.43 (d、1H)、4.94 (d、1H)、4.32 - 4.40 (m、2H)、3.62 (t、2H)、3.24 (m、1H)、2.
 74 (m、1H)、2.54 (t、2H) ; LC - MS (ESI) : m/z 440 (M
 + H⁺)。

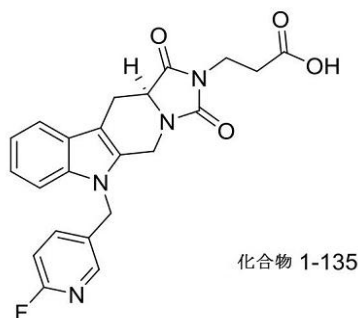
40

【 0 5 7 7】

実施例 44 : (S) - 3 - (6 - ((6 - フルオロピリジン - 3 - イル) メチル) - 1,
 3 - ジオキソ - 11, 11a - ジヒドロ - 1H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド
 [3, 4 - b] インドール - 2 (3H, 5H, 6H) - イル) プロパン酸 (1 - 135)
 の合成

【 0 5 7 8】

【化 9 3】



10

【0579】

実施例 39 の手順に従うが、工程 1 におけるアルキル化剤として 5 - (クロロメチル) - 2 - フルオロピリジンを使用して、表題化合物 1 - 135 を得た。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 12.36 (br s、1 H)、8.04 (d、1 H)、7.43 - 7.63 (m、3 H)、7.06 - 7.16 (m、3 H)、5.48 (s、2 H)、4.98 (d、1 H)、4.34 - 4.41 (m、2 H)、3.64 (t、2 H)、3.24 (dd、1 H)、2.74 (m、1 H)、2.54 (t、2 H) ; LC - MS (ESI) : m / z 421 (M - H、負イオン化)。

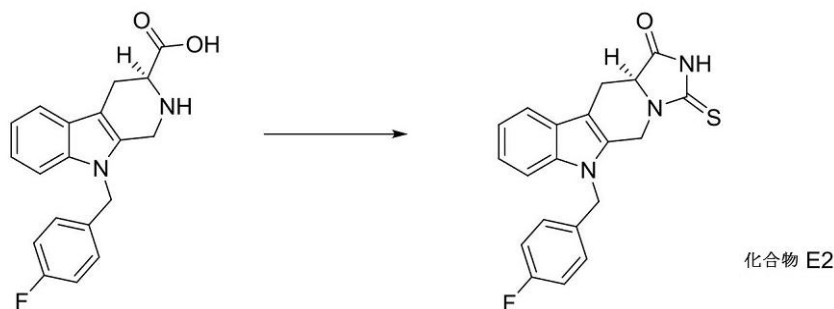
【0580】

実施例 45 : (S) - 6 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - チオキソ - 2, 3, 5, 6, 11, 11a - ヘキサヒドロ - 1 H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 1 - オン (E2) の合成

20

【0581】

【化 9 4】



30

【0582】

酸 1 (実施例 2、工程 4 ; 200 mg、0.62 mmol)、KSCN (598 mg、6.17 mmol)、THF (2 mL)、および水 (2 mL) の混合物を、2 時間 160 で Biotage Microwave Synthesizer において加熱した。混合物を、室温に冷却し、EtOAc と水性の 2 M の HCl との間で分割した。有機質層を、分離し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中に 0 - 100 % の EtOAc で溶出する) によって精製し、固形物として表題化合物 E2 (41 mg、18 %) を得た。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : 12.01 (s、1 H)、7.55 (d、1 H)、7.49 (d、1 H)、7.03 - 7.17 (m、6 H)、5.50 (d、1 H)、5.40 (d、1 H)、5.28 (d、1 H)、4.60 (dd、1 H)、4.58 (d、1 H)、3.29 (dd、1 H)、2.85 (dd、1 H) ; LC - MS (ESI) : m / z 366 (M + H⁺)。

40

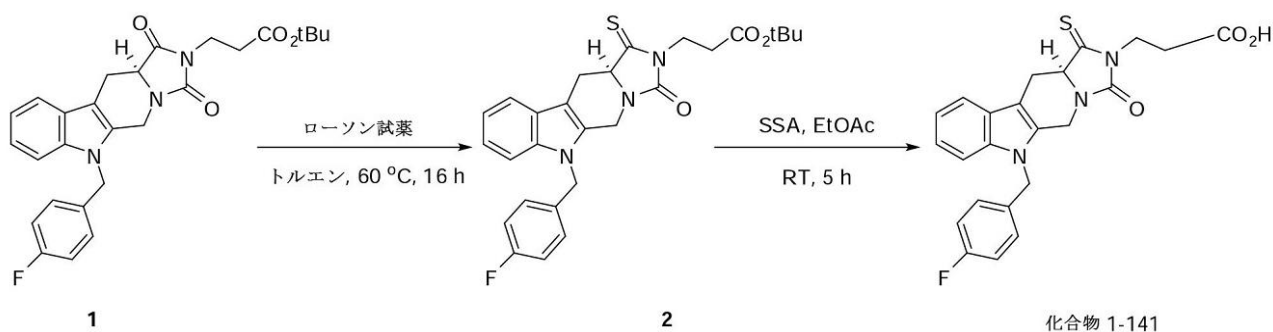
【0583】

実施例 46 : (S) - 3 (6 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - オキソ - 1 - チオキソ - 5, 6, 11, 11a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [1', 5' : 1, 6] ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (3 H) - イル) プロパン酸 (1 - 141) の合成

50

【0584】

【化95】



10

【0585】

工程1: tert-ブチル(S)-3(6-(4-フルオロベンジル)-3-オキソ-1-チオキソ-5,6,11,11a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2(3H)-イル)プロパノアート(2)の合成:

トルエン(5 mL)中のエステル1(実施例5、工程5; 50 mg、0.1 mmol)の攪拌溶液に、不活性雰囲気下での室温でローソン試薬(42 mg、0.1 mmol)を加え、60℃より下に加熱し、16時間攪拌した。反応の完了後(TLC)、揮発性物質を、減圧下で除去した。粗製物を、精製し(シリカゲルクロマトグラフィー; 10%のEtOAc/ヘキサン)、赤色の粘性固形物として化合物2(16 mg、31%)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃): 7.56(d、J = 7.2 Hz、1H)、7.29-7.24(m、1H)、7.23-7.15(m、2H)、6.97(d、J = 6.8 Hz、4H)、5.24(q、2H)、4.99(d、J = 16.4 Hz、1H)、4.47-4.43(m、1H)、4.31(d、J = 16.0 Hz、1H)、4.18(t、J = 7.2 Hz、2H)、3.68-3.63(m、1H)、2.80-2.69(m、3H)、1.43(s、9H); LC-MS(ESI): 95.1%; m/z 492.5(M-H⁺)。

20

【0586】

工程2: (S)-3(6-(4-フルオロベンジル)-3-オキソ-1-チオキソ-5,6,11,11a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2(3H)-イル)プロパノ酸(1-141)の合成:

酢酸エチル(20 mL)中の化合物2(50 mg、0.1 mmol)の攪拌溶液に、不活性雰囲気下での室温でシリカ硫酸(500 mg)を加え、5時間攪拌した。反応の完了後(TLC)、混合物を、ろ過し、EtOAc(20 mL)で洗浄した。濾液を、水(10 mL)、ブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製物を、精製し(シリカゲルクロマトグラフィー; 50%のEtOAc/ヘキサン)、赤色固形物として表題化合物1-141(15 mg、34%)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): 12.40(br s、1H)、7.56(d、J = 7.6 Hz、1H)、7.49(d、J = 8.4 Hz、1H)、7.16-7.04(m、6H)、5.43(q、2H)、4.92(d、J = 15.6 Hz、1H)、4.70-4.66(m、1H)、4.43(d、J = 16.0 Hz、1H)、4.05-4.00(m、2H)、3.47-3.42(m、1H)、2.75-2.68(m、1H)、2.66-2.62(m、2H); LC-MS(ESI): 93.3%; m/z 436.4(M-H⁺)。

40

【0587】

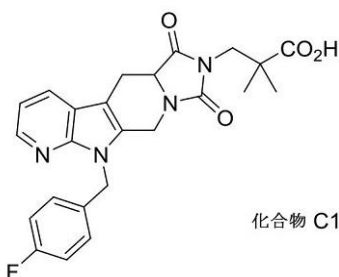
実施例47: 3-{8-[(p-フルオロフェニル)メチル]-12,14-ジオキソ-6,8,11,13-テトラアザテトラシクロ[7.7.0.0.2,7.0.1.1,1.5]ヘキサデカ-1(9),2(7),3,5-テトラエン-13-イル}-2,2-ジメチ

50

ルプロピオン酸 (C 1 1 1) の合成

【 0 5 8 8 】

【 化 9 6 】



化合物 C111

10

【 0 5 8 9 】

工程 1 : tert - ブチル 3 - イソシアナト - 2 , 2 - ジメチルプロパノートの合成 :

CH₂Cl₂ (2 0 m L) 中の tert - ブチル 3 - アミノ - 2 , 2 - ジメチルプロパノート塩酸塩 (1 0 0 m g 、 0 . 4 8 m m o l) の攪拌溶液に、0 で水性の NaHCO₃ 溶液 (2 0 m L) およびトリホスゲン (4 2 m g 、 0 . 1 4 m m o l) を加え、0 で 2 時間攪拌した。反応の完了後 (T L C) 、混合物を、水 (2 0 m L) で希釈し、CH₂Cl₂ (3 × 2 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、無色の油として粗製イソシアネート (3 0 m g) を得て、これを、さらなる精製なしで使用した。

20

【 0 5 9 0 】

工程 2 : 3 - { 8 - [(p - フルオロフェニル) メチル] - 1 2 , 1 4 - ジオキソ - 6 . 8 . 1 1 . 1 3 - テトラアザテトラシクロ [7 . 7 . 0 . 0 2 , 7 . 0 1 1 , 1 5] ヘキサデカ - 1 (9) , 2 (7) , 3 , 5 - テトラエン - 1 3 - イル } 2 , 2 - ジメチルプロピオン酸 (C 1 1 1) の合成

実施例 3 1 の手順に従うが、tert - ブチル 3 - イソシアナトプロパノートの代わりに上記の工程 1 からイソシアネートとして tert - ブチル 3 - イソシアナト - 2 , 2 - ジメチルプロパノートを使用して、表題化合物 C 1 1 1 を得た。LC - MS [M + H⁺ 4 5 1] 。

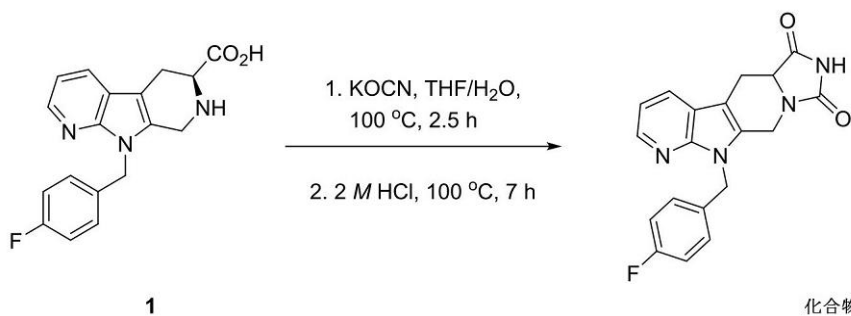
30

【 0 5 9 1 】

実施例 4 8 : 8 - [p - フルオロフェニル) メチル] - 6 . 8 . 1 1 . 1 3 - テトラアザテトラシクロ [7 . 7 . 0 . 0 2 , 7 . 0 1 1 , 1 5] ヘキサデカ - 1 (9) , 2 (7) , 3 , 5 - テトラエン - 1 2 , 1 4 - ジオン (C 1 0 9) の合成

【 0 5 9 2 】

【 化 9 7 】



1

化合物 C109

40

【 0 5 9 3 】

実施例 1 4 の手順に従うが、出発物質として酸 1 (実施例 3 1 、工程 3) を使用して、表題化合物 C 1 0 9 を、オフホワイト固形物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 CD₃OD) : 8 . 2 6 - 8 . 2 5 (m 、 1 H) 、 8 . 0 0 (d 、 J = 8 . 0 H z 、 1 H) 、 7 . 1 9 - 7 . 1 3 (m 、 3 H) 、 7 . 0 5 - 6 . 9 9 (m 、 2 H) 、 5 . 5 0 (

50

s、2 H)、4.93 - 4.89 (m、1 H)、4.36 - 4.26 (m、2 H)、3.39 - 3.34 (m、1 H)、2.88 - 2.81 (m、1 H); LC-MS (ESI): 96.2%; m/z 351.3 (M + H⁺)。

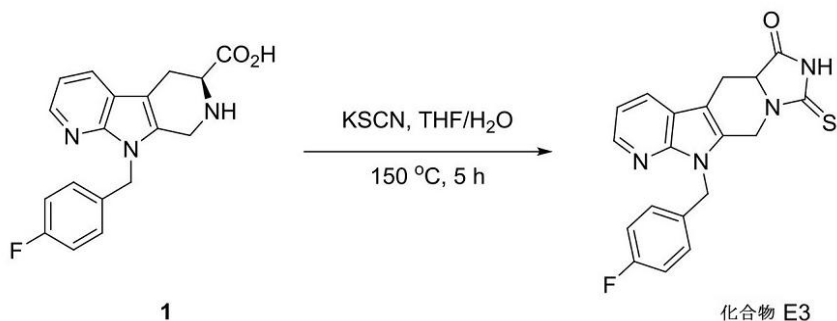
【0594】

実施例 49: 8 - [p - フルオロフェニル]メチル - 12 - チオキソ - 6.8.11.13 - テトラアザテトラシクロ[7.7.0.0.2, 7.0.1.1, 1.5]ヘキサデカ - 1(9), 2(7), 3, 5 - テトラエン - 14 - オン (E3) の合成

【0595】

【化98】

10



【0596】

実施例 45 の手順に従うが、出発物質として酸 1 (実施例 31、工程 3) を使用して、表題化合物 E3 を、黄色の粘性油として得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD): 8.27 (dd、J = 4.8、1.6 Hz、1 H)、8.00 (dd、J = 7.6、1.2 Hz、1 H)、7.20 - 7.14 (m、3 H)、7.06 - 7.00 (m、2 H)、5.52 (s、2 H)、5.44 (d、J = 17.2 Hz、1 H)、4.51 - 4.47 (m、1 H)、4.44 - 4.40 (m、1 H)、3.44 - 3.38 (m、1 H)、2.92 - 2.84 (m、1 H); MS (Agilent 6310 Ion Trap): m/z 365.1 (M - H⁺)。

20

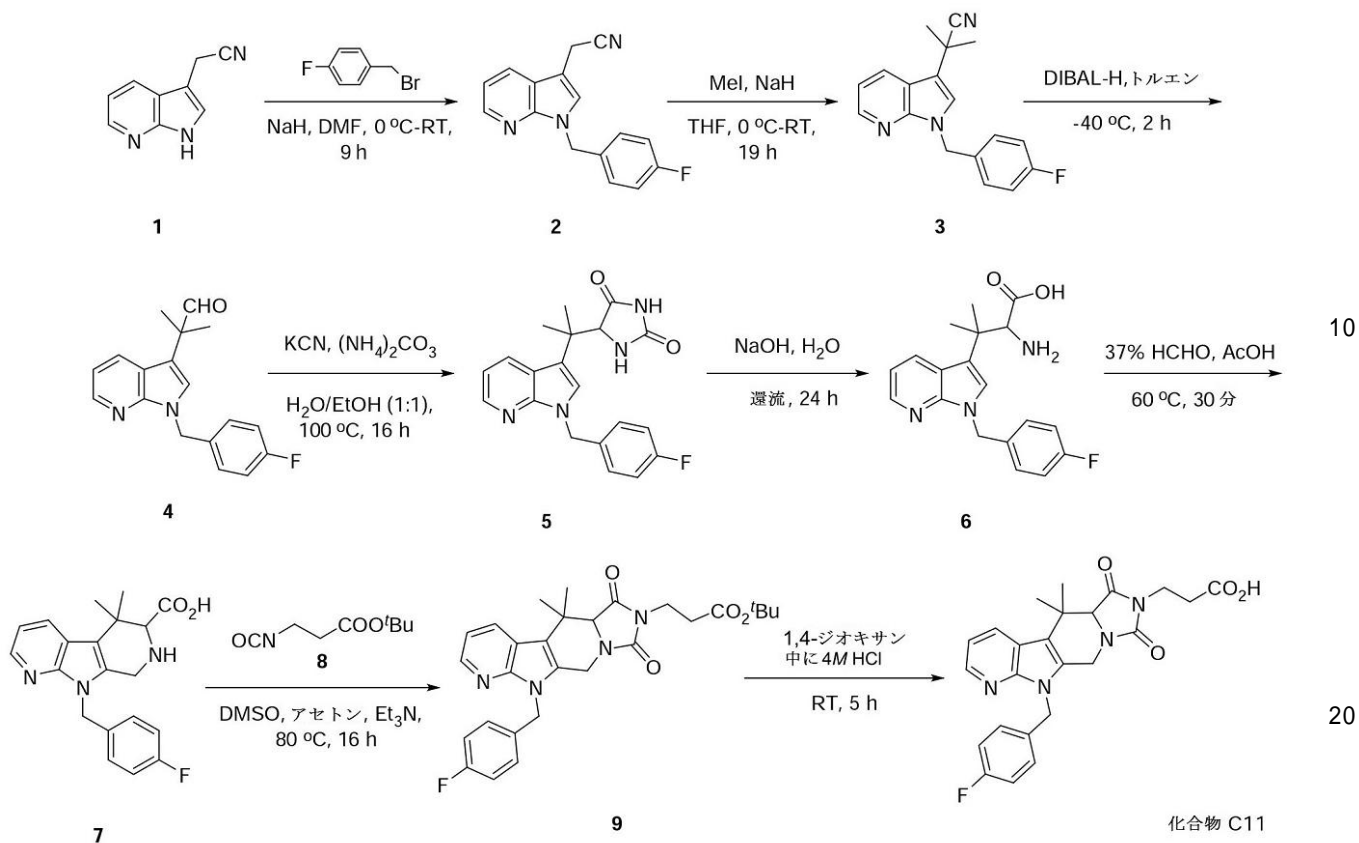
【0597】

実施例 50: 3 - {8 - [(p - フルオロフェニル)メチル] - 16, 16 - ジメチル - 12, 14 - ジオキソ - 6.8.11.13 - テトラアザテトラシクロ[7.7.0.0.2, 7.0.1.1, 1.5]ヘキサデカ - 1(9), 2(7), 3, 5 - テトラエン - 13 - イルプロピオン酸 (C11) の合成

30

【0598】

【化 9 9】



【0599】

工程 1：2 - (1 - (4 - フルオロベンジル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) アセトニトリル (2) の合成：

DMF (15 mL) 中の NaH (鉱油中に 60%、1.34 g、28.02 mmol) の攪拌溶液に、不活性雰囲気下での 0 の滴下で DMF (10 mL) 中の 2 - (1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) アセトニトリル 1 (2.0 g、12.73 mmol) を加えた。反応混合物を、室温に暖め、1 時間攪拌した。これに、DMF (10 mL) 中の 1 - (ブロモメチル) - 4 - フルオロベンゼン (2.05 g、10.83 mmol) を、0 の滴下で加え、室温に暖め、8 時間攪拌した。反応の完了後 (TLC)、混合物を、氷冷水 (100 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 40 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で乾燥した。粗製物を、精製し (シリカゲルクロマトグラフィー；10 - 15% の EtOAc / ヘキサン)、薄茶色半固形物として化合物 2 (1.2 g、36%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆)：8.33 - 8.32 (m、1H)、8.06 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.64 (s、1H)、7.33 - 7.31 (m、2H)、7.19 - 7.11 (m、3H)、5.45 (s、2H)、4.09 (s、2H)；LC - MS (ESI)：80.6%；m/z 266.2 (M + H⁺)。

【0600】

工程 2：2 - (1 - (4 - フルオロベンジル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチルプロパニトリル (3) の合成：

無水 THF (15 mL) 中の NaH (鉱油中に 60%、652 mg、13.5 mmol) の攪拌溶液に、THF (5 mL) 中の化合物 2 (1.2 g、4.53 mmol) を、不活性雰囲気下での 0 の滴下で加えた。反応混合物を、室温に暖め、1 時間攪拌した。これに、THF (5 mL) 中の MeI (1.16 mL、18.11 mmol) を、0 で加え、2 時間 0 でおよび 16 時間室温で攪拌した。反応の完了後 (TLC)、混合物を、氷冷水 (100 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。組み合わ

せた有機抽出物を、ブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で乾燥した。粗製物を、精製し (シリカゲルクロマトグラフィー; 10% の EtOAc / ヘキサン)、浅黄色半固形物として化合物 3 (800 mg、61%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6): 8.34 - 8.32 (m、1H)、8.19 (d、 $J = 8.0$ Hz、1H)、7.70 (s、1H)、7.37 - 7.33 (m、2H)、7.20 - 7.11 (m、3H)、5.44 (s、2H)、1.77 (s、6H); LC-MS (ESI): 89.0%; m/z 294.2 ($M + H^+$)。

【0601】

工程 3: 2 - (1 - (4 - フルオロベンジル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチルプロパノール (4) の合成:

トルエン (15 mL) 中の化合物 3 (1.06 g、3.62 mmol) の攪拌溶液に、不活性雰囲気下での -40 の滴下で DIBAL-H (トルエン中に 1M、4.3 mL、4.34 mmol) を加え、2 時間 -40 で攪拌した。反応の完了後 (TLC)、混合物を、水性の飽和した NH_4Cl 溶液 (40 mL) でクエンチした。ジエチルエーテル (20 mL) を加え、結果として生じた懸濁液を、セライトのパッドを介してろ過し、エーテル (20 mL) で洗浄した。有機質層を分離し、水層をエーテル (3 x 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で乾燥した。粗製物を、精製し (シリカゲルクロマトグラフィー; 2% - 7% の EtOAc / ヘキサン)、半固形物として化合物 4 (600 mg、56%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6): 9.46 (s、1H)、8.28 - 8.26 (m、1H)、7.86 (d、 $J = 8.0$ Hz、1H)、7.65 (s、1H)、7.36 - 7.33 (m、2H)、7.16 - 7.07 (m、3H)、5.44 (s、2H)、1.47 (s、6H); LC-MS (ESI): 95.0%; m/z 297.2 ($M + H^+$)。

【0602】

工程 4: 5 - (2 - (1 - (4 - フルオロベンジル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) プロパノ - 2 - イル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (5) の合成:

EtOH / H_2O (1:1、20 mL) 中の化合物 4 (500 mg、1.68 mmol) の攪拌溶液に、室温で封管中に KCN (164 mg、2.53 mmol) および $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (648 mg、6.75 mmol) を加え、100 に加熱し、16 時間攪拌した。反応の完了後 (TLC)、混合物を、室温に冷却し、水 (40 mL) で希釈し、EtOAc (3 x 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製物を、*n*-ペンタン (2 x 5 mL) で粉砕し、真空下で乾燥し、無色の固形物として化合物 5 (400 mg、65%) を得て、これを、さらなる精製なしで使用した。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6): 10.26 (s、1H)、8.19 - 8.17 (m、2H)、7.97 (s、1H)、7.39 (s、1H)、7.24 - 7.21 (m、2H)、7.11 - 7.02 (m、3H)、5.44 (q、2H)、4.25 (s、1H)、1.51 (s、3H)、1.47 (s、3H); LC-MS (ESI): 90.6%; m/z 367.4 ($M + H^+$)。

【0603】

工程 5: 2 - アミノ - 3 - (1 - (4 - フルオロベンジル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチルブタン酸 (6) の合成:

H_2O (10 mL) 中の化合物 5 (400 mg、粗製) の攪拌溶液に、室温で NaOH (568 mg、14.21 mmol) を加え、還流まで加熱し、24 時間攪拌した。反応の完了後 (TLC)、混合物を、室温に冷却し、1N の HCl (20 mL) で pH ~ 7 に中和した。得た固形物をろ過し、濾液を減圧下で濃縮し、白色固形物として粗製化合物 6 (1.1 g) を得て、これを、さらなる精製なしで使用した。LC-MS (ESI): 92.9%; m/z 342.3 ($M + H^+$)。

【0604】

10

20

30

40

50

工程 6 : 9 - (4 - フルオロベンジル) - 5 , 5 - ジメチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b : 5 , 4 - c '] ジピリジン - 6 - カルボン酸 (7) の合成 :

酢酸 (6 mL) 中の化合物 6 (510 mg、粗製) の攪拌溶液に、室温で 37 % のホルマリン (181 mg、6.11 mmol) を加え、60 に加熱し、30 分間攪拌した。反応の完了後 (TLC)、混合物を、ろ過し、酢酸 (10 mL) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、粗製物を得た。これを、n - ペンタン (2 × 5 mL) で粉碎し、真空下で乾燥し、浅黄色固形物として化合物 7 (250 mg、47 %) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) : 8.23 - 8.00 (m、2 H)、7.21 - 7.02 (m、5 H)、6.28 (br s、1 H)、5.50 - 5.36 (m、2 H)、4.54 (s、1 H)、4.17 (d、J = 14.5 Hz、1 H)、3.56 (d、J = 14.5 Hz、1 H)、1.66 (s、3 H)、1.31 (s、3 H) ; LC - MS (ESI) : 93.2 % ; m/z 354.3 (M + H⁺)。

【 0605 】

工程 7 : tert - ブチル 3 - { 8 - [(p - フルオロフェニル) メチル] - 16 , 16 - ジメチル - 12 , 14 - ジオキソ - 6 , 8 , 11 , 13 - テトラアザテトラシクロ [7 . 7 . 0 . 02 , 7 . 011 , 15] ヘキサデカ - 1 (9) , 2 (7) , 3 , 5 - テトラエン - 13 - イル } プロピオン酸塩 (9) の合成 :

不活性雰囲気下でのアセトン (25 mL) および DMSO (6 mL) 中の化合物 7 (250 mg、0.71 mmol) の攪拌溶液に、室温で tert - ブチル 3 - イソシアナトプロパノアート 8 (1 g、粗製) および Et₃N (0.11 mL、0.85 mmol) を加え、80 に加熱し、16 時間攪拌した。反応の完了後 (TLC)、混合物を、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製物を、精製し (シリカゲルクロマトグラフィー ; 10 % - 15 % の EtOAc / ヘキサン)、浅黄色半固形物として化合物 9 (90 mg、21 %) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : 8.33 - 8.32 (m、1 H)、8.02 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、7.14 - 7.08 (m、3 H)、7.00 - 6.95 (m、2 H)、5.61 (d、J = 16.0 Hz、1 H)、5.22 (d、J = 16.0 Hz、1 H)、4.98 (d、J = 16.4 Hz、1 H)、4.19 (d、J = 16.4 Hz、1 H)、3.90 (s、1 H)、3.81 (t、J = 7.2 Hz、2 H)、2.60 (t、J = 7.2 Hz、2 H)、1.87 (s、3 H)、1.45 (s、9 H)、1.19 (s、3 H) ; LC - MS : 97.9 % ; m/z 507.5 (M + H⁺)。

【 0606 】

工程 8 : 3 - { 8 - [(p - フルオロフェニル) メチル] - 16 , 16 - ジメチル - 12 , 14 - ジオキソ - 6 , 8 , 11 , 13 - テトラアザテトラシクロ [7 . 7 . 0 . 02 , 7 . 011 , 15] ヘキサデカ - 1 (9) , 2 (7) , 3 , 5 - テトラエン - 13 - イル } プロピオン酸 (C11) の合成 :

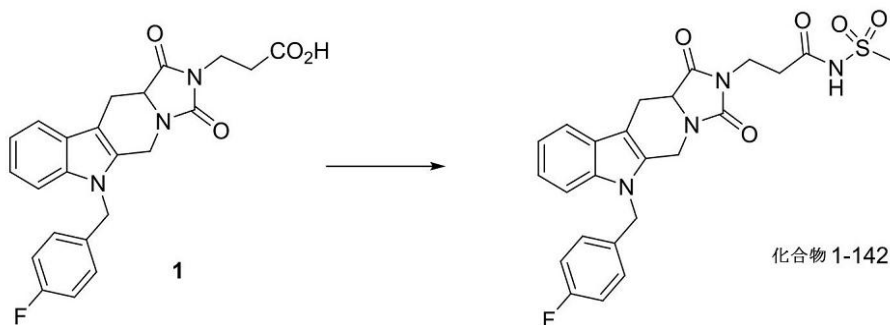
1 , 4 - ジオキサン (5 mL) における 4 M の HCl 中の化合物 9 (50 mg、0.1 mmol) の溶液を、5 時間不活性雰囲気下での室温で攪拌した。反応の完了後 (TLC)、揮発性物質を減圧下で除去し、得た固形物を、ジエチルエーテル (2 × 5 mL) および n - ペンタン (2 × 5 mL) で粉碎し、真空下で乾燥し、薄ピンク固形物として表題化合物 C11 (25 mg、40 %) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) : 8.27 - 8.26 (m、1 H)、8.17 (d、J = 7.5 Hz、1 H)、7.24 - 7.12 (m、5 H)、5.48 (q、2 H)、4.94 (d、J = 16.5 Hz、1 H)、4.29 (d、J = 16.5 Hz、1 H)、4.14 (s、1 H)、3.69 - 3.59 (m、2 H)、2.54 - 2.50 (m、2 H)、1.76 (s、3 H)、1.09 (s、3 H) ; LC - MS (ESI) : 97.7 % ; m/z 451.5 (M + H⁺)。

【 0607 】

実施例 51 : (S) - 3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 3 - ジオキソ - 1, 1, 1, 1a - ジヒドロ - 1H - イミダゾ[1', 5' : 1, 6]ピリド[3, 4 - b]インドール - 2 (3H, 5H, 6H) - イル) - N - (メチルスルホニル) プロパンアミド (1 - 142) の合成

【0608】

【化100】



10

【0609】

酸 1 (実施例 5 ; 200 mg、0.47 mmol)、HATU (271 mg、0.71 mmol)、メチルスルホンアミド (54 mg、0.57 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (289 μ L、1.66 mmol)、および DCM (2.0 mL) を、一晩室温で撹拌した。混合物を、水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製物を、0 - 5 % の MeOH / DCM を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、黄色固形物として表題化合物 1 - 142 (36 mg、15 %) を得た。LC - MS [M + H⁺ 499]。

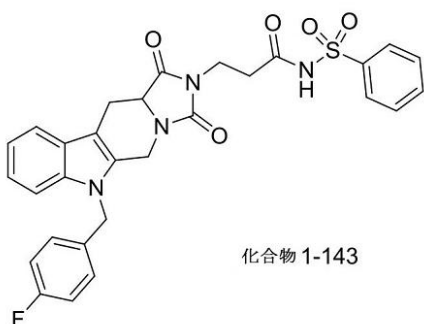
20

【0610】

実施例 52 : (S) - 3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 3 - ジオキソ - 1, 1, 1, 1a - ジヒドロ - 1H - イミダゾ[1', 5' : 1, 6]ピリド[3, 4 - b]インドール - 2 (3H, 5H, 6H) - イル) - N - (フェニルスルホニル) プロパンアミド (1 - 143) の合成

【0611】

【化101】



30

40

【0612】

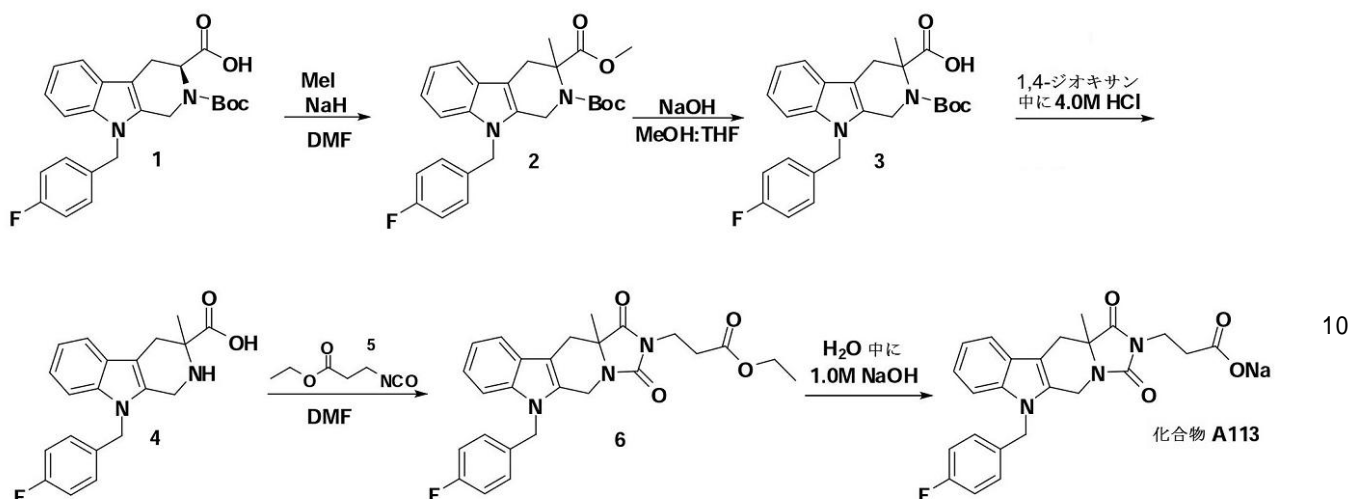
実施例 51 の手順に従うが、メタンスルホンアミドの代わりにベンゼンスルホンアミドを使用して、表題化合物 1 - 143 を白色固形物として得た。LC - MS [M + H⁺ 561]。

【0613】

実施例 53 : 3 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 1a - メチル - 1, 3 - ジオキソ - 1, 1, 1, 1a - ジヒドロ - 1H - イミダゾ[1', 5' : 1, 6]ピリド[3, 4 - b]インドール - 2 (3H, 5H, 6H) - イル) プロパン酸 (A113) の合成

【0614】

【化 1 0 2】



【 0 6 1 5】

工程 1：2 - tert - ブチル 3 - メチル 9 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 2 , 3 (9 H) - ジカルボン酸塩 (2)

DMF (1 4 m L) 中に溶解した酸 1 (実施例 5、工程 3；1.5 g、3.53 mmol) を、脱気し、氷水浴中で冷却した。鉱油 (5 8 0 m g、1 4 . 4 9 m m o l) 中の 6 0 % の NaH を少量ずつ加え、混合物を、3 0 分間 0 で撹拌した。その後、ヨードメタン (1 5 4 μ L、2 . 4 7 m m o l) を滴下で加え、反応を一晚室温まで 0 で撹拌した。混合物を、氷水浴中で冷却し、水でクエンチした。その後、それを、水で希釈し、EtOAc (2 x) で抽出した。有機抽出物を、組み合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製物を、0 - 2 0 % の EtOAc / Hx を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、白い泡として 2 (4 4 1 m g、2 8 %) を得た。¹H NMR (3 0 0 M H z、DMSO - d₆)：7 . 5 0 - 7 . 4 2 (m、2 H)、7 . 1 4 - 6 . 9 8 (m、6 H)、5 . 3 7 (q、2 H)、4 . 7 7 (d、1 H)、4 . 2 9 (d、1 H)、3 . 6 5 (s、3 H)、3 . 1 9 (d、1 H)、2 . 8 2 (d、1 H)、1 . 3 3 (s、3 H)、1 . 2 5 (s、9 H)；LC - MS [M + H⁺ 4 5 3]。

20

30

【 0 6 1 6】

工程 2：2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 9 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 3 - カルボン酸 (3)

水 (4 m L) 中の NaOH (7 8 0 m g、1 9 . 4 9 m m o l) を、MeOH：THF (2：1) (6 m L) 中の 2 (4 4 1 m g、0 . 9 7 m m o l) に加えた。反応物を、一晚 9 0 で加熱した。翌日、混合物を、濃縮し、水 (2 0 m L) で希釈した。溶液を、6 . 0 M の水性の HCl で酸性化した。固形物をろ過し、オフホワイト粉末として酸 3 (4 3 9 m g、9 8 %) を得た。¹H NMR (3 0 0 M H z、DMSO - d₆)：7 . 4 5 - 7 . 3 8 (m、2 H)、7 . 1 3 - 6 . 9 8 (m、6 H)、5 . 3 3 (m、2 H)、4 . 6 9 (d、1 H)、4 . 3 2 (d、1 H)、3 . 1 9 (d、1 H)、2 . 7 0 (d、1 H)、1 . 3 7 (s、3 H)、1 . 2 7 (s、9 H)；LC - MS [M + H⁺ 4 3 9]。

40

【 0 6 1 7】

工程 3：9 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール - 3 - カルボン酸 (4)

1 , 4 - ジオキサン溶液 (2 m L) 中の酸 3 (4 3 8 m g、0 . 9 5 m m o l) および 4 M の HCl を、一晚室温で撹拌した。反応物を、水 (2 0 0 m L) で希釈し、トリエチルアミンで pH 7 に中和した。沈殿物を、ろ過し、水で洗浄し、ページの粉末として 4

50

(275 mg、85%)を得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆): 8.95 (br s、1H)、7.47 - 7.39 (m、2H)、7.14 - 6.99 (m、6H)、5.33 (m、2H)、4.33 (d、1H)、3.96 (d、1H)、3.18 (d、1H)、2.74 (d、1H)、1.34 (s、3H); LC-MS [M+H⁺ 339]。

【0618】

工程4: エチル3-イソシアナートプロパノアート(5)

CH₂Cl₂ (8 mL) および飽和したNaHCO₃ 溶液 (8 mL) 中の -アラニンエチルエステルHCl (263 mg、1.71 mmol) を脱気し、バイアルを氷水浴中で冷却した。トリホスゲン (508 mg、1.71 mmol) を、0 °での不活性雰囲気下で一度に加えた。反応物を、3時間にわたって室温まで0 °で撹拌した。反応物を水 (15 mL) で希釈し、層を分離し、水層をCH₂Cl₂ で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、白色の結晶性固体として粗製物5 (216 mg) を得た。この粗製物を、精製なしで次の反応に直接使用した。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃): 4.20 (q、2H)、3.59 (t、2H)、2.60 (t、2H)、1.28 (t、3H)。

10

【0619】

工程5: 3-(6-(4-フルオロベンジル)-11a-メチル-1,3-ジオキソ-1,11a-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2(3H,5H,6H)-イル)プロパノアート(6)

20

無水DMF (2 mL) 中の酸4 (100 mg、0.30 mmol) を、脱気した。これに、イソシアネート5 (43 mg、0.30 mmol) を加え、混合物を一晩100 °に加熱した。反応物を、室温に冷却し、水で希釈した。混合物を、EtOAc (3x) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製物を、0-50%のEtOAc/Hxを使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、白い泡としてエステル6 (69 mg、51%) を得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆): 7.52 - 7.44 (m、2H)、7.16 - 7.01 (m、6H)、5.43 (q、2H)、4.96 (d、1H)、4.25 (d、1H)、4.00 (q、2H)、3.66 (t、2H)、3.03 (d、1H)、2.88 (d、1H)、2.60 (t、2H)、1.32 (s、3H)、1.10 (t、3H); LC-MS [M+H⁺ 464]。

30

【0620】

工程6: 3-(6-(4-フルオロベンジル)-11a-メチル-1,3-ジオキソ-1,11a-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-2(3H,5H,6H)-イル)プロパン酸:

1 MのNaOH (142 μL、0.14 mmol) を、0 °でTHF:MeOH (3:1) (4 mL) 中のエステル6 (66 mg、0.14 mmol) に加えた。混合物を、6時間にわたって室温まで0 °で撹拌した。追加の1 MのNaOH (14 μL、0.014 mmol) を、0 °で加え、混合物を、2時間にわたって室温まで0 °で撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、オフホワイト粉末として表題化合物A113 (53 mg、81%) を得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆): 7.51 - 7.43 (m、2H)、7.16 - 7.03 (m、6H)、5.42 (q、2H)、4.97 (d、1H)、4.22 (d、1H)、3.60 - 3.51 (m、2H)、3.00 (d、1H)、2.85 (d、1H)、2.13 - 2.08 (m、2H)、1.31 (s、3H); LC-MS [M+H⁺ 436]。

40

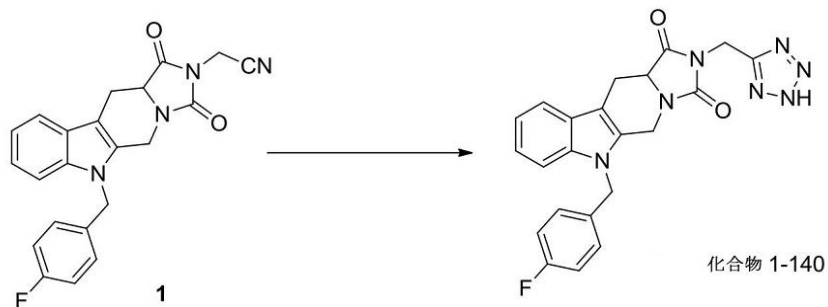
【0621】

実施例53: 2-((2H-テトラゾール-5-イル)メチル)-6-(4-フルオロベンジル)-5,6,11,11a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1',5':1,6]ピリド[3,4-b]インドール-1,3(2H)-ジオン(1-140)の合成

50

【0622】

【化 1 0 3】



10

【 0 6 2 3】

無水DMF (3 mL) 中のニトリル 1 (実施例 18; 100 mg、0.25 mmol) の溶液に、室温でNaN₃ (83 mg、1.27 mmol) およびNH₄Cl (68 mg、1.27 mmol) を加え、6時間130 に加熱した。反応混合物を、氷冷水 (30 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で乾燥して、粗製物を得た。粗製物を、分取HPLC精製によって精製し、オフホワイト固形物として表題化合物 1 - 140 (12 mg、11%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD): 7.54 (d、J = 7.6 Hz、1 H)、7.35 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、7.16 (t、J = 7.2 Hz、1 H)、7.11 - 6.98 (m、5 H)、5.36 (s、2 H)、5.01 - 4.97 (m、1 H)、4.94 (s、2 H)、4.45 - 4.41 (m、2 H)、3.37 - 3.36 (m、1 H)、2.98 - 2.94 (m、1 H); LC-MS (ESI): 99.2%; m/z 432.4 (M + H⁺)。 20

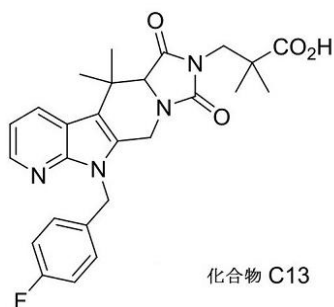
【 0 6 2 4】

実施例 51: 3 - { (8 - [(p - フルオロフェニル) メチル] - 16, 16 - ジメチル - 12, 14 - ジオキソ - 6.8.11.13 - テトラアザテトラシクロ [7.7.0.02, 7.011, 15] ヘキサデカ - 1 (9), 2 (7), 3, 5 - テトラエン - 13 - イル) } - 2, 2 - ジメチルプロピオン酸 (C13) の合成

【 0 6 2 5】

【化 1 0 4】

30



【 0 6 2 6】

40

実施例 50 の手順に従うが、工程 7 におけるtert - ブチル 3 - イソシアナト - 2, 2 - ジメチルプロパノート (実施例 47、工程 1 から) を使用して、表題化合物 C 13 を得た。LCMS m/z 479 (M + H⁺)。 30

【 0 6 2 7】

実施例 54: 非経口医薬組成物

注入 (静脈内、皮下) による投与に適した非経口医薬組成物を調製するために、本明細書に記載される 1 - 100 mg の化合物の水溶性塩、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を、滅菌水中に溶解し、その後、0.9% の無菌食塩水 10 mL と混合する。適切な緩衝液を、随意に、pH を調節するために随意の酸または塩基とともに加える。混合物を、注入による投与に適した単位剤形に組み込む。 50

【0628】

実施例55：経口溶液

経口送達用の医薬組成物を調製するために、本明細書に記載される十分な量の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を、（随意の可溶化剤、随意的緩衝液、および矯味賦形剤（*taste masking excipients*）とともに）水に加え、20 mg/mLの溶液を提供する。

【0629】

実施例56：経口錠剤

錠剤を、本明細書に記載される20 - 50重量%の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、20 - 50重量%の微結晶性セルロース、1 - 10重量%の低置換のヒドロキシプロピルセルロース、および1 - 10重量%のステアリン酸マグネシウムまたは他の適切な賦形剤を混合することによって調製する。錠剤を、直接圧縮によって調製する。圧縮錠剤の全重量を、100 - 500 mgで維持する。

10

【0630】

実施例57：経口カプセル

経口送達用の医薬組成物を調製するために、本明細書に記載される10 - 500 mgの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、デンプンまたは他の適切な粉末ブレンドと混合する。混合物を、経口投与に適した、硬ゼラチンカプセルなどの経口剤形に組み込む。

【0631】

別の実施形態では、本明細書に記載される10 - 500 mgの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、サイズ4のカプセル、またはサイズ1のカプセル（ヒプロメロースまたは硬ゼラチン）に入れ、カプセルを密閉する。

20

【0632】

実施例58：局所ゲル組成物

医薬用の局所ゲル組成物を調製するために、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、イソプロピルミリスレートおよび精製したアルコールUSPと混合する。結果として生じるゲル混合物を、その後、局所投与に適した、チューブなどの容器に組み込む。

【0633】

実施例59：ヒトのオートタキシンアッセイ

基質、リゾフォスファチジルコリン（LPC）がLPAに開裂されると、それから放出されたコリンの量を測定することによって、ATX活性を、Hep3Bのヒトの肝細胞癌細胞からの濃縮した調整培地において分析する。調整培地を、コンフルエントな（*confluent*）Hep3B細胞から収集し、Centriprep-30のろ過装置（Millipore）を使用して20倍濃縮する。オートタキシン阻害を分析するために、10 - 20 μ Lの濃縮した調整培地を、37 で15分間、DMSO中の2.5 μ Lの試験化合物および72.5 - 82.5 μ Lのlyso-PLD緩衝液（0.2%の脂肪酸なしのヒト血清アルブミンの存在下または欠如下で、100 mMのTris pH 9、500 mMのNaCl、5 mMのMgCl₂、5 mMのCaCl₂、0.05%のTriton X-100）でインキュベートする。15分間のインキュベーション後、lyso-PLD緩衝液中で希釈した2 mMのLPC（14:0; Avanti Polar Lipids Cat # 855575C）5 μ Lを、100 μ Mの終濃度のために加え、インキュベーションを37 で1.5 - 3時間継続する。50 mMのTris、pH 8、4.5 mMのMgCl₂中の、4.5 mMの4 - アミノアンチピリン、2.7 mMのN - エチル - N - （2 - ヒドロキシ - 3 - スルホプロピル） - m - トルイジン、21 units/mlのホースラディッシュペルオキシダーゼ、および3 units/mlのコリンオキシダーゼを含有している、100 μ Lの色混合物（*color mix*）を加え、インキュベーションを、555 nmの吸光度を読み込む前に室温で15分間継続する。

30

40

【0634】

50

本明細書に記載されるヒトのオートタキシンアッセイにおける代表的な化合物の例示的な生物活性を、以下の表に示す：

【 0 6 3 5 】

【表 4 - 1】

化合物番号	IC ₅₀ (μM)
1-3	A
1-4	A
1-5	A
1-6	A
1-7	A
1-8	A
1-9	A
1-10	C
1-11	A
1-12	A
1-13	A
1-14	A
1-15	A
1-16	A
1-18	A
1-19	A
1-20	B
1-21	A
1-23	A
1-24	A
1-26	C
1-27	C
1-30	A
1-34	A
1-39	A
1-42	A
1-84	A
1-102	A
1-121	A
1-129	A
1-130	A
1-131	A
1-132	A
1-133	A
1-134	A
1-135	A
1-139	A
1-140	A
1-141	C
1-142	A
1-143	A
A11	A
A110	A
A110 ent A	A
A110 ent B	A
A113	C
C11	A
C13	A

10

20

30

40

【表 4 - 2】

化合物番号	IC ₅₀ (μM)
C109	A
C111	A
C114	A
C114 entA	A
C114 entB	A
E1	C
E2	A
E3	A

10

Aは $\leq 0.5 \mu\text{M}$ である; Bは $>0.5 \mu\text{M}$ であるが $\leq 1 \mu\text{M}$ である;

C $>1 \mu\text{M}$ である。Ent=エナンチオマー

【0637】

実施例 60：ヒトの全血オートタキシンアッセイ

ヒトの全血中のATX活性の阻害を、37℃での延長したインキュベーション後に血漿中の20：4のLPAの濃度を測定することによって分析する。血液を、同意を得たヒトのボランティアから採取してヘパリンバキュテナーチューブに入れ、200 μlの分割量を、DMSO中の2 μlの試験化合物またはDMSO単独に加える。ビヒクルチューブの幾つかを、4℃で10分間800 × gで直ちに遠心分離にかけ、血漿を、20：4のLPAのベースライン濃度を測定する処理のために除去した。ビヒクルまたは試験化合物を含有している残りの血液サンプルを、4℃で10分間800 × gで遠心分離にかける前に4時間37℃でインキュベートして、血漿を得る。血漿を、以下のようにLCMSのために処理する：40 μlの血漿を除去し、内部標準として125 ng/mlの17：0のLPAを含有している5容量の(volumes of)メタノールを加え、混合物を、4℃で10分間4000 × gで遠心分離にかける前に10分間-20℃でインキュベートした。150 μlの上清を、LCMSによる20：4のLPA濃度の分析のために、96ウェルのプレートに移し、100 μlの有機溶液(90：10：0.1の水/アセトニトリル/水酸化アンモニウム)で希釈した。20：4のLPAおよび内部標準(LPA 17：0)を、多重反応モニタリング(MRM)によって陰イオンモード(ESI)で四重極質量分析計(ABISciex 4000 QTrap)上で分析した。移動相は、90%の水/10%のアセトニトリル(溶媒A)中に0.1%の水酸化アンモニウムおよび90%のアセトニトリル/10%の水(溶媒B)中に0.1%の水酸化アンモニウムを含有している。流量を、0.8 mL/分で維持し、ランタイムの合計は3分であった。分析物を、以下のように直線勾配を使用して分離した：1) 移動相を、10%のBで0.5分間保持した；2) Bを、次の1分間にわたって10%から90%に増加させた；3) Bを、90%で0.5分間一定に保持した；および4) Bを、最初の勾配条件に戻した。

20



30

【0638】

本明細書に記載される実施例および実施形態は、例示目的のみにあり、当業者に示される様々な変更または変化は、本出願の精神および範囲および添付の特許請求の範囲内に含まれることとする。

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2014/066705
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 471/12(2006.01)i, C07D 471/04(2006.01)i, A61K 31/437(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 471/12; A61P 43/00; C07D 471/04; A61K 31/44; A61K 31/437 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: tetracyclic compound, autotaxin inhibitor, ENPP2, LPA, cancer, fibrosis		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2013-129632 A (ONO PHARMACEUT CO., LTD.) 04 July 2013 See abstract, paragraphs [0018]-[0021], [0150], claims 3, 9.	1-4,9-12,33
A	US 06143757 A (DAUGAN; ALAIN CLAUDE-MARIE et al.) 07 November 2000 See abstract, claim 1, column 1.	1-4,9-12,33
A	JOAO E. ANTUNES et al. 'In silico prediction of novel phosphodiesterase type-5 inhibitors derived from Sildenafil, Vardenafil and Tadalafil', Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2008, Vol. 16, pages 7599-7606. See figures 1, 2.	1-4,9-12,33
A	GERARD KLEIN et al. 'Solid-phase synthesis of new fused tetra, penta and hexacyclic β -carboline derivatives', Tetrahedron Letters, 2003, Vol. 44, No. 10, pages 2211-2215. See scheme 1.	1-4,9-12,33
A	ALAIN DAUGAN et al. 'The discovery of tadalafil: a novel and highly selective PDE5 inhibitor. 1: 5,6,11,11a-tetrahydro-1H-imidazo[1',5':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,3(2H)-dione analogues', Journal of Medicinal Chemistry, 2003, Vol. 46, No. 21, pages 4525-4532. See tables 1-4.	1-4,9-12,33
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 09 March 2015 (09.03.2015)		Date of mailing of the international search report 09 March 2015 (09.03.2015)
Name and mailing address of the ISA/KR  International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. ++82 42 472 7140		Authorized officer YUN, So Ra Telephone No. +82-42-481-3367 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2014/066705

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 35-39
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 35-39 pertain to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relate to subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulation under the PCT, to search.
2. ☒ Claims Nos.: 36, 38
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claims 36, 38 are unclear to make a meaningful opinion because they refer to a claims which are not drafted in accordance with the third sentences of Rule 6.4(a).
3. ☒ Claims Nos.: 5-8, 13-32, 34, 35, 37, 39
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2014/066705

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 2013-129632 A	04/07/2013	None	
US 06143757 A	07/11/2000	AU 1996-66138 B2	25/02/1999
		CN 1095841 C	11/12/2002
		CN 1195350 A	07/10/1998
		CN 1195350 C0	07/10/1998
		EP 0859778 A2	28/03/2001
		EP 0859778 B1	19/12/2001
		JP 04-012246 B2	21/11/2007
		JP 11-509517 A	24/08/1999
		US 06001847 A	14/12/1999
		US 6218400 B1	17/04/2001
		WO 96-32003 A3	03/01/1997

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72) 発明者 ローボトム, マーティン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 7 カリフォルニア州 サンディエゴ レーガン・グレン 8 3 8 9

(72) 発明者 ライ, アンディリー, ゴクチン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 6 カリフォルニア州 サンディエゴ カレ・クリストバル 7 3 6 0
ユニット 1 1 2

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB05 CC04 DD02 EE03 EE04 FF01 GG03 GG05
HH01 HH04
4C072 AA01 AA06 CC02 CC11 EE03 FF03 GG07 HH02 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB09 MA02 MA05 NA14 ZB26 ZC41