

Z^1 は、 $-C(=O)-$ 又は $-CH(CF_3)-$ であり、

Z^2 は、O、S 又は NR^8 であり、このとき、 R^8 は、H 又は非置換 $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

Z^3 は、N 又は C であり、 Z^3 が N であるとき、 R^5 はなく、

環 A^1 は、非置換又は置換アゼチジン、非置換又は置換ピロリジン及び非置換又は置換ピペリジンからなる群から選択され、このとき、前記アゼチジン、ピロリジン及びピペリジンは、重水素、ハロゲン、非置換又は置換 $C_1 \sim 4$ アルキル、非置換又は置換 $C_2 \sim 4$ アルケニル、非置換又は置換 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、非置換又は置換 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、非置換又は置換アリール、非置換又は置換ヘテロアリール、非置換又は置換ヘテロシクリル、及び非置換 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される、1つ以上の R^x 基で任意に置換されていてよく、前記アゼチジン、ピロリジン及びピペリジンは、単環式 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、二環式 $C_5 \sim 9$ シクロアルキル、単環式 $C_3 \sim 7$ シクロアルケニル、二環式 $C_5 \sim 9$ シクロアルケニル、及びフェニルからなる群から選択される、環状部分に接続されてよく、このとき、前記環状部分は、前記アゼチジン、ピロリジン及びピペリジンに縮合様式又はスピロ様式で接続され、ハロゲン、非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル、非置換 $C_2 \sim 4$ アルケニル、及び非置換又は置換 $C_3 \sim 6$ 単環式シクロアルキルからなる群から独立して選択される、1つ以上の部分で任意に置換されていてよく、

R^1 は、非置換又は置換 $C_2 \sim 5$ アルキニル、非置換又は置換ケトアミド、 $-C(=O)CH_2-O-(P=O)(OR^{10})_2$ 、 $-C(=O)CH_2-O-C(R^{11A})_2-O-(P=O)(OR^{11B})_2$ 、 $-C(=O)CH_2-O-C(R^{12A})_2-O-C(=O)-OR^{12B}$ 及び $-C(=O)CH_2-O-C(R^{13A})_2-O-C(=O)-R^{13B}$ からなる群から選択され、このとき、各 R^{10} 、各 R^{11B} 及び R^{12B} 及び R^{13B} は、独立して、水素、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、非置換 $C_2 \sim 6$ アルケニル、非置換 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、非置換若しくは置換アリール、又は、非置換若しくは置換アリール ($C_1 \sim 4$ アルキル) であり、

各 R^{11A} 、各 R^{12A} 及び各 R^{13A} は、独立して、水素、又は非置換 $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

R^2 は、水素、重水素、又はハロゲンであり、

R^3 は、非置換又は置換 C -アミド ($C_1 \sim 4$ アルキル)、非置換又は置換単環式窒素含有ヘテロアリール ($C_1 \sim 4$ アルキル)、非置換又は置換単環式窒素含有ヘテロシクリル ($C_1 \sim 4$ アルキル)、非置換又は置換二環式窒素含有ヘテロアリール ($C_1 \sim 4$ アルキル)、あるいは、非置換又は置換二環式窒素含有ヘテロシクリル ($C_1 \sim 4$ アルキル) であり、

R^4 は、水素、重水素、又はハロゲンであり、

R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び非置換 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルからなる群から選択され、

R^6 及び R^7 は、水素、重水素、ハロゲン、非置換又は置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、非置換又は置換フェニル、非置換又は置換アシル、非置換又は置換 C -カルボキシ、及び非置換又は置換スルホニルからなる群から独立して選択され、あるいは、

R^6 及び R^7 は、 R^6 及び R^7 がそれぞれ結合している炭素と一緒にあって、任意選択的に、O、N 及び S からなる群から選択される1個又は2個の環ヘテロ原子を含有し得る任意に置換された4～9員飽和又は不飽和環又は環系を形成する、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R^1 が、非置換又は置換ケトアミドである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^1 が、 $-C(=O)CH_2-O-(P=O)(OR^{10})_2$ であり、式中、各 R^{10} は、独立して、水素、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、非置換 $C_2 \sim 6$ アルケニル、非置換 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、非置換若しくは置換アリール、又は、非置換若しくは置換アリール ($C_1 \sim 4$ アルキル) である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

Z¹が、-C(=O)である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

環A¹が、非置換又は置換ピロリジンである、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

環A¹が、非置換又は置換アゼチジンであり、前記アゼチジンは、単環式C₃～7シクロアルキル、二環式C₅～9シクロアルキル、単環式C₃～7シクロアルケニル、二環式C₅～9シクロアルケニル、及びフェニルからなる群から選択される、環状部分に接続されていて、このとき、前記環状部分は、前記アゼチジンに縮合様式又はスピロ様式で接続され、ハロゲン、非置換C₁～4アルキル、及び非置換C₂～4アルケニルからなる群から独立して選択される、1つ以上の部分で任意に置換されていてよい、又は、

10

環A¹が、非置換又は置換ピロリジンであり、前記ピロリジンは、単環式C₃～7シクロアルキル、二環式C₅～9シクロアルキル、単環式C₃～7シクロアルケニル、二環式C₅～9シクロアルケニル、及びフェニルからなる群から選択される、環状部分に接続されていて、このとき、前記環状部分は、前記ピロリジンに縮合様式又はスピロ様式で接続され、ハロゲン、非置換C₁～4アルキル、及び非置換C₂～4アルケニルからなる群から独立して選択される、1つ以上の部分で任意に置換されていてよい、又は、

環A¹が、非置換又は置換ピペリジンであり、前記ピペリジンは、単環式C₃～7シクロアルキル、二環式C₅～9シクロアルキル、単環式C₃～7シクロアルケニル、二環式C₅～9シクロアルケニル、及びフェニルからなる群から選択される、環状部分に接続されていて、このとき、前記環状部分は、前記ピペリジンに縮合様式又はスピロ様式で接続され、ハロゲン、非置換C₁～4アルキル、及び非置換C₂～4アルケニルからなる群から独立して選択される、1つ以上の部分で任意に置換されていてよい、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項7】

Z²がNR⁸であり、Z³がCR⁵である、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

R⁶及びR⁷は、R⁶及びR⁷がそれぞれ結合している炭素と一緒にあって、任意選択的に、O、N及びSからなる群から選択される1個又は2個の環ヘテロ原子を含有し得る任意に置換された4～7員不飽和環を形成する、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項9】

R⁶及びR⁷は、R⁶及びR⁷がそれぞれ結合している炭素と一緒にあって、任意に置換されたフェニル環を形成する、請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

R³が、非置換又は置換単環式窒素含有ヘテロシクリル(C₁～4アルキル)である、又は、非置換又は置換二環式窒素含有ヘテロシクリル(C₁～4アルキル)である、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

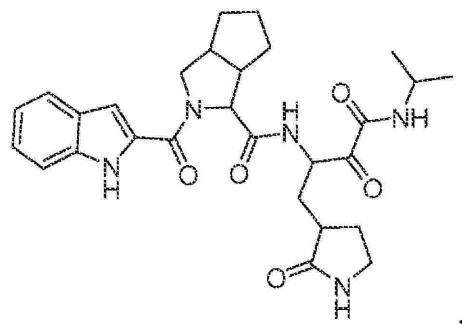
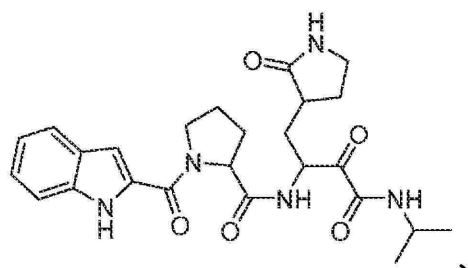
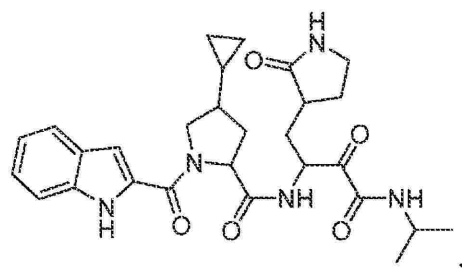
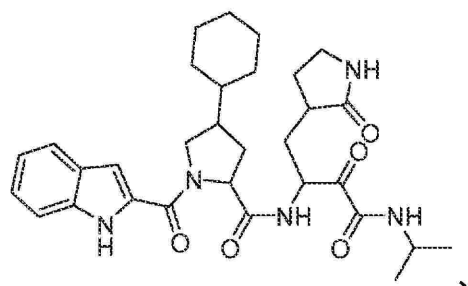
40

R²が水素であり、R⁴が水素である、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

前記化合物が、

【化 2】



10

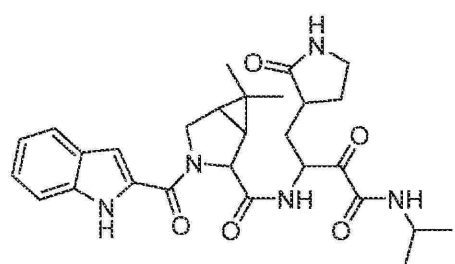
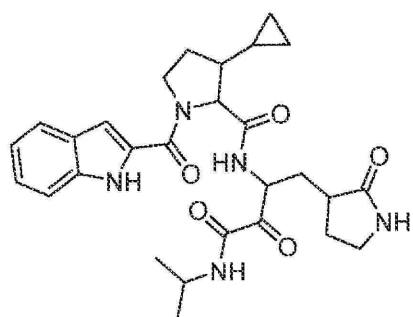
20

30

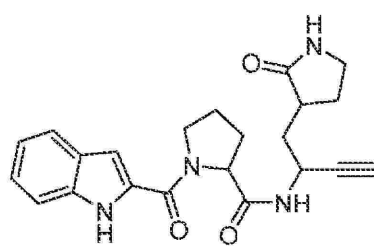
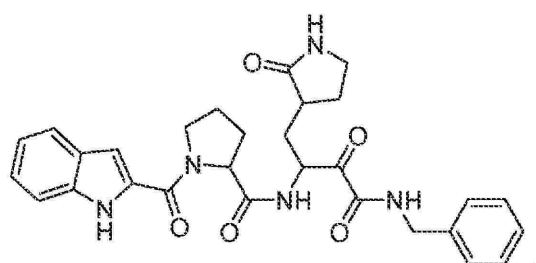
40

50

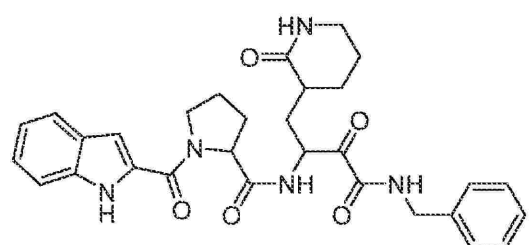
【化 3】



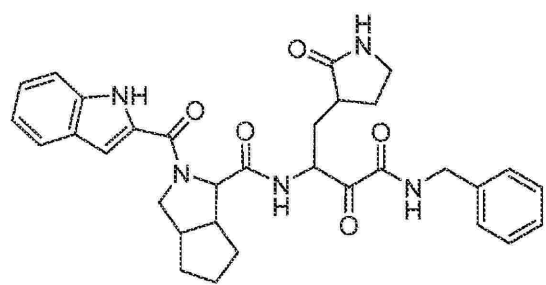
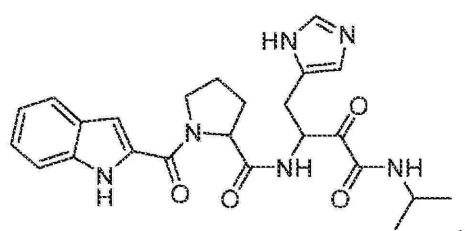
10



20



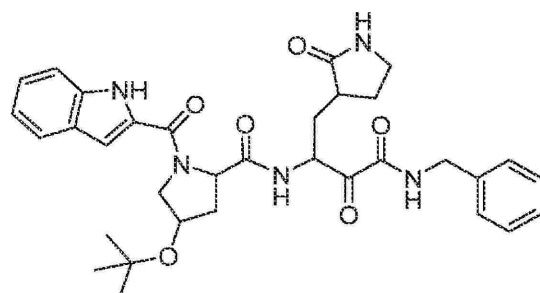
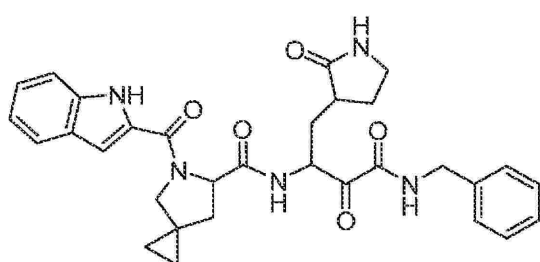
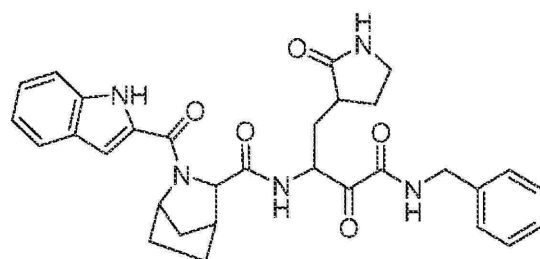
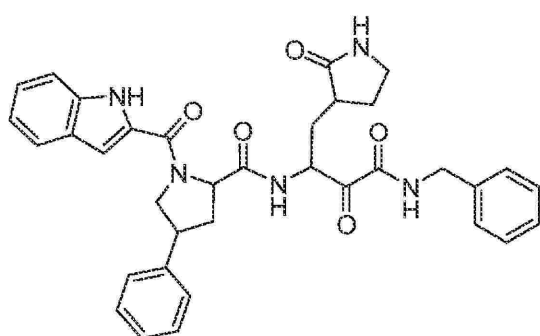
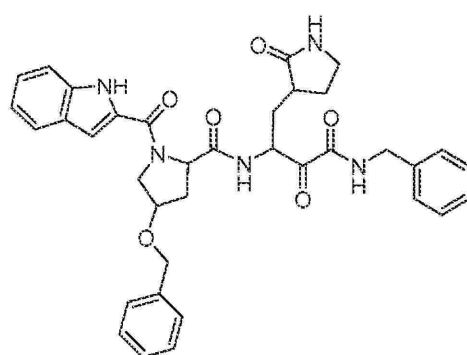
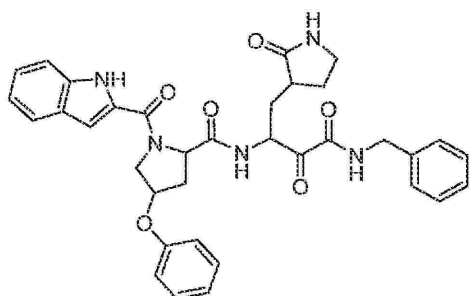
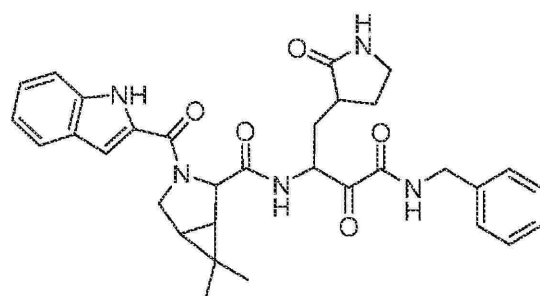
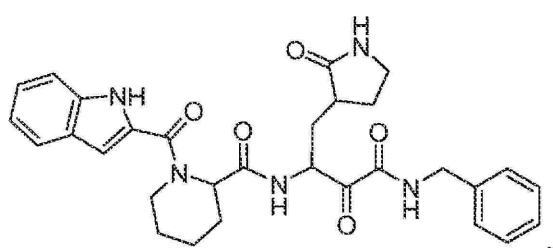
30



40

50

【化 4】



10

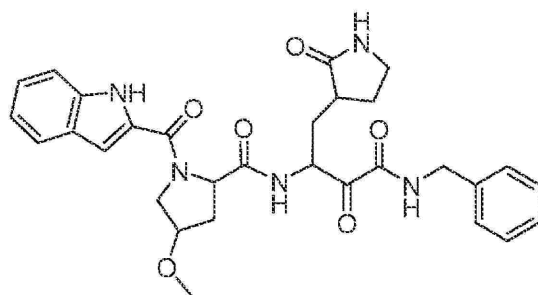
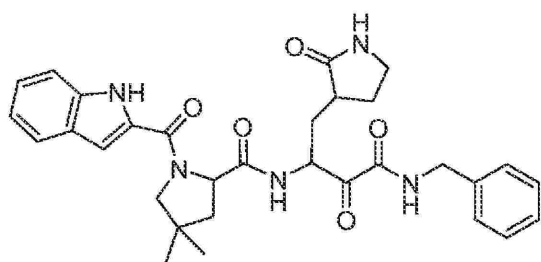
20

30

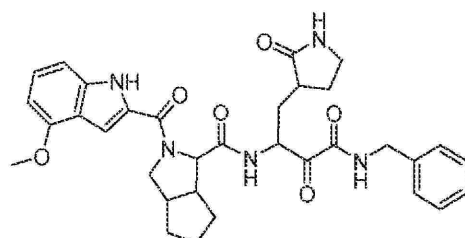
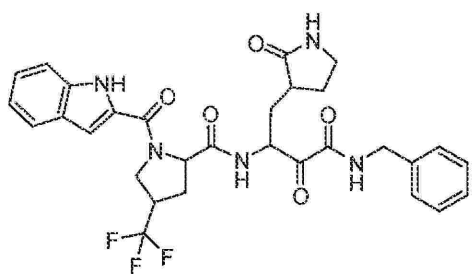
40

50

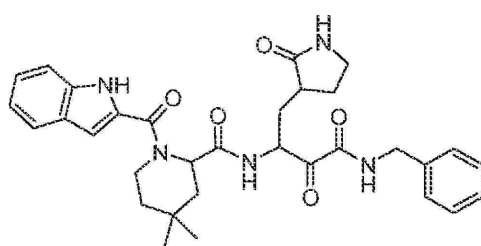
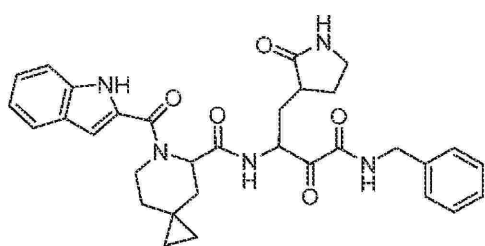
【化 5】



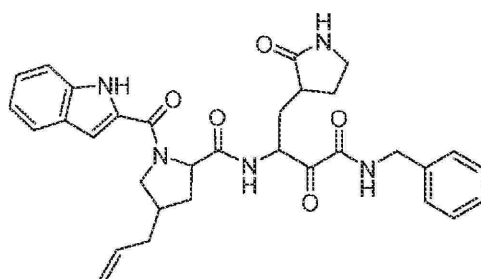
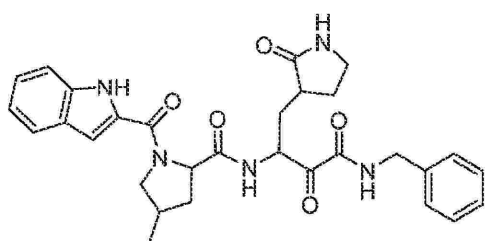
10



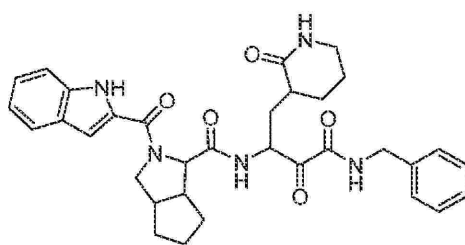
20



30

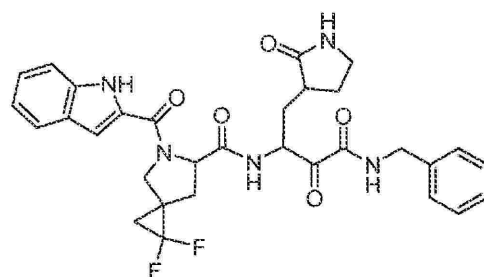
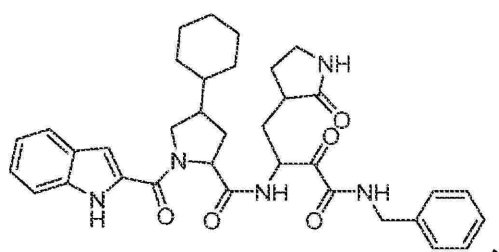
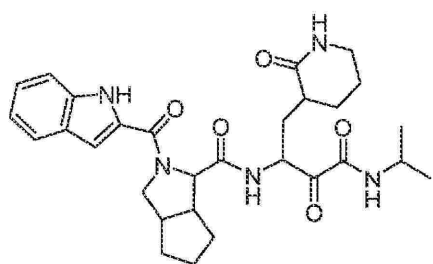


40

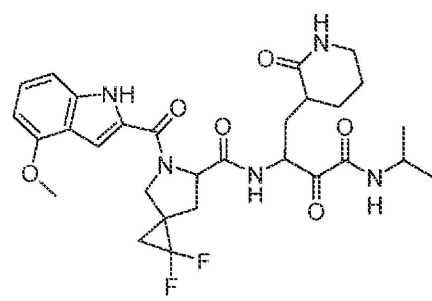
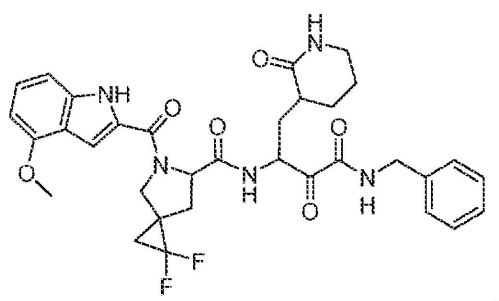


50

【化 6】



【化 7】



10

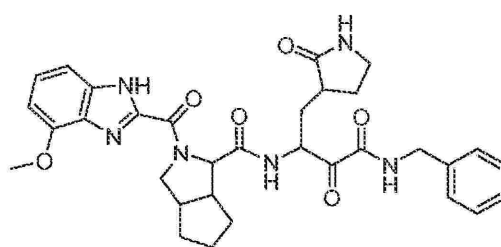
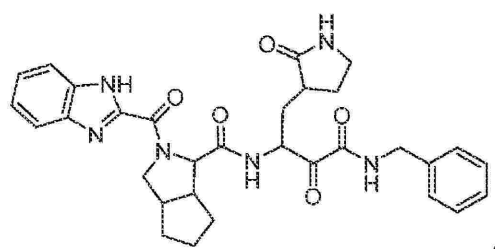
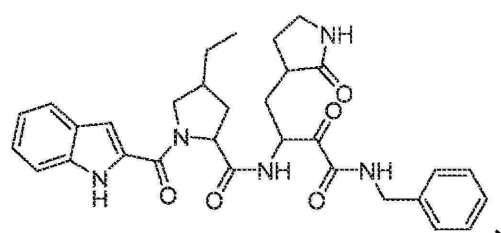
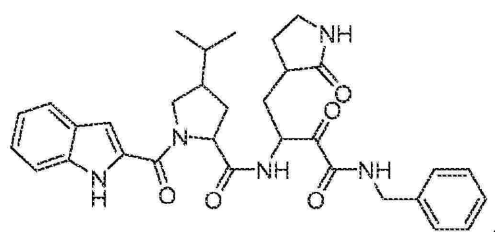
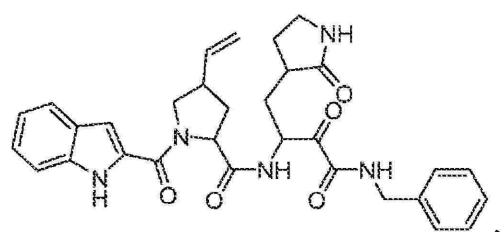
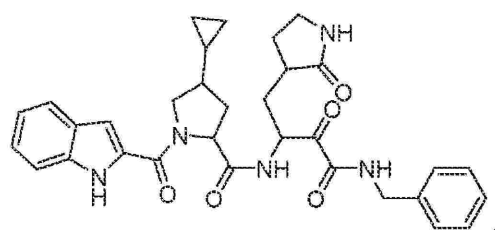
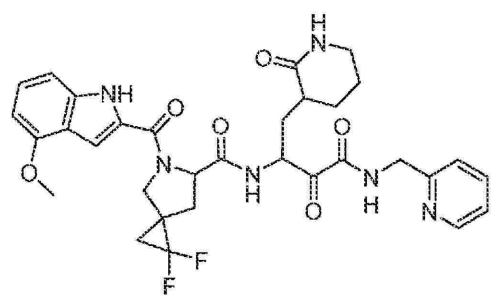
20

30

40

50

【化 8】



10

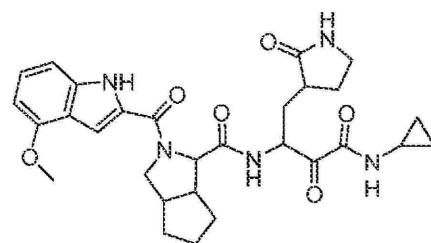
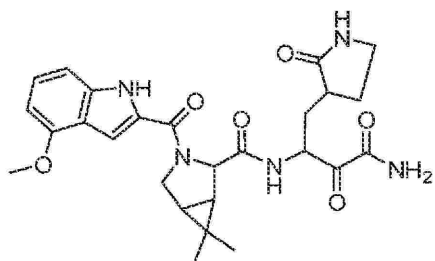
20

30

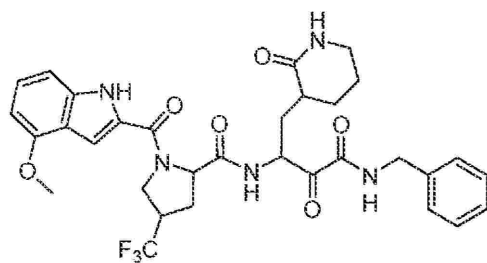
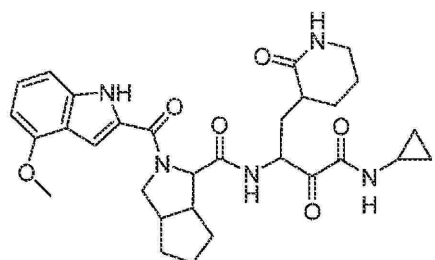
40

50

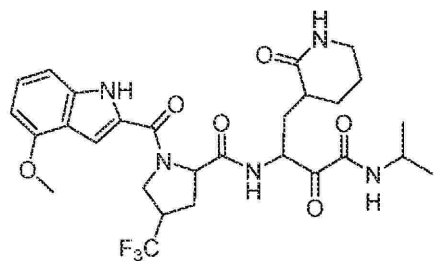
【化 9】



10



20

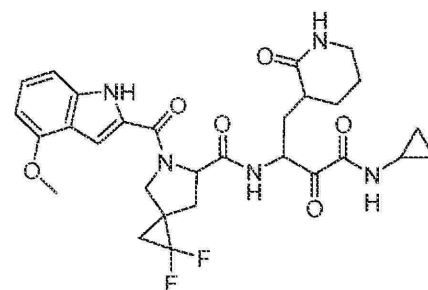
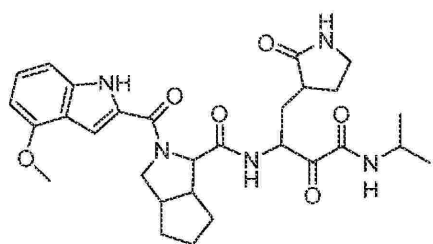


30

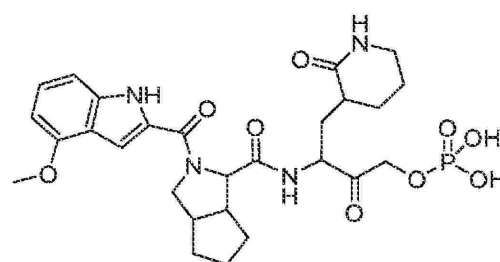
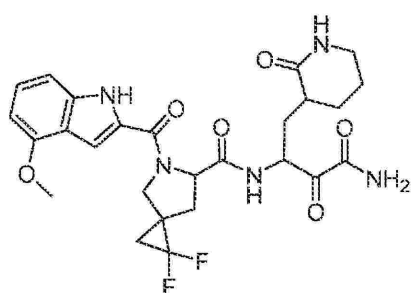
40

50

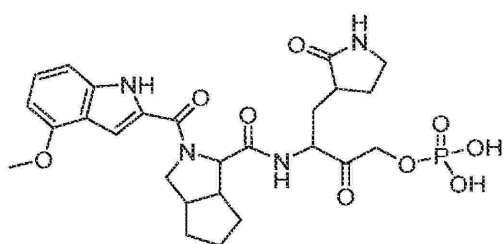
【化 1 0】



10

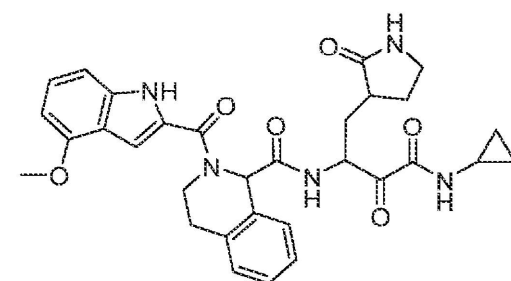
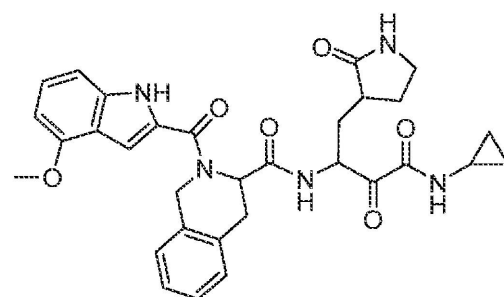


20



30

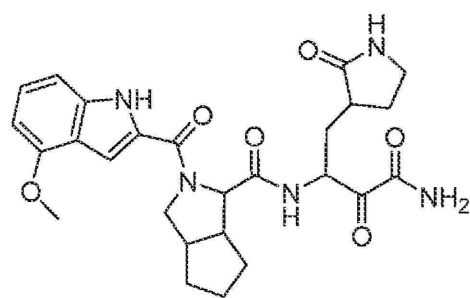
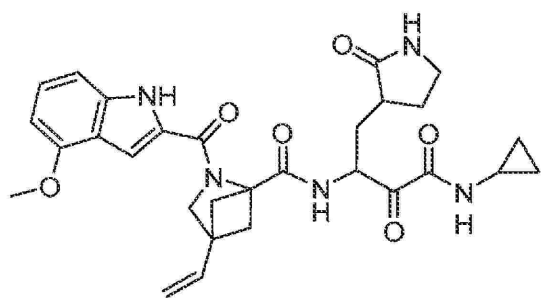
【化 1 1】



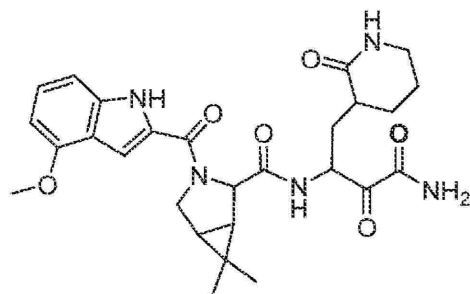
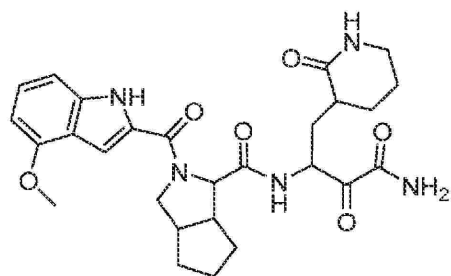
40

50

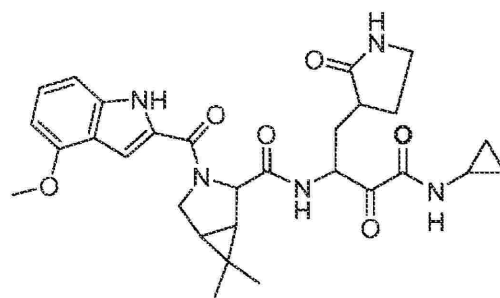
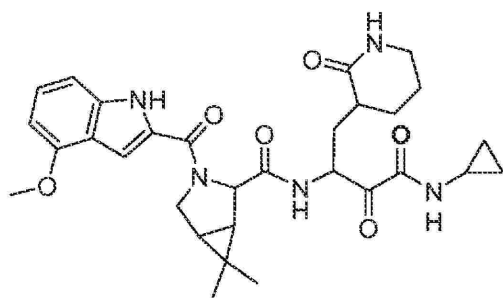
【化 1 2】



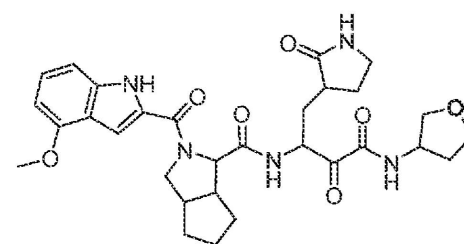
10



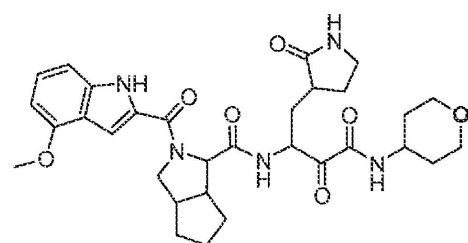
20



【化 1 3】



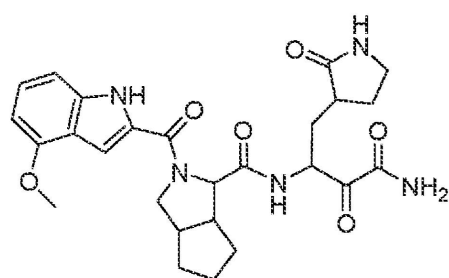
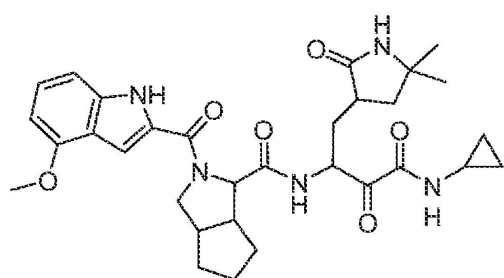
30



40

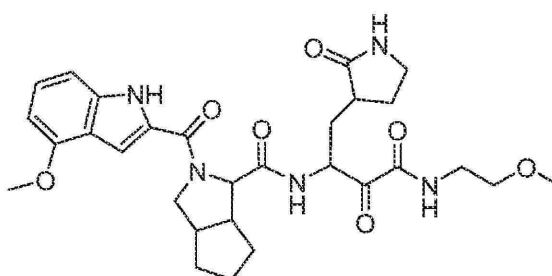
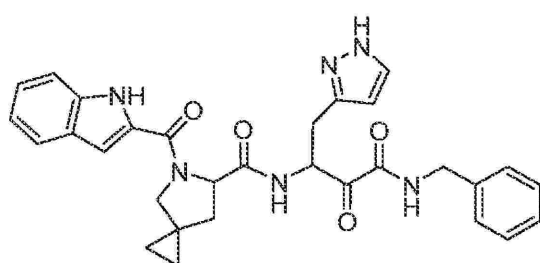
50

【化 1 4】

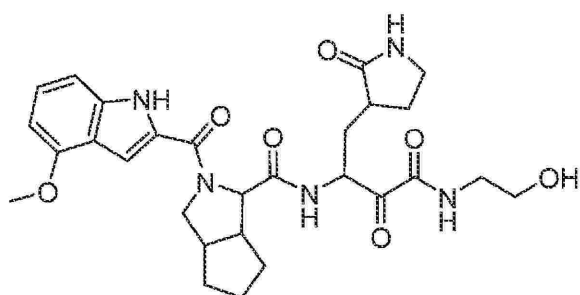
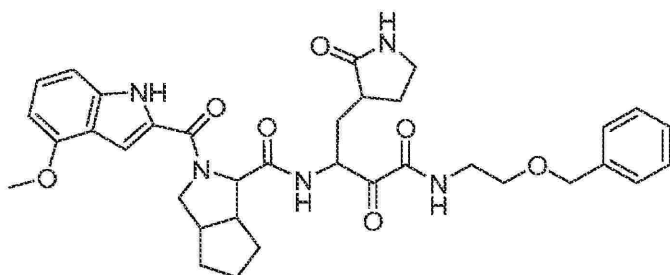


10

【化 1 5】



20

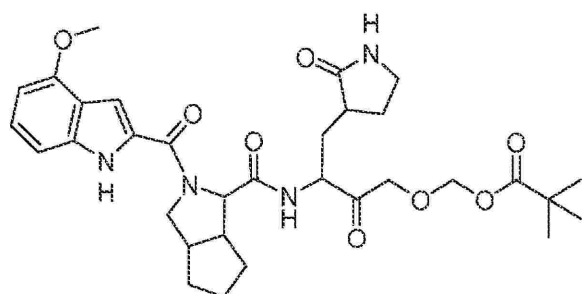
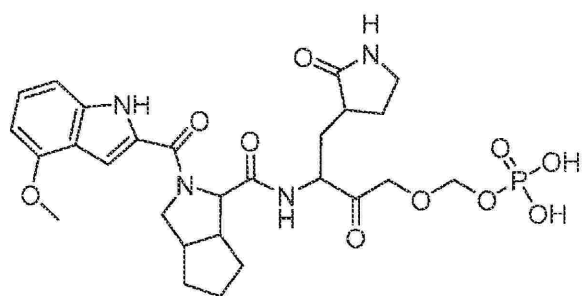


30

40

50

【化 1 6】



10

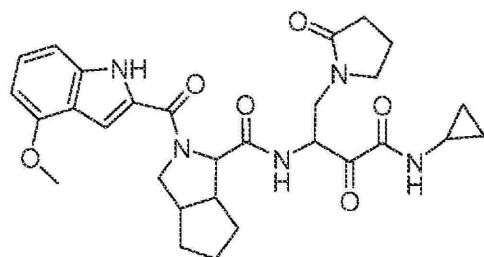
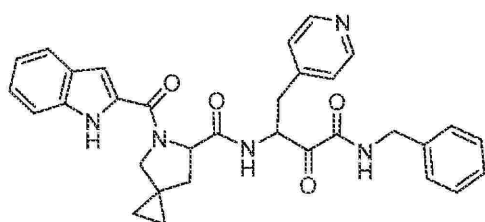
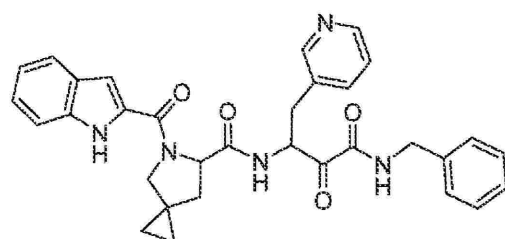
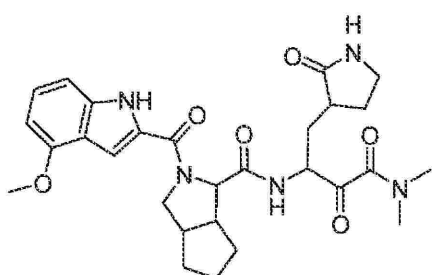
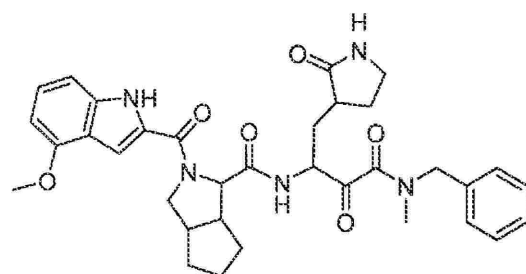
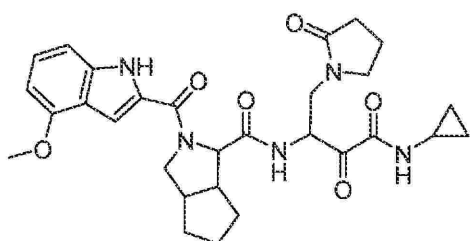
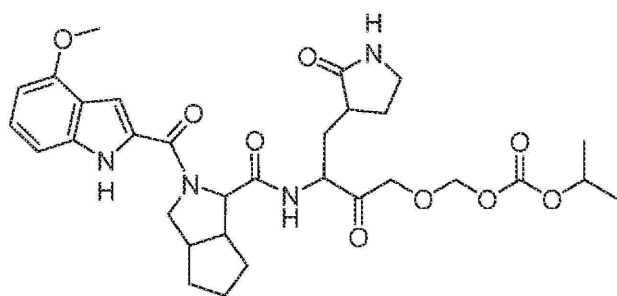
20

30

40

50

【化 1 7】



10

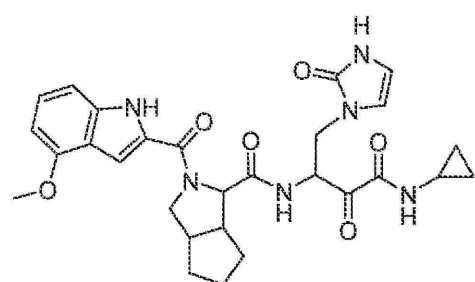
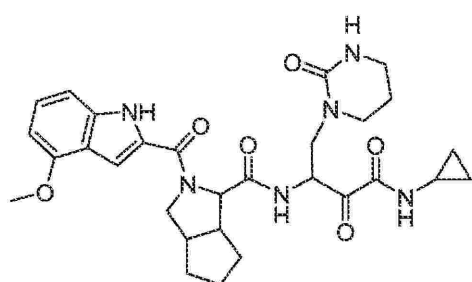
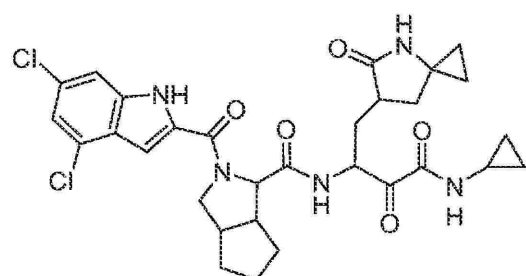
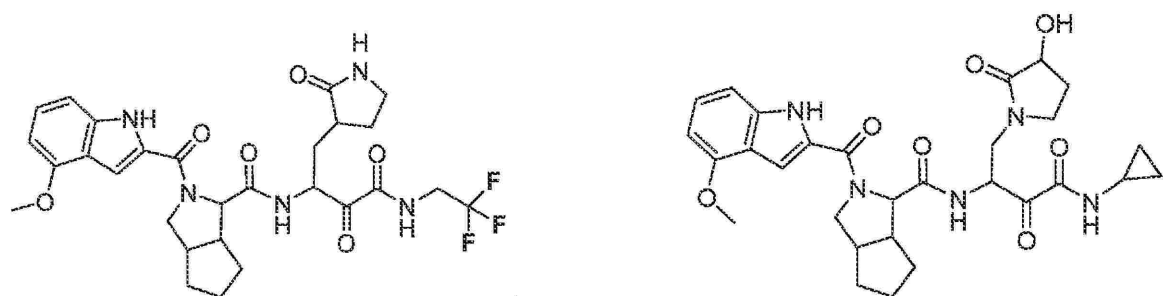
20

30

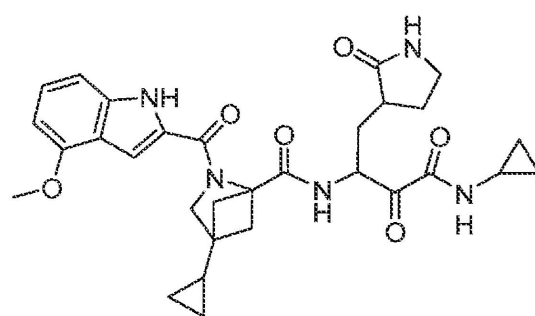
40

50

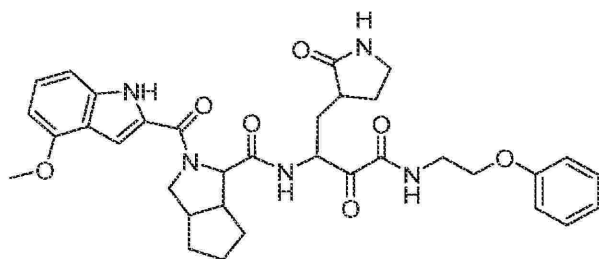
【化 1 8】



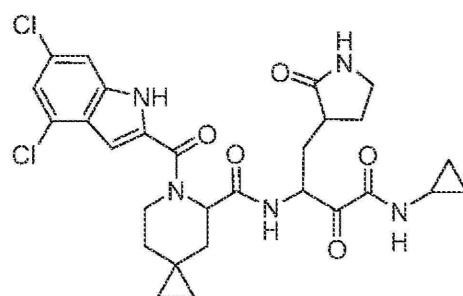
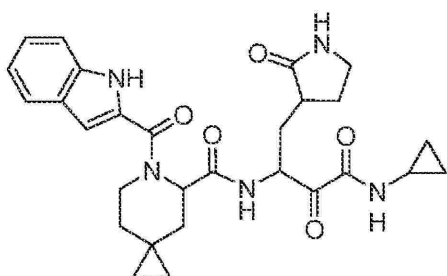
【化 1 9】



【化 2 0】

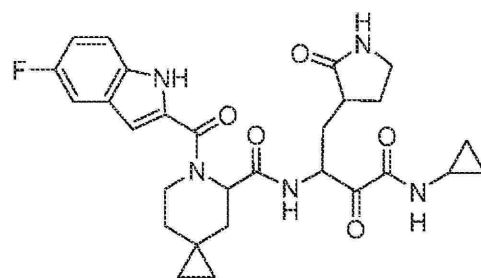
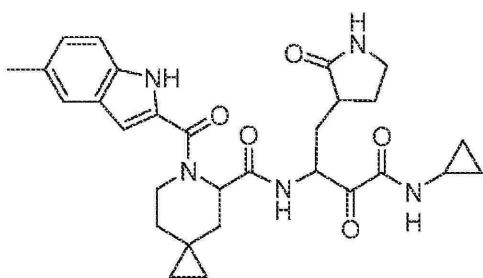
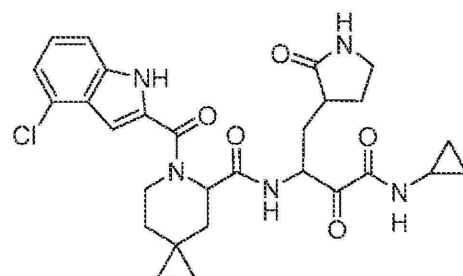


10

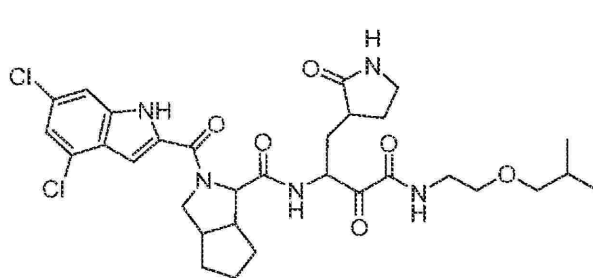
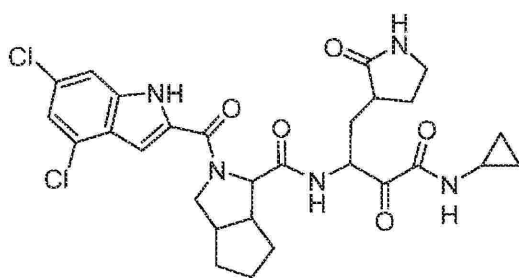


【化 2 1】

20



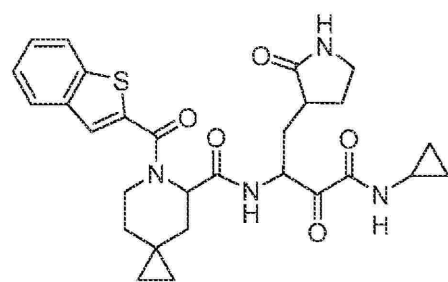
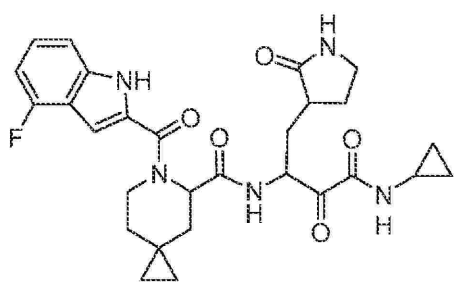
30



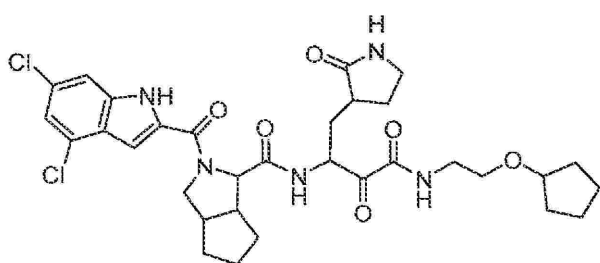
40

50

【化 2 2】



10



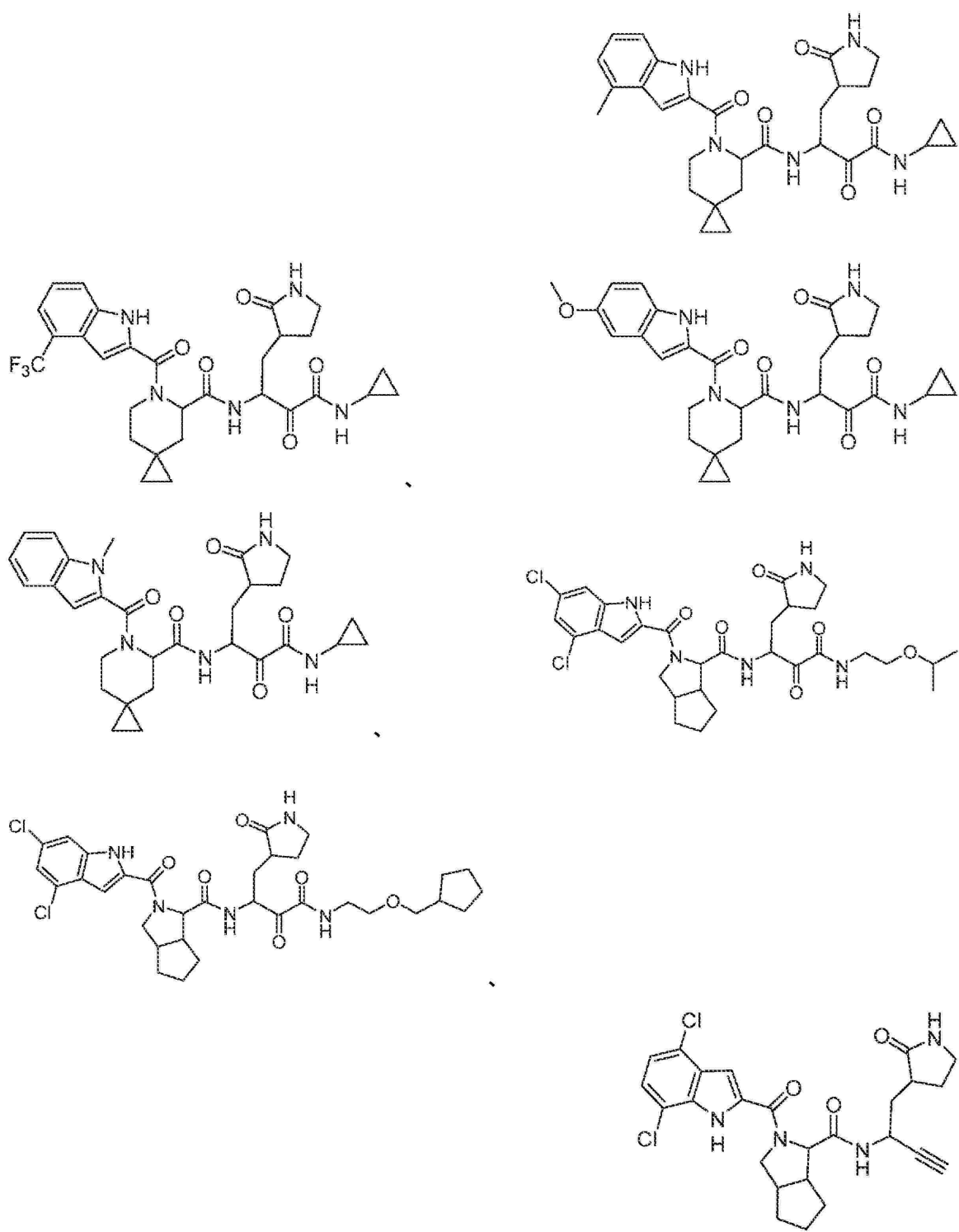
20

30

40

50

【化 2 3】



10

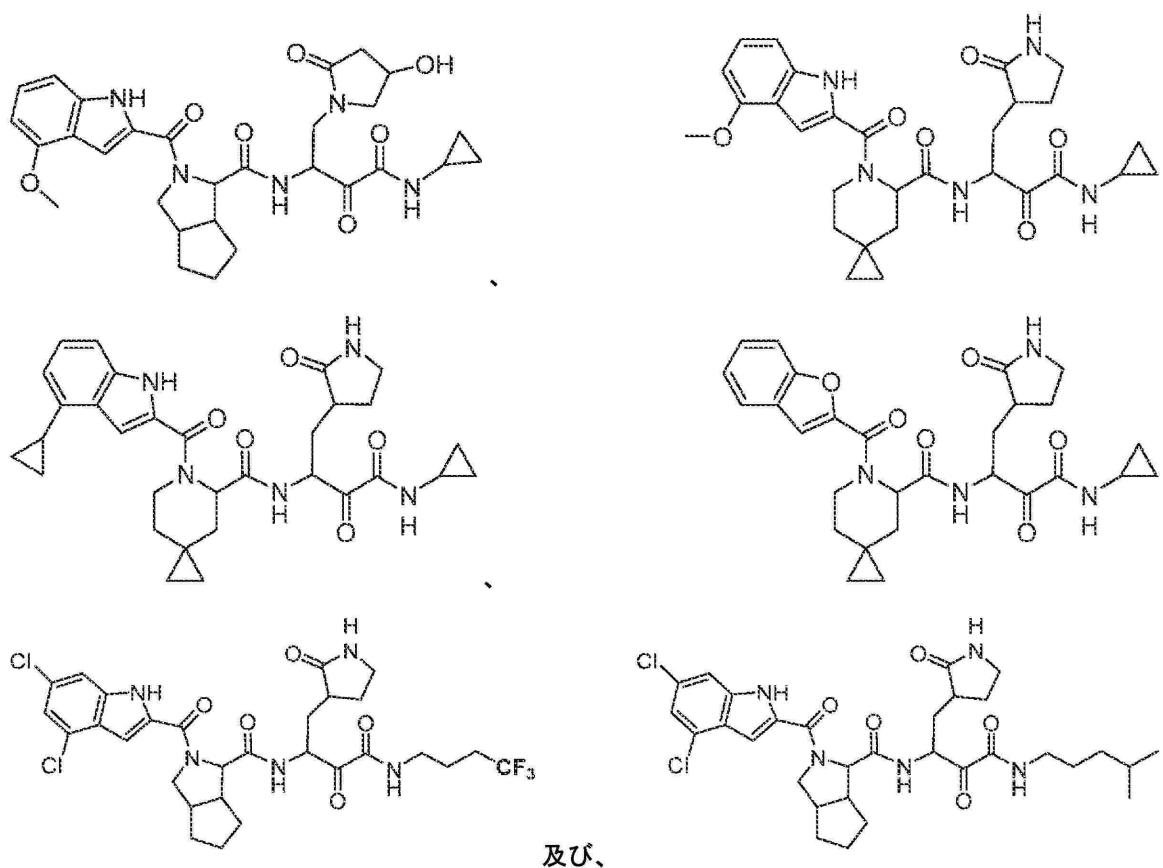
20

30

40

50

【化 2 4】



からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又は前記化合物のいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

前記化合物が、

10

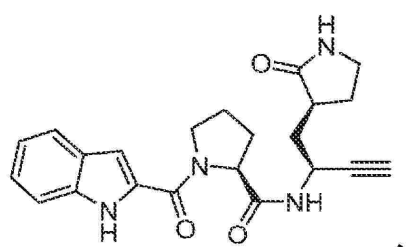
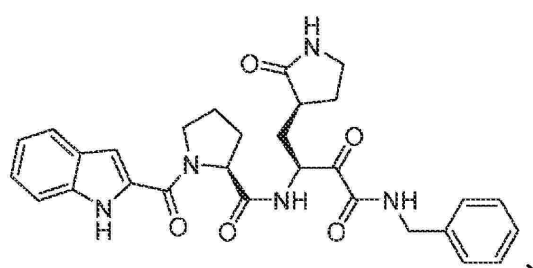
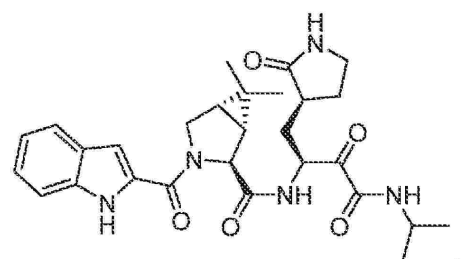
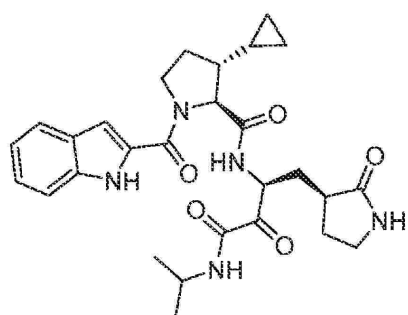
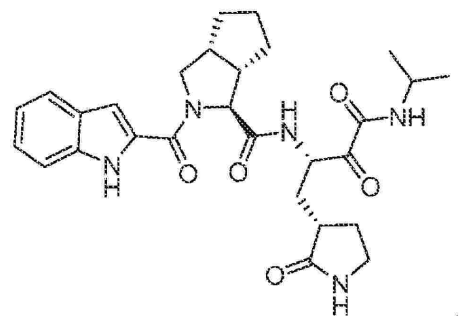
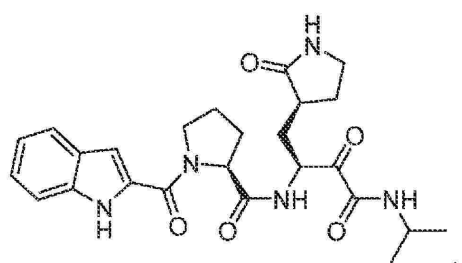
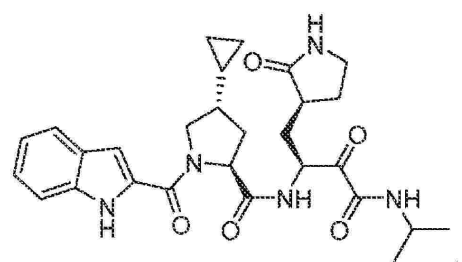
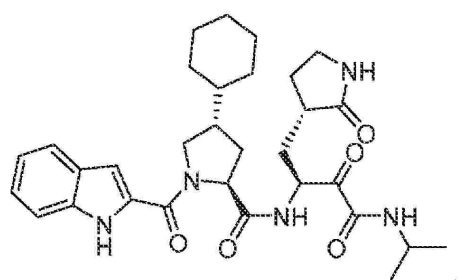
20

30

40

50

【化 2 5】



10

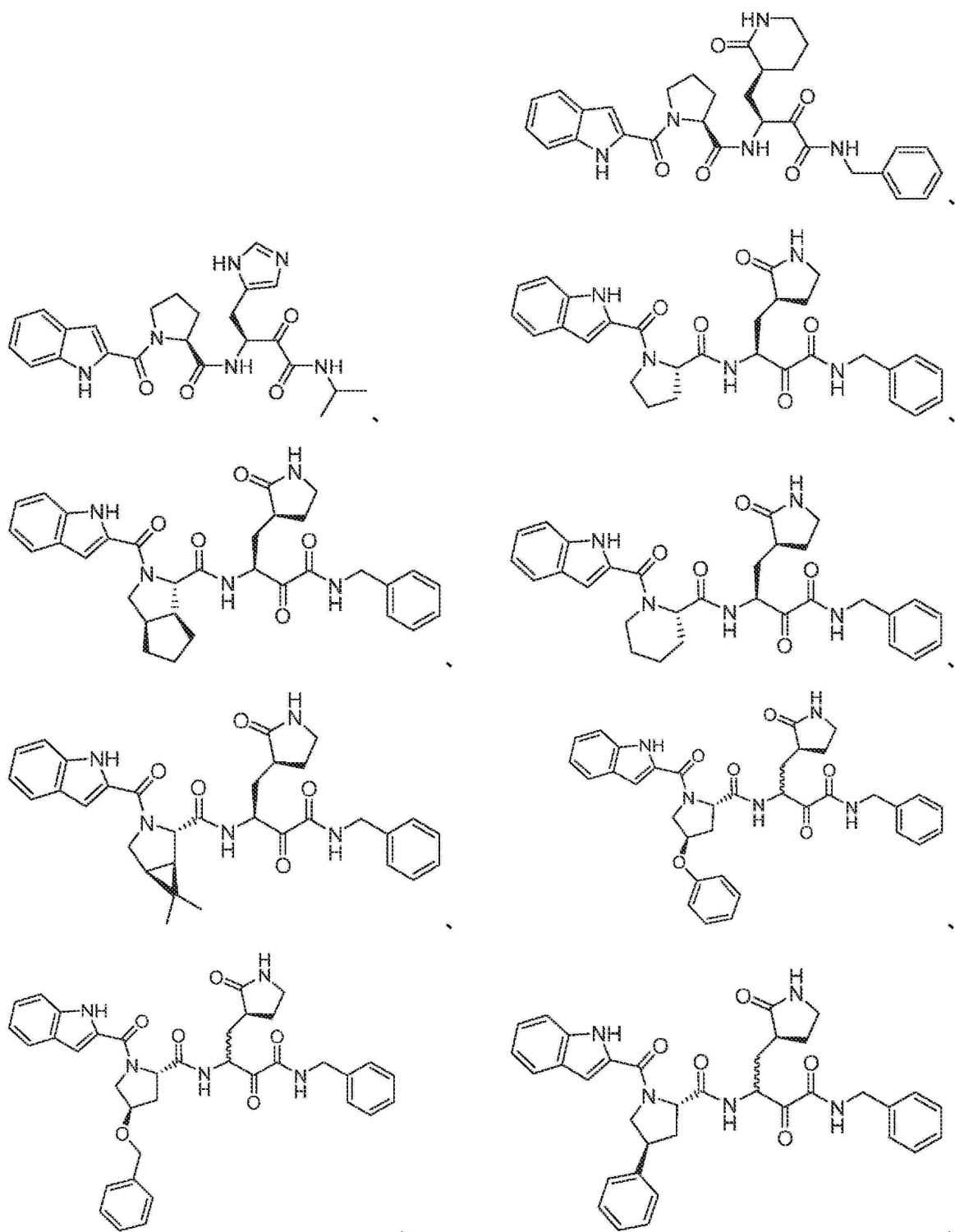
20

30

40

50

【化 2 6】



10

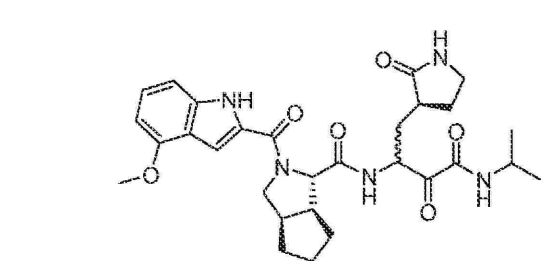
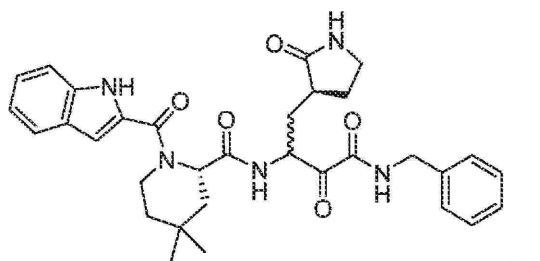
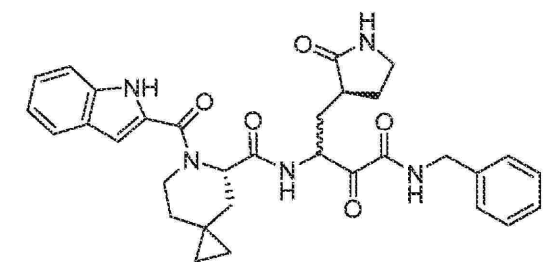
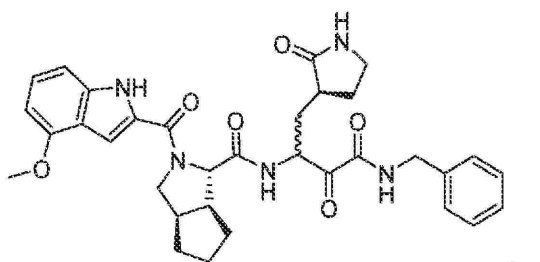
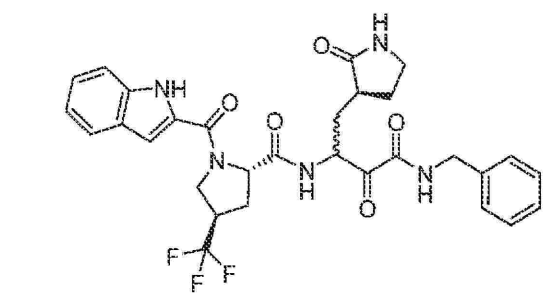
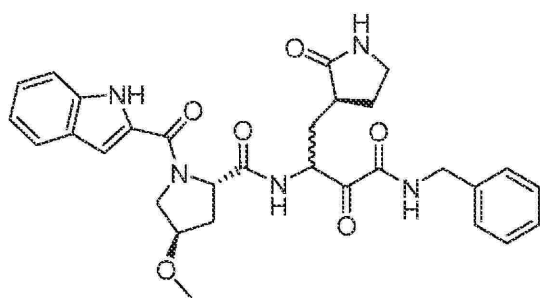
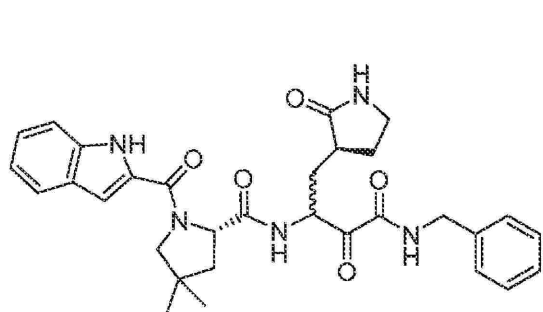
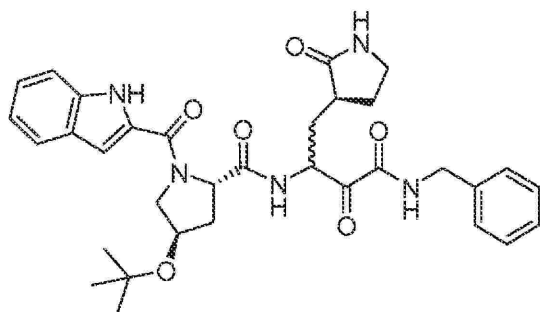
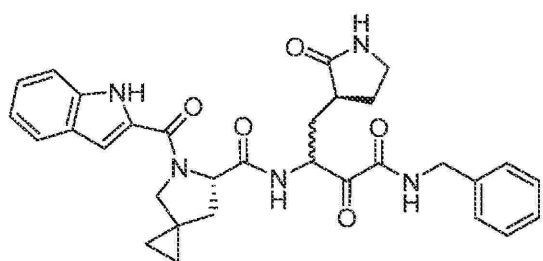
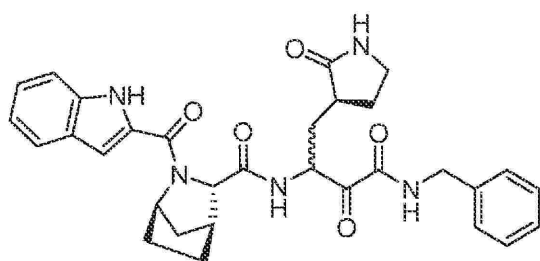
20

30

40

50

【化 27】



10

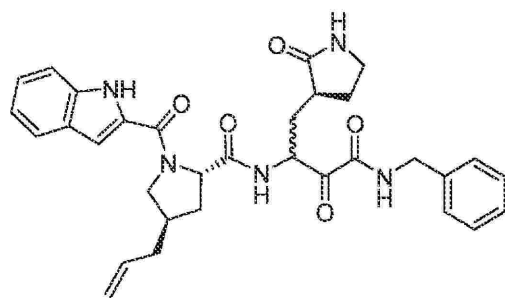
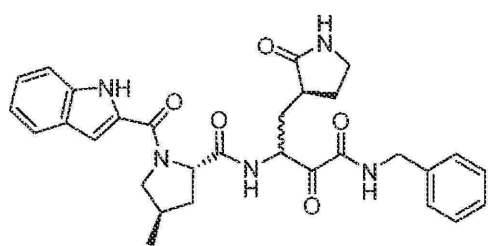
20

30

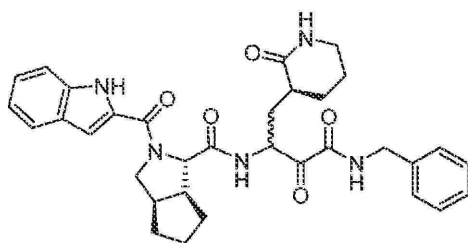
40

50

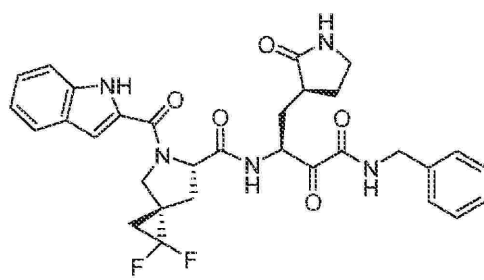
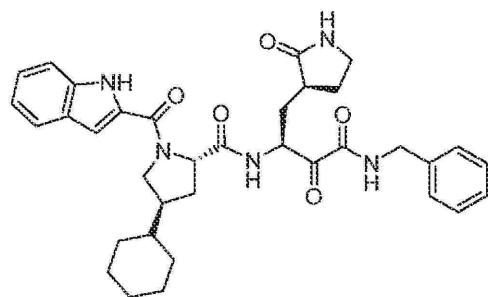
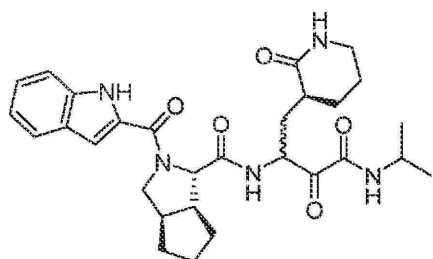
【化 2 8】



10

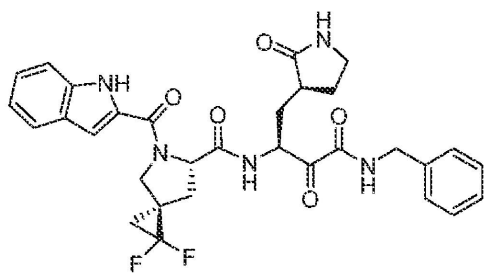


20



30

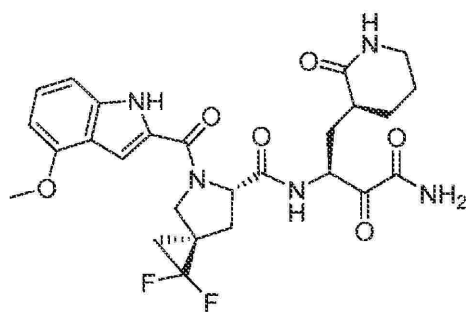
【化 2 9】



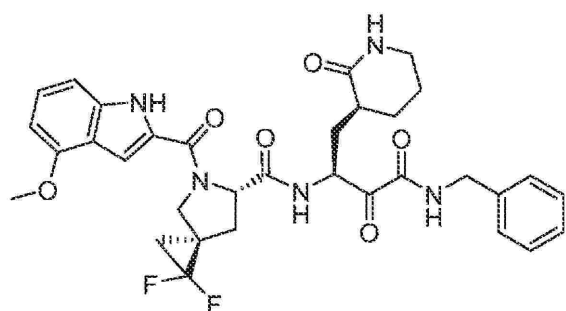
40

50

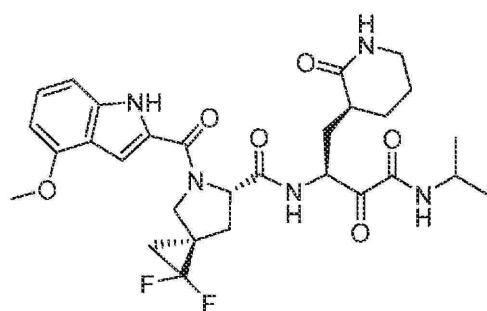
【化 3 0】



10



20

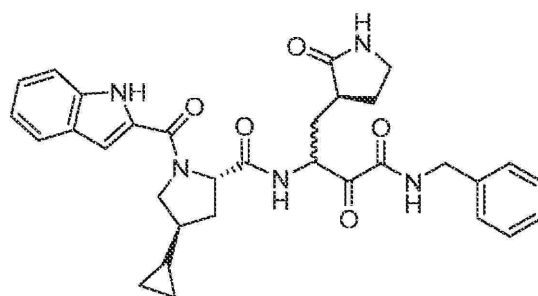
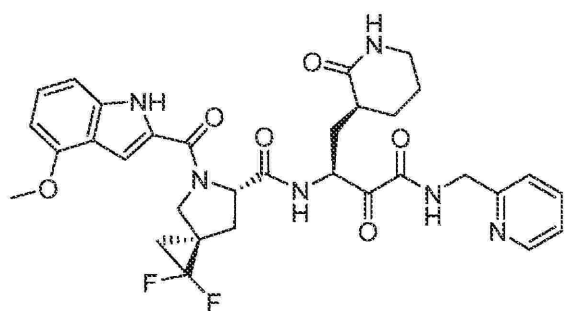


30

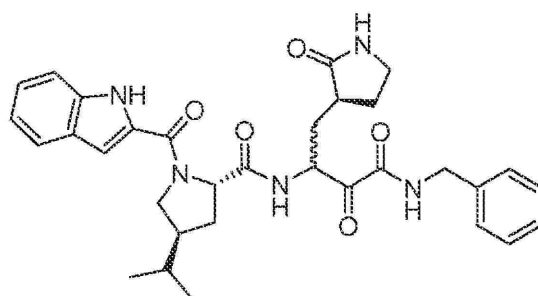
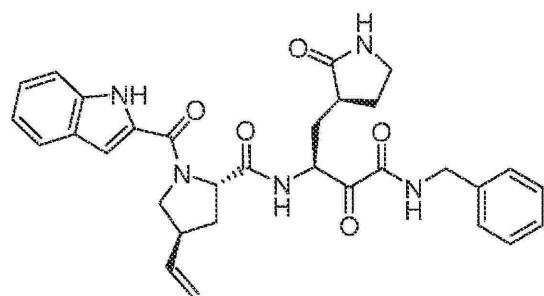
40

50

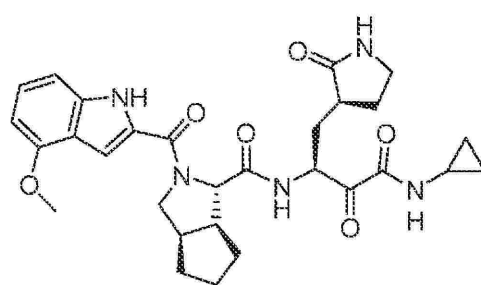
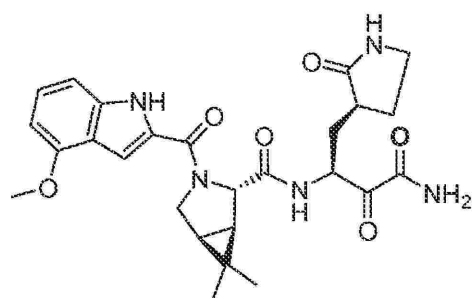
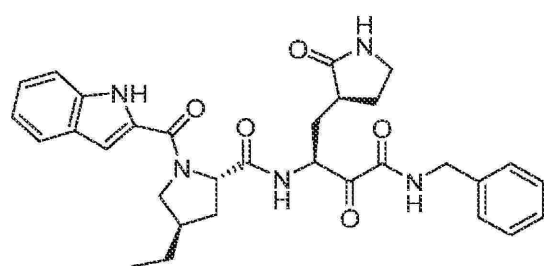
【化 3 1】



10



20

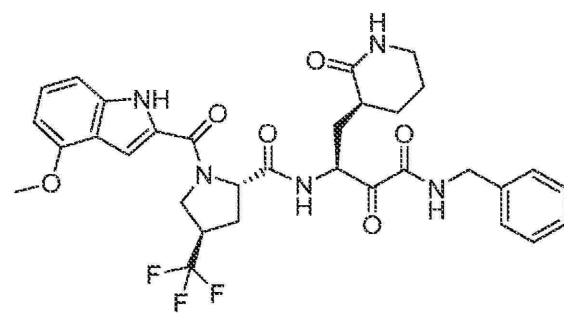
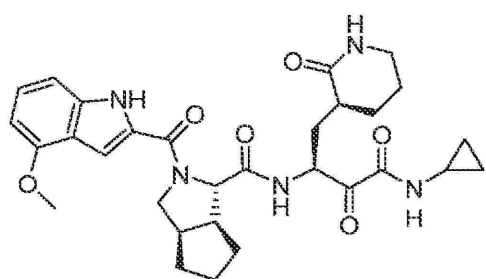


30

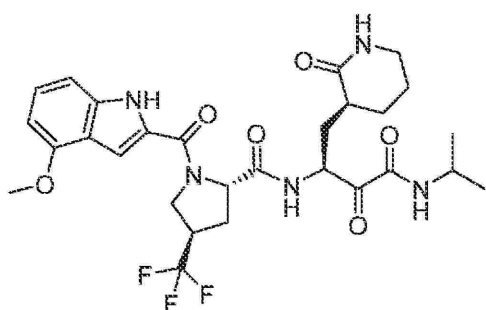
40

50

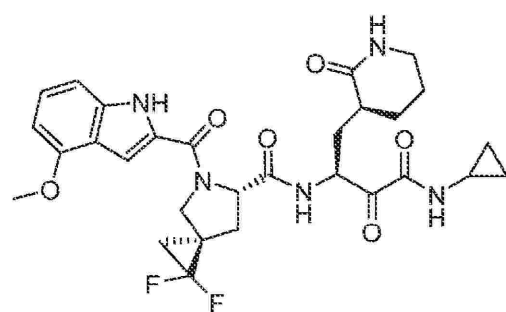
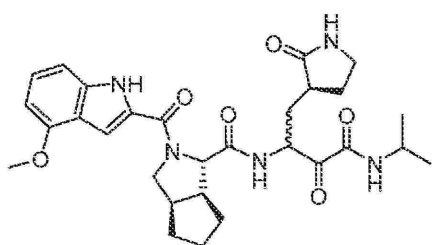
【化 3 2】



10



20

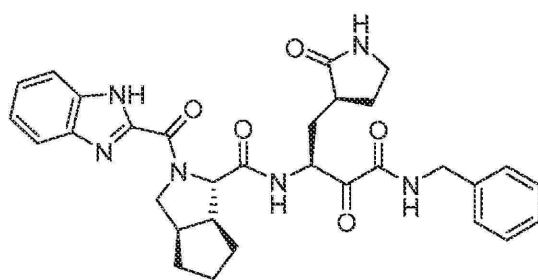
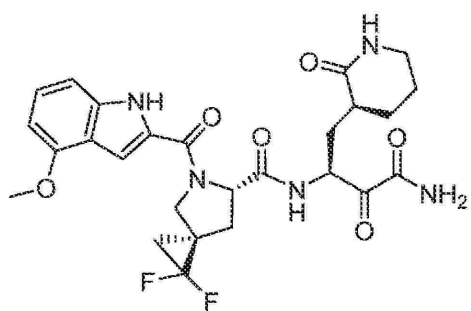


30

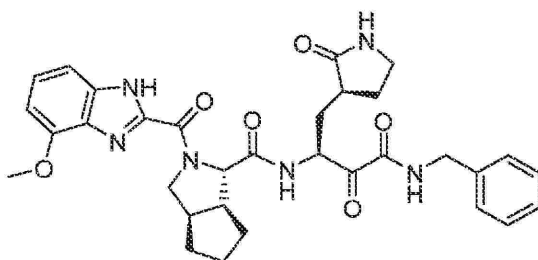
40

50

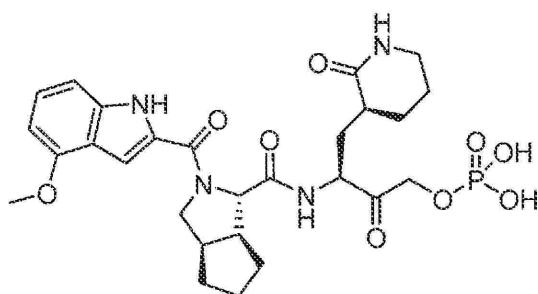
【化 3 3】



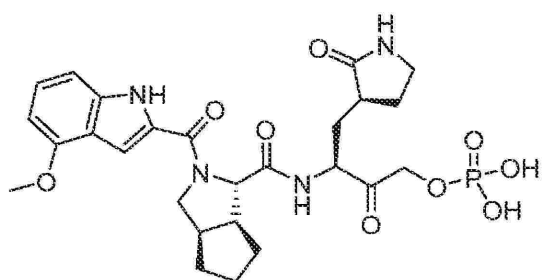
10



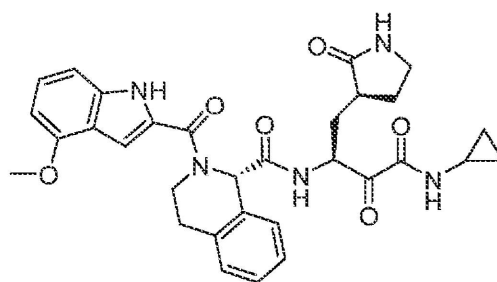
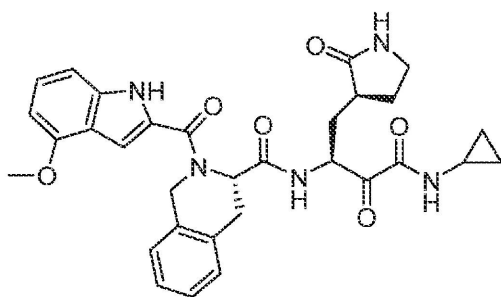
20



30



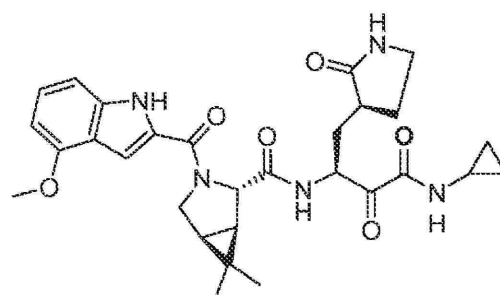
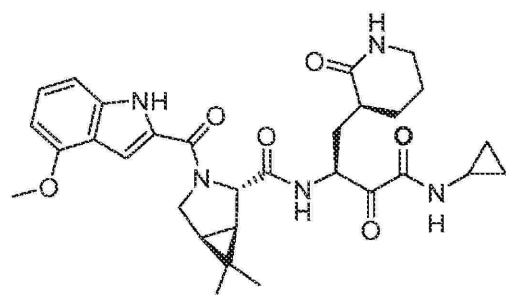
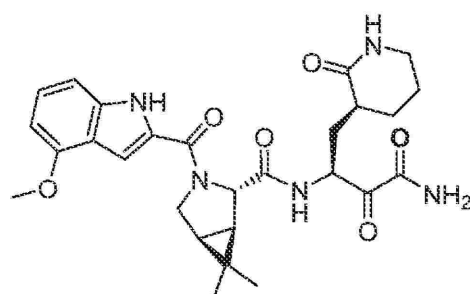
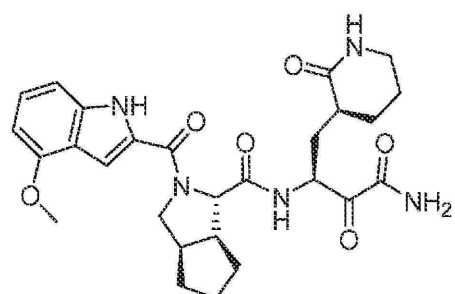
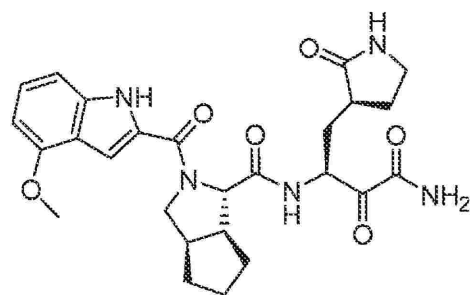
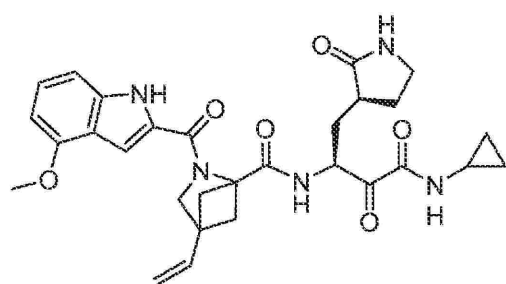
【化 3 4】



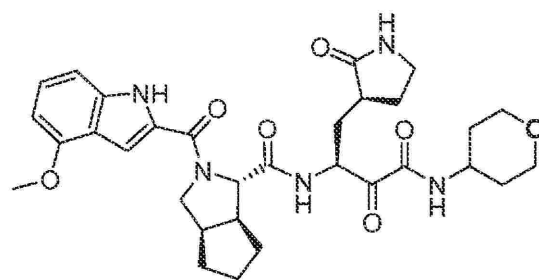
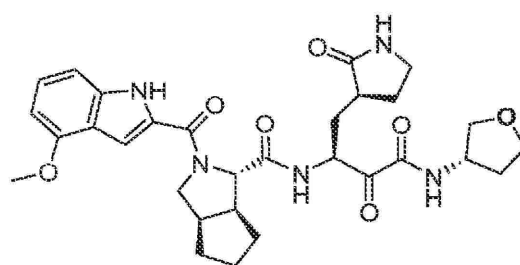
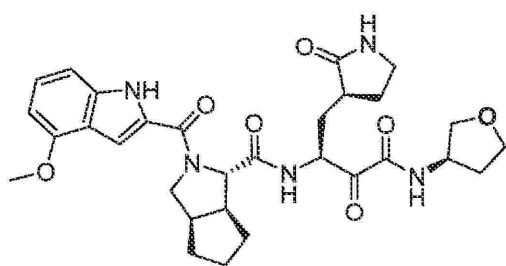
40

50

【化 3 5】



【化 3 6】



10

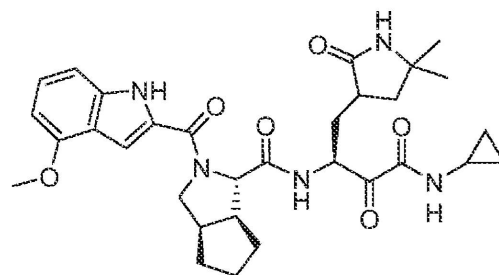
20

30

40

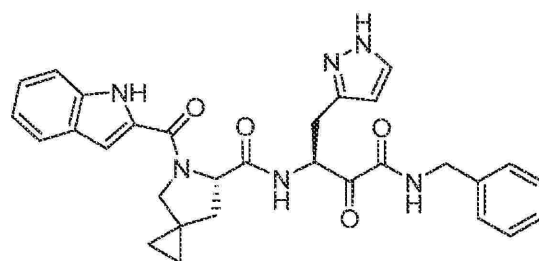
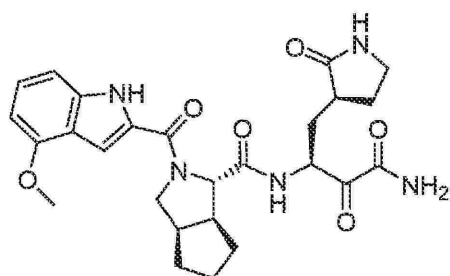
50

【化 3 7】

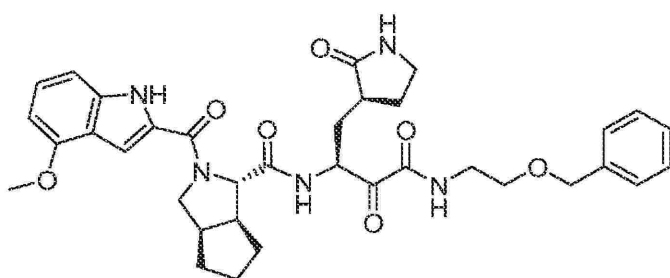
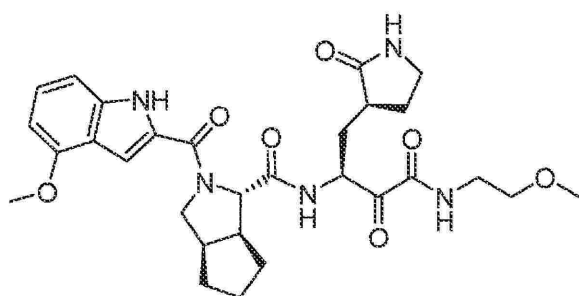


10

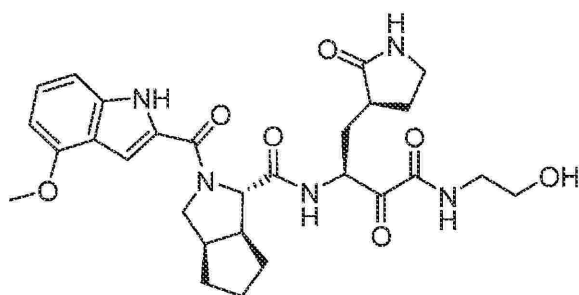
【化 3 8】



20



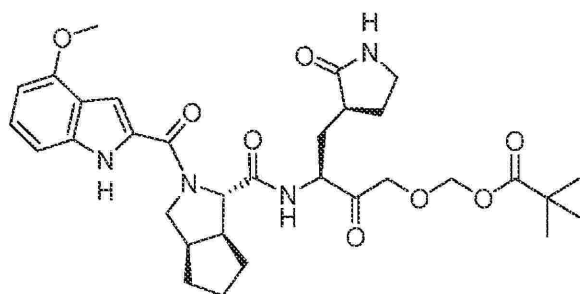
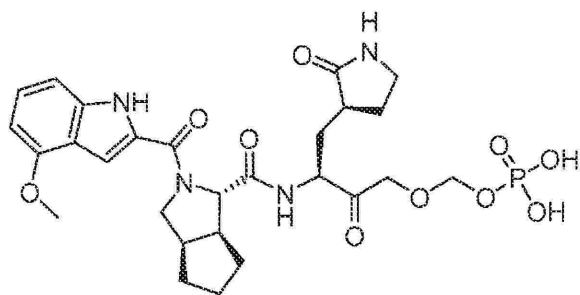
30



40

50

【化 3 9】



10

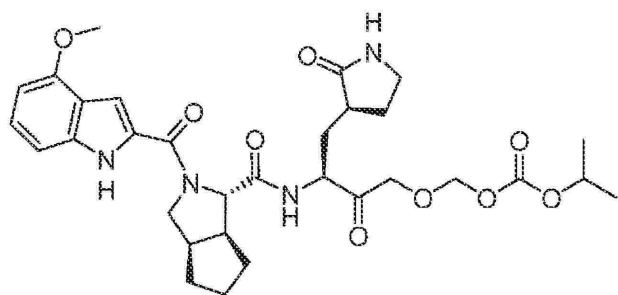
20

30

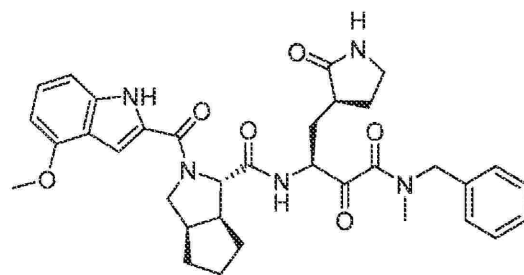
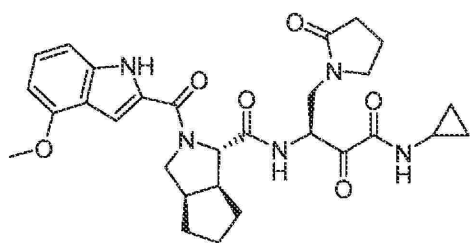
40

50

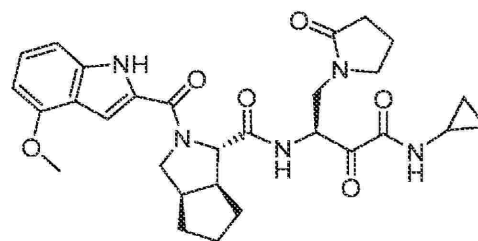
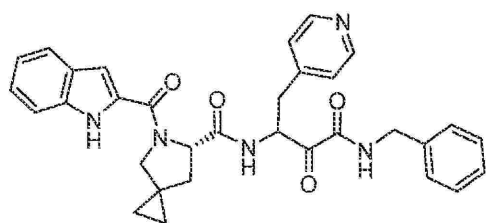
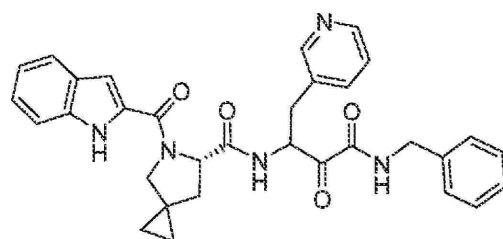
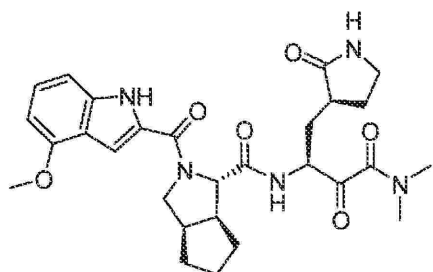
【化 40】



10



20

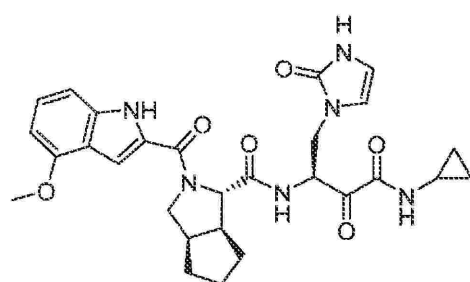
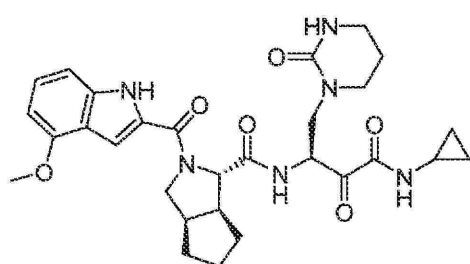
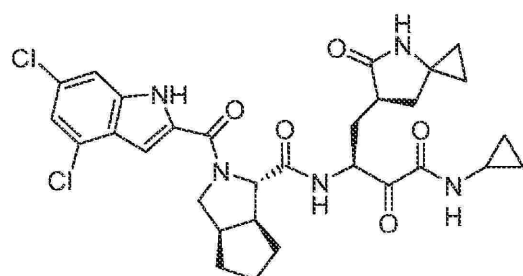
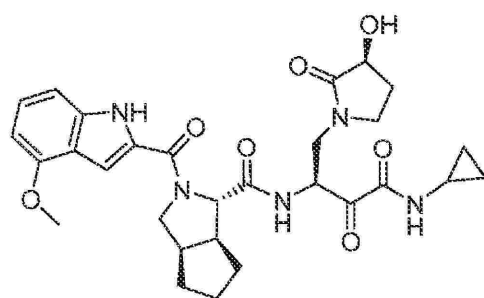
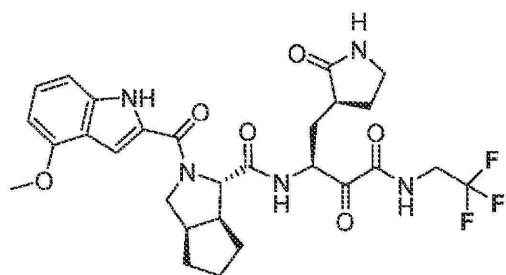


30

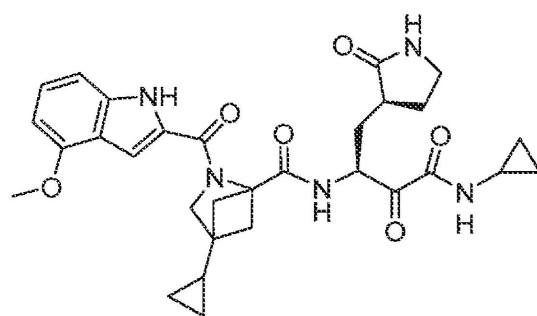
40

50

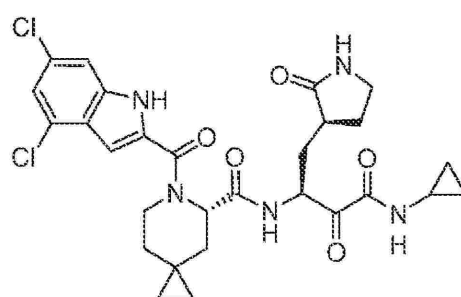
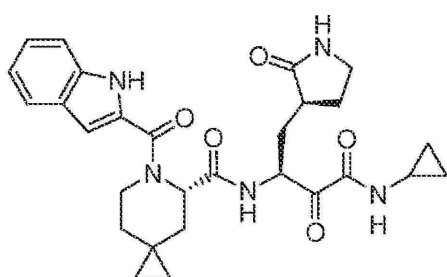
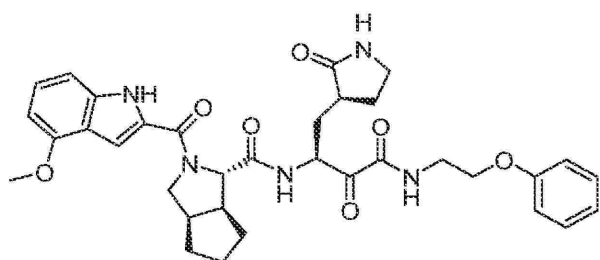
【化 4 1】



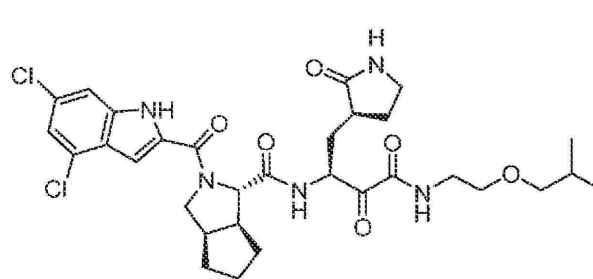
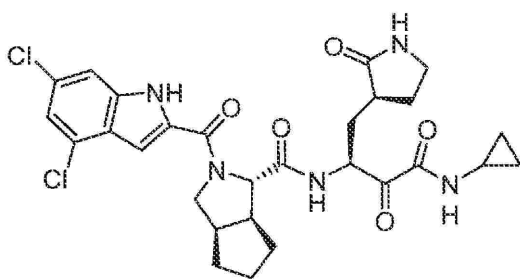
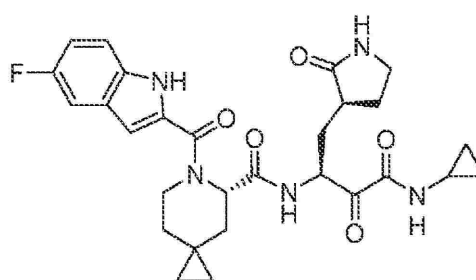
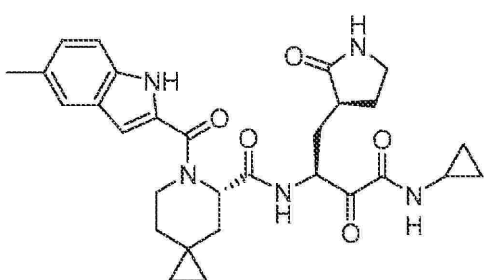
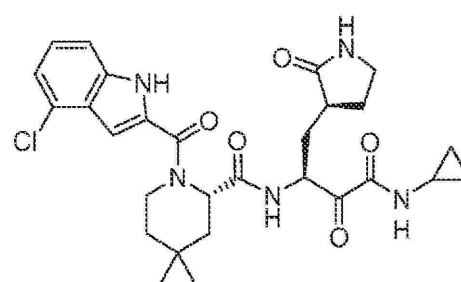
【化 4 2】



【化 4 3】



【化 4 4】



10

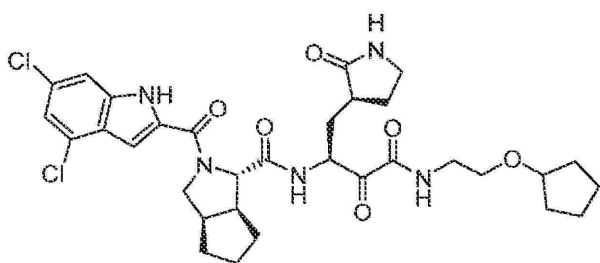
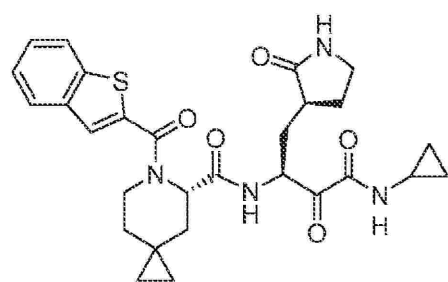
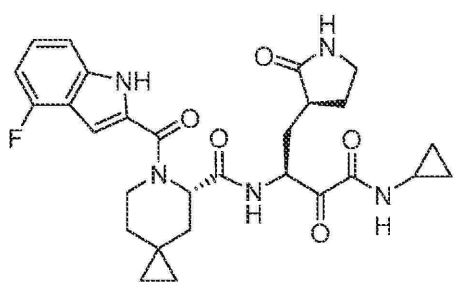
20

30

40

50

【化 4 5】



10

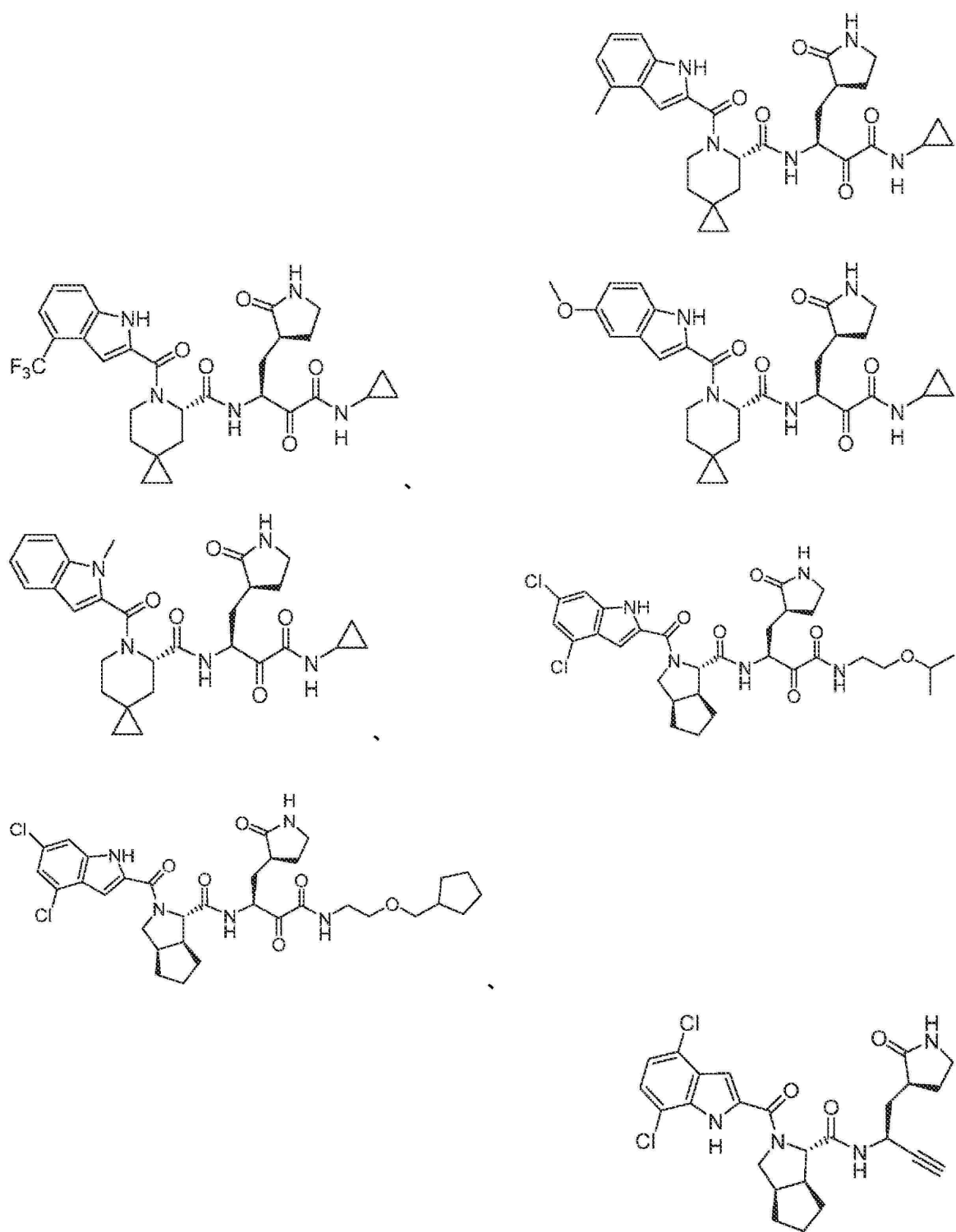
20

30

40

50

【化 4 6】



10

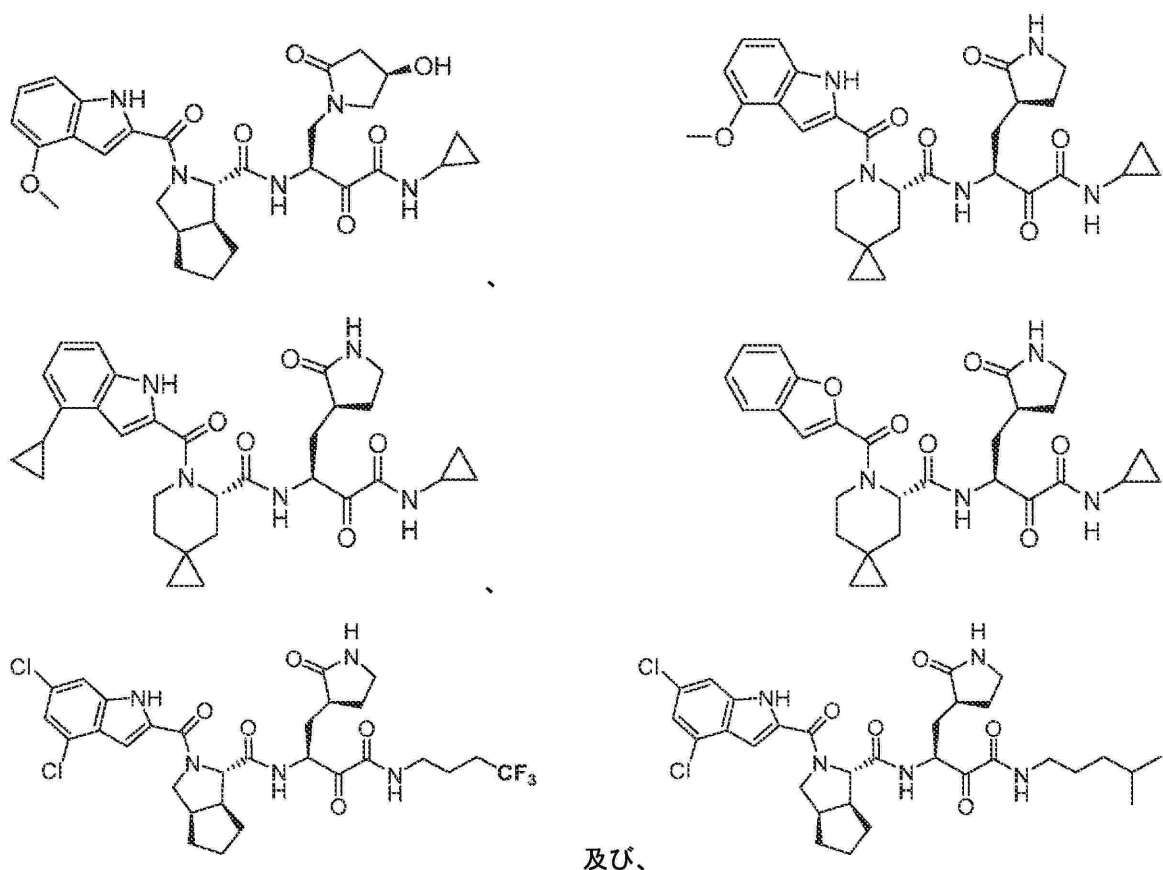
20

30

40

50

【化 4 7】



からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又は前記化合物のいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

コロナウイルス感染を治療するための、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記化合物が、ACE 阻害剤、抗凝固剤、抗炎症剤、ARB、ASO、Covid-19 回復期血漿、侵入阻害剤、H₂ ポンプアンタゴニスト、H 伝導チャネル、HIV プロテアーゼ阻害剤、HMG-CoA レダクターゼ阻害剤、免疫グロブリン、免疫抑制剤、免疫療法剤、ノイラミニダーゼ阻害剤、ヌクレオシド阻害剤、ヌクレオシドアナログ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、siRNA、スタチン、組織プラスミノゲン活性化因子、抗生物質、抗菌剤及びワクチンからなる群から選択される追加の薬剤と組み合わせて使用される、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記追加の薬剤が、アルコールビン酸、アナキンラ、アジスロマイシン、バロキサビル、バリシチニブ、リン酸クロロキン、コルヒチン、コルチコステロイド、エポプロステロール、ファモチジン、ファビピラビル、IGIV、インターフェロン、IVIG、イベルメクチン、γ-グロブリン、ロピナビル、メチルプレドニゾロン、モルヌピラビル (MK-4482 又は EIDD-2801)、ニコロサミド、ニタゾキサニド、酸化窒素、オセルタミビル、ペラミビル、RANTES、リバビリン、レムデシビル、ルキソリチニブ、サリルマブ、シルツキシマブ、シロリムス、スタチン、タクロリムス、トシリズマブ、ウミフェノビル及びザナミビルからなる群から選択される、請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

感染を治療するための、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、

前記感染が、ピコルナウイルス感染及びノロウイルス感染からなる群から選択される、医薬組成物。

【請求項 18】

請求項 1～13 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、宿主プロテアーゼと比較してコロナウイルスプロテアーゼを選択的に阻害する、医薬組成物。

【請求項 19】

前記式 (I) の化合物が、カテプシン L である宿主プロテアーゼよりも、前記コロナウイルスプロテアーゼを選択的に阻害する、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

例えば、本出願と共に提出される出願データシート又は請求において、2020年6月10日に提出された米国特許仮出願第63/037,200号、2020年7月23日に提出された同63/055,679号、2020年9月30日に提出された同第63/085,871号、2020年10月2日に提出された同第63/086,787号、2020年12月15日に提出された同第63/125,562号、及び2021年3月1日に提出された同第63/155,113号を含む、外国又は国内の優先権の主張が確認される任意の、そして、全ての出願が、37 CFR 1.57並びに規則4.18及び20.6に基づき、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

(発明の分野)

本出願は、化学、生化学、及び医学の分野に関する。式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、本明細書に記載の化合物 (本明細書に記載の化合物の薬学的に許容される塩を含む) を含む医薬組成物、及びそれを合成する方法が本明細書に開示される。また、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩によって、疾患及び/又は状態を治療する方法も本明細書に開示される。

【背景技術】

【0003】

一本鎖プラス鎖RNAウイルス ((+) ssRNAウイルス) は、遺伝物質としてプラス鎖の一本鎖RNAを使用するウイルスである。一本鎖プラス鎖RNAウイルスは、エンベロープ又はノンエンベロープの場合がある。コロナウイルス科、ピコルナウイルス科及びノロウイルス (Norviruses) は、それぞれ (+) ssRNAウイルスである。前述のウイルスの各々は、ヒトを含む哺乳動物に感染することが知られている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0005】

本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、有効量の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含むことができる医薬組成物に関する。

【0006】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、コロナウイルス感染に罹患していると特定された対象に、有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含み得る、コロナウイルス感染を治療する方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、コロナウイルス感染の治療に使用するための、本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される

10

20

30

40

50

化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。

【0007】

本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、コロナウイルスに感染した細胞を、有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物と接触させることを含み得る、コロナウイルスの増殖を阻害する方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、コロナウイルスの複製の阻害に使用するための、本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。

【0008】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、ピコルナウイルス感染に罹患していると特定された対象に、有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含み得る、ピコルナウイルス感染を治療する方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、ピコルナウイルス感染の治療に使用するための、本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。

【0009】

本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、ピコルナウイルスに感染した細胞を、有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物と接触させることを含み得る、ピコルナウイルスの増殖を阻害する方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、ピコルナウイルスの複製の阻害に使用するための、本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。

【0010】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、ノロウイルス感染に罹患していると特定された対象に、有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含み得る、ノロウイルス感染を治療する方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、ノロウイルス感染の治療に使用するための、本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。

【0011】

本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、ノロウイルスに感染した細胞を、有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物と接触させることを含み得る、ノロウイルスの増殖を阻害する方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、ノロウイルスの複製の阻害に使用するための、本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。

【0012】

これら及び他の実施形態は、以下により詳細に記載される。

【発明を実施するための形態】

【0013】

コロナウイルス科のウイルスは、エンベロープ型の一本鎖プラス鎖球状RNAウイルスのファミリーである。コロナウイルスは、表面上の冠様スパイクにちなんで命名されている。コロナウイルス科には、2つの亜科、コロナウイルス及びトロウイルスが含まれる。コロナウイルス属は、らせん状ヌクレオカプシドを有し、トロウイルス属は、管状ヌクレオカプシドを有する。コロナウイルス科のウイルスには、中東呼吸器症候群コロナウイル

10

20

30

40

50

ス (MERS-CoV)、SARS 及び SARS-CoV-2 が含まれる。

【0014】

コロナウイルス疾患 2019 (COVID-19) (新型コロナウイルス肺炎又は 2019-nCoV 急性呼吸器疾患とも呼ばれる) は、重度呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) (新型コロナウイルス 2019 又は 2019-nCoV と呼ばれる) による感染症である。この疾患は、2019 年 12 月に初めて同定され、世界的に広がり、パンデミックを引き起こした。COVID-19 の症状には、発熱、咳、息切れ、倦怠感、頭痛、嗅覚の喪失、鼻閉、咽頭炎、喀痰、筋肉又は関節の疼痛、悪寒、悪心、嘔吐、及び下痢が挙げられる。重度の場合では、症状は、覚醒困難、錯乱、青白い顔又は唇、喀血、白血球数の減少、及び腎不全を含み得る。合併症は、肺炎、ウイルス敗血症、急性呼吸窮迫症候群、及び腎不全を含み得る。

10

【0015】

COVID-19 は特に公衆衛生を脅かしている。このウイルスは伝染性が高く、現在の研究では、無症候性キャリア又は発症前のキャリアによって伝播され得ることが示されている。同様に、疾患の初期段階は進行が遅いので、キャリアは自身が感染していることに気付かないことが多く、彼らによって多くの他者がウイルスに曝露する。COVID-19 の易伝染性、患者の高い入院率、及びその死亡率の組み合わせにより、特に、パンデミックレベルの数の患者に対して支持療法を提供する態勢が整っている医療制度がない国にとって、ウイルスが相当な公衆衛生リスクになる。COVID-19 に対するワクチン又は特異的抗ウイルス治療はまだ存在せず、したがって、治療又は治癒の差し迫った必要性が存在する。

20

【0016】

SARS-CoV-2 は、疾患を引き起こす唯一のコロナウイルスではない。これは、β-コロナウイルス、すなわち、SARS-CoV (SARS の原因病原体)、MERS-CoV (MERS の原因病原体)、及び HCoV-OC43 (感冒の一原因病原体) を含む他のヒト病原体を含むコロナウイルス属である。これらのウイルスの感染性、及びそれらが引き起こす疾患の重症度は、大きく異なる。β-コロナウイルスはまた、ヒト及び動物に広がり、ヒト及び動物から広がる人畜共通感染症として発現し得る。更に、ラクダ、コウモリ、トラ、非ヒト霊長類、及びウサギなどの非ヒト種は、β-コロナウイルスに対して感受性の可能性がある。したがって、複数のコロナウイルスの治療又は治癒のために差し迫った必要性がある。

30

【0017】

本開示は、コロナウイルス、特にヒトにおける COVID-19 の原因病原体である SARS-CoV-2 に対して有用な分子を提供する。したがって、本開示は、ヒトにおけるコロナウイルス感染を安全かつ効果的に治療又は予防するものであり得る化合物に対する当該技術分野における必要性を満たす。

【0018】

ピコルナウイルスは、プラス鎖 RNA のノンエンベロープウイルスのファミリーである。ピコルナウイルスは、5 つのプロトマーを含有する 60 個の同一サブユニット (頂点) を有する。各プロトマーは、VP1、VP2、VP3 及び VP4 と名付けられた 4 つのタンパク質の 1 つのコピーから構成される。ピコルナウイルスには、エンテロウイルス、アフトウイルス、カルジオウイルス、及びヘパトウイルスを含むいくつかの属がある。ヒトに感染することが知られているエンテロウイルスとしては、ライノウイルス A、ライノウイルス B、ライノウイルス C、コクサッキーウイルス A、コクサッキーウイルス B 及びポリオウイルスが挙げられるが、これらに限定されない。ピコルナウイルス感染に対する特定の治療はない。

40

【0019】

ノロウイルスは、カリシウイルス科に属するプラス鎖一本鎖 RNA のノンエンベロープウイルスである。ノロウイルスは、多くの場合、糞口経路によって広がり、胃腸炎の一般的な原因である。感染した対象は、悪心、非出血性下痢、嘔吐及び／又は腹痛を経験し得

50

る。ノロウイルスに感染している患者は、重篤な脱水状態になる可能性があり、治療を必要とする。ピコルナウイルス感染と同様に、ノロウイルス感染に対する特定の治療はない。したがって、ピコルナウイルス及び／又はノロウイルス感染を効果的に治療又は予防する化合物が必要とされている。

【0020】

定義

別段の定めがない限り、本明細書で使用される全ての技術及び科学用語は、当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で参照される全ての特許、出願、公開出願、及び他の出版物は、特に明記しない限り、参照によりそれらの全体が組み込まれる。本明細書のある用語に対して複数の定義が存在する場合、特に明記しない限り、この節にある定義が優先される。

【0021】

ある基が「任意に置換」されていると記載されるときはいつでも、その基は、非置換であってもよく、又は示された置換基のうちの1つ以上で置換されていてもよい。同様に、ある基が「非置換又は置換」であると記載されるとき、置換の場合は、置換基は、示された置換基のうちの1つ以上から選択されてもよい。置換基が指示されていない場合、指示された「任意に置換された」又は「置換された」基が、重水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、（ヘテロシクリル）アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、シアノ、ハロゲン、チオカルボニル、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、C-アミド（アルキル）、イソシアナト、チオシアナト、ニトロ、アジド、シリル、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、トリハロメタン、スルホニル、トリハロメタン、スルホンアミド、アミノ、一置換アミン、及び二置換アミンから個々にかつ独立して選択される1つ以上の基（例えば、1つ、2つ、又は3つ）で置換されてもよいことを意味する。

【0022】

本明細書で使用される場合、「a」及び「b」が整数である「C_a~C_b」は、アルキル、アルケニル若しくはアルキニル基中の炭素原子の数、又はシクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール若しくはヘテロシクリル基の環中の炭素原子の数を指す。つまり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルの環、シクロアルケニルの環、アリールの環、ヘテロアリールの環、又はヘテロシクリルの環は、「a」~「b」個（両端の値を含む）の炭素原子を含有することができる。したがって、例えば、「C₁~C₄アルキル」基は、1~4個の炭素を有する全てのアルキル基、つまり、CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-、及び(CH₃)₃C-を指す。アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル基に関して、「a」及び「b」が指定されていない場合、これらの定義に記載される最も広い範囲が想定される。

【0023】

本明細書で使用される場合、「アルキル」は、完全飽和（二重結合又は三重結合のない）炭化水素基を含む直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖を指す。アルキル基は、1~20個の炭素原子を有し得る（本明細書中に現れる場合は常に、「1~20」などの数値範囲は、所与の範囲内の各整数を指し、例えば、「1~20個の炭素原子」は、アルキル基が、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子など、最大20個の炭素原子からなり得ることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されていない「アルキル」という用語の場合も包含する）。アルキル基はまた、1~10個の炭素原子を有する中間サイズのアルキルであってもよい。アルキル基はまた、1~6個の炭素原子を有する低級アルキルであってもよい。化合物のアルキル基は、「C₁~C₄アルキル」又は類似の表記で表示され

てもよい。一例にすぎないが、「 $C_1 \sim C_4$ アルキル」は、アルキル鎖中に1～4個の炭素原子が存在する、すなわち、アルキル鎖がメチル、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、及び*tert*-ブチルから選択されることを示す。典型的なアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、三級ブチル、ペンチル及びヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。アルキル基は、置換又は非置換であってもよい。

【0024】

本明細書で使用する時、「アルケニル」は、直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖中に1つ以上の二重結合を含有するアルキル基を指す。アルケニルの長さは異なり得る。例えば、アルケニルは、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、又は $C_2 \sim 8$ アルケニルであり得る。アルケニル基の例としては、アレニル、ビニルメチル及びエテニルが挙げられる。アルケニル基は、非置換であっても置換されていてもよい。

10

【0025】

本明細書で使用する時、「アルキニル」は、直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖中に1つ以上の三重結合を含有するアルキル基を指す。アルキニルの長さは異なり得る。例えば、アルキニルは、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、又は $C_2 \sim 8$ アルキニルであり得る。アルキニル基の例としては、エチニル及びプロピニルが挙げられる。アルキニル基は、非置換であっても置換されていてもよい。

【0026】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」は、完全に飽和した（二重結合又は三重結合なし）単環式又は多環式炭化水素環系を指す。2つ以上の環からなる場合、環は、縮合又はスピロ様式で一緒に結合されてもよい。シクロアルキル基は、環中に3～10個の原子を含有することができる。環中に3～8個の原子又は環中に3～6個の原子。シクロアルキル基は、非置換であっても置換されていてもよい。典型的なシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられるが、決してこれらに限定されない。

20

【0027】

本明細書で使用される場合、「シクロアルケニル」は、少なくとも1つの環中に1つ以上の二重結合を含有する、単環式又は多環式炭化水素環系を指すが、2つ以上が存在する場合、二重結合は、全ての環全体にわたって完全に非局在化した π 電子系を形成することができない（そうでなければ、その基は、本明細書に定義される「アリール」である）。2つ以上の環からなる場合、環は、縮合又はスピロ様式で一緒に接続されてもよい。シクロアルケニル基は、環中に3～10個の原子又は環中に3～8個の原子を含有することができる。シクロアルケニル基は、非置換であっても置換されていてもよい。

30

【0028】

本明細書で使用される場合、「アリール」は、すべての環全体にわたって完全に非局在化した π 電子系を有する、炭素環式（すべてが炭素の）単環式又は多環式芳香環系（2つの炭素環が化学結合を共有する縮合環系を含む）を指す。アリール基中の炭素原子の数は異なり得る。例えば、アリール基は、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール基、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基、又は C_6 アリール基であってもよい。アリール基の例としては、ベンゼン、ナフタレン、及びアズレンが挙げられるが、これらに限定されない。アリール基は、置換されていても非置換であってもよい。

40

【0029】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」は、1個以上のヘテロ原子（例えば、1～5個のヘテロ原子）、つまり、窒素、酸素、及び硫黄が挙げられるが、これらに限定されない、炭素以外の元素を含有する、単環式、二環式、及び三環式芳香環系（完全に非局在化した π 電子系を有する環系）を指す。ヘテロアリール基の環（複数可）中の原子の数は異なり得る。例えば、ヘテロアリール基は、環中に4～14個の原子、環中に5～10個の原子、又は環中に5～6個の原子を含有することができる。更に、「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも1つのアリール環及び少なくとも1つのヘテロアリール環

50

、又は少なくとも2つのヘテロアリール環など、2つの環が少なくとも1つの化学結合を共有する、縮合環系を含む。ヘテロアリール環の例としては、フラン、フラザン、チオフエン、ベンゾチオフエン、フタラジン、ピロール、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、チアゾール、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、インドール、インダゾール、ピラゾール、ベンゾピラゾール、イソオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、チアジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、プリン、プテリジン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、シンノリン、及びトリアジンが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリール基は、置換されていても非置換であってもよい。

10

【0030】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」は、1～5個のヘテロ原子と共に炭素原子が当該環系を構成する単環式、二環式、及び三環式環系を指す。複素環は、そのように位置している1つ以上の不飽和結合を任意選択的に含有し得るが、完全に非局在化した π 電子系は、全ての環全体にわたって発生しない。ヘテロシクリル基の環中の原子の数は異なり得る。例えば、ヘテロシクリル基は、環中に4～14個の原子、環中に5～10個の原子、又は環中に5～6個の原子を含有することができる。ヘテロ原子は、酸素、硫黄、及び窒素が挙げられるが、これらに限定されない、炭素以外の元素である。複素環は、ラクタム、ラクトン、環状イミド、環状チオイミド、及び環状カルバメートなどのオキソ系及びチオ系を含むように定義するために、1つ以上のカルボニル又はチオカルボニル官能基を更に含有してもよい。2つ以上の環からなる場合、環は、縮合により接合されてもよい。加えて、ヘテロシクリル中の任意の窒素は、四級化されていてもよい。ヘテロシクリル基は、置換されていても非置換であってもよい。そのような「ヘテロシクリル」基の例としては、1, 3-ジオキシン、1, 3-ジオキサン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジオキソラン、1, 3-ジオキソラン、1, 4-ジオキソラン、1, 3-オキサチアン、1, 4-オキサチン、1, 3-オキサチオラン、1, 3-ジチオール、1, 3-ジチオラン、1, 4-オキサチアン、テトラヒドロ-1, 4-チアジン、2H-1, 2-オキサジン、マレイミド、スクシンイミド、バルビツール酸、チオバルビツール酸、ジオキソピペラジン、ヒダントイン、ジヒドロウラシル、トリオキサン、ヘキサヒドロ-1, 3, 5-トリアジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、オキサゾリジノン、チアゾリン、チアゾリジン、モルホリン、オキシラン、ピペリジンN-オキシド、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ピロリドン、ピロルジオン、4-ピペリドン、ピラゾリン、ピラゾリジン、2-オキソピロリジン、テトラヒドロピラン、4H-ピラン、テトラヒドロチオピラン、チアモルホリン、チアモルホリンスルホキシド、チアモルホリンスルホン、及びそれらのベンゾ縮合類似体（例えば、ベンズイミダゾリジノン、テトラヒドロキノリン、及び3, 4-メチレンジオキシフェニル）が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0031】

本明細書で使用される場合、「アリール（アルキル）」は、低級アルキレン基を介して置換基として結合されるアリール基を指す。アリール（アルキル）の低級アルキレン及びアリール基は、置換されていても非置換であってもよい。例としては、ベンジル、2-フェニル（アルキル）、3-フェニル（アルキル）、及びナフチル（アルキル）が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0032】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール（アルキル）」は、低級アルキレン基を介して置換基として結合されるヘテロアリール基を指す。ヘテロアリール（アルキル）の低級アルキレン及びヘテロアリール基は、置換されていても非置換であってもよい。例としては、2-チエニル（アルキル）、3-チエニル（アルキル）、フリル（アルキル）、チエニル（アルキル）、ピロリル（アルキル）、ピリジル（アルキル）、イソオキサゾリ

50

ル（アルキル）、イミダゾリル（アルキル）、及びそれらのベンゾ縮合類似体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0033】

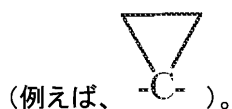
「（ヘテロシクリル）アルキル」は、低級アルキレン基を介して置換基として結合される複素環式基を指す。ヘテロシクリル（アルキル）の低級アルキレン及びヘテロシクリルは、置換されていても非置換であってもよい。例としては、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル（メチル）、ピペリジン-4-イル（エチル）、ピペリジン-4-イル（プロピル）、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル（メチル）、及び1,3-チアジナン-4-イル（メチル）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0034】

「低級アルキレン基」は、直鎖状の $-CH_2-$ 連結基であり、それらの末端炭素原子を介して分子断片を接続するように結合を形成する。例としては、メチレン（ $-CH_2-$ ）、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）、プロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）、及びブチレン（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）が挙げられるが、これらに限定されない。低級アルキレン基は、低級アルキレン基の1つ以上の水素を、「置換」の定義で列挙される置換基で置き換えることによって置換され得る。更に、低級アルキレン基が置換されている場合、その低級アルキレンは、同一の炭素上の両方の水素をシクロアルキル基で置換することによって置換され得る

【0035】

【化1】



【0036】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」は、式 $-OR$ を指し、式中、Rは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であり、本明細書に定義される。アルコキシの非限定的なリストは、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、1-メチルエトキシ（イソプロポキシ）、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、フェノキシ、及びベンジルオキシである。いくつかの場合では、アルコキシは、 $-OR$ であってもよく、式中、Rは非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルである。アルコキシは、置換されていても非置換であってもよい。

【0037】

本明細書で使用される場合、「アシル」は、カルボニル基を介して置換基として結合される水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）を指す。例としては、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ベンゾイル、及びアクリルが含まれる。アシルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0038】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」は、水素原子のうちの1つ以上がハロゲンによって置き換えられたアルキル基を指す（例えば、モノハロアルキル、ジハロアルキル、及びトリハロアルキル）。そのような基としては、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1-クロロ-2-フルオロメチル、及び2-フルオロイソブチルが挙げられるが、これらに限定されない。ハロアルキルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0039】

本明細書で使用される場合、「ハロアルコキシ」は、水素原子のうちの1つ以上がハロ

ゲンによって置き換えられた O -アルキル基及び O -単環式シクロアルキル基を指す（例えば、モノ-ハロアルコキシ、ジ-ハロアルコキシ、及びトリ-ハロアルコキシ）。そのような基としては、クロロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1-クロロ-2-フルオロメトキシ、2-フルオロイソブトキシ、クロロ置換シクロプロピル、フルオロ置換シクロプロピル、クロロ置換シクロブチル、及びフルオロ置換シクロブチルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの場合では、ハロアルコキシは -OR であってもよく、式中、 R は、1、2又は3つのハロゲンによって置換された $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルである。ハロアルコキシは、置換されていても非置換であってもよい。

【0040】

「スルフェニル」基は、「 -SR 」基を指し、式中、 R は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。スルフェニルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0041】

「スルフィニル」基は、「 -S(=O)-R 」基を指し、式中、 R は、スルフェニルに関して定義されるものと同じであってもよい。スルフィニルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0042】

「スルホニル」基は、「 SO_2R 」基を指し、式中、 R は、スルフェニルに関して定義されるものと同じであってもよい。スルホニルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0043】

「 O -カルボキシ」基は、「 RC(=O)O- 」基を指し、式中、 R は、本明細書に定義される水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。 O -カルボキシは、置換されていても非置換であってもよい。

【0044】

「エステル」及び「 C -カルボキシ」という用語は、「 -C(=O)OR 」基を指し、式中、 R は、 O -カルボキシに関して定義されるものと同じであってもよい。エステル及び C -カルボキシは、置換されていても非置換であってもよい。

【0045】

「チオカルボニル」基は、「 -C(=S)R 」基を指し、式中、 R は、 O -カルボキシに関して定義されるものと同じであってもよい。チオカルボニルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0046】

「トリハロメタンスルホニル」基は、「 $\text{X}_3\text{CSO}_2\text{-}$ 」基を指し、式中、各 X はハロゲンである。

【0047】

「トリハロメタンスルホンアミド」基は、「 $\text{X}_3\text{CS(O)}_2\text{N(R}_A\text{)-}$ 」基を指し、式中、各 X はハロゲンであり、 R_A は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）である。

【0048】

本明細書で使用される場合、「アミノ」という用語は、 -NH_2 基を指す。

【0049】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシ」という用語は、 -OH 基を指す。

【0050】

「シアノ」基は、「 -CN 」基を指す。

10

20

30

40

50

【0051】

本明細書で使用される場合、「アジド」という用語は、 $-N_3$ 基を指す。

【0052】

「イソシアナト」基は、「 $-NCO$ 」基を指す。

【0053】

「チオシアナト」基は、「 $-CNS$ 」基を指す。

【0054】

「イソチオシアナト」基は、「 $-NCS$ 」基を指す。

【0055】

「メルカプト」基は、「 $-SH$ 」基を指す。

10

【0056】

「カルボニル」基は、 $-C(=O)-$ 基を指す。

【0057】

「 S -スルホンアミド」基は、「 $-SO_2N(R_A R_B)$ 」基を指し、式中、 R_A 及び R_B は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。 S -スルホンアミドは、置換されていても非置換であってもよい。

【0058】

「 N -スルホンアミド」基は、「 $RSO_2N(R_A)-$ 」基を指し、式中、 R 及び R_A は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。 N -スルホンアミドは、置換されていても非置換であってもよい。

20

【0059】

「 O -カルバミル」基は、「 $-OC(=O)N(R_A R_B)$ 」基を指し、式中、 R_A 及び R_B は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。 O -カルバミルは、置換されていても非置換であってもよい。

30

【0060】

「 N -カルバミル」基は、「 $ROC(=O)N(R_A)-$ 」基を指し、式中、 R 及び R_A は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。 N -カルバミルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0061】

「 O -チオカルバミル」基は、「 $-OC(=S)-N(R_A R_B)$ 」基を指し、式中、 R_A 及び R_B は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。 O -チオカルバミルは、置換されていても非置換であってもよい。

40

【0062】

「 N -チオカルバミル」基は、「 $ROC(=S)N(R_A)-$ 」基を指し、式中、 R 及び R_A は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。 N -チオカルバミルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0063】

「 C -アミド」基は、「 $-C(=O)N(R_A R_B)$ 」基を指し、式中、 R_A 及び R_B は

50

、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。C-アミドは、置換されていても非置換であってもよい。

【0064】

「N-アミド」基は、「 $RC(=O)N(R_A)-$ 」基を指し、式中、R及び R_A は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。N-アミドは、置換されていても非置換であってもよい。

【0065】

「一置換アミン」基は、「 $-NHR_A$ 」基を指し、式中、 R_A は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。一置換アミンは、置換されていても非置換であってもよい。いくつかの場合では、一置換アミンは、 $-NHR_A$ であってもよく、式中、 R_A は、非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル又は非置換若しくは置換ベンジルであり得る。

【0066】

「二置換アミン」基は、「 $-NR_AR_B$ 」基を指し、式中、 R_A 及び R_B は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。一置換アミンは、置換されていても非置換であってもよい。いくつかの場合では、一置換アミンは、 $-NR_AR_B$ であってもよく、式中、 R_A 及び R_B は、独立して、非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル又は非置換若しくは置換ベンジルであり得る。

【0067】

「ケトアミド」基は、 $-C(=O)-C(=O)N(R_AR_B)$ 基を指し、式中、 R_A 及び R_B は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。ケトアミドは、置換されていても非置換であってもよい。

【0068】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン原子」又は「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素などの元素周期律表の第7列の放射安定性原子のうちのいずれか1つを意味する。

【0069】

置換基の数が指定されない場合（例えば、ハロアルキル）、1つ以上の置換基が存在してもよい。例えば、「ハロアルキル」は、同じ又は異なるハロゲンのうちの1つ以上を含んでもよい。別の例として、「 $C_{1\sim3}$ アルコキシフェニル」は、1個、2個、又は3個の原子を含有する同じ又は異なるアルコキシ基のうちの1つ以上を含んでもよい。

【0070】

本明細書で使用される場合、任意の保護基、アミノ酸、及び他の化合物の略語は、別途記載のない限り、その一般的な使用、認識されている略語、又はIUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (Biochem. 11: 942~944 (1972))を参照と一致する。

【0071】

「薬学的に許容される塩」という用語は、それが投与される生物に著しい刺激をもたらさず、かつ化合物の生物活性及び特性を無効にしない化合物の塩を指す。いくつかの実施形態では、塩は、化合物の酸付加塩である。薬学的塩は、化合物を、無機酸、例えば、ハロゲン化水素酸（例えば、塩酸又は臭化水素酸）、硫酸、硝酸、及びリン酸と反応させる

10

20

30

40

50

ことによって得ることができる。薬学的塩はまた、化合物を有機酸、例えば、脂肪族若しくは芳香族カルボン酸若しくはスルホン酸、例えば、ギ酸、酢酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、又はナフタレンスルホン酸と反応させることによって得ることができる。薬学的塩はまた、化合物を塩基と反応させて、塩、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム又はカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム又はマグネシウム塩、有機塩基の塩、例えば、ジシクロヘキシルアミン、N-メチル-D-グルカミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、C₁～C₇アルキルアミン、シクロヘキシルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、並びにアルギニン及びリシンなどのアミノ酸を有する塩を形成することによって得ることができる。

10

【0072】

本願で使用される用語及び語句並びにこれらの変化形、特に添付の特許請求の範囲にあるものは、特に明記しない限り、限定的ではなく非限定的であると解釈されるべきである。上記の例として、「含むこと」という用語は、「限定することなく含むこと」、「含むが、これらに限定されないこと」などを意味するよう解釈されるべきである。本明細書で使用される場合、「備えること」という用語は、「含むこと」、「含有すること」、又は「特徴とする」と同義語であり、包括的又は非限定的であり、追加の列挙されていない要素又は方法の工程を除外しない。「有すること」という用語は、「少なくとも有すること」と解釈されるべきである。「含む」という用語は、「含むが、これらに限定されない」と解釈されるべきである。「例」という用語は、説明中の項目の例示的な例を提供するために使用され、その網羅的又は限定的なリストではない。加えて、「備えること」という用語は、「少なくとも有すること」又は「少なくとも含むこと」という語句の同意語として解釈されるものとする。化合物又は組成物の文脈で使用される場合、「備えること」という用語は、化合物又は組成物が少なくとも列挙された特徴又は構成要素を含むが、追加の特徴又は構成要素も含んでもよいことを意味する。

20

【0073】

本明細書の実質的にいかなる複数形及び／又は単数形の使用に関しても、当業者は、文脈及び／又は用途に応じて適切に、複数形から単数形、及び／又は単数形から複数形に変換することができる。様々な単数形／複数形の入れ替えは、明確にするために本明細書で明示的に記載され得る。不定冠詞「a」又は「an」は、複数を除外しない。

30

【0074】

1つ以上のキラル中心を有する本明細書に記載の任意の化合物において、絶対立体化学が明示的に示されない場合、各中心が独立して、R配置若しくはS配置、又はこれらの混合物であってもよいことが理解される。したがって、本明細書に提供される化合物は、鏡像異性的に純粋な、鏡像異性的富化した、ラセミ混合物、ジアステレオマー的に純粋な化合物、ジアステレオマー的に富化した化合物、又は立体異性混合物であってもよい。加えて、E又はZと定義され得る幾何異性体を生成する1つ以上の二重結合を有する、本明細書に記載の任意の化合物において、各二重結合が独立して、E又はZ、これらの混合物であってもよいことが理解される。同様に、記載の任意の化合物において、全ての互変異性型もまた含まれるよう意図されることが理解される。

40

【0075】

本明細書に開示される化合物が充填されていない原子価を有する場合、その原子価が、水素又はその同位体、例えば、水素-1（軽水素）及び水素-2（重水素）で充填されることを理解されたい。

【0076】

本明細書に記載の化合物が同位体で標識され得ることが理解される。重水素などの同位体での置換は、例えば、インビボ半減期の増加又は必要投与量の低減など、より大きい代謝安定性に起因するある特定の治療上の利点をもたらす。化合物構造中に表される各化学元素は、当該元素の任意の同位体を含んでもよい。例えば、化合物構造において、水

50

素原子は、化合物中に存在すると明確に開示され得るか、又は理解され得る。水素原子が存在し得る化合物の任意の位置において、水素原子は、水素-1（軽水素）及び水素-2（重水素）が挙げられるが、これらに限定されない、水素の任意の同位体であってもよい。したがって、本明細書における化合物に対する言及は、文脈が明確にそうでないと示さない限り、全ての可能な同位体形態を包含する。

【0077】

値の範囲が提供される場合、上限及び下限、並びにその範囲の上限と下限との間に介在する各値が、実施形態内に包含されることが理解される。

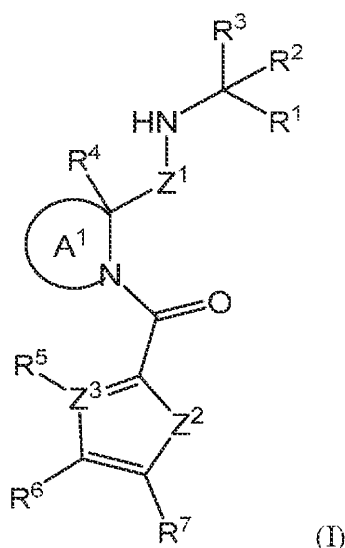
【0078】

化合物

本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、

【0079】

【化2】



(I)

式中、Z¹は、-C(=O)-又は-CH(CF₃)-であってよく、Z²は、O（酸素）、S（硫黄）又はNR⁸であってよく、このとき、R⁸は、H又は非置換C₁~4アルキルであってよく、Z³は、N（窒素）又はC（炭素）であってよく、Z³がNであるとき、R⁵はなく、環A¹は、非置換又は置換アゼチジン、非置換又は置換ピロリジン及び非置換又は置換ピペリジンから選択されてよく、このとき、アゼチジン、ピロリジン及びピペリジンは、重水素、ハロゲン、非置換又は置換C₁~4アルキル、非置換又は置換C₂~4アルケニル、非置換又は置換C₁~8アルコキシ、非置換又は置換C₃~6シクロアルキル、非置換又は置換アリール、非置換又は置換ヘテロアリール、非置換又は置換ヘテロシクリル、及び非置換C₁~4ハロアルキルから独立して選択される、1つ以上のR^x基で任意に置換されていてよく、アゼチジン、ピロリジン及びピペリジンは、単環式C₃~7シクロアルキル、二環式C₅~9シクロアルキル、単環式C₃~7シクロアルケニル、二環式C₅~9シクロアルケニル、及びフェニルから選択される、環状部分に接続されてよく、このとき、環状部分は、アゼチジン、ピロリジン及びピペリジンに縮合様式又はスピロ様式で接続され、ハロゲン、非置換C₁~4アルキル、非置換C₂~4アルケニル、及び非置換又は置換C₃~6単環式シクロアルキルからなる群から独立して選択される、1つ以上の部分で任意に置換されていてよく、R¹は、シアノ、非置換又は置換C₂~5アルキニル、非置換又は置換アシル、非置換又は置換ケトアミド、非置換又は置換-C(=O)-N-スルホンアミド、-CH(OH)-(S(=O)₂-O⁻)、-CH(OH)-(P(=O)(OR⁹)₂)、-C(=O)CH₂-O-(P(=O)(OR¹⁰)₂)、-C(=O)CH₂-O-C(R^{11A})₂-O-(P(=O)(OR^{11B})₂)、-C(=O)CH₂-O-C(R^{12A})₂-O-C(=O)-OR^{12B}及び-C(=O)CH₂-O-C(

$R^{13A})_2-O-C(=O)-R^{13B}$ から選択されてよく、このとき、各 R^9 、各 R^{10} 、各 R^{11B} 及び R^{12B} 及び R^{13B} は、独立して、水素、非置換 $C_1\sim 6$ アルキル、非置換 $C_2\sim 6$ アルケニル、非置換 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、非置換若しくは置換アリール、又は、非置換若しくは置換アリール($C_1\sim 4$ アルキル)であってよく、各 R^{11A} 、各 R^{12A} 及び各 R^{13A} は、独立して、水素、又は非置換 $C_1\sim 4$ アルキルであってよく、 R^2 は、水素、重水素、又はハロゲンであってよく、 R^3 は、非置換又は置換 C -アミド($C_1\sim 4$ アルキル)、非置換又は置換単環式窒素含有ヘテロアリール($C_1\sim 4$ アルキル)、非置換又は置換単環式窒素含有ヘテロシクリル($C_1\sim 4$ アルキル)、非置換又は置換二環式窒素含有ヘテロアリール($C_1\sim 4$ アルキル)、あるいは、非置換又は置換二環式窒素含有ヘテロシクリル($C_1\sim 4$ アルキル)であってよく、 R^4 は、水素、重水素、又はハロゲンであってよく、 R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、非置換 $C_1\sim 6$ アルキル、及び非置換 $C_1\sim 4$ ハロアルキルから選択されてよく、 R^6 及び R^7 は、水素、重水素、ハロゲン、非置換 $C_1\sim 6$ アルキル又は置換 $C_1\sim 6$ アルキル、非置換又は置換フェニル、非置換又は置換アシル、非置換又は置換 C -カルボキシ、及び非置換又は置換スルホニルから独立して選択されてよく、あるいは、 R^6 及び R^7 は、 R^6 及び R^7 がそれぞれ結合している炭素と一緒にあって、任意選択的に、 O (酸素)、 N (窒素)及び S (硫黄)から選択される1個又は2個の環ヘテロ原子を含有し得る任意に置換された4~9員飽和又は不飽和環又は環系を形成してよい。

【0080】

置換基 R^1 は、様々な部分であり得る。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換ケトアミドであってよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換ケトアミドであってよい。ケトアミドは、構造 $-C(=O)-C(=O)NR^{y1}R^{z1}$ を有し得る。いくつかの実施形態では、 R^1 はアシルであってよく、例えば、 R^1 は、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ (非置換 $C_1\sim 4$ アルキル)、 $-C(=O)$ (非置換から置換のベンジル)、 $-C(=O)$ (非置換から置換の単環式ヘテロアリール)、又は $-C(=O)$ (非置換から置換の二環式ヘテロアリール)であってよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換アシルであってよい。 R^1 のアシルは、構造 $-C(=O)R^{y2}$ を有し得る。アシルが置換されているとき、アシル上に存在する可能性がある基として、ヒドロキシ、置換若しくは非置換アルコキシ(例えば、 $-O-$ (非置換 $C_1\sim 4$ アルキル)、 $-O-$ (非置換 $C_3\sim 6$ シクロアルキル)、置換若しくは非置換フェノキシ、又は、置換若しくは非置換ベンジルオキシ)、又は、 $-O-(C=O)-$ (非置換 $C_1\sim 6$ アルキル)が挙げられる。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換であり得、 $-C(=O)-N$ -スルホンアミドであり得る。他の実施形態では、 R^1 は、置換であり得、 $-C(=O)-N$ -スルホンアミドであり得る。本明細書に記載されるとき、 N -スルホンアミドは、構造「 $RSO_2N(R_A)-$ 」を有し得、 R^1 が、 $-C(=O)-N(R^{y3})SO_2R^{y4}$ であり得るようになる。

【0081】

R^{y1} 、 R^{y2} 、 R^{y3} 、 R^{y4} 及び R^{z1} は、様々な基であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{y1} 、 R^{y2} 、 R^{y3} 、 R^{y4} 及び R^{z1} は、水素、 $C_1\sim 8$ アルキル、 $C_2\sim 8$ アルケニル、 $C_2\sim 8$ アルキニル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル(例えば、単環式 $C_3\sim 8$ シクロアルキル)、 $C_3\sim 8$ シクロアルケニル(例えば、単環式 $C_3\sim 8$ シクロアルケニル)、アリール(例えば、フェニル又はナフチル)、ヘテロアリール(単環式又は二環式ヘテロアリールを含む)、ヘテロシクリル(例えば、単環式又は二環式ヘテロシクリル)、アリール(アルキル)(例えば、ベンジル)、ヘテロアリール(アルキル)(単環式ヘテロアリール(CH_2)-及び単環式(ヘテロアリール(CH_2CH_2)-を含む)、又は、ヘテロシクリル(アルキル)(例えば、単環式ヘテロシクリル(CH_2)-及び単環式ヘテロシクリル(CH_2CH_2)-)から独立して選択されてよく、このとき、上記 R^{y1} 、 R^{y2} 、 R^{y3} 、 R^{y4} 及び R^{z1} 基の各々は、非置換又は置換であってよい。いくつかの実施形態では、 R^{y1} 、 R^{y2} 及び R^{z1} は、 H 、 $C_1\sim 8$ アルキル、非置換 $C_1\sim 4$ ハロアルキル($-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-C(CH_3)F_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH(CH_3)F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH$

2Cl 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ を含む)、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル(OH) ($-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、及び $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ を含む)、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル($\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ) (例えば、 $-\text{CH}_2\text{O}$ (非置換 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル)、及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ (非置換 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル))、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル- O - (単環式 $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル) (例えば、 $-\text{CH}_2\text{O}$ (単環式 $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ (単環式 $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル))、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル- O - (フェニル) (例えば、 $-\text{CH}_2\text{O}$ (フェニル)、及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ (フェニル))、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル- O - (5~6員単環式ヘテロアリール) (例えば、 $-\text{CH}_2\text{O}$ (5~6員単環式ヘテロアリール)、及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ (5~6員単環式ヘテロアリール))、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル- O - (5~6員単環式ヘテロシクリル) (例えば、 $-\text{CH}_2\text{O}$ (5~6員単環式ヘテロシクリル)、及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ (5~6員単環式ヘテロシクリル))、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル- O - (単環式 $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル($\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル) (例えば、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル- O - CH_2 - (単環式 $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル)、及び $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル- O - CH_2CH_2 - (単環式 $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル))、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル- O - (ベンジル) (例えば、 $-\text{CH}_2\text{O}$ (ベンジル)、及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ (ベンジル))、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル- O - (5~6員単環式ヘテロアリール($\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル)、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル- O - (5~6員単環式ヘテロシクリル($\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル)、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル- O ($\text{C}=\text{O}$) (非置換 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル) (例えば、 $-\text{CH}_2\text{O}$ ($\text{C}=\text{O}$) (非置換 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル))、単環式 $\text{C}_{3\sim 8}$ シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチル)、単環式ヘテロアリール (例えば、イミダゾール、1,3,4-オキサジアゾール、及びピリジニル)、単環式ヘテロシクリル (例えば、テトラヒドロフラン、及びテトラヒドロピラン)、二環式ヘテロアリール (例えば、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、及びベンゾオキサゾール)、二環式ヘテロシクリル、単環式 $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル) (例えば、ベンジル)、ヘテロアリール(アルキル) (例えば、単環式ヘテロアリール- $(\text{CH}_2)-$ 、例えば、ピリジニル- $(\text{CH}_2)-$)、並びに、ヘテロシクリル(アルキル) (例えば、単環式ヘテロシクリル- $(\text{CH}_2)-$)から独立して選択されてよく、このとき、上記 $\text{R}^{\text{Y}1}$ 、 $\text{R}^{\text{Y}2}$ 及び $\text{R}^{\text{Z}1}$ 基の各々は、非置換又は置換であってよい。

【0082】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{Y}2}$ であってよく、式中、 $\text{R}^{\text{Y}2}$ は、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル(OH) (例えば、 $-\text{CH}_2\text{OH}$)であってよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{Y}1}\text{R}^{\text{Z}1}$ であってよく、式中、 $\text{R}^{\text{Y}1}$ はHであってよく、 $\text{R}^{\text{Z}1}$ は、前段落において $\text{R}^{\text{Z}1}$ について列挙した部分のいずれかであってよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{Y}1}\text{R}^{\text{Z}1}$ であってよく、式中、 $\text{R}^{\text{Y}1}$ はHであってよく、 $\text{R}^{\text{Z}1}$ は、単環式 $\text{C}_{3\sim 8}$ シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチル)であってよい。

【0083】

プロドラッグ型及びホスフェート含有部分は、 R^1 に存在し得る。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{S}(\text{O})_2-\text{O}^-)$ であってよい。他の実施形態では、 R^1 は、 $-\text{CH}(\text{OH})((\text{P}=\text{O})(\text{OR}^9)_2)$ であってよく、式中、各 R^9 は、独立して、水素、非置換 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、非置換 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニル、非置換 $\text{C}_{1\sim 6}$ ハロアルキル、非置換若しくは置換アリール、又は、非置換若しくは置換アリール($\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル)であってよい。更に他の実施形態では、 R^1 は、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-\text{O}-((\text{P}=\text{O})(\text{OR}^{10})_2)$ であってよく、式中、各 R^{10} は、独立して、水素、非置換 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、非置換 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニル、非置換 $\text{C}_{1\sim 6}$ ハロアルキル、非置換若しくは置換アリール、又は、非置換若しくは置換アリール($\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル)であってよい。なお更に他の実施形態では、 R^1 は、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{11\text{A}})_2-\text{O}-((\text{P}=\text{O})(\text{OR}^{11\text{B}})_2)$ であってよく、式中、各 $\text{R}^{11\text{A}}$ は、独立して、水素又は非置

換 $C_1 \sim 4$ アルキルであり、各 R^{11B} は、独立して、水素、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、非置換 $C_2 \sim 6$ アルケニル、非置換 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、非置換若しくは置換アリール、又は、非置換若しくは置換アリール ($C_1 \sim 4$ アルキル) であってよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-C(=O)CH_2-O-C(R^{12A})_2-O-C(=O)-OR^{12B}$ であってよく、式中、各 R^{12A} は、独立して、水素又は非置換 $C_1 \sim 4$ アルキルであり、 R^{12B} は、独立して、水素、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、非置換 $C_2 \sim 6$ アルケニル、非置換 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、非置換若しくは置換アリール、又は、非置換若しくは置換アリール ($C_1 \sim 4$ アルキル) であってよい。いくつかの実施形態では、各 R^9 は、水素であってよい。いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、水素であってよい。いくつかの実施形態では、各 R^{11A} は、水素であってよい。いくつかの実施形態では、各 R^{11B} は、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルであってよい。いくつかの実施形態では、各 R^{12A} は、水素であってよい。いくつかの実施形態では、 R^{12B} は、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-C(=O)CH_2-O-C(R^{13A})_2-O-C(=O)-R^{13B}$ であってよく、式中、各 R^{13A} は、独立して、水素又は非置換 $C_1 \sim 4$ アルキルであり、 R^{13B} は、独立して、水素、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、非置換 $C_2 \sim 6$ アルケニル、非置換 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、非置換若しくは置換アリール、又は、非置換若しくは置換アリール ($C_1 \sim 4$ アルキル) であってよい。いくつかの実施形態では、各 R^{13A} は、水素であってよい。各 R^{11B} 、 R^{12B} 及び／又は R^{13B} に対する好適な非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルの例として、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル (分枝鎖及び直鎖)、及び、ヘキシル (分枝鎖及び直鎖) が挙げられる。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-C(=O)CH_2-O-(P=O)(OH)_2$ であってよい。 R^9 、 R^{10} 、 R^{11B} 及び R^{12B} 基の一例として、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル (直鎖及び分枝鎖)、ヘキシル (直鎖及び分枝鎖)、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、非置換又は置換フェニル、及び非置換又は置換ベンジルが挙げられる。

【0084】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、シアノであってよい。他の実施形態では、 R^1 は、非置換 $C_2 \sim 5$ アルキニルであってよい。更に他の実施形態では、 R^1 は、置換 $C_2 \sim 5$ アルキニルであってよい。 $C_2 \sim 5$ アルキニルは、様々な構造を有し得る。例えば、 $C_2 \sim 5$ アルキニルは、構造 $-(CH_2)_1-C_2 \sim 4$ アルキニル、又は、 $-(CH_2)_2-C_2 \sim 3$ アルキニルを有し得る。

【0085】

本明細書に提供されるとき、 Z^1 は、式 (I) の化合物が式 (Ia) の化合物の構造を有し得るように、 $-C(=O)-$ であってよい。また、本明細書に提供されるとき、式 (I) の化合物が式 (Ib) の化合物の構造を有し得るように、 Z^1 は $-CH(CF_3)-$ であってよい。

【0086】

10

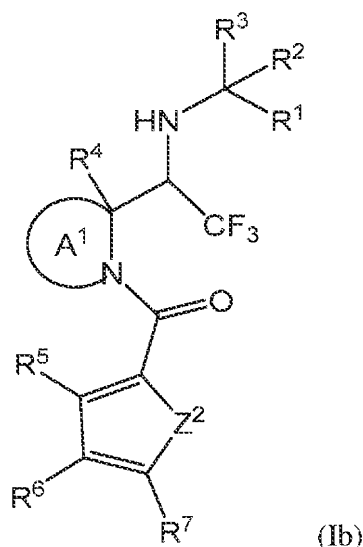
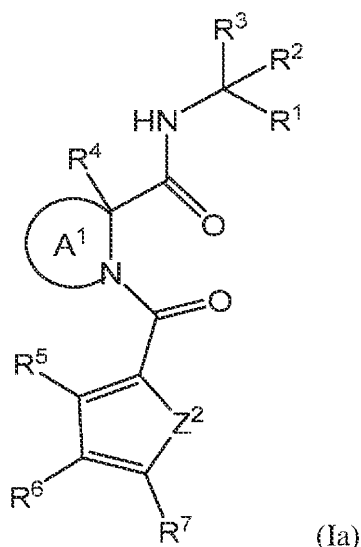
20

30

40

50

【化3】



【0087】

環A¹は、アゼチジン、ピロリジン又はピペリジンであってよい。アゼチジン、ピロリジン又はピペリジンの各々は、任意選択的に置換され得る。いくつかの実施形態では、環A¹は、非置換アゼチジンであってよい。他の実施形態では、環A¹は、非置換ピロリジンであってよい。更に他の実施形態では、環A¹は、非置換ピペリジンであってよい。本明細書に提供されるとき、環R¹は、置換され得る。例えば、いくつかの実施形態では、環A¹は、置換アゼチジンであってよい。他の実施形態では、環A¹は、置換ピロリジンであってよい。更に他の実施形態では、環A¹は、置換ピペリジンであってよい。

【0088】

環A¹が置換されているとき、環は、重水素、ハロゲン（例えば、フルオロ及びクロロ）、非置換又は置換C₁~₄アルキル（メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル及びtert-ブチルを含む）、非置換又は置換C₂~₄アルケニル（例えば、-CH=CH₂、-CH₂CH=CH₂、-CH=CHCH₃、-CH₂CH₂CH=CH₂、-CH₂CH=CHCH₃及び-CH=CH₂CHCH₃）、非置換又は置換C₁~₈アルコキシ（例えば、（メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ（分枝鎖及び直鎖）、ヘキソキシ（分枝鎖及び直鎖）、及びC₃~₈シクロアルキルオキシ（単環式C₃~₈シクロアルキルオキシを含む）を含む）、非置換又は置換C₃~₆シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシル）、非置換又は置換アリール、非置換又は置換ヘテロアリール、非置換又は置換ヘテロシクリル、及び、非置換C₁~₄ハロアルキル（例えば、CF₃、CHF₂、CH₂F、及びCCl₃）から独立して選択される、1つ以上のR^x基で置換され得る。R^xについてのC₃~₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、単環式であり得る。例えば、各R^xは、独立して、非置換若しくは置換シクロプロピル、非置換若しくは置換シクロブチル、非置換若しくは置換シクロペンチル、非置換若しくは置換シクロヘキシル、非置換若しくは置換フェニル、非置換若しくは置換5若しくは6員単環式ヘテロアリール、又は、非置換若しくは置換5若しくは6員単環式ヘテロシクリルであり得る。

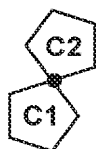
【0089】

環A¹は、縮合様式又はスピロ様式で、本明細書に記載の非置換又は置換環状部分に接続され得る。本明細書に記載されるとき、環状部分は、単環式C₃~₇シクロアルキル、二環式C₅~₉シクロアルキル、単環式C₃~₇シクロアルケニル、二環式C₅~₉シクロアルケニル、及びフェニルから選択され得る。当業者は、環A¹及び本明細書中に記載される環状部分がスピロ様式で接続される場合、環A¹及び環状部分は、単一の環原子によっ

て接続され得ることを理解する。例えば、構造

【0090】

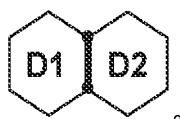
【化4】



において、環C1とC2はスピロ様式で結合されている。環A¹及び本明細書中に記載される環状部分が縮合様式で接続される場合、環A¹及び環状部分は、2つ以上の環原子によって接続される。いくつかの場合では、環A¹及び本明細書中に記載される環状部分は、2つの隣接する環原子によって接続され得る。一例として、環D1及びD2は、2個の隣接する環原子によって縮合様式で接続されている

【0091】

【化5】



いくつかの場合では、環A¹及び本明細書中に記載される環状部分は、2つの環の間で共有される3つ以上の原子によって接続され得る。次の構造

【0092】

【化6】



は、3個以上の環原子によって接続されている2つの環の例である。2つの環が3つ以上の環原子によって接続される場合、2つの環を接続している3つ以上の環原子は、当業者によって「架橋」原子と呼ばれる。更に、当業者は、本明細書に提供される開示に基づいて、「架橋」様式で接続された2つの環が、縮合様式で接続された2つの環の例であることを理解するであろう。

【0093】

いくつかの実施形態では、環A¹は、非置換又は置換アゼチジンであってよく、このとき、アゼチジンは、単環式C₃~7シクロアルキルに縮合様式で接続され得る。他の実施形態では、環A¹は、非置換又は置換アゼチジンであってよく、このとき、アゼチジンは、単環式C₃~7シクロアルキルにスピロ様式で接続され得る。いくつかの実施形態では、環A¹は、非置換又は置換ピロリジンであってよく、このとき、ピロリジンは、単環式C₃~7シクロアルキルに縮合様式で接続され得る。他の実施形態では、環A¹は、非置換又は置換ピロリジンであってよく、このとき、ピロリジンは、単環式C₃~7シクロアルキルにスピロ様式で接続され得る。いくつかの実施形態では、環A¹は、非置換又は置換ピペリジンであってよく、このとき、ピペリジンは、単環式C₃~7シクロアルキルに縮合様式で接続され得る。他の実施形態では、環A¹は、非置換又は置換ピペリジンであってよく、このとき、ピペリジンは、単環式C₃~7シクロアルキルにスピロ様式で接続され得る。

【0094】

いくつかの実施形態では、環A¹は、非置換又は置換アゼチジンであってよく、このとき、アゼチジンは、二環式C₅~9シクロアルキルに縮合様式で接続され得る。他の実施形態では、環A¹は、非置換又は置換アゼチジンであってよく、このとき、アゼチジンは、二環式C₅~9シクロアルキルにスピロ様式で接続され得る。いくつかの実施形態では、環

10

20

30

40

50

A¹は、非置換又は置換ピロリジンであってよく、このとき、ピロリジンは、二環式C₅~₉シクロアルキルに縮合様式で接続され得る。他の実施形態では、環A¹は、非置換又は置換ピロリジンであってよく、このとき、ピロリジンは、二環式C₅~₉シクロアルキルにスピロ様式で接続され得る。いくつかの実施形態では、環A¹は、非置換又は置換ピペリジンであってよく、このとき、ピペリジンは、二環式C₅~₉シクロアルキルに縮合様式で接続され得る。他の実施形態では、環A¹は、非置換又は置換ピペリジンであってよく、このとき、ピペリジンは、二環式C₅~₉シクロアルキルにスピロ様式で接続され得る。

【0095】

いくつかの実施形態では、環A¹は、非置換又は置換アゼチジンであってよく、このとき、アゼチジンは、単環式C₃~₇シクロアルケニルに縮合様式で接続され得る。他の実施形態では、環A¹は、非置換又は置換アゼチジンであってよく、このとき、アゼチジンは、単環式C₃~₇シクロアルケニルにスピロ様式で接続され得る。いくつかの実施形態では、環A¹は、非置換又は置換ピロリジンであってよく、このとき、ピロリジンは、単環式C₃~₇シクロアルケニルに縮合様式で接続され得る。他の実施形態では、環A¹は、非置換又は置換ピロリジンであってよく、このとき、ピロリジンは、単環式C₃~₇シクロアルケニルにスピロ様式で接続され得る。いくつかの実施形態では、環A¹は、非置換又は置換ピペリジンであってよく、このとき、ピペリジンは、単環式C₃~₇シクロアルケニルに縮合様式で接続され得る。他の実施形態では、環A¹は、非置換又は置換ピペリジンであってよく、このとき、ピペリジンは、単環式C₃~₇シクロアルケニルにスピロ様式で接続され得る。

【0096】

いくつかの実施形態では、環A¹は、非置換又は置換アゼチジンであってよく、このとき、アゼチジンは、二環式C₅~₉シクロアルケニルに縮合様式で接続され得る。他の実施形態では、環A¹は、非置換又は置換アゼチジンであってよく、このとき、アゼチジンは、二環式C₅~₉シクロアルケニルにスピロ様式で接続され得る。いくつかの実施形態では、環A¹は、非置換又は置換ピロリジンであってよく、このとき、ピロリジンは、二環式C₅~₉シクロアルケニルに縮合様式で接続され得る。いくつかの実施形態では、環A¹は、非置換又は置換ピペリジンであってよく、このとき、ピペリジンは、二環式C₅~₉シクロアルケニルに縮合様式で接続され得る。他の実施形態では、環A¹は、非置換又は置換ピペリジンであってよく、このとき、ピペリジンは、二環式C₅~₉シクロアルケニルにスピロ様式で接続され得る。単環式C₃~₇シクロアルキル、二環式C₅~₉シクロアルキル、単環式C₃~₇シクロアルケニル、及び二環式C₅~₉シクロアルケニルの例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビスクロ[3.1.0]ヘキサン、スピロ[2.2]ペンタン、スピロ[2.4]ヘプタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプター-2-エン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ビスクロ[2.2.2]オクター-2-エン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、及びビスクロ[2.2.2]オクター-2-エンが挙げられる。

【0097】

いくつかの実施形態では、環A¹は、非置換又は置換アゼチジンであってよく、このとき、アゼチジンは、フェニルに縮合様式で接続され得る。いくつかの実施形態では、環A¹は、非置換又は置換ピロリジンであってよく、このとき、ピロリジンは、フェニルに縮合様式で接続され得る。いくつかの実施形態では、環A¹は、非置換又は置換ピペリジンであってよく、このとき、ピペリジンは、フェニルに縮合様式で接続され得る。

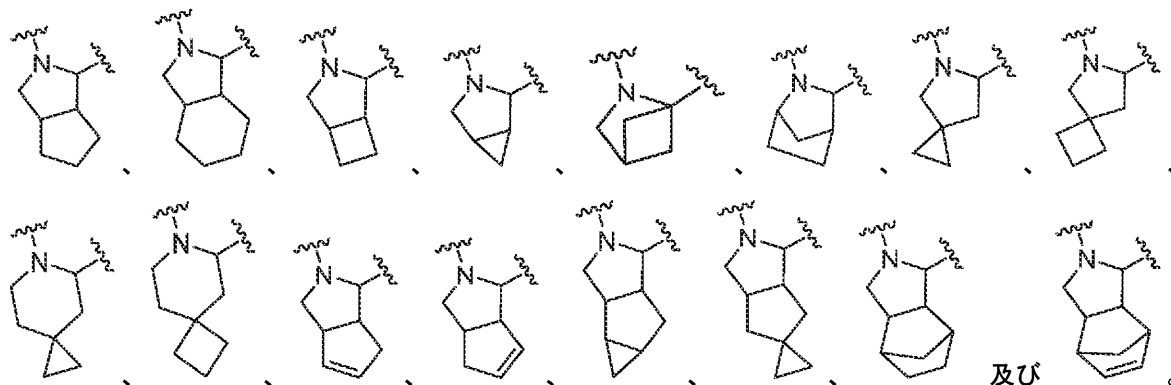
【0098】

本明細書に提供されるとき、アゼチジン、ピロリジン、又はピペリジンに接続される環状部分（例えば、単環式C₃~₇シクロアルキル、二環式C₅~₉シクロアルキル、単環式C₃~₇シクロアルケニル、二環式C₅~₉シクロアルケニル、及びフェニル）は、非置換であってもよく、1つ以上の部分で置換されていてもよい。環状部分上に存在し得る各部

分は、ハロゲン（例えば、フルオロ又はクロロ）、非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル又は *tert*-ブチル）、非置換 $C_2 \sim 4$ アルケニル（例えば、エテニル、プロペニル及びブテニル）、並びに非置換又は置換単環式 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシル、並びにこれらの単環式 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルのハロ置換物）から独立して選択されてよい。縮合様式（架橋様式）又はスピロ様式で接続される、環 A^1 と単環式 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、二環式 $C_5 \sim 9$ シクロアルキル、単環式 $C_3 \sim 7$ シクロアルケニル又は二環式 $C_5 \sim 9$ シクロアルケニルの例として、次のものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0099】

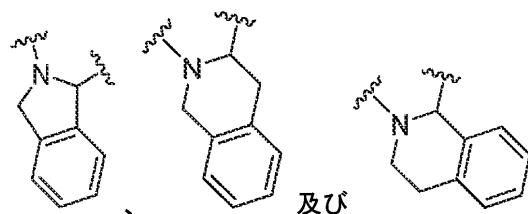
【化7】



縮合様式で接続される、環 A^1 及びフェニルを有する例示的な二環式環は、

【0100】

【化8】



である。

【0101】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、水素であってよい。他の実施形態では、 R^4 は、重水素であってよい。更に他の実施形態では、 R^4 は、ハロゲン（フルオロ又はクロロなど）であってよい。

【0102】

Z^2 及び Z^3 を含む5員環は、 Z^2 がO（酸素）であり、 Z^3 がCであるとき、フラン環であり得る。 Z^2 がSであり、 Z^3 がCであるとき、 Z^2 及び Z^3 を含む5員環は、チオフェン環であり得る。 Z^2 及び Z^3 を含む5員環はまた、 Z^3 がCであるとき、ピロール環であり得、このとき、 Z^2 の窒素は、水素又は非置換 $C_1 \sim 4$ アルキルに結合され得る（ Z^2 は NR^8 であり、このとき、 R^8 は、H又は非置換 $C_1 \sim 4$ アルキルであり得る）。 Z^2 が NR^8 であり、 Z^3 がNであるとき、 Z^2 及び Z^3 を含む5員環は、イミダゾールであり得る。 Z^2 がO、S又は NR^8 であり、 Z^3 がN又は CR^5 である式（I）の例は、以下のそれぞれ式（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）及び（Ih）に示される。

【0103】

10

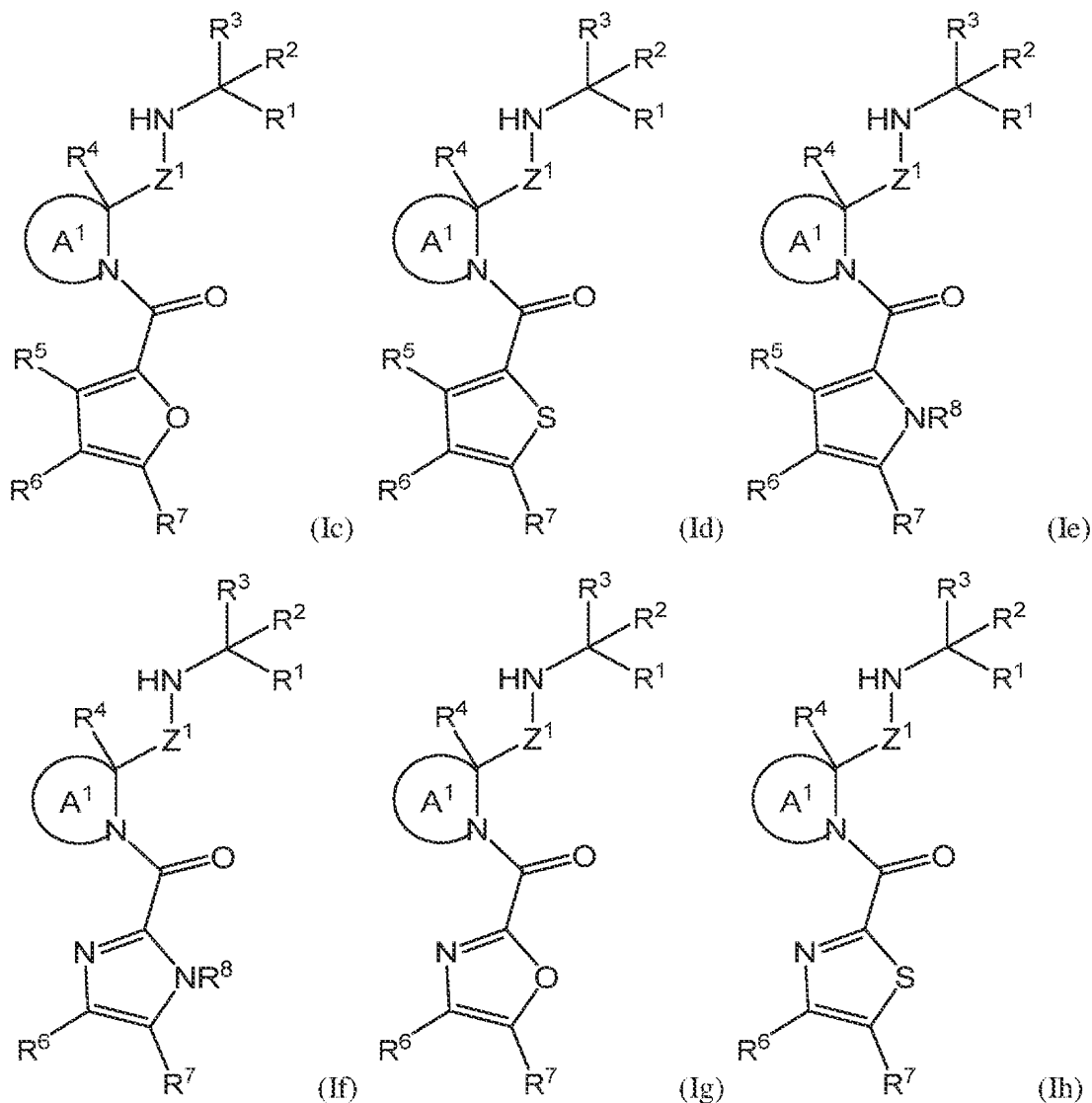
20

30

40

50

【化9】



【0104】

いくつかの実施形態では、 Z^1 は、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)及び／又は式(If)中の $-C(=O)-$ であり得る。他の実施形態では、 Z^1 は、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)及び／又は(If)中の $-CH(CF_3)-$ であり得る。

【0105】

Z^2 及び Z^3 を含む5員環は、非置換若しくは置換であってよい。置換されているとき、 Z^2 及び Z^3 を含む5員環は、重水素、ハロゲン及び／又は非置換 $C_{1\sim6}$ アルキルで置換され得る。いくつかの実施形態では、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、各々水素であってよい。他の実施形態では、 R^5 、 R^6 及び R^7 のうち少なくとも1つは、重水素、ハロゲン、非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、又は非置換 $C_{1\sim4}$ ハロアルキルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^5 、 R^6 及び R^7 のうち1つは、重水素、ハロゲン、非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、又は非置換 $C_{1\sim4}$ ハロアルキルであってよい。他の実施形態では、 R^5 、 R^6 及び R^7 のうち2つは、重水素、ハロゲン、非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、又は非置換 $C_{1\sim4}$ ハロアルキルであってよい。更に他の実施形態では、 R^5 、 R^6 及び R^7 のうちの全ては、重水素、ハロゲン、非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、又は非置換 $C_{1\sim4}$ ハロアルキルであってよい。 R^5 、 R^6 及び／又は R^7 についてハロゲンは、フルオロ又はクロロであり得る。 R^5 、 R^6 及び／又は R^7 について非置換 $C_{1\sim6}$ アルキルは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル(分枝鎖又は直鎖)又はヘキシル(分枝鎖又は直鎖)であり得る。 R^5 、 R^6 及び／又は R^7

について例示的な非置換 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルとして、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CCl_3 、 $CHCl_2$ 及び CH_2Cl が挙げられる。いくつかの実施形態では、 Z^3 は、 CR^5 であり、 R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び非置換 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル選択されてよく、 R^6 は、ハロゲン、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、非置換又は置換フェニル、非置換又は置換アシル、非置換又は置換 C -カルボキシ、及び非置換又は置換スルホニルから選択されてよく、 R^7 は、水素、重水素、ハロゲン、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、非置換又は置換フェニル、非置換又は置換アシル、非置換又は置換 C -カルボキシ、及び非置換又は置換スルホニルから選択されてよい。

【0106】

Z^2 及び Z^3 を含む 5 員環は、4～9 員飽和若しくは不飽和環、又は、任意選択的に、O（酸素）、N（窒素）及び S（硫黄）から選択される、1 個若しくは 2 個の環ヘテロ原子を含有し得る環系に縮合され得る。環又は環系が 1 つ以上の硫黄を含む場合、各硫黄は、スルホキシド（ $S(=O)$ ）又はスルホン（ $S(=O)_2$ ）に酸化され得る。4～9 員飽和又は不飽和環は、 R^6 及び R^7 を、 R^6 及び R^7 が結合している各炭素と一緒にして形成され得る。いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、 R^6 及び R^7 が結合している各炭素と一緒にあって、任意選択的に、O、N 及び S から選択される 1 個又は 2 個の環ヘテロ原子を含有し得る、任意に置換された 4～9 員飽和環を形成し得る。例えば、 R^6 及び R^7 は、 R^6 及び R^7 が結合している各炭素と一緒にあって、任意に置換された 4～9 員単環式シクロアルキル環を形成し得る。

【0107】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、 R^6 及び R^7 が結合している各炭素と一緒にあって、任意選択的に、O、N 及び S から選択される 1 個又は 2 個の環ヘテロ原子を含有し得る、任意に置換された 4～9 員不飽和環を形成し得る。いくつかの実施形態では、4～9 員飽和又は不飽和環は、置換若しくは非置換 4～9 員単環式シクロアルキル環、置換若しくは非置換 4～9 員単環式シクロアルケニル環、置換若しくは非置換 4～9 員単環式ヘテロシクリル環、置換若しくは非置換フェニル環、又は置換若しくは非置換 4～9 員単環式ヘテロアリアル環であり得る。いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、 R^6 及び R^7 が結合している各炭素と一緒にあって、置換又は非置換 4～9 員単環式シクロアルキル環を形成し得る。いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、 R^6 及び R^7 が結合している各炭素と一緒にあって、置換又は非置換 4～9 員単環式シクロアルケニル環を形成し得る。いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、 R^6 及び R^7 が結合している各炭素と一緒にあって、置換又は非置換 5～6 員単環式ヘテロシクリル環を形成し得る。いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、 R^6 及び R^7 が結合している各炭素と一緒にあって、置換又は非置換 5 又は 6 員単環式ヘテロアリアル環を形成し得る。いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、 R^6 及び R^7 が結合している各炭素と一緒にあって、置換若しくは非置換 4～9 員二環式シクロアルキル、置換若しくは非置換 4～9 員二環式シクロアルケニル、置換若しくは非置換 4～9 員二環式ヘテロアリアル、又は置換若しくは非置換 4～9 員二環式ヘテロシクリルを形成し得る。 R^6 及び R^7 を、 R^6 及び R^7 が結合している各炭素と一緒にして形成され得る 4～9 員飽和又は不飽和環は、非置換又は置換であってよい。

【0108】

R^6 及び R^7 を、 R^6 及び R^7 が結合している各炭素と一緒にして形成され得る環系は、非置換又は置換二環式環系であってよく、このとき、環系は、任意選択的に、O、N 及び S から選択される 1 個又は 2 個の環ヘテロ原子を含有し得る、4～9 員飽和又は不飽和環系であってよい。いくつかの実施形態では、4～9 員飽和又は不飽和環系は、飽和二環式環系であってよい。他の実施形態では、4～9 員飽和又は不飽和環系は、不飽和二環式環系であり得る。本明細書に記載されるとき、環系は、環原子が炭素である環系であり得る。環系はまた、O、N 及び S から選択される 1 個又は 2 個の環ヘテロ原子を含有する環系でもあり得る。例として、 R^6 及び R^7 を、 R^6 及び R^7 がそれぞれ結合している炭素と一

10

20

30

40

50

緒にして形成される環系は、二環式シクロアルキル、二環式シクロアルケニル、二環式アリール、二環式ヘテロアリール、又は二環式ヘテロシクリルであってよい。

【0109】

R^6 及び R^7 を、 R^6 及び R^7 が結合している各炭素と一緒にして形成され得る任意に置換された 4～9 員シクロアルキル環の例は、任意に置換された 4～9 員単環式シクロアルキル環、例えば、任意に置換されたシクロブチル、任意に置換されたシクロペンチル、任意に置換されたシクロヘキシル、及び任意に置換されたシクロヘプチルである。提供されるように、 R^6 及び R^7 を、 R^6 及び R^7 が結合している各炭素と一緒にして形成される環系は、二環式炭化水素環系、例えばビシクロ[2.2.1]ヘプタンであり得る。4～9 員ヘテロシクリル、4～7 員アリール、及び 4～7 員ヘテロアリール環の例として、フェニル、フラン、チオフェン、ピリジン、ピペラジン、ピリダジン、ピリミジン、ピリジン-2-オン、テトラヒドロチオフェン 1, 1-ジオキソド、及びテトラヒドロ-2H-チオピラン 1, 1-ジオキソドが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0110】

置換されているとき、 Z^2 及び Z^3 を含む 5 員環、並びに／又は、 R^6 及び R^7 を、 R^6 及び R^7 が結合している各炭素と一緒にして形成される 4～9 員飽和若しくは不飽和環若しくは環系は、重水素、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ及びブロモ）、シアノ、非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル（メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル（分枝鎖及び直鎖）及びヘキシル（分枝鎖及び直鎖）を含む）、非置換 $C_{2\sim6}$ アルケニル、非置換 $C_{2\sim6}$ アルキニル、非置換又は置換 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル（例えば、非置換又は置換単環式 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルを含む）、非置換又は置換フェニル、非置換又は置換 5 又は 6 員単環式ヘテロアリール（例えば、O、S 及び N から選択される 1、2、又は 3 個のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員単環式ヘテロアリール、ピラゾール及びピリジンを含む）、非置換又は置換 5 又は 6 員単環式ヘテロシクリル（例えば、O、S 及び N から選択される 1、2、又は 3 個のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員単環式ヘテロシクリル）、非置換 $C_{1\sim4}$ アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ及び *tert*-ブトキシ）、非置換又は置換 $C_{3\sim6}$ シクロアルコキシ（例えば、非置換又は置換単環式 $C_{3\sim6}$ シクロアルコキシ、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペントキシ及びシクロヘキソキシを含む）、非置換又は置換フェノキシ、非置換又は置換ベンジロキシ、非置換又は置換 $-O-CH_2-$ ヘテロアリール（例えば、非置換又は置換 $-O-CH_2-$ 単環式ヘテロアリール）、非置換又は置換 $-O-CH_2-$ ヘテロシクリル（例えば、非置換又は置換 $-O-CH_2-$ 単環式ヘテロシクリル）、非置換 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル（ $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-C(CH_3)F_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH(CH_3)F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、及び $-CH_2Cl$ を含む）、非置換 $C_{1\sim4}$ ハロアルコキシ（例えば、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、及び $-OCH_2Cl$ ）、非置換又は置換アシル（例えば、 $-C(=O)H$ 、及び $-C(=O)$ （非置換 $C_{1\sim4}$ アルキル））、非置換又は置換 C -カルボキシ（例えば、 $-C(=O)OH$ 、及び $-C(=O)-O-$ （非置換 $C_{1\sim4}$ アルキル））、非置換スルフェニル（例えば、 $-S$ （非置換 $C_{1\sim4}$ アルキル））、 $-SF_5$ 、 $-SCF_3$ 、非置換スルホニル（例えば、 $-S(=O)_2$ （非置換 $C_{1\sim4}$ アルキル））、 $-NH$ （非置換 $C_{1\sim4}$ アルキル）、 $-O-S(=O)_2$ （非置換 $C_{1\sim4}$ アルキル）、 $-$ （非置換 $C_{1\sim4}$ アルキル） $-O-P-(OH)_2$ 、及び $-$ （非置換 $C_{1\sim4}$ アルキル） $-O-P-(O$ （非置換 $C_{1\sim4}$ アルキル）） $_2$ から独立して選択される、1 つ以上の部分で置換され得る。 $-$ （非置換 $C_{1\sim4}$ アルキル） $-O-P-(OH)_2$ 及び $-$ （非置換 $C_{1\sim4}$ アルキル） $-O-P-(O$ （非置換 $C_{1\sim4}$ アルキル）） $_2$ の例として、 $-CH_2-O-P-(OH)_2$ 及び $-CH_2-O-P-(OCH_3)_2$ が挙げられる。

20

30

40

【0111】

いくつかの実施形態では、 Z^2 及び Z^3 を含む 5 員環、並びに、任意選択的に、O、N

50

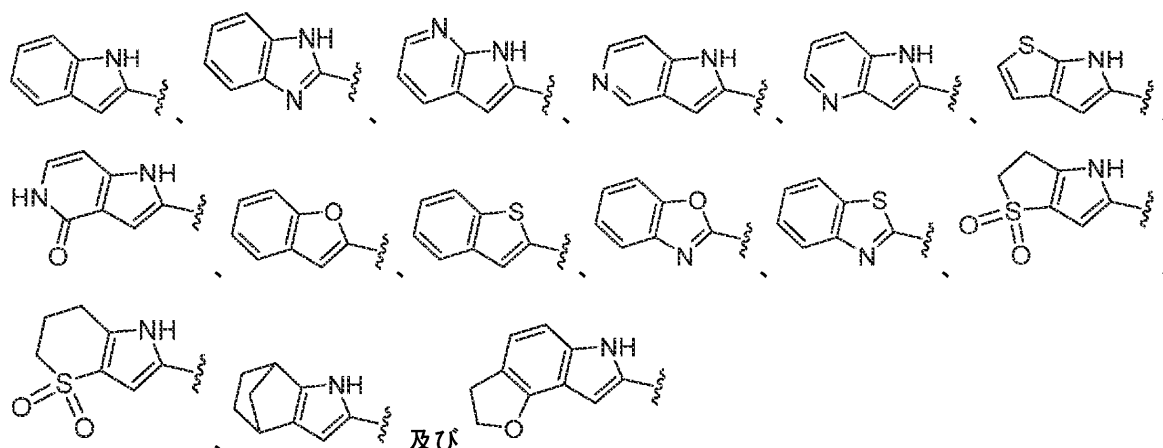
及び S から選択される 1 個又は 2 個の環ヘテロ原子を含有し得る 4 ～ 7 員飽和又は不飽和環又は環系に縮合された Z^2 及び Z^3 を含む 5 員環は、一置換、二置換、又は三置換であり得る。他の実施形態では、 Z^2 及び Z^3 を含む 5 員環、並びに、任意選択的に、O、N 及び S から選択される 1 個又は 2 個の環ヘテロ原子を含有し得る 4 ～ 7 員飽和又は不飽和環又は環系に縮合された Z^2 及び Z^3 を含む 5 員環は、非置換であり得る。様々な飽和及び不飽和環又は環系は、本明細書に記載される。本段落で称される環及び／又は環系上に存在し得る可能性がある置換基は、重水素、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ及びブromo）、シアノ、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル（メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル（分枝鎖及び直鎖）及びヘキシル（分枝鎖及び直鎖）を含む）、非置換 $C_2 \sim 6$ アルケニル、非置換 $C_2 \sim 6$ アルキニル、非置換又は置換 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル（例えば、非置換又は置換単環式 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルを含む）、非置換又は置換フェニル、非置換又は置換 5 又は 6 員単環式ヘテロアリール（例えば、5 又は 6 員窒素含有単環式ヘテロアリール、ピラゾール及びピリジンを含有）、非置換 $C_1 \sim 4$ アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ及び *tert*-ブトキシ）、非置換又は置換 $C_3 \sim 6$ シクロアルコキシ（例えば、非置換又は置換単環式 $C_3 \sim 6$ シクロアルコキシ、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペントキシ及びシクロヘキソキシを含む）、非置換又は置換フェノキシ、非置換又は置換ベンジルオキシ、非置換 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル（ $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-C(CH_3)F_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH(CH_3)F$ 、 $-CH_2CF_3$ 及び $-CH_2Cl$ を含む）、非置換 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ（例えば、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 及び $-OCH_2Cl$ ）、非置換又は置換アシル（例えば、 $-C(=O)H$ 及び $-C(=O)$ （非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル））、非置換又は置換 C -カルボキシ（例えば、 $-C(=O)OH$ 及び $-C(=O)-O-$ （非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル））、非置換スルフェニル（例えば、 $-S$ （非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル））、非置換スルホニル（例えば、 $-S(=O)_2$ （非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル））、 $-NH$ （非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル）、 $-O-S(=O)_2$ （非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル）、 $-($ （非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル） $-O-P-(OH)_2$ 、及び $-($ （非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル） $-O-P-(O$ （非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル） $)_2$ から独立して選択されてよい。 $-($ （非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル） $-O-P-(OH)_2$ 及び $-($ （非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル） $-O-P-(O$ （非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル） $)_2$ の例として、 $-CH_2-O-P-(OH)_2$ 及び $-CH_2-O-P-(OCH_3)_2$ が挙げられる。

【0112】

Z^2 及び Z^3 を含む 5 員環、並びに、任意選択的に、O、N 及び S から選択される 1 個又は 2 個の環ヘテロ原子を含有し得る 4 ～ 7 員飽和又は不飽和環又は環系由来の例示的な縮合環として、任意に置換された 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール、任意に置換されたインドリル、任意に置換されたベンゾフラン、任意に置換されたベンゾ [b] チオフェン、任意に置換されたベンゾイミダゾール、任意に置換されたベンゾ [d] オキサゾール、任意に置換されたベンゾ [d] チアゾール、任意に置換されたピロロ [2, 3-b] ピリジン、任意に置換されたピロロ [2, 3-c] ピリジン、任意に置換されたピロロ [3, 2-b] ピリジン、任意に置換されたピロロ [3, 2-c] ピリジン、任意に置換された 1, 5-ジヒドロ-4H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-4-オン、任意に置換された 6H-チエノ [2, 3-b] ピロール、任意に置換された 3, 4-ジヒドロ-2H-チエノ [3, 2-b] ピロール 1, 1-ジオキシド、任意に置換された 1, 5, 6, 7-テトラヒドロチオピラン o [3, 2-b] ピロール 4, 4-ジオキシド、任意に置換された 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-4, 7-メタノインドール、及び任意に置換された 3, 6-ジヒドロ-2H-フロ [2, 3-e] インドールが挙げられ、例えば、

【0113】

【化10】



10

であり、このとき、これらの部分の各々は、本明細書に記載されるように非置換又は置換であってよい。

【0114】

本明細書に提供されるとき、 R^3 は、非置換又は置換C-アミド ($C_1 \sim 4$ アルキル)、非置換又は置換単環式窒素含有ヘテロアリール ($C_1 \sim 4$ アルキル)、及び非置換又は置換単環式窒素含有ヘテロシクリル ($C_1 \sim 4$ アルキル) から選択される非水素置換基であってよい。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換C-アミド ($C_1 \sim 4$ アルキル) であってよい。他の実施形態では、 R^3 は、置換C-アミド ($C_1 \sim 4$ アルキル) であってよい。更に他の実施形態では、 R^3 は、非置換単環式窒素含有ヘテロアリール ($C_1 \sim 4$ アルキル) であってよい。なお更に他の実施形態では、 R^3 は、置換単環式窒素含有ヘテロアリール ($C_1 \sim 4$ アルキル) であってよい。環原子の数は、単環式窒素含有ヘテロアリール ($C_1 \sim 4$ アルキル) について変わり得る。例えば、非置換又は置換単環式窒素含有ヘテロアリール ($C_1 \sim 4$ アルキル) は、5員又は6員ヘテロアリール ($C_1 \sim 4$ アルキル) であってよい。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換単環式窒素含有ヘテロシクリル ($C_1 \sim 4$ アルキル) であってよい。他の実施形態では、 R^3 は、置換単環式窒素含有ヘテロシクリル ($C_1 \sim 4$ アルキル) であってよい。更に他の実施形態では、 R^3 は、非置換二環式窒素含有ヘテロアリール ($C_1 \sim 4$ アルキル) であってよい。なお更に他の実施形態では、 R^3 は、置換二環式窒素含有ヘテロアリール ($C_1 \sim 4$ アルキル) であってよい。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換二環式窒素含有ヘテロシクリル ($C_1 \sim 4$ アルキル) であってよい。他の実施形態では、 R^3 は、置換二環式窒素含有ヘテロシクリル ($C_1 \sim 4$ アルキル) であってよい。 R^3 が二環式窒素含有ヘテロアリール ($C_1 \sim 4$ アルキル) であるとき、二環式ヘテロアリールの2つの環は、縮合様式 (架橋様式を含む) で接続され得る。 R^3 が二環式窒素含有ヘテロシクリル ($C_1 \sim 4$ アルキル) であるとき、二環式ヘテロシクリルの2つの環は、縮合様式 (架橋様式を含む) 又はスピロ様式で接続され得る。

20

30

【0115】

単環式及び二環式窒素含有ヘテロアリール ($C_1 \sim 4$ アルキル)、並びに単環式及び二環式窒素含有ヘテロシクリル ($C_1 \sim 4$ アルキル) について、環原子の数は変化し得る。非限定例として、非置換又は置換5員単環式窒素含有ヘテロアリール ($C_1 \sim 4$ アルキル)、非置換又は置換6員単環式窒素含有ヘテロアリール ($C_1 \sim 4$ アルキル)、非置換又は置換5員単環式窒素含有ヘテロシクリル ($C_1 \sim 4$ アルキル)、6員単環式窒素含有ヘテロシクリル ($C_1 \sim 4$ アルキル)、非置換又は置換9員二環式窒素含有ヘテロアリール ($C_1 \sim 4$ アルキル)、非置換又は置換10員二環式窒素含有ヘテロアリール ($C_1 \sim 4$ アルキル)、非置換又は置換9員二環式窒素含有ヘテロシクリル ($C_1 \sim 4$ アルキル)、及び10員二環式窒素含有ヘテロシクリル ($C_1 \sim 4$ アルキル) が挙げられる。好適な R^3 基の例として、以下のもの、すなわち、($C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ NC(=O)-CH₂-、($C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ NC(=O)-CH₂CH₂-、($C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ NC(=O)-CH₂CH₂

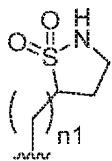
40

50

CH₂ー、ピロリジンー2ーオン (C₁~4アルキル)、ピペリジンー2ーオン (C₁~4アルキル)、アゼパンー2ーオン (C₁~4アルキル)、イミダゾリンー2ーオン (C₁~4アルキル)、テトラヒドロピリミジンー2ーオン (C₁~4アルキル)、1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾールー2ーオン (C₁~4アルキル)、イミダゾール (C₁~4アルキル)、ピラゾール (C₁~4アルキル)、

【0116】

【化11】

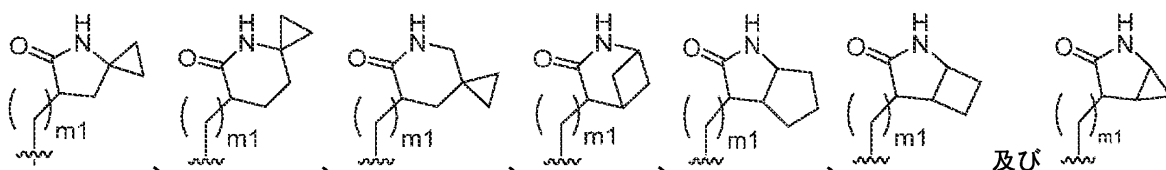


10

(式中、n1は、1、2、3、又は4であり得る)、

【0117】

【化12】



20

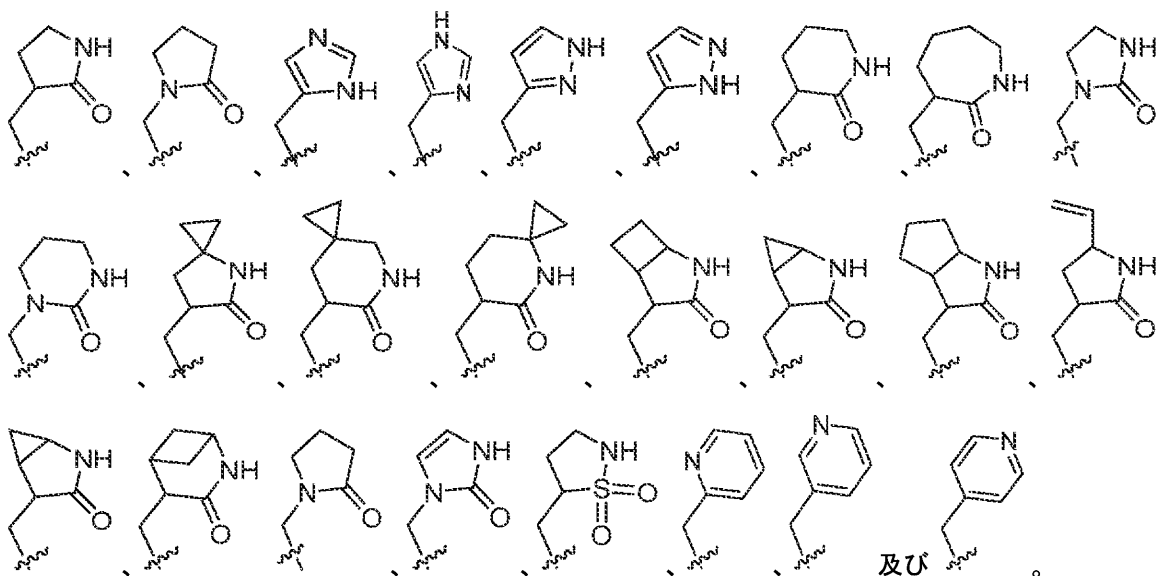
(式中、各m1は、独立して、1、2、3又は4であり得る) (上記の置換又は非置換物を含む) が挙げられる。本明細書に提供されるR³基は、「任意に置換された」ものについて列挙されたものから独立して選択される、1つ以上の部分で置換され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるR³基は、ハロゲン、ヒドロキシ、非置換C₁~4アルキル、非置換C₂~4アルケニル、非置換C₁~4アルコキシ、アミノ、ー(非置換C₁~4アルキル)ーOーPー(OH)₂ (例えば、ーCH₂ーOーPー(OH)₂)、及びー(非置換C₁~4アルキル)ーOーPー(O(非置換C₁~4アルキル))₂ (例えば、ーCH₂ーOーPー(OCH₃)₂) から選択される1つ以上の部分で置換され得る。

【0118】

R³部分の非限定例として、以下のものが挙げられる。

【0119】

【化13】



40

【0120】

50

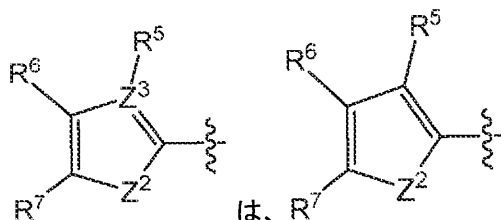
いくつかの実施形態では、 R^2 は、水素であってよい。他の実施形態では、 R^2 は、重水素であってよい。更に他の実施形態では、 R^2 は、ハロゲン（例えば、フルオロ又はクロロ）であってよい。

【0121】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換若しくは置換ケトアミドであってよく、 R^2 は、水素であってよく、 R^3 は、単環式窒素含有ヘテロシクリル（ $C_{1\sim4}$ アルキル）であってよく、環 A^1 は、非置換又は置換ピロリジンであってよく、このとき、ピロリジンは、任意に置換された単環式 $C_3\sim7$ シクロアルキル（例えば、任意に置換されたシクロペンチル、又は任意に置換されたシクロヘキシル）に接続されてよく、

【0122】

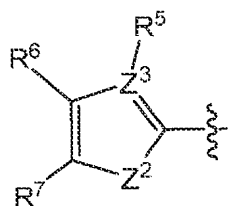
【化14】



であってよく、このとき、 R^6 及び R^7 は、 R^6 及び R^7 が結合している各炭素と一緒にあって、置換若しくは非置換フェニル環、又は置換若しくは非置換 5～6 員単環式ヘテロアリール環であってよい。他の実施形態では、 R^1 は、ヒドロキシ置換アシルであってよく（例えば、 R^1 は、 $-C(=O)CH_2OH$ であってよい）、 R^2 は、水素であってよく、 R^3 は、単環式窒素含有ヘテロシクリル（ $C_{1\sim4}$ アルキル）であってよく、環 A^1 は、非置換又は置換ピロリジンであってよく、このとき、ピロリジンは、任意に置換された単環式 $C_3\sim7$ シクロアルキル（例えば、任意に置換されたシクロペンチル、又は任意に置換されたシクロヘキシル）に接続されてよく、

【0123】

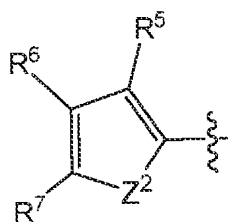
【化15】



は、

【0124】

【化16】

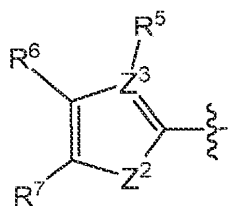


であってよく、このとき、 R^6 及び R^7 は、 R^6 及び R^7 が結合している各炭素と一緒にあって、置換若しくは非置換フェニル環、又は置換若しくは非置換 5～6 員単環式ヘテロアリール環であってよい。更に他の実施形態では、 R^1 は、 $-C(=O)CH_2-O-(P=O)(OR^{10})_2$ であってよく（例えば、 $-C(=O)CH_2-O-(P=O)(OH)_2$ ）、 R^2 は、水素であってよく、 R^3 は、単環式窒素含有ヘテロシクリル（

C₁～4 アルキル) であってよく、環 A¹ は、非置換又は置換ピロリジンであってよく、このとき、ピロリジンは、任意に置換された単環式 C₃～7 シクロアルキル (例えば、任意に置換されたシクロペンチル、又は任意に置換されたシクロヘキシル) に接続されてよく、

【0125】

【化17】

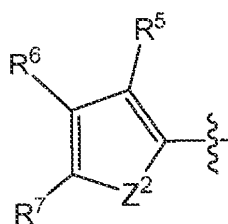


10

は、

【0126】

【化18】



20

であってよく、このとき、R⁶ 及び R⁷ は、R⁶ 及び R⁷ が結合している各炭素と一緒にあって、置換若しくは非置換フェニル環、又は置換若しくは非置換 5～6 員単環式ヘテロアリール環であってよい。

【0127】

いくつかの実施形態では、R¹ は、-C(=O)R^{y2} であってよく、R^{y2} は、本明細書に記載される部分であってよく (例えば、-C₁～4 アルキル(OH)-、例えば -CH₂OH)、R² は、水素であってよく、R³ は、

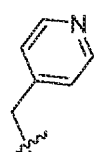
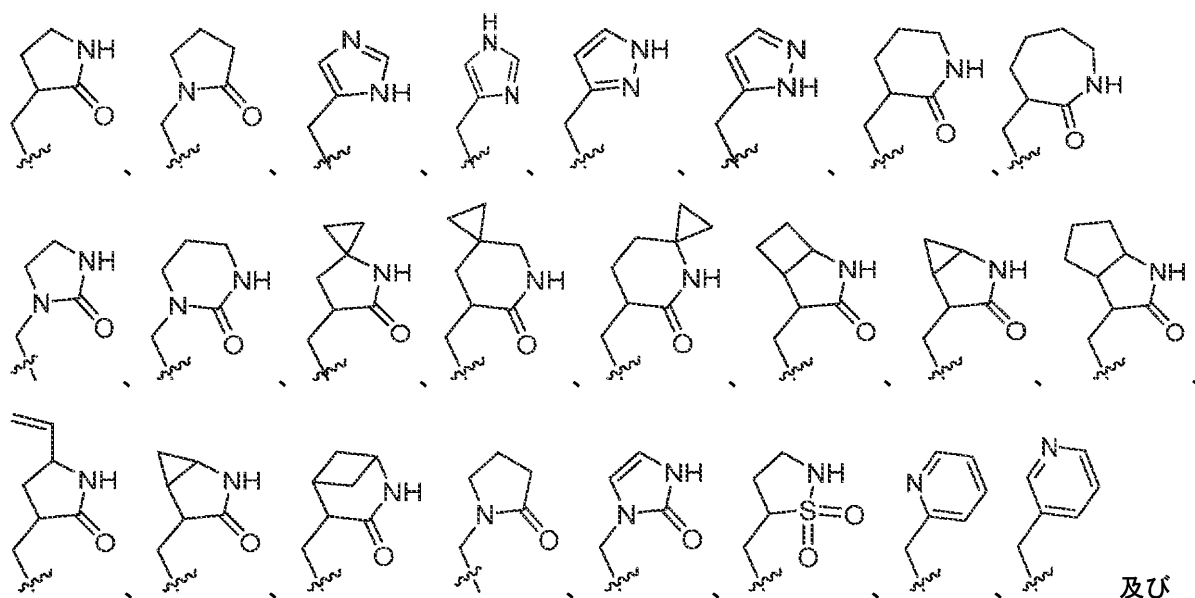
【0128】

30

40

50

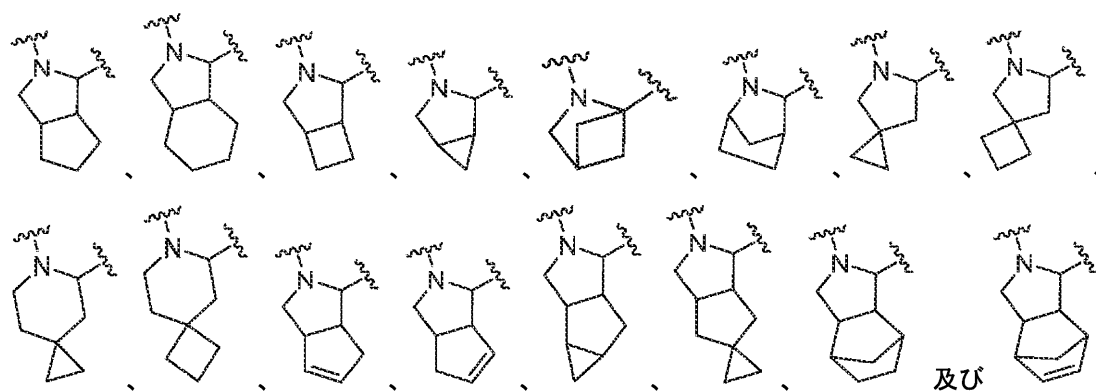
【化 1 9】



から選択されてよく、このとき、 R^3 は、本明細書に記載されるように非置換又は置換であってよく、環 A^1 は、

【 0 1 2 9 】

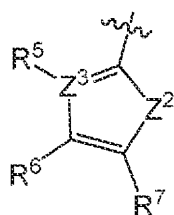
【化 2 0】



から選択されてよく、このとき、環 A^1 は、本明細書に記載されるように非置換又は置換であってよく（例えば、1又は2つのフルオロで置換）、

【 0 1 3 0 】

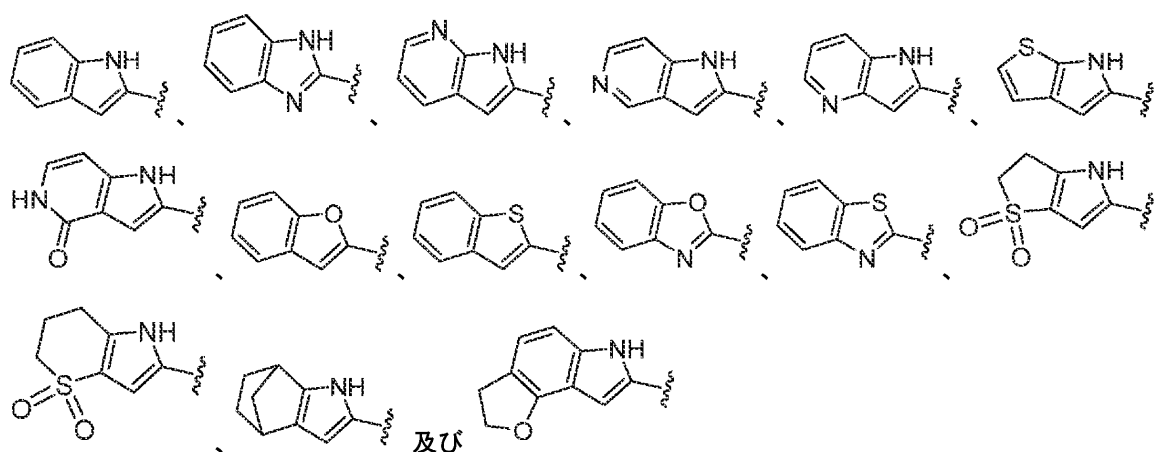
【化 2 1】



は、

【 0 1 3 1 】

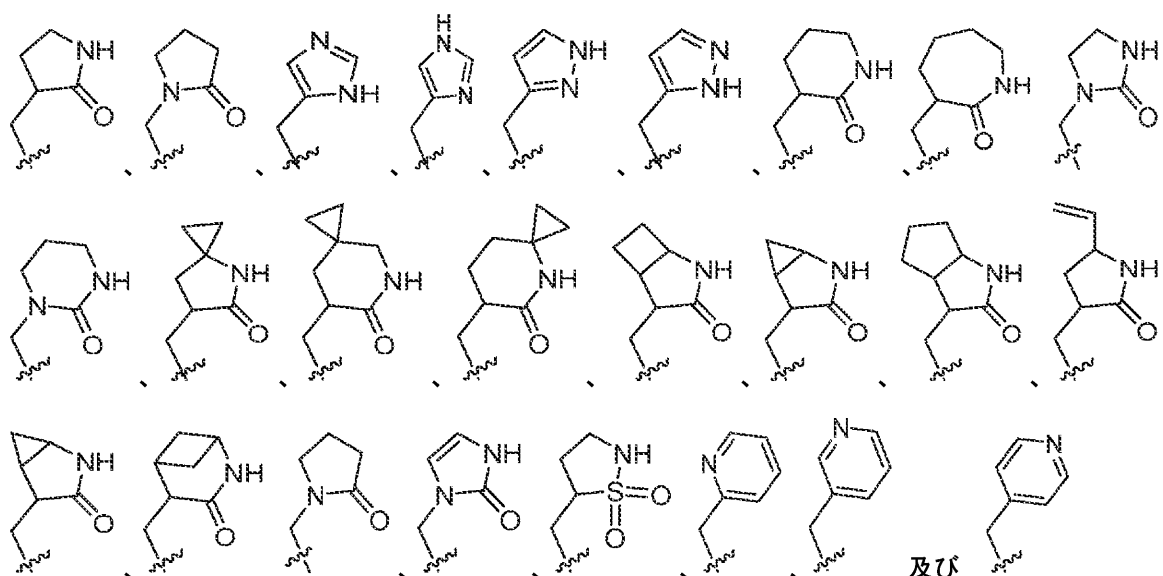
【化 2 2】



から選択されてよく、このときこれらの部分の各々は、本明細書に記載されるように非置換又は置換であってよい（例えば、ハロゲン、非置換 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-O-$ （非置換 $C_{1\sim 4}$ アルキル）及び非置換 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルから選択される置換基で 1、2、又は 3 回置換）。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-C(=O)-C(=O)NR^{Y1}R^{Z1}$ であってよく、 R^{Y1} は、H であってよく、 R^{Z1} は、本明細書に記載される R^{Z1} について提供された部分のいずれかであってよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-C(=O)-C(=O)NR^{Y1}R^{Z1}$ であってよく、 R^{Y1} は、H であってよく、 R^{Z1} は、単環式 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキルであってよく（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチル）、 R^2 は、水素であってよく、 R^3 は、

【 0 1 3 2 】

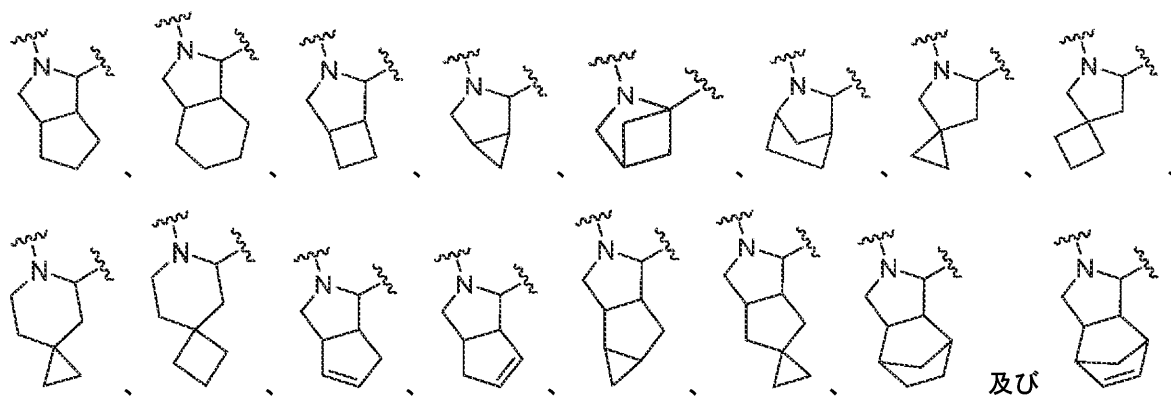
【化 2 3】



から選択されてよく、このとき、 R^3 は、本明細書に記載されるように非置換又は置換であってよく、環 A^1 は、

【 0 1 3 3 】

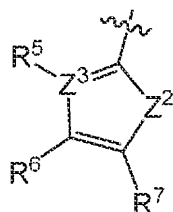
【化 2 4】



から選択されてよく、このとき、環 A^1 は、本明細書に記載されるように非置換又は置換であってよく（例えば、1又は2つのフルオロで置換）、

【0 1 3 4】

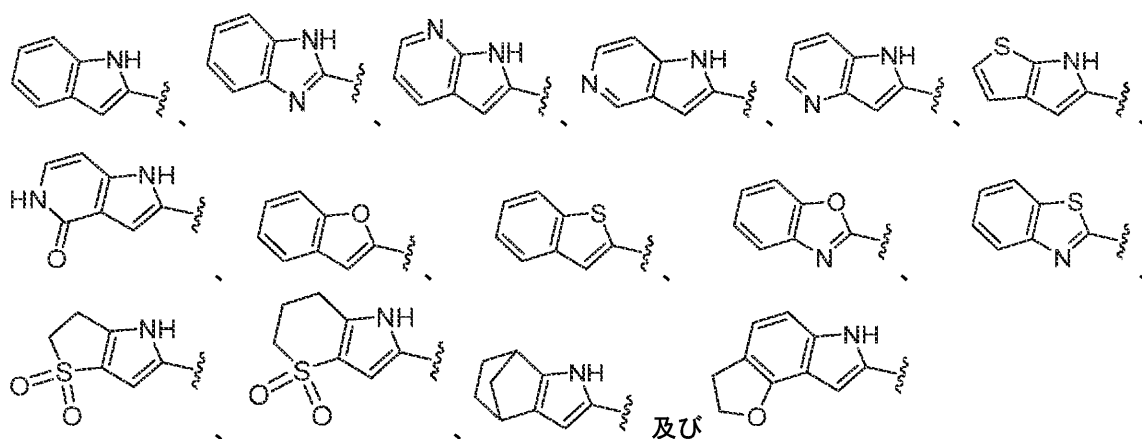
【化 2 5】



は、

【0 1 3 5】

【化 2 6】



から選択されてよく、このときこれらの部分の各々は、本明細書に記載されるように非置換又は置換であってよい（例えば、ハロゲン、非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-O-$ （非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル）及び非置換 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルから選択される置換基で1、2、又は3回置換）。

【0 1 3 6】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、 Z^1 が、 $-C(=O)-$ 又は $-CH(CF_3)-$ であってよく、 Z^2 が、O、S 又は NR^8 であってよく、このとき、 R^8 は、H 又は非置換 $C_1 \sim 4$ アルキルであってよく、 Z^3 が、C であってよく、環 A^1 が、非置換又は置換アゼチジン、非置換又は置換ピロリジン及び非置換又は置換ピペリジンから選択されてよく、このとき、アゼチジン、ピロリジン及びピペリジンは、重水素、ハロゲン、非置換又は置換 $C_1 \sim 4$ アルキル、非置換又は置換 $C_1 \sim 8$

40

50

アルコキシ、非置換又は置換 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、非置換又は置換アリール、非置換又は置換ヘテロアリール、及び非置換又は置換ヘテロシクリルから独立して選択される、1つ以上の R^x 基で任意に置換されていてよく、かつ、アゼチジン、ピロリジン及びピペリジンは、単環式 $C_4 \sim 7$ シクロアルキルに縮合様式又はスピロ様式で接続され得、ハロゲン及び非置換 $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択される、1つ以上の部分で任意に置換されてよく、 R^1 が、シアノ、非置換又は置換 $C_2 \sim 5$ アルキニル、非置換又は置換アシル、非置換又は置換ケトアミド、非置換又は置換 $-C(=O)-N-$ スルホンアミド、 $-CH(OH)-(S(=O)_2-O^-)$ 、及び $-CH(OH)-(P=O)(OR^9)_2$ から選択されてよく、式中、各 R^9 は、独立して、水素、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、非置換 $C_2 \sim 6$ アルケニル、非置換 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、非置換若しくは置換アリール、又は、非置換若しくは置換アリール ($C_1 \sim 4$ アルキル) であってよく、 R^2 が、水素、重水素、又はハロゲンであってよく、 R^3 が、非置換又は置換 C -アミド ($C_1 \sim 4$ アルキル)、非置換又は置換単環式窒素含有ヘテロアリール ($C_1 \sim 4$ アルキル)、非置換又は置換単環式窒素含有ヘテロシクリル ($C_1 \sim 4$ アルキル)、非置換又は置換二環式窒素含有ヘテロアリール ($C_1 \sim 4$ アルキル)、あるいは、非置換又は置換二環式窒素含有ヘテロシクリル ($C_1 \sim 4$ アルキル) であってよく、 R^4 が、水素、重水素、又はハロゲンであってよく、 R^5 が、水素、重水素、ハロゲン、及び非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルから選択されてよく、 R^6 及び R^7 が、水素、重水素、ハロゲン、及び非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択されてよく、あるいは、 R^6 及び R^7 は、 R^6 及び R^7 がそれぞれ結合している炭素と一緒にあって、任意選択的に、O、N 及び S から選択される1個又は2個のヘテロ原子を含有し得る4～7員飽和又は不飽和環を形成してよいものであり得る。

【0137】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、 Z^1 が、 $-C(=O)-$ 又は $-CH(CF_3)-$ であってよく、 Z^2 が、O、S 又は NR^8 であってよく、このとき、 R^8 は、H 又は非置換 $C_1 \sim 4$ アルキルであってよく、 Z^3 が、C であってよく、環 A^1 が、非置換又は置換アゼチジン、非置換又は置換ピロリジン及び非置換又は置換ピペリジンから選択されてよく、このとき、アゼチジン、ピロリジン及びピペリジンは、重水素、ハロゲン、非置換又は置換 $C_1 \sim 4$ アルキル、非置換又は置換 $C_2 \sim 4$ アルケニル、非置換又は置換 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、非置換又は置換 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、非置換又は置換アリール、非置換又は置換ヘテロアリール、非置換又は置換ヘテロシクリル、及び非置換 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルから独立して選択される、1つ以上の R^x 基で任意に置換されていてよく、かつ、アゼチジン、ピロリジン及びピペリジンは、単環式 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルに縮合様式又はスピロ様式で接続され得、ハロゲン及び非置換 $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択される、1つ以上の部分で任意に置換されていてよく、 R^1 が、シアノ、非置換又は置換 $C_2 \sim 5$ アルキニル、非置換又は置換アシル、非置換又は置換ケトアミド、非置換又は置換 $-C(=O)-N-$ スルホンアミド、 $-CH(OH)-(S(=O)_2-O^-)$ 、及び $-CH(OH)-(P=O)(OR^9)_2$ から選択されてよく、式中、各 R^9 は、独立して、水素、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、非置換 $C_2 \sim 6$ アルケニル、非置換 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、非置換若しくは置換アリール、又は、非置換若しくは置換アリール ($C_1 \sim 4$ アルキル) であってよく、 R^2 が、水素、重水素、又はハロゲンであってよく、 R^3 が、非置換又は置換 C -アミド ($C_1 \sim 4$ アルキル)、非置換又は置換単環式窒素含有ヘテロアリール ($C_1 \sim 4$ アルキル)、非置換又は置換単環式窒素含有ヘテロシクリル ($C_1 \sim 4$ アルキル)、非置換又は置換二環式窒素含有ヘテロアリール ($C_1 \sim 4$ アルキル)、あるいは、非置換又は置換二環式窒素含有ヘテロシクリル ($C_1 \sim 4$ アルキル) であってよく、 R^4 が、水素、重水素、又はハロゲンであってよく、 R^5 が、水素、重水素、ハロゲン、及び非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルから選択されてよく、 R^6 及び R^7 が、水素、重水素、ハロゲン、及び非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択されてよく、あるいは、 R^6 及び R^7 は、 R^6 及び R^7 がそれぞれ結合している炭素と一緒にあって、任意選択的に、O、N 及び S から選択される1個又は2個のヘテロ原子を含有し得る任意に置換された4～7員飽和又は不飽和環を形成してよいものであり得る。

【0138】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、 Z^1 が、 $-C(=O)-$ 又は $-CH(CF_3)-$ であってよく、 Z^2 が、O、S又は NR^8 であってよく、このとき、 R^8 は、H又は非置換 $C_1\sim 4$ アルキルであってよく、 Z^3 が、N（窒素）又はC（炭素）であってよく、 Z^3 がNであるとき、 R^5 はなく、環 A^1 が、非置換又は置換アゼチジン、非置換又は置換ピロリジン及び非置換又は置換ピペリジンから選択されてよく、このとき、アゼチジン、ピロリジン及びピペリジンは、重水素、ハロゲン、非置換又は置換 $C_1\sim 4$ アルキル、非置換又は置換 $C_2\sim 4$ アルケニル、非置換又は置換 $C_1\sim 8$ アルコキシ、非置換又は置換 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、非置換又は置換アリール、非置換又は置換ヘテロアリール、非置換又は置換ヘテロシクリル、及び非置換 $C_1\sim 4$ ハロアルキルから独立して選択される、1つ以上の R^x 基で任意に置換されていてよく、かつ、アゼチジン、ピロリジン及びピペリジンは、単環式 $C_3\sim 7$ シクロアルキルに縮合様式又はスピロ様式で接続され得、ハロゲン及び非置換 $C_1\sim 4$ アルキルから独立して選択される、1つ以上の部分で任意に置換されていてよく、 R^1 が、シアノ、非置換又は置換 $C_2\sim 5$ アルキニル、非置換又は置換アシル、非置換又は置換ケトアミド、非置換又は置換 $-C(=O)-N-$ スルホンアミド、 $-CH(OH)-(S(=O)_2-O^-)$ 、及び $-CH(OH)((P=O)(OR^9)_2)$ から選択されてよく、式中、各 R^9 は、独立して、水素、非置換 $C_1\sim 6$ アルキル、非置換 $C_2\sim 6$ アルケニル、非置換 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、非置換若しくは置換アリール、又は、非置換若しくは置換アリール（ $C_1\sim 4$ アルキル）であってよく、 R^2 が、水素、重水素、又はハロゲンであってよく、 R^3 が、非置換又は置換 C -アミド（ $C_1\sim 4$ アルキル）、非置換又は置換単環式窒素含有ヘテロアリール（ $C_1\sim 4$ アルキル）、非置換又は置換単環式窒素含有ヘテロシクリル（ $C_1\sim 4$ アルキル）、非置換又は置換二環式窒素含有ヘテロアリール（ $C_1\sim 4$ アルキル）、あるいは、非置換又は置換二環式窒素含有ヘテロシクリル（ $C_1\sim 4$ アルキル）であってよく、 R^4 が、水素、重水素、又はハロゲンであってよく、 R^5 が、水素、重水素、ハロゲン、及び非置換 $C_1\sim 6$ アルキルから選択されてよく、 R^6 及び R^7 が、水素、重水素、ハロゲン、及び非置換 $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択されてよく、あるいは、 R^6 及び R^7 は、 R^6 及び R^7 がそれぞれ結合している炭素と一緒にあって、任意選択的に、O、N及びSから選択される1個又は2個のヘテロ原子を含有し得る任意に置換された4～7員飽和又は不飽和環を形成してよいものであり得る。

【0139】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、 Z^1 が、 $-C(=O)-$ 又は $-CH(CF_3)-$ であってよく、 Z^2 が、O、S又は NR^8 であってよく、このとき、 R^8 は、H又は非置換 $C_1\sim 4$ アルキルであってよく、 Z^3 が、N又はCであってよく、 Z^3 がNであるとき、 R^5 はなく、環 A^1 が、非置換又は置換アゼチジン、非置換又は置換ピロリジン及び非置換又は置換ピペリジンから選択されてよく、このとき、アゼチジン、ピロリジン及びピペリジンは、重水素、ハロゲン、非置換又は置換 $C_1\sim 4$ アルキル、非置換又は置換 $C_2\sim 4$ アルケニル、非置換又は置換 $C_1\sim 8$ アルコキシ、非置換又は置換 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、非置換又は置換アリール、非置換又は置換ヘテロアリール、非置換又は置換ヘテロシクリル、及び非置換 $C_1\sim 4$ ハロアルキルから独立して選択される、1つ以上の R^x 基で任意に置換されていてよく、かつ、アゼチジン、ピロリジン及びピペリジンは、単環式 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、単環式 $C_3\sim 7$ シクロアルケニル、及びフェニルから選択される、環状部分に接続されてよく、このとき、環状部分は、アゼチジン、ピロリジン及びピペリジンに縮合様式又はスピロ様式で接続され、ハロゲン、非置換 $C_1\sim 4$ アルキル、及び非置換 $C_2\sim 4$ アルケニルからなる群から独立して選択される、1つ以上の部分で任意に置換されていてよく、 R^1 が、シアノ、非置換又は置換 $C_2\sim 5$ アルキニル、非置換又は置換アシル、非置換又は置換ケトアミド、非置換又は置換 $-C(=O)-N-$ スルホンアミド、 $-CH(OH)-(S(=O)_2-O^-)$ 、 $-CH(OH)((P=O)(OR^9)_2)$ 、及び $-C(=O)CH_2-O-((P=O)(OR^{10})_2)$ から選択されてよく、式中、各 R^9 及び R^{10} は、独立して、水素、非置換 $C_1\sim$

6 アルキル、非置換 $C_2 \sim 6$ アルケニル、非置換 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、非置換若しくは置換アリール、又は、非置換若しくは置換アリール ($C_1 \sim 4$ アルキル) であってよく、 R^2 が、水素、重水素、又はハロゲンであってよく、 R^3 が、非置換又は置換 C - アミド ($C_1 \sim 4$ アルキル)、非置換又は置換単環式窒素含有ヘテロアリール ($C_1 \sim 4$ アルキル)、非置換又は置換単環式窒素含有ヘテロシクリル ($C_1 \sim 4$ アルキル)、非置換又は置換二環式窒素含有ヘテロアリール ($C_1 \sim 4$ アルキル)、あるいは、非置換又は置換二環式窒素含有ヘテロシクリル ($C_1 \sim 4$ アルキル) であってよく、 R^4 が、水素、重水素、又はハロゲンであってよく、 R^5 が、水素、重水素、ハロゲン、及び非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルから選択されてよく、 R^6 及び R^7 が、水素、重水素、ハロゲン、及び非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択されてよく、あるいは、 R^6 及び R^7 は、 R^6 及び R^7 がそれぞれ結合している炭素と一緒に、任意選択的に、O、N 及び S から選択される 1 個又は 2 個の環ヘテロ原子を含有し得る任意に置換された 4 ～ 7 員飽和又は不飽和環を形成してよいものであり得る。

【0140】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、 Z^1 が、 $-C(=O)-$ 又は $-CH(CF_3)-$ であってよく、 Z^2 が、O、S 又は NR^8 であってよく、このとき、 R^8 は、H 又は非置換 $C_1 \sim 4$ アルキルであってよく、 Z^3 が、N 又は C であってよく、 Z^3 が N であるとき、 R^5 はなく、環 A^1 は、非置換又は置換アゼチジン、非置換又は置換ピロリジン及び非置換又は置換ピペリジンから選択されてよく、このとき、アゼチジン、ピロリジン及びピペリジンは、重水素、ハロゲン、非置換又は置換 $C_1 \sim 4$ アルキル、非置換又は置換 $C_2 \sim 4$ アルケニル、非置換又は置換 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、非置換又は置換 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、非置換又は置換アリール、非置換又は置換ヘテロアリール、非置換又は置換ヘテロシクリル、及び非置換 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルから独立して選択される、1 つ以上の R^x 基で任意に置換されていてよく、アゼチジン、ピロリジン及びピペリジンは、単環式 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、二環式 $C_5 \sim 9$ シクロアルキル、単環式 $C_3 \sim 7$ シクロアルケニル、二環式 $C_5 \sim 9$ シクロアルケニル、及びフェニルから選択される、環状部分に接続されてよく、このとき、環状部分は、アゼチジン、ピロリジン及びピペリジンに縮合様式又はスピロ様式で接続され、ハロゲン、非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル、非置換 $C_2 \sim 4$ アルケニル、及び非置換又は置換 $C_3 \sim 6$ 単環式シクロアルキルからなる群から独立して選択される、1 つ以上の部分で任意に置換されていてよく、 R^1 が、シアノ、非置換又は置換 $C_2 \sim 5$ アルキニル、非置換又は置換アシル、非置換又は置換ケトアミド、非置換又は置換 $-C(=O)-N-$ スルホンアミド、 $-CH(OH)-(S(=O)_2-O^-)$ 、 $-CH(OH)((P=O)(OR^9)_2)$ 、 $-C(=O)CH_2-O-((P=O)(OR^{10})_2)$ 、 $-C(=O)CH_2-O-C(R^{11A})_2-O-((P=O)(OR^{11B})_2)$ 、及び $-C(=O)CH_2-O-C(R^{12A})_2-O-C(=O)-OR^{12B}$ から選択されてよく、式中、各 R^9 、各 R^{10} 、各 R^{11B} 及び各 R^{12B} は、独立して、水素、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、非置換 $C_2 \sim 6$ アルケニル、非置換 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、非置換若しくは置換アリール、又は、非置換若しくは置換アリール ($C_1 \sim 4$ アルキル) であり、各 R^{11A} 及び各 R^{12A} が、独立して、水素、又は非置換 $C_1 \sim 4$ アルキルであってよく、 R^2 が、水素、重水素、又はハロゲンであってよく、 R^3 が、非置換又は置換 C - アミド ($C_1 \sim 4$ アルキル)、非置換又は置換単環式窒素含有ヘテロアリール ($C_1 \sim 4$ アルキル)、非置換又は置換単環式窒素含有ヘテロシクリル ($C_1 \sim 4$ アルキル)、非置換又は置換二環式窒素含有ヘテロアリール ($C_1 \sim 4$ アルキル)、あるいは、非置換又は置換二環式窒素含有ヘテロシクリル ($C_1 \sim 4$ アルキル) であってよく、 R^4 が、水素、重水素、又はハロゲンであってよく、 R^5 が、水素、重水素、ハロゲン、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び非置換 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルから選択されてよく、 R^6 及び R^7 が、水素、重水素、ハロゲン、非置換又は置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、非置換又は置換フェニル、非置換又は置換アシル、非置換又は置換 C - カルボキシ、及び非置換又は置換スルホニルから独立して選択されてよく、あるいは、 R^6 及び R^7 は、 R^6 及び R^7 がそれぞれ結合している炭素と一緒に、任意選択的に、O、N 及び S から選択される 1 個又は 2 個の環ヘテロ原

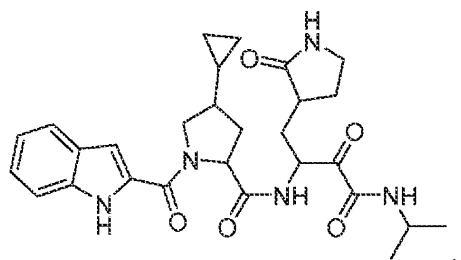
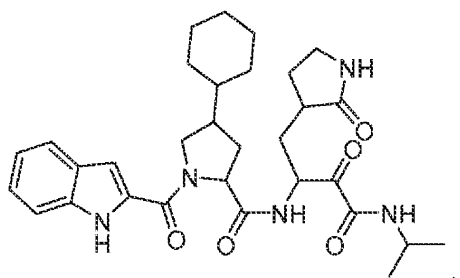
子を含有し得る任意に置換された4～9員飽和又は不飽和環又は環系を形成してよいものであり得る。

【0141】

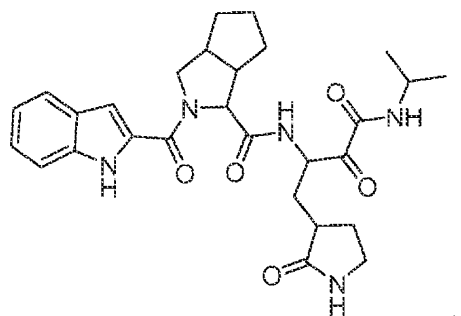
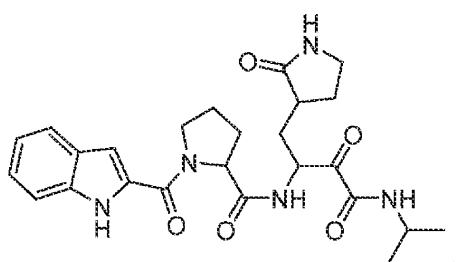
式(I)の化合物の例として、以下のものが挙げられる。

【0142】

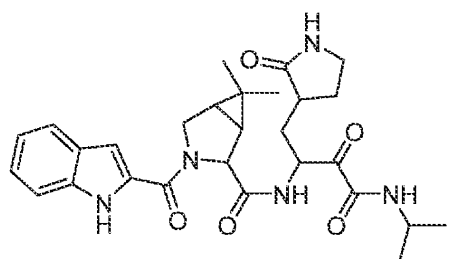
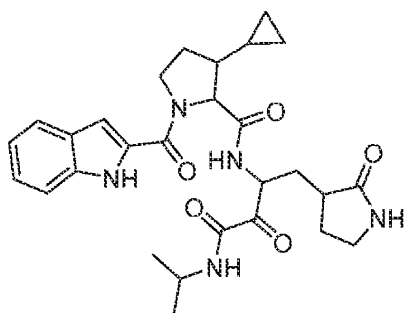
【化27】



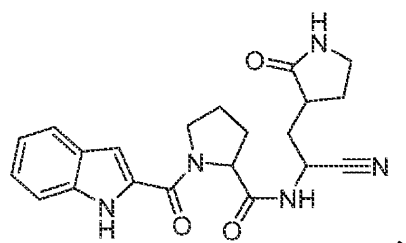
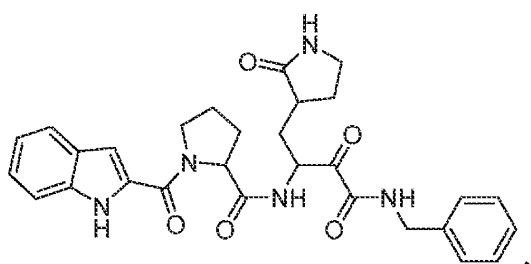
10



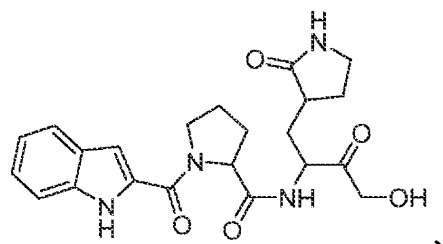
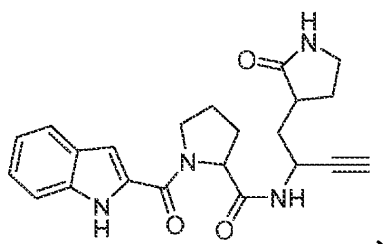
20



30



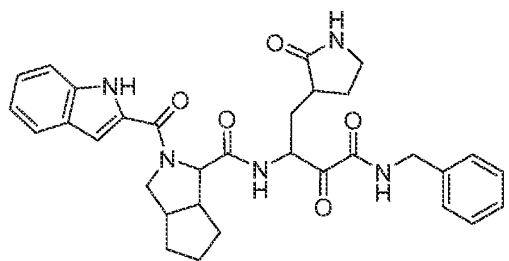
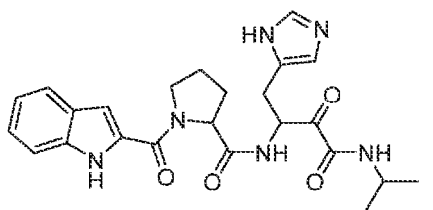
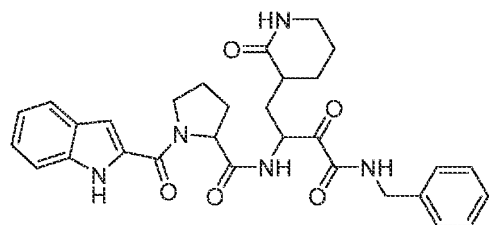
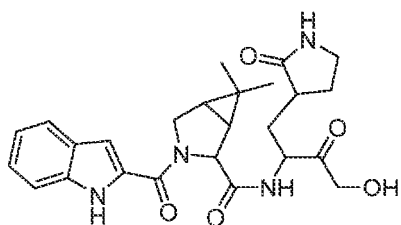
40



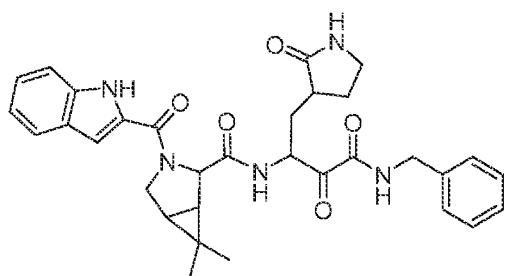
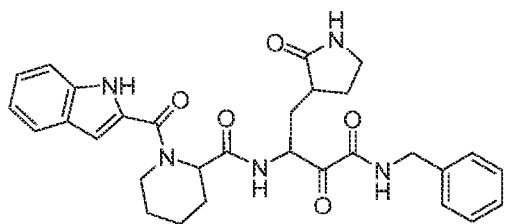
【0143】

50

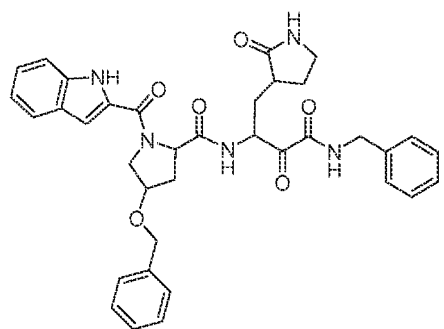
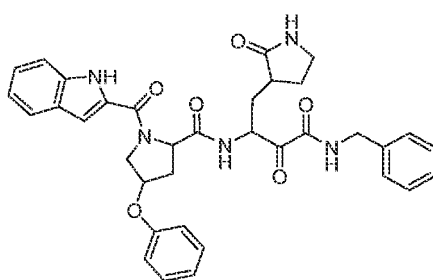
【化 2 8】



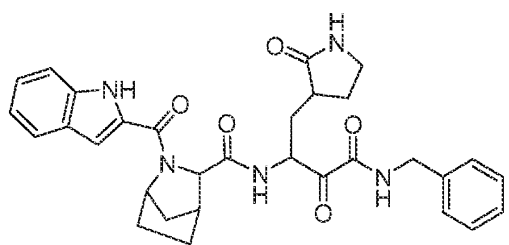
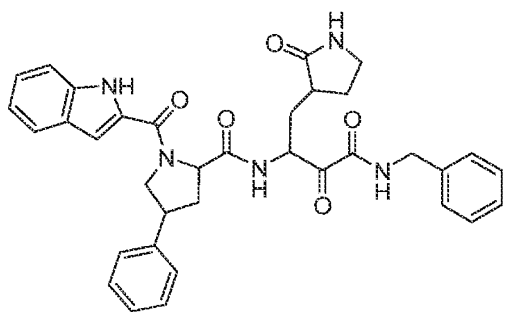
10



20



30

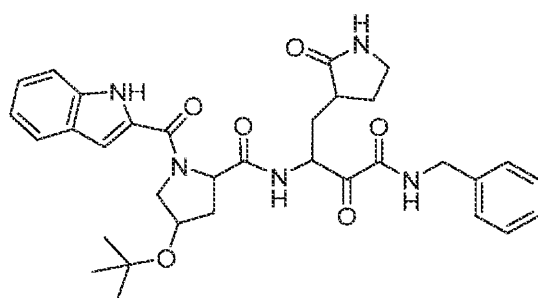
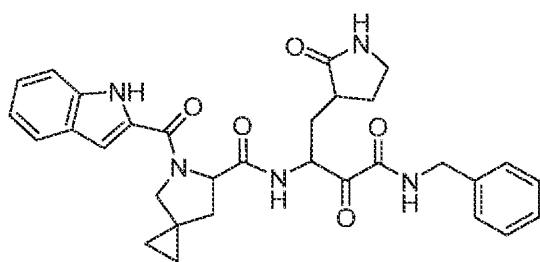


40

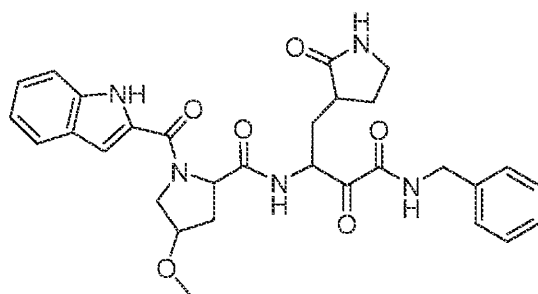
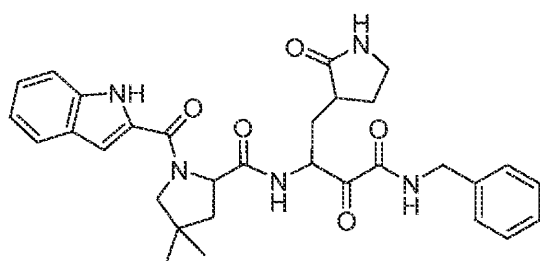
【 0 1 4 4】

50

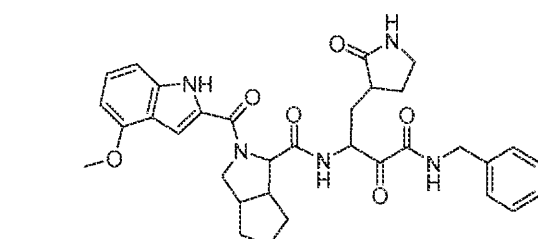
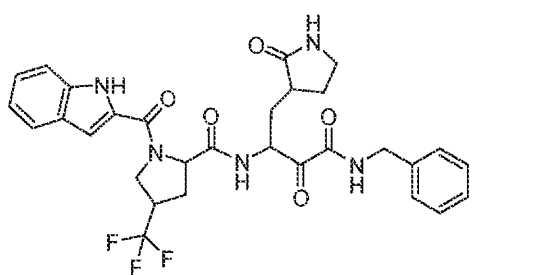
【化 2 9】



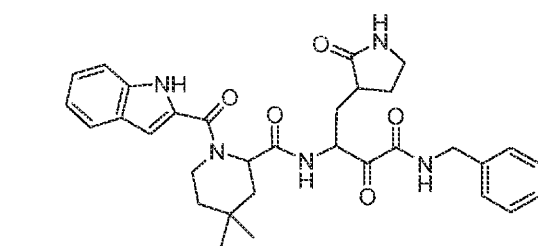
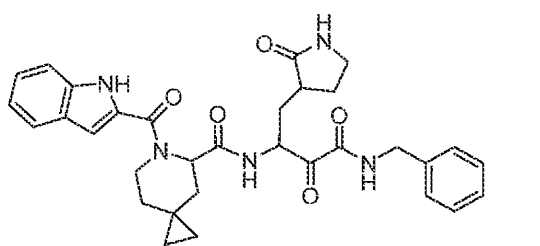
10



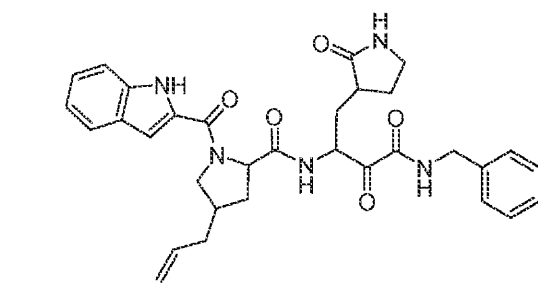
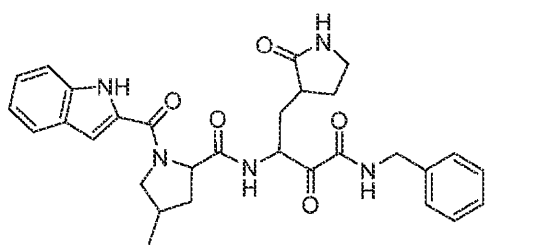
20



30



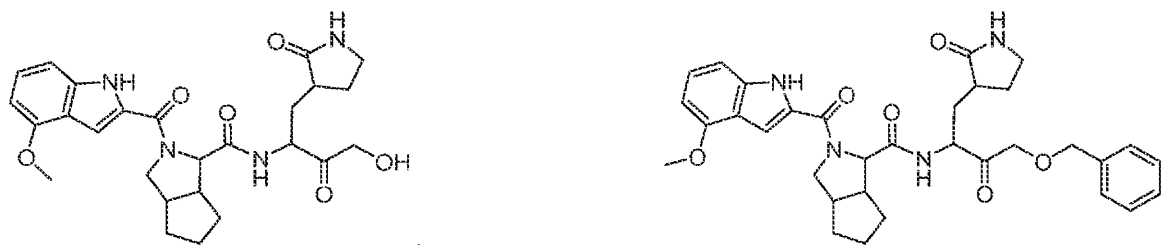
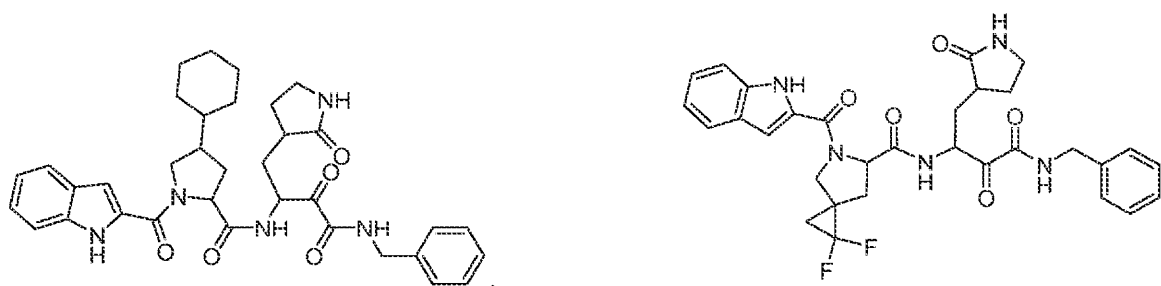
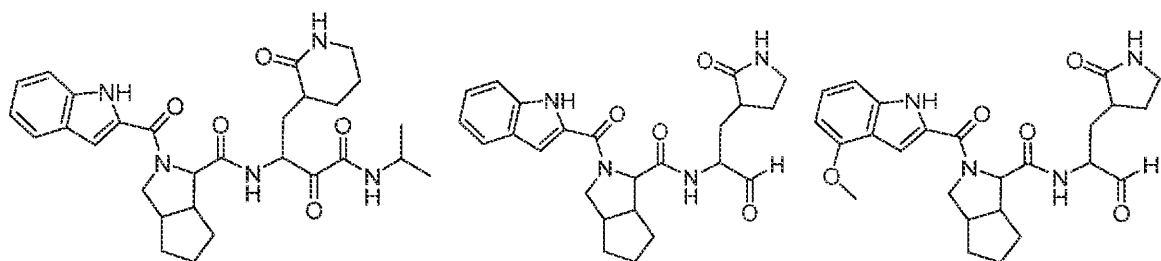
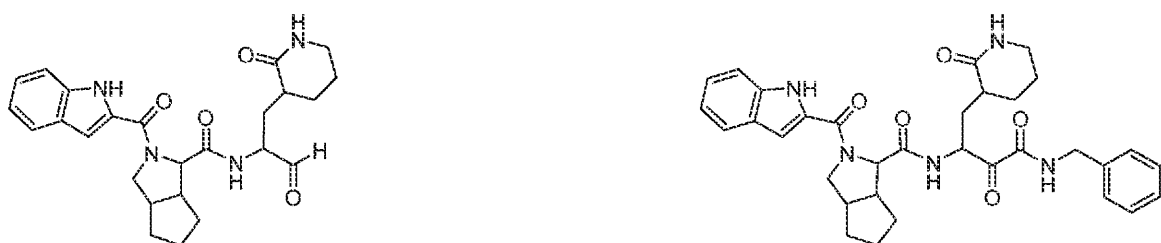
40



【 0 1 4 5】

50

【化 3 0】



【 0 1 4 6】

10

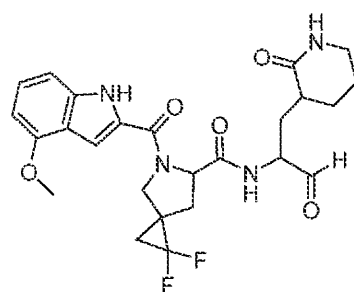
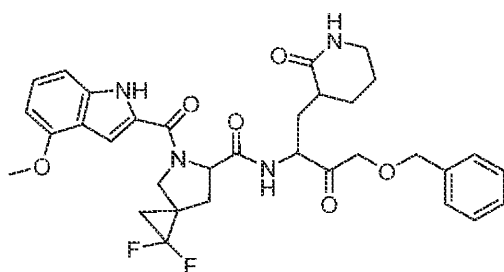
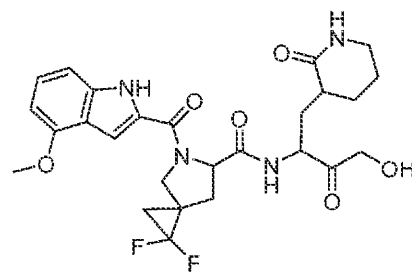
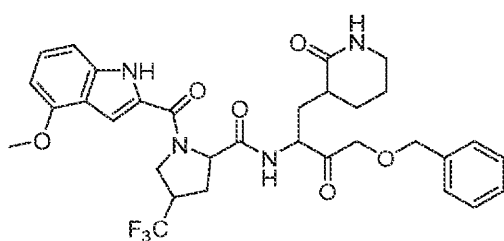
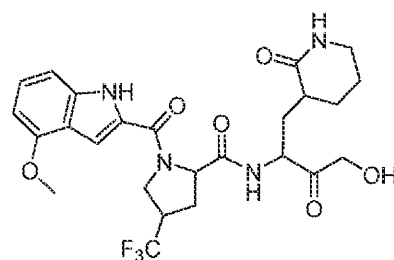
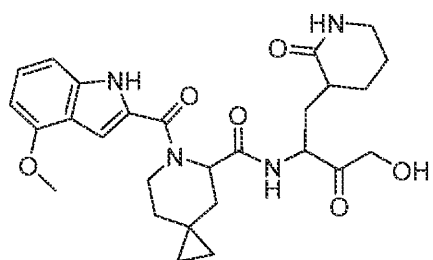
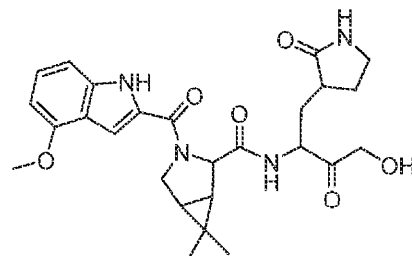
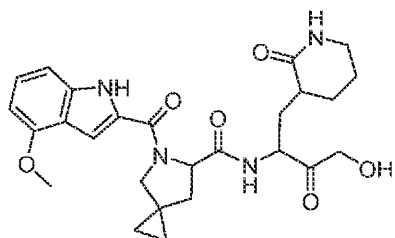
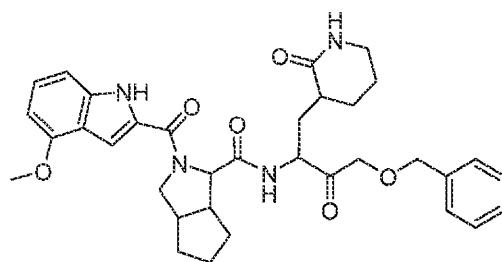
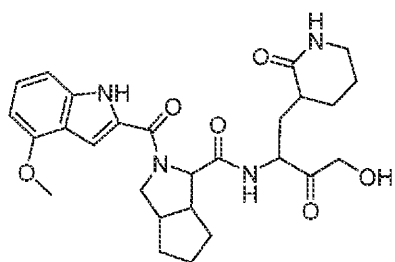
20

30

40

50

【化 3 1】



【 0 1 4 7 】

10

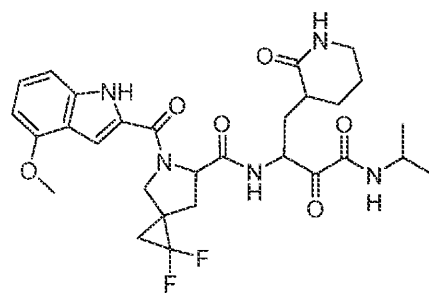
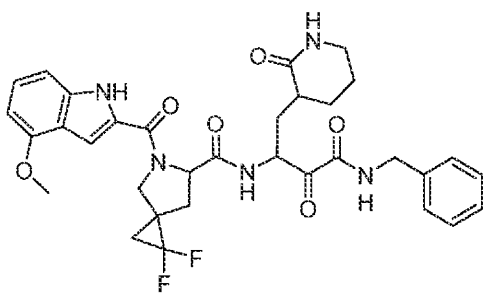
20

30

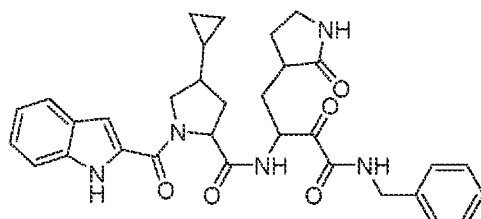
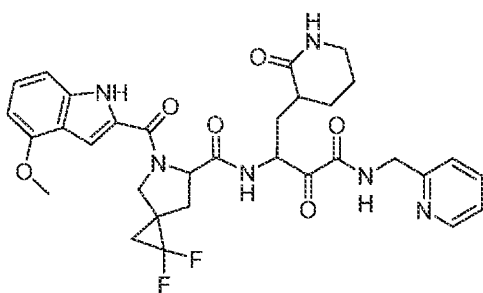
40

50

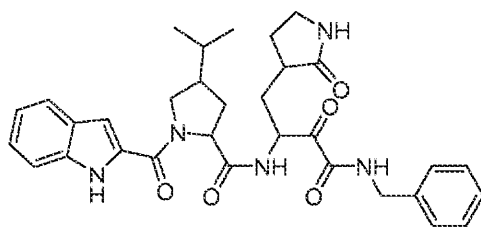
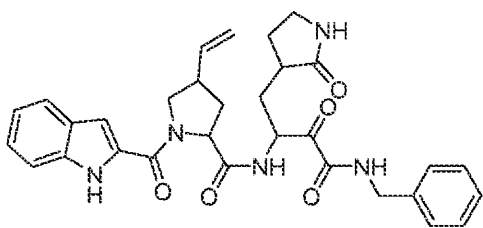
【化 3 2】



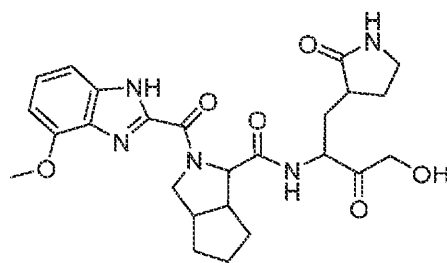
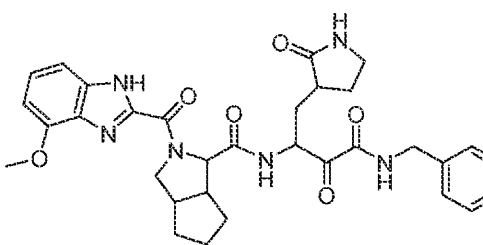
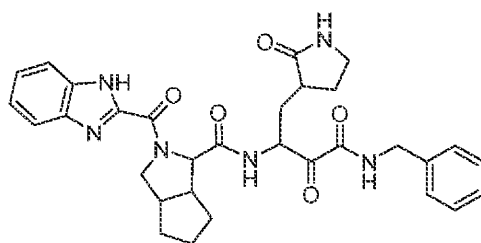
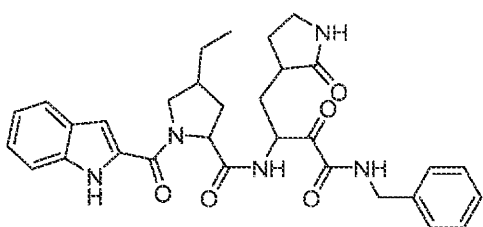
10



20



30

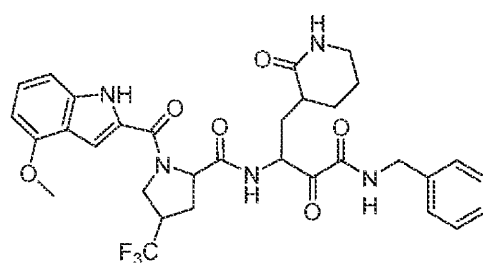
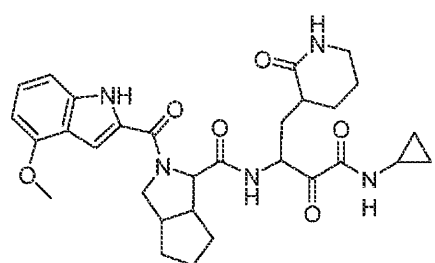
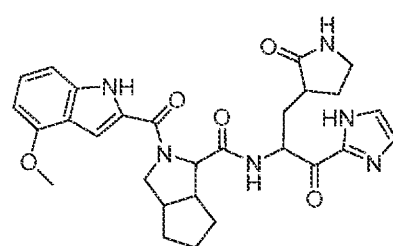
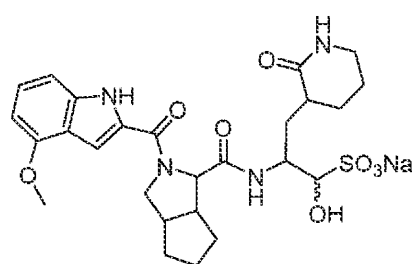
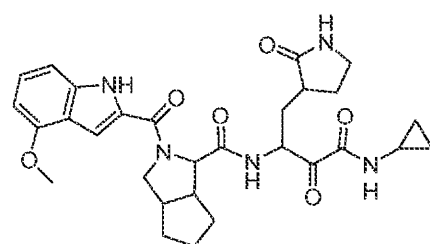
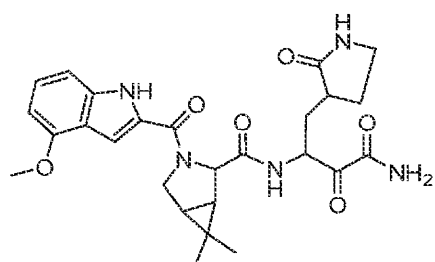
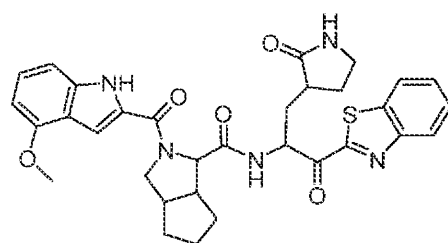
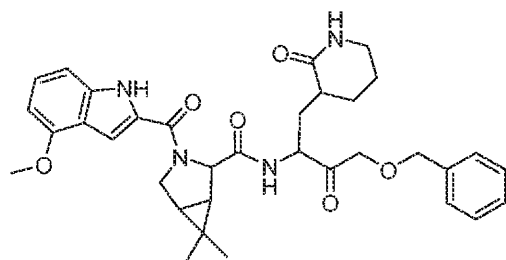
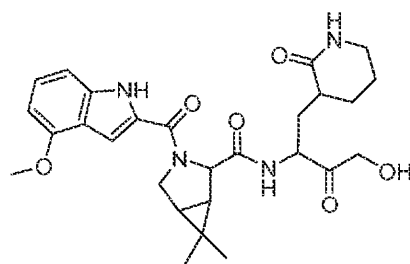
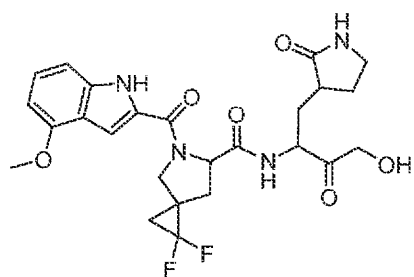


【 0 1 4 8 】

40

50

【化 3 3】



【 0 1 4 9 】

10

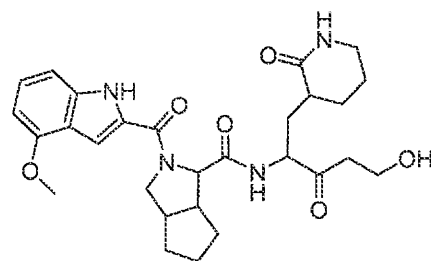
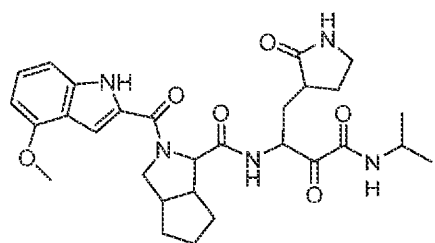
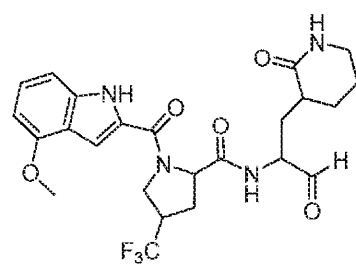
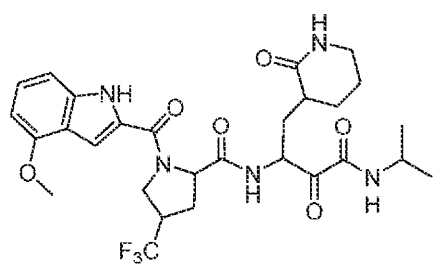
20

30

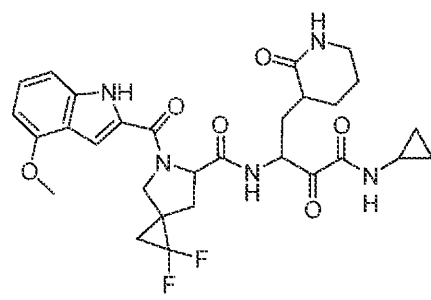
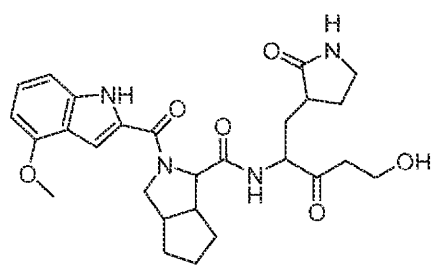
40

50

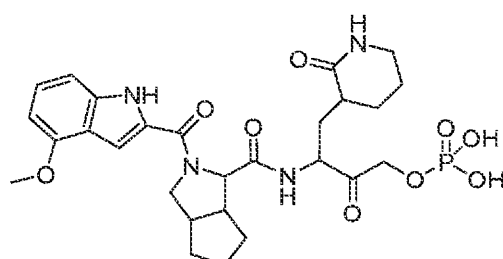
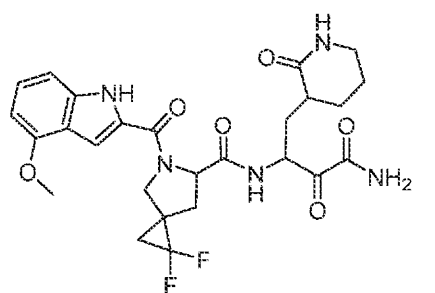
【化 3 4】



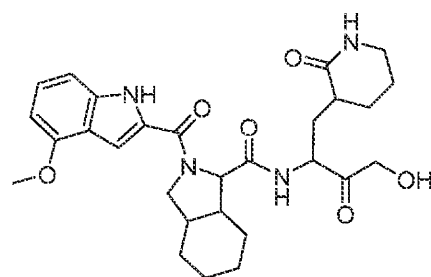
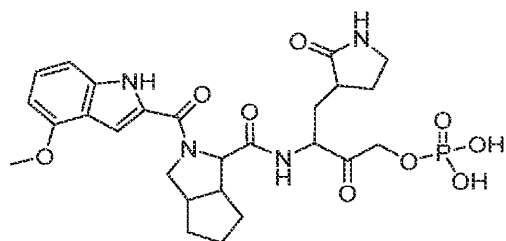
10



20



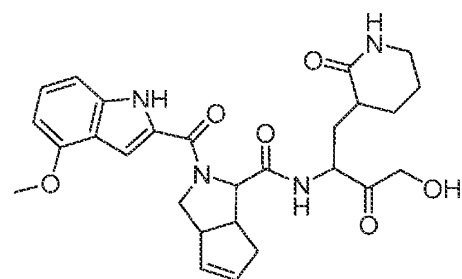
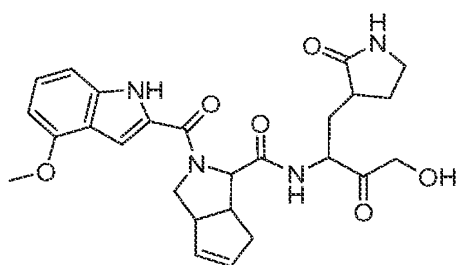
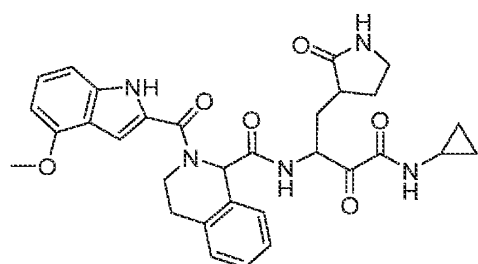
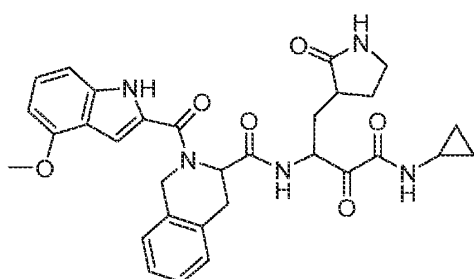
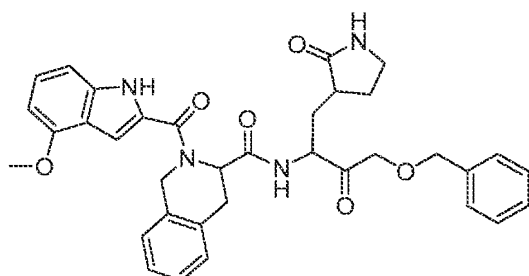
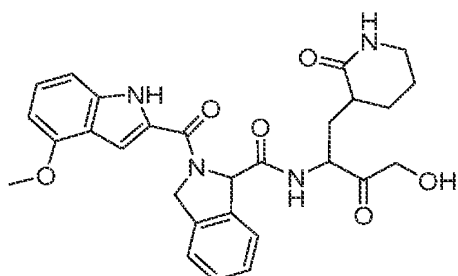
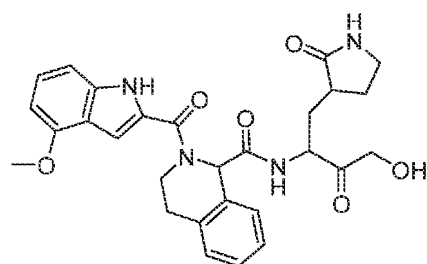
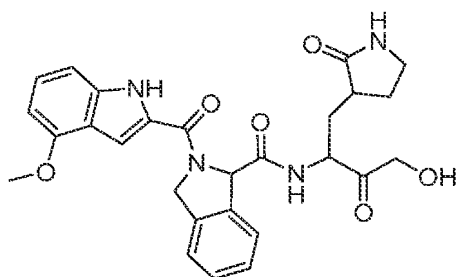
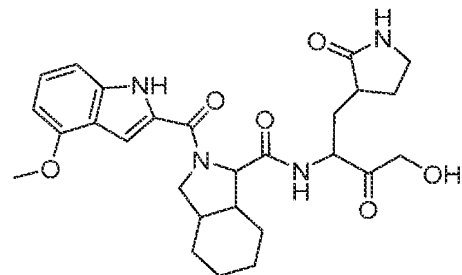
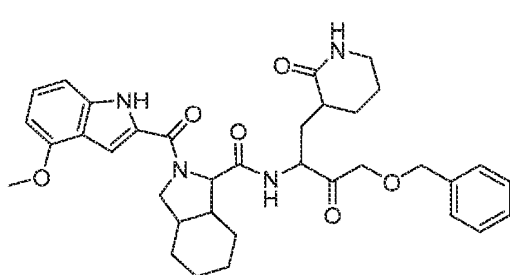
30



40

【 0 1 5 0 】

【化 3 5】



【 0 1 5 1】

10

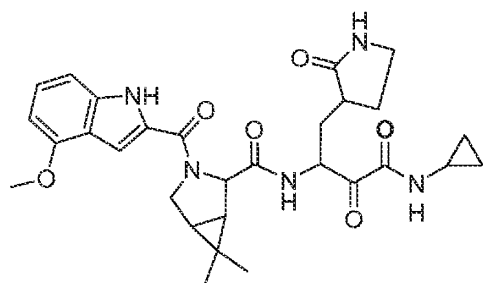
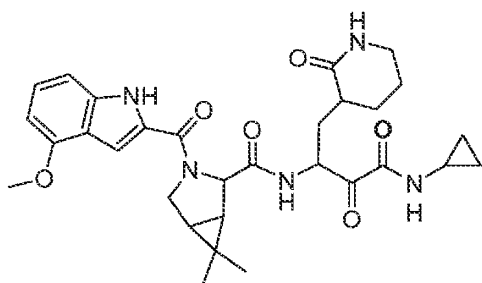
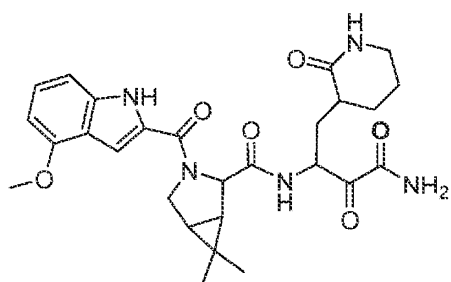
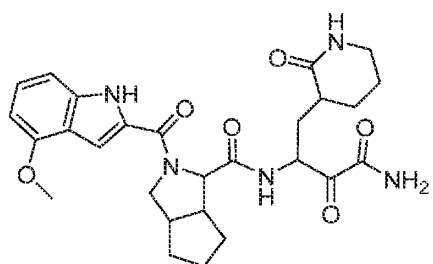
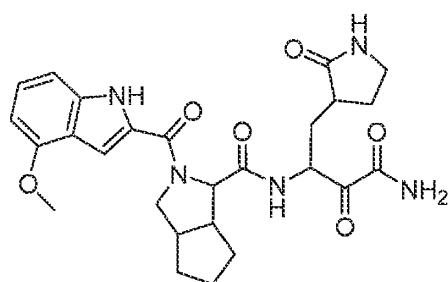
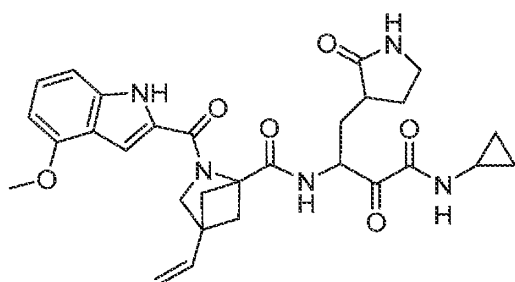
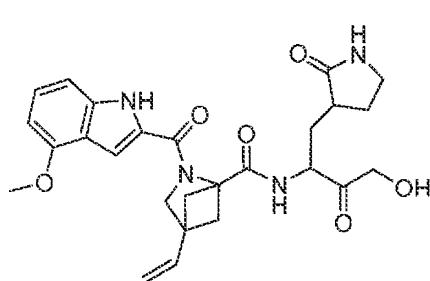
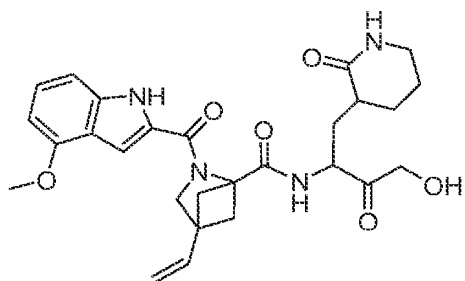
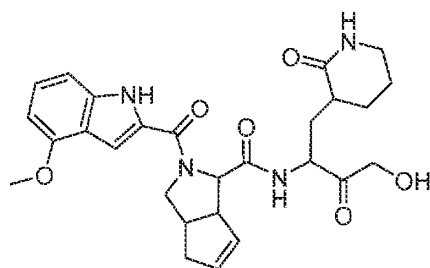
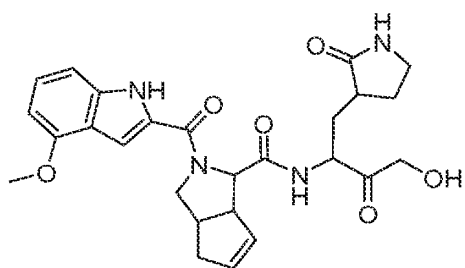
20

30

40

50

【化 3 6】



【 0 1 5 2 】

10

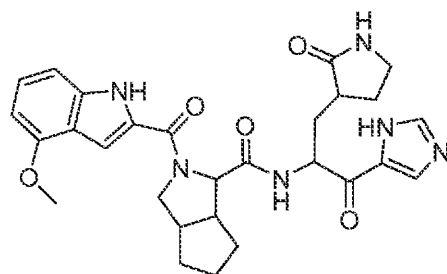
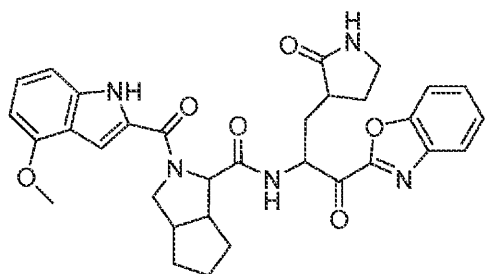
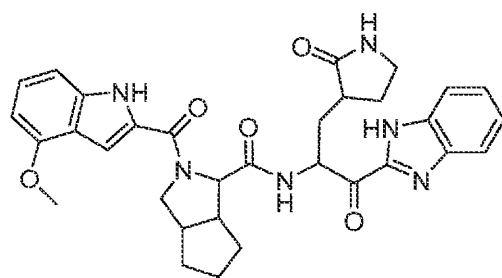
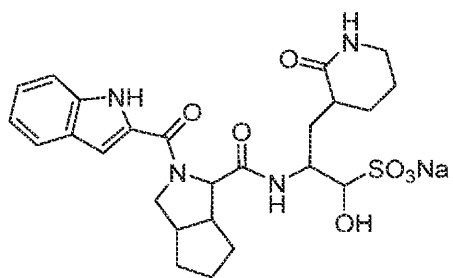
20

30

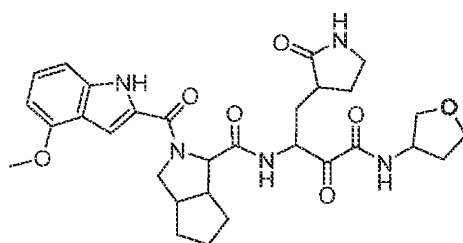
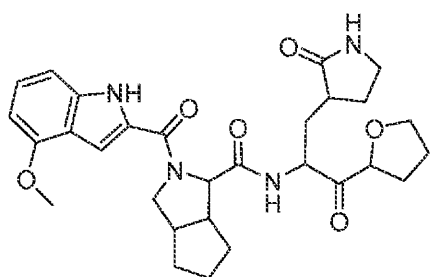
40

50

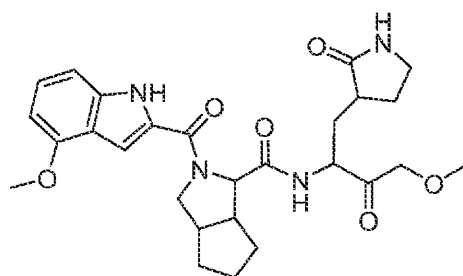
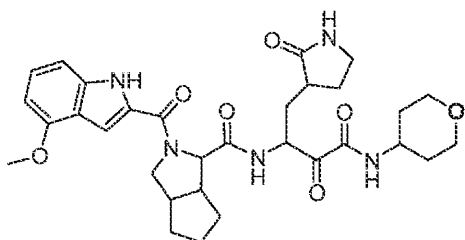
【化 3 7】



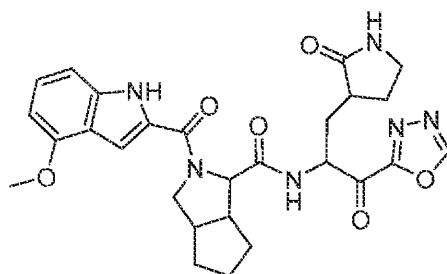
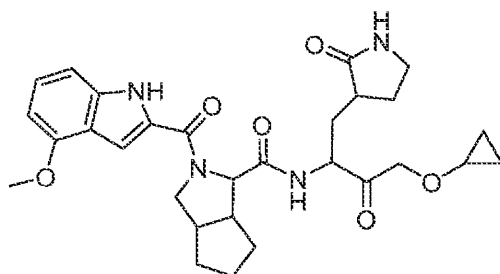
10



20



30

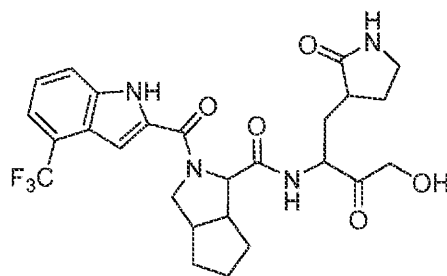
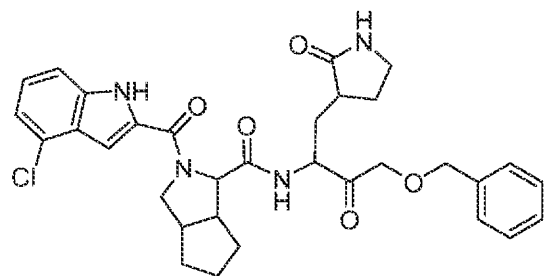
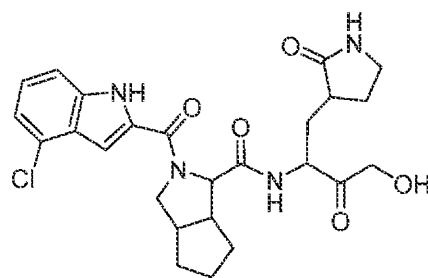
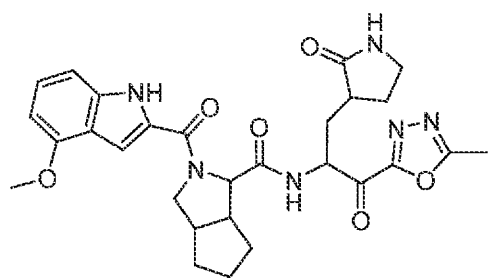


40

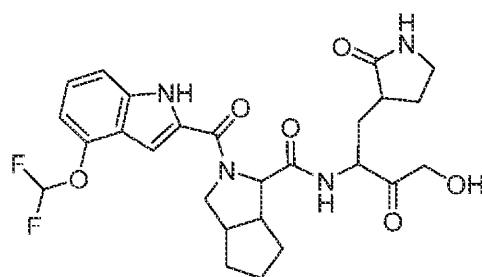
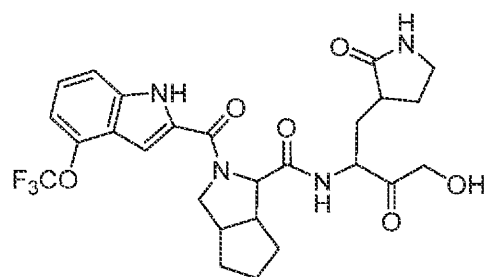
【 0 1 5 3 】

50

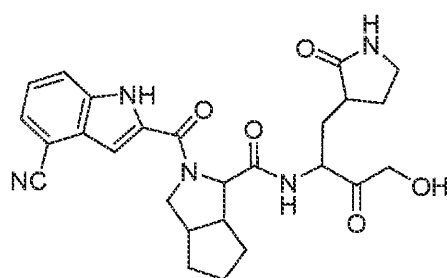
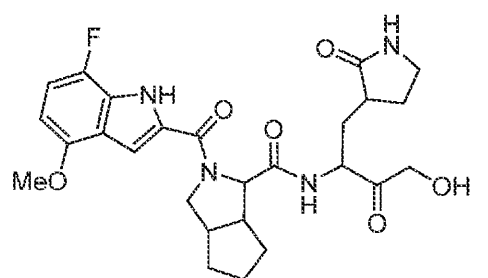
【化 3 8】



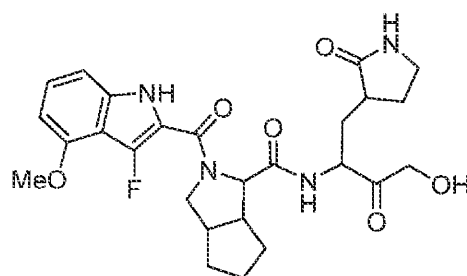
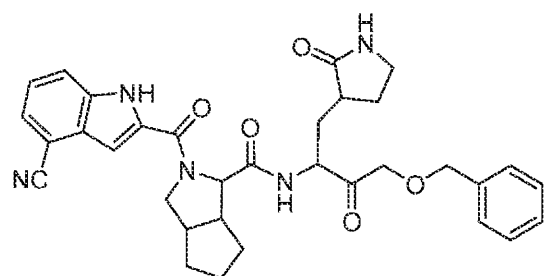
10



20



30

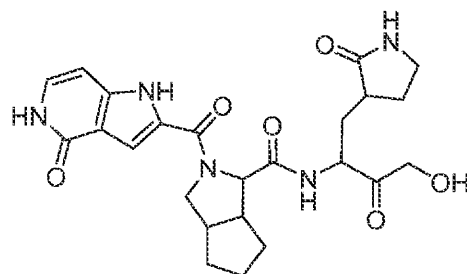
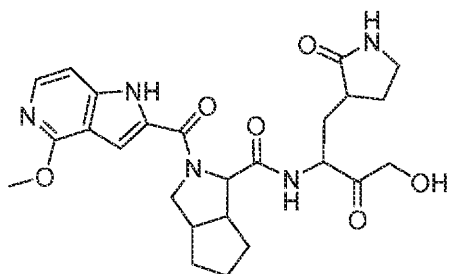
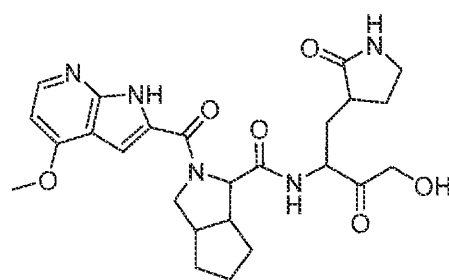
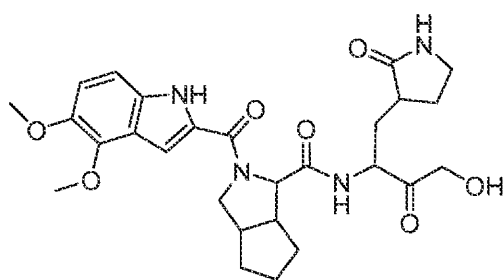


40

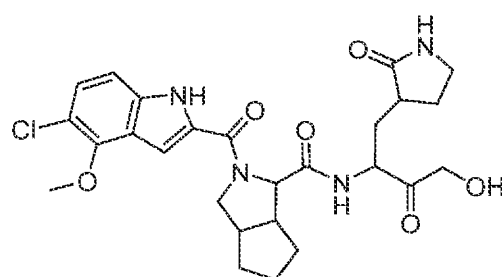
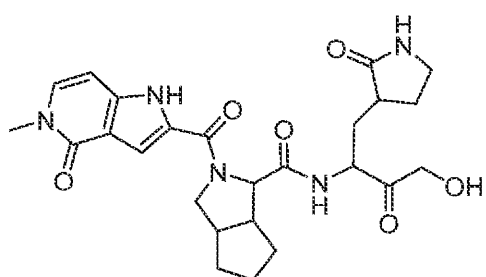
【 0 1 5 4】

50

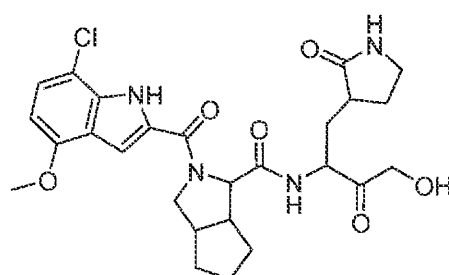
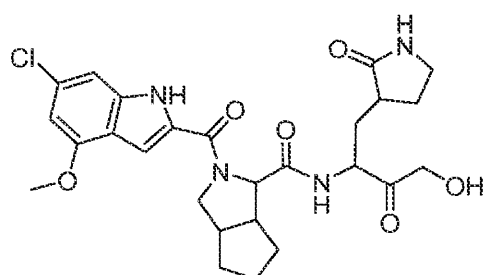
【化 3 9】



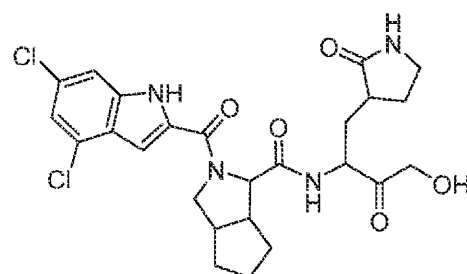
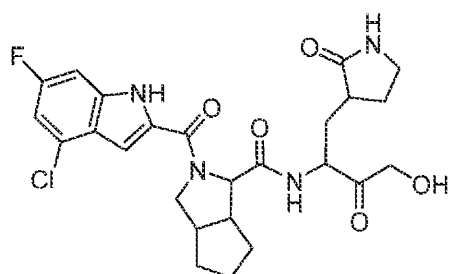
10



20



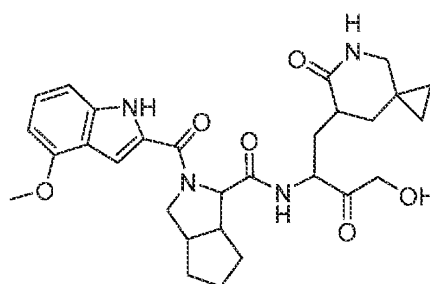
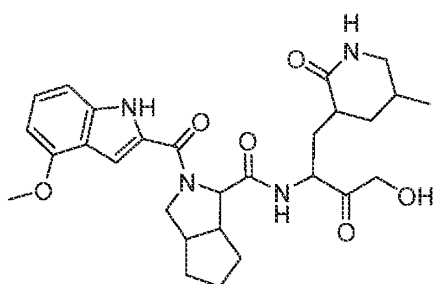
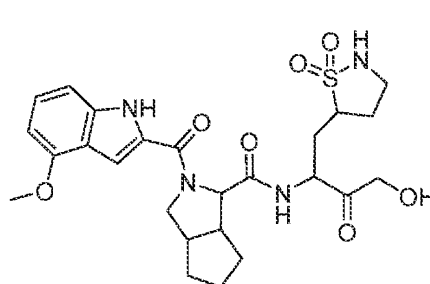
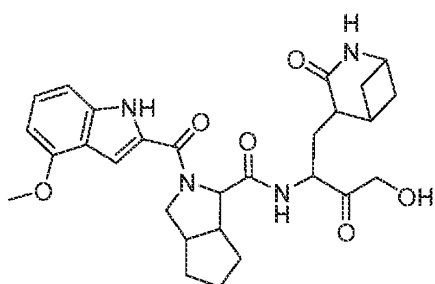
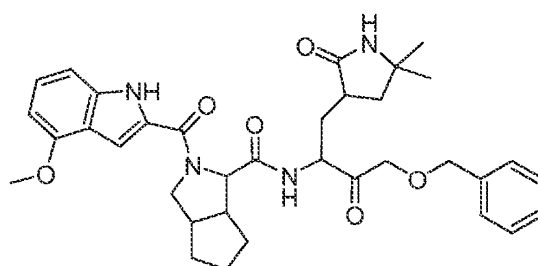
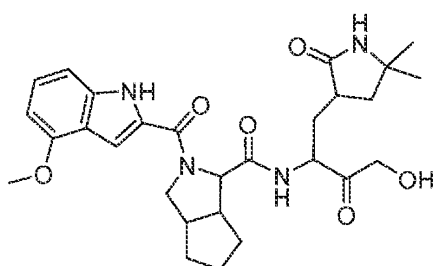
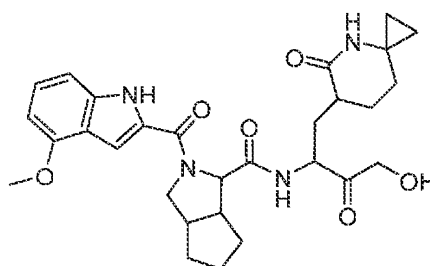
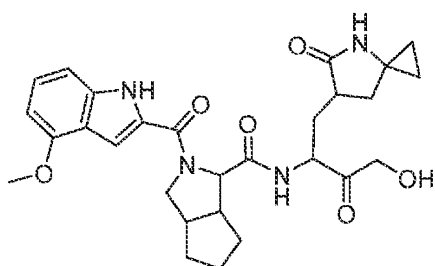
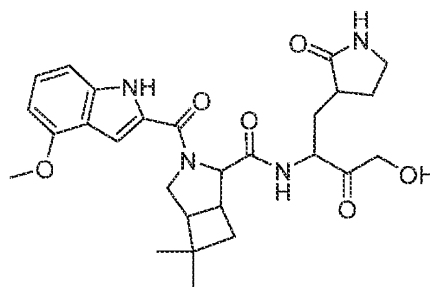
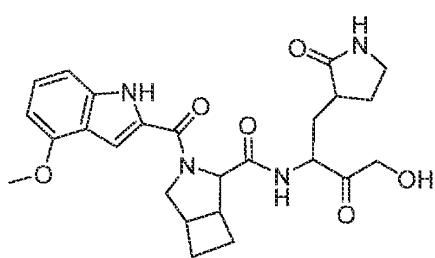
30



40

【 0 1 5 5 】

【化 4 0】



【 0 1 5 6】

10

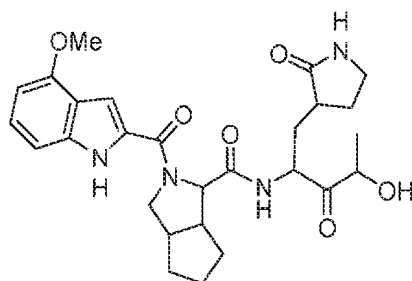
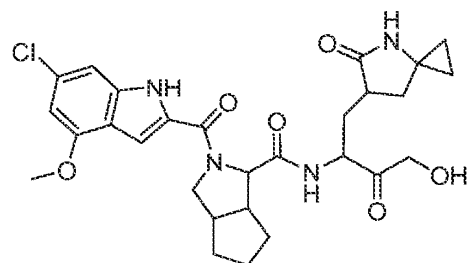
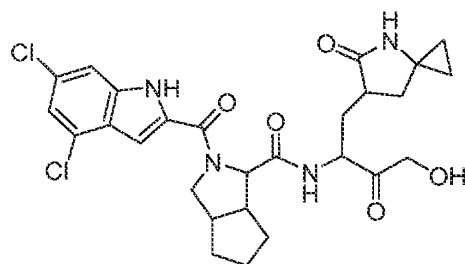
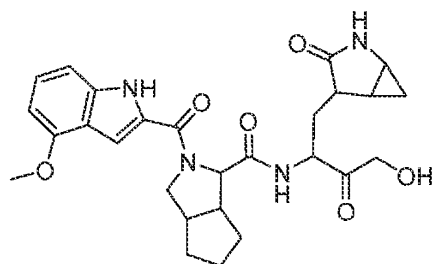
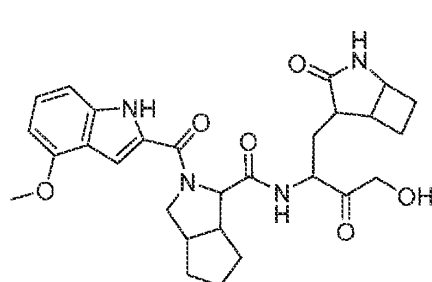
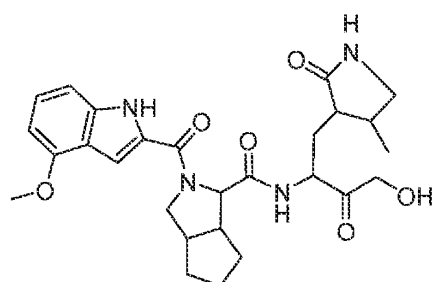
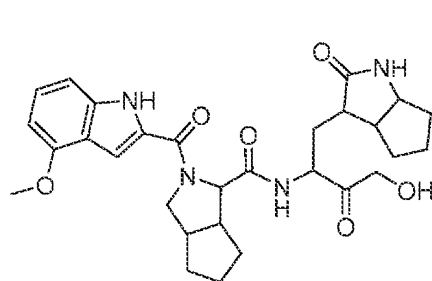
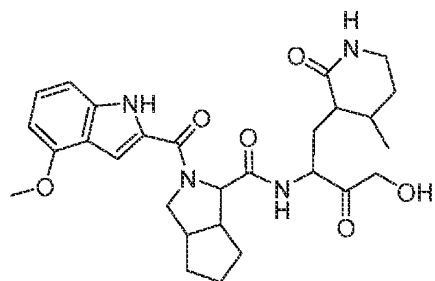
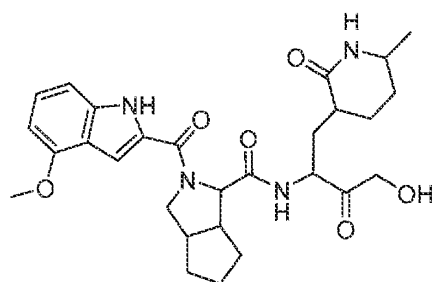
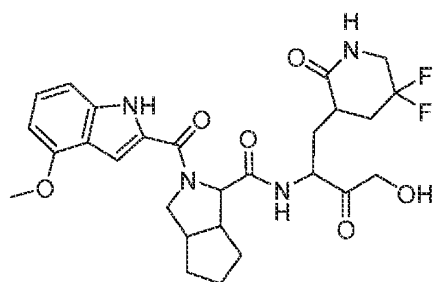
20

30

40

50

【化 4 1】



【 0 1 5 7 】

10

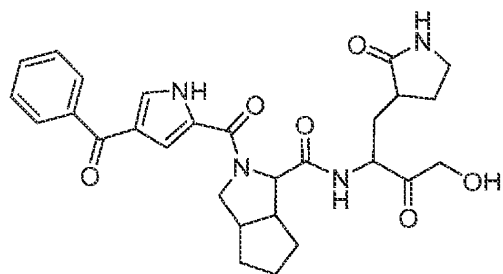
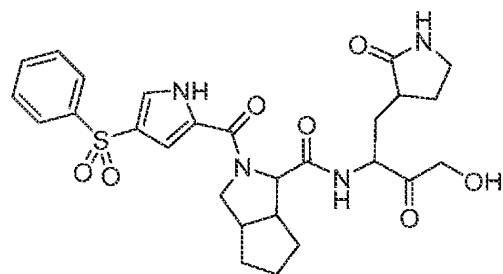
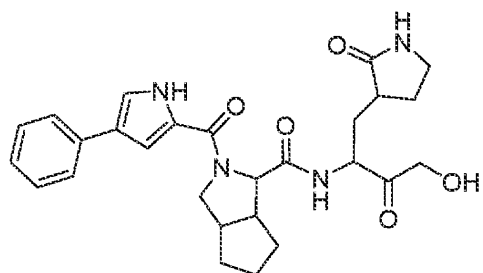
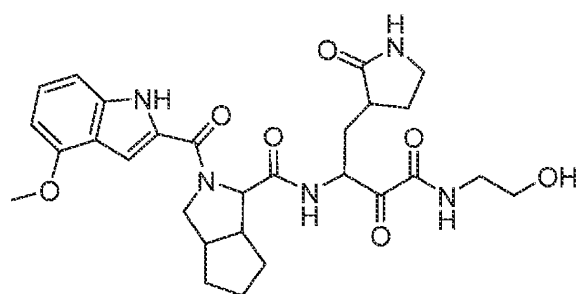
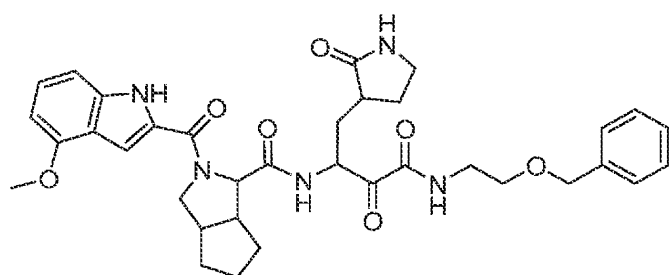
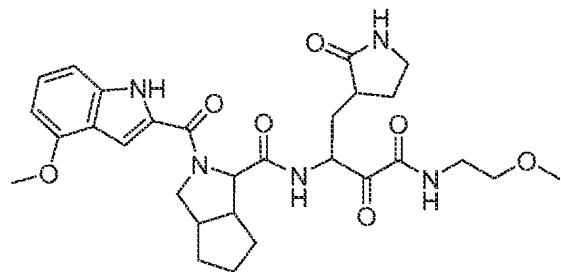
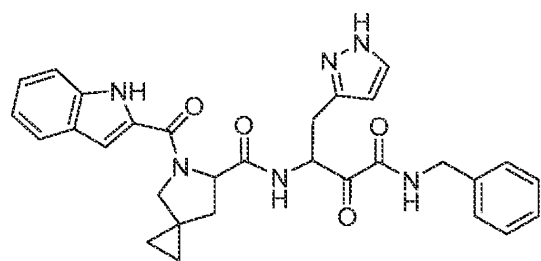
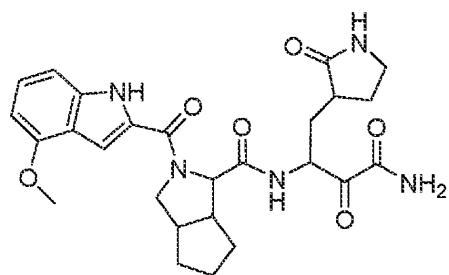
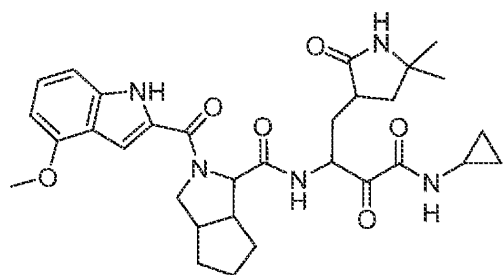
20

30

40

50

【化 4 2】



【 0 1 5 8 】

10

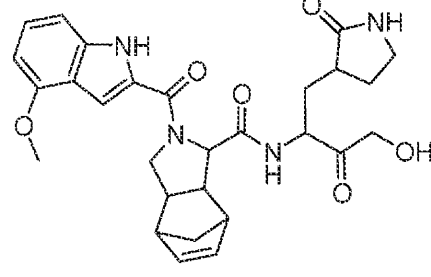
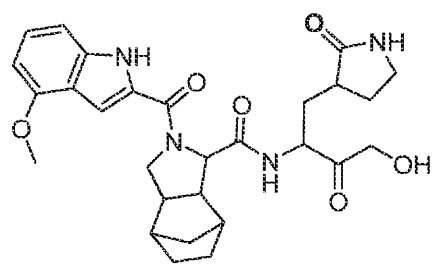
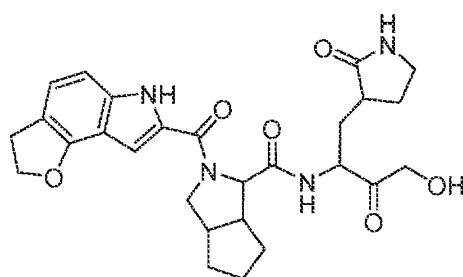
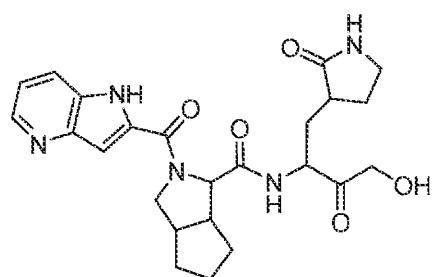
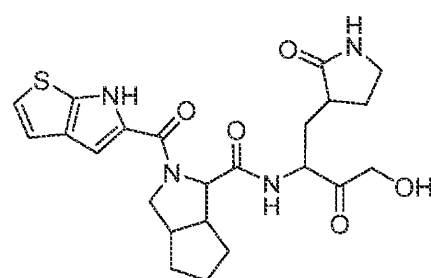
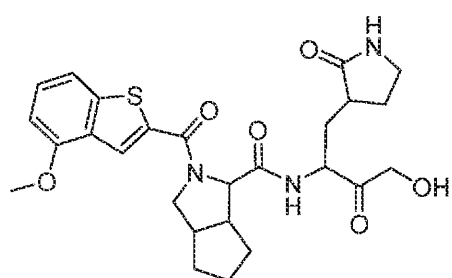
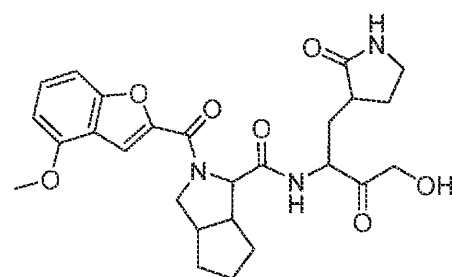
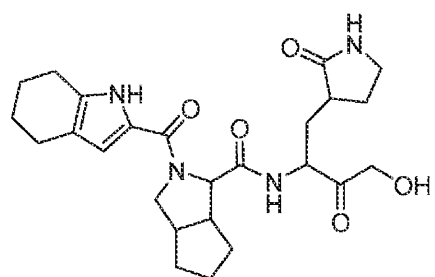
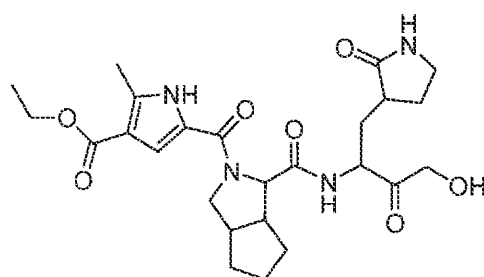
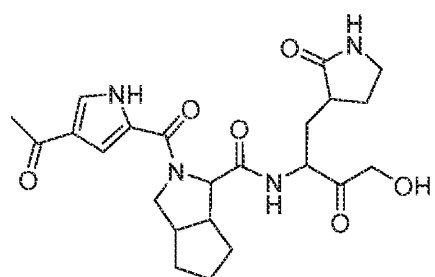
20

30

40

50

【化 4 3】



【 0 1 5 9 】

10

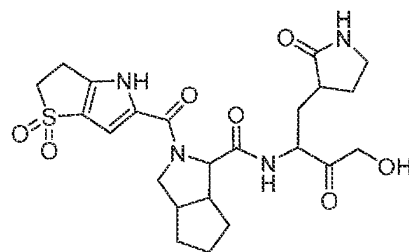
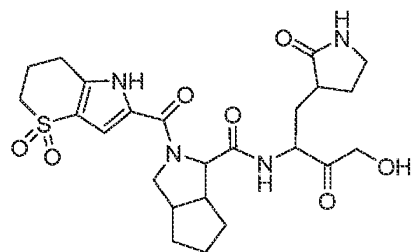
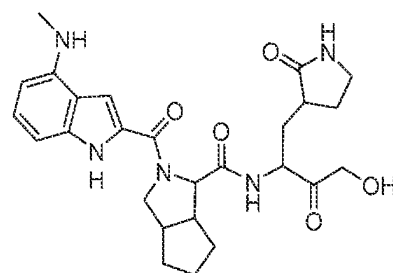
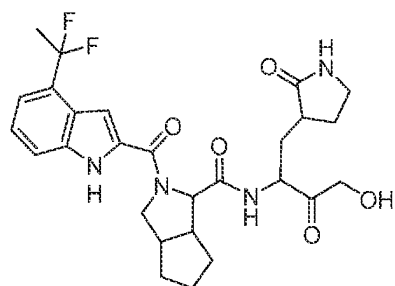
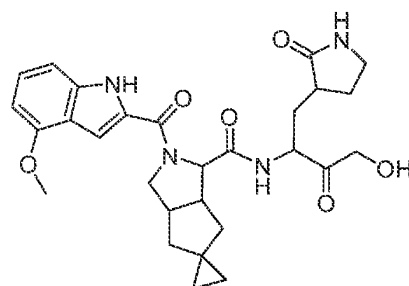
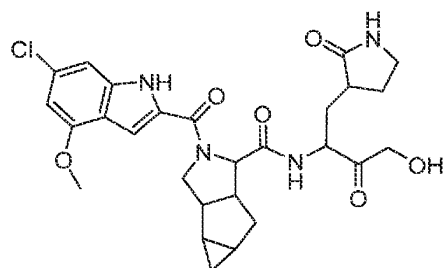
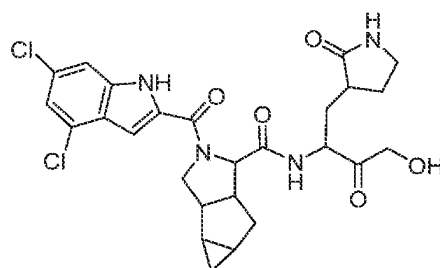
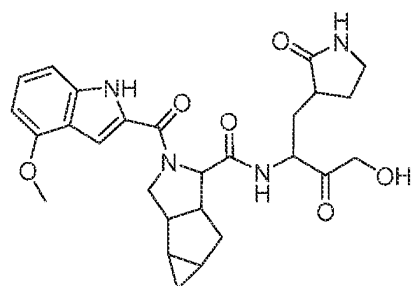
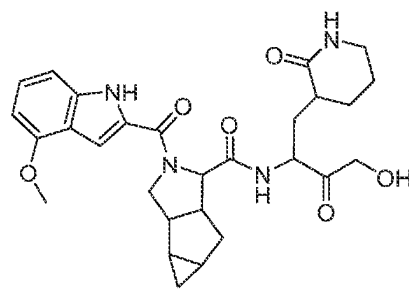
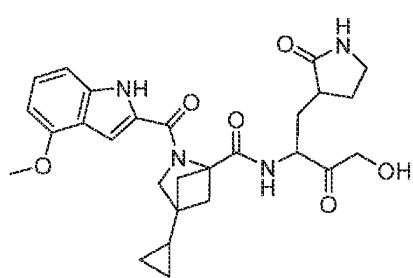
20

30

40

50

【化 4 4】



【 0 1 6 0 】

10

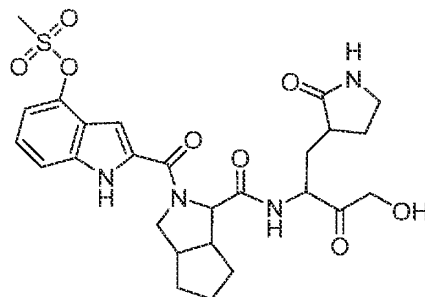
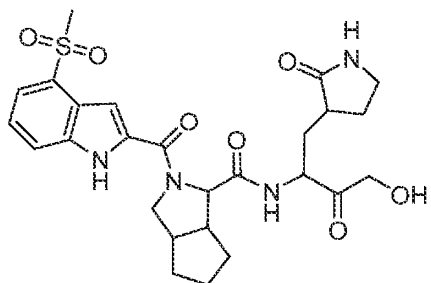
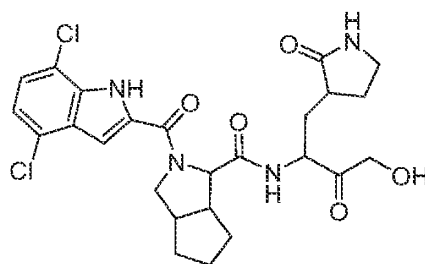
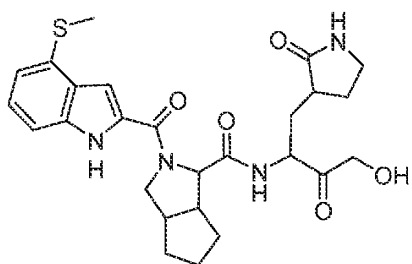
20

30

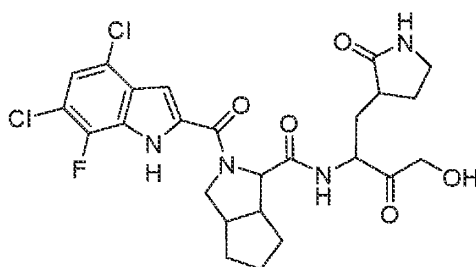
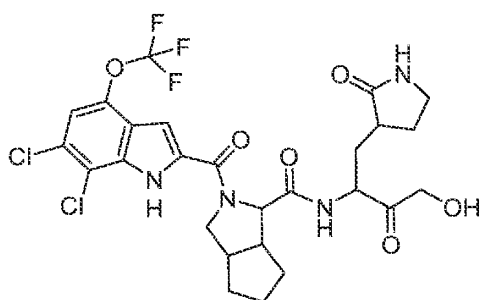
40

50

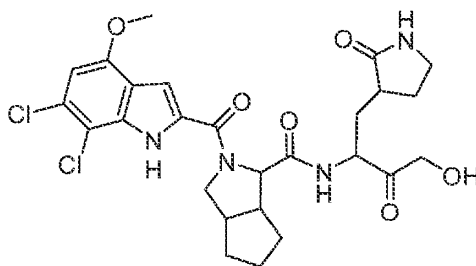
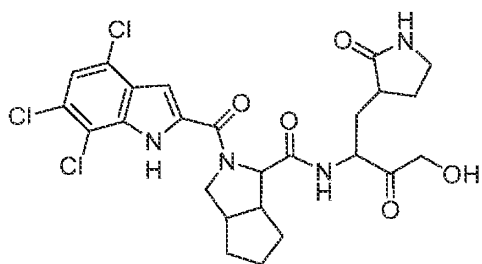
【化 4 5】



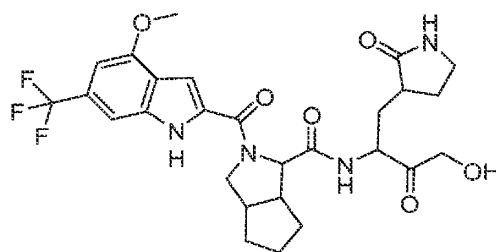
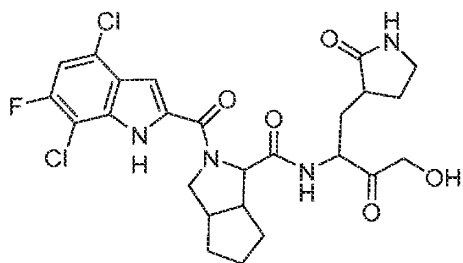
10



20



30

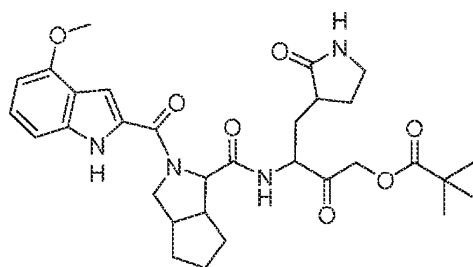
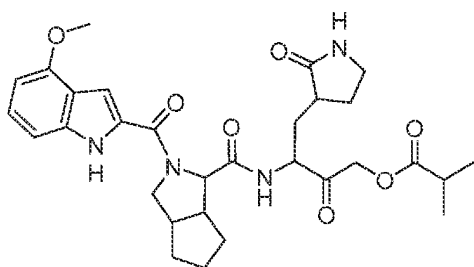
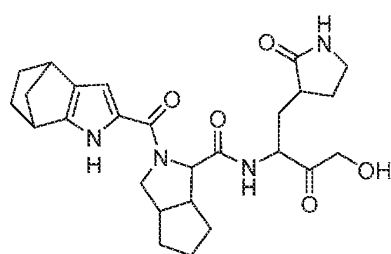
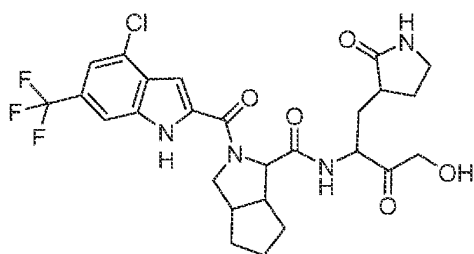


40

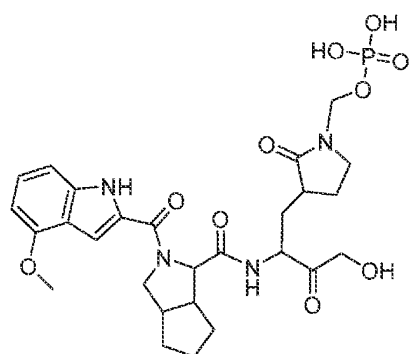
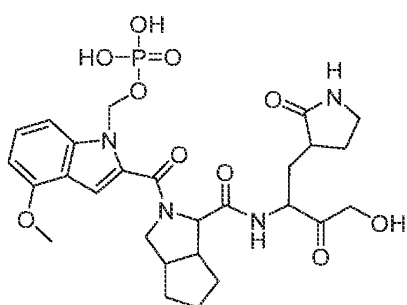
【 0 1 6 1】

50

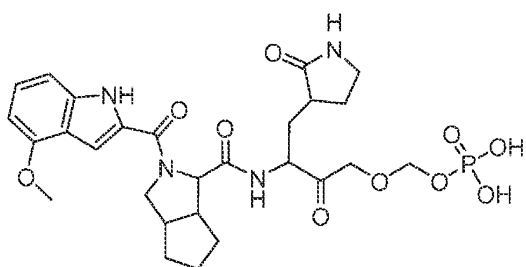
【化 4 6】



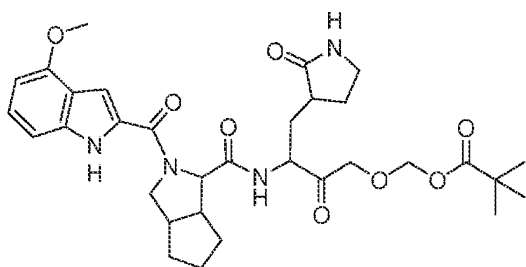
10



20



30

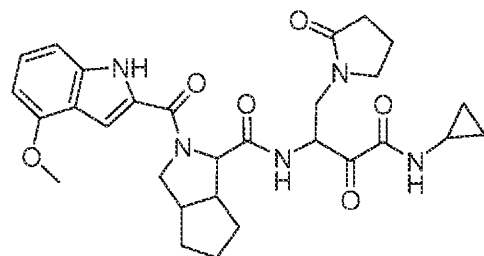
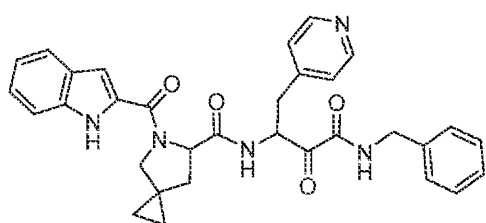
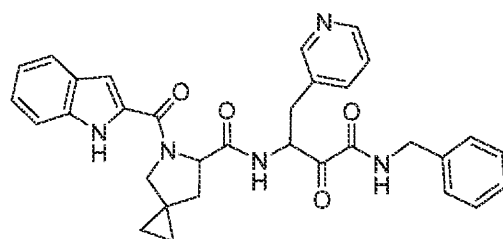
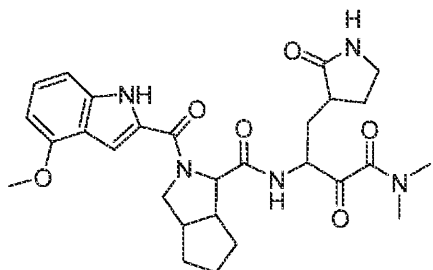
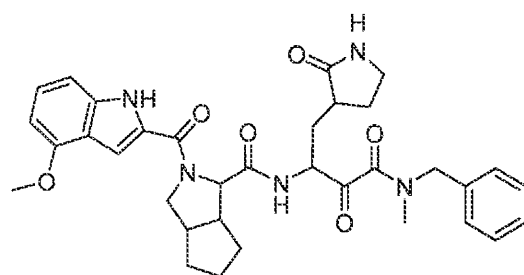
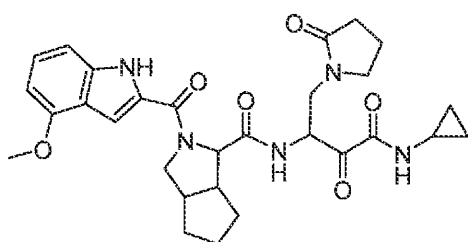
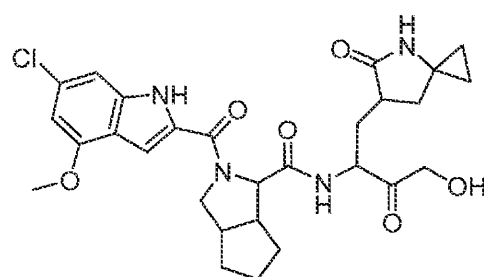
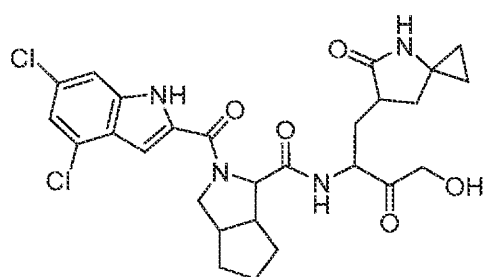
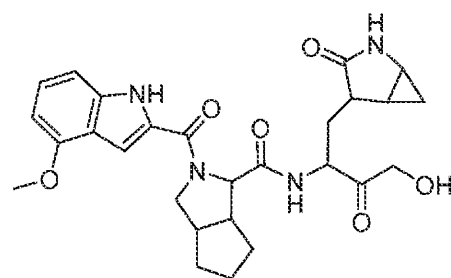
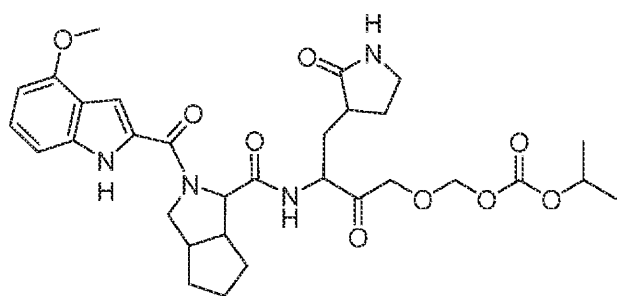


40

【 0 1 6 2】

50

【化 4 7】



【 0 1 6 3 】

10

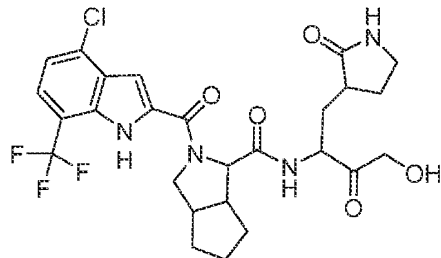
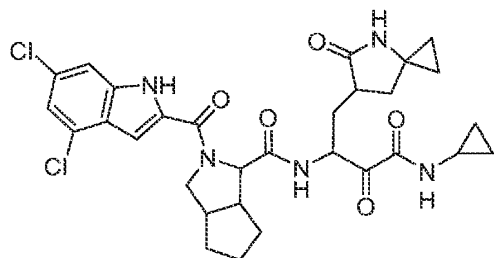
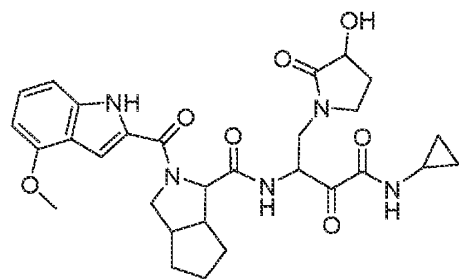
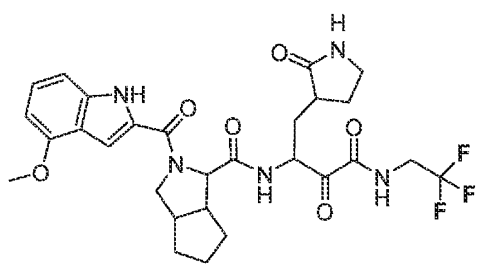
20

30

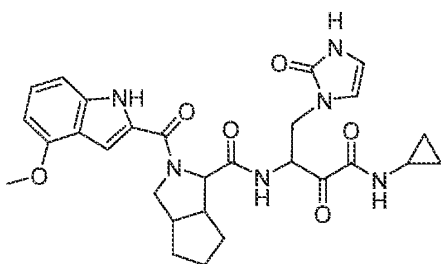
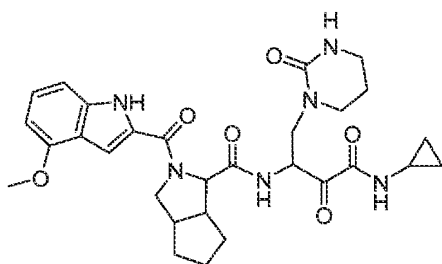
40

50

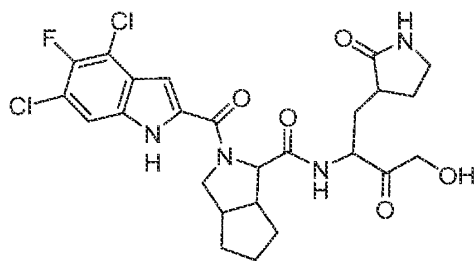
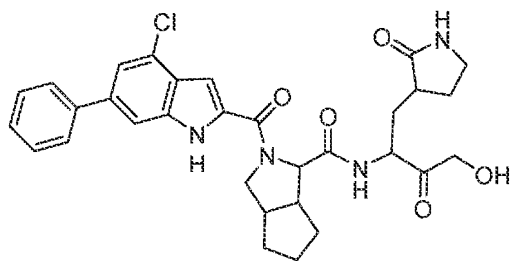
【化 4 8】



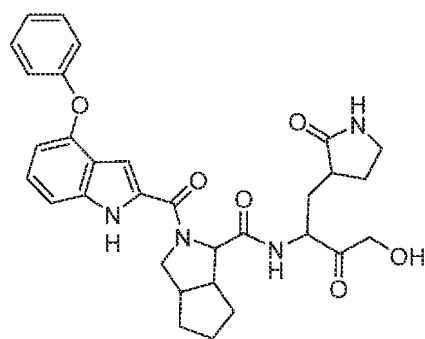
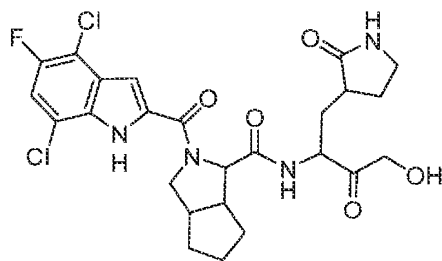
10



20



30

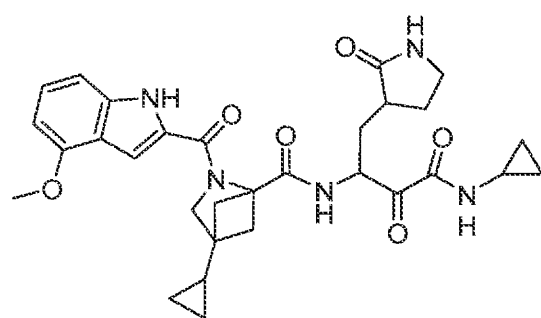
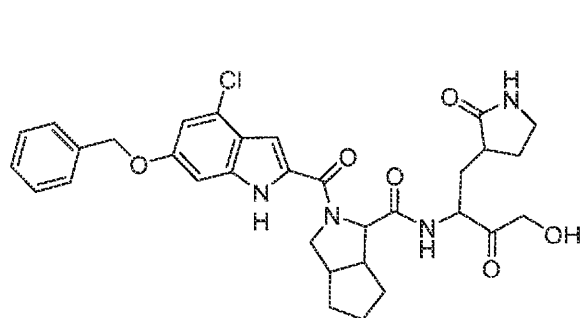
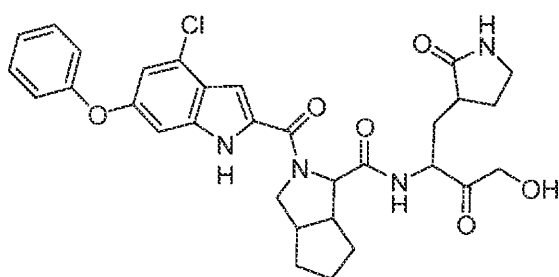
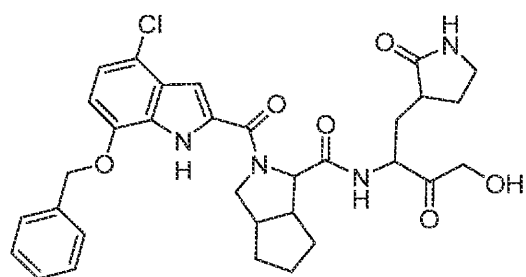
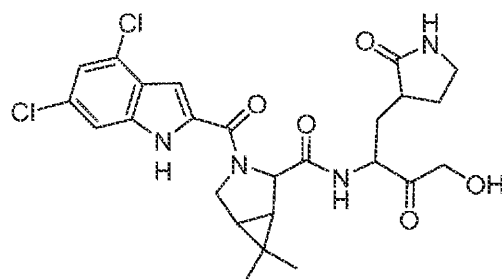
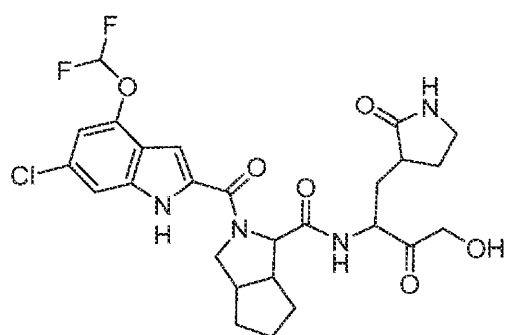
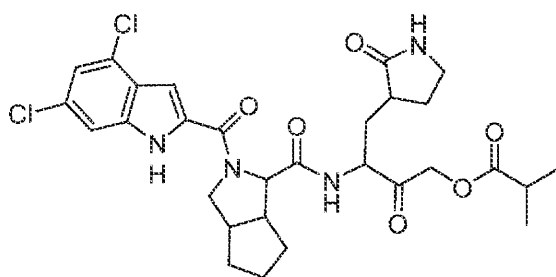
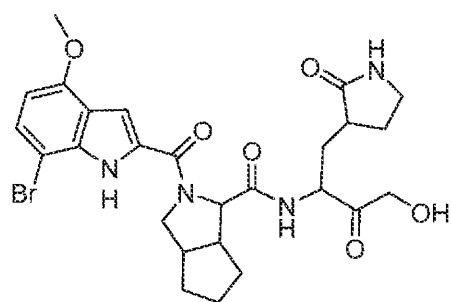


40

【 0 1 6 4】

50

【化 4 9】



【 0 1 6 5】

10

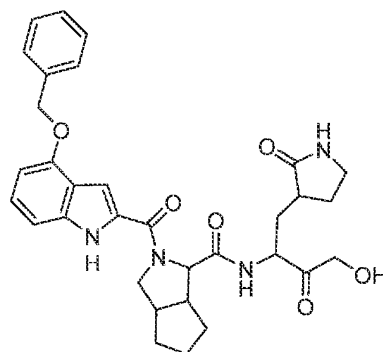
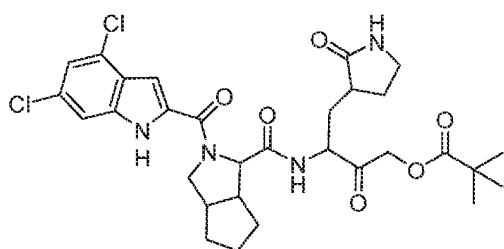
20

30

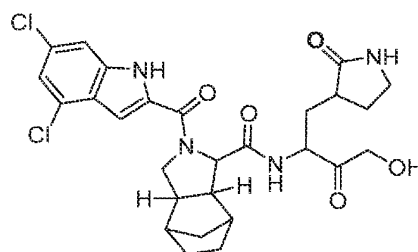
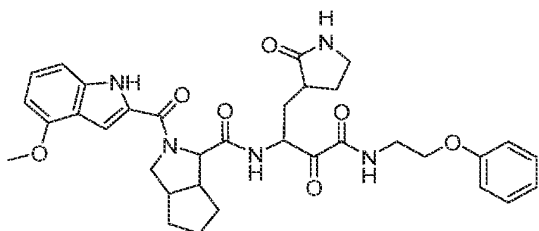
40

50

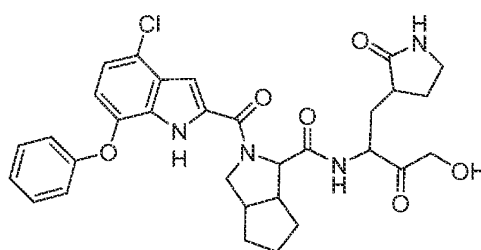
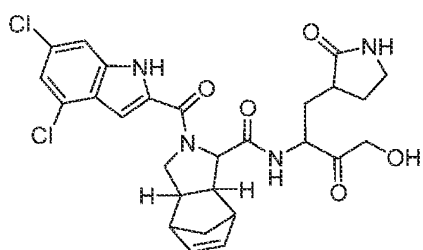
【化 5 0】



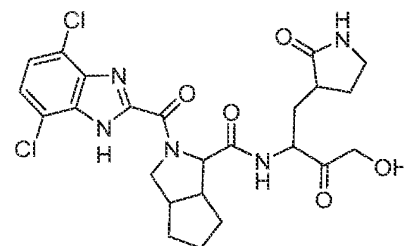
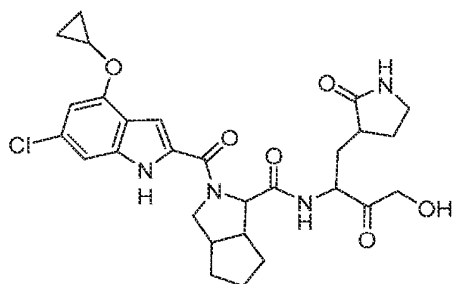
10



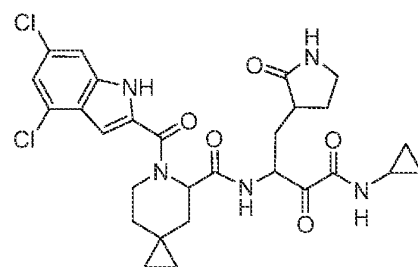
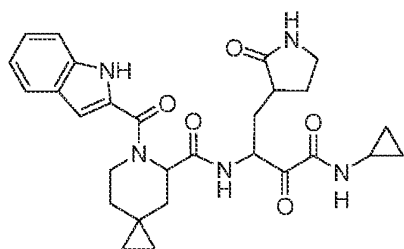
20



30



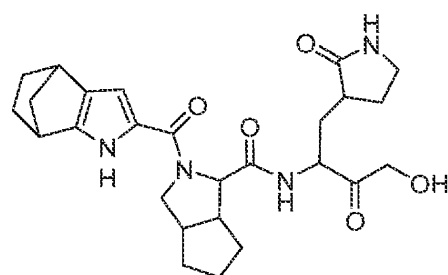
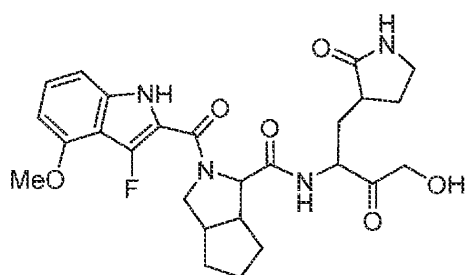
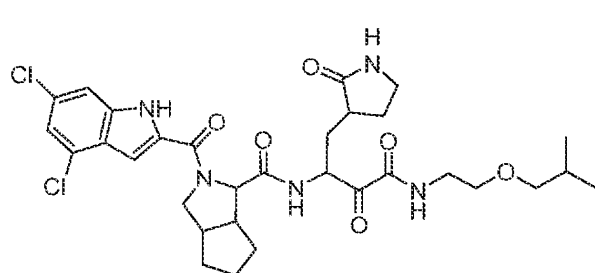
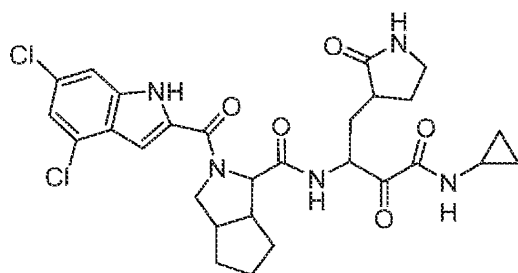
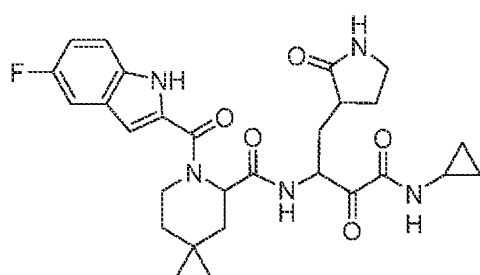
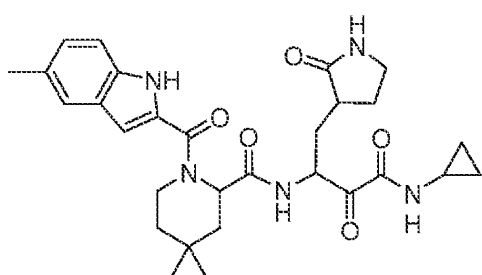
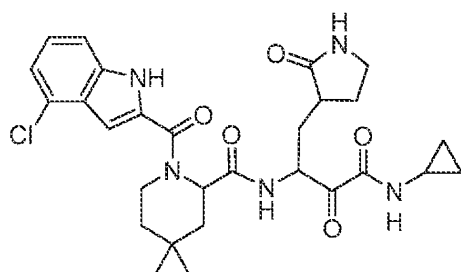
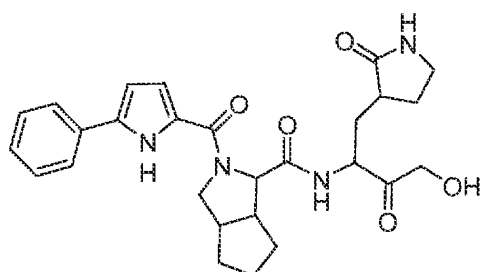
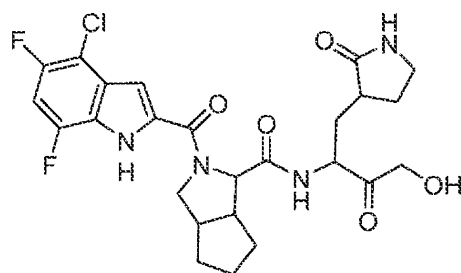
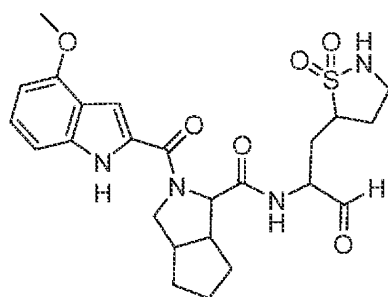
40



【 0 1 6 6】

50

【化 5 1】



【 0 1 6 7 】

10

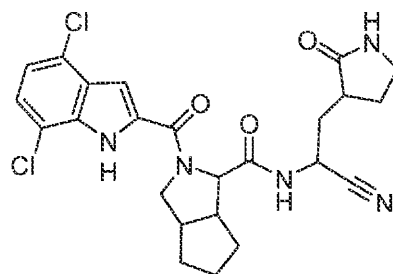
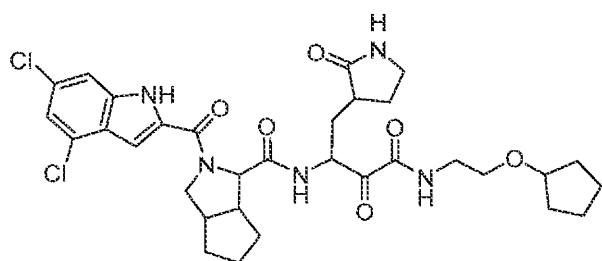
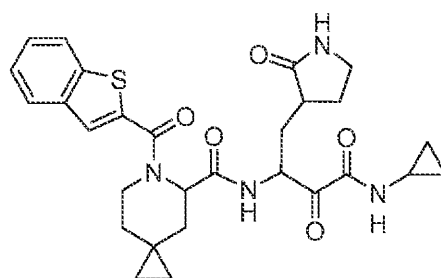
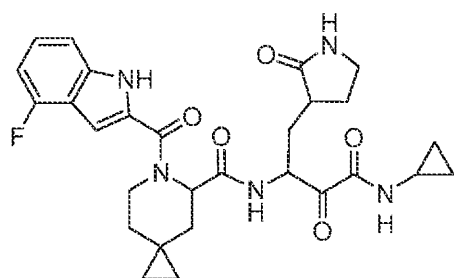
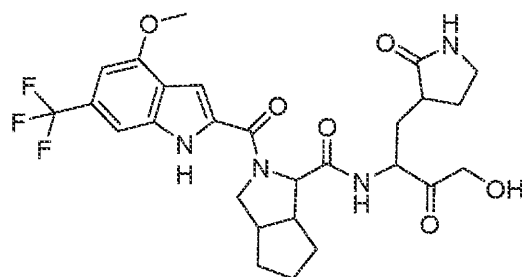
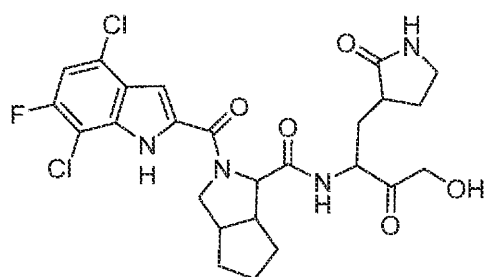
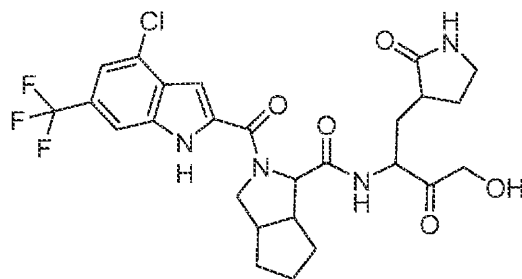
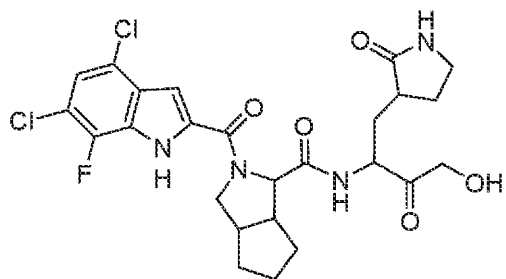
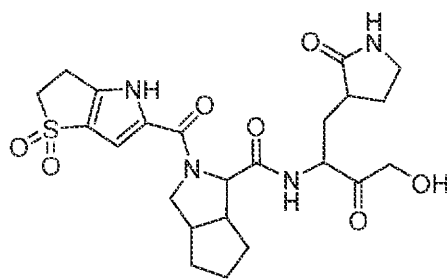
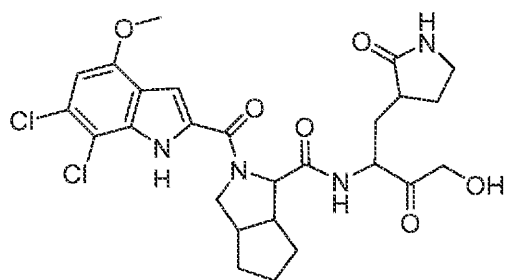
20

30

40

50

【化 5 2】



【 0 1 6 8 】

10

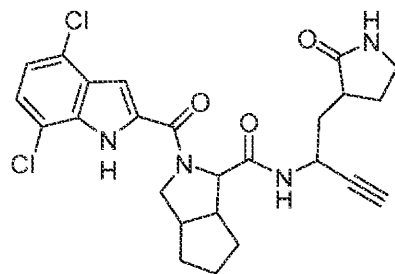
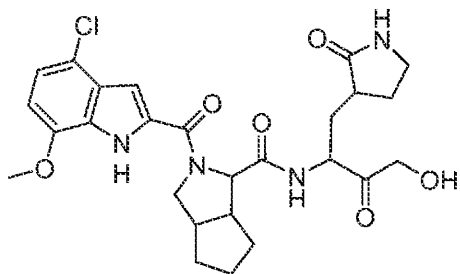
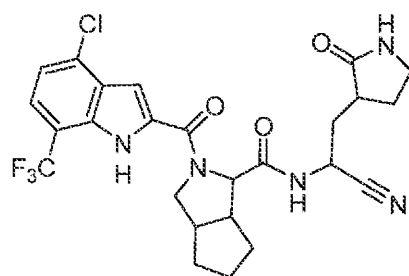
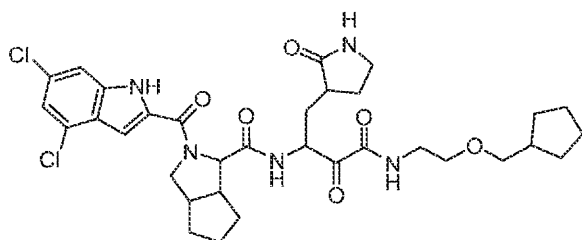
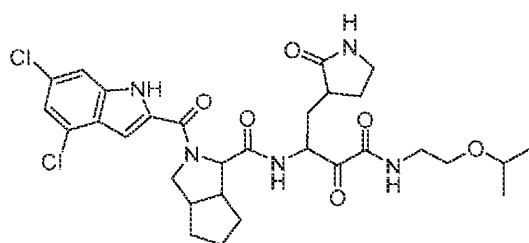
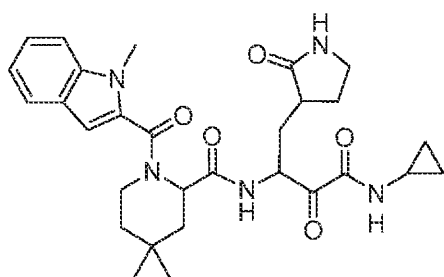
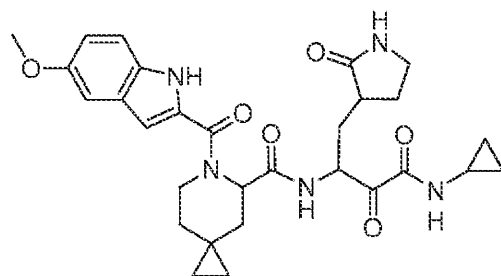
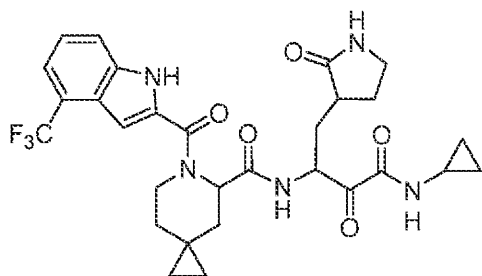
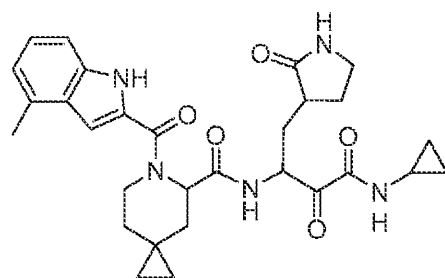
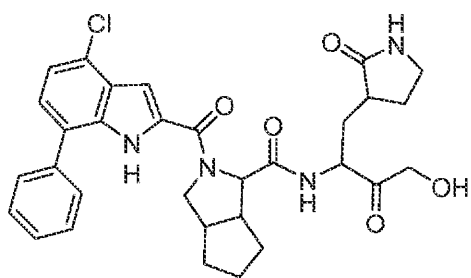
20

30

40

50

【化 5 3】



【 0 1 6 9 】

10

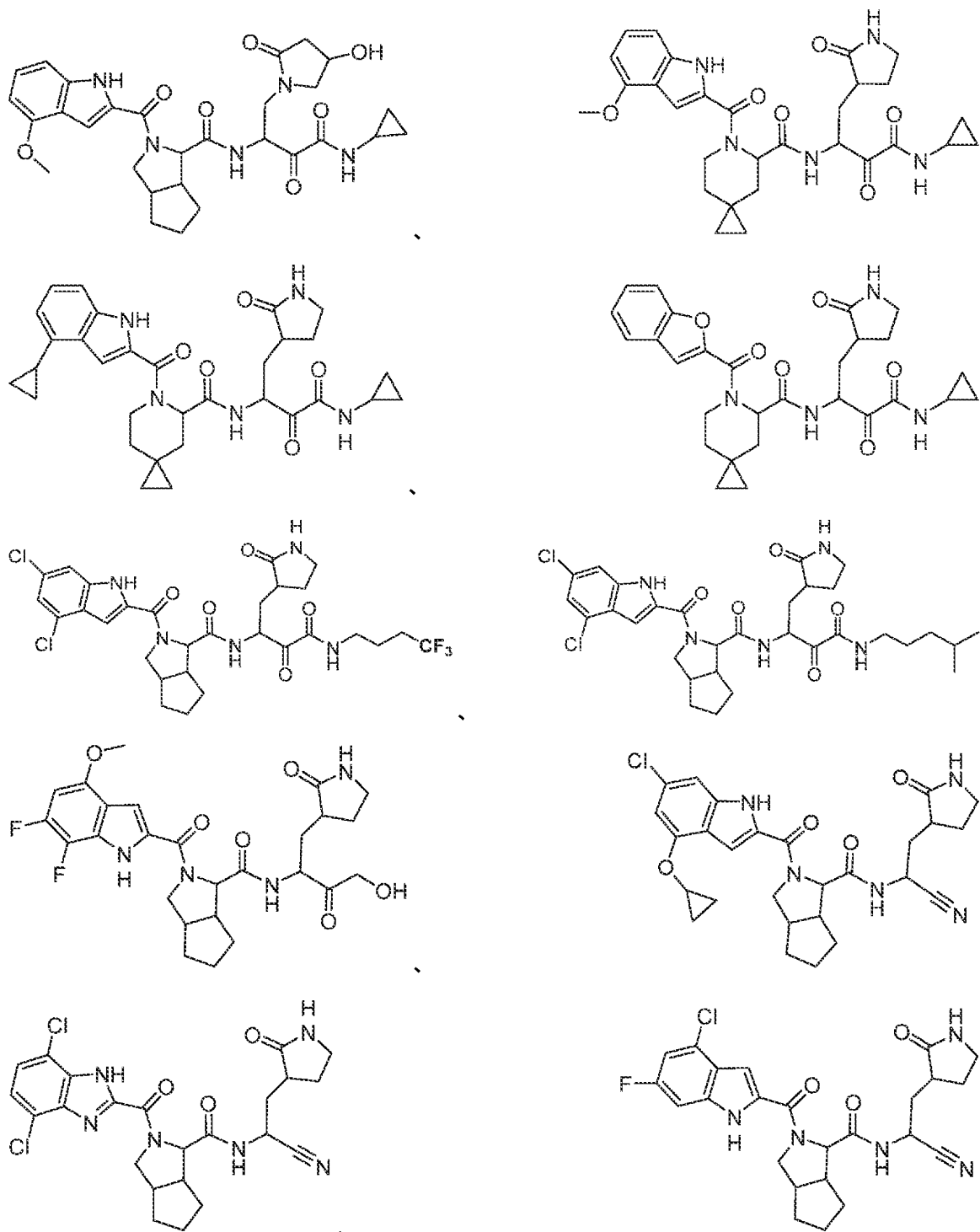
20

30

40

50

【化 5 4】



10

20

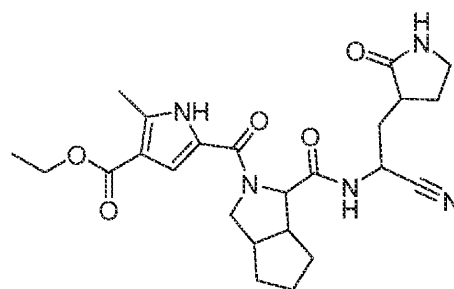
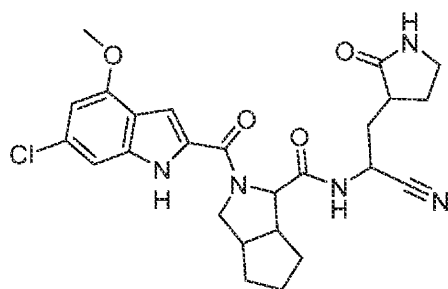
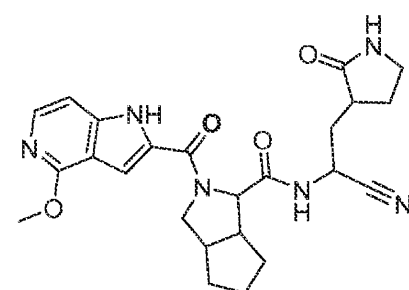
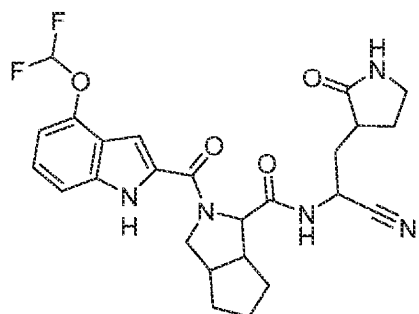
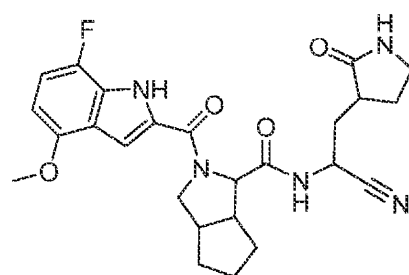
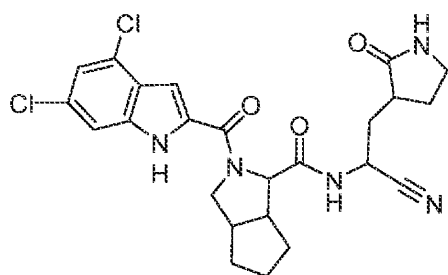
30

40

【0170】

50

【化 5 5】



、及び

又は上記のうちいずれかの薬学的に許容される塩。

【0171】

式 (I) の化合物の追加の例として、以下のものが挙げられる。

【0172】

10

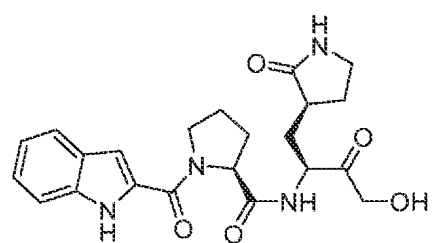
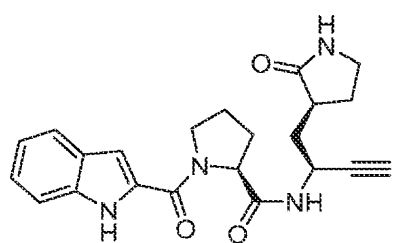
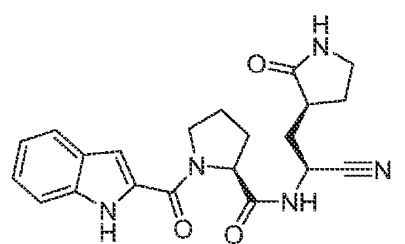
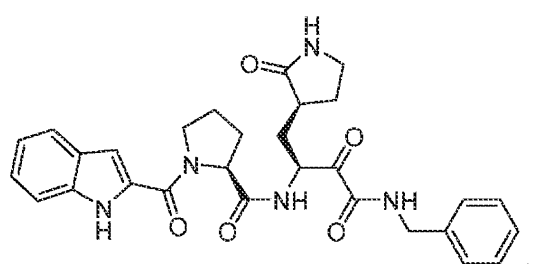
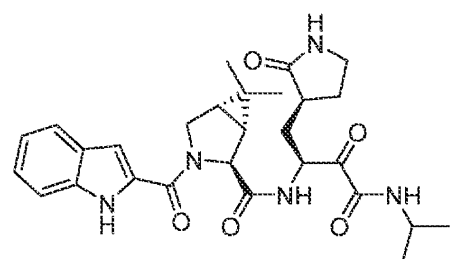
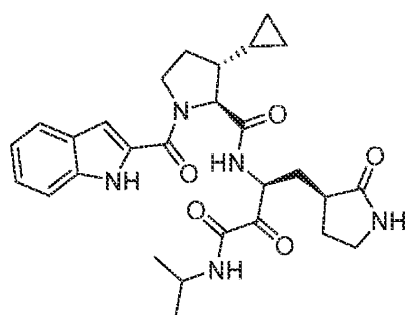
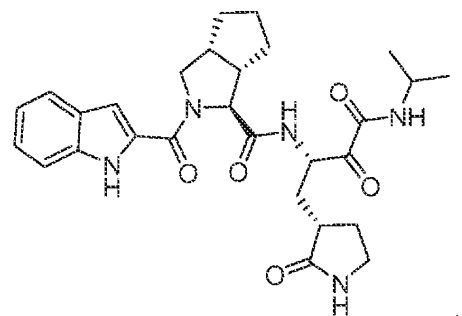
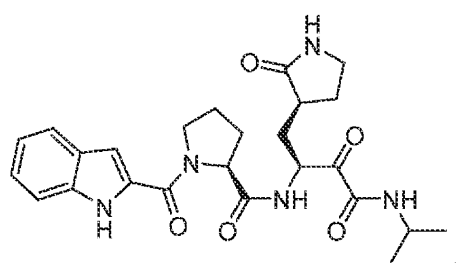
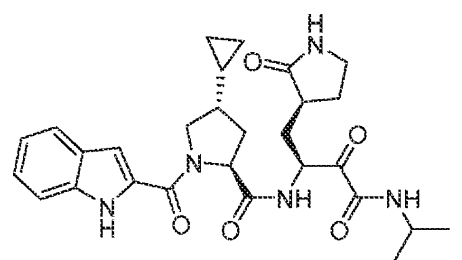
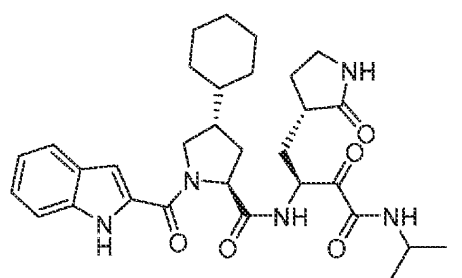
20

30

40

50

【化 5 6】



【 0 1 7 3 】

10

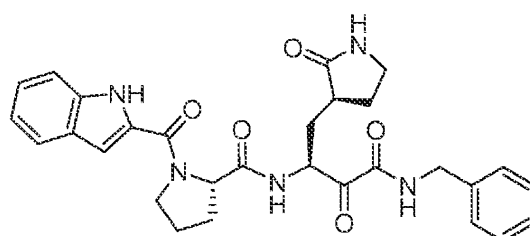
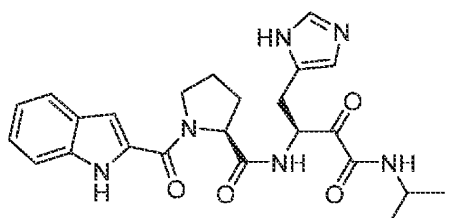
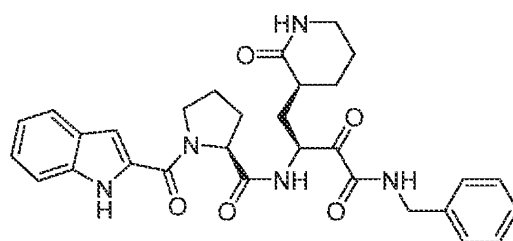
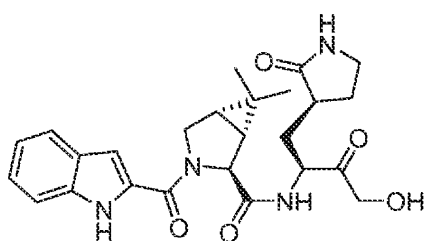
20

30

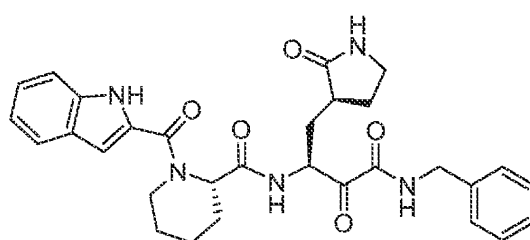
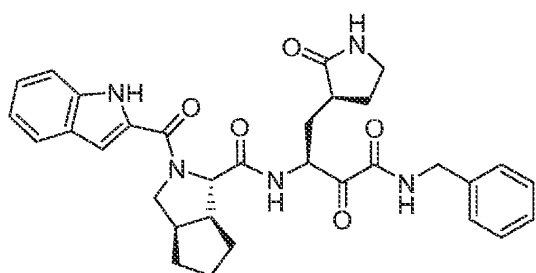
40

50

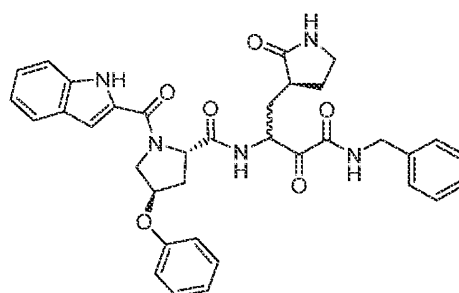
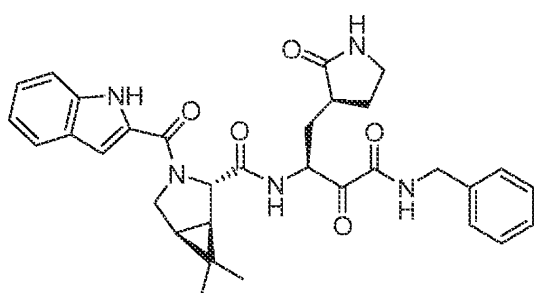
【化 5 7】



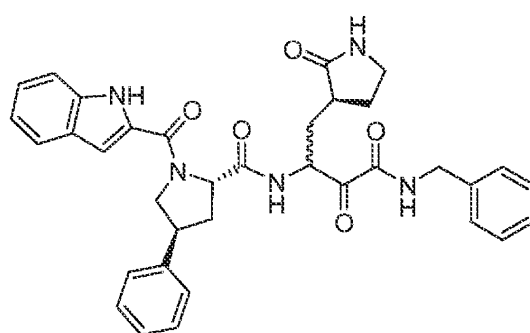
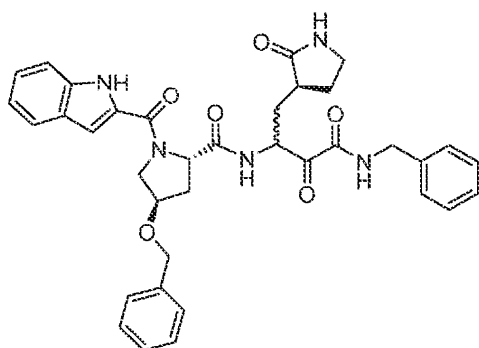
10



20



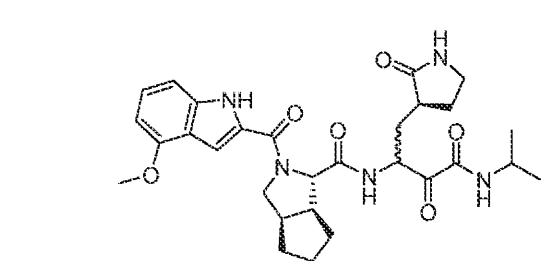
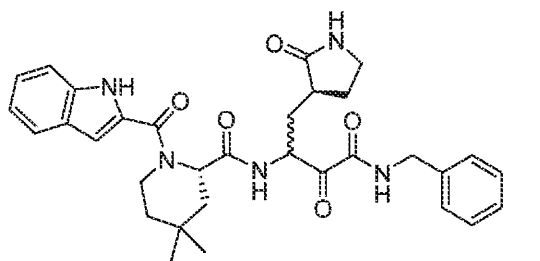
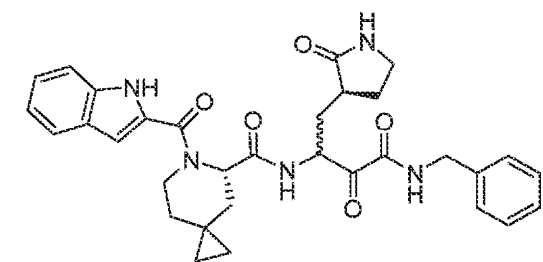
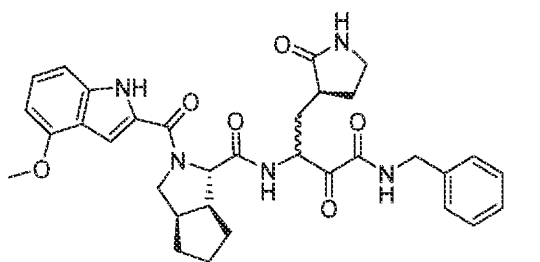
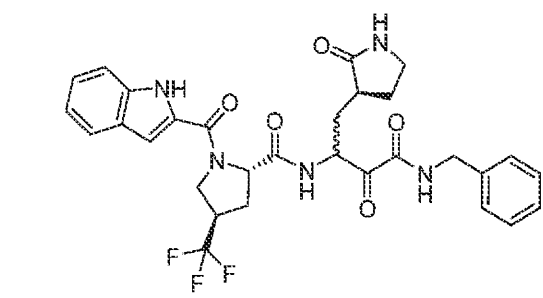
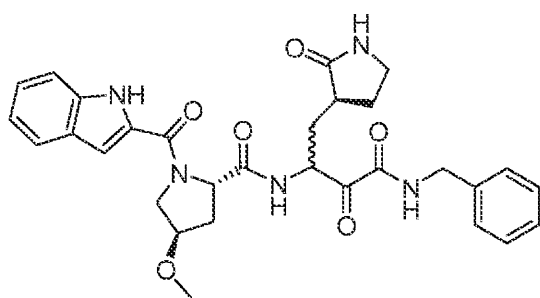
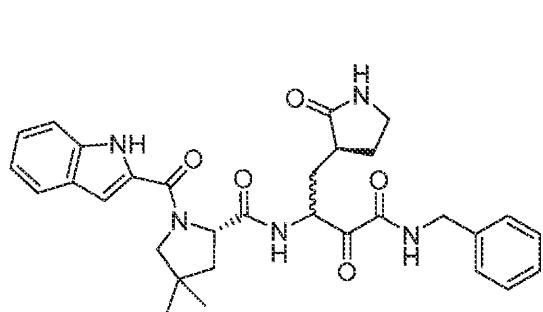
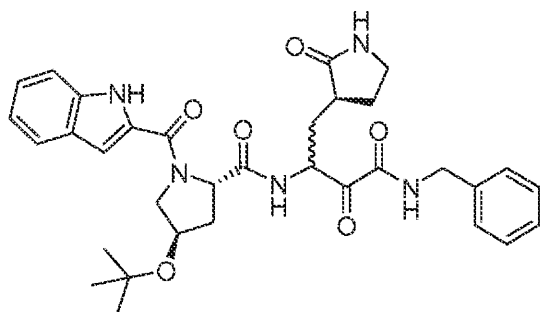
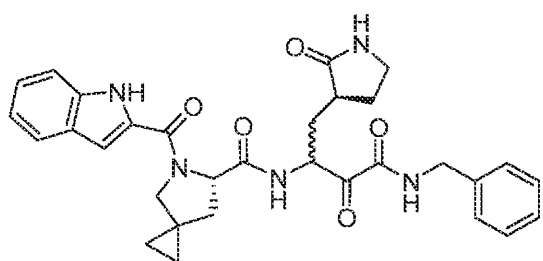
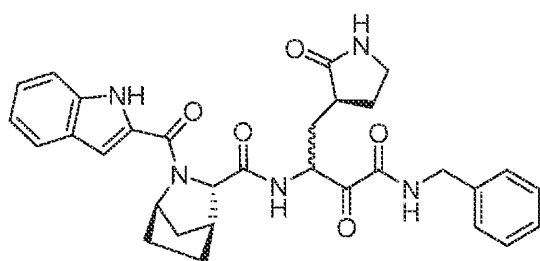
30



40

【 0 1 7 4】

【化 5 8】



【 0 1 7 5】

10

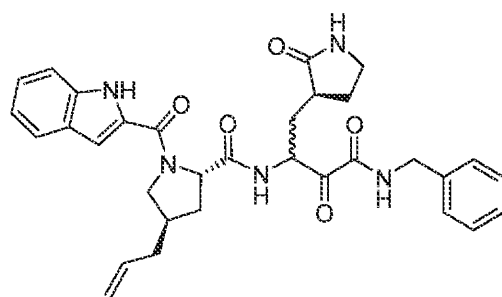
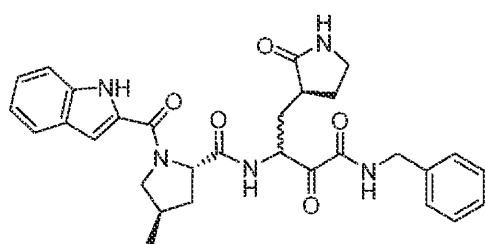
20

30

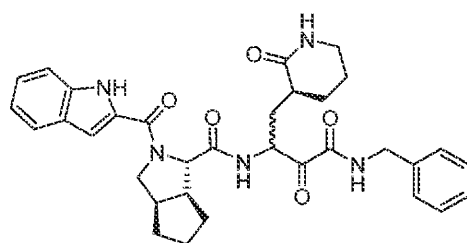
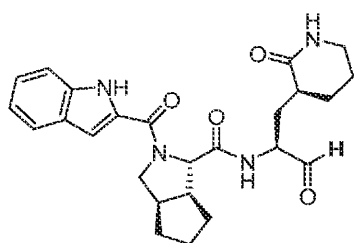
40

50

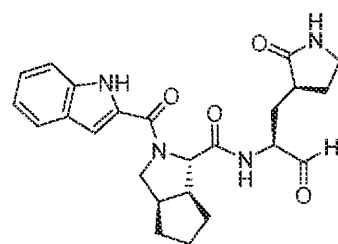
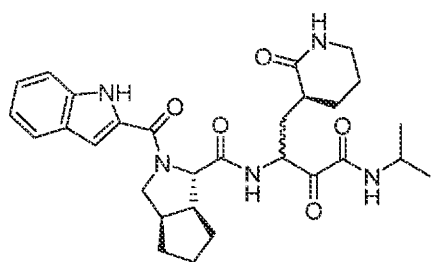
【化 5 9】



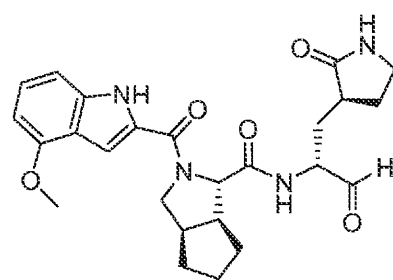
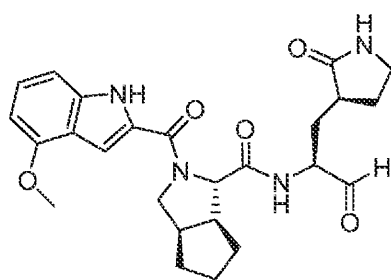
10



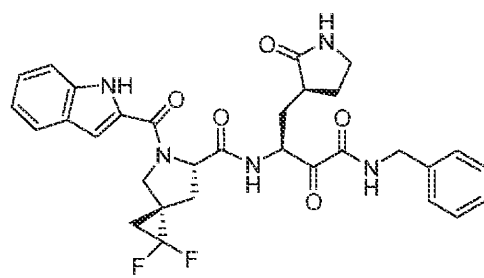
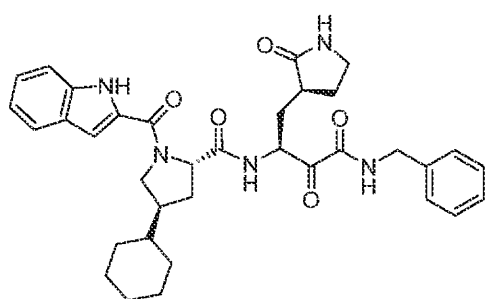
20



30



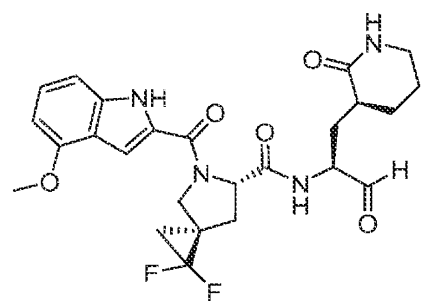
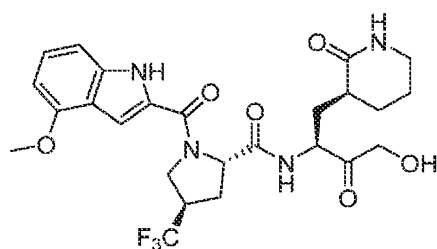
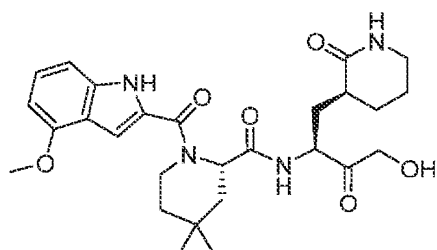
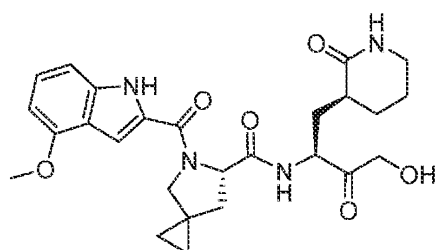
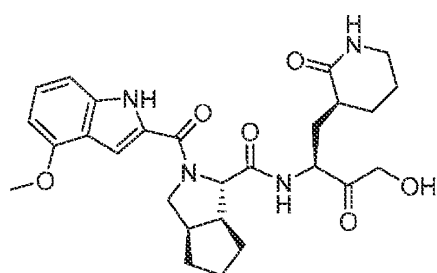
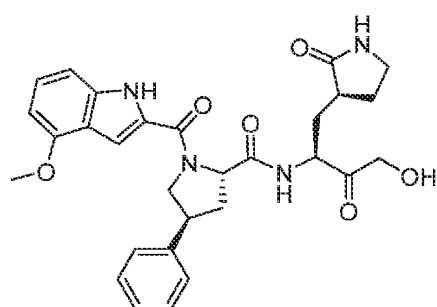
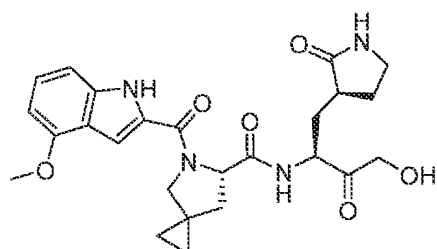
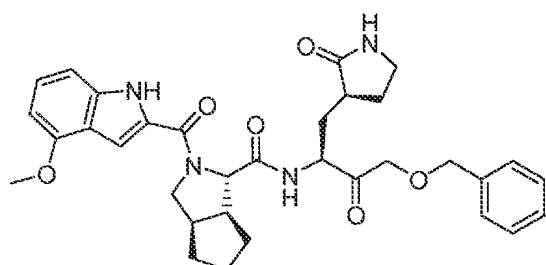
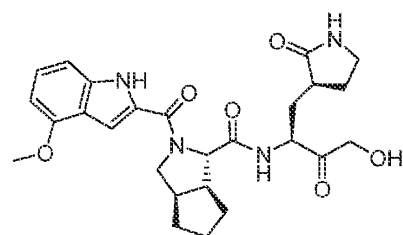
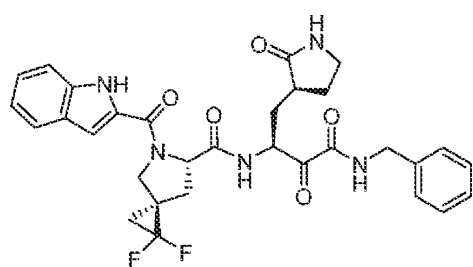
40



【 0 1 7 6 】

50

【化 6 0】



【 0 1 7 7 】

10

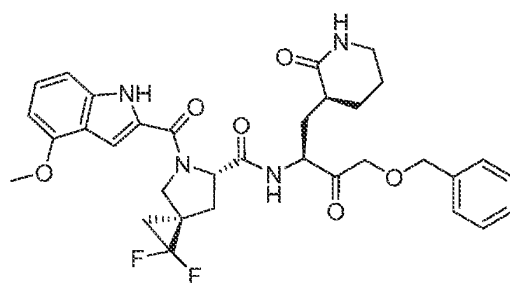
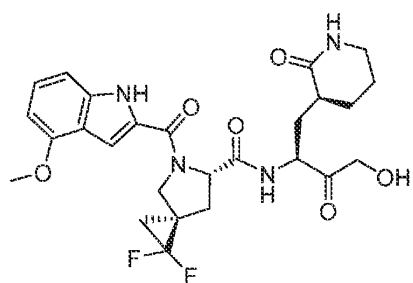
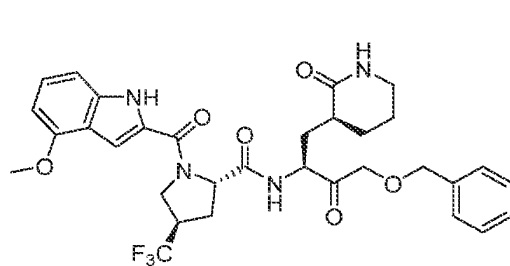
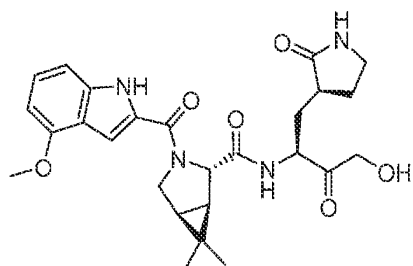
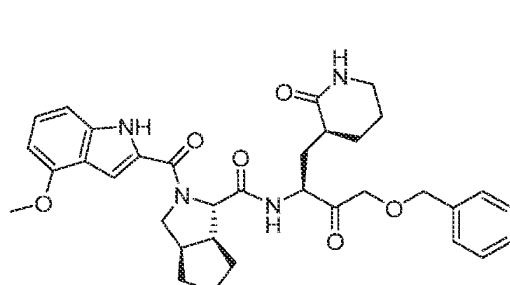
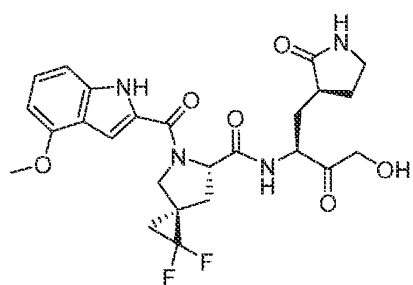
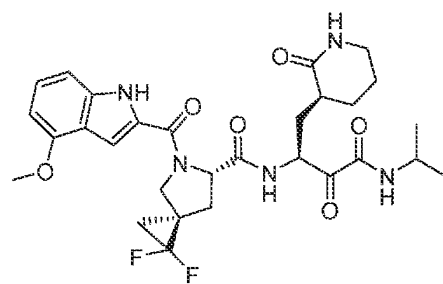
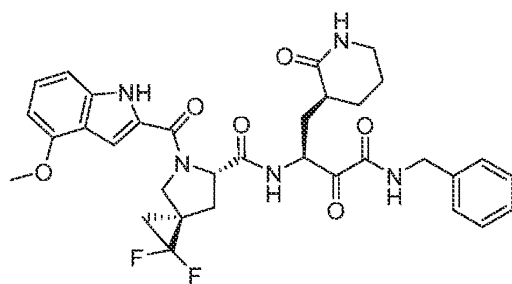
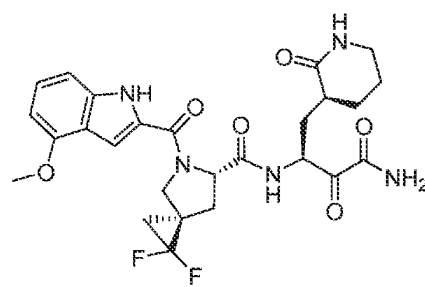
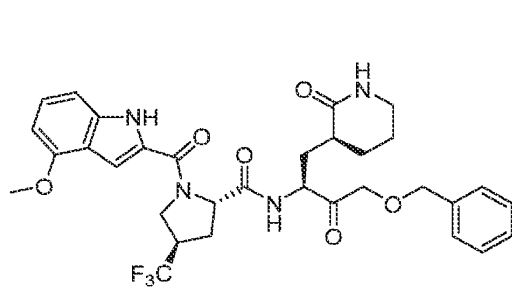
20

30

40

50

【化 6 1】



【 0 1 7 8 】

10

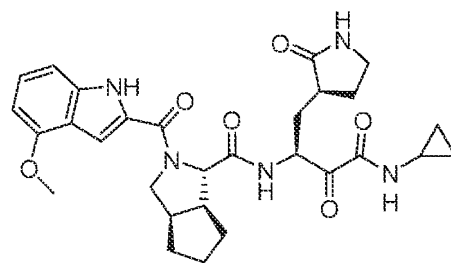
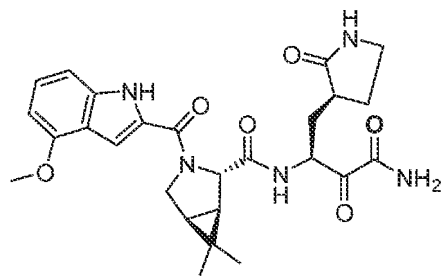
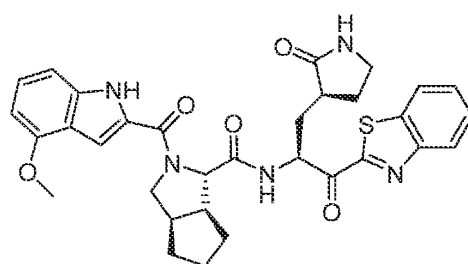
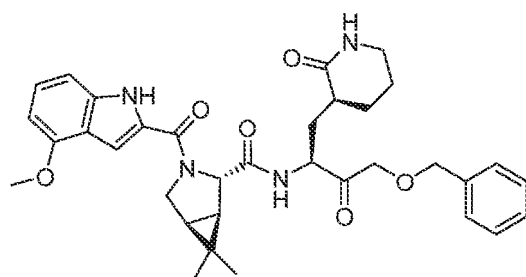
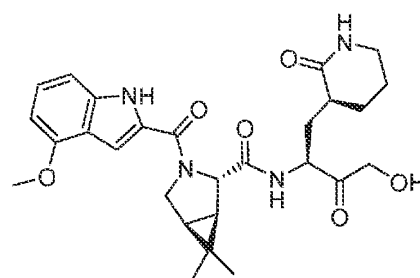
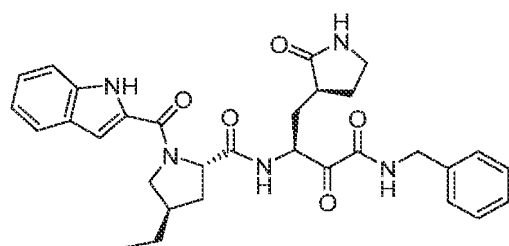
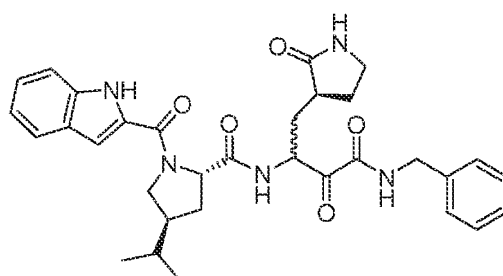
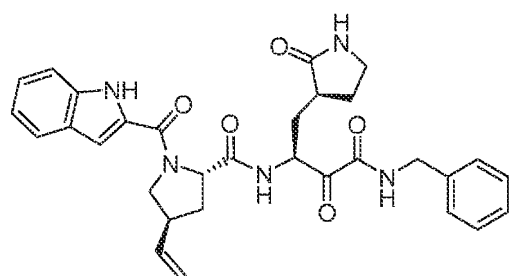
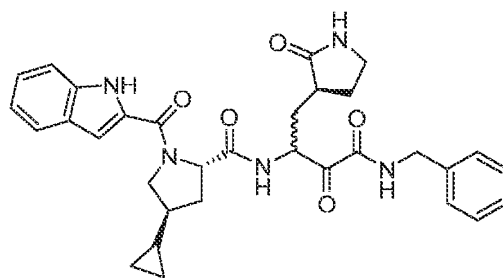
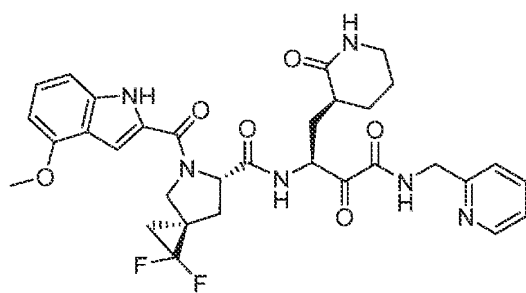
20

30

40

50

【化 6 2】



【0179】

10

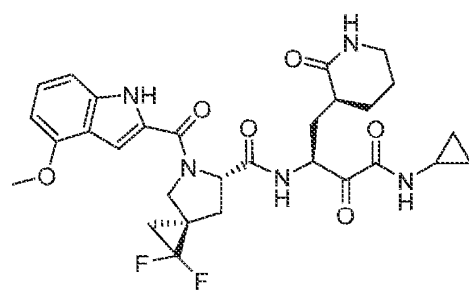
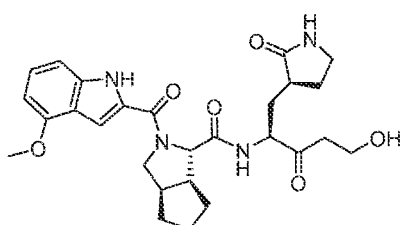
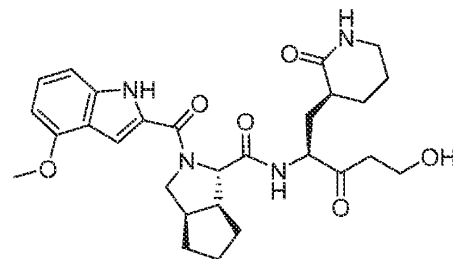
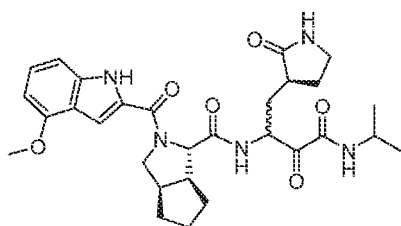
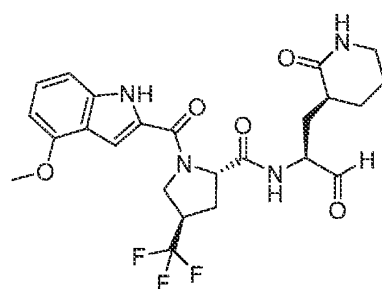
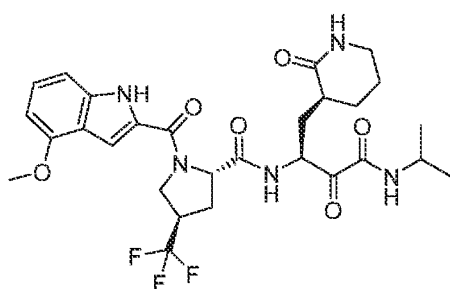
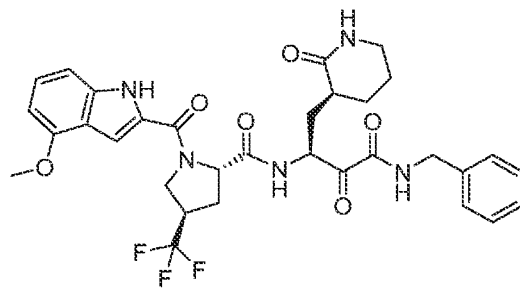
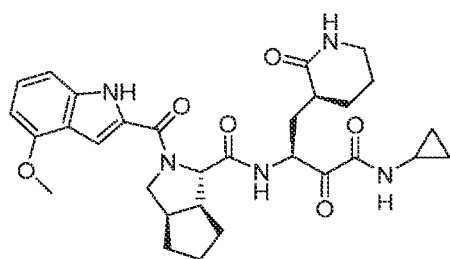
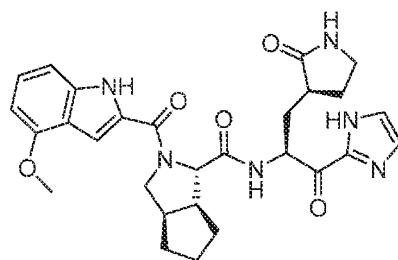
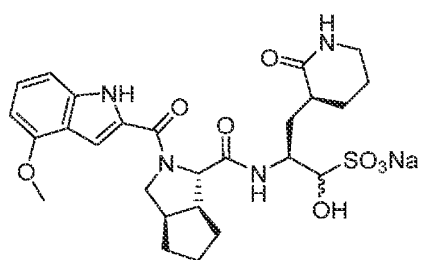
20

30

40

50

【化 6 3】



【 0 1 8 0 】

10

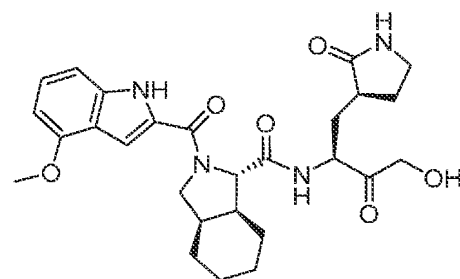
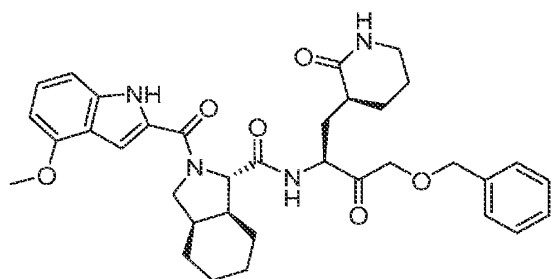
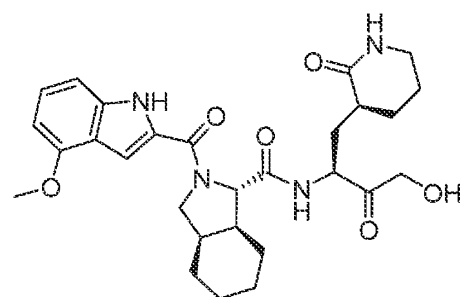
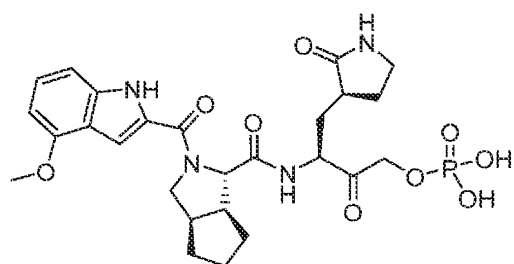
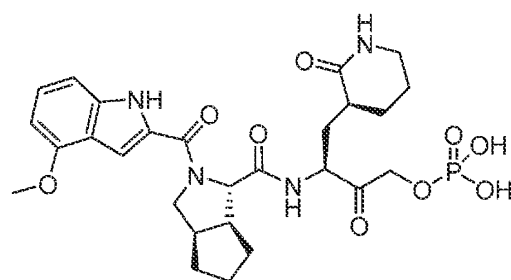
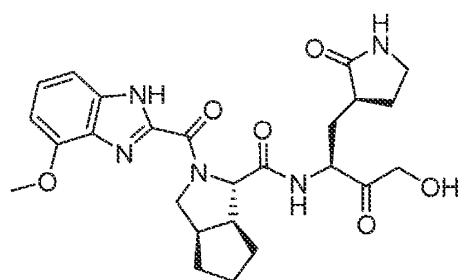
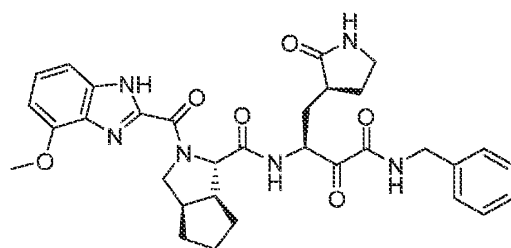
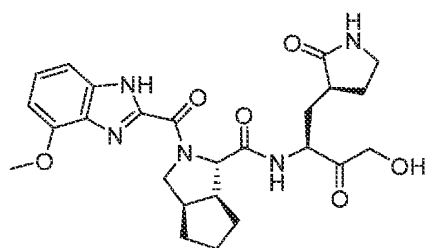
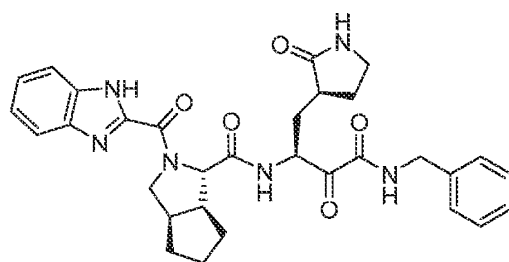
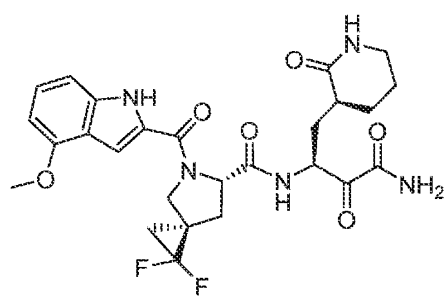
20

30

40

50

【化 6 4】



【 0 1 8 1 】

10

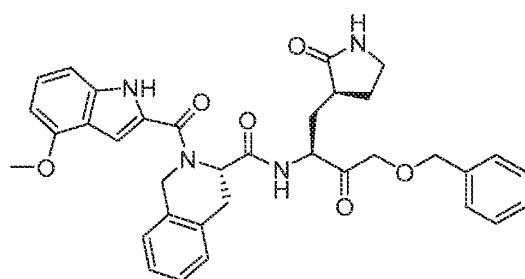
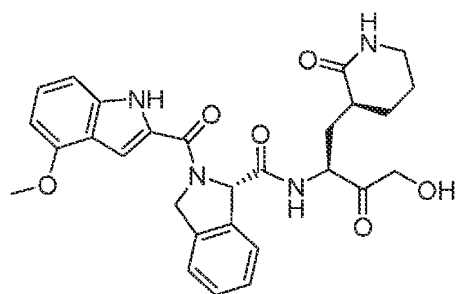
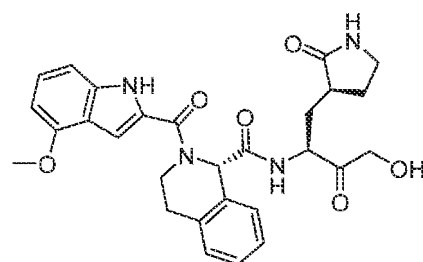
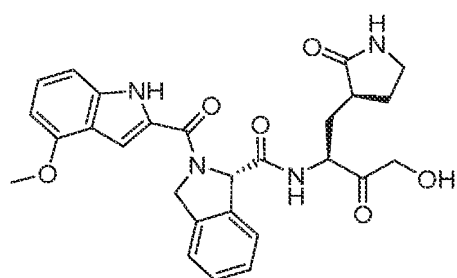
20

30

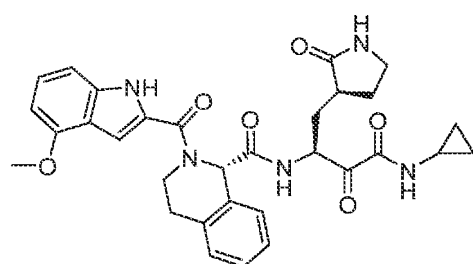
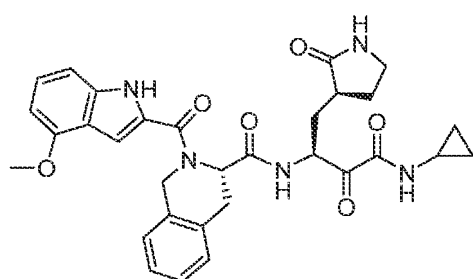
40

50

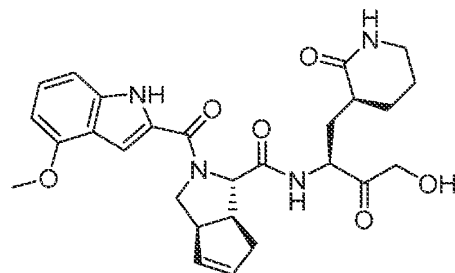
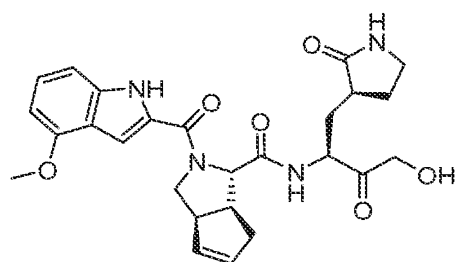
【化 6 5】



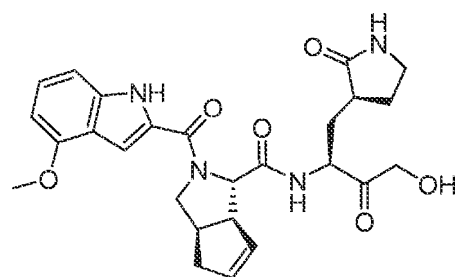
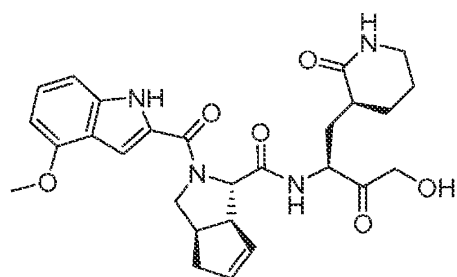
10



20



30

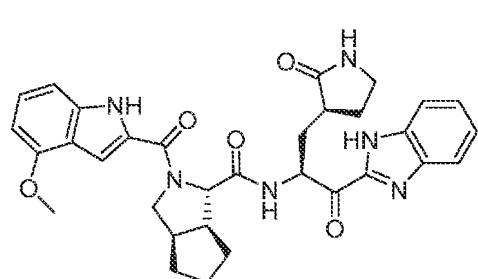
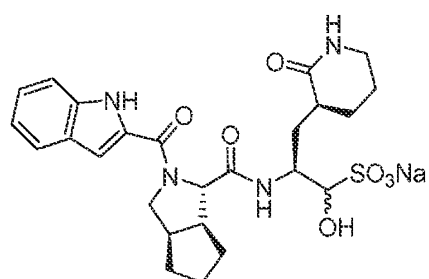
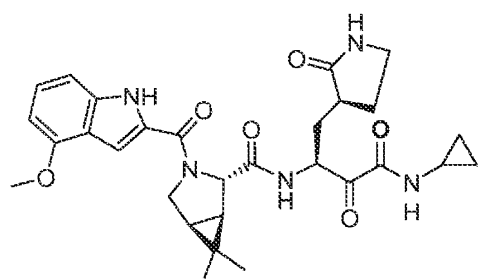
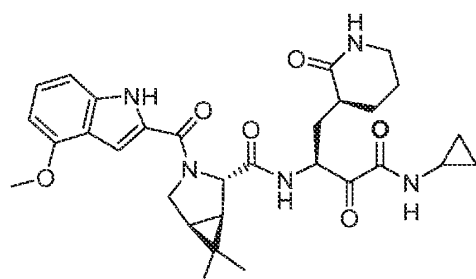
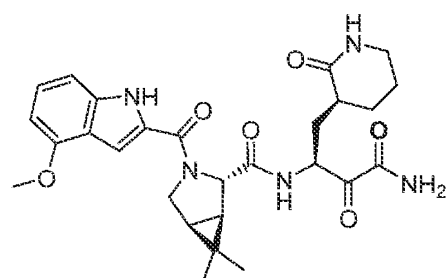
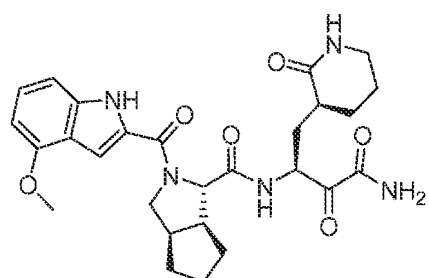
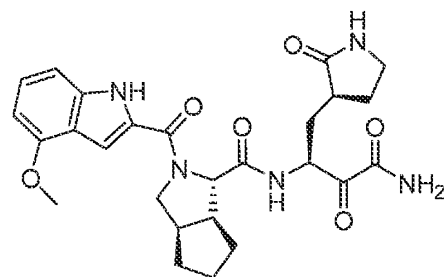
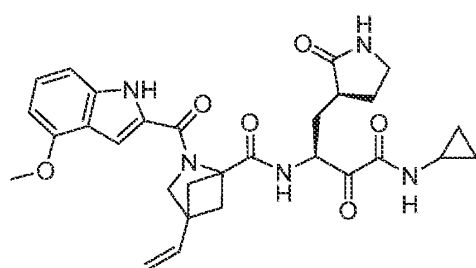
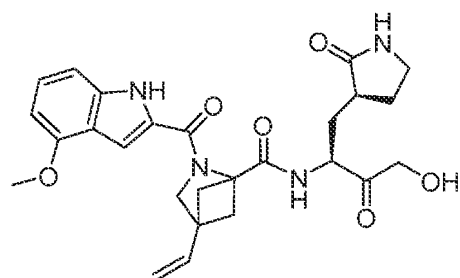
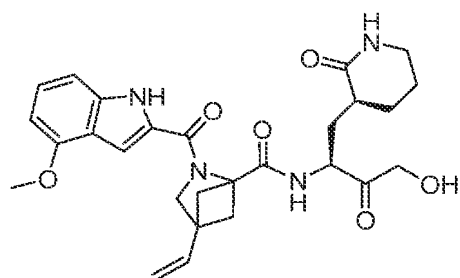


40

【 0 1 8 2 】

50

【化 6 6】



【 0 1 8 3】

10

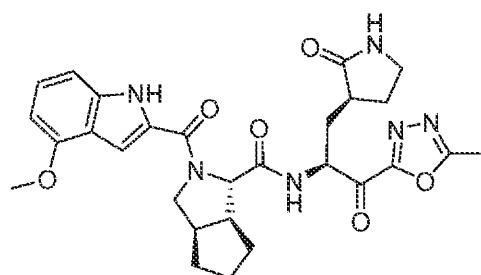
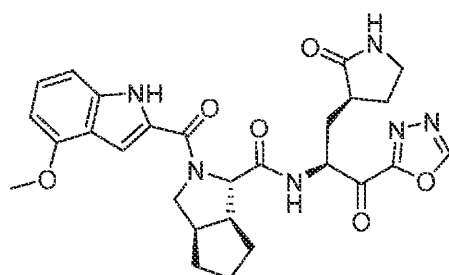
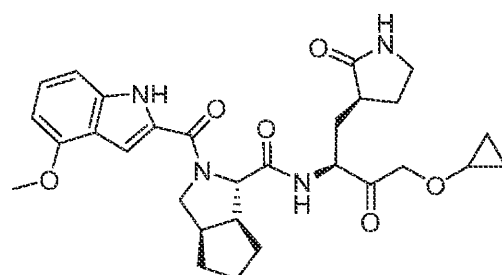
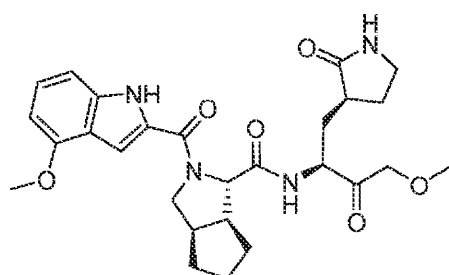
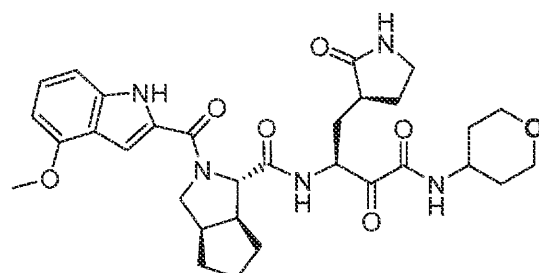
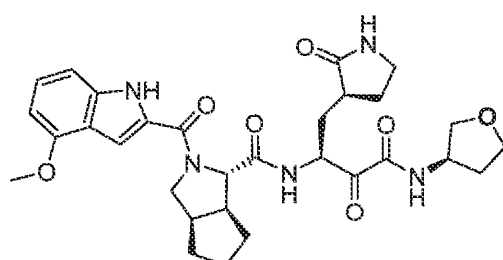
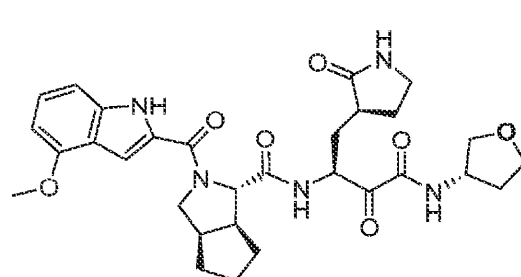
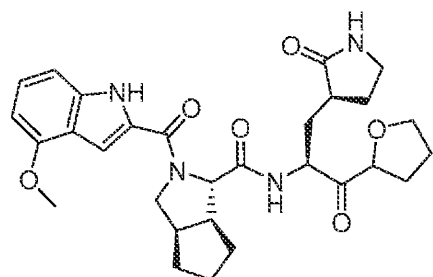
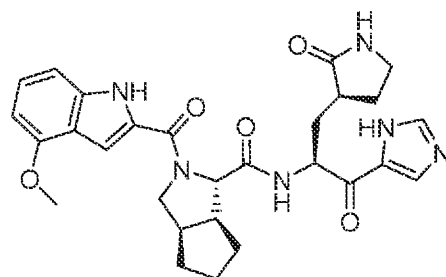
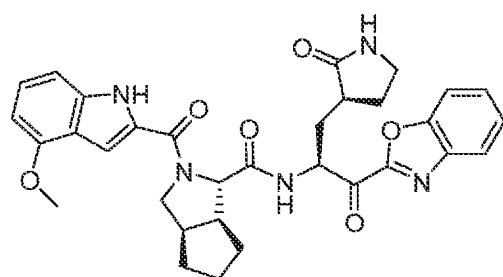
20

30

40

50

【化 6 7】



【 0 1 8 4】

10

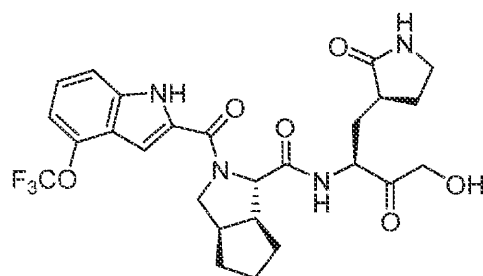
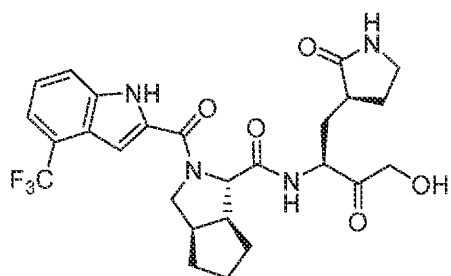
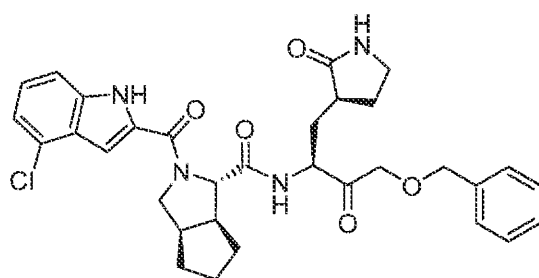
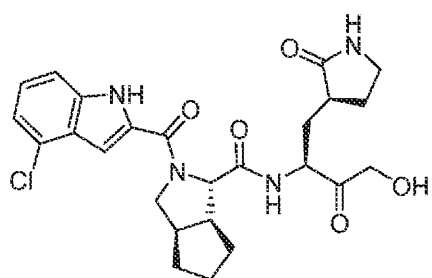
20

30

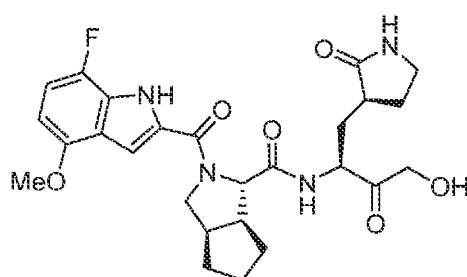
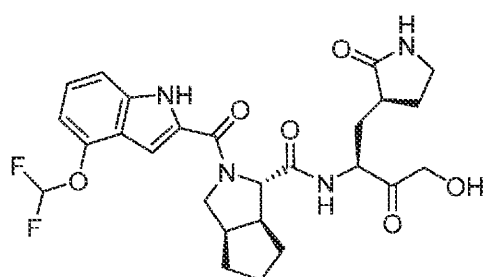
40

50

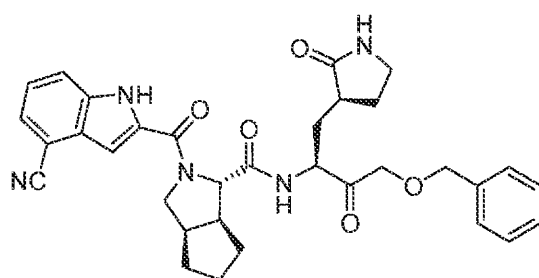
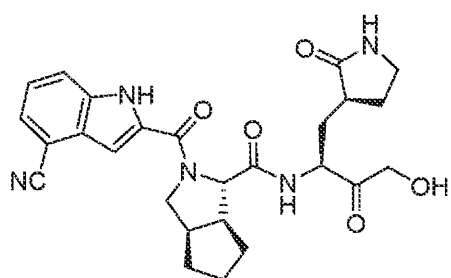
【化 6 8】



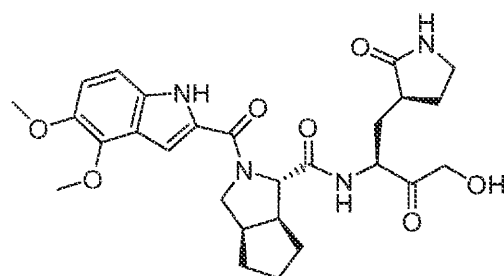
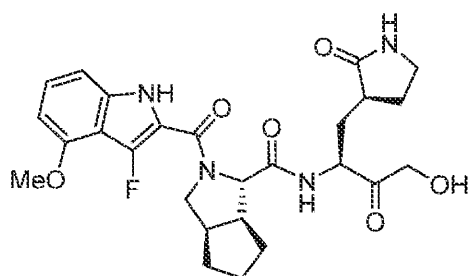
10



20



30

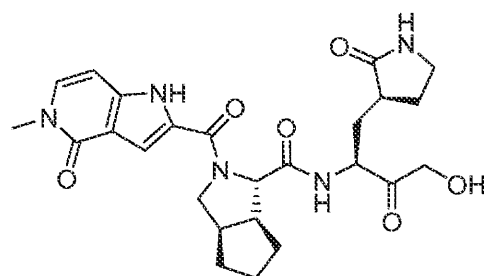
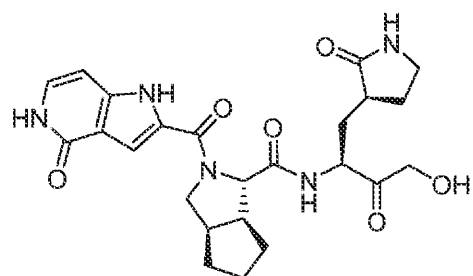
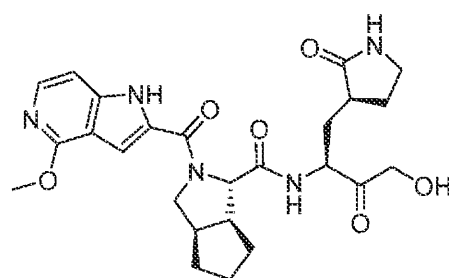
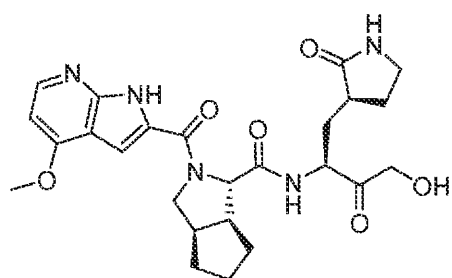


40

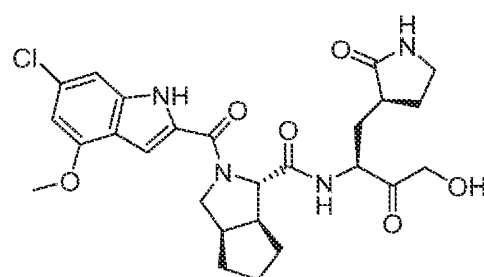
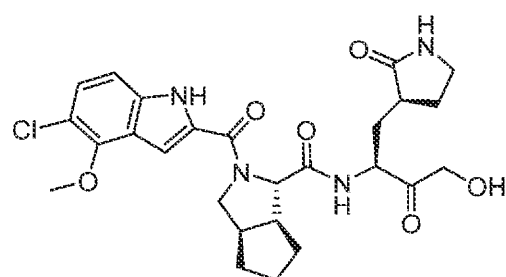
【 0 1 8 5】

50

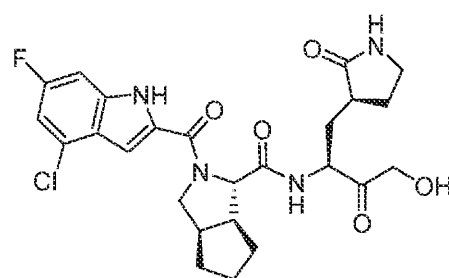
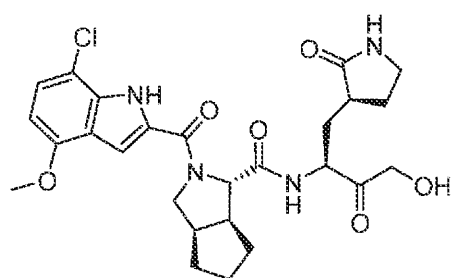
【化 6 9】



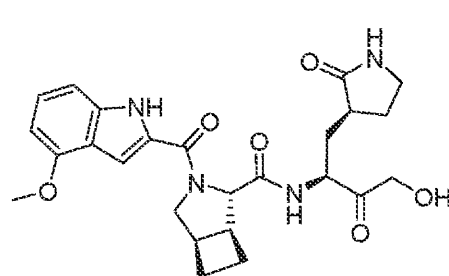
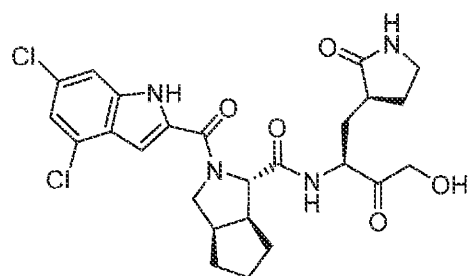
10



20



30

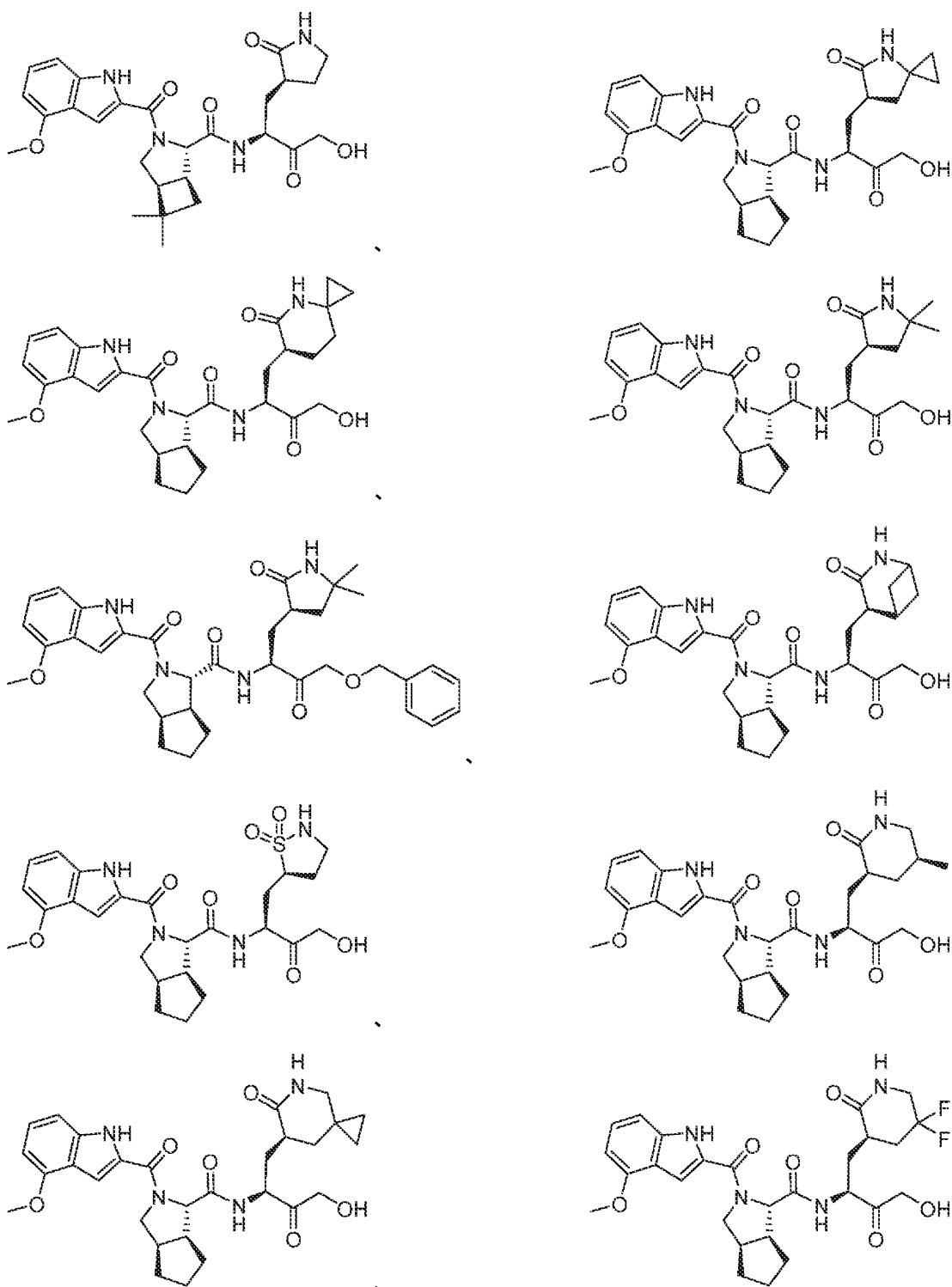


40

【 0 1 8 6 】

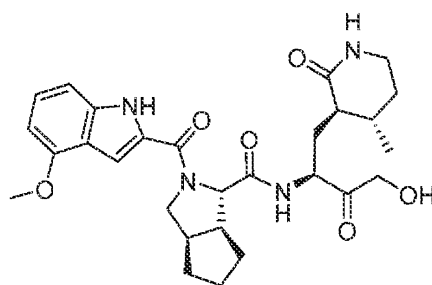
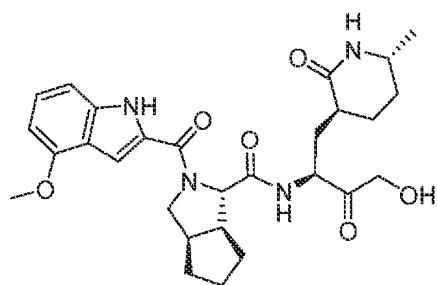
50

【化 7 0】

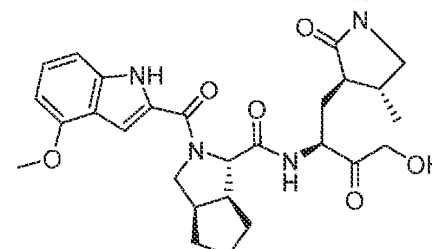
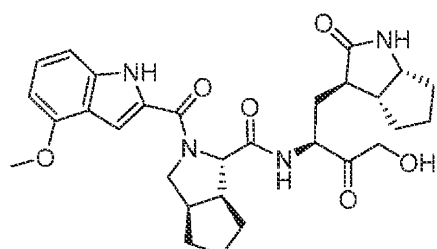


【 0 1 8 7 】

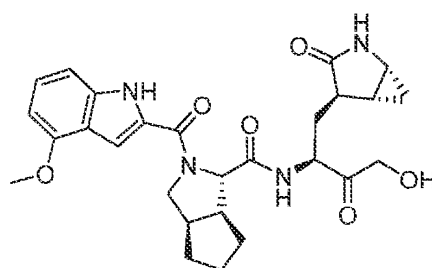
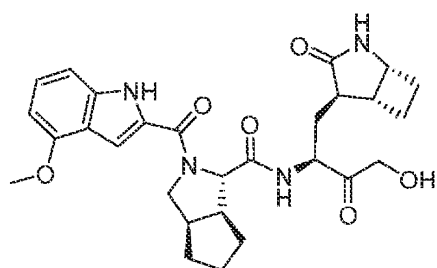
【化 7 1】



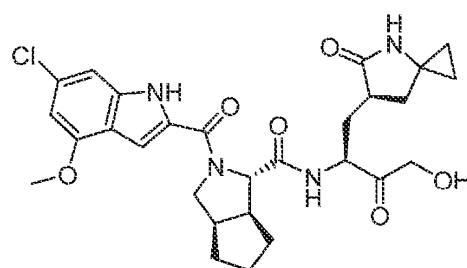
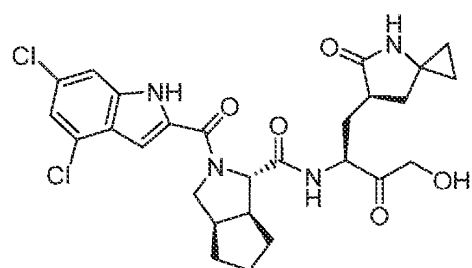
10



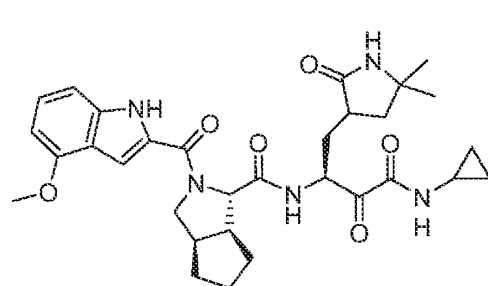
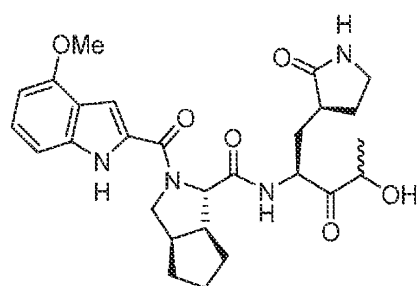
20



30



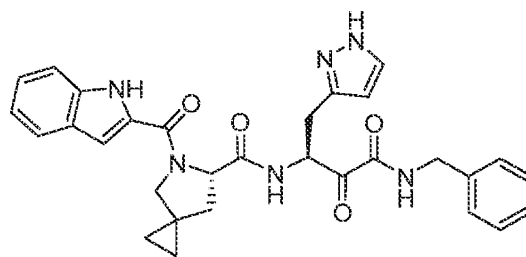
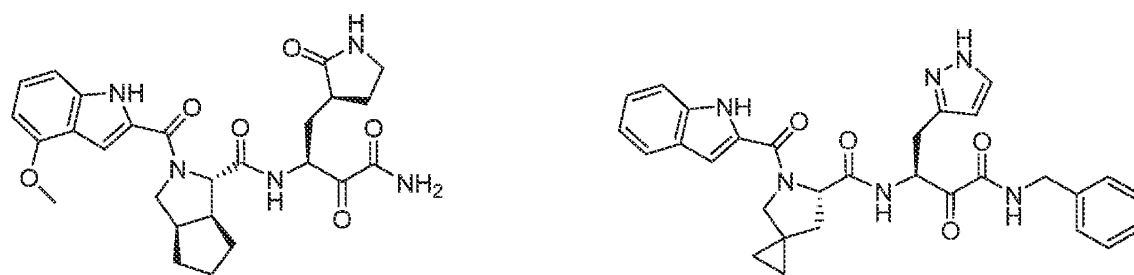
40



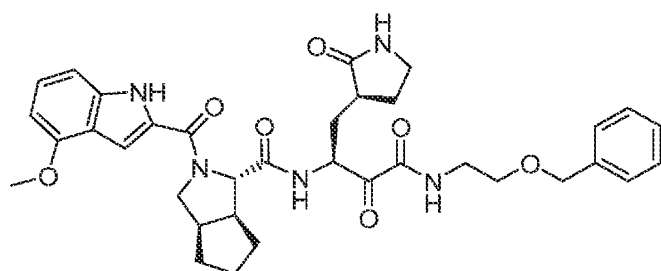
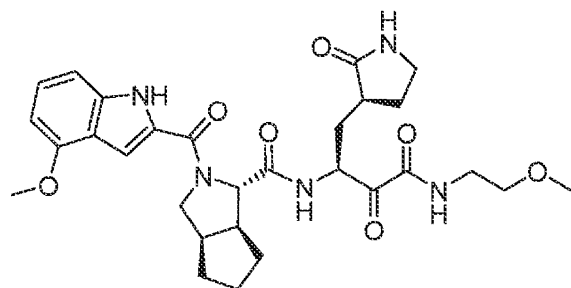
【 0 1 8 8 】

50

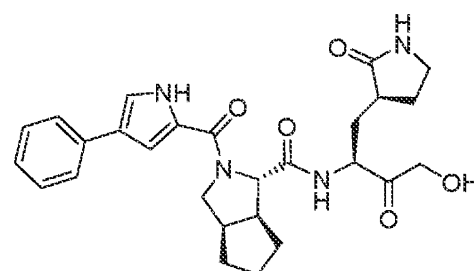
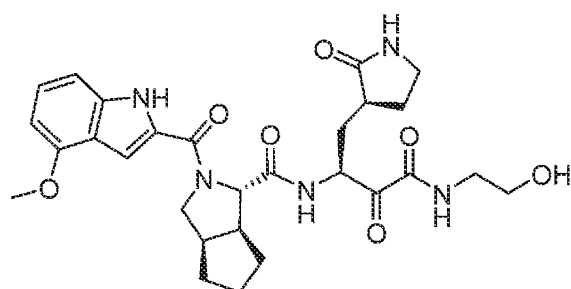
【化 7 2】



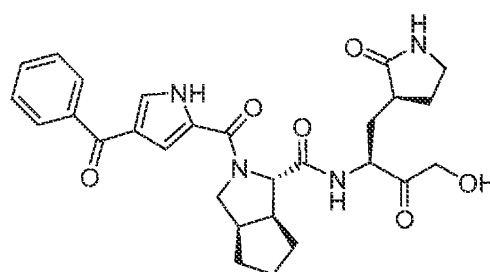
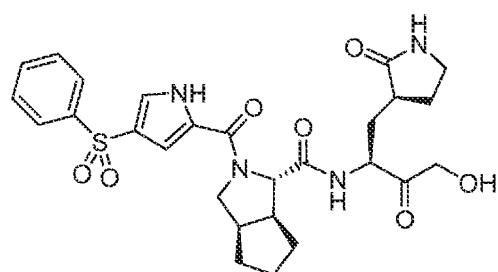
10



20



30

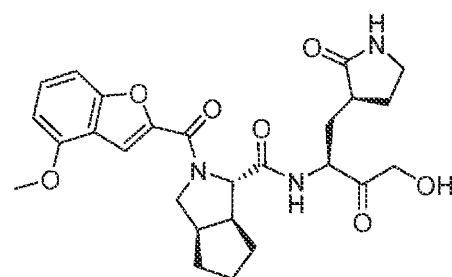
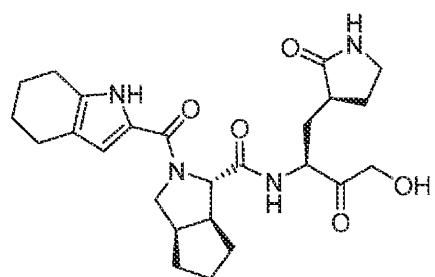
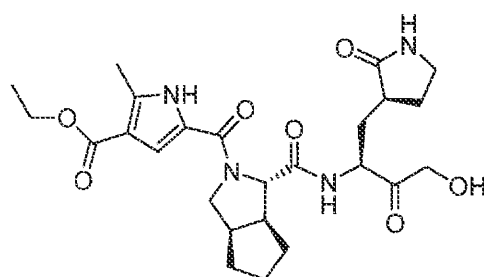
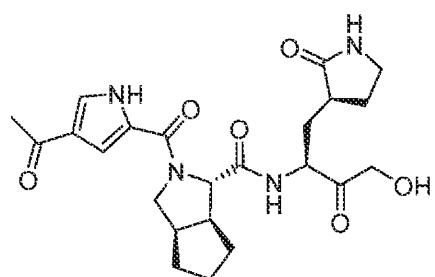


40

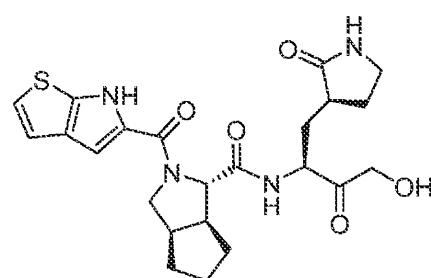
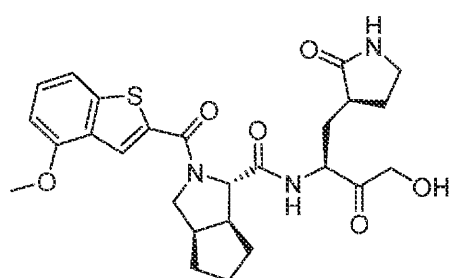
【 0 1 8 9 】

50

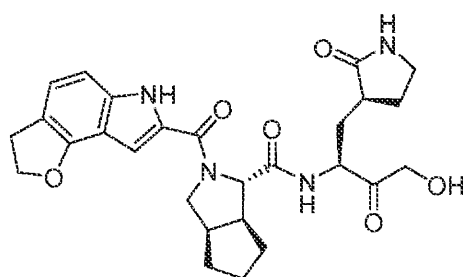
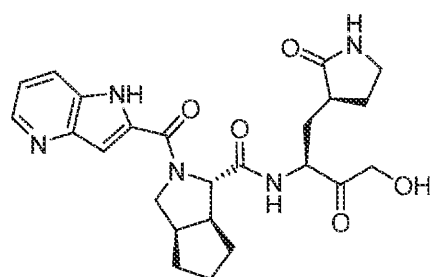
【化 7 3】



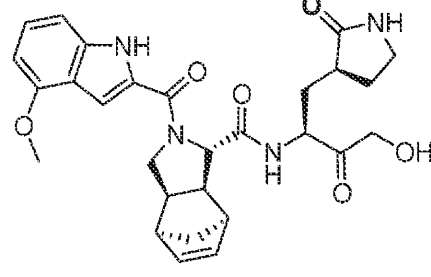
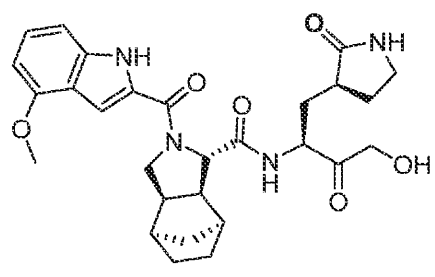
10



20



30

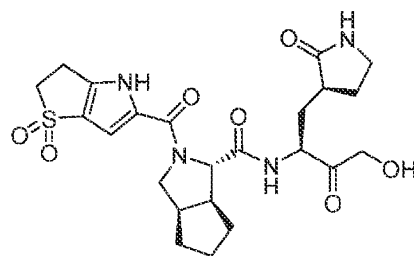
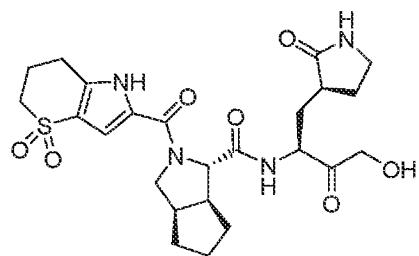
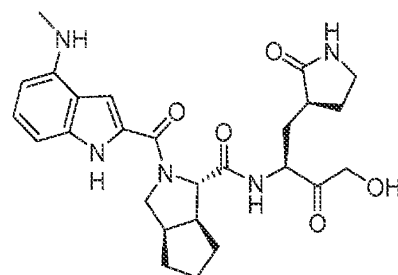
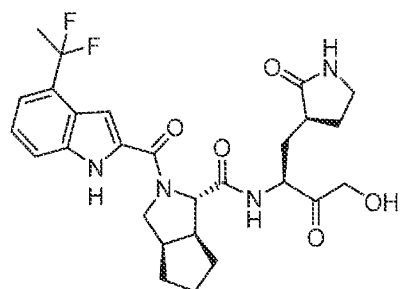
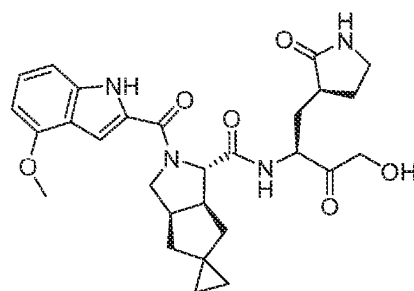
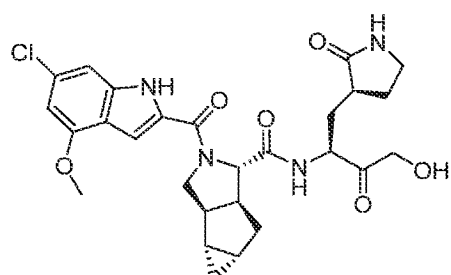
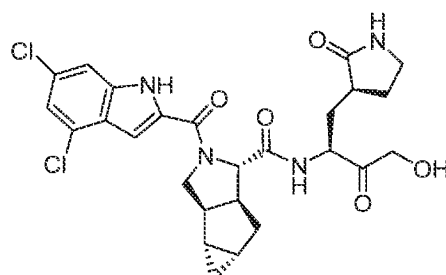
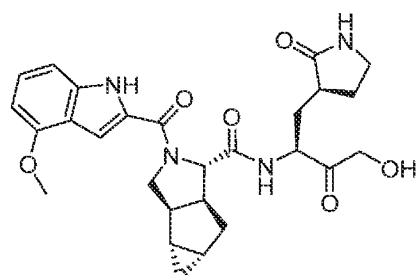
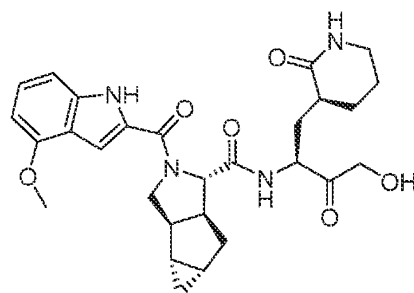
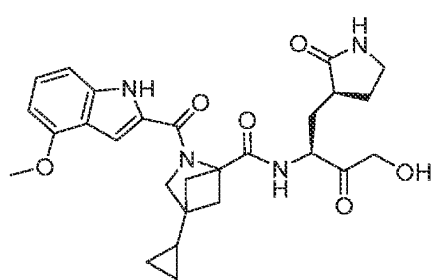


40

【 0 1 9 0 】

50

【化 7 4】



【 0 1 9 1 】

10

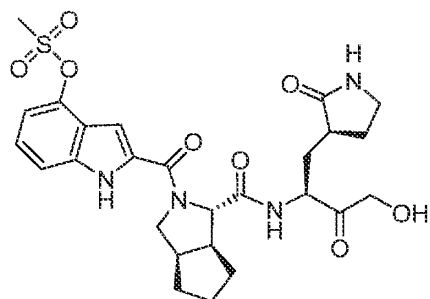
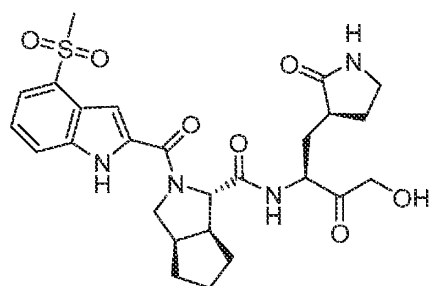
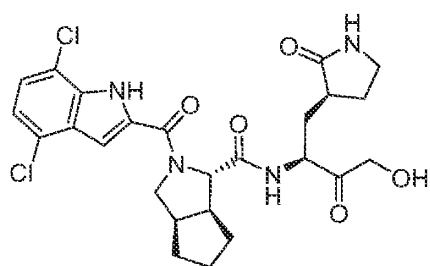
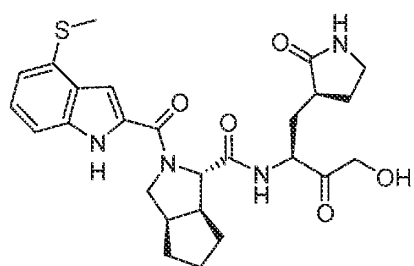
20

30

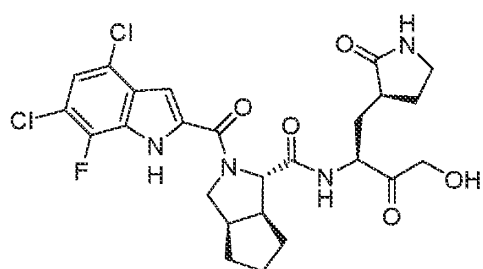
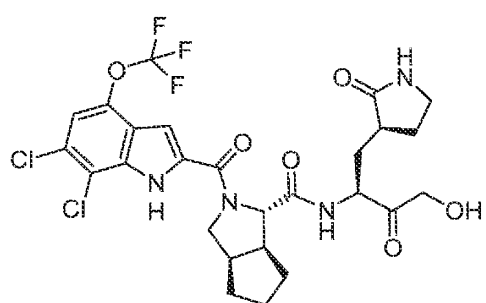
40

50

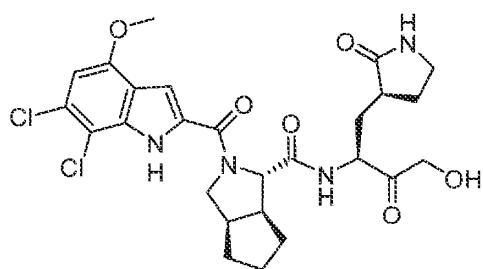
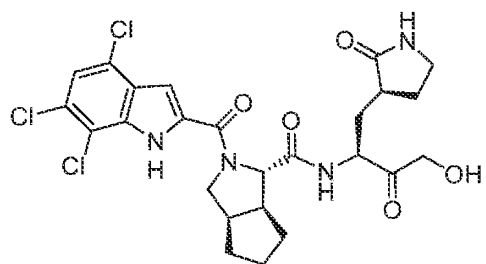
【化 7 5】



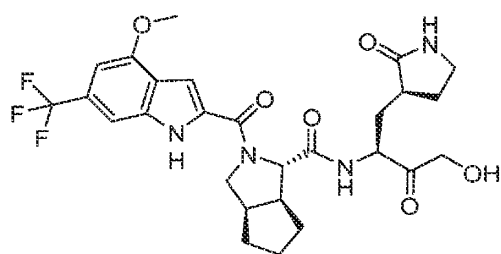
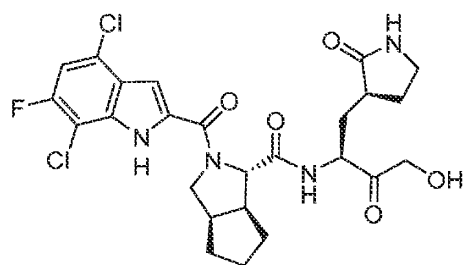
10



20



30

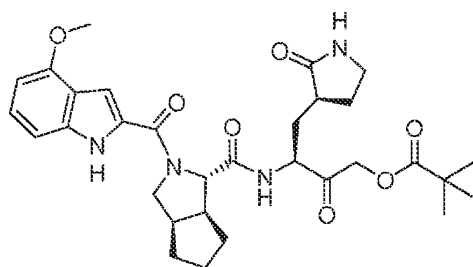
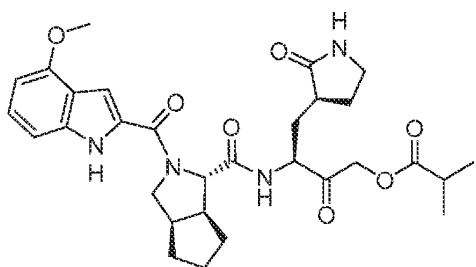
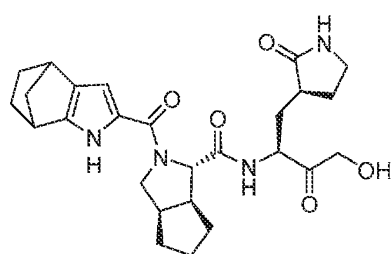
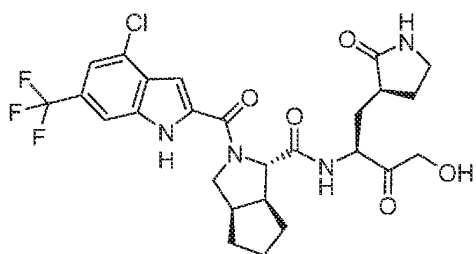


40

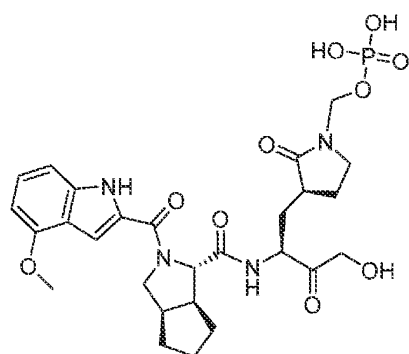
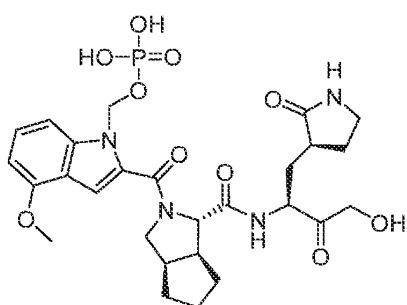
【 0 1 9 2】

50

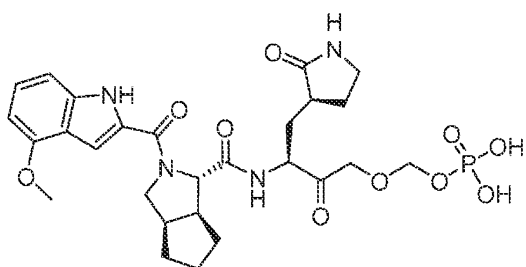
【化 7 6】



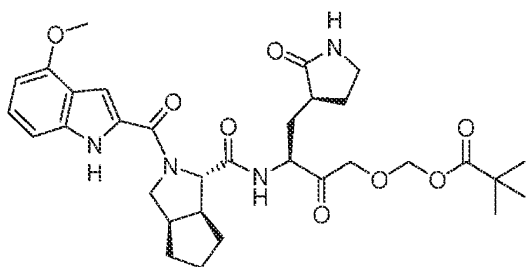
10



20



30

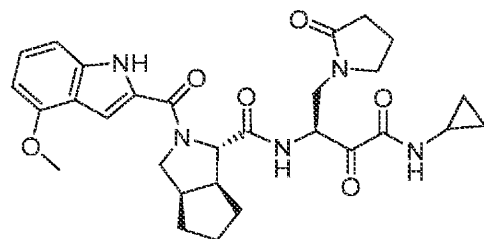
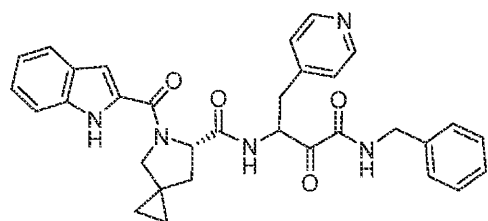
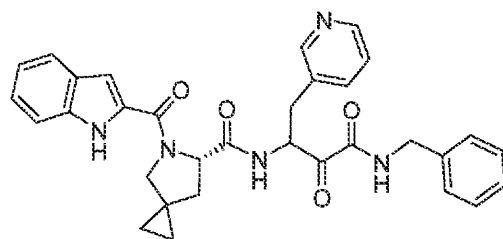
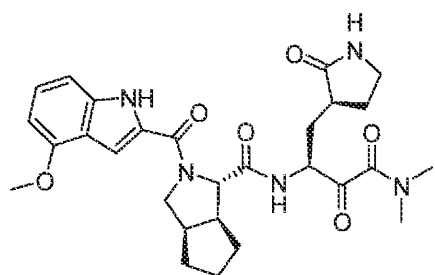
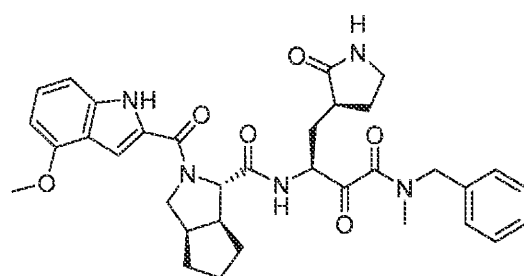
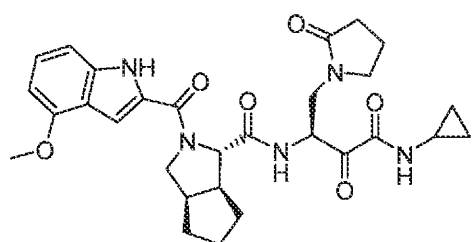
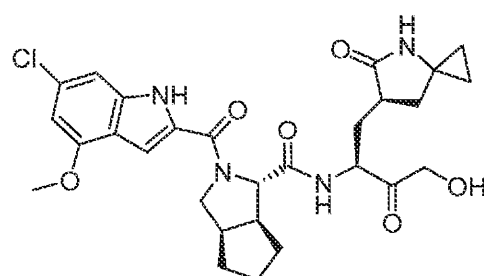
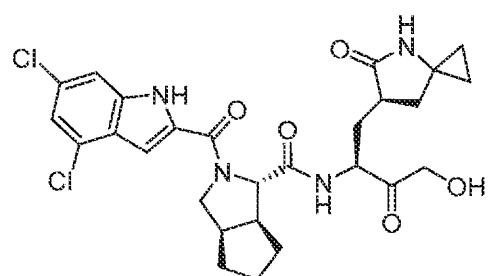
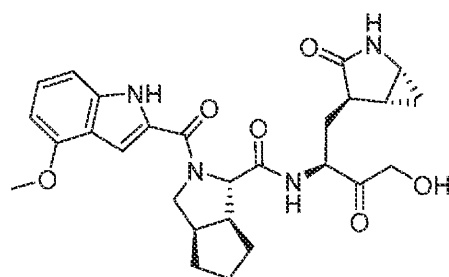
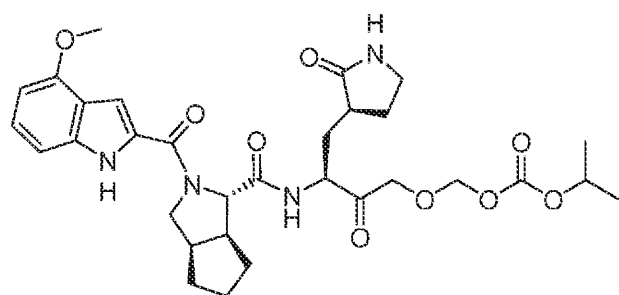


40

【 0 1 9 3 】

50

【化 7 7】



【0194】

10

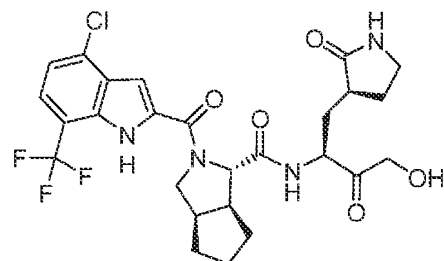
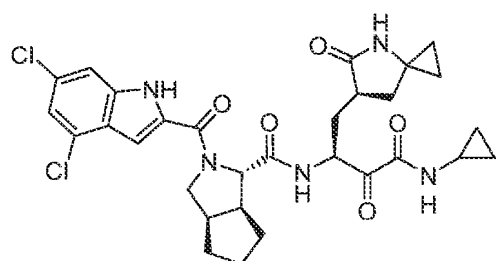
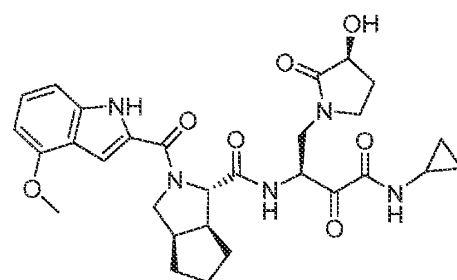
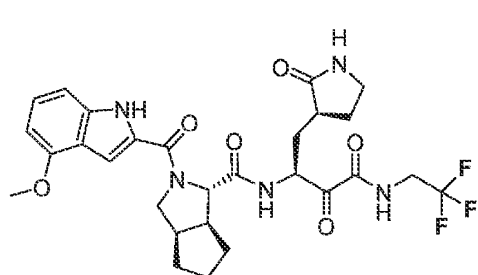
20

30

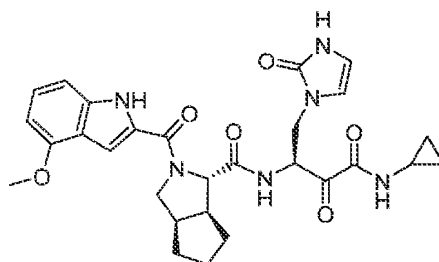
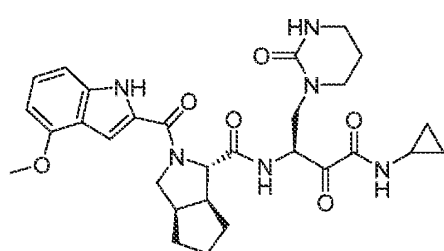
40

50

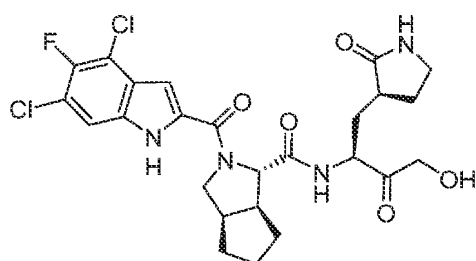
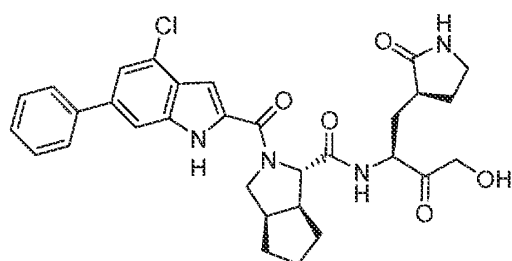
【化 7 8】



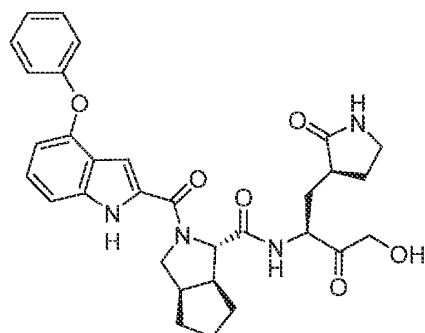
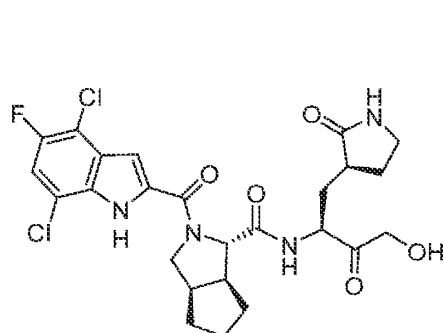
10



20



30

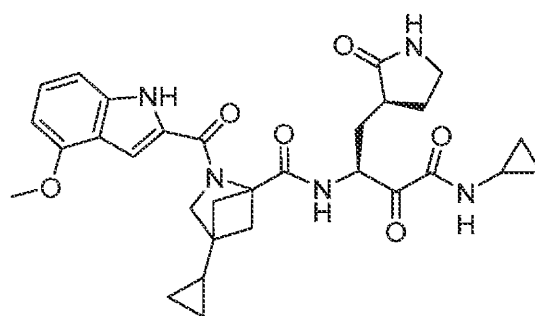
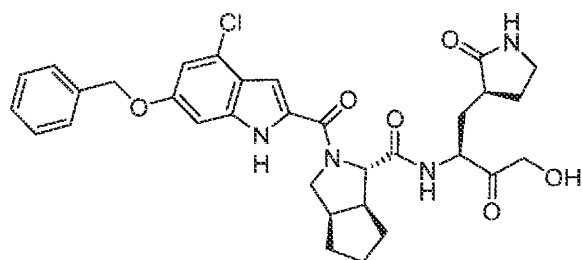
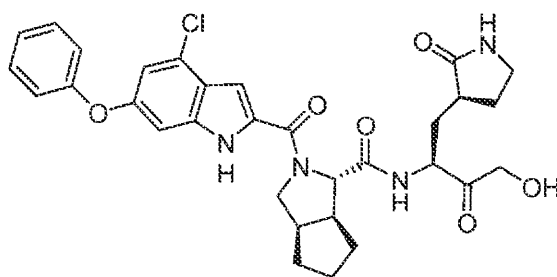
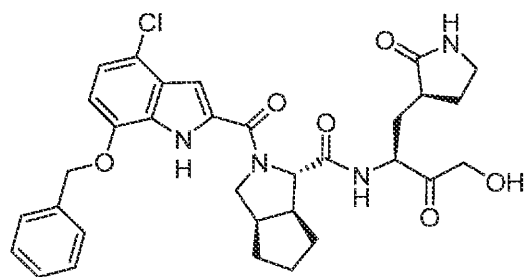
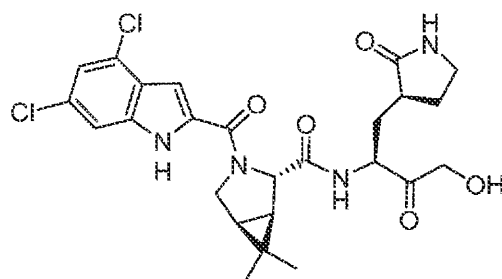
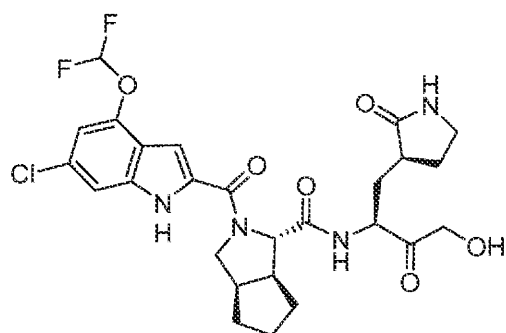
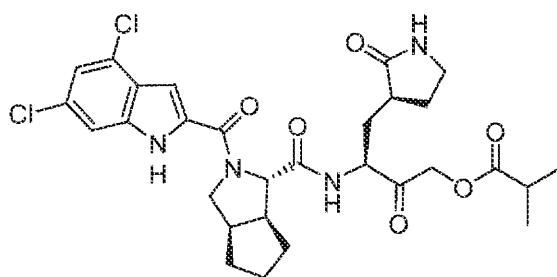
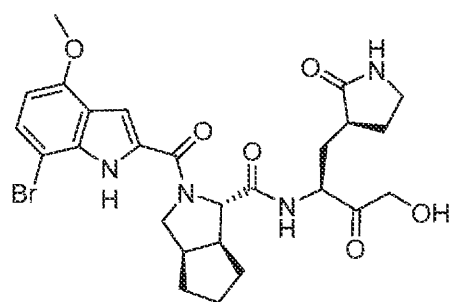


40

【 0 1 9 5 】

50

【化 7 9】



【 0 1 9 6 】

10

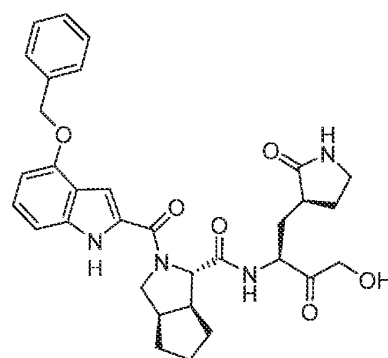
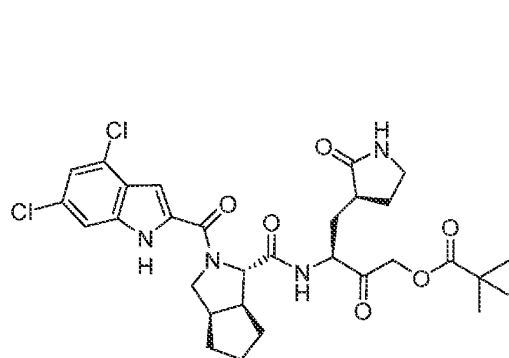
20

30

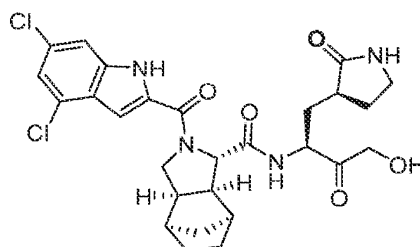
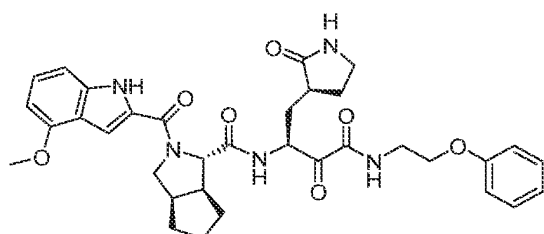
40

50

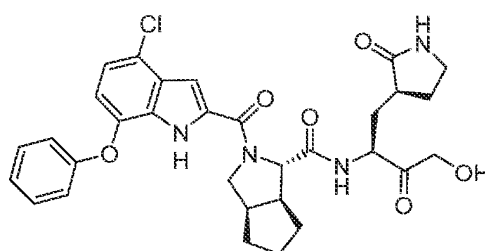
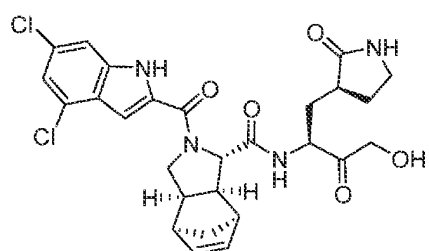
【化 8 0】



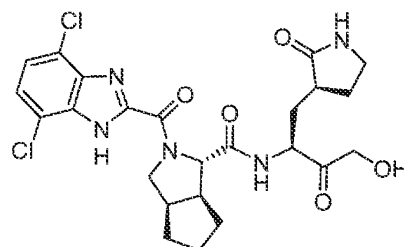
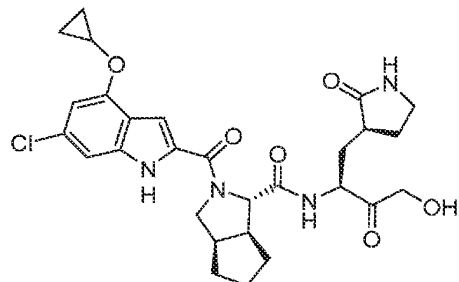
10



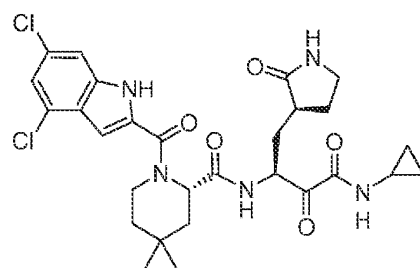
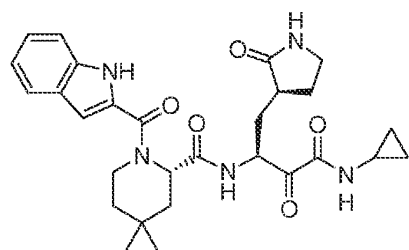
20



30

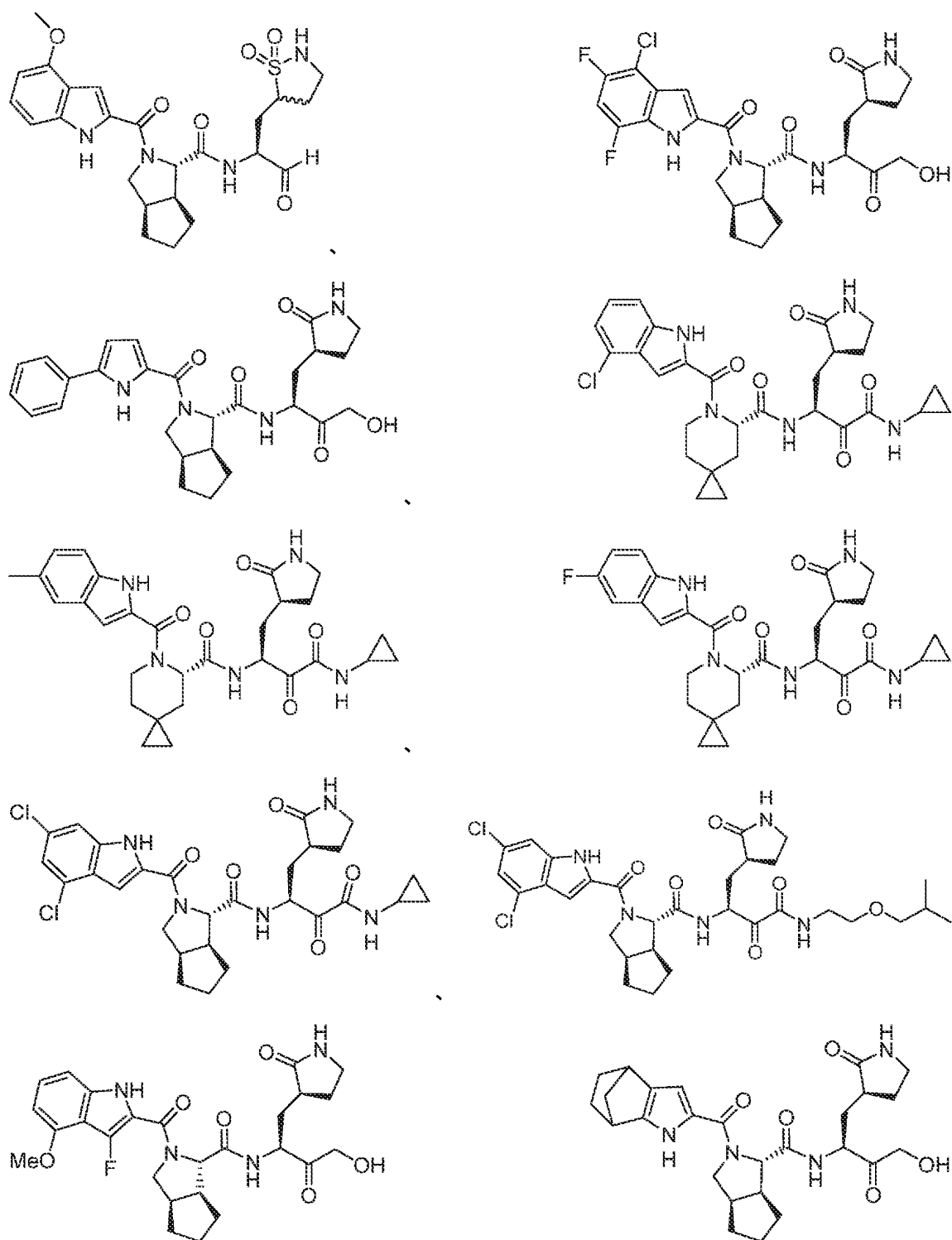


40



【 0 1 9 7 】

【化 8 1】



【 0 1 9 8 】

10

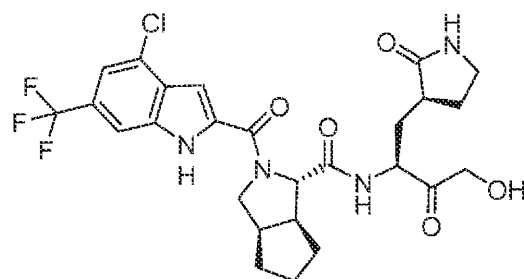
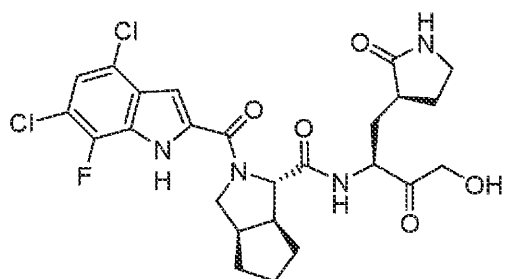
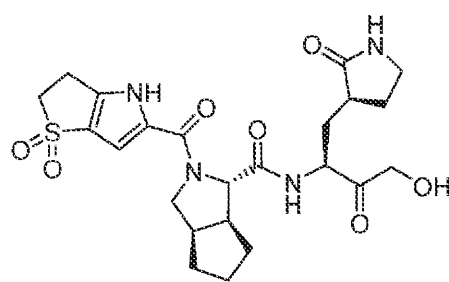
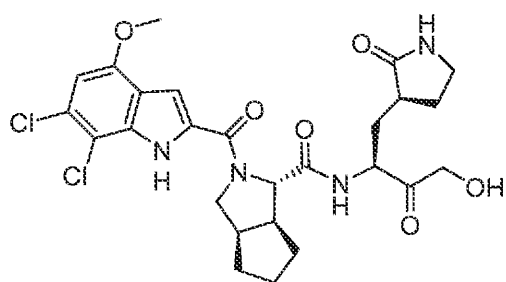
20

30

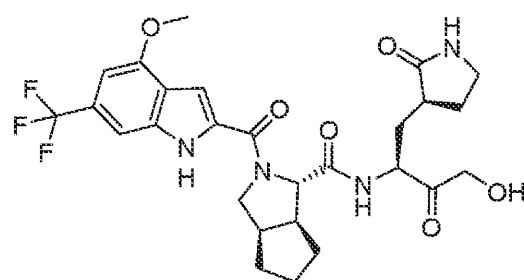
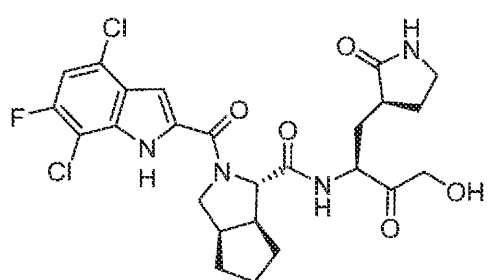
40

50

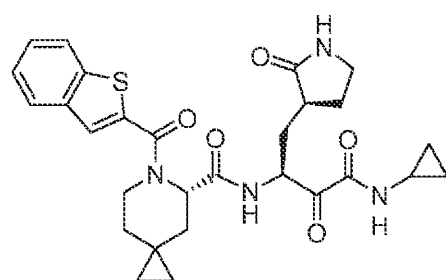
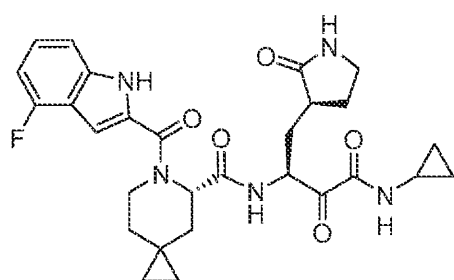
【化 8 2】



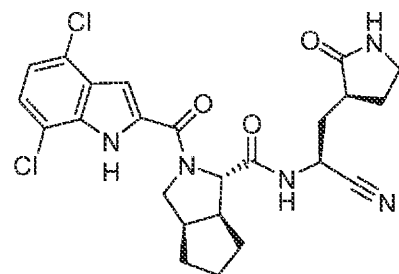
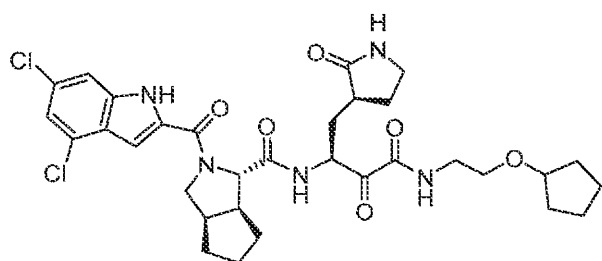
10



20



30

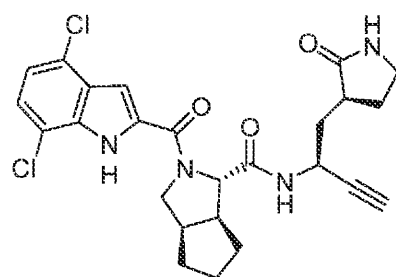
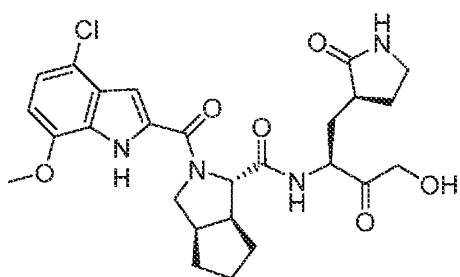
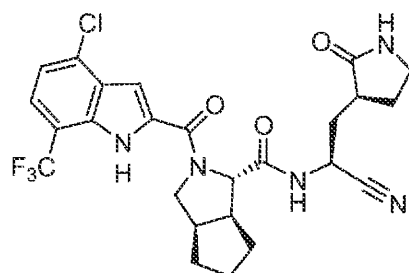
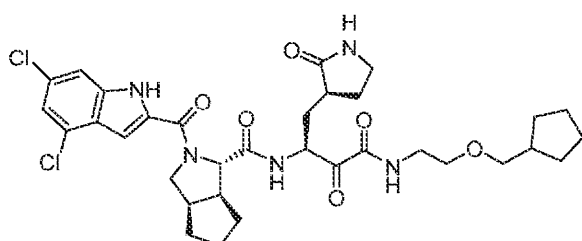
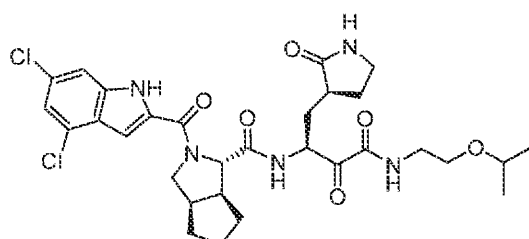
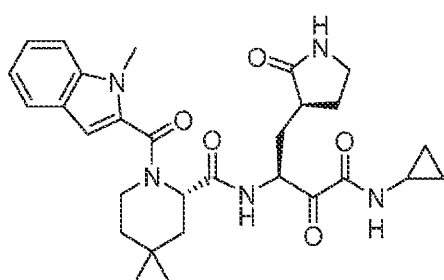
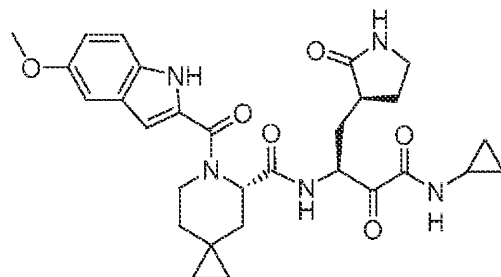
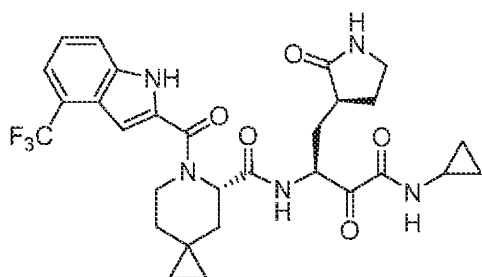
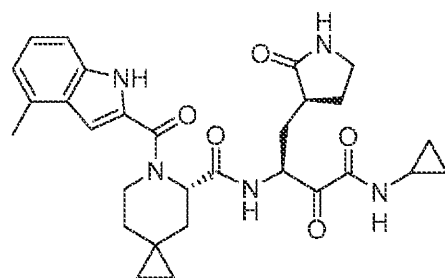
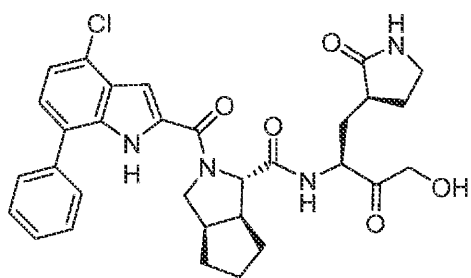


40

【 0 1 9 9 】

50

【化 8 3】



【 0 2 0 0 】

10

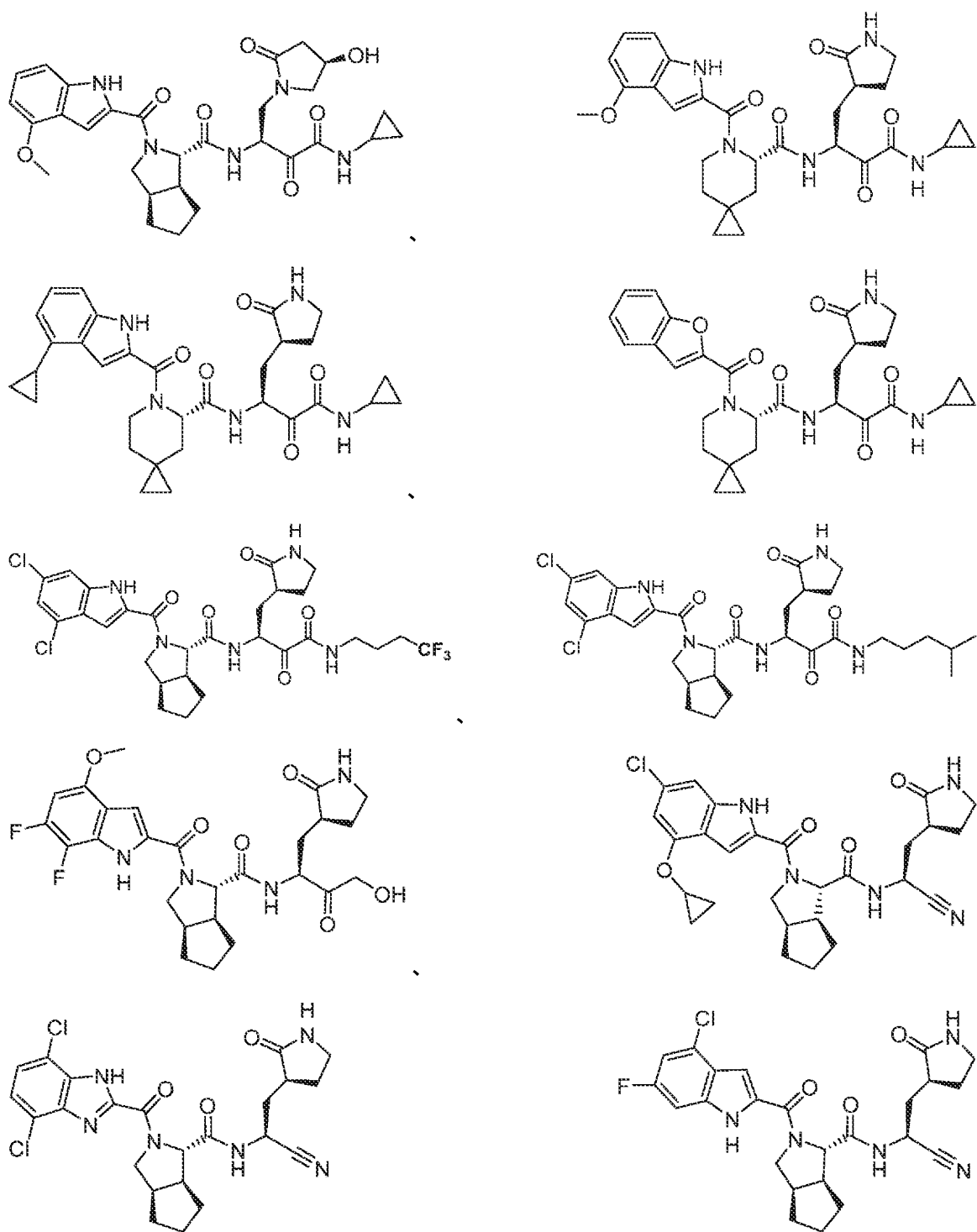
20

30

40

50

【化 8 4】



10

20

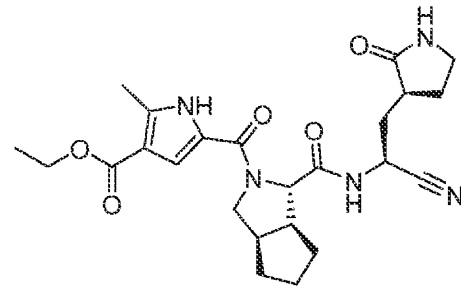
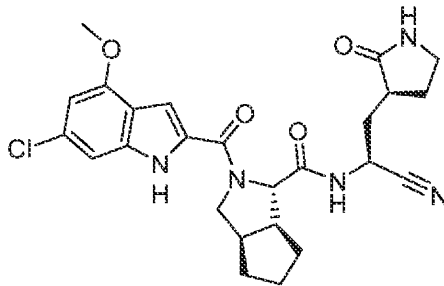
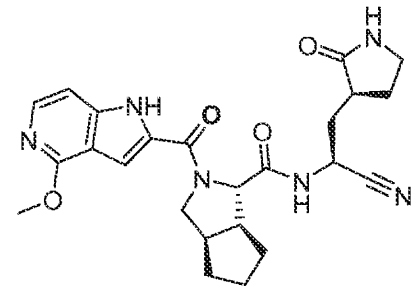
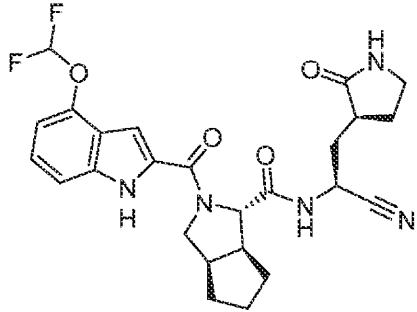
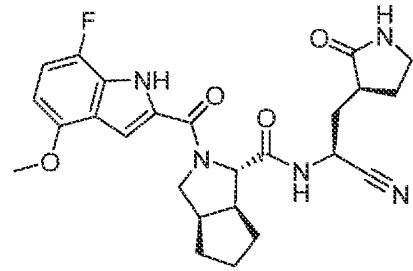
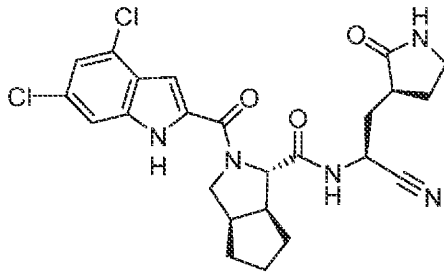
30

40

【0 2 0 1】

50

【化 8 5】



、及び

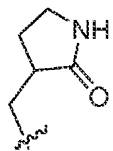
又は上記のうちいずれかの薬学的に許容される塩。

【0202】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換又は置換アシルであることができない。例えば、いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換アシル、例えば $-C(=O)H$ であることができない。いくつかの実施形態では、 R^1 が非置換又は置換アシル（例えば、 $-C(=O)H$ ）であるとき、 R^3 は、非置換又は置換

【0203】

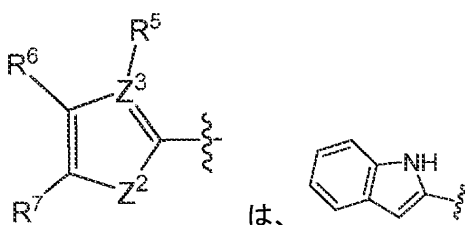
【化 8 6】



であることができない。いくつかの実施形態では、 R^1 が非置換又は置換アシル（例えば、 $-C(=O)H$ ）であるとき、

【0204】

【化 8 7】



は、

10

20

30

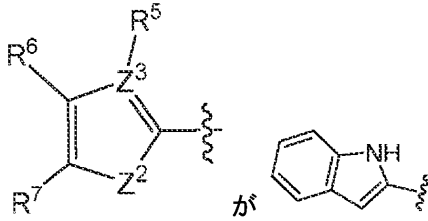
40

50

であることができない。いくつかの実施形態では、 R^1 が非置換又は置換アシル（例えば、 $-C(=O)H$ ）であり、

【0205】

【化88】

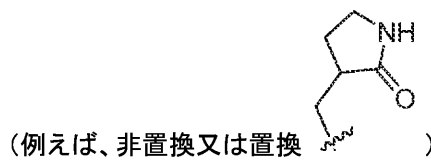


10

であるとき、 R^3 は、非置換又は置換ピロリジン-2-オン（ $C_{1\sim4}$ アルキル）

【0206】

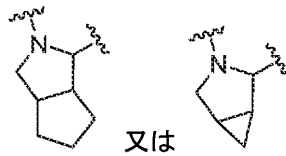
【化89】



であることができない。いくつかの実施形態では、 R^1 が非置換又は置換アシル（例えば、 $-C(=O)H$ ）であるとき、環 A^1 は、

【0207】

【化90】

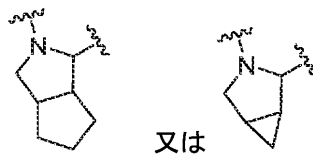


20

であることができない。いくつかの実施形態では、 R^1 が非置換又は置換アシル（例えば、 $-C(=O)H$ ）であるとき、環 A^1 は、

【0208】

【化91】



30

の非置換 $C_{1\sim4}$ アルキル-置換物

【0209】

【化92】



40

であることができない。

【0210】

合成

式(I)の化合物を、本明細書に記載の化合物と共に、様々な方式で調製することがで

50

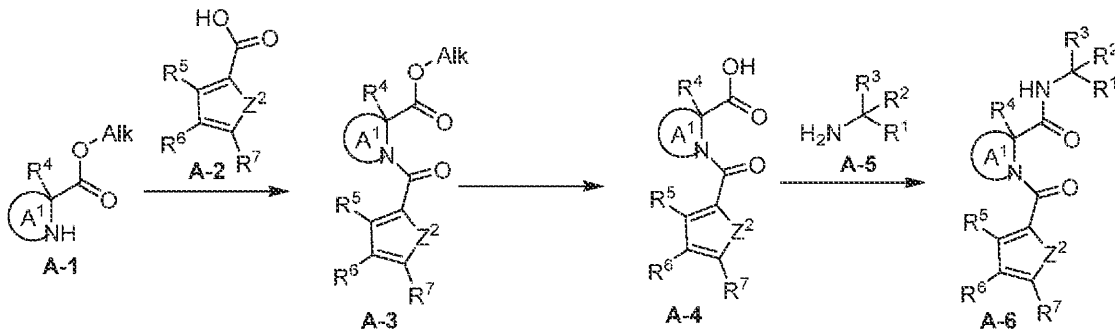
きる。式（I）の化合物を調製するための全般的な合成経路は、本明細書に記載の化合物を合成するために使用される出発材料のいくつかの例と共に、本明細書に示され、記載される。更に、一般的な合成経路の目的のために、示された構造は、当業者によって知られているように適切に保護され、一般的な構造は、これらの保護基を含むことを意味する。本明細書に表示及び記載される経路は、例示的なものにすぎず、いかなる方法でも特許請求の範囲を制限することを意図するものでなく、そのように解釈されるべきではない。当業者であれば、開示される合成の変更を認識し、本明細書の開示に基づく代替経路を考案することができるものであり、このような修正及び代替経路は全て、特許請求の範囲内である。

【0211】

スキームA

【0212】

【化93】



【0213】

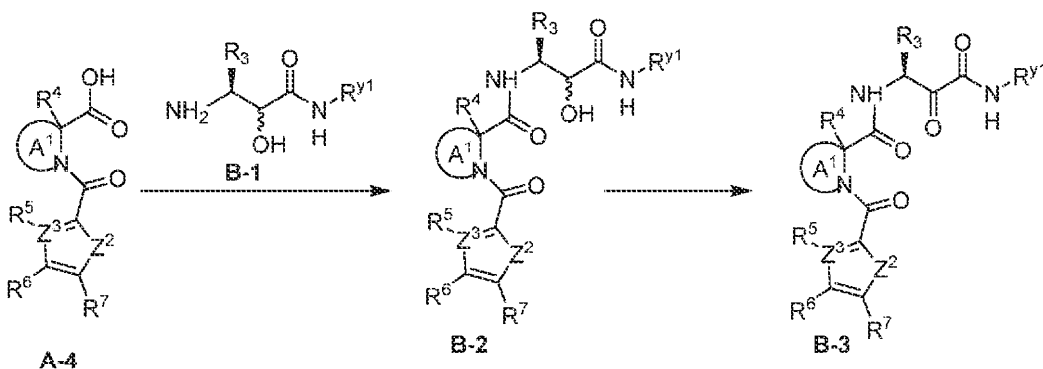
スキームAは、一般式（A-6）の化合物の合成について記載する。一般式（A-1）（Alkはアルキルを表す）のアミノエステルと一般式（A-2）の酸とを、カルボン酸を酸塩化物に変換することによって活性化し、続いて塩基の存在下でアミノ酸と反応させることによって、又は酸をカップリング試薬（HATUなど）で活性化し、続いて塩基（DIPEAなど）の存在下でアミノエステルとカップリングさせることによって、一般式（A-3）の化合物を得る。一般式（A-3）のエステル官能基は、例えば、-OAlkが-OMeである一般的な条件下で、MeOH中のLiOHを使用して加水分解して、一般式（A-4）の化合物を得ることができる。一般式（A-4）のカルボン酸と一般式（A-5）のアミンとの更なるカップリングにより、一般式（A-6）の化合物を提供することができる。一般的な合成の目的のために、 R^1 は、潜在的な官能基であり、 R^1 について本明細書中に記載されるような官能基に変換され得る。

【0214】

スキームB

【0215】

【化94】



10

20

30

40

50

【0216】

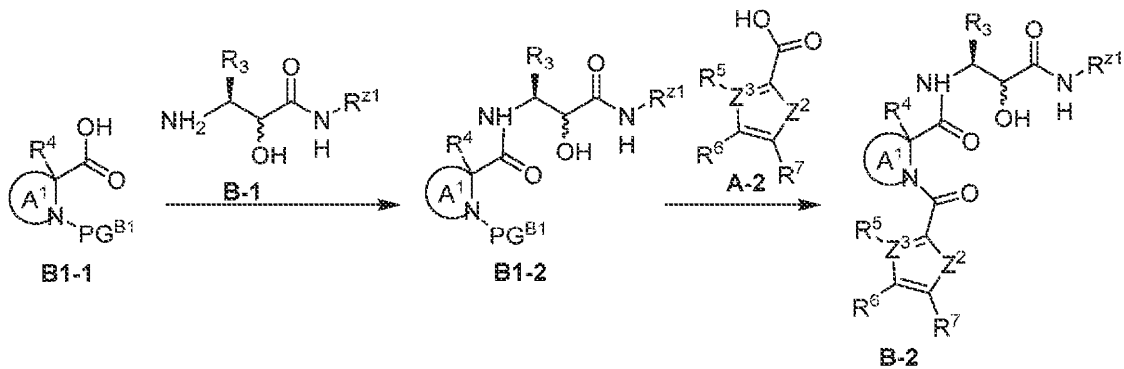
例をスキームBに示すが、ここで、一般式A-4のカルボン酸を、例えば、カップリング試薬（T3Pなど）及び塩基（例えば、DIPEA）の影響下で、一般式（B-1）のアミノ酸とカップリングさせる。得られた一般式（B-2）の化合物を酸化して、一般式（B-3）の化合物を得ることができる。スキームBにおいて、 R^{y1} は、 R^1 に関して本明細書に記載されているケトアミドの一部である。

【0217】

スキームB1

【0218】

【化95】



【0219】

あるいは、スキームB1に示すように、一般式（A-4）の化合物の一般式（B-2）の化合物への変換について記載したのと同様に、一般式（B1-1）のアミノ酸（窒素の保護基である PG^{B1} 、例えば-Bocを有する）を一般式（B-1）の化合物とカップリングさせる。次いで、保護基を、例えば、 PG^{B1} がBocに等しい場合には酸で処理することによって除去し、続いて一般式（A-2）の化合物とカップリングさせて、一般式（B-2）の化合物を形成することができる。

【0220】

スキームB2

【0221】

10

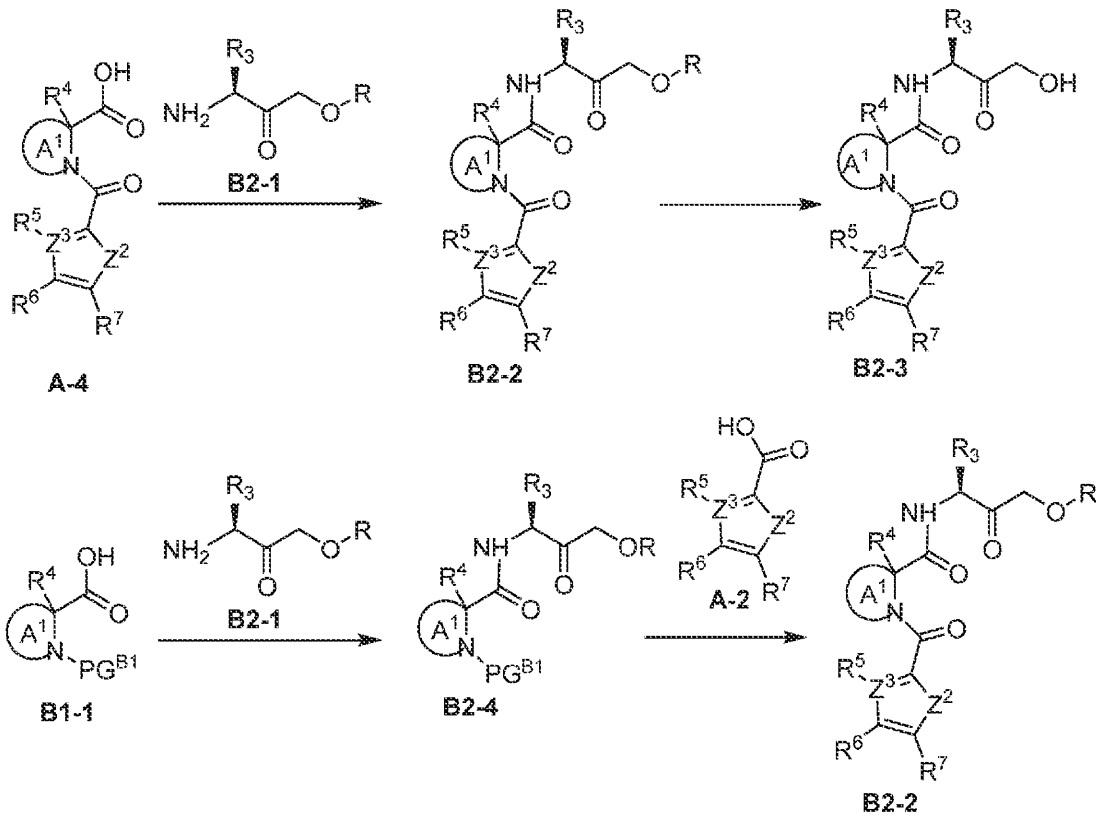
20

30

40

50

【化 9 6】



10

20

【0222】

本明細書に記載される時、 R^1 は置換アシルであってもよく、アシル上に存在し得る可能な基としては、ヒドロキシ、置換若しくは非置換アルコキシ（例えば、 $-O-$ （非置換 $C_1\sim 4$ アルキル）及び $-O-$ （非置換 $C_3\sim 6$ シクロアルキル））、非置換 $C_1\sim 4$ アルキル（非置換 $C_1\sim 4$ アルキルで置換されたヘテロアリールなど）、置換若しくは非置換フェノキシ、又は置換若しくは非置換ベンジルオキシ）が挙げられる。スキームB2において、 R は、 R^1 について置換アシル上に存在し得る前述の部分のいずれかを表し得る。一般式（B2-2）及び（B2-3）の化合物は、スキームB2に記載されているように調製することができる。一般式（B2-1）のアミノケトン化合物は、典型的なアミドカップリング条件下で、一般式（A-4）又は（B1-1）のカルボン酸にカップリングすることができる。一般式（B2-2）の化合物は、例えば、 R がベンジル基を表す場合、触媒水素化分解によって、一般式（B2-3）のヒドロキシケトンに任意選択で更に変換することができる。一般式（B2-4）の化合物の PG^{B1} は、脱保護することができる（例えば、 PG^{B1} が Boc 基である場合、 Et_2O 中の HCl で処理することによって）。次いで、アミンを、典型的なアミド結合形成条件下で一般式（A-2）のカルボン酸とカップリングさせて、一般式（B2-2）の化合物を得ることができる。

30

【0223】

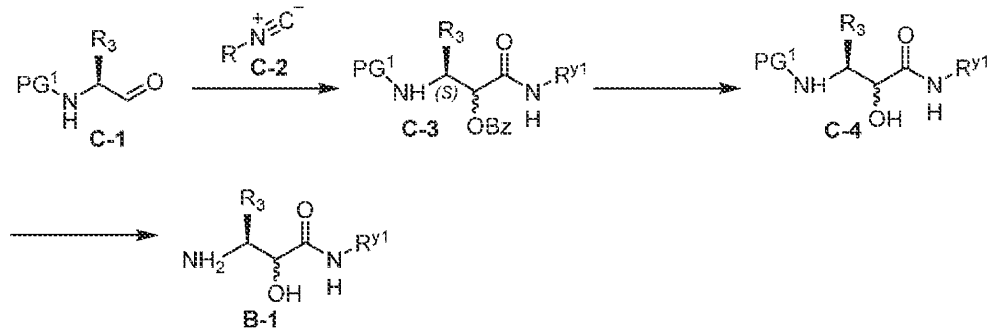
スキームC

【0224】

40

50

【化 9 7】



10

【 0 2 2 5】

一般式 (B-1) の化合物は、スキーム C に概説されるように調製することができる。一般式 C-1 のアルデヒド (PG¹ は、窒素保護基、例えば、-Boc であり得る) 及び一般式 (C-2) のイソニトリルは、カルボン酸 (例えば、安息香酸) の存在下で、一般式 (C-3) の化合物へのパッセリーニ様反応において縮合され得る。加水分解後、一般式 (C-4) の化合物を得ることができる。PG¹ は、例えば、PG¹ が Boc である場合、HCl で処理することによって除去することができる。

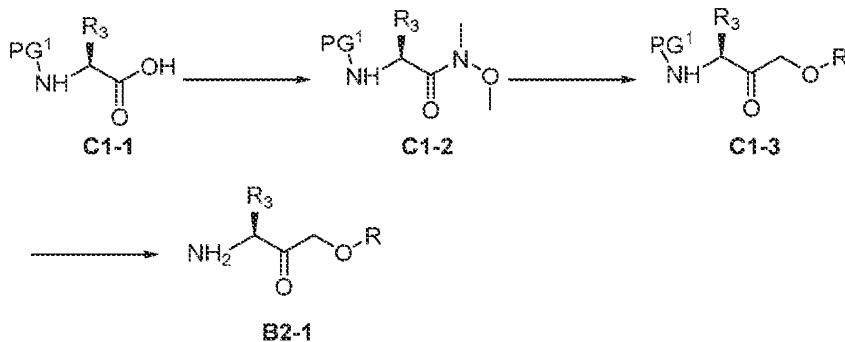
【 0 2 2 6】

スキーム C 1

20

【 0 2 2 7】

【化 9 8】



30

【 0 2 2 8】

一般式 (B2-1) のアミノケトン、スキーム C 1 に概説されるように調製することができる。一般式 (C1-1) の保護アミノ酸は、典型的なアミドカップリング条件下で、その対応するワインレブアミドに変換することができる。有機金属試薬をワインレブアミドに添加し、続いて後処理すると、一般式 (C1-3) のケトンが得られる。R がベンジルであり得る例は、Mg、HgCl₂ 及びベンジルククロメチルエーテルを混合し、続いて一般式 (C1-2) のワインレブアミドに添加し、続いて飽和塩化アンモニウムで後処理することによる有機金属試薬の形成である。保護基 (PG¹) を除去することができる (例えば、PG¹ が Boc である場合、保護基は HCl を使用して除去することができる)、一般式 (B2-1) のアミノケトンが形成される。脱保護に HCl を用いると、一般式 (B2-1) の化合物を HCl 塩として得ることができる。C1-1 の例は、中間体及び実施例 42 の合成で提供されるように調整された、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-((S)-2-オキソピペリジン-3-イル)プロパン酸、及び (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)プロパン酸である。

40

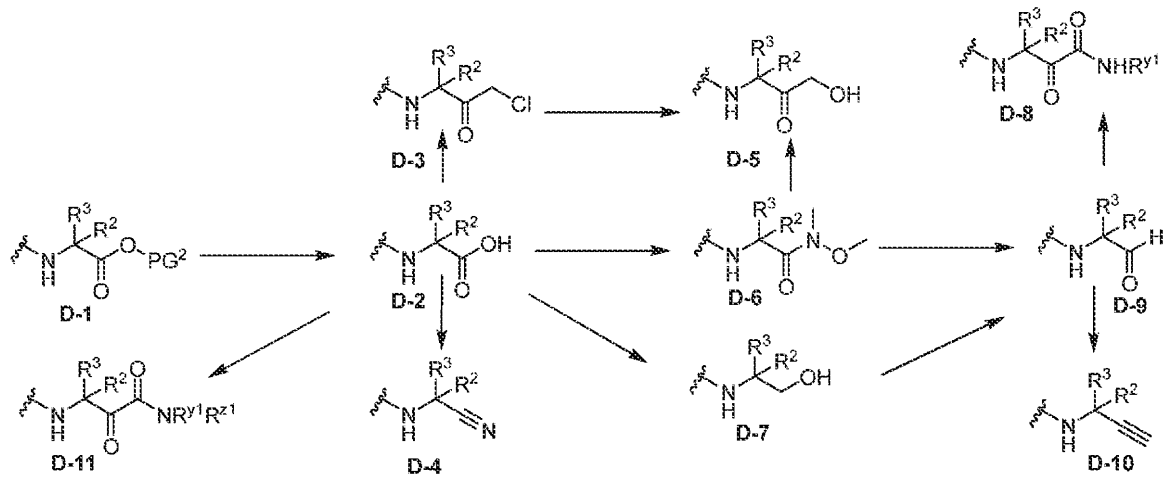
【 0 2 2 9】

スキーム D 1

【 0 2 3 0】

50

【化 9 9】

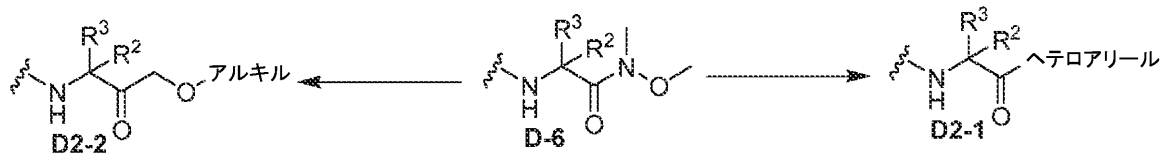


【 0 2 3 1】

スキーム D 2

【 0 2 3 2】

【化 1 0 0】



【 0 2 3 3】

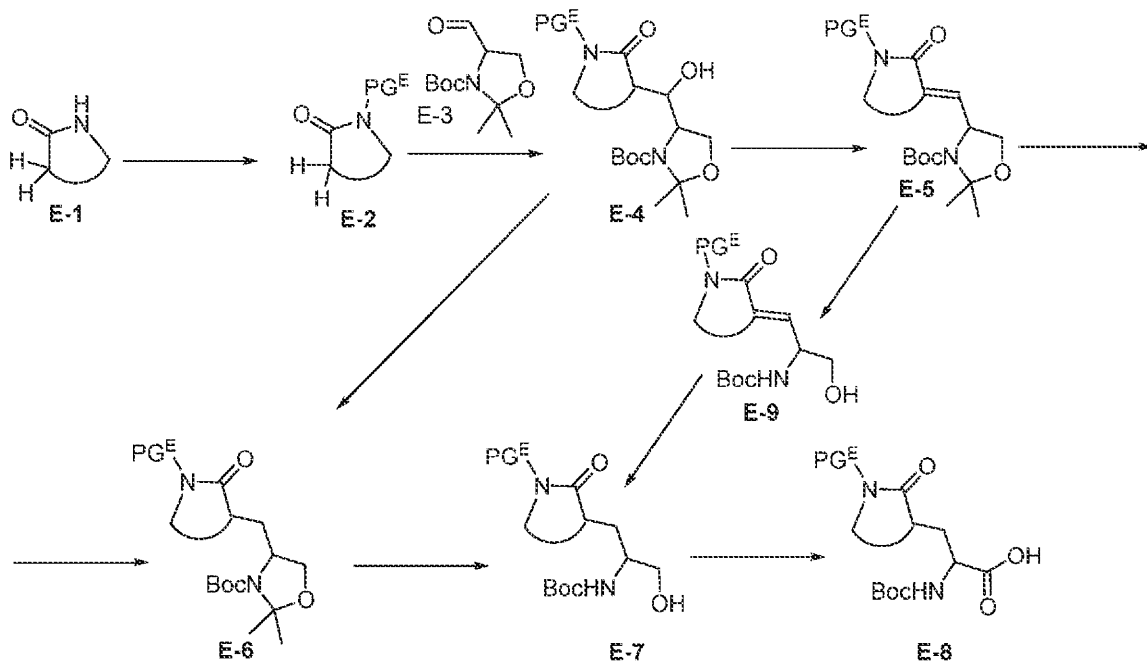
本明細書に記載される R^1 の他の変換は、スキーム D 1 及び D 2 に示される。スキーム D 1 及び D 2 において、 PG^2 は適切な保護基を表し、 R^{Z1} 及び R^{Y1} は、 R^1 に関して本明細書に記載されるケトアミドの一部である。

【 0 2 3 4】

スキーム E

【 0 2 3 5】

【化 1 0 1】



【0236】

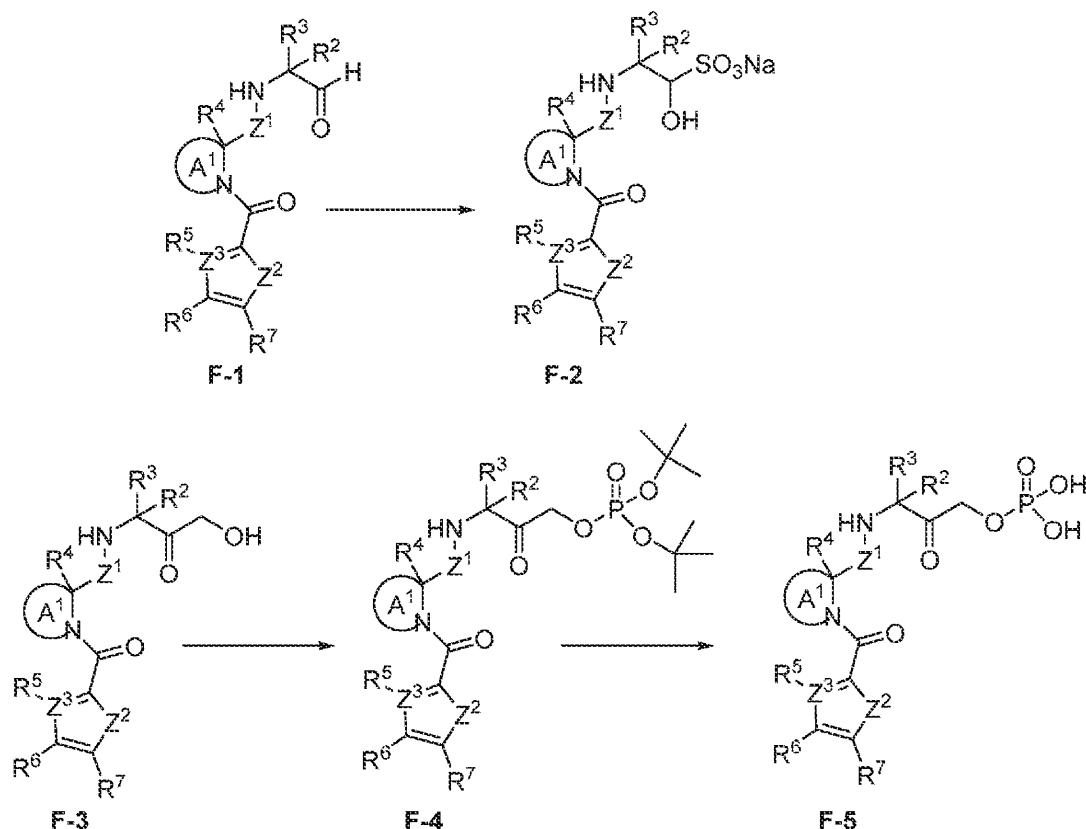
一般式(E-8)のアミノ酸のサブグループを調製する方法は、スキームEに記載されている。一般式(E-1)のラクタムは、適切な保護基 PG^E で保護することができる。このような PG^E 基の例は、Boc基である。スキームEの目的のために、この保護基は、任意の関連する段階で除去することができ、したがって、 PG^E は、一般式(E-4)、(E-5)、(E-6)、(E-7)、(E-8)及び(E-9)の化合物のいずれかについて水素であり得る。一般式(E-2)のラクタムを、一般式(E-3)のアルデヒド(S又はR-ガーナーアルデヒド)と反応させることができる。得られた一般式(E-4)のアルコールを脱離させて、一般式(E-5)のアルケン化合物を得ることができる(例えば、ヒドロキシを対応するメシレートに順次変換し、続いて塩基性条件下で脱離させることによる)。二重結合を還元して(例えば、任意選択的にジアステレオ選択的な均一系又は不均一系触媒の影響下での水素化による)、一般式(E-6)の化合物を得ることができる。一般式(E-6)の化合物中のアセトニドを除去して一般式(E-7)のBoc保護アミノアルコールにした後、酸化して一般式(E-8)のカルボン酸にすることができる。あるいは、一般式(E-5)の化合物において、アセトニドを脱保護して、一般式(E-9)の化合物を得ることができる。一般式(E-9)の化合物の二重結合の還元(例えば、任意選択的にジアステレオ選択的な均一系又は不均一系触媒の影響下での水素化による)を使用して、一般式(E-7)の化合物を得ることができる。一般式(E-4)の化合物を、例えば、Barton型脱酸素素によって脱酸素素して、一般式(E-6)の化合物を得ることができる。一般式(E-1)のラクタムの代わりに環状スルホンアミドから出発して、同様の合成戦略を使用することができる。

【0237】

スキームF

【0238】

【化102】



【0239】

式(I)の化合物は、プロドラッグ部分を含むことができる。プロドラッグ部分を含め

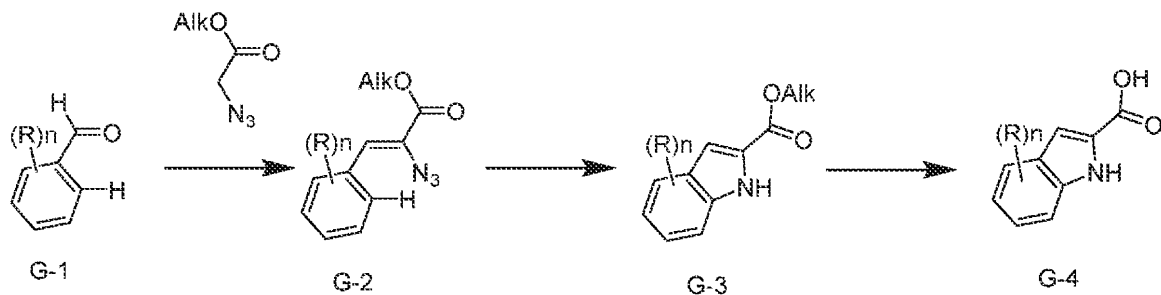
方法をスキーム F に記載する。例えば、一般式 (F-1) のアルデヒドを、 NaHSO_3 で処理することによって、一般式 (F-2) の対応する亜硫酸水素塩付加物に変換することができる。一般式 (F-3) のヒドロキシケトン、例えば、ジ-tert-ブチル N, N-ジプロパン-2-イルホスホリミダイト及びテトラゾールで処理し、続いて H_2O_2 で酸化することにより、一般式 (F-5) の対応するホスフェートに変換することができ、これにより、一般式 (F-4) の化合物を得ることができる。一般式 (F-4) の化合物を脱保護して（例えば、TFA で処理することによる）、一般式 (F-5) の化合物を得ることができる。

【0240】

スキーム G

【0241】

【化103】



【0242】

一般式 (A-2) のカルボン酸のサブグループとして、一般式 (G-4) のインドールカルボン酸は、他の方法の中でも、ヘメツバーガーインドール合成を介して調製することができる。スキーム G において、「R」は、示される環上に存在し得る可能性のある置換基を表す。一般式 (G-1) の芳香族アルデヒドは、例えば、 -10°C のメタノール中のナトリウムメトキシドの影響下で、アルキル (Alk) 2-アジドアセテートと縮合させることができる。一般式 (G-2) のアジドは、例えばキシレン中、 120°C で加熱することにより、一般式 (G-3) の化合物に熱的に変換することができる。アルキル (Alk) エステル G-3 は、例えば、THF/ H_2O 中の NaOH で処理することによって、一般式 (G-4) のカルボン酸に加水分解することができる。この方法は、(G-4) に関連する 5-、6-及び 7-アザインドール (Roy et al., Synthesis 2005 (16): 2751-2757 参照) 及び他のヘテロアリールに拡張することができる。

【0243】

スキーム H

【0244】

10

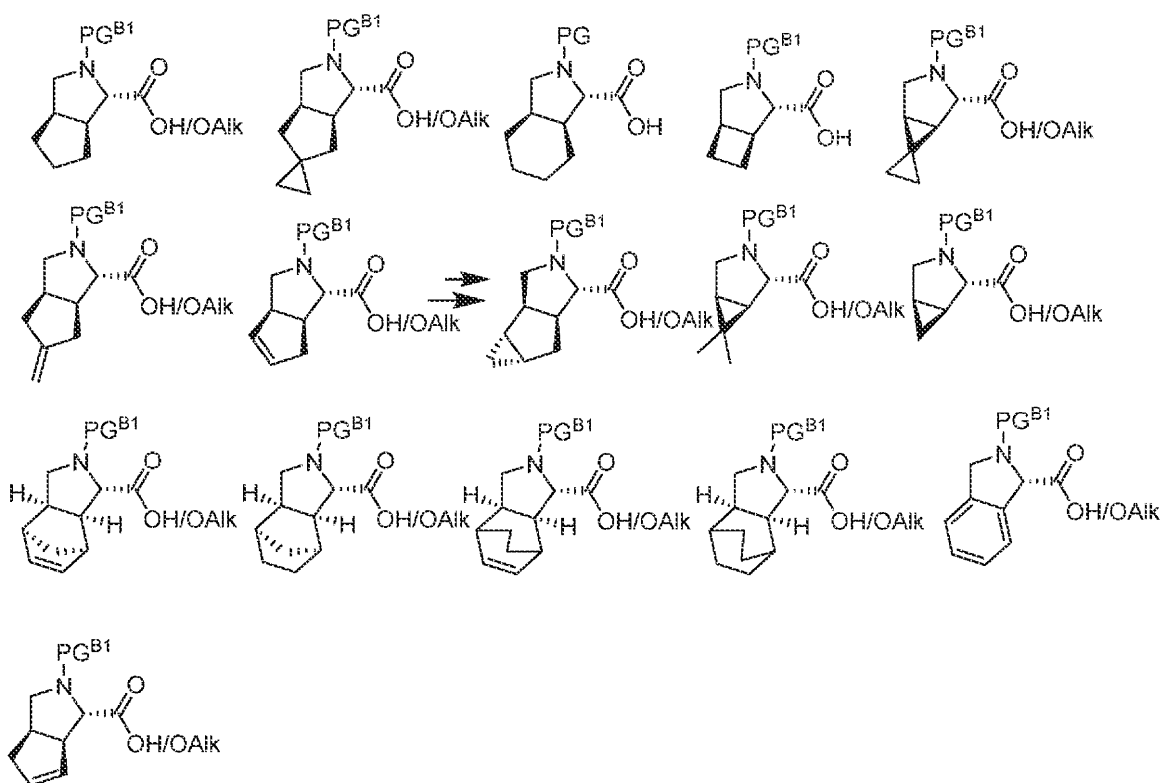
20

30

40

50

【化 1 0 4】



10

20

【 0 2 4 5】

スキームHは、一般式（A-1）及び（B1-1）のアミノ酸／エステルいくつかの例を示す。例は、限定されるものではないが、Calaza et al., European Journal of Organic Chemistry (2015), 2015 (8) : 1633-1658に概説されているように、示されている、中間体から得られた、又は方法に従って得られたプロリン誘導体である。

【 0 2 4 6】

スキームI

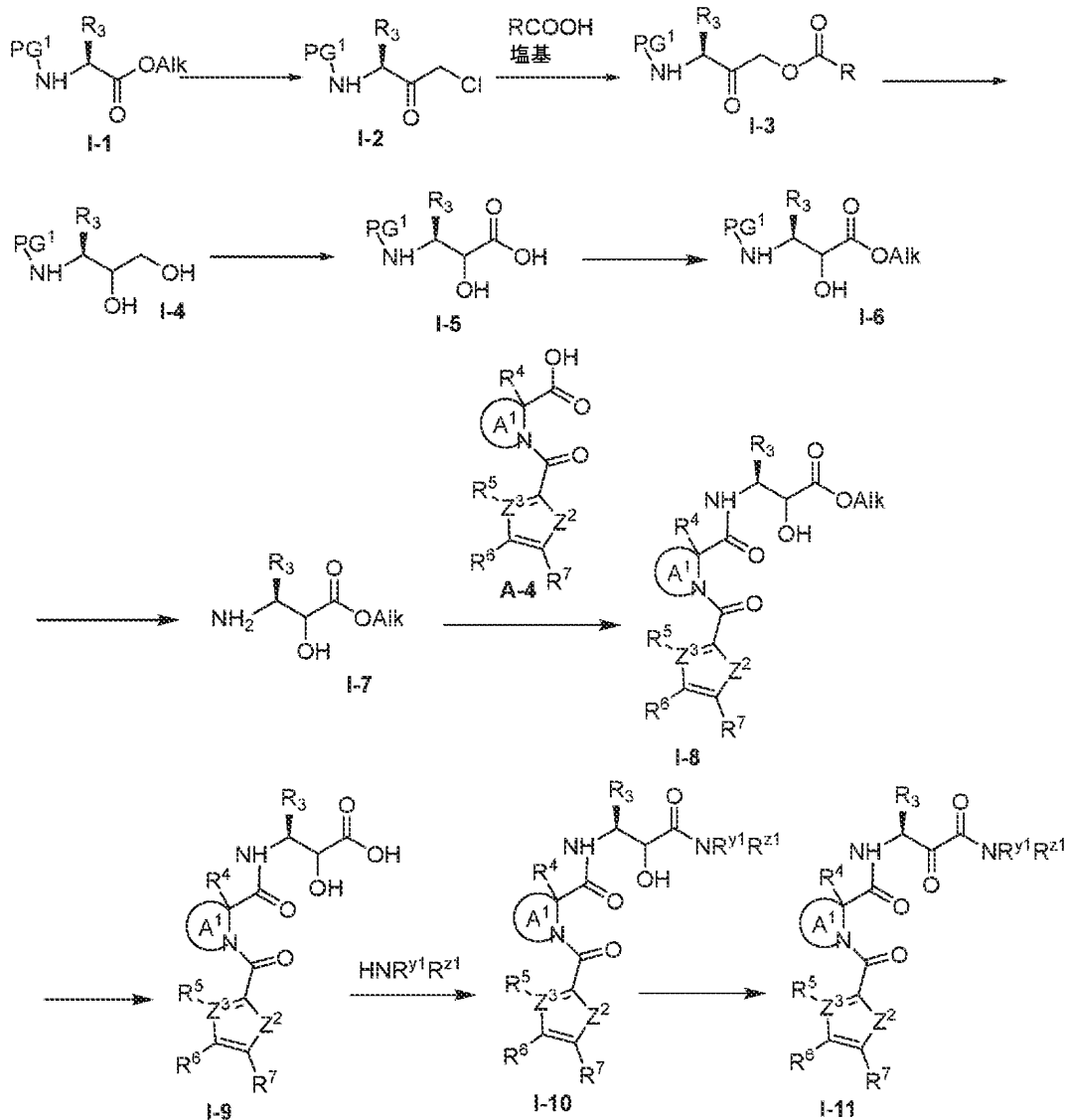
【 0 2 4 7】

30

40

50

【化105】



【0248】

スキームIは、 $\text{R}^{\text{y}1}$ 及び $\text{R}^{\text{z}1}$ が R^1 に関して本明細書に記載されるケトアミドの一部である、一般式(I-11)の合成を記載する。一般式(I-1)のアミノエステル(PG^1 は窒素保護基、例えばBocであることができ、Alkはアルキル基を表す)は、一般式(I-2)のクロロメチルケトンに変換される。カルボン酸塩(例えば、Rはフェニルである)による塩素置換及び還元の後、一般式(I-4)のジオールを得ることができる。選択的第一級アルコール酸化(例えば、TEMPO、 NaClO_2 及び NaOCl を用いる)は、一般式(I-5)の α -ヒドロキシ酸をもたらす。 α -ヒドロキシ酸は、一般式(I-6)の α -ヒドロキシエステルに変換され得る。 PG^1 は、例えば、 PG^1 がBocである場合、酸性条件下で除去することができる。一般式(I-7)のアミンを、カップリング剤(EDC及びHOAtなど)及び塩基(DIPEAなど)の存在下で一般式(A-4)のカルボン酸とカップリングさせて、一般式(I-8)の化合物を得ることができる。エステル加水分解後、一般式(I-9)の化合物を、典型的なアミド結合形成条件下でアミンとカップリングさせることができる。得られた一般式(I-10)の α -ヒドロキシアミドを酸化して、一般式(I-11)の化合物を得ることができる。

【0249】

医薬組成物

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容される塩)、及び薬学的に許容され

る担体、賦形剤、又はこれらの組み合わせを含むことができる、医薬組成物に関する。本明細書に記載の医薬組成物は、ヒト及び／又は獣医学的用途に好適である。

【0250】

本明細書で使用される場合、「担体」は、細胞又は組織への化合物の組み込みを促進する化合物を指す。例えば、限定することなく、ジメチルスルホキシド (dimethyl sulfoxide、DMSO) は、対象の細胞又は組織への多くの有機化合物の組み込みを促進する、一般的に利用される担体である。

【0251】

本明細書で使用される場合、「希釈剤」は、薬理活性はないが、薬学的に必要又は望ましい可能性がある、医薬組成物中の成分を指す。例えば、希釈剤は、製造及び／又は投与には質量が小さ過ぎる、効力のある薬物のかさ増しのために使用されてもよい。それはまた、注射、摂取、又は吸入によって投与される薬物を溶解させるための液体であってもよい。当該技術分野において一般的な希釈剤の形態は、限定するものではないが、ヒト血液の組成を模したリン酸緩衝生理食塩水などの、緩衝水溶液である。

【0252】

本明細書で使用される場合、「賦形剤」は、限定するものではないが、かさ、稠度、安定性、結合能力、潤滑、崩壊能力などを組成物に提供するために、医薬組成物に添加される、不活性の物質を指す。「希釈剤」は、ある種の賦形剤である。

【0253】

適切な製剤設計は、選択される投与経路による。本明細書に記載の化合物の製剤設計及び投与のための技術は、当業者に既知である。経口、直腸、局所、エアロゾル、注射、吸入、並びに筋肉内、皮下、静脈内、髄内注射、くも膜下、直接心室内、腹腔内、鼻腔内、及び眼内注射を含む、非経口送達が挙げられるが、これらに限定されない、化合物を投与する複数の技術が当該技術分野において存在する。医薬組成物は、一般に、意図される具体的な投与経路に合わせて調整される。

【0254】

また、全身的よりも局所的に、例えば、多くの場合、デポー又は持続放出製剤において化合物を感染部位に直接注射することによって化合物を投与することができる。更に、標的化した薬物送達システムで、例えば、組織特異的抗体でコーティングされたリポソームで化合物を投与することができる。リポソームは、臓器に対して標的化され、かつ臓器により選択的に取り込まれ得る。

【0255】

本明細書に開示の医薬組成物は、例えば、従来の混合、溶解、顆粒化、ドラジェ作製、水懸、乳化、封入、捕捉、又は錠剤化プロセスによって、それ自体が既知である様式で製造され得る。本明細書に記載されるように、医薬組成物で使用される化合物は、薬学的に適合する対イオンを有する塩として提供されてもよい。

【0256】

使用方法

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、コロナウイルス感染に罹患していると特定された対象に、有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含み得る、コロナウイルス感染を治療する方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、コロナウイルス感染を治療するための薬剤の製造において、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容される塩の使用に関する。本明細書に記載の更なる他の実施形態は、コロナウイルス感染の治療のための、本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩の使用、又は本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。

【0257】

本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、コロナウイルスに感染した細胞を、有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明

10

20

30

40

50

細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物と接触させることを含み得る、コロナウイルス感染を治療する方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、コロナウイルス感染を治療するための薬剤の製造において、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容される塩の使用に関する。本明細書に記載の更なる他の実施形態は、コロナウイルス感染の治療のための、本明細書に記載される本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩の使用、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。

【0258】

本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、コロナウイルスに感染した細胞を、有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物と接触させることを含み得る、コロナウイルスの増殖を阻害する方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、コロナウイルスの複製を阻害するための薬剤の製造において、本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用に関する。本明細書に記載の更なる他の実施形態は、コロナウイルスの増殖の阻害のための、本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の使用に関する。

【0259】

いくつかの実施形態では、コロナウイルスは、 α -コロナウイルス又は β -コロナウイルスであり得る。いくつかの実施形態では、コロナウイルスは、CoV 229E、CoV NL63、CoV OC43、CoV HKU1、中東呼吸器症候群(MERS)-CoV、重度急性呼吸器症候群(SARS)-CoV、及びSARS-CoV-2から選択することができる。

【0260】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、ピコルナウイルス感染に罹患していると特定された対象に、有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含み得る、ピコルナウイルス感染を治療する方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、ピコルナウイルス感染を治療するための薬剤の製造において、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容される塩の使用に関する。本明細書に記載の更なる他の実施形態は、ピコルナウイルス感染の治療のための、本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩の使用、又は本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。

【0261】

本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、ピコルナウイルスに感染した細胞を、有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物と接触させることを含み得る、ピコルナウイルス感染を治療する方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、ピコルナウイルス感染を治療するための薬剤の製造において、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容される塩の使用に関する。本明細書に記載の更なる他の実施形態は、ピコルナウイルス感染の治療のための、本明細書に記載される本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩の使用、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。

【0262】

本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、ピコルナウイルスに感染した細胞を、有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物と接触させることを含み得る、ピコルナウイルスの増殖を阻害する方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、ピコルナウイルスの複製を阻害するための薬剤の製造において、本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用に関する。本明細書に記

10

20

30

40

50

載の更なる他の実施形態は、ピコルナウイルスの増殖の阻害のための、本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の使用に関する。

【0263】

いくつかの実施形態では、ピコルナウイルスは、ライノウイルス A、B 及び／又は C を含むライノウイルスであり得る。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む本明細書に記載の化合物は、ライノウイルスの 1 種又は血清型の治療に使用され得る。

【0264】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、ノロウイルス感染に罹患していると特定された対象に、有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含み得る、ノロウイルス感染を治療する方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、ノロウイルス感染を治療するための薬剤の製造において、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容される塩の使用に関する。本明細書に記載の更なる他の実施形態は、ノロウイルス感染の治療のための、本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩の使用、又は本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。

【0265】

本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、ノロウイルスに感染した細胞を、有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物と接触させることを含み得る、ノロウイルス感染を治療する方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、ノロウイルス感染を治療するための薬剤の製造において、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容される塩の使用に関する。本明細書に記載の更なる他の実施形態は、ノロウイルス感染の治療のための、本明細書に記載される本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩の使用、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。

【0266】

本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、ノロウイルスに感染した細胞を、有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物と接触させることを含み得る、ノロウイルスの増殖を阻害する方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、ノロウイルスの複製を阻害するための薬剤の製造において、本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用に関する。本明細書に記載の更なる他の実施形態は、ノロウイルスの増殖の阻害のための、本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の使用に関する。

【0267】

本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、呼吸器症状を呈している対象に、有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与すること、及び／又は呼吸器症状を呈している対象においてコロナウイルス及び／若しくはピコルナウイルスに感染した細胞を、それらと接触させることを含み得る、コロナウイルス及び／又はピコルナウイルス感染のために開発された、呼吸器症状を治療する方法に関する。本明細書に記載される他の実施形態は、有効量の化合物又はその薬学的に許容される塩でコロナウイルス感染及び／又はピコルナウイルス感染による呼吸器症状を治療するための薬剤の製造における、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容される塩の使用に関する。本明細書に記載される更なる他の実施形態は、コロナウイルス感染及び／又はピコルナウイルス感染による呼吸器症状の治療のための、本明細書に記載される化合物

10

20

30

40

50

若しくはその薬学的に許容される塩、又は、有効量の本明細書に記載される化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の使用に関する。

【0268】

コロナウイルスに感染した対象は、漸近的 (asymptotic) であり得る。コロナウイルス感染は、1つ以上の症状を介して顕在化し得る。症状の例としては、咳、咽喉炎、鼻水、くしゃみ、頭痛、発熱、息切れ、筋肉痛、腹痛、倦怠感、呼吸困難、持続性胸痛又は圧迫感、歩行困難、嗅覚及び味覚の喪失、筋肉痛又は関節痛、悪寒、悪心又は嘔吐、鼻閉、下痢、喀血、結膜充血、痰産生、胸部絞扼感及び／又は動悸が挙げられるが、これらに限定されない。コロナウイルス感染は合併症を引き起こし得る。合併症の非限定的なリストとしては、副鼻腔炎、中耳炎、肺炎、急性呼吸窮迫症候群、播種性血管内凝固、心膜炎及び／又は腎不全が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0269】

コロナウイルスと同様に、ピコルナウイルスに感染した対象は、漸近的であり得る。あるいは、対象は、1つ以上の症状を呈し得る。ピコルナウイルス感染の症状の例としては、無菌性髄膜炎、発疹、結膜炎、鼻水、頭痛、咳、発熱、咽喉炎、胸痛及び／又は腹痛並びに麻痺が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に提供されるとき、ノロウイルスに感染した対象は、悪心、非出血性下痢、嘔吐及び腹痛を含むがこれらに限定されない1つ以上の症状を呈し得る。ノロウイルス感染に起因し得る合併症の例は、重度の脱水を含む脱水である。

【0270】

20

コロナウイルス、ピコルナウイルス、及び／又はノロウイルス感染の治療方法の有効性を判定するための様々な指標も、当業者に既知である。適切な指標の例としては、コロナウイルスの減少によって示されるウイルス負荷の減少（つまり、負荷）（例えば、血清中 10^5 コピー/mL 未満への減少）、血漿ウイルス負荷の減少、ウイルス複製の減少、血清変換までの時間の短縮（患者血清中でウイルスが検出不能）、治療に対する持続的なウイルス応答速度の増加、臨床転帰における罹患率又は死亡率の減少、人工呼吸器の必要性の低下及び／又は人工呼吸器の総時間の短縮、入院率の減少及び／又はICU（集中治療室）及び／又は病院滞在時間の短縮が挙げられるが、これらに限定されない。

【0271】

本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療すること」、「治療」、「治療的」、及び「療法」という用語は、必ずしも疾病又は病態の完全な治癒又は消滅を意味するとは限らない。疾病又は病態の任意の望ましくない兆候又は症状の任意の程度の任意の軽減が、治療及び／又は療法と見なされ得る。更に、治療は、対象の健康又は外観についての総合的な感覚を悪化させ得る行為を含み得る。

30

【0272】

本明細書で使用される場合、「対象」とは、治療、観察、又は実験の対象である動物を指す。「動物」には、冷血及び温血の脊椎動物及び無脊椎動物、例えば、魚、甲殻類、爬虫類、及び特に、哺乳類が含まれる。「哺乳類」には、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、イヌ、ネコ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ウマ、ラクダ、非ヒト霊長類、例えば、サル、チンパンジー、及び類人猿、並びに特に、ヒトが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、対象はヒト、例えば60歳以上のヒト対象であり得る。

40

【0273】

「有効量」という用語は、示される生物学的又は医学的応答を誘発する、活性化化合物又は薬剤の量を示すために使用される。例えば、化合物の有効量は、疾患の症状を緩和若しくは改善するか、又は治療される被験体の生存を引き延ばすために必要な量であり得る。この応答は、組織、系、動物、又はヒトにおいて生じ得、治療される疾患の徴候又は症状の緩和を含む。有効量の決定は、本明細書に提供される本開示を考慮して、十分当業者の能力の範囲内である。用量として必要とされる本明細書に開示される化合物の有効量は、投与経路、治療されているヒトを含む動物の種類、及び考慮中の特定の動物の身体特性によって決まる。用量は、所望の効果を達成するように調整され得るが、体重、食生活、併

50

用投薬、及び医療分野の当業者が認識するであろう他の要因などの要因によって決まる。

【0274】

いくつかの実施形態では、対象は無症候性であってもよく、例えば、対象は、コロナウイルスに感染している可能性があるが、ウイルス感染のいずれの症状も示さない。いくつかの実施形態では、対象は、基礎疾患を有し得、例えば、ぜん息、高血圧、免疫適合した対象（例えば、癌、HIV及び／若しくは遺伝的免疫不全を有する対象、骨髄移植対象、固形臓器移植対象、癌治療のため幹細胞を有した対象、並びに／又は、免疫抑制剤と称される経口若しくは静脈内コルチコステロイド若しくは他の薬剤を使用する対象）、肝臓病、重篤な病気の危険性がある対象、透析処置を受けている慢性腎疾患、慢性肺疾患、糖尿病、ヘモグロビン障害、重篤な心臓状態（例えば、心不全、冠状動脈疾患、先天性心疾患、心筋症、及び肺高血圧症）、高度肥満症（例えば、40以上の肥満度指数（BMI）を有する対象）、並びに、介護施設又は療養病床にいる人である。追加の例及び／又は更なる情報は、CDC (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html>) によって提供されている。

10

【0275】

式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む本明細書に記載の化合物は、対象がコロナウイルスに感染した後に投与することができる。加えて及び／又はその代わりに、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む本明細書に記載の化合物は、予防的に投与することができる。

20

【0276】

コロナウイルス感染の治療に使用されてきた薬剤の例としては、レムデシビルが挙げられる。しかしながら、コロナウイルスの治療に使用されている化合物には、1つ以上の有害な副作用、皮下投与の必要性、及び／又は高コストを含むがこれらに限定されない欠点があり得る。式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩の潜在的な利点は、有害な副作用が少なく、有害な副作用の発生の遅延、及び／又は有害な副作用の重症度の低減であってもよい。

【0277】

コロナウイルス感染は、特定の機構を阻害することによって治療することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩）は、コロナウイルスプロテアーゼに選択的であり得る。例えば、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩は、宿主プロテアーゼ、例えば、カテプシンL、カテプシンB、カテプシンD、白血球エラスターゼ、キモトリプシン、トリプシン、トロンビン、ペプシン、カスパーゼ2、エラスターゼ及びカルパインから選択される1つ以上の宿主プロテアーゼと比較して、コロナウイルスプロテアーゼに対して選択的であり得る。いくつかの実施形態では、宿主プロテアーゼ（例えば、本明細書に記載されるもの）に対するコロナウイルスプロテアーゼの選択性は、2倍超であり得る。いくつかの実施形態では、宿主プロテアーゼ（例えば、本明細書に記載されるもの）に対するコロナウイルスプロテアーゼの選択性は、10倍超であり得る。いくつかの実施形態では、宿主プロテアーゼ（例えば、本明細書に記載されるもの）に対するコロナウイルスプロテアーゼの選択性は、100倍超であり得る。

30

40

【0278】

研究では、SARS-CoV-2の標的細胞への侵入が、システインカテプシンL及び／又はトランスメンブレンプロテアーゼセリン2（TMPRSS2）を含む複数のプロテアーゼによって媒介され得るプロセスであることを示している（Shang et al., PNAS (2020) 117:11727、及びHoffmann et al., Cell (2020) 181:271-280）。3CLproに対する阻害効果を欠くカテプシンL阻害剤K117777は、VerocE6、A549-ACE2及び／又はHeLa-ACE2におけるSARS-CoV-2の強力な阻害をもたらすことができる（Mellott et al., bioRxiv (2020) 2020.2010.2023.

50

3 4 7 5 3 4)。K 1 1 7 7 7 7の強力な抗ウイルス効果は、A 5 4 9－A C E 2にT M P R S S 2が発現すると消失することも示されている（S t e u t e n e t a l. , b i o R x i v (2 0 2 0) 2 0 2 0 . 2 0 1 1 . 2 0 2 1 . 3 9 2 7 5 3）。例えば、カテプシンLに対する3 C L p r o阻害剤のオフターゲット活性は、化合物の細胞効力における3 C L p r o成分の不正確な評価をもたらし得る。例として、本明細書に記載される化合物（例えば、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩）は、カテプシンLなどの宿主プロテアーゼよりもコロナウイルスプロテアーゼに対してより大きな選択性を有し得る。選択性は、例えば、I C₅₀及び／又はK_i値を使用して、当業者によって決定され得る。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、カテプシンLを有意に阻害しない（例えば、I C₅₀≥1 0 0 0 0 nM又は> 3 . 3 μM）が、コロナウイルスプロテアーゼ（例えば、S A R S－C o v－2 3 C l p r o）を阻害する。

10

【0 2 7 9】

抗ウイルス治療による欠点は、交差耐性を含む耐性の発達であり得る。耐性は、治療不成功の原因となり得る。本明細書で使用される場合、「耐性」という用語は、抗ウイルス剤に対する応答の遅延、減弱、及び／又は無効を示すウイルス株を指す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容される塩は、1つ以上の他の抗ウイルス剤に対して耐性のあるコロナウイルス株に感染した対象に提供することができる。いくつかの実施形態では、コロナウイルス耐性株の発生は、対象が本明細書に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩で治療された場合、1つ以上の他の抗ウイルス剤で治療された場合のコロナウイルス耐性株の発生と比較して遅延する。

20

【0 2 8 0】

組み合わせ療法

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容される塩は、コロナウイルスを治療及び／又はその複製を阻害するための1つ以上の追加の薬剤と組み合わせて使用することができる。追加の薬剤としては、A C E阻害剤、抗凝固剤、抗炎症剤、A R B、A S O、C o v i d－1 9回復期血漿、侵入阻害剤、H₂ポンプアンタゴニスト、H伝導チャネル、H I Vプロテアーゼ阻害剤、H M G－C o Aレダクターゼ阻害剤、免疫グロブリン、免疫抑制剤、免疫治療剤、モノクローナル抗体、ノイラミニダーゼ阻害剤、ヌクレオシド阻害剤、ヌクレオシドアナログ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、s i r N A、スタチン、組織プラスミノゲン活性化因子、抗生物質、抗菌剤及びワクチンが挙げられるが、これらに限定されない。追加の薬剤の例としては、アルコールビン酸、アナキンラ（Anakin）、アジスロマイシン、バロキサビル、バリシチニブ、リン酸クロロキン、コルヒチン、コルチコステロイド、エボプロステノール、ファモチジン、ファビピラビル、I G I V、インターフェロン（例えば、組換えインターフェロンα 2 b、I F N－α、及び／又はP E G－I F N－α－2 a）、I V I G、イベルメクチン、γグロブリン、ロピナビル、メチルプレドニゾロン、モルヌピラビル（M K－4 4 8 2又はE I D D－2 8 0 1）、ニコロサミド、ニタゾキサニド、酸化窒素、オセルタミビル、ペラミビル、R A N T E S、リバビリン、レムデシビル、ルキソリチニブ、サリルマブ、シルツキシマブ、シロリムス、スタチン、タクロリムス、トシリズマブ、ウミフェノビル、ザナミビル、カシリビマブ、イムデビマブ、バムラニビマブ、エテセビマブ及びモルヌピラビルが挙げられる。

30

40

【0 2 8 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又はその薬学的に許容される塩は、単一の医薬組成物において1つ以上の追加の薬剤と共に投与され得る。いくつかの実施形態では、化合物又はその薬学的に許容される塩は、2つ以上の別個の医薬組成物として1つ以上の追加の薬剤と共に投与することができる。更に、1つ以上の追加の薬剤を伴う本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容される塩の投与順序は、異なり得る。

【実施例】

【0 2 8 2】

特許請求の範囲を決して限定するものではない、更なる実施形態が、以下の実施例にお

50

いて更に詳細に開示される。

【0283】

(実施例1)

化合物

本明細書に示され記載されるこれらの合成スキームを含む様々な方式で調製することができる、式(I)の化合物並びにその薬学的に許容される塩を以下に提供する。当業者であれば、開示される合成の変更を認識し、本明細書の開示に基づいて経路を考案することができるものであり、このような修正及び代替経路は全て、特許請求の範囲内である。

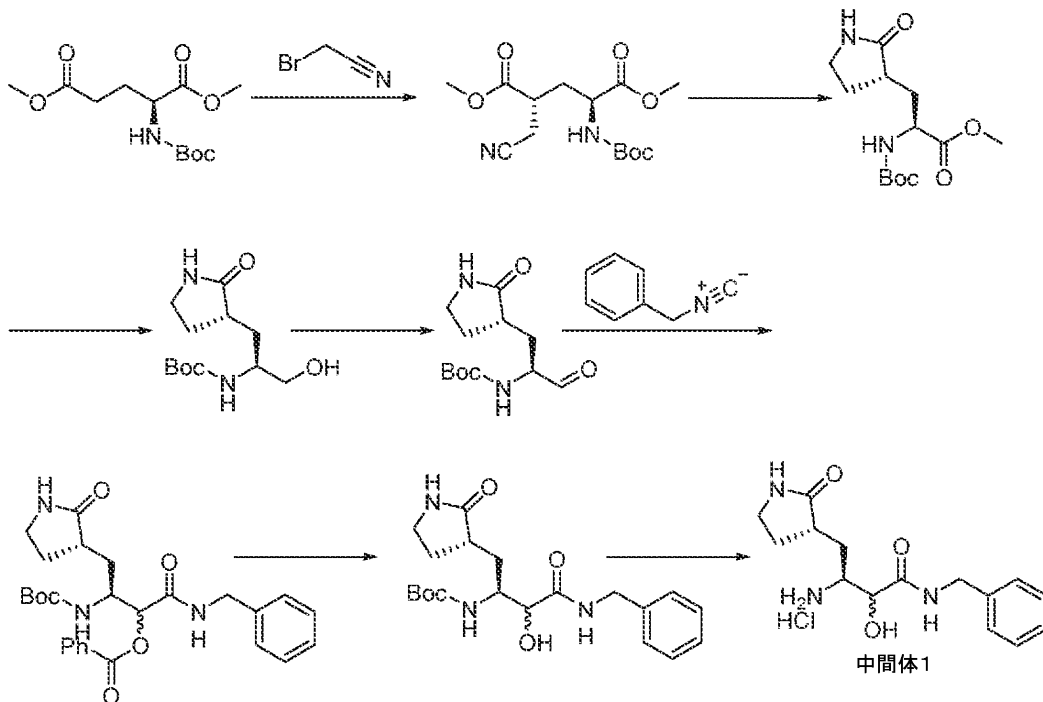
【0284】

中間体の合成

中間体1

【0285】

【化106】



【0286】

1, 5-ジメチル (2S) - 2 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ペンタンジオエート (75.0 g、272 mmol、1.0 当量) のテトラヒドロフラン (1.2 L) 中混合物に、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (599 mL、599 mmol、2.2 当量) を、 -78°C 、 N_2 下で滴下して加えた。 -78°C で 1 時間攪拌した後、2-プロモアセトニトリル (35.9 g、300 mmol、1.1 当量) を添加した。混合物を -78°C 、 N_2 下で 2 時間攪拌した。反応物をメタノール (200 mL) 及び塩酸 (1.00 L、2 M) でクエンチした。混合物をエチルアセテート (EA) (3 × 1.20 L) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2 × 1.20 L)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。ジクロロメチンを除去した後、粗生成物をジクロロメタン (2.00 L) で希釈し、100 ~ 200 シリカゲルメッシュ (200 g) を含むスラリーにした。試料をカラムクロマトグラフィ (カラムサイズ 6 × 24 cm、カラム体積: 600 mL、シリカゲルサイズ (100 ~ 200 メッシュ) 量: 330 g) によって精製し、酢酸エチル (EA) : 石油エーテル (PE) (30 分かけて 0% ~ 50%) で溶出した。回収した画分: 35% ~ 37% EA : PE 画分を、純粋な画分として選択した。これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、1, 5-ジメチル (2S, 4R) - 2 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - (シアノメチル) ペンタンジオエート (65.2 g、69%) を黄色油状物として得た。L

CMS (ESI, m/z) : 215 [M-100+H]⁺.

【0287】

1, 5-ジメチル (2S, 4R) -2- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -4- (シアノメチル) ペンタンジオエート (65.2 g, 207 mmol, 1.0 当量) のメタノール (650 mL) : クロロホルム (65 mL) 中混合物に、二酸化白金 (6.59 g) を添加した。混合物を室温 (rt) で36時間、水素下で攪拌した。混合物をセライトパッドに通して濾過し、メタノール (200 mL) で洗浄した。濾液に炭酸ナトリウム (48.8 g, 460 mmol, 2.2 当量) を加え、混合物を6時間還流した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン (1.50 L) で希釈した。ジクロロメタンを除去した後、100~200 シリカゲルメッシュ (150 g) を含むスラリーを作製した。試料をカラムクロマトグラフィ (カラムサイズ 6×24 cm、カラム体積 : 600 mL、シリカゲルサイズ (100~200 メッシュ) 量 : 330 g) によって精製し、メタノール : ジクロロメタン (30 分かけて 0% ~ 20%) で溶出した。回収した画分 : 12% ~ 13% メタノール : ジクロロメタン画分を、純粋な画分として選択した。これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、メチル (2S) -2- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -3- [(3S) -2-オキソピロリジン-3-イル] プロパノエート (30.8 g, 37%) を黄色半固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 187 [M-100+H]⁺.

10

【0288】

メチル (2S) -2- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -3- [(3S) -2-オキソピロリジン-3-イル] プロパノエート (29.0 g, 101 mmol, 1.0 当量) のテトラヒドロフラン (1.00 L) 中混合物に、水素化ホウ素リチウム (253 mL, 506 mmol, 5.0 当量、テトラヒドロフラン中 2 M) を、0℃で滴下して加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を水 (500 mL) でクエンチした。混合物をクロロホルム : イソプロピルアルコール (5 : 1, 3×500 mL) によって抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×500 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン (600 mL) で希釈した。ジクロロメタンを除去した後、100~200 シリカゲルメッシュ (60 g) を含むスラリーを作製した。試料をカラムクロマトグラフィ (カラムサイズ 6×24 cm、カラム体積 : 600 mL、シリカゲルサイズ (100~200 メッシュ) 量 : 330 g) によって精製し、メタノール : ジクロロメタン (30 分かけて 0% ~ 20%) で溶出した。回収した画分 : 13% ~ 14% メタノール : ジクロロメタン画分を、純粋な画分として選択した。これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、粗生成物 (24.2 g) を得た。粗生成物を、EA : n-ヘキサン (300 mL / 60 mL) でトリチュレートし、tert-ブチル N-[(2S) -1-ヒドロキシ-3-[(3S) -2-オキソピロリジン-3-イル] プロパン-2-イル] カルバメート (12.4 g, 45%) を白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 159 [M-100+H]⁺.

20

30

【0289】

tert-ブチル N-[(2S) -1-ヒドロキシ-3-[(3S) -2-オキソピロリジン-3-イル] プロパン-2-イル] カルバメート (7.00 g, 27.1 mmol, 1.0 当量) のジクロロメタン (100 mL) 中混合物に、重炭酸ナトリウム (2.28 g, 27.1 mmol, 1.0 当量) 及び Dess-Martin ペルヨージナン (11.5 g, 27.1 mmol, 1.0 当量) を室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。生成物を次の工程に直接使用した。LCMS (ESI, m/z) : 257 [M+H]⁺.

40

【0290】

(イソシアノメチル) ベンゼン (3.81 g, 32.5 mmol, 1.2 当量) 及び安息香酸 (21.5 g, 176 mmol, 6.5 当量) を上記混合物に加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を水 (200 mL) でクエンチした。混合物を EA (3×200 mL) で抽出した。有機層を合わせ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (200 mL)、ブ

50

ライン (2×200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン (200 mL) で希釈した。ジクロロメタンを除去した後、100~200 シリカゲルメッシュ (20 g) を含むスラリーを作製した。試料をカラムクロマトグラフィ (カラムサイズ 6×24 cm、カラム体積: 600 mL、シリカゲルサイズ (100~200 メッシュ) 量: 330 g) によって精製し、メタノール: ジクロロメタン (30 分かけて 0%~20%) で溶出した。回収した画分: 12%~13% メタノール: ジクロロメタン画分を、純粋な画分として選択した。これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、(S)-1-(ベンジルアミノ)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-オキソ-4-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル) ブタン-2-イルベンゾエート (9.70 g, 67%) を灰白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 496 [M+H]⁺。

10

【0291】

(S)-1-(ベンジルアミノ)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-オキソ-4-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル) ブタン-2-イルベンゾエート (8.20 g, 16.5 mmol, 1.0 当量) のテトラヒドロフラン (70 mL): 水 (70 mL) 中混合物に、lithiumol (793 mg, 33.1 mmol, 2.0 当量) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を、水 (150 mL) でクエンチし、混合物を EA (3×200 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×200 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン (200 mL) で希釈した。ジクロロメタンを除去した後、100~200 シリカゲルメッシュ (15 g) を含むスラリーを作製した。試料をカラムクロマトグラフィ (カラムサイズ 6×24 cm、カラム体積: 600 mL、シリカゲルサイズ (100~200 メッシュ) 量: 330 g) によって精製し、メタノール: ジクロロメタン (20 分かけて 0%~20%) で溶出した。回収した画分: 15%~17% メタノール: ジクロロメタン画分を、純粋な画分として選択した。これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル (S)-4-(ベンジルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル) ブタン-2-イルカルバメート (5.60 g, 83%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29-8.39 (m, 1H), 7.51-7.62 (m, 1H), 7.17-7.34 (m, 5H), 6.13-6.67 (m, 1H), 5.68-5.75 (m, 1H), 4.21-4.41 (m, 2H), 3.80-4.05 (m, 2H), 3.03-3.22 (m, 2H), 2.04-2.35 (m, 2H), 1.82-1.99 (m, 1H), 1.56-1.73 (m, 1H), 1.36-1.45 (m, 9H), 0.90-1.34 (m, 1H)。LCMS (ESI, m/z): 392 [M+H]⁺。

20

30

【0292】

tert-ブチル (S)-4-(ベンジルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル) ブタン-2-イルカルバメート (5.50 g, 14.1 mmol, 1.0 当量) の DCM (10 mL): EA (67.5 mL) 中混合物に、HCl (14.1 mL, 56.2 mmol, 4.0 当量、ジオキサン中 4 M) を 0℃ で加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、粗 (S)-3-アミノ-N-ベンジル-2-ヒドロキシ-4-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル) ブタンアミド塩酸塩 (5.2 g, 粗) を灰白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 292 [M+H]⁺。

40

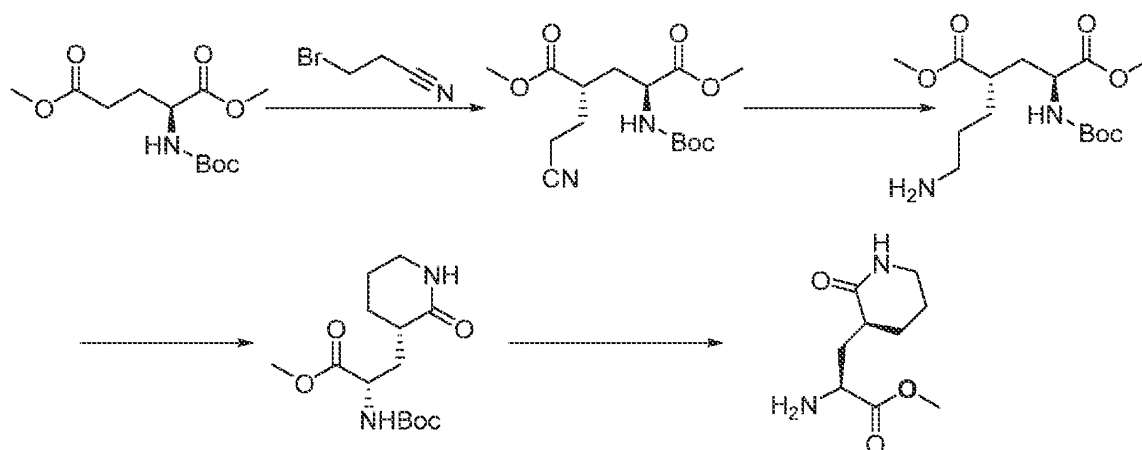
【0293】

メチル (S)-2-アミノ-3-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル) プロパノエートの合成

【0294】

50

【化107】



10

【0295】

1000 mL の3つ口丸底フラスコに、THF (500 mL) 中のジメチル (tert-ブトキシカルボニル) -L-グルタメート (50.0 g、182 mmol、1.0 当量) を、N₂ 下で投入した。リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (363 mL、363 mmol、2.0 当量、THF 中 1 M) を、-78℃で滴下して加えた。反応物を-78℃で2時間攪拌した。3-ブロモプロパンニトリル (48.7 g、363 mmol、2.0 当量) を-78℃で1時間かけて滴下して加えた。反応物を-78℃で2時間攪拌した。反応物を予め冷却したメタノール (75 mL) 及び予め冷却した THF 中の酢酸 (12.5 mL / 100 mL) でクエンチした。反応物を30分間-78℃で攪拌した。反応物を0℃まで加温し、減圧下で濃縮した。残留物を、EA (200 mL) に溶解し、ブライン (2×100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、EA:PE (4:6) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、ジメチル (2S, 4S) -2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -4-(2-シアノエチル) ペンタンジオエート (19 g、29%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI, m/z): 329 [M+H]⁺。

20

【0296】

1000 mL 容の丸底フラスコに、メタノール (300 mL) 中のジメチル (2S, 4S) -2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -4-(2-シアノエチル) ペンタンジオエート (27.6 g、84.0 mmol、1.0 当量) を投入した。クロロホルム (30 mL) 及び二酸化白金 (2.70 g) を加えた。フラスコの内容物を H₂ (3 気圧) の雰囲気下に置いた。反応物を室温で36時間攪拌した。固体を濾別した。有機層を減圧下で濃縮して、ジメチル (2S, 4S) -2-(3-アミノプロピル) -4-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ペンタンジオエート (30 g、89% (ELSD)) を灰白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 333 [M+H]⁺。

30

【0297】

500 mL 容の丸底フラスコに、ジメチル (2S, 4S) -2-(3-アミノプロピル) -4-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ペンタンジオエート (28 g、84.2 mmol、1.0 当量)、メタノール (250 mL) を投入し、炭酸ナトリウム (19.6 g、185 mmol、2.2 当量) を加えた。反応物を70℃で4時間攪拌した。固体を濾別し、減圧下で濃縮した。残留物を、EA (50 mL) で希釈し、水 (2×200 mL) で洗浄し、ブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、EA:ジクロロメタン (2:3)、次いでメタノール:ジクロロメタン (4:96) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、メチル (S) -2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -3-((S) -2-オキソピペリジン-3-イル) プロパノエート (7.2 g、27%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI, m/z): 301 [M+H]⁺。

40

50

【0298】

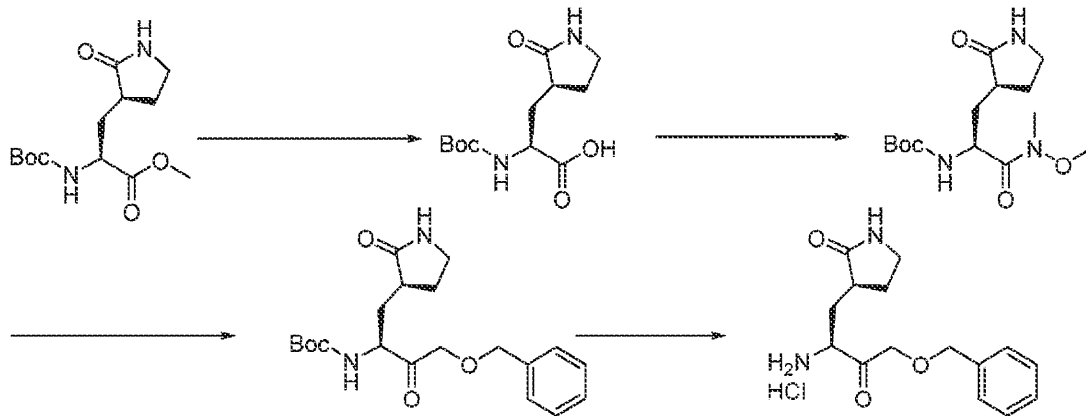
100 mL 容の丸底フラスコに、メチル (S) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 3 - ((S) - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル) プロパノエート (1.0 g、3.33 mmol、1.0 当量)、ジクロロメタン (10 mL) を投入した。トリフルオロ酢酸 (3 mL) を 0℃ で滴下して加えた。反応物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、メチル (S) - 2 - アミノ - 3 - ((S) - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル) プロパノエート (0.7 g、粗) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI, m/z) : 201 [M+H]⁺。

【0299】

(S) - 3 - ((S) - 2 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - オキソブチル) ピロリジン - 2 - オン塩酸塩の合成

【0300】

【化108】



【0301】

メチル (2S) - 2 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] プロパノエート (4.00 g、14.0 mmol、1.0 当量) のメタノール (20 mL) 中混合物に、水素化ナトリウム (19 mL、57.0 mmol、4.0 当量、水中 3 M) を加えた。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮してメタノールを除去し、HCl (2 M) で pH を 6 に調整した。混合物を EA (3×30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(2S) - 2 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] プロパン酸 (3.56 g、88%) を淡黄色の固体として得た。

【0302】

(2S) - 2 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] プロパン酸 (3.56 g、13.1 mmol、1.0 当量) のジクロロメタン (50 mL) 中混合物に、N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.28 g、13.1 mmol、1.0 当量)、N - メチルモルフィン (methylmorpholine) (3.97 g、39.0 mmol、3.0 当量)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.77 g、13.1 mmol、1.0 当量)、及び 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (2.76 g、14.4 mmol、1.1 当量) を 0℃ で加えた。混合物を、0℃、N₂ 下で 2 時間攪拌した。反応物を水 (40 mL) でクエンチした。有機層を、HCl (2×40 mL、1 M)、水 (40 mL)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2×40 mL)、及びブライン (40 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル N - [(1S) - 1 - [メトキシ(メチル)カルバモイル] - 2 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] エチル] カルバメート (3.43 g、81%) を淡黄色固体として得た。

【0303】

マグネシウム (2.36 g、97.0 mmol、9.0 当量)、及び塩化第二水銀 (1.76 g、6.47 mmol、0.6 当量) の THF (120 mL) 中混合物に、ベンジルククロメチルエーテル (15.2 g、97.0 mmol、9.0 当量) を -45℃、N₂ 下で加えた。混合物を -45℃~5℃ で 5 時間攪拌した。続いて、混合物を -45℃ に冷却し、tert-ブチル N-[(1S)-1-[メトキシ(メチル)カルバモイル]-2-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]エチル]カルバメート (3.40 g、10.8 mmol、1.0 当量) を加えた。混合液を、室温、N₂ 下で一晩攪拌した。反応物を、飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 mL) でクエンチした。混合物を EA (3×200 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×200 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン (100 mL) で希釈した。100~200 のシリカゲルメッシュ (10 g) を用いてスラリーを作製し、次いで、ジクロロメタンを除去した後にカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ (カラムサイズ 5×24 cm、カラム体積: 600 mL、シリカゲルサイズ (100~200 メッシュ) 量: 330 g) によって精製し、メタノール: ジクロロメタン (20 分かけて 0%~5%) で溶出した。回収した画分: 3%~4% メタノール: ジクロロメタン画分を、純粋な画分として選択した。これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル N-[(2S)-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]カルバメート (2.15 g、45%) を淡黄色油状物として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-d) δ 7.30-7.42 (m, 5H), 6.21 (s, 1H), 5.82 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.52-4.69 (m, 3H), 4.18-4.37 (m, 2H), 3.23-3.34 (m, 2H), 2.32-2.54 (m, 2H), 1.72-2.06 (m, 3H), 1.44 (s, 9H)。LCMS (ESI, m/z): 277 [M-100+H]⁺。

【0304】

tert-ブチル N-[(2S)-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]カルバメート (800 mg、2.125 mmol、1.00 当量) の 1,4-ジオキサン (8 mL) 中混合物に、HCl (8 mL、1,4-ジオキサン中 4 M) を 0℃ で加えた。この混合物を、室温で 1 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮して、(3S)-3-[(2S)-2-アミノ-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソブチル]ピロリジン-2-オン塩酸塩 (664 mg、粗) を黄色半固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 277 [M+H]⁺。

【0305】

(3S)-3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタンアミドの合成:

【0306】

10

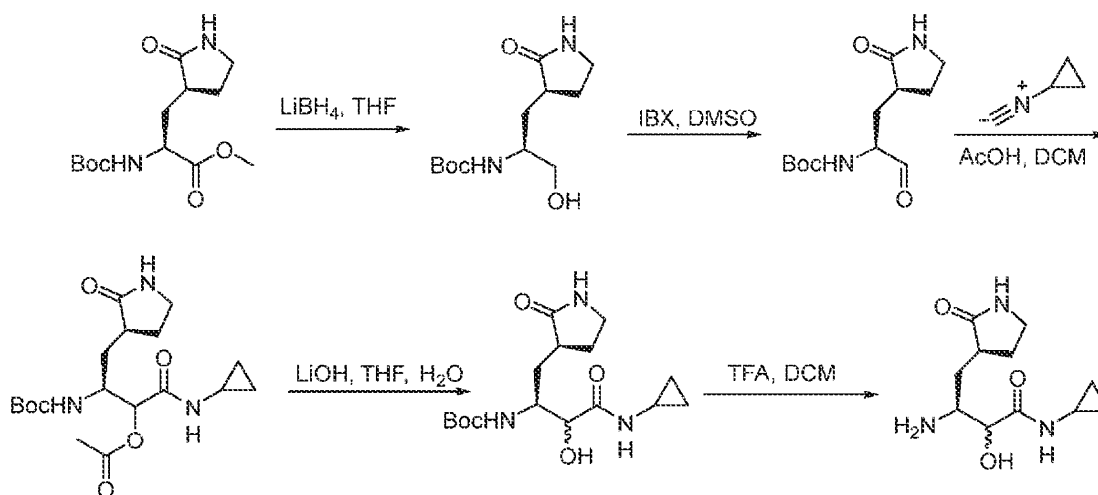
20

30

40

50

【化109】



10

【0307】

メチル(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパノエート(3.0g、10.5mmol、1.0当量)のテトラヒドロフラン(50mL)中攪拌混合物に、水素化ホウ素リチウム(26.2mL、52.4mmol、5.0当量)を0℃で滴下して加えた。混合物を、1時間0℃で攪拌し、減圧下で濃縮した。混合物を、次いで水(20mL)で希釈し、イソプロパノール：トリクロロメタン(1：5、4×50mL)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ジクロロメタン：メタノール(19：1)で溶出して、tert-ブチルN-[(2S)-1-ヒドロキシ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]カルバメート(2.6g、粗)を白色固体として得た。粗生成物をPE：EA(4：1、40mL)の添加により沈殿させ、tert-ブチルN-[(2S)-1-ヒドロキシ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]カルバメート(2.4g、79%)を白色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z)：259 [M+H]⁺。

20

【0308】

tert-ブチルN-[(2S)-1-ヒドロキシ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]カルバメート(2.4g、9.29mmol、1.0当量)のジメチルスルホキシド(40mL)中攪拌混合物に、2-ヨードキシ安息香酸(7.80g、27.8mmol、3.0当量)を室温で何回かに分けて加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、飽和重炭酸ナトリウム(水溶液)でpH=8に塩基性化した。混合物を水(20mL)で希釈し、EA(4×200mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(3×100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチルN-[(2S)-1-オキソ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]カルバメート(1.5g、63%)を黄色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z)：257 [M+H]⁺。

30

【0309】

tert-ブチルN-[(2S)-1-オキソ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]カルバメート(900mg、3.51mmol、1.0当量)のジクロロメタン(10mL)中攪拌混合物に、イソシアノシクロプロパン(471mg、7.02mmol、2.0当量)及び酢酸(633mg、10.5mmol、3.0当量)を0℃で滴下して加えた。混合物を、5時間室温で攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ジクロロメタン：メタノール(49：1)で溶出して、(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-(シクロプロピルカルバモイル)-3-[(3S)-2-オキソピロリ

40

50

ジン-3-イル] プロピルアセテート (820 mg、55%) を黄色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 384 [M+H]⁺。

【0310】

(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-(シクロプロピルカルバモイル)-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル] プロピルアセテート (810 mg、2.11 mmol、1.0 当量) のテトラヒドロフラン (8 mL) 中攪拌混合物に、水素化リチウム (253 mg、10.5 mmol、5.0 当量、水 8 mL 中) を 0℃ で加えた。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。混合物を塩酸 (2 M) で pH = 6 に酸性化した。混合物を EA (4 × 60 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル N-[(2S)-1-(シクロプロピルカルバモイル)-1-ヒドロキシ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル] プロパン-2-イル] カルバメート (680 mg、94%) を黄色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 342 [M+H]⁺。

【0311】

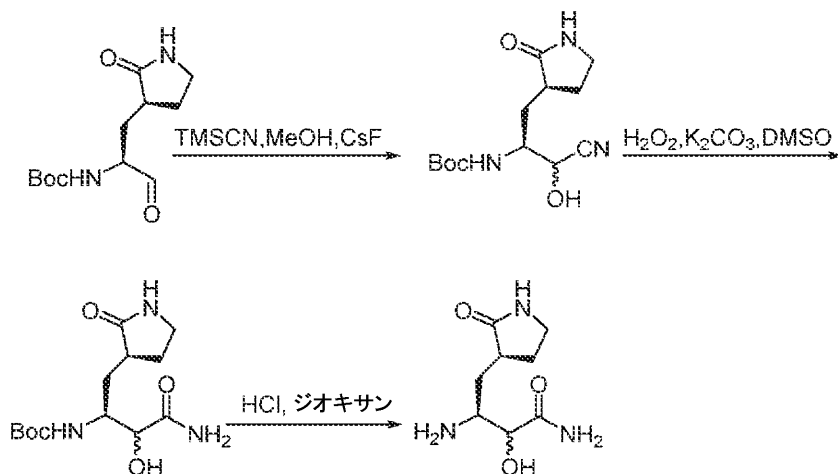
tert-ブチル N-[(2S)-1-(シクロプロピルカルバモイル)-1-ヒドロキシ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル] プロパン-2-イル] カルバメート (400 mg、1.17 mmol、1.0 当量) のジクロロメタン (6 mL) 中攪拌混合物に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を室温で滴下して加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、(3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル] ブタンアミド (290 mg、粗) を褐色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 242 [M+H]⁺。

【0312】

(3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル] ブタンアミドの合成：

【0313】

【化110】



【0314】

tert-ブチル N-[(2S)-1-オキソ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル] プロパン-2-イル] カルバメート (1.8 g、7.02 mmol、1.0 当量) の MeOH (21 mL) 中溶液に、CsF (0.53 g、3.51 mmol、0.5 当量) を加え、続いてトリメチルシリルシアニド (0.84 g、8.43 mmol、1.2 当量) を 0℃ でゆっくりと加えた。混合物を、室温で一晩攪拌し、反応物を水 (15 mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (6 × 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、水 : MeCN (9 : 1) を用いる C18 カラムでのクロマトグラフにかけ、tert-ブチル N-[(2S)-1-シアノ-1-ヒドロキシ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル] プロパン-2-イル] カルバメート (1.3 g、49%) を白色固体として得

た。LC-MS (ESI, m/z): 284 $[M+H]^+$ 。

【0315】

tert-ブチルN-[(2S)-1-シアノ-1-ヒドロキシ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]カルバメート (1.2 g、4.24 mmol、1.0当量) のDMSO (13 mL) 中溶液に、 K_2CO_3 (1.17 g、8.47 mmol、2.0当量) 及び H_2O_2 (0.72 g、21.2 mmol、5.0当量) を加えた。混合物を3時間室温で攪拌し、反応物を水 (10 mL) でクエンチした。混合物をEtOAc (5×20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、水:MeCN (9:1) を用いるC18カラムでのクロマトグラフにかけ、tert-ブチルN-[(2S)-1-カルバモイル-1-ヒドロキシ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]カルバメート (460 mg、32%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 302 $[M+H]^+$ 。

【0316】

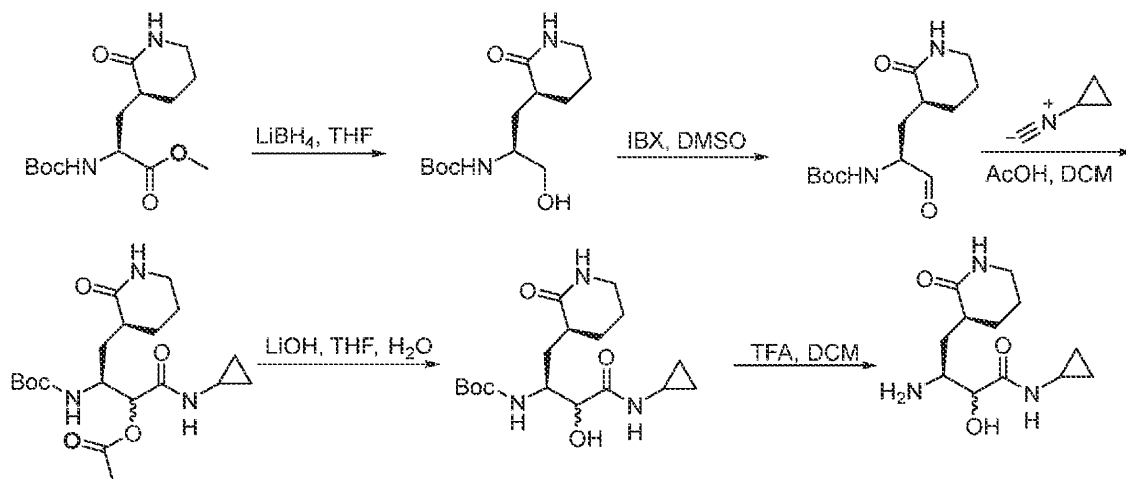
tert-ブチルN-[(2S)-1-カルバモイル-1-ヒドロキシ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]カルバメート (460 mg、1.53 mmol、1.0当量) の塩酸 (6 mL、ジオキサン中4 M) 中溶液を、室温で3時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮して、(3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタンアミド (300 mg、68%) を灰白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 202 $[M+H]^+$ 。

【0317】

(3S)-3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-((S)-2-オキソピペリジン-3-イル)ブタンアミドの合成:

【0318】

【化111】



【0319】

メチル(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル]プロパノエート (3 g、9.99 mmol、1.0当量) のテトラヒドロフラン (30 mL) 中溶液に、水素化ホウ素リチウムの溶液 (10 mL、19.9 mmol、2.0当量、THF中2 M) を0℃で加えた。混合物を1時間0℃で攪拌し、反応物を飽和塩化アンモニウム溶液 (10 mL) でクエンチした。混合物をイソプロパノール:トリクロロメタン (1:3、3×40 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×40 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、DCM:MeOH (9:1) で溶出して、tert-ブチルN-[(2S)-1-ヒドロキシ-3-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル]プロパン-

2-イル] カルバメート (2.0 g、73%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 273 [M+H]⁺。

【0320】

tert-ブチルN-[(2S)-1-ヒドロキシ-3-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル] プロパン-2-イル] カルバメート (2.0 g、7.34 mmol、1.0 当量) のDMSO (20 mL) 中溶液に、2-ヨードキシ安息香酸 (4.10 g、14.7 mmol、2.0 当量) を室温で加えた。混合物を一晩攪拌し、反応物を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (5 mL) でクエンチした。混合物をEtOAc (4×40 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2×40 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチルN-[(2S)-1-オキソ-3-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル] プロパン-2-イル] カルバメート (粗、1.3 g、67%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 271 [M+H]⁺。

10

【0321】

tert-ブチルN-[(2S)-1-オキソ-3-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル] プロパン-2-イル] カルバメート (1.3 g、4.80 mmol、1.0 当量) のDCM (4 mL) 中溶液に、AcOH (866 mg、14.4 mmol、3.0 当量) 及びイソシアノシクロプロパン (645 mg、9.62 mmol、2.0 当量) を加えた。混合物を5時間室温で攪拌し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。LC-MS (ESI, m/z) : 398 [M+H]⁺。

20

【0322】

(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-1-(シクロプロピルカルバモイル)-3-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル] プロピルアセテート (1.90 g、4.78 mmol、1.0 当量) のTHF (10 mL) 中溶液に、水素化リチウム (286 mg、12.0 mmol、2.5 当量、水10 mL中) を加えた。混合物を0℃で1時間攪拌し、塩酸 (2 M) でpH=6に酸性化した。混合物をEA (4×50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ジクロロメタン：メタノール (33：1) で溶出して、tert-ブチルN-[(2S)-1-(シクロプロピルカルバモイル)-1-ヒドロキシ-3-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル] プロパン-2-イル] カルバメート (953 mg、56%) を黄色固体として得た。

30

【0323】

tert-ブチルN-[(2S)-1-(シクロプロピルカルバモイル)-1-ヒドロキシ-3-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル] プロパン-2-イル] カルバメート (270 mg、0.760 mmol、1.0 当量) のDCM (9 mL) 中溶液に、トリフルオロ酢酸 (3 mL) を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮して、(3S)-3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル] ブタンアミド (260 mg、粗) を得た。LC-MS (ESI, m/z) : 256 [M+H]⁺。

40

【0324】

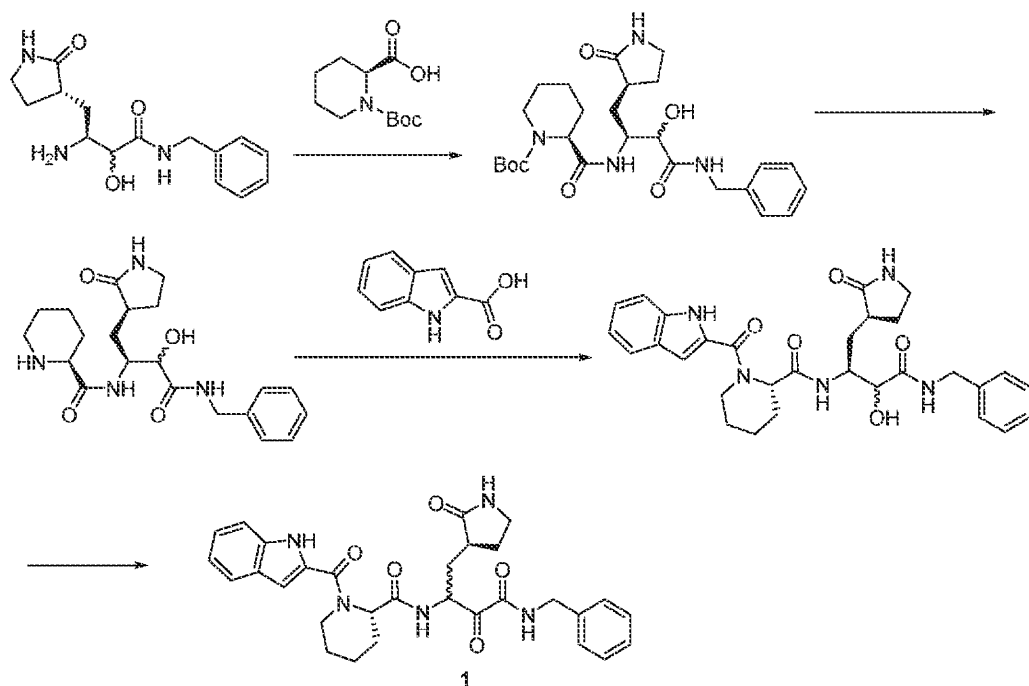
(実施例2)

化合物1

【0325】

50

【化 1 1 2】



10

20

【0 3 2 6】

(S)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidine-2-carboxylic acid (260 mg, 1.13 mmol, 1.1 equiv) in N,N-dimethylformamide (10 mL) with stirring mixture, o-(7-azabenzotriazole-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (509 mg, 1.33 mmol, 1.3 equiv) and N,N-diisopropylethylamine (532 mg, 4.12 mmol, 4.0 equiv) at 0°C was added. The mixture was stirred at 0°C for 20 min. (3S)-3-amino-N-benzyl-2-hydroxy-4-((S)-2-oxopiperidine-3-yl)butanamide (300 mg, 1.03 mmol, 1.0 equiv) at 0°C was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 h, quenched with water (30 mL). The residue was extracted with EA (3 × 40 mL). The organic layer was washed with brine (6 × 40 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give (tert-butyl (2S)-2-(((2S)-4-(benzylamino)-3-hydroxy-4-oxo-1-((S)-2-oxopiperidine-3-yl)butan-2-yl)carbamoyl)piperidine-1-carboxylate (380 mg, 66%) as a yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 503 [M+H]⁺.

30

【0 3 2 7】

tert-butyl (2S)-2-(((2S)-4-(benzylamino)-3-hydroxy-4-oxo-1-((S)-2-oxopiperidine-3-yl)butan-2-yl)carbamoyl)piperidine-1-carboxylate (370 mg, 0.740 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane (20 mL) with stirring solution, trifluoroacetic acid (5 mL) was added at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 1 h, concentrated under reduced pressure, (2S)-N-(((2S)-4-(benzylamino)-3-hydroxy-4-oxo-1-((S)-2-oxopiperidine-3-yl)butan-2-yl)piperidine-2-carboxamido (300 mg, 67%) as a yellow solid. LCMS (ESI, m/z): 403 [M+H]⁺.

40

【0 3 2 8】

Indole-2-carboxylic acid (120 mg, 0.740 mmol, 1.0 equiv) in N,N-dimethylformamide (10 mL) with stirring mixture, o-(7-azabenzotriazole-

50

ール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (368 mg、0.970 mmol、1.3 当量) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (289 mg、2.24 mmol、3.0 当量) を何回かに分けて 0℃ で加えた。混合物を 20 分間 0℃ で攪拌した。(2S)-N-(2S)-4-(ベンジルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)ピペリジン-2-カルボキサミド (300 mg、0.750 mmol、1.0 当量) を 0℃ で加えた。混合物を 1 時間室温で攪拌し、反応物を室温にて水 (30 mL) でクエンチした。混合物を EA (3×40 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (4×40 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、ジクロロメタン (DCM) : メタノール (MeOH) (16 : 1) で溶出して、(2S)-N-(2S)-4-(ベンジルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-1-(1H-インドール-2-カルボニル)ピペリジン-2-カルボキサミド (173 mg、粗) を白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 546 [M+H]⁺。

【0329】

(2S)-N-(2S)-4-(ベンジルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-1-(1H-インドール-2-カルボニル)ピペリジン-2-カルボキサミド (50.0 mg、0.092 mmol、1.0 当量) のジクロロメタン (3 mL) 中攪拌混合物に、Desse-Martin ペルヨージナン (58.0 mg、0.140 mmol、1.5 当量) を何回かに分けて 0℃ で加えた。反応物を、飽和重炭酸ナトリウム (5 mL) で 0℃ にてクエンチした。残留物を EA (3×30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×20 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取 TLC (ジクロロメタン : メタノール : 10 : 1) によって精製して、(2S)-N-(4-(ベンジルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-1-(1H-インドール-2-カルボニル)ピペリジン-2-カルボキサミド (6.3 mg、12%) を淡黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 544 [M+H]⁺。

【0330】

(実施例 3)

化合物 2

【0331】

10

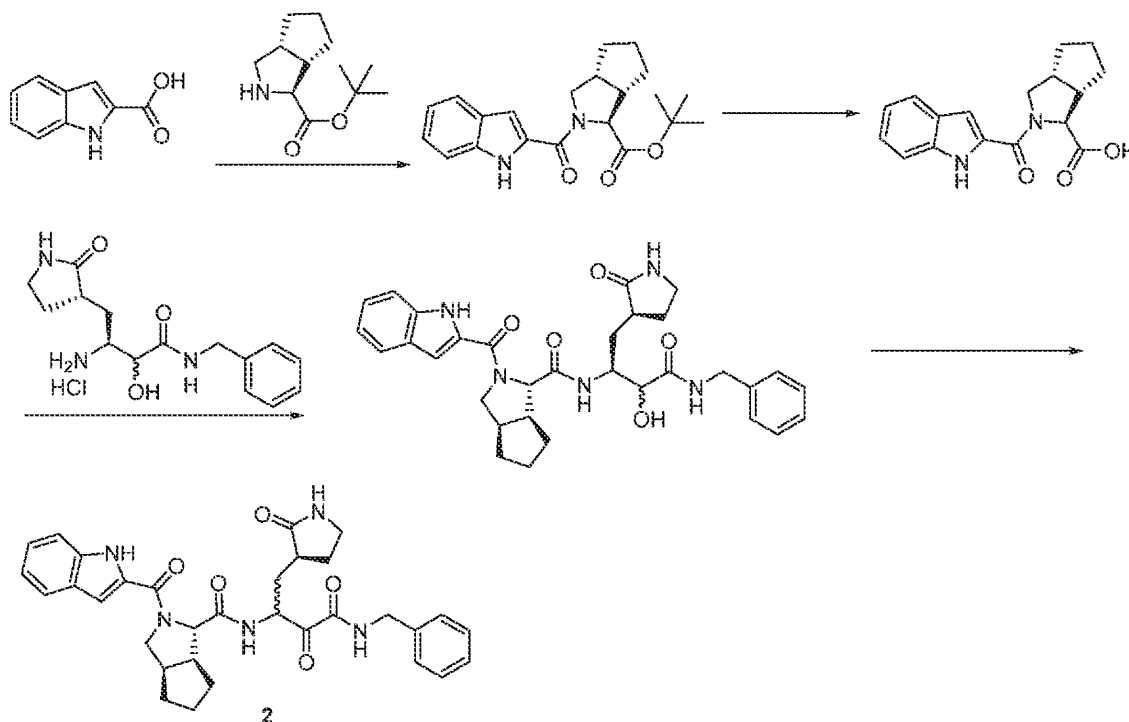
20

30

40

50

【化 1 1 3】



【0 3 3 2】

1H-インドール-2-カルボン酸 (600mg、3.72mmol、1.0当量)、(1S, 3aR, 6aS)-tert-ブチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキシレート (787mg、3.72mmol、1.0当量)、及びo-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (2.12g、5.59mmol、1.5当量)のN,N-ジメチルホルムアミド (10mL) 中混合物に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (1.44g、11.2mmol、3.0当量)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、反応物を、水 (20mL) でクエンチした。混合物をEA (3×30mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×20mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をDCM (20mL) で希釈した。DCMを除去した後、100~200シリカゲルメッシュ (1.2g) を含むスラリーを作製し、カラムクロマトグラフィ (カラムサイズ5×24cm、カラム体積: 300mL、シリカゲルサイズ (100~200メッシュ) 量: 120g) によって精製し、EA:PE (30分かけて0%~50%) で溶出した。回収した画分: 21%~23% EA:PE画分を、純粋な画分として選択し、これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、(1S, 3aR, 6aS)-tert-ブチル2-(1H-インドール-2-カルボニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキシレート (865mg、62%) を白色固体として得た。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.60 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.72-7.10 (m, 2H), 4.23-4.74 (m, 1H), 3.58-4.18 (m, 2H), 2.54-2.96 (m, 2H), 1.22-2.04 (m, 15H)。LCMS (ESI, m/z): 299 [M-56+H]⁺。

【0 3 3 3】

(1S, 3aR, 6aS)-tert-ブチル2-(1H-インドール-2-カルボニル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキシレート (300mg、0.846mmol、1.0当量)のDCM (3mL) 中溶液に、トリフルオロ酢酸 (1mL) を室温に加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮して、粗 (1S

、3 a R, 6 a S) - 2 - (1 H - インドール - 2 - カルボニル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボン酸を黄色油状物として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.57 (br, 1H), 11.57 (s, 1H), 7.61 - 7.68 (m, 1H), 7.42 - 7.48 (m, 1H), 7.16 - 7.25 (m, 1H), 7.00 - 7.10 (m, 2H), 4.34 - 4.41 (m, 1H), 4.06 - 4.18 (m, 1H), 3.76 - 3.86 (m, 1H), 2.78 - 2.88 (m, 1H), 2.59 - 2.71 (m, 1H), 1.46 - 1.92 (m, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 299 [M+H]⁺。

【0334】

(3 S) - 3 - アミノ - N - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3 S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタンアミド塩酸塩 (250 mg、0.763 mmol、1.0 当量)、(1 S, 3 a R, 6 a S) - 2 - (1 H - インドール - 2 - カルボニル) - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボン酸 (250 mg、0.839 mmol、1.1 当量)、及び N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (394 mg、3.051 mmol、4.0 当量) の DCM (10 mL) 中混合物に、2, 4, 6 - トリプロピル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリホスホリナン - 2, 4, 6 - トリオキサイド (1.07 g、1.679 mmol、2.2 当量、EA 中 50%) を 0℃ で加えた。混合物を 2 時間 0℃ で攪拌し、反応物を水 (20 mL) でクエンチした。混合物を EA (3 × 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2 × 20 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン (10 mL) で希釈した。DCM を除去した後、100 ~ 200 シリカゲルメッシュ (500 mg) を含むスラリーを作製した。試料をカラムクロマトグラフィ (カラムサイズ 4 × 24 cm、カラム体積: 200 mL、シリカゲルサイズ (100 ~ 200 メッシュ) 量: 80 g) によって精製し、MeOH : DCM (20 分かけて 0% ~ 15%) で溶出した。回収した画分: 11% ~ 12% MeOH : DCM 画分を、純粋な画分として選択した。これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、(1 S, 3 a R, 6 a S) - N - ((S) - 4 - (ベンジルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) ブタン - 2 - イル) - 2 - (1 H - インドール - 2 - カルボニル) - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド (180 mg、35%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 572 [M+H]⁺。

【0335】

(1 S, 3 a R, 6 a S) - N - ((S) - 4 - (ベンジルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) ブタン - 2 - イル) - 2 - (1 H - インドール - 2 - カルボニル) - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド (180 mg、0.315 mmol、1.0 当量) の DCM (5 mL) 中混合物に、Desse-Martin ペルヨージナン (200 mg、0.472 mmol、1.5 当量) を 0℃ で加えた。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。反応物を、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (5 mL) 及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (5 mL) でクエンチした。混合物を EA (3 × 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2 × 10 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を TLC (移動相: MeOH : DCM = 1 : 11、R_f = 0.5、検出: UV) によって精製して、(1 S, 3 a R, 6 a S) - N - (4 - (ベンジルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - ((S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) ブタン - 2 - イル) - 2 - (1 H - インドール - 2 - カルボニル) - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド (28.2 mg、15%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.30 - 13.70 (m, 1H), 8.98 - 9.35 (m, 1H), 8.45 - 8.90 (m, 1H), 7.10 - 7.95 (m, 9H), 6.45 - 7.09 (m, 2H), 5.12 - 4.66 (m, 1H), 4.03 - 4.52 (m, 4H), 3.57 - 3.89 (m, 1H), 2.93 - 3.1

10

20

30

40

50

5 (m, 2H), 2.60–2.86 (m, 2H), 2.10–2.35 (m, 2H), 1.40–2.08 (m, 9H)。LCMS (ESI, m/z): 570 [M+H]⁺。

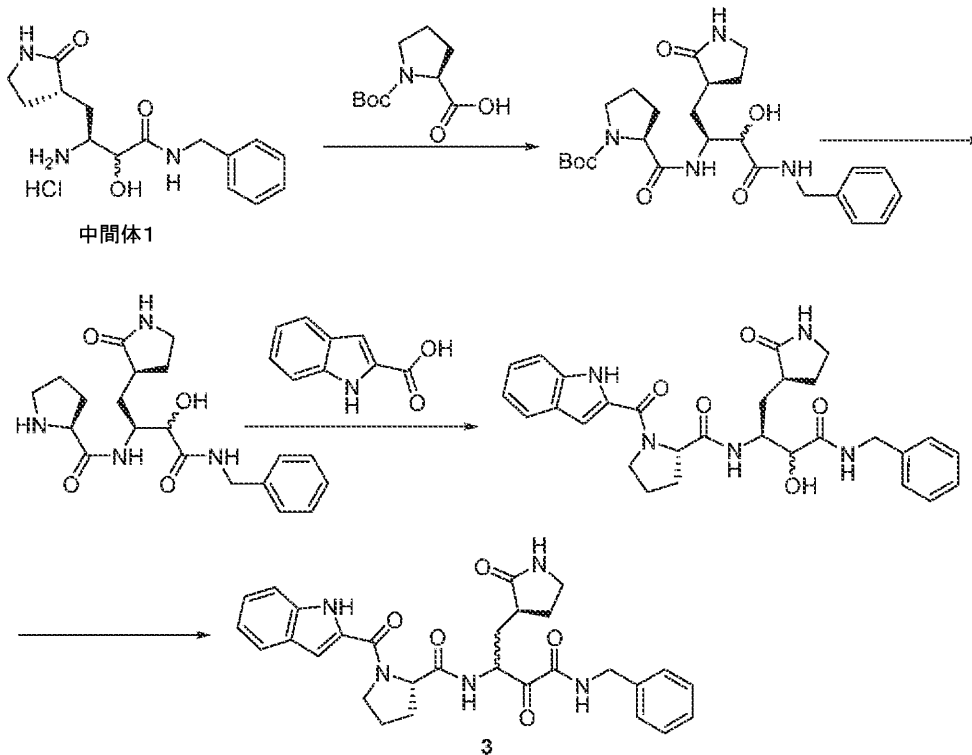
【0336】

(実施例4)

化合物3

【0337】

【化114】



【0338】

(2S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidine-2-carboxylic acid (341 mg, 1.59 mmol, 1.3 equiv) in acetonitrile (6 mL) mixture, N, N', N'-tetramethylchloroholmiumammonium hexafluorophosphate (445 mg, 1.59 mmol, 1.3 equiv) and N-methylimidazole (351 mg, 4.27 mmol, 3.5 equiv) at 0°C were added. The mixture was stirred at 0°C for 15 min. (3S)-3-amino-N-benzyl-2-hydroxy-4-[(3S)-2-oxopyrrolidine-3-yl]butanamide hydrochloride (400 mg, 1.22 mmol, 1.0 equiv) was added. The mixture was stirred at room temperature for 2 h, quenched with water (10 mL). The mixture was extracted with EA (3 × 15 mL). The organic layer was washed with brine (2 × 10 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure to give the crude product. The crude product was diluted with DCM (10 mL). DCM was removed, and the residue was dried under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH:DCM (20 min, 0%~15%) and eluted. The fractions were collected and concentrated under reduced pressure to give the pure product as a white solid. LCMS (ESI, m/z): 489 [M+H]⁺.

【0339】

tert-ブチル (2S)-2-[[(2S)-1-(ベンジルカルバモイル)-1-ヒドロキシ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボキシレート (230mg、0.471mmol、1.0当量)のDCM (4mL)中混合物に、トリフルオロ酢酸 (1mL)を室温で加えた。この混合物を1時間攪拌し、減圧下で濃縮して、粗(3S)-N-ベンジル-2-ヒドロキシ-4-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[(2S)-ピロリジン-2-イルホルムアミド]ブタンアミド (180mg、粗)を黄色半固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 389 [M+H]⁺。

【0340】

インドール-2-カルボン酸 (82.1mg、0.510mmol、1.1当量)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (180mg、1.39mmol、3.0当量)及びo-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (229mg、0.602mmol、1.3当量)のN,N-ジメチルホルムアミド (2mL)中混合物を、0℃で15分間攪拌した。(3S)-N-ベンジル-2-ヒドロキシ-4-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[(2S)-ピロリジン-2-イルホルムアミド]ブタンアミド (180mg、0.463mmol、1.0当量)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を水 (5mL)でクエンチした。混合物をEA (3×5mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×5mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をDCM (10mL)で希釈した。DCMを除去した後、100~200シリカゲルメッシュ (500mg)を含むスラリーを作製した。試料をカラムクロマトグラフィ (カラムサイズ4×24cm、カラム体積:200mL、シリカゲルサイズ (100~200メッシュ)量:80g)によって精製し、MeOH:DCM (20分かけて0%~10%)で溶出した。回収した画分:5%~7%MeOH:DCM画分を、純粋な画分として選択した。これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、(3S)-N-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[[(2S)-1-(1H-インドール-2-カルボニル)ピロリジン-2-イル]ホルムアミド]-4-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタンアミド (160mg、62%)を淡黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 532 [M+H]⁺。

【0341】

(3S)-N-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[[(2S)-1-(1H-インドール-2-カルボニル)ピロリジン-2-イル]ホルムアミド]-4-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタンアミド (100mg、0.188mmol、1.0当量)のDCM (2mL)中混合物に、Desse-Martinペルヨージナン (120mg、0.282mmol、1.5当量)を0℃で加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した。反応物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (3mL)及び飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (3mL)でクエンチした。混合物をEA (3×3mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×3mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をTLC (移動相:MeOH:DCM=1:11、Rf=0.3、検出:UV)によって精製し、N-ベンジル-3-[[(2S)-1-(1H-インドール-2-カルボニル)ピロリジン-2-イル]ホルムアミド]-2-オキソ-4-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタンアミド (10.1mg、9%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.32-13.58 (m, 1H), 8.95-9.30 (m, 1H), 8.52-8.88 (m, 1H), 7.36-7.82 (m, 3H), 7.10-7.35 (m, 6H), 6.60-7.09 (m, 2H), 4.76-5.12 (m, 1H), 4.45-4.70 (m, 1H), 4.15-4.35 (m, 2H), 3.85-4.05 (m, 1H), 3.58-4.04 (m, 1H), 3.00-3.20 (m, 2H), 1.50-2.35 (m, 9H)。LCMS (ESI, m/z) : 530 [M+H]⁺。

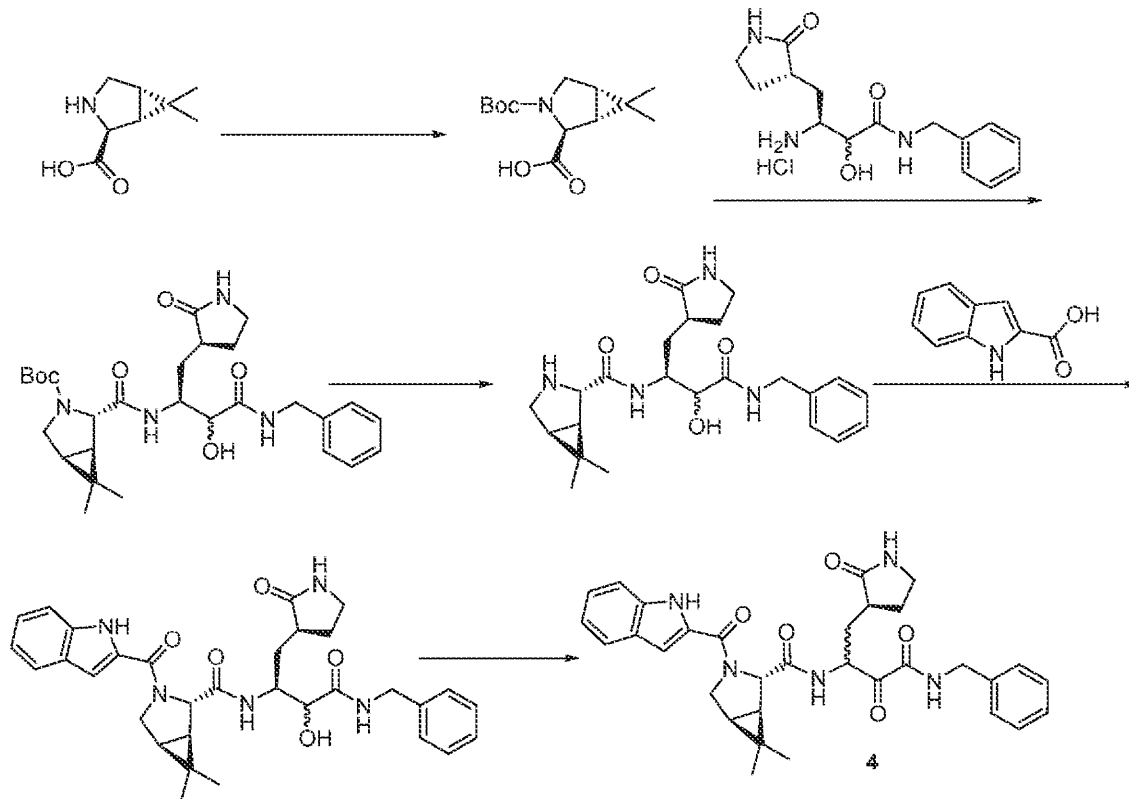
【0342】

(実施例 5)

化合物 4

【0343】

【化115】



10

20

【0344】

(1R, 2S, 5S) - 6, 6 - ジメチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 (100mg、0. 644mmol、1. 0当量) 及びジ-tert-ブチルデカーボネート (decarbonate) (155mg、0. 709mmol、1. 1当量) のDCM (2mL) 中混合物に、トリエチルアミン (72. 0mg、0. 709mmol、1. 1当量) を加えた。この混合物を2時間室温で攪拌し、減圧下で濃縮して、粗 (1R, 2S, 5S) - 3 - (tert-ブトキシカルボニル) - 6, 6 - ジメチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 (165mg、粗) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI, m/z) : 200 [M - 56 + H]⁺。

30

【0345】

(1R, 2S, 5S) - 3 - (tert-ブトキシカルボニル) - 6, 6 - ジメチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 (154mg、0. 604mmol、1. 1当量)、o - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (313mg、0. 824mmol、1. 5当量)、及びN - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (284mg、2. 20mmol、4. 0当量) のN, N - ジメチルホルムアミド (3mL) 中混合物を、0℃で0. 5時間攪拌した。(3S) - 3 - アミノ - N - ベンジル - 2 - ヒドロキシー - 4 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタンアミド塩酸塩 (180mg、0. 549mmol、1. 00当量) を加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、反応物を水 (10mL) でクエンチした。混合物をEA (3×10mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×10mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をDCM (10mL) で希釈した。DCMを除去した後、100~200シリカゲルメッシュ (500mg) を含むスラリーを作製した。試料をカラムクロマトグラフィ (カラムサイズ4×24cm、カラム体積:

40

50

200 mL、シリカゲルサイズ（100～200メッシュ）量：80 g）によって精製し、MeOH：DCM（20分かけて0%～15%）で溶出した。回収した画分：6%～7% MeOH：DCM画分を、純粋な画分として選択した。これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル（1R, 2S, 5S）-2-[[（2S）-1-（ベンジルカルバモイル）-1-ヒドロキシ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]カルバモイル]-6, 6-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート（230 mg、71%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI, m/z）：529 [M+H]⁺。

【0346】

tert-ブチル（1R, 2S, 5S）-2-[[（2S）-1-（ベンジルカルバモイル）-1-ヒドロキシ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]カルバモイル]-6, 6-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート（150 mg、0.284 mmol、1.0当量）のDCM（3 mL）中混合物に、トリフルオロ酢酸（1 mL）を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮して、粗（3S）-N-ベンジル-3-[[（1R, 2S, 5S）-6, 6-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル]ホルムアミド]-2-ヒドロキシ-4-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタンアミド（120 mg、粗）を黄色半固体として得た。LCMS（ESI, m/z）：429 [M+H]⁺。

【0347】

インドール-2-カルボン酸（49.6 mg、0.308 mmol、1.1当量）及びo-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（160 mg、0.420 mmol、1.5当量）のN, N-ジメチルホルムアミド（3 mL）中混合物に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（145 mg、1.12 mmol、4.0当量）を0℃で加えた。この混合物を0℃で0.5時間攪拌し、続いて、（3S）-N-ベンジル-3-[[（1R, 2S, 5S）-6, 6-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル]ホルムアミド]-2-ヒドロキシ-4-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタンアミド（120 mg、0.280 mmol、1.0当量）を加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、反応物を水（10 mL）でクエンチした。混合物をEA（3×10 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し（2×10 mL）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をTLC（移動相：MeOH：DCM=1：12；Rf=0.3、検出：UV）によって精製し、（3S）-N-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[[（1R, 2S, 5S）-3-（1H-インドール-2-カルボニル）-6, 6-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル]ホルムアミド]-4-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタンアミド（70.0 mg、39.8%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI, m/z）：572 [M+H]⁺。

【0348】

（3S）-N-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[[（1R, 2S, 5S）-3-（1H-インドール-2-カルボニル）-6, 6-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル]ホルムアミド]-4-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタンアミド（70.0 mg、0.122 mmol、1.0当量）のDCM（3 mL）中混合物に、Desse-Martinペルヨージナン（104 mg、0.245 mmol、2.0当量）を0℃で加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。反応物を、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（2 mL）及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液（2 mL）でクエンチした。混合物をEA（3×3 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し（2×2 mL）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をTLC（移動相：MeOH：DCM=1：12；Rf=0.4、検出：UV）によって精製し、N-ベンジル-3-[[（1R, 2S, 5S）-3-（1H-

10

20

30

40

50

インドール-2-カルボニル)-6,6-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル]ホルムアミド]-2-オキソ-4-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタンアミド(15.5mg、20.3%)を白色固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 570 [M+H]⁺。

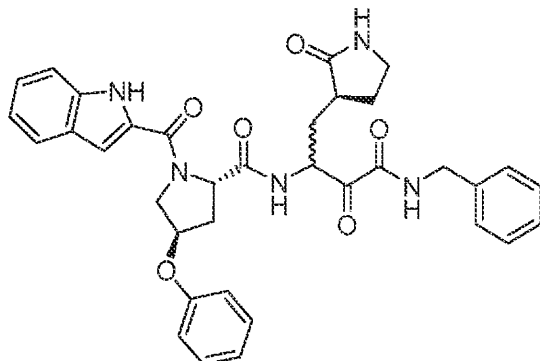
【0349】

(実施例6)

化合物5

【0350】

【化116】



10

20

【0351】

化合物5は、(2S, 4R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(1-(2-(1-(2-oxo-4-((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)butan-2-ylamino)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-yl)-1H-indol-2-yl)pyrrolidin-2-yl)phenyl)pyrrolidine-2-carboxylic acidを(S)-1-(tert-butoxycarbonyl)ピペリジン-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物1に関する記載と同様に調製した。LCMS(ESI, m/z): 622 [M+H]⁺。

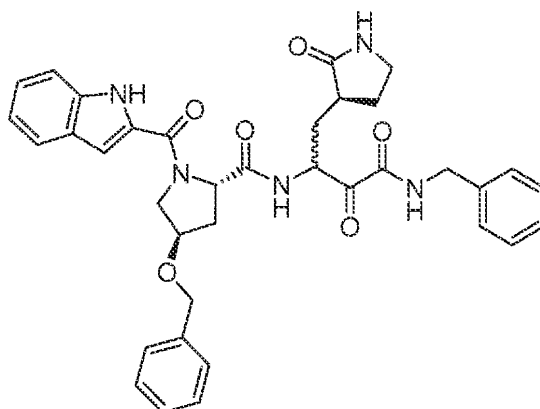
【0352】

(実施例7)

化合物6

【0353】

【化117】



30

40

【0354】

化合物6は、(2S, 4R)-4-(benzyloxyl)-1-(tert-butoxycarbonyl)ピロリジン-2-カルボン酸を(S)-1-(tert-butoxycarbonyl)ピペリジン-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物1に関する記載と同様に調製した。LCMS(ESI, m/z): 636 [M+H]⁺。

【0355】

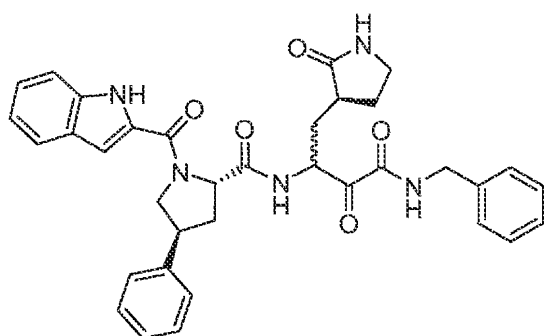
(実施例8)

化合物7

50

【 0 3 5 6 】

【 化 1 1 8 】



10

【 0 3 5 7 】

化合物 7 は、(2*S*, 4*S*)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-フェニルピロリジン-2-カルボン酸を(*S*)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物 1 に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z): 606 [M+H]⁺。

【 0 3 5 8 】

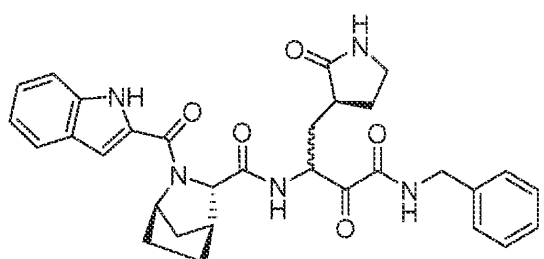
(実施例 9)

化合物 8

20

【 0 3 5 9 】

【 化 1 1 9 】



30

【 0 3 6 0 】

化合物 8 は、(1*R*, 3*S*, 4*S*)-2-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボン酸を(*S*)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物 1 に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z): 556 [M+H]⁺。

【 0 3 6 1 】

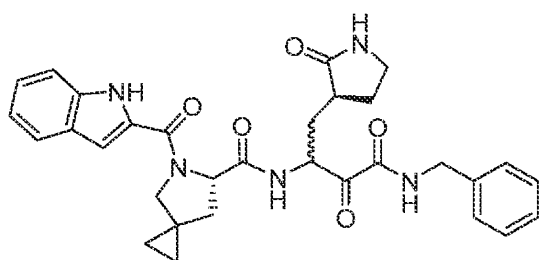
(実施例 10)

化合物 9

【 0 3 6 2 】

【 化 1 2 0 】

40



【 0 3 6 3 】

化合物 9 は、(*S*)-5-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5-アザスピロ[2.

50

4] ヘプタン-6-カルボン酸を (S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物1に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z): 556 $[M+H]^+$ 。

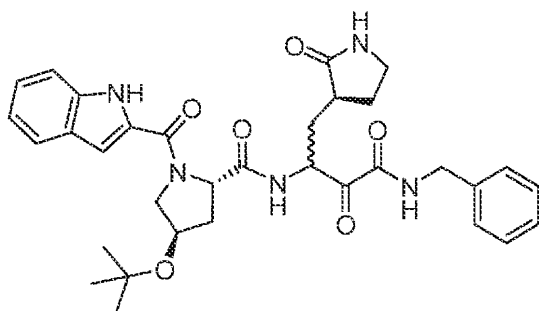
【0364】

(実施例11)

化合物10

【0365】

【化121】



10

【0366】

化合物10は、(2S, 4R)-4-(tert-ブトキシ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸を (S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物1に関する記載と同様に調製した。Boc脱保護を、ジオキサン中HClを用いて実施した。LCMS (ESI, m/z): 602 $[M+H]^+$ 。

20

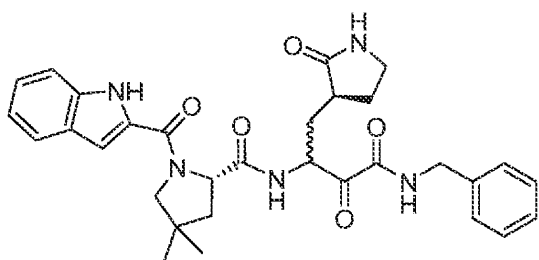
【0367】

(実施例12)

化合物11

【0368】

【化122】



30

【0369】

化合物11は、(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4,4-ジメチルピロリジン-2-カルボン酸を (2S, 4R)-4-(tert-ブトキシ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物10に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z): 558 $[M+H]^+$ 。

40

【0370】

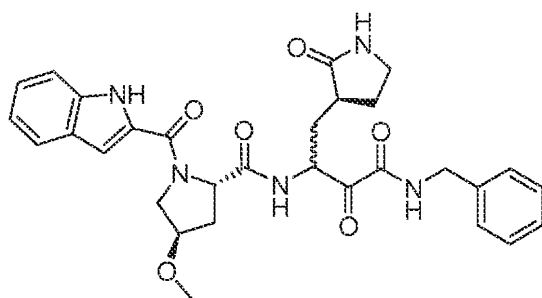
(実施例13)

化合物12

【0371】

50

【化 1 2 3】



10

【0 3 7 2】

化合物 12 は、(2S, 4R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸を (2S, 4R) - 4 - (tert-ブトキシ) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸の代わりに用いて、化合物 10 に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z) : 560 [M+H]⁺。

【0 3 7 3】

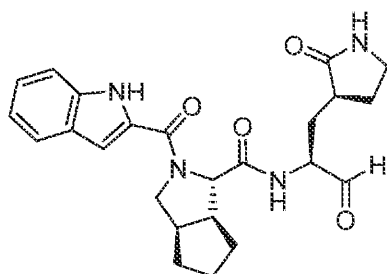
(実施例 14)

化合物 13

【0 3 7 4】

【化 1 2 4】

20



【0 3 7 5】

(1S, 3aR, 6aS) - 2 - (1H-インドール-2-カルボニル) - ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボン酸 (317 mg、1.06 mmol、1.1 当量)、メチル (2S) - 2-アミノ-3-[(3S) - 2-オキソピロリジン-3-イル] プロパノエート (180 mg、0.967 mmol、1.0 当量)、及び N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (500 mg、3.87 mmol、4.0 当量) のジクロロメタン (10 mL) 中混合物に、2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホリナン-2, 4, 6-トリオキサイド (1.35 g、2.13 mmol、2.2 当量、EA 中 50%) を 0℃ で加えた。混合物を 2 時間 0℃ で攪拌し、反応物を水 (20 mL) でクエンチした。混合物を EA (3 × 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2 × 20 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を TLC (移動相：メタノール：ジクロロメタン = 1 : 11、R_f = 0.4、検出：UV) によって精製し、メチル (2S) - 2-[[(1S, 3aR, 6aS) - 2 - (1H-インドール-2-カルボニル) - ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-イル] ホルムアミド] - 3-[(3S) - 2-オキソピロリジン-3-イル] プロパノエート (110 mg、22%) を灰白色固体として得た。

30

【0 3 7 6】

メチル (2S) - 2-[[(1S, 3aR, 6aS) - 2 - (1H-インドール-2-カルボニル) - ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-イル] ホルムアミド] - 3-[(3S) - 2-オキソピロリジン-3-イル] プロパノエート (100 mg、0.214 mmol、1.0 当量) の THF (1 mL) 中混合物に、LiBH₄ (0

40

50

．32 mL、0.642 mmol、3.0当量、THF中2 M)を0℃で加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液(3 mL)でクエンチした。混合物をクロロホルム：イソプロピルアルコール(5：1、3×3 mL)によって抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×3 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をTLC(移動相：メタノール：ジクロロメタン=1：11、 $R_f=0.4$ 、検出：UV)によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-1-ヒドロキシ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]-2-(1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(50.0 mg、48%)を灰白色固体として得た。

【0377】

(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-1-ヒドロキシ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]-2-(1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(50.0 mg、0.114 mmol、1.0当量)のジクロロメタン(1.00 mL)中混合物に、Dess-Martinペルヨージナン(96.7 mg、0.228 mmol、2.0当量)を0℃で加えた。この混合物を室温で3時間攪拌し、反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(1 mL)、及び飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(1 mL)でクエンチした。混合物をジクロロメタン(3×3 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×2 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た(45 mg)。粗生成物を、TLC(カラム：XBridge Prep C18 OBDカラム、19×150 mm 5 μm；移動相A：水(0.05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)、移動相B：ACN；流量：25 mL/分；勾配：9分で20 B~35 B、分で35 B~B、分でB~B、分でB~B、分でB~B、210 nm；RT：7.33；)によって精製して、(1S, 3aR, 6aS)-2-(1H-インドール-2-カルボニル)-N-[(2S)-1-オキソ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(8.3 mg、15%)を白色固体として得た。LCMS(ESI, m/z)：437 [M+H]⁺。

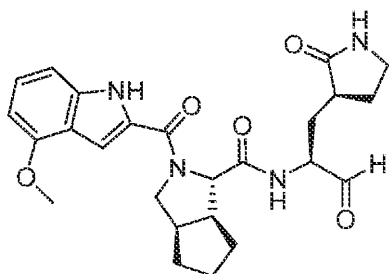
【0378】

(実施例15)

化合物14A

【0379】

【化125】



【0380】

40 mL容バイアルに、4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸(348 mg、1.82 mmol、1.1当量)、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(693 mg、1.82 mmol、1.1当量)、N,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)、及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(643 mg、4.97 mmol、3.0当量)を入れた。反応物を30分間攪拌し、次いで、tert-ブチル(1S, 3aR, 6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキシレートオキサ

レート (500 mg、1.65 mmol、1.0 当量) を加えた。混合物を3時間室温で攪拌し、反応物を水 (20 mL) でクエンチした。混合物をEA (3×50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×30 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン (5 mL) で希釈した。100~200のシリカゲルメッシュ (4 g) を用いてスラリーを作製し、次いで、ジクロロメタンを除去した後にカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ (カラムサイズ4×24 cm、カラム体積: 200 mL、シリカゲルサイズ (100~200 メッシュ) 量: 80 g) によって精製し、EA: PE (30分かけて0%~30%) で溶出した。回収した画分: 13% EA: PE 画分を、純粋な画分として選択した。これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル (1S, 3aR, 6aS) -2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキシレート (530 mg、78%) を白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 329 [M+H-56]⁺。

【0381】

40 mL 容バイアルに、tert-ブチル (1S, 3aR, 6aS) -2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキシレート (200 mg、0.520 mmol、1.0 当量)、ジクロロメタン (3 mL) を入れた。続いて、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を0℃で追加した。この混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮して、(1S, 3aR, 6aS) -2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボン酸 (230 mg、粗) を黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 329 [M+H]⁺。

【0382】

メチル (2S) -2-アミノ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル] プロパノエート (100 mg、0.537 mmol、1.0 当量)、(1S, 3aR, 6aS) -2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボン酸 (211 mg、0.644 mmol、1.2 当量)、N, N, N, N-テトラメチルククロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート (165 mg、0.591 mmol、1.1 当量) のアセトニトリル (3 mL) 中溶液に、1-メチルイミダゾール (136 mg、1.66 mmol、3.1 当量) を加えた。この混合物を0℃で攪拌した。続いて、混合物を一晩室温で攪拌し、反応物を水 (10 mL) でクエンチした。混合物をEA (3×10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×10 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をTLC (移動相: メタノール: ジクロロメタン=1:10; R_f=0.4、検出: UV) によって精製し、所望の生成物であるメチル (2S) -2-[[(1S, 3aR, 6aS) -2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-イル] ホルムアミド]-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル] プロパノエート (60 mg、20%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 497 [M+H]⁺。

【0383】

メチル (2S) -2-[[(1S, 3aR, 6aS) -2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-イル] ホルムアミド]-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル] プロパノエート (60.0 mg、0.121 mmol、1.0 当量) のTHF (2 mL) 中溶液に、水素化ホウ素リチウム (7.90 mg、0.363 mmol、3.0 当量) を加えた。この混合物を0℃で攪拌した後、2時間室温で攪拌した。反応物を、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) でクエンチした。混合物をクロロホルム: イソプロパノール (5:1、3×20 mL) によって抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×10 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗

生成物をTLC（移動相：メタノール：ジクロロメタン＝1：11、 $R_f=0.4$ 、検出：UV）によって精製し、(1*S*, 3*aR*, 6*aS*)-N-[(2*S*)-1-ヒドロキシ-3-[(3*S*)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]-2-(4-メトキシ-1*H*-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1*H*-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (36 mg, 57%) を淡黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 469 [M+H]⁺。

【0384】

(1*S*, 3*aR*, 6*aS*)-N-[(2*S*)-1-ヒドロキシ-3-[(3*S*)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]-2-(4-メトキシ-1*H*-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1*H*-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (35.0 mg, 0.075 mmol, 1.0 当量) のジクロロメタン (1 mL) 中溶液に、Dess-Martinペルヨージナン (63.3 mg, 0.149 mmol, 2.0 当量) を加えた。この混合物を室温で24時間攪拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム (10 mL) でクエンチした。混合物をEA (3×10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×10 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLC (カラム: XBridge Prep C18 OBDカラム、19×150 mm 5 μm; 移動相A: 水 (0.05% NH₃·H₂O)、移動相B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 9分で24 B~42 B; 210 nm; RT1 (分): 5.48; RT2 (分): 7.43) によって精製し、(1*S*, 3*aR*, 6*aS*)-2-(4-メトキシ-1*H*-インドール-2-カルボニル)-N-[(2*S*)-1-オキソ-3-[(3*S*)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]-ヘキサヒドロ-1*H*-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (14 A, 4.5 mg, 12%) を白色固体として、立体異性体 14 B (1.6 mg, 4%) を白色固体として得た。

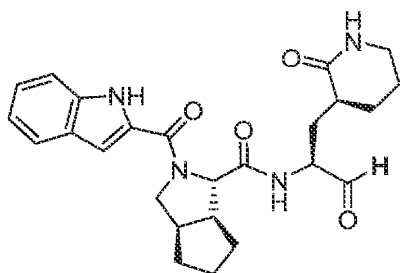
【0385】

(実施例16)

化合物15

【0386】

【化126】



【0387】

100 mL 容の丸底フラスコに、(1*S*, 3*aR*, 6*aS*)-2-(1*H*-インドール-2-カルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボン酸 (840 mg, 2.82 mmol, 1.0 当量)、メチル (S)-2-アミノ-3-((S)-2-オキソピペリジン-3-イル)プロパノエート (676 mg, 3.38 mmol, 1.2 当量)、アセトニトリル (20 mL)、及びN, N, N', N'-テトラメチルククロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート (869 mg, 3.10 mmol, 1.1 当量) を入れた。1-メチル-1*H*-イミダゾール (717 mg, 8.73 mmol, 3.1 当量) を0℃で加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を水 (10 mL) でクエンチした。得られた溶液をEA (3×30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×30 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、EA:PE (2:1) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、メチル (S)-2-((1*S*, 3*aR*, 6*aS*)-2-(1*H*-インドール-2-

カルボニル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド)-3-(
(S)-2-オキソピペリジン-3-イル) プロパノエート (780 mg、53%) を黄
色半固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 481 [M+H]⁺。

【0388】

40 mL 容バイアルに、THF (10 mL) 中のメチル (S)-2-((1S, 3aR,
6aS)-2-(1H-インドール-2-カルボニル) オクタヒドロシクロペンタ [c]
ピロール-1-カルボキサミド)-3-((S)-2-オキソピペリジン-3-イル)
プロパノエート (780 mg、1.62 mmol、1.0 当量) を入れた。水素化ホウ素
リチウム (2.43 mL、4.87 mmol、3.0 当量、THF 中 2 M) を 0℃ で滴下
して加えた。この混合物を 30 分間攪拌し、エタノール (5 mL) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応物の pH 値を硫酸水素カリウム (1 mol/L) で 3 に調整した。得られた溶液をジクロロメタン (5×40 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×50 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン:メタノール (95:5) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、(1S, 3aR, 6aS)-N-((S)-1-ヒドロキシ-3-((S)-2-オキソピペリジン-3-イル) プロパン-2-イル)-2-(1H-インドール-2-カルボニル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (600 mg、76%) を白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 453 [M+H]⁺。

【0389】

40 mL 容バイアルに、(1S, 3aR, 6aS)-N-((S)-1-ヒドロキシ-3-((S)-2-オキソピペリジン-3-イル) プロパン-2-イル)-2-(1H-インドール-2-カルボニル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (100 mg、0.221 mmol、1.0 当量)、ジクロロメタン (5 mL) を入れた。Desse-Martin ペルヨージナン (187 mg、0.442 mmol、2.0 当量) を 0℃ で加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を、チオ硫酸ナトリウム (1 M) 及び飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈した。得られた溶液をジクロロメタン (6×10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の勾配条件で、分取 HPLC によって精製した: カラム: XBridge Prep C18 OBD カラム、150 mm 5 μm; 移動相 A: 水 (0.05% NH₃·H₂O)、移動相 B: ACN (1S, 3aR, 6aS)-2-(1H-インドール-2-カルボニル)-N-((S)-1-オキソ-3-((S)-2-オキソピペリジン-3-イル) プロパン-2-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (24 mg、24%) が白色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80℃) δ 11.25 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.61 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.04 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.93 (br, 1H), 4.60-4.80 (m, 1H), 4.25 (br, 1H), 4.07 (br, 1H), 3.74-3.78 (m, 1H), 2.72-3.80 (m, 部分的に H₂O ピーク下のシグナル), 2.28 (m, 1H), 2.10-2.12 (m, 1H), 1.36-1.99 (m, 13H)。LCMS (ESI, m/z): 451 [M+H]⁺。

【0390】

(実施例 17)

化合物 16

【0391】

10

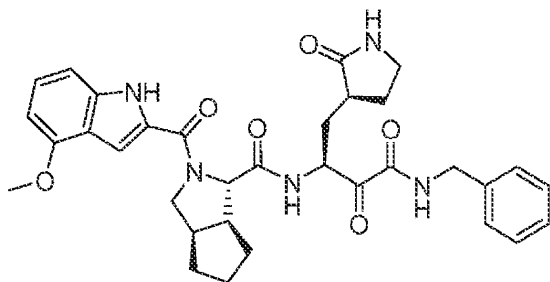
20

30

40

50

【化 1 2 7】



【0392】

(3S)-3-アミノ-N-ベンジル-2-ヒドロキシ-4-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタンアミド塩酸塩(250mg、0.763mmol、1.0当量)、(1S, 3aR, 6aS)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボン酸(275mg、0.839mmol、1.1当量)、N, N, N, N-テトラメチルククロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート(235mg、0.839mmol、1.1当量)のアセトニトリル(8mL)中溶液に、1-メチルイミダゾール(313mg、3.81mmol、5.0当量)を加えた。この混合物を0℃で攪拌した後、室温で一晩攪拌した。反応物を、水(20mL)でクエンチした。混合物をEA(3×50mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×20mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をTLC(移動相：メタノール：ジクロロメタン=1:13; R_f=0.4、検出：UV)によって精製し、(3S)-3-[[(1S, 3aR, 6aS)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-イル]ホルムアミド]-N-ベンジル-2-ヒドロキシ-4-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタンアミド(70.0mg、13%)を黄色固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 602 [M+H]⁺。

【0393】

(3S)-3-[[(1S, 3aR, 6aS)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-イル]ホルムアミド]-N-ベンジル-2-ヒドロキシ-4-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタンアミド(60.0mg、0.100mmol、1.0当量)のジクロロメタン(2mL)中溶液に、Desse-Martinペルヨージナン(84.5mg、0.200mmol、2.0当量)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。反応物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(10mL)、及び10%チオ硫酸ナトリウム溶液(10mL)でクエンチした。混合物をEA(3×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×10mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLC(カラム：XBridge Prep C18 OBDカラム、19×150mm 5μm; 移動相A：水(0.05% NH₃·H₂O)、移動相B：ACN; 流量：25mL/分; 勾配：7分で25B~52B; 210nm; RT1(分): 6.32)によって精製し、3-[[(1S, 3aR, 6aS)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-イル]ホルムアミド]-N-ベンジル-2-オキソ-4-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタンアミド(9.3mg、15%)を灰白色固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 600 [M+H]⁺。

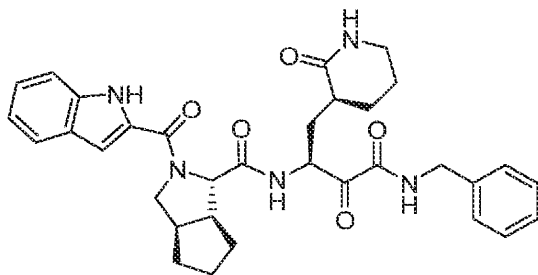
【0394】

(実施例18)

化合物17

【0395】

【化 1 2 8】



【0 3 9 6】

40 mL 容バイアルに、ジクロロメタン (2 mL) 中の (1 S, 3 a R, 6 a S) - 2 - (1 H - インドール - 2 - カルボニル) - N - ((S) - 1 - オキソ - 3 - ((S) - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル) プロパン - 2 - イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド (150 mg、0.333 mmol、1.0 当量) を入れた。ジクロロメタン (1 mL) 中の (イソシアノメチル) ベンゼン (78.0 mg、0.666 mmol、2.0 当量) を 0°C で滴下して加えた。ジクロロメタン (1 mL) 中のピリジン (105 mg、1.33 mmol、4.0 当量) を 0°C で滴下して加えた。ジクロロメタン (1 mL) 中のトリフルオロ酢酸 (114 mg、0.999 mmol、3.0 当量) を 0°C で滴下して加えた。反応物を 0°C 50 分間で撹拌した後、室温で一晩撹拌した。反応物を減圧下で濃縮した。残留物を、アセトニトリル : 水 (0.05% TFA) (30 / 70) を用いて C18 カラムによって精製し、(1 S, 3 a R, 6 a S) - N - ((2 S) - 4 - (ベンジルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル) ブタン - 2 - イル) - 2 - (1 H - インドール - 2 - カルボニル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド (30 mg) を白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 586 [M+H]⁺。

【0 3 9 7】

8 mL 容バイアルに、(1 S, 3 a R, 6 a S) - N - ((2 S) - 4 - (ベンジルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル) ブタン - 2 - イル) - 2 - (1 H - インドール - 2 - カルボニル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド (30.0 mg、0.051 mmol、1.0 当量)、ジクロロメタン (2 mL) を入れた。Des - Martin ペルヨージナン (43.4 mg、0.102 mmol、2.0 当量) を 0°C で加えた。反応物を室温で 2 時間撹拌した。反応物を、チオ硫酸ナトリウム (1 M) 及び飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈した。得られた溶液をジクロロメタン (6 × 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の勾配条件で、分取 HPLC によって精製した：カラム : XBridge Prep Phenyl OBD カラム、150 mm 5 μm 13 nm ; 移動相 A : 水 (0.05% NH₃ · H₂O)、移動相 B : ACN ; 精製により、(1 S, 3 a R, 6 a S) - N - (4 - (ベンジルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - ((S) - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル) ブタン - 2 - イル) - 2 - (1 H - インドール - 2 - カルボニル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド (1.3 mg、4.1%) が白色固体として得られた。LCMS (ESI, m/z) : 584 [M+H]⁺。

【0 3 9 8】

(実施例 19)

化合物 18

【0 3 9 9】

10

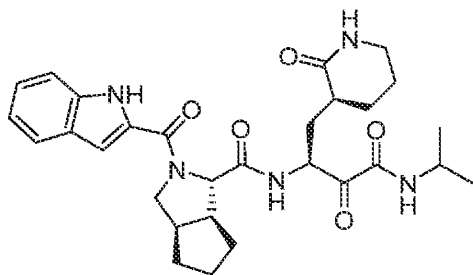
20

30

40

50

【化 1 2 9】



【0 4 0 0】

40 mL 容バイアルに、ジクロロメタン (1 mL) 中の (1 S, 3 a R, 6 a S) - 2 - (1 H - インドール - 2 - カルボニル) - N - ((S) - 1 - オキソ - 3 - ((S) - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル) プロパン - 2 - イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド (70.0 mg、0.155 mmol、1.0 当量) を入れた。ジクロロメタン (1 mL) 中の 2 - イソシアノプロパン (21.5 mg、0.311 mmol、2.0 当量) を 0 °C で滴下して加えた。ジクロロメタン (1 mL) 中のピリジン (49.2 mg、0.621 mmol、4.0 当量) を 0 °C で滴下して加えた。ジクロロメタン (1 mL) 中のトリフルオロ酢酸 (53.2 mg、0.466 mmol、3.0 当量) を 0 °C で滴下して加えた。反応物を 0 °C 50 分間で撹拌した後、室温で一晩撹拌した。反応物を水 (5 mL) でクエンチした。得られた溶液をジクロロメタン (3 × 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2 × 5 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン : メタノール (93 : 7) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、(1 S, 3 a R, 6 a S) - N - ((2 S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (イソプロピルアミノ) - 4 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル) ブタン - 2 - イル) - 2 - (1 H - インドール - 2 - カルボニル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド (40 mg、40 %) を灰白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 538 [M+H]⁺。

【0 4 0 1】

8 mL 容バイアルに、(1 S, 3 a R, 6 a S) - N - ((2 S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (イソプロピルアミノ) - 4 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル) ブタン - 2 - イル) - 2 - (1 H - インドール - 2 - カルボニル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド (30.0 mg、0.056 mmol、1.0 当量)、ジクロロメタン (2 mL) を入れた。Desse-Martin ペルヨージナン (47.3 mg、0.112 mmol、2.0 当量) を 0 °C で加えた。反応物を室温で 2 時間撹拌した。反応物を、チオ硫酸ナトリウム (1 M) 及び飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈した。得られた溶液をジクロロメタン (6 × 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の勾配条件で、分取 HPLC によって精製した : カラム : XBridge Prep C18 OBD カラム、19 × 150 mm 5 μm ; 移動相 A : 水 (0.05 % NH₃ · H₂O)、移動相 B : ACN ; 流量 : 25 mL / 分 ; 勾配 : 7 分で 25 B ~ 50 B、210 nm ; RT1 (分) : 6.32。精製により、(1 S, 3 a R, 6 a S) - 2 - (1 H - インドール - 2 - カルボニル) - N - (4 - (イソプロピルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - ((S) - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル) ブタン - 2 - イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド (7.8 mg、25 %) が白色固体として得られた。LCMS (ESI, m/z) : 536 [M+H]⁺。

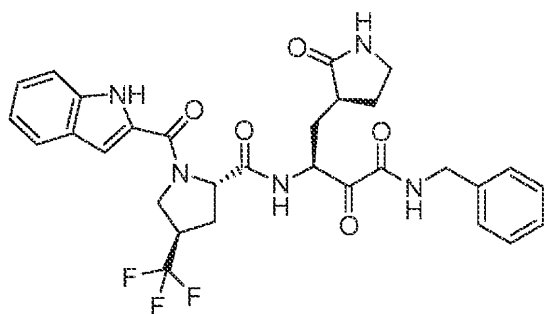
【0 4 0 2】

(実施例 20)

化合物 19

【0 4 0 3】

【化130】



【0404】

(2S, 4R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピロリジン-2-カルボン酸 (190mg、0.671mmol、1.1当量)、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (278mg、0.732mmol、1.2当量)、及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (315mg、2.44mmol、4.0当量) のN, N-ジメチルホルムアミド (5mL) 中混合物を、0℃で20分間撹拌した。(3S) - 3-アミノ-N-ベンジル-2-ヒドロキシ-4-[(3S) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ブタンアミド塩酸塩 (200mg、0.610mmol、1.0当量) を加えた。混合物を2時間室温で撹拌し、反応物を水 (100mL) でクエンチした。次いで、混合物をEA (3×100mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×100mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン (20mL) で希釈し、100~200のシリカゲルメッシュ (2g) を用いてスラリーを作製し、ジクロロメタンを除去した後にカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ (カラムサイズ5×24cm、カラム体積: 300mL、シリカゲルサイズ (100~200メッシュ) 量: 120g) によって精製し、メタノール: ジクロロメタン (30分かけて0%~12%) で溶出した。回収した画分: 6%~11%メタノール: ジクロロメタン画分を、純粋な画分として選択し、これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル (2S, 4R) - 2-[[(2S) - 1- (ベンジルカルバモイル) - 1-ヒドロキシ-3-[(3S) - 2-オキソピロリジン-3-イル] プロパン-2-イル] カルバモイル] - 4- (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-カルボキシレート (190mg、50%) を淡黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 557 [M+H]⁺。

【0405】

tert-ブチル (2S, 4R) - 2-[[(2S) - 1- (ベンジルカルバモイル) - 1-ヒドロキシ-3-[(3S) - 2-オキソピロリジン-3-イル] プロパン-2-イル] カルバモイル] - 4- (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-カルボキシレート (190mg、0.341mmol、1.0当量) のジクロロメタン (4mL) 中混合物に、トリフルオロ酢酸 (1mL) を加えた。この混合物を2時間室温で撹拌した後、減圧下で濃縮して、(3S) - N-ベンジル-2-ヒドロキシ-4-[(3S) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3-[[(2S, 4R) - 4- (トリフルオロメチル) ピロリジン-2-イル] ホルムアミド] ブタンアミド (210mg、粗) を褐色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 457 [M+H]⁺。

【0406】

インドール-2-カルボン酸 (81.6mg、0.506mmol、1.1当量)、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (209mg、0.552mmol、1.2当量)、及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (297mg、2.30mmol、5.0当量) のN, N-ジメチルホルムアミド (5mL) 中混合物を、0℃で20分間撹拌した。続いて、(3S) - N-ベンジル-2-ヒドロキシ-4-[(3S) - 2-オ

10

20

30

40

50

キソピロリジン-3-イル]-3-[[(2S, 4R)-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-イル]ホルムアミド]ブタンアミド (210mg、0.460mmol、1.0当量)を加えた。混合物を2時間室温で攪拌し、反応物を水(100mL)でクエンチした。混合物をEA(3×100mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×100mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン(20mL)で希釈し、100~200のシリカゲルメッシュ(2g)を用いてスラリーを作製し、ジクロロメタンを除去した後にカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ(カラムサイズ5×24cm、カラム体積:300mL、シリカゲルサイズ(100~200メッシュ)量:120g)によって精製し、メタノール:ジクロロメタン(30分かけて0%~12%)で溶出した。回収した画分:5%~9%メタノール:ジクロロメタン画分を、純粋な画分として選択し、これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、(3S)-N-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[[(2S, 4R)-1-(1H-インドール-2-カルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-イル]ホルムアミド]-4-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタンアミド(180mg、60%)を淡褐色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 600 [M+H]⁺。

【0407】

(3S)-N-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[[(2S, 4R)-1-(1H-インドール-2-カルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-イル]ホルムアミド]-4-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタンアミド(100mg、0.167mmol、1.0当量)のジクロロメタン(5mL)中混合物に、Desse-Martinペルヨージナン(141mg、0.334mmol、2.0当量)を0℃で加えた。この混合物を室温で2時間攪拌し、反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(10mL)、及び10%チオ硫酸ナトリウム溶液(10mL)でクエンチした。混合物をEA(3×30mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×30mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物(100mg)を、以下の条件で、分取HPLCによって精製し(カラム:XBridge Prep C18 OBDカラム、19×150mm 5μm;移動相A:水(0.05% NH₃·H₂O)、移動相B:ACN;N-ベンジル-3-[[(2S, 4R)-1-(1H-インドール-2-カルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-イル]ホルムアミド]-2-オキソ-4-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタンアミド(29.6mg、28%)を淡桃色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 598 [M+H]⁺。

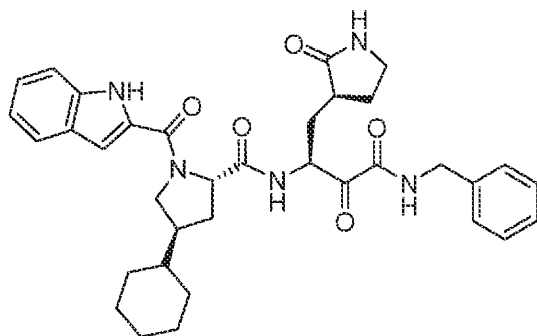
【0408】

(実施例21)

化合物20

【0409】

【化131】



【0410】

化合物20は、(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-シクロ

ヘキシルピロリジン-2-カルボン酸を(2S, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物19に関する記載と同様に調製した。LCMS(ESI, m/z): 612 [M+H]⁺。

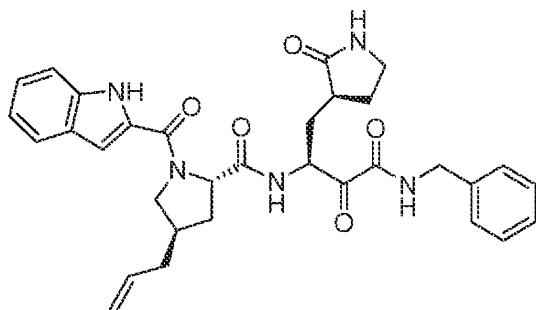
【0411】

(実施例22)

化合物21

【0412】

【化132】



10

【0413】

化合物21は、(2S, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(プロパー-2-エン-1-イル)ピロリジン-2-カルボン酸を(2S, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物19に関する記載と同様に調製した。LCMS(ESI, m/z): 570 [M+H]⁺。

20

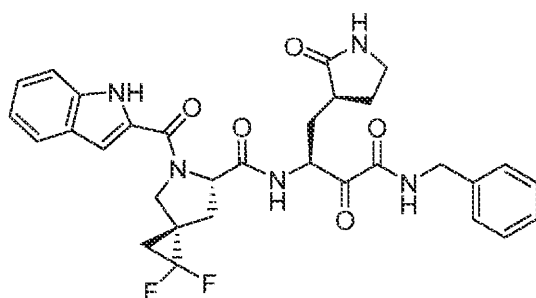
【0414】

(実施例23)

化合物22

【0415】

【化133】



30

【0416】

化合物22は、(3R, 6S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-1,1-ジフルオロ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボン酸を(2S, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物19に関する記載と同様に調製した。LCMS(ESI, m/z): 592 [M+H]⁺。

40

【0417】

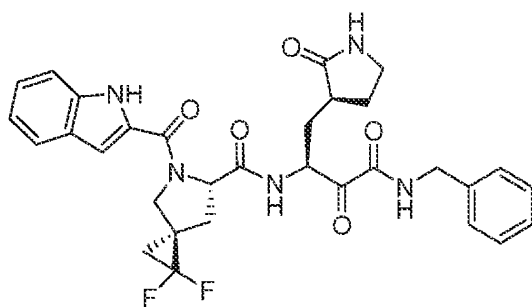
(実施例24)

化合物23

【0418】

50

【化 1 3 4】



10

【0 4 1 9】

化合物 23 は、(3*S*, 6*S*)-5-(*tert*-ブトキシカルボニル)-1,1-ジフルオロ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボン酸を(2*S*, 4*R*)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物 19 に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z): 592 [M+H]⁺。

【0 4 2 0】

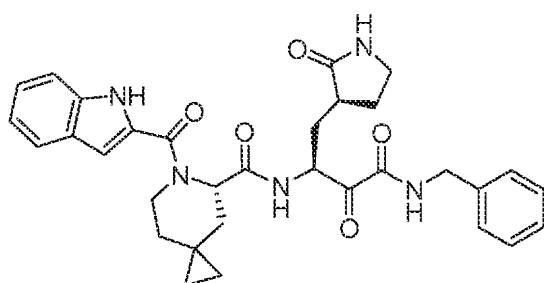
(実施例 25)

化合物 24

【0 4 2 1】

20

【化 1 3 5】



30

【0 4 2 2】

化合物 24 は、(5*S*)-6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-5-カルボン酸を(2*S*, 4*R*)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物 19 に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z): 570 [M+H]⁺。

【0 4 2 3】

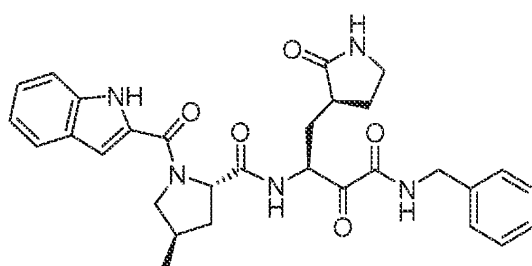
(実施例 26)

化合物 25

【0 4 2 4】

40

【化 1 3 6】



【0 4 2 5】

50

化合物 25 は、(2S, 4R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - メチル
ピロリジン - 2 - カルボン酸を (2S, 4R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル)
- 4 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸の代わりに用いて、化合物 1
9 に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z) : 544 [M+H]⁺。

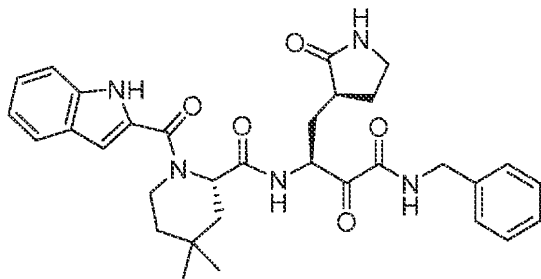
【0426】

(実施例 27)

化合物 26

【0427】

【化137】



10

【0428】

(5S) - 6 - (tert-ブトキシカルボニル) - 6 - アザスピロ [2.5] オクタ
ン - 5 - カルボン酸 (250mg、0.98mmol、1.0当量) の EA (3mL) 及
び酢酸 (3mL) 中溶液に、PtO₂ (178mg、0.78mmol、0.8当量) を
加えた。水素 (3気圧) を導入した。混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を濾過し
、濾液を回収し、減圧下で濃縮した。残留物を、MeCN : 水 (2 : 3) を用いる C18
カラムでのクロマトグラフにかけ、(2S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) -
4, 4 - ジメチルピペリジン - 2 - カルボン酸 (180mg、61%) を白色固体として
得た。LCMS (ESI, m/z) : 258 [M+H]⁺。

20

【0429】

(2S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4, 4 - ジメチルピペリジン - 2
- カルボン酸 (155mg、0.60mmol、1.0当量) の N, N - ジメチルホルム
アミド (4mL) 中溶液に、N, N, N', N' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾト
リアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (344mg、0.91
mmol、1.5当量) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (390mg、3.0
2mmol、5.0当量) を加えた。この混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。(3S) -
3 - アミノ - N - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 4 - ((S) - 2 - オキソピロリジン - 3
- イル) ブタンアミド (107mg、0.66mmol、1.1当量) を加えた。この混
合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、反応物を水 (4mL) でクエンチした。混合物を EA (3×
10mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減
圧下で濃縮した。残留物を、メタノール : ジクロロメタン (1 : 18) を用いるシリカゲ
ルカラムでのクロマトグラフにかけ、tert-ブチル (2S) - 2 - ((2S) - 4
- (ベンジルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - オキソピロリ
ジン - 3 - イル) ブタン - 2 - イル) カルバモイル) - 4, 4 - ジメチルピペリジン - 1
- カルボキシレート (180mg、57%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI,
m/z) : 531 [M+H]⁺。

30

40

【0430】

tert-ブチル (2S) - 2 - ((2S) - 4 - (ベンジルアミノ) - 3 - ヒドロ
キシ - 4 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) ブタン - 2 - イル
) カルバモイル) - 4, 4 - ジメチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (270mg、
0.51mmol、1.0当量) の ジクロロメタン (6mL) 中溶液に、トリフルオロ酢
酸 (2mL) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、(2

50

S) - N - ((2S) - 4 - (ベンジルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) ブタン - 2 - イル) - 4, 4 - ジメチルピペリジン - 2 - カルボキサミド (260mg、粗) を無色油状物として得た。LCMS (ESI, m/z) : 431 [M+H]⁺。

【0431】

1H-インドール-2-カルボン酸 (107mg、0.66mmol、1.1当量) の N, N-ジメチルホルムアミド (4mL) 中溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (390mg、3.02mmol、5.0当量) 及び N, N, N', N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (344mg、0.91mmol、1.5当量) を加えた。この混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。 (2S) - N - ((2S) - 4 - (ベンジルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) ブタン - 2 - イル) - 4, 4 - ジメチルピペリジン - 2 - カルボキサミド (260mg、0.6mmol、1.0当量) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、反応物を水 (4mL) でクエンチした。混合物を EA (3×6mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、メタノール：ジクロロメタン (1：18) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、 (2S) - N - ((2S) - 4 - (ベンジルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) ブタン - 2 - イル) - 1 - (1H-インドール-2-カルボニル) - 4, 4 - ジメチルピペリジン - 2 - カルボキサミド (150mg、49%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 574 [M+H]⁺。

【0432】

(2S) - N - ((2S) - 4 - (ベンジルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) ブタン - 2 - イル) - 1 - (1H-インドール-2-カルボニル) - 4, 4 - ジメチルピペリジン - 2 - カルボキサミド (100mg、0.17mmol、1.0当量) の DMSO (10mL) 中溶液に、IBX (97.6mg、0.35mmol、2.0当量) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、反応物を重炭酸ナトリウム溶液 (2mL) でクエンチした。得られた溶液を EA (3×10mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、メタノール：ジクロロメタン (1：18) を用いる分取 TLC によって精製し、 (2S) - N - ((2S) - 4 - (ベンジルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) ブタン - 2 - イル) - 1 - (1H-インドール-2-カルボニル) - 4, 4 - ジメチルピペリジン - 2 - カルボキサミド (18mg、24%) を白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 572 [M+H]⁺。

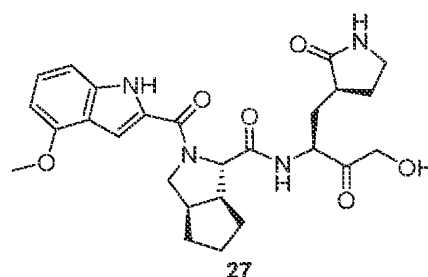
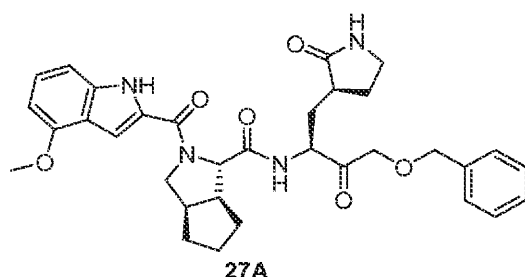
【0433】

(実施例 28)

化合物 27A 及び 27

【0434】

【化138】



【0435】

(3S) - 3 - [(2S) - 2 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - オキソブチル] ピロリジン - 2 - オン塩酸塩 (342mg、1.09mmol、1.0当量) 及び (1

S, 3aR, 6aS) - 2 - (4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) - ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (359mg、1.09mmol、1.0当量) のN, N-ジメチルホルムアミド (5mL) 中混合物に、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) - N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (499mg、1.312mmol、1.2当量) 及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (424mg、3.28mmol、3.0当量) を0℃で加えた。この混合物を室温、窒素下で1時間攪拌した。反応物を水 (10mL) でクエンチした。混合物をEA (3×10mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×10mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をTLC (移動相: メタノール: ジクロロメタン=1:13; Rf=0.4、検出: UV) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS) - N-[(2S)-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) - ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (27A, 145mg、21%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.37 (s, 1H), 8.30-8.80 (m, 1H), 7.35-7.60 (m, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H), 7.00-7.15 (m, 2H), 6.75-6.99 (m, 1H), 6.51 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.00-5.02 (m, 7H), 3.87 (s, 3H), 3.55-3.80 (m, 1H), 2.86-3.16 (m, 2H), 2.55-2.85 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 1H), 1.35-2.20 (m, 10H)。LC-MS (ESI, m/z): 587 [M+H]⁺。LCMS (ESI, m/z): 587 [M+H]⁺。

【0436】

(1S, 3aR, 6aS) - N-[(2S)-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) - ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (140mg、0.239mmol、1.0当量) のエタノール (5mL) 中混合物に、10% Pd/C (140mg) を加えた。この混合液を、室温、H₂雰囲気下で一晩攪拌した。混合物をセライトパッドに通して濾過し、エタノール (2×5mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をTLC (移動相: メタノール: ジクロロメタン=1:14; Rf=0.4、検出: UV) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS) - N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) - ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (43.9mg、34%) を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 353K) δ 11.22 (s, 1H), 8.38 (br, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.00-7.15 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.49 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.50-4.70 (m, 1H), 4.35-4.49 (m, 1H), 4.10-4.30 (m, 2H), 3.90-4.08 (m, 1H), 3.75-3.89 (m, 3H), 3.60-3.74 (m, 1H), 2.82-3.00 (m, H₂Oピーク下のシグナル), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.30-2.43 (m, 1H), 1.45-2.00 (m, 10H)。LCMS (ESI, m/z): 497 [M+H]⁺。

【0437】

(実施例29)

化合物28

【0438】

10

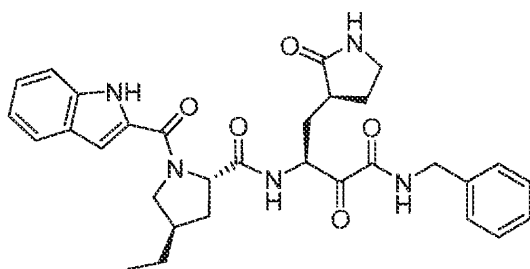
20

30

40

50

【化 1 3 9】



【0 4 3 9】

化合物 28 は、(2S, 4R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - エチルピロリジン - 2 - カルボン酸を (2S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4, 4 - ジメチルピペリジン - 2 - カルボン酸の代わりに用いて、化合物 26 に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z) : 558 [M+H]⁺。

【0 4 4 0】

(2S, 4R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - エチルピロリジン - 2 - カルボン酸 : 1 - tert-ブチル 2 - メチル (2S, 4S) - 4 - エチニルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (Mulamreddy et al., J. Org. Chem. (2018) 83 (21) : 13580 - 13586) (500mg、1.96 mmol、1.0 当量) のメタノール (10mL) 中混合物に、Pd/C (200mg) を加えた。混合物を室温、H₂ 下で 4 時間攪拌した。混合物をセライトパッドに通して濾過し、メタノール (2 × 5mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗 1 - tert-ブチル 2 - メチル (2S, 4R) - 4 - エチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (500mg、粗) を淡黄色油状物として得た。LCMS (ESI, m/z) : 158 [M - 100 + H]⁺。

【0 4 4 1】

1 - tert-ブチル 2 - メチル (2S, 4R) - 4 - エチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (500mg、1.94 mmol、1.0 当量) の 1, 4 - ジオキサン (5mL) 中混合物に、塩化水素 (5mL、水中 6M) を加えた。この混合物を 80℃ で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、(2S, 4R) - 4 - エチルピロリジン - 2 - カルボン酸 (278mg、粗) を淡黄色油状物として得た。LCMS (ESI, m/z) : 144 [M+H]⁺。

【0 4 4 2】

(2S, 4R) - 4 - エチルピロリジン - 2 - カルボン酸 (278mg、1.942 mmol、1.00 当量) のジクロロメタン (10mL) 中混合物に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (847mg、3.88 mmol、2.0 当量) 及びトリエチルアミン (589mg、5.83 mmol、3.0 当量) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮して、(2S, 4R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - エチルピロリジン - 2 - カルボン酸 (470mg、粗) を淡黄色油状物として得た。LCMS (ESI, m/z) : 188 [M - 56 + H]⁺。

【0 4 4 3】

(実施例 30)

化合物 29

【0 4 4 4】

10

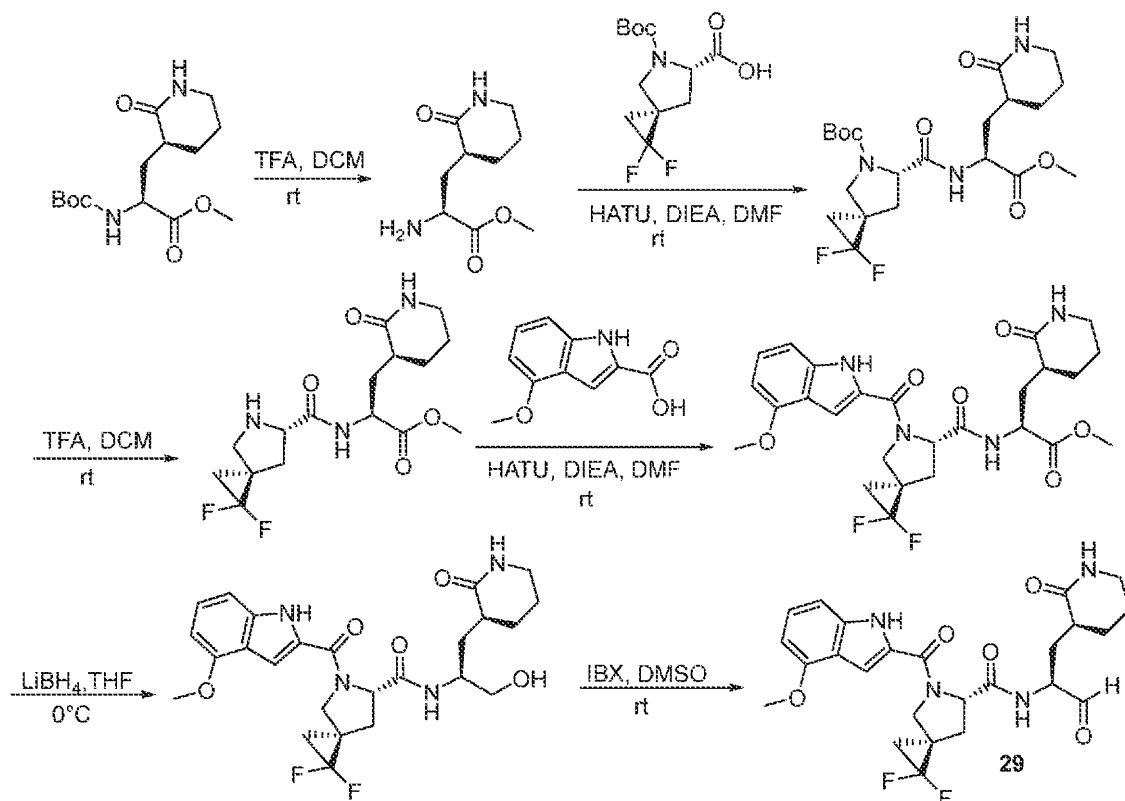
20

30

40

50

【化 1 4 0】



10

20

【0 4 4 5】

メチル (2S) - 2 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 - [(3S) - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル] プロパノエート (960 mg、3.2 mmol、1.0 当量) のジクロロメタン (12 mL) 中溶液に、トリフルオロ酢酸 (4 mL) を加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、メチル (2S) - 2 - アミノ - 3 - [(3S) - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル] プロパノエート (780 mg、85%) を橙色油状物として得た。LCMS (ESI, m/z) : 201 [M+H]⁺。

30

【0 4 4 6】

(3S, 6S) - 5 - (tert-ブトキシカルボニル) - 1, 1 - ジフルオロ - 5 - アザスピロ [2.4] ヘプタン - 6 - カルボン酸 (780 mg、2.81 mmol、1.0 当量) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 中溶液に、N, N, N', N' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (1.6 g、4.22 mmol、1.5 当量) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (2.18 g、16.9 mmol、6.0 当量) を加えた。この混合物を 0°C で 30 分間攪拌した。メチル (2S) - 2 - アミノ - 3 - [(3S) - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル] プロパノエート (619.63 mg、3.094 mmol、1.1 当量) を加えた。この混合物を 0°C で 1 時間攪拌し、反応物を水 (15 mL) でクエンチした。混合物を EA (3 × 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、メタノール : ジクロロメタン (1 : 22) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、tert-ブチル (3S, 6S) - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - { [(2S) - 1 - メトキシ - 1 - オキソ - 3 - [(3S) - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル] プロパン - 2 - イル] カルバモイル} - 5 - アザスピロ [2.4] ヘプタン - 5 - カルボキシレート (1.07 g、66%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 460 [M+H]⁺。

40

【0 4 4 7】

tert-ブチル (3S, 6S) - 1, 1 - ジフルオロ - 6 - { [(2S) - 1 - メトキシ - 1 - オキソ - 3 - [(3S) - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル] プロパン - 2 -

50

イル] カルバモイル} - 5 - アザスピロ [2. 4] ヘプタン-5 - カルボキシレート (1. 07 g、2. 33 mmol、1. 0 当量) のジクロロメタン (12 mL) 中溶液に、トリフルオロ酢酸 (4 mL) を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮して、メチル (2S) - 2 - { [(3S, 6S) - 1, 1 - ジフルオロ-5 - アザスピロ [2. 4] ヘプタン-6 - イル] ホルムアミド} - 3 - [(3S) - 2 - オキソピペリジン-3 - イル] プロパノエート (1. 0 g、83%) を橙色油状物として得た。LCMS (ESI, m/z): 360 [M+H]⁺。

【0448】

4 - メトキシ-1H - インドール-2 - カルボン酸 (486 mg、2. 54 mmol、1. 1 当量) のN, N - ジメチルホルムアミド (12 mL) 中溶液に、N, N, N', N' - テトラメチル-O - (7 - アザベンゾトリアゾール-1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (1. 32 mg、3. 47 mmol、1. 5 当量) 及びN, N - ジイソプロピルエチルアミン (1. 79 mg、13. 9 mmol、6. 0 当量) を加えた。この混合物を0℃で30分間攪拌した。メチル (2S) - 2 - { [(3S, 6S) - 1, 1 - ジフルオロ-5 - アザスピロ [2. 4] ヘプタン-6 - イル] ホルムアミド} - 3 - [(3S) - 2 - オキソピペリジン-3 - イル] プロパノエート (830 mg、2. 31 mmol、1. 0 当量) を加えた。この混合物を0℃で1時間攪拌し、反応物を水 (15 mL) でクエンチした。混合物をEA (3 × 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、メタノール: ジクロロメタン (1: 18) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、メチル (2S) - 2 - { [(3S, 6S) - 1, 1 - ジフルオロ-5 - (4 - メトキシ-1H - インドール-2 - カルボニル) - 5 - アザスピロ [2. 4] ヘプタン-6 - イル] ホルムアミド} - 3 - [(3S) - 2 - オキソピペリジン-3 - イル] プロパノエート (950 mg、62%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 533 [M+H]⁺。

【0449】

メチル (2S) - 2 - { [(3S, 6S) - 1, 1 - ジフルオロ-5 - (4 - メトキシ-1H - インドール-2 - カルボニル) - 5 - アザスピロ [2. 4] ヘプタン-6 - イル] ホルムアミド} - 3 - [(3S) - 2 - オキソピペリジン-3 - イル] プロパノエート (950 mg、1. 78 mmol、1. 0 当量) のTHF (10 mL) 中溶液に、水素化ホウ素リチウム (1. 79 mL、テトラヒドロフラン中2M、3. 57 mmol、2. 0 当量) を0℃でゆっくりと加えた。混合物を0℃で1. 5時間攪拌した。反応物を、水 (8 mL) でクエンチし、混合物をEA (3 × 15 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、メタノール: ジクロロメタン (1: 16) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、(3S, 6S) - 1, 1 - ジフルオロ-N - [(2S) - 1 - ヒドロキシ-3 - [(3S) - 2 - オキソピペリジン-3 - イル] プロパン-2 - イル] - 5 - (4 - メトキシ-1H - インドール-2 - カルボニル) - 5 - アザスピロ [2. 4] ヘプタン-6 - カルボキサミド (700 mg、70%) を白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 505 [M+H]⁺。

【0450】

(3S, 6S) - 1, 1 - ジフルオロ-N - [(2S) - 1 - ヒドロキシ-3 - [(3S) - 2 - オキソピペリジン-3 - イル] プロパン-2 - イル] - 5 - (4 - メトキシ-1H - インドール-2 - カルボニル) - 5 - アザスピロ [2. 4] ヘプタン-6 - カルボキサミド (60 mg、0. 12 mmol、1. 0 当量) のジメチルスルホキシド (2 mL) 中溶液に、IBX (66. 6 mg、0. 24 mmol、2. 0 当量) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、反応物を重炭酸ナトリウム溶液 (2 mL) でクエンチした。得られた溶液をEA (3 × 5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、メタノール: ジクロロメタン (1: 18) を用いるTLCによって精製し、(3S, 6S) - 1, 1 - ジフルオロ-5 - (4 - メトキシ-1H - インドール-2 - カルボニル) - N - (1 - オキソ-3 - ((S) - 2

ーオキソピペリジン-3-イル)プロパン-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボキサミド(14.6 mg、24%)を白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 503 [M+H]⁺。

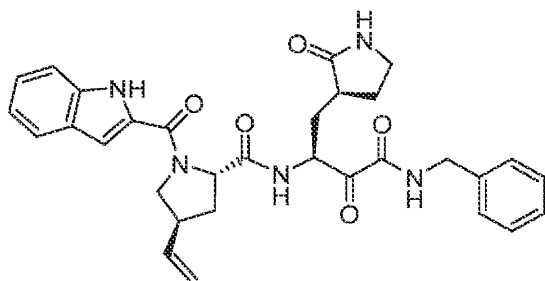
【0451】

(実施例31)

化合物30

【0452】

【化141】



10

【0453】

化合物30は、(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ビニルピロリジン-2-カルボン酸を(2S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4, 4-ジメチルピペリジン-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物26に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z): 556 [M+H]⁺。

20

【0454】

(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ビニルピロリジン-2-カルボン酸: 1-tert-ブチル-2-メチル(2S, 4S)-4-エテニルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (Mulamreddy et al., J. Org. Chem. (2018) 83 (21): 13580-13586) (1.00 g、3.92 mmol、1.0当量)の1, 4-ジオキサン(5 mL)中混合物に、塩化水素(5 mL、6 M)を室温で加えた。この混合物を80℃で3時間攪拌し、減圧下で濃縮して、1, 4-ジオキサンを除去した。混合物を水(20 mL)で希釈し、EA(3×20 mL)で抽出した。水層を合わせ、減圧下で濃縮して、(2S, 4S)-4-エテニルピロリジン-2-カルボン酸(粗)を灰白色半固体として得た。粗生成物を、更に精製することなく次の工程において直接使用した。LCMS (ESI, m/z): 142 [M+H]⁺。

30

【0455】

(2S, 4S)-4-エテニルピロリジン-2-カルボン酸(1.00 g、7.08 mmol、1.0当量)のジクロロメタン(10 mL)中混合物に、トリエチルアミン(2.15 g、21.3 mmol、3.0当量)及びジ-tert-ブチルジカーボネート(2.32 g、10.6 mmol、1.5当量)を室温で加えた。混合物を2時間室温で攪拌し、反応物を水(50 mL)でクエンチした。混合物をEA(3×70 mL)で抽出した。水層を合わせ、減圧下で濃縮して、(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-エテニルピロリジン-2-カルボン酸(1.1 g、粗)を灰半白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 186 [M+H-56]⁺。

40

【0456】

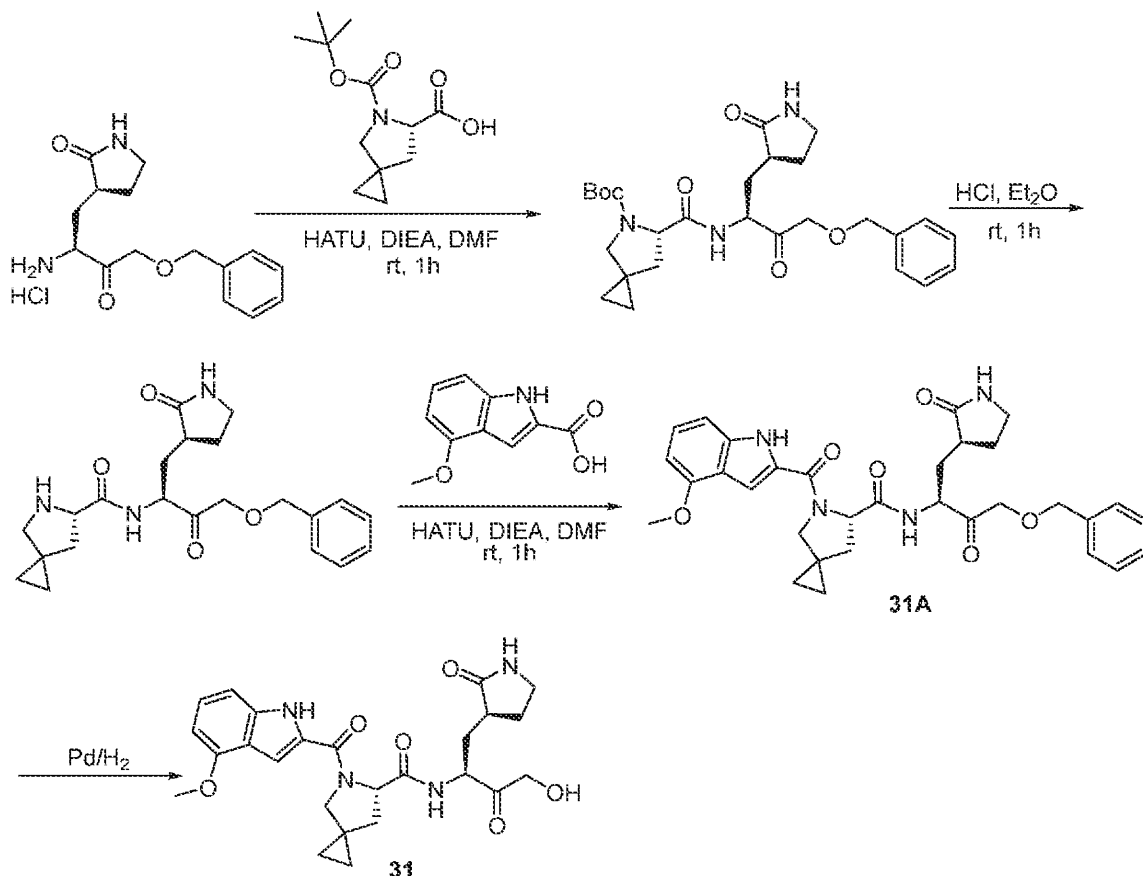
(実施例32)

化合物31A及び化合物31

【0457】

50

【化 1 4 2】



【0 4 5 8】

(3S)-3-[(2S)-2-amino-4-(benzyloxymethyl)-3-oxobutyl]piperidine-2-ylideneacetate (250 mg, 0.799 mmol, 1.0 equiv) and (6S)-5-(tert-butoxycarbonyl)-5-azaspiro[2.4]heptan-6-carboxylic acid (193 mg, 0.799 mmol, 1.0 equiv) in N,N-dimethylformamide (3 mL) mixture, o-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (456 mg, 1.20 mmol, 1.5 equiv) and N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (310 mg, 2.40 mmol, 3.0 equiv) were added at 0°C. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour, quenched with water (5 mL), extracted with EA (3 × 5 mL), washed with brine (2 × 5 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure to give the crude product. The crude product was purified by TLC (mobile phase: methanol:dichloromethane = 1:15; R_f = 0.4, detection: UV) to give the desired product tert-butyl (6S)-6-{[(2S)-4-(benzyloxymethyl)-3-oxobutyl]-1-[(3S)-2-oxopiperidine-3-yl]butan-2-yl}carbamate (200 mg, 46%) as a colorless solid. LCMS (ESI, m/z): 500 [M+H]⁺.

【0 4 5 9】

tert-butyl (6S)-6-{[(2S)-4-(benzyloxymethyl)-3-oxobutyl]-1-[(3S)-2-oxopiperidine-3-yl]butan-2-yl}carbamate (140 mg, 0.280 mmol, 1.0 equiv) in concentrated hydrochloric acid (5 mL, 2 M in diethyl ether) was stirred at room temperature for 1 hour, concentrated under reduced pressure to give (6S)-N-[(2S)-4-(benzyloxymethyl)-3-oxobutyl]-1-[(3S)-2-oxopiperidine-3-yl]butan-2-yl-5-azaspiro[2.4]heptan-6-carboxamide

ド塩酸塩（122mg、粗）を白色固体として得た。LCMS（ESI， m/z ）：400 $[M+H]^+$ 。

【0460】

（6S）-N-〔（2S）-4-（ベンジルオキシ）-3-オキソ-1-〔（3S）-2-オキソピロリジン-3-イル〕ブタン-2-イル〕-5-アザスピロ〔2.4〕ヘプタン-6-カルボキサミド塩酸塩（122mg、0.280mmol、1.0当量）及び4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸（54.0mg、0.280mmol、1.0当量）のN，N-ジメチルホルムアミド（3mL）中混合物に、o-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N，N，N'，N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（160mg、0.420mmol、1.5当量）及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（109mg、0.840mmol、3.0当量）を0℃で加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、反応物を水（5mL）でクエンチした。混合物をEA（3×5mL）で抽出した。有機層合わせ、ブラインで洗浄し（2×5mL）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をTLC（移動相：メタノール：ジクロロメタン=1：14； R_f =0.4、検出：UV）によって精製し、（6S）-N-〔（2S）-4-（ベンジルオキシ）-3-オキソ-1-〔（3S）-2-オキソピロリジン-3-イル〕ブタン-2-イル〕-5-（4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル）-5-アザスピロ〔2.4〕ヘプタン-6-カルボキサミド（70mg、40%）を淡黄色固体として得た。LCMS（ESI， m/z ）：573 $[M+H]^+$ 。

【0461】

（6S）-N-〔（2S）-4-（ベンジルオキシ）-3-オキソ-1-〔（3S）-2-オキソピロリジン-3-イル〕ブタン-2-イル〕-5-（4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル）-5-アザスピロ〔2.4〕ヘプタン-6-カルボキサミド（65.0mg、0.114mmol、1.0当量）のエタノール（3mL）中混合物に、Pd/C（65.0mg）を加えた。この混合液を、室温、 H_2 下で一晩攪拌した。この混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLC（カラム：X Bridge Prep Phenyl OBDカラム、5 μ m、19×250mm；水（0.05%TFA）、移動相B：ACN；流量：25mL/分；勾配：7分で20B～40B；210nm；RT：6.35）によって精製し、（6S）-N-〔（2S）-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-〔（3S）-2-オキソピロリジン-3-イル〕ブタン-2-イル〕-5-（4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル）-5-アザスピロ〔2.4〕ヘプタン-6-カルボキサミド（10.5mg、19%）を白色固体として得た。 ^1H NMR（400MHz，353K，DMSO- d_6 ） δ 11.24（s，1H），8.30（br，1H），7.30（s，1H），7.00-7.20（m，2H），6.86（s，1H），6.49（d， J =7.2Hz，1H），4.83（br，1H），4.35-4.55（m，1H），4.10-4.30（m，2H），3.72-3.92（m，5H），3.00-3.12（m， H_2O ピーク下のシグナル），2.20-2.40（m，2H），1.80-2.15（m，3H），1.50-1.70（m，2H），0.50-0.70（m，4H）。LCMS（ESI， m/z ）：483 $[M+H]^+$ 。

【0462】

（実施例33）

化合物32

【0463】

10

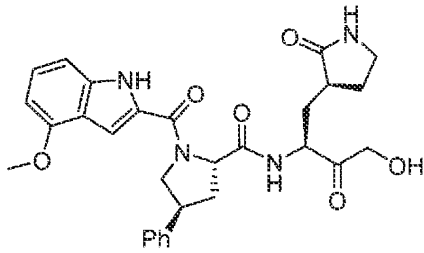
20

30

40

50

【化 1 4 3】



【0 4 6 4】

化合物 3 2 は、(2 S, 4 S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボン酸を (S) - 5 - (tert-ブトキシカルボニル) - 5 - アザスピロ [2. 4] ヘプタン - 6 - カルボン酸の代わりに用いて、化合物 3 1 に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z) : 533 [M+H]⁺。

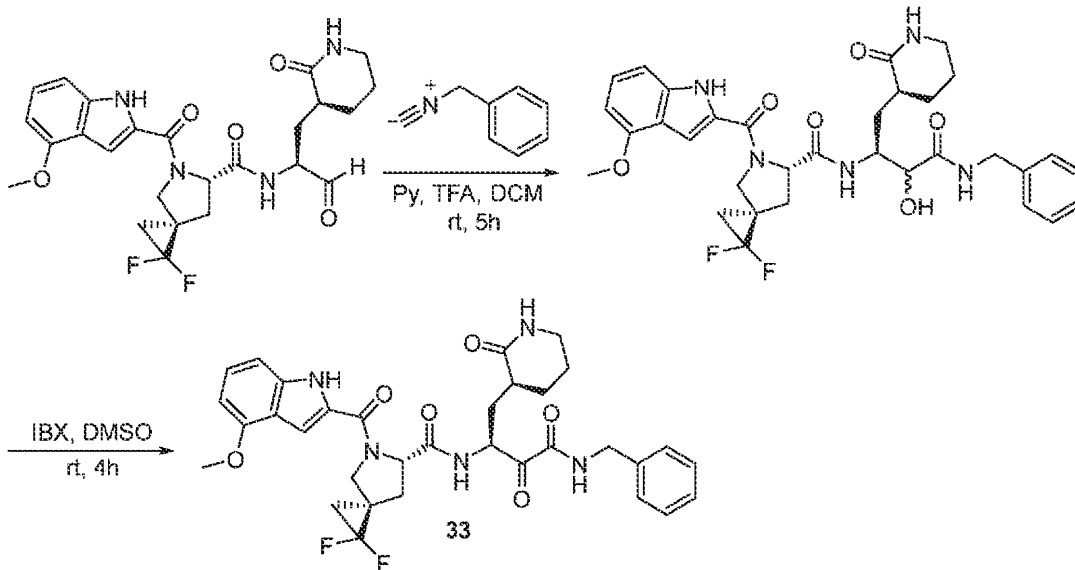
【0 4 6 5】

(実施例 3 4)

化合物 3 3

【0 4 6 6】

【化 1 4 4】



【0 4 6 7】

化合物 3 3 は、化合物 2 9 から出発する上記合成スキームに従って調製した。

【0 4 6 8】

8 mL 容バイアルに、DCM (1 mL) 中の (3 S, 6 S) - 1, 1 - ジフルオロ - 5 - (4 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - N - (1 - オキソ - 3 - ((S) - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル) プロパン - 2 - イル) - 5 - アザスピロ [2. 4] ヘプタン - 6 - カルボキサミド (150 mg, 0.30 mmol, 1.0 当量) を入れた。ジクロロメタン (0.5 mL) 中の (イソシアノメチル) ベンゼン (69.8 mg, 0.60 mmol, 2.0 当量) を、0℃で滴下して加えた。DCM (0.5 mL) 中のピリジン (94.3 mg, 1.19 mmol, 4.0 当量) を、0℃で滴下して加えた。DCM (1 mL) 中のトリフルオロ酢酸 (102 mg, 0.89 mmol, 3.0 当量) を、0℃で滴下して加えた。反応物を 0℃で 50 分間攪拌し、室温で 5 時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮した。残留物を、MeCN : H₂O (0.05% TFA) (3 : 7) を用いる C18 カラムによって精製し、(3 S) - N - ベンジル - 3 - { [(3 S, 6 S) - 1, 1 - ジフルオロ - 5 - (4 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル)

－5－アザスピロ〔2.4〕ヘプタン－6－イル〕ホルムアミド}－2－ヒドロキシ－4－〔(3S)－2－オキソピペリジン－3－イル〕ブタンアミド(53mg、22%)を白色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z): 638 [M+H]⁺。

【0469】

(3S)－N－ベンジル－3－{〔(3S, 6S)－1, 1－ジフルオロ－5－(4－メトキシ－1H－インドール－2－カルボニル)－5－アザスピロ〔2.4〕ヘプタン－6－イル〕ホルムアミド}－2－ヒドロキシ－4－〔(3S)－2－オキソピペリジン－3－イル〕ブタンアミド(50mg、0.08mmol、1.0当量)のDMSO(2mL)中溶液に、IBX(43.9mg、0.16mmol、2.0当量)を加えた。この混合物を室温で4時間攪拌し、反応物を重炭酸ナトリウム溶液(2mL)でクエンチした。溶液をEA(3×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、MeOH/DCM(1/18)を用いる分取TLCによって精製し、N－ベンジル－3－{〔(3S, 6S)－1, 1－ジフルオロ－5－(4－メトキシ－1H－インドール－2－カルボニル)－5－アザスピロ〔2.4〕ヘプタン－6－イル〕ホルムアミド}－2－ヒドロキシ－4－〔(3S)－2－オキソピペリジン－3－イル〕ブタンアミド(11.9mg、23%)を白色固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 636 [M+H]⁺。

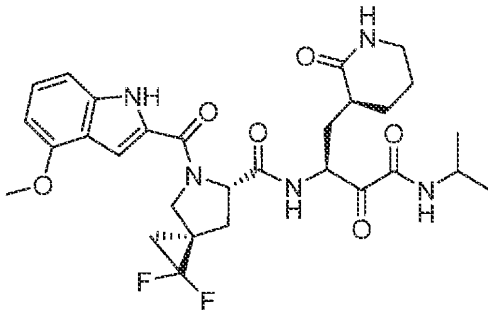
【0470】

(実施例35)

化合物34

【0471】

【化145】



【0472】

化合物34は、2－イソシアノプロパンを(イソシアノメチル)ベンゼンの代わりに用いて、化合物33に関する記載と同様に調製した。LCMS(ESI, m/z): 588 [M+H]⁺。

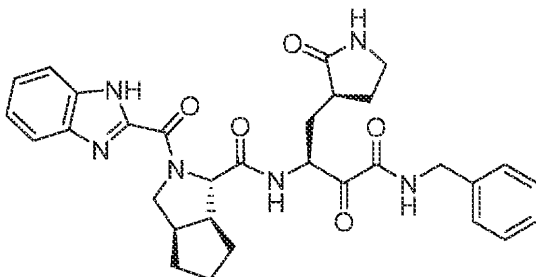
【0473】

(実施例36)

化合物35

【0474】

【化146】



【0475】

化合物 35 は、(1S, 3aR, 6aS) - 2 - (1H-1, 3-ベンゾジアゾール-2-カルボニル) - ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボン酸を (1S, 3aR, 6aS) - 2 - (4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボン酸の代わりに用いて、化合物 16 に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z) : 571 [M+H]⁺。【0476】

(1S, 3aR, 6aS) - 2 - (1H-1, 3-ベンゾジアゾール-2-カルボニル) - ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボン酸の合成：1H-1, 3-ベンゾジアゾール-2-カルボン酸 (295 mg、1.82 mmol、1.1 当量)、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (693 mg、1.82 mmol、1.1 当量) の N,N-ジメチルホルムアミド (6 mL) 中溶液に、室温で 30 分間攪拌した N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (643 mg、4.97 mmol、3.0 当量) を加えた。続いて、tert-ブチル (1S, 3aR, 6aS) - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキシレートオキサレート (500 mg、1.65 mmol、1.00 当量) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応物を、水 (20 mL) でクエンチした。混合物を EA (3×50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×20 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン (5 mL) で希釈し、100~200 のシリカゲルメッシュ (2 g) を用いてスラリーを作製し、ジクロロメタンを除去した後にカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ (カラムサイズ 4×24 cm、カラム体積：200 mL、シリカゲルサイズ (100~200 メッシュ) 量：80 g) によって精製し、EA:PE (30 分かけて 0%~40%) で溶出した。回収した画分：18% EA:PE 画分を、純粋な画分として選択した。これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル (1S, 3aR, 6aS) - 2 - (1H-1, 3-ベンゾジアゾール-2-カルボニル) - ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキシレート (230 mg、37%) を無色油状物として得た。LCMS (ESI, m/z) : 356 [M+H]⁺。【0477】

tert-ブチル (1S, 3aR, 6aS) - 2 - (1H-1, 3-ベンゾジアゾール-2-カルボニル) - ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキシレート (190 mg、0.535 mmol、1.0 当量) のジクロロメタン (3 mL) 中溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物である (1S, 3aR, 6aS) - 2 - (1H-1, 3-ベンゾジアゾール-2-カルボニル) - ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボン酸 (280 mg、粗) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI, m/z) : 300 [M+H]⁺。【0478】

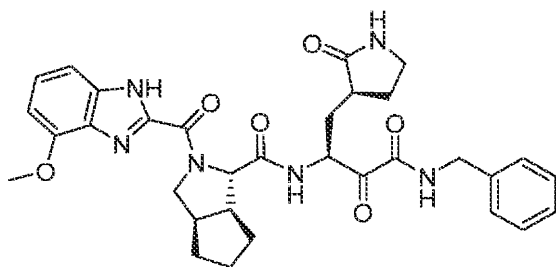
【0478】

(実施例 37)

化合物 36

【0479】

【化 147】



10

20

30

40

50

【0480】

3-メトキシベンゼン-1,2-ジアミン (500 mg、3.62 mmol、1.0 当量) 及びメチル2,2,2-トリクロロエタンイミデート (830 mg、4.70 mmol、1.3 当量) のジクロロメタン (10 mL) 中混合物に、トリフルオロ酢酸 (1.03 g、9.05 mmol、2.5 当量) を加えた。混合物を、室温、N₂ 雰囲気下で2時間攪拌した。LCMSにより生成物を確認した。LCMS (ESI, m/z) : 265 [M+H]⁺。

【0481】

4-メトキシ-2-(トリクロロメチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール (956 mg、3.60 mmol、1.0 当量) のジクロロメタン (10 mL) 中混合物に、水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL、水中2 M) を加えた。この混合物を減圧下で濃縮してジクロロメタンを除去し、メタノール (5 mL) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮してメタノールを除去し、HCl (2 M) でpHを6に調整した。濾過によって、4-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-カルボン酸 (530 mg、72%) を淡黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 193 [M+H]⁺。

【0482】

4-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-カルボン酸 (500 mg、2.60 mmol、1.0 当量) 及びo-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (1.48 g、3.90 mmol、1.5 当量) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中混合物に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (1.35 g、10.4 mmol、4.0 当量) を0℃で加えた。15分間攪拌した後、(1S,3aR,6aS)-tert-ブチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキシレートオキサレート (784 mg、2.60 mmol、1.0 当量) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を、水 (20 mL) でクエンチした。混合物をEA (3×20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×20 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン (20 mL) で希釈し、100~200のシリカゲルメッシュ (1 g) を用いてスラリーを作製し、ジクロロメタンを除去した後にカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ (カラムサイズ4×24 cm、カラム体積: 200 mL、シリカゲルサイズ (100~200 メッシュ) 量: 80 g) によって精製し、EA:PE (30分かけて0%~50%) で溶出した。回収した画分: 20%~22% EA:PE画分を、純粋な画分として選択した。これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル (1S,3aR,6aS)-2-(4-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキシレート (340 mg、31%) を黄色半固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 386 [M+H]⁺。

【0483】

tert-ブチル (1S,3aR,6aS)-2-(4-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキシレート (150 mg、0.389 mmol、1.0 当量) のジクロロメタン (3 mL) 中混合物に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、粗 (1S,3aR,6aS)-2-(4-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボン酸 (128 mg、粗) を黄色半固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 330 [M+H]⁺。

【0484】

(3S)-3-アミノ-N-ベンジル-2-ヒドロキシ-4-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタンアミド塩酸塩 (128 mg、0.390 mmol、1.0 当量)、(1S,3aR,6aS)-2-(4-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾ

10

20

30

40

50

ールー２－カルボニル）－ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ〔c〕ピロールー１－カルボン酸（１２９ｍｇ、０．３９０ｍｍｏｌ、１．０当量）及びｏ－（７－アザベンゾトリアゾールー１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（２２３ｍｇ、０．５８６ｍｍｏｌ、１．５当量）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中混合物に、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（２０２ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ、４．０当量）を加えた。混合物を室温で１時間攪拌した。反応物を水（５ｍＬ）でクエンチした。混合物をＥＡ（３×５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し（２×５ｍＬ）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、ＴＬＣ（移動相：メタノール：ジクロロメタン＝１：１５； R_f ＝０．３、検出：ＵＶ）によって精製し、（３Ｓ）－３－〔〔（１Ｓ，３ａＲ，６ａＳ）－２－（４－メトキシ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾールー２－カルボニル）－ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ〔c〕ピロールー１－イル〕ホルムアミド〕－Ｎ－ベンジル－２－ヒドロキシ－４－〔（３Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル〕ブタンアミド（４５ｍｇ、１８％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ， m/z ）：６０３〔 $M+H$ 〕⁺。

【０４８５】

（３Ｓ）－３－〔〔（１Ｓ，３ａＲ，６ａＳ）－２－（４－メトキシ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾールー２－カルボニル）－ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ〔c〕ピロールー１－イル〕ホルムアミド〕－Ｎ－ベンジル－２－ヒドロキシ－４－〔（３Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル〕ブタンアミド（４５．０ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ、１．０当量）のジクロロメタン（１ｍＬ）中混合物に、Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎペルヨージナン（６４．０ｍｇ、０．１４９ｍｍｏｌ、２．０当量）を０℃で加えた。混合物を室温で４時間攪拌した。反応物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（１ｍＬ）及び飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（１ｍＬ）でクエンチした。この混合物を１５分間攪拌した。続いて、混合物をＥＡ（３×２ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し（２×２ｍＬ）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、ＴＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｐｈｅｎｙｌ　ＯＢＤカラム、５μｍ、１９×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％　 $NH_3 \cdot H_2O$ ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：２５ｍＬ／分；勾配：７分で３５Ｂ～４５Ｂ、２１０ｎｍ； RT ：６．３５；）によって精製し、３－〔〔（１Ｓ，３ａＲ，６ａＳ）－２－（４－メトキシ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾールー２－カルボニル）－ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ〔c〕ピロールー１－イル〕ホルムアミド〕－Ｎ－ベンジル－２－オキソ－４－〔（３Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル〕ブタンアミド（８．２ｍｇ、１７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ， m/z ）：６０１〔 $M+H$ 〕⁺。

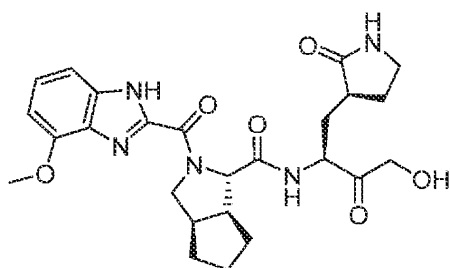
【０４８６】

（実施例３８）

化合物３７

【０４８７】

【化１４８】



【０４８８】

化合物３７は、（１Ｓ，３ａＲ，６ａＳ）－２－（４－メトキシ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾールー２－カルボニル）－ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ〔c〕ピロールー

1-カルボン酸を(1*S*, 3*aR*, 6*aS*)-2-(4-メトキシ-1*H*-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*c*]ピロール-1-カルボン酸の代わりに用いて、化合物27に関する記載と同様に調製した。LCMS(ESI, *m/z*): 498 [M+H]⁺。

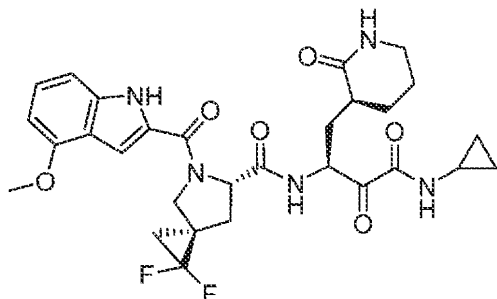
【0489】

(実施例39)

化合物38

【0490】

【化149】



【0491】

DCM(1mL)の(3*S*, 6*S*)-1,1-ジフルオロ-5-(4-メトキシ-1*H*-インドール-2-カルボニル)-*N*-[(2*S*)-1-オキソ-3-[(3*S*)-2-オキソピペリジン-3-イル]プロパン-2-イル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボキサミド(60mg、0.12mmol、1.0当量)に、DCM(0.5mL)中のイソシアノシクロプロパン(16mg、0.24mmol、2.0当量)を、0℃で滴下して加えた。DCM(0.5mL)中の酢酸(21.5mg、0.36mmol、3.0当量)を、0℃で滴下して加えた。反応物を0℃で50分間攪拌し、室温で5時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、(2*S*)-1-(シクロプロピルカルバモイル)-2-{[(3*S*, 6*S*)-1,1-ジフルオロ-5-(4-メトキシ-1*H*-インドール-2-カルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル]ホルムアミド}-3-[(3*S*)-2-オキソピペリジン-3-イル]プロピルアセテート(60mg、粗、48%)を黄色油状物として得た。LC-MS(ESI, *m/z*): 630 [M+H]⁺。

【0492】

(2*S*)-1-(シクロプロピルカルバモイル)-2-{[(3*S*, 6*S*)-1,1-ジフルオロ-5-(4-メトキシ-1*H*-インドール-2-カルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル]ホルムアミド}-3-[(3*S*)-2-オキソピペリジン-3-イル]プロピルアセテート(60mg、0.10mmol、1.0当量)のTHF(2mL)中溶液に、水(2mL)中の水素化リチウム(4.56mg、0.19mmol、2.0当量)を0℃で滴下して加えた。この混合物を0℃で1時間攪拌し、反応物を塩酸(2mL、2mol/L)でクエンチした。得られた溶液をEA(3×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、メタノール:ジクロロメタン(1:22)を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、(3*S*)-*N*-シクロプロピル-3-{[(3*S*, 6*S*)-1,1-ジフルオロ-5-(4-メトキシ-1*H*-インドール-2-カルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル]ホルムアミド}-2-ヒドロキシ-4-[(3*S*)-2-オキソピペリジン-3-イル]ブタンアミド(40mg、66%)を白色固体として得た。LC-MS(ESI, *m/z*): 588 [M+H]⁺。

【0493】

(3*S*)-*N*-シクロプロピル-3-{[(3*S*, 6*S*)-1,1-ジフルオロ-5-(4-メトキシ-1*H*-インドール-2-カルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプ

10

20

30

40

50

タン-6-イル}ホルムアミド}-2-ヒドロキシ-4-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル]ブタンアミド(40mg、0.07mmol、1.0当量)のDMSO(2mL)中溶液に、IBX(38.1mg、0.14mmol、2.0当量)を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌し、反応物を重炭酸ナトリウム溶液(2mL)でクエンチした。得られた溶液をEA(3×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、MeOH:DCM(1:18)を用いる分取TLCによって精製し、N-シクロプロピル-3-{[(3S,6S)-1,1-ジフルオロ-5-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル}ホルムアミド}-2-オキソ-4-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル]ブタンアミド(14.6mg、35%)を白色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z):586[M+H]⁺。

10

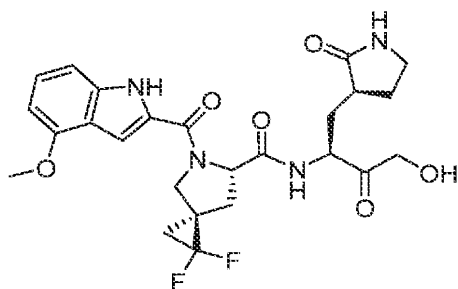
【0494】

(実施例40)

化合物39

【0495】

【化150】



20

【0496】

化合物39は、(3S,6S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-1,1-ジフルオロ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボン酸を(S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボン酸の代わりに用いて、化合物31に関する記載と同様に調製した。¹H NMR(400MHz, 353K, DMSO-d₆) δ 11.32(s, 1H), 8.40-8.44(m, 1H), 7.30(s, 1H), 7.00-7.18(m, 2H), 6.88(s, 1H), 6.50(d, J=6.8Hz, 1H), 4.95(br, 1H), 4.70-4.85(m, 1H), 4.40-4.55(m, 1H), 4.10-4.30(m, 2H), 4.02-4.09(m, 1H), 3.80-4.00(m, 4H), 3.05-3.15(m, 2H), 2.50-2.70(m, 1H), 2.30-2.40(m, 1H), 1.85-2.10(m, 3H), 1.50-1.75(m, 4H)。LCMS(ESI, m/z):519[M+H]⁺。

30

【0497】

(実施例41)

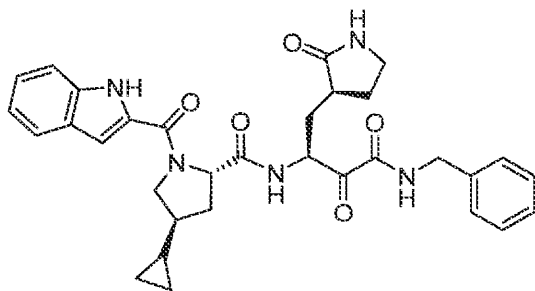
化合物40

【0498】

40

50

【化151】



【0499】

1-tert-ブチル2-メチル(2S, 4S)-4-エテニルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (Mulamreddy et al., J. Org. Chem. (2018) 83 (21): 13580-13586) の1, 4-ジオキサン(50 mL)中混合物に、塩酸(30 mL、1, 4-ジオキサン中4 M)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン(65 mL)に再溶解した。炭酸カルシウム(15.4 g、111 mmol、5.0当量)及び硝酸銀(3.03 g、17.8 mmol、0.8当量)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。ベンジルクロロホルメート(4.56 g、26.7 mmol、1.2当量)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濾過した。濾液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(60 mL)及びブライン(60 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、CH₃CN:水(0.05% TFA)を用いるC18カラムによって精製し、画分を減圧下で濃縮して、1-ベンジル2-メチル(2S, 4S)-4-エテニルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート(4.66 g、54%)を淡黄色油状物として得た。LCMS (ESI, m/z): 290 [M+H]⁺。

【0500】

ジエチル亜鉛(69 mL、69.1 mmol、20.0当量、ヘキサン1 M)のジクロロメタン(24 mL)中混合物に、トリフルオロ酢酸(7.88 g、69.1 mmol、20.0当量)のジクロロメタン(16 mL)中溶液を、0℃、N₂下で滴下して加えた。混合物を30分間0℃で攪拌した。ジクロロメタン(16 mL)中のジヨードメタン(18.5 g、69.1 mmol、20.0当量)を滴下して加えた。0℃で30分間攪拌した後、1-ベンジル2-メチル(2S, 4S)-4-エテニルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート(1 g、3.46 mmol、1.0当量)のジクロロメタン(40 mL)中溶液を加えた。混合物を室温で3日間攪拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(60 mL)でクエンチし、混合物をジクロロメタン(3×60 mL)で溶出した。有機層合わせ、ブラインで洗浄し(2×50 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、CH₃CN:水(0.05% TFA)を用いるC18カラムによって精製し、画分を減圧下で濃縮して、1-ベンジル2-メチル(2S, 4S)-4-シクロプロピルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート(500 mg、42%)を淡黄色油状物として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-d) δ 7.29-7.45 (m, 5H), 5.03-5.28 (m, 2H), 4.38-4.54 (m, 1H), 3.56-3.87 (m, 4H), 3.18-3.34 (m, 1H), 1.96-2.21 (m, 2H), 1.62-1.84 (m, 1H), 0.57-0.73 (m, 1H), 0.42-0.54 (m, 2H), 0.08-0.25 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 304 [M+H]⁺。

【0501】

1-ベンジル2-メチル(2S, 4S)-4-シクロプロピルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート(200 mg、0.659 mmol、1.0当量)の1, 4-ジオキサン(3 mL)中混合物に、塩化水素(3 mL、水中6 M)を室温に加えた。この混合物を80℃で1時間攪拌し、減圧下で濃縮して、(2S, 4S)-1-[(ベンジルオキシ)]

カルボニル] - 4 - シクロプロピルピロリジン - 2 - カルボン酸 (190 mg、粗) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI, m/z) : 290 [M+H]⁺。

【0502】

(3S) - 3 - アミノ - N - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタンアミド塩酸塩 (216 mg、0.659 mmol、1.0 当量) 及び (2S, 4S) - 1 - [(ベンジルオキシ) カルボニル] - 4 - シクロプロピルピロリジン - 2 - カルボン酸 (190 mg、0.659 mmol、1.0 当量) のジメチルホルムアミド (3 mL) 中混合物に、o - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (376 mg、0.989 mmol、1.5 当量) 及び N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (255 mg、1.98 mmol、3.0 当量) を 0℃ で加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を、水 (5 mL) でクエンチし、混合物を EA (3 × 5 mL) で抽出した。有機層合わせ、ブラインで洗浄し (2 × 5 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を TLC (移動相: メタノール: ジクロロメタン = 1 : 15; R_f = 0.5、検出: UV) によって精製し、ベンジル (2S, 4S) - 2 - {[(2S) - 1 - (ベンジルカルバモイル) - 1 - ヒドロキシ - 3 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] プロパン - 2 - イル] カルバモイル} - 4 - シクロプロピルピロリジン - 1 - カルボキシレート (160 mg、38%) を淡黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 563 [M+H]⁺。

【0503】

ベンジル (2S, 4S) - 2 - {[(2S) - 1 - (ベンジルカルバモイル) - 1 - ヒドロキシ - 3 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] プロパン - 2 - イル] カルバモイル} - 4 - シクロプロピルピロリジン - 1 - カルボキシレート (115 mg、0.204 mmol、1.0 当量) の EA (5 mL) 中混合物に、Pd/C (120 mg) を加えた。この混合液を、室温、H₂ 下で一晩攪拌した。混合物をセライトパッドに通して濾過し、EA (3 × 5 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、(3S) - N - ベンジル - 3 - {[(2S, 4S) - 4 - シクロプロピルピロリジン - 2 - イル] ホルムアミド} - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタンアミド (80 mg、粗) を黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 429 [M+H]⁺。

【0504】

(3S) - N - ベンジル - 3 - {[(2S, 4S) - 4 - シクロプロピルピロリジン - 2 - イル] ホルムアミド} - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタンアミド (80.0 mg、0.187 mmol、1.0 当量) 及び インドール - 2 - カルボン酸 (30.0 mg、0.187 mmol、1.0 当量) のジメチルホルムアミド (2 mL) 中混合物に、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (54.0 mg、0.224 mmol、1.2 当量) 及び N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (60.0 mg、0.468 mmol、2.5 当量) を加えた。混合物を 1 時間室温で攪拌し、反応物を水 (5 mL) でクエンチした。混合物を EA (3 × 5 mL) で抽出した。有機層合わせ、ブラインで洗浄し (2 × 5 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を TLC (移動相: メタノール: ジクロロメタン = 1 : 15; R_f = 0.4、検出: UV) によって精製し、(3S) - N - ベンジル - 3 - {[(2S, 4S) - 4 - シクロプロピル - 1 - (1H - インドール - 2 - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル] ホルムアミド} - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタンアミド (30 mg、25%) を淡黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 572 [M+H]⁺。

【0505】

(3S) - N - ベンジル - 3 - {[(2S, 4S) - 4 - シクロプロピル - 1 - (1H - インドール - 2 - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル] ホルムアミド} - 2 - ヒドロキ

シー４－〔（３Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル〕ブタンアミド（３０．０ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ、１．０当量）のジメチルスルホキシド（１ｍＬ）中混合物に、２－ヨードキシ安息香酸（２９．０ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ、２．０当量）を加えた。この混合物を室温で６時間攪拌し、反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（３ｍＬ）でクエンチした。混合物をＥＡ（３×３ｍＬ）で抽出した。有機層合わせ、ブラインで洗浄し（２×３ｍＬ）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をＴＬＣ（移動相：メタノール：ジクロロメタン＝１：１４； $R_f=0.4$ 、検出：ＵＶ）によって精製し、 N －ベンジル－３－〔〔（２Ｓ，４Ｓ）－４－シクロプロピル－１－（１Ｈ－インドール－２－カルボニル）ピロリジン－２－イル〕ホルムアミド〕－２－オキソ－４－〔（３Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル〕ブタンアミド（８．０ｍｇ、２６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ， m/z): ５７０ [$M+H$] $^+$ 。

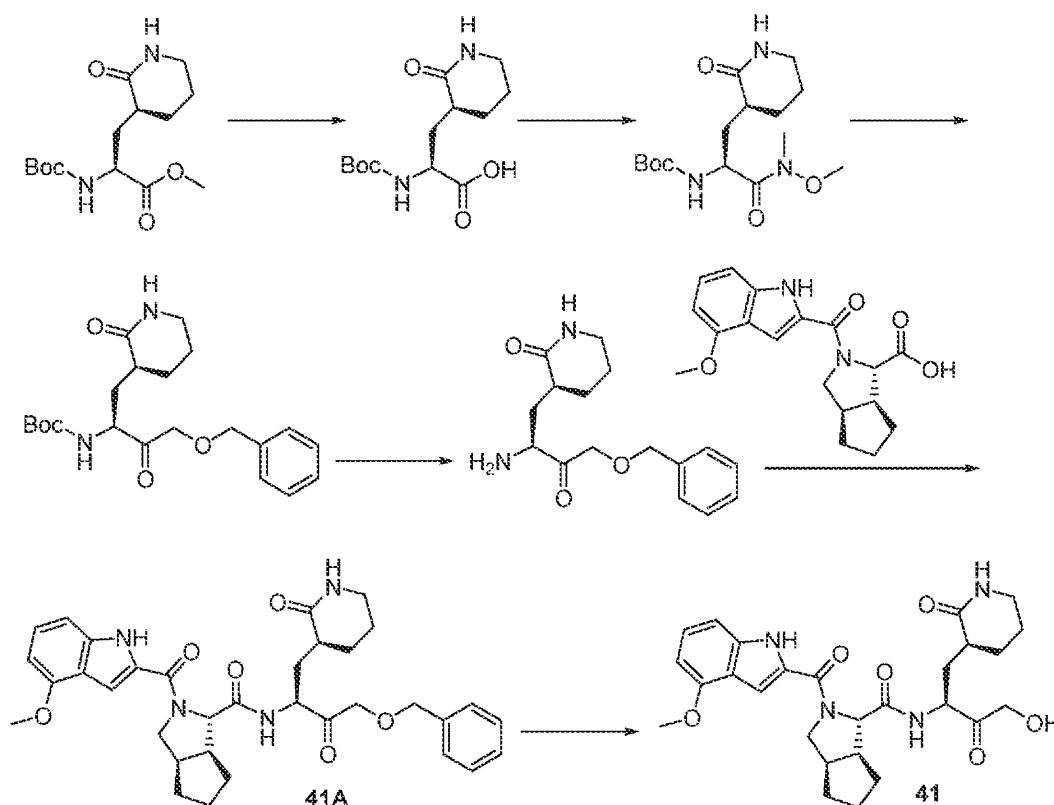
【０５０６】

（実施例４２）

化合物４１Ａ及び４１

【０５０７】

【化１５２】



【０５０８】

メチル（Ｓ）－２－（（*tert*－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（３．００ｇ、１０．０ｍｍｏｌ、１．０当量）のメタノール（１５ｍＬ）中混合物に、水素化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ、４５．０ｍｍｏｌ、４．０当量、水中３Ｍ）を加えた。混合物を０℃で１時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮してメタノールを除去し、 HCl （２Ｍ）で pH を６に調整した。混合物をＥＡ（３×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（Ｓ）－２－（（*tert*－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン酸（１．７０ｇ、６０％）を白色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ， m/z): ２８７ [$M+H$] $^+$ 。

【0509】

(S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-((S)-2-oxopiperidin-3-yl)propanoic acid (1.70 g, 5.93 mmol, 1.0 equiv) in dioxane (25 mL) mixture, N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (0.575 g, 5.93 mmol, 1.0 equiv), NMM (1.80 g, 17.8 mmol, 3.0 equiv), HOBt (0.800 g, 5.93 mmol, 1.0 equiv) and EDCI (1.25 g, 6.53 mmol, 1.1 equiv) at 0°C was added. The mixture was, 0°C, under nitrogen atmosphere for 1 hour stirred. The reaction mixture was quenched with water (20 mL). The organic layer was washed with HCl (2×20 mL, 1 M), water (20 mL), saturated sodium carbonate aqueous solution (2×20 mL), and brine (20 mL) washed, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, reduced pressure concentrated, tert-butyl ((S)-1-(methoxycarbonyl)-1-oxo-3-((S)-2-oxopiperidin-3-yl)propan-2-yl)carbamate (1.29 g, 66%) as a pale yellow solid was obtained. LC-MS (ESI, m/z): 330 [M+H]⁺.

10

【0510】

Mg (1.39 g, 57.3 mmol, 9.0 equiv) and HgCl₂ (1.04 g, 3.83 mmol, 0.6 equiv) in tetrahydrofuran (50 mL) mixture, benzyl chloromethyl ether (8.99 g, 57.4 mmol, 9.0 equiv) was, -45°C, N₂ atmosphere added. The mixture was -45°C~5°C for 5 hours stirred. The mixture was -45°C to re-cooled, tert-butyl ((S)-1-(methoxycarbonyl)-1-oxo-3-((S)-2-oxopiperidin-3-yl)propan-2-yl)carbamate (2.10 g, 6.37 mmol, 1.0 equiv) was added. The mixture was, room temperature, N₂ atmosphere stirred overnight. The reaction mixture was quenched with saturated ammonium chloride aqueous solution (30 mL). The mixture was extracted with EA (3×50 mL). The organic layer was combined, washed with brine (2×50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, reduced pressure concentrated, the crude product was obtained. The crude product was extracted with dioxane (20 mL) and concentrated, 100~200 mesh silica gel (5 g) was used to make a slurry. Dioxane was removed after, the slurry was loaded on a column. The sample was eluted with a column chromatography (column size 4×24 cm, column volume: 200 mL, silica gel size (100~200 mesh) amount: 80 g) by purified, methanol:dioxane (20 min at 0%~5%) to eluted. The fractions were collected and concentrated, 3%~4% methanol:dioxane fractions were collected and purified, these fractions were combined, reduced pressure concentrated, tert-butyl ((S)-4-(benzyloxycarbonyl)-3-oxo-1-((S)-2-oxopiperidin-3-yl)butan-2-yl)carbamate (700 mg, 28%) as a pale yellow oil was obtained. LC-MS (ESI, m/z): 391 [M+H]⁺.

20

30

【0511】

tert-butyl ((S)-4-(benzyloxycarbonyl)-3-oxo-1-((S)-2-oxopiperidin-3-yl)butan-2-yl)carbamate (300 mg, 0.768 mmol, 1.0 equiv) in dioxane (3 mL) mixture, hydrochloric acid (3 mL, 1, 4-dioxane 4 M) at 0°C was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was reduced pressure concentrated, (S)-3-((S)-2-amino-4-(benzyloxycarbonyl)-3-oxopiperidin-2-yl)pyrrolidine-2-one (250 mg, crude) as a yellow solid was obtained. LC-MS (ESI, m/z): 291 [M+H]⁺.

40

【0512】

(S)-3-((S)-2-amino-4-(benzyloxycarbonyl)-3-oxopiperidin-2-yl)pyrrolidine-2-one (250 mg, 0.861 mmol, 1.0 equiv), (1S, 3aR, 6aS)-2-(4-methoxy-1H-indol-2-yl)oxetan-3-ol (310 mg, 0.947 mmol, 1.1 equiv) and TCFH (265 mg, 0.947 mmol, 1.1 equiv) in acetonitrile (6 mL) mixture, NMI (353 mg, 4.31 mmol, 5.0 equiv) at 0°C

50

加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を水(3 mL)でクエンチし、EA(3 × 20 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2 × 20 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をTLC(移動相:メタノール:ジクロロメタン=1:20; R_f=0.4、検出:UV)によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-N-((S)-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピペリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(95 mg, 18%)を淡黄色油状物として得た。LC-MS(ESI, m/z): 601 [M+H]⁺。

【0513】

(1S, 3aR, 6aS)-N-((S)-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピペリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(90.0 mg, 0.150 mmol, 1.0当量)のエタノール(5 mL)中混合物に、パラジウム炭素(90.0 mg)を加えた。この混合液を、室温、H₂下で一晩攪拌した。混合物をセライトパッドに通して濾過し、エタノール(20 mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をDMF(2 mL)で洗浄して、分取HPLC(カラム:XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、19 × 250 mm、5 μm; 水(0.1% TFA)、移動相B:ACN; 流量:25 mL/分; 勾配:7分で30B~52B; 254 nm; RT1(分):5.70、6.40)によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(11.0 mg, 14%)を白色固体として得た。

【0514】

(実施例43)

化合物42A及び化合物42

【0515】

10

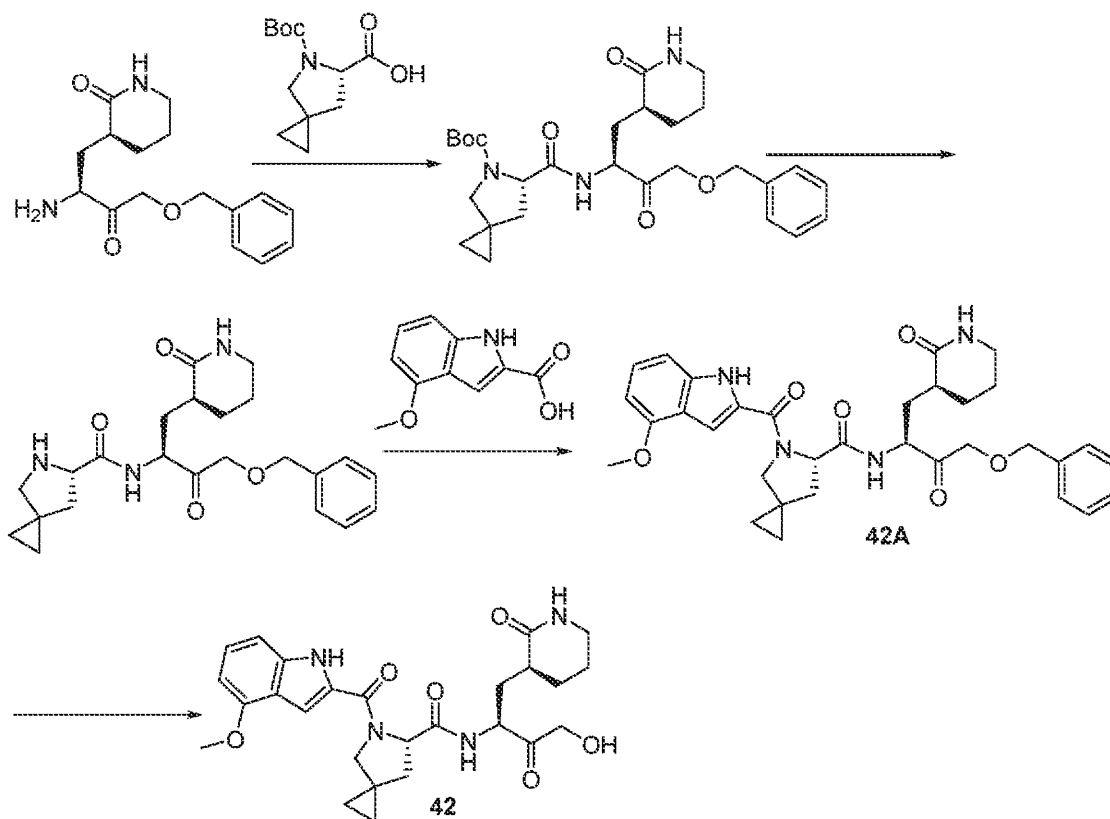
20

30

40

50

【化 1 5 3】



10

20

【0 5 1 6】

40 mL 容バイアルに、(S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボン酸(164 mg、0.682 mmol、1.1 当量)、N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(259 mg、0.682 mmol、1.1 当量)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(240 mg、1.86 mmol、3.0 当量)及びDMF(5 mL)を入れた。混合物を室温で30分間攪拌した。(S)-3-(
(S)-2-アミノ-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソブチル)ピペリジン-2-オン(180 mg、0.620 mmol、1.0 当量)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を水(10 mL)でクエンチした。得られた溶液をEA(3×20 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×10 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM:MeOH(95:5)を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、tert-ブチル(S)-6-(
(S)-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピペリジン-3-イル)ブタン-2-イル)カルバモイル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボキシレート(120 mg、28%)を黄色油状物として得た。LC-MS(ESI, m/z): 514 [M+H]⁺。

30

40

【0 5 1 7】

50 mL 容の丸底フラスコに、tert-ブチル(S)-6-(
(S)-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピペリジン-3-イル)ブタン-2-イル)カルバモイル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボキシレート(100 mg、0.195 mmol、1.0 当量)及びDCM(5 mL)を入れた。HCl(5 mL、エーテル中2 M)を0℃で滴下して加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。この混合物を室温にて減圧下で濃縮し、(S)-N-(
(S)-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピペリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボキサミド(100 mg、粗)を黄色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z): 414 [M+H]⁺。

50

【0518】

8 mL 容バイアルに、4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (44.4 mg、0.232 mmol、1.2 当量)、N, N, N', N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (88.3 mg、0.232 mmol、1.2 当量)、DMF (2.5 mL)、及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (75.0 mg、0.579 mmol、3.0 当量) を入れた。混合物を室温で30分間攪拌した。(S)-N-((S)-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピペリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボキサミド (80 mg、0.193 mmol、1.0 当量) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を水 (10 mL) でクエンチした。得られた溶液を EA (3×20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×10 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM: MeOH (92:8) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、(S)-N-((S)-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピペリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-5-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボキサミド (110 mg、87%) を黄色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 587 [M+H]⁺。

10

【0519】

8 mL 容バイアルに、(S)-N-((S)-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピペリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-5-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボキサミド (100 mg、0.017 mmol、1.0 当量)、パラジウム炭素 (120 mg) 及び EtOH (5 mL) を入れた。フラスコの内容物を H₂ (3 気圧) の雰囲気下に置いた。混合物を室温で一晩攪拌した。固体を濾別した。有機層を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、以下の勾配条件で、分取 HPLC によって精製した：カラム：XBridge Prep OBD C18 カラム、19×250 mm、5 µm；移動相 A：水 (0.1% TFA)、移動相 B：ACN；流量：25 mL/分；勾配：7 分で 27 B~49 B；254 nm；RT1 (分)：4.82。精製により、(S)-N-((S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピペリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-5-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボキサミド (16.0 mg、18% が白色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ 11.24 (s, 1H), 8.31-8.47 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 6.50 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.82 (br. s, 1H), 4.55-4.70 (m, 1H), 4.46-4.52 (m, 1H), 4.12-4.25 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81-3.82 (m, 2H), 3.05-3.15 (m, 部分的に H₂O ピーク下のシグナル), 2.21-2.31 (m, 2H), 2.07-2.14 (m, 1H), 1.84-1.88 (m, 2H), 1.66-1.73 (m, 2H), 1.35-1.60 (m, 2H), 0.67 (s, 2H), 0.57 (s, 2H)。LC-MS (ESI, m/z): 497 [M+H]⁺。

20

30

40

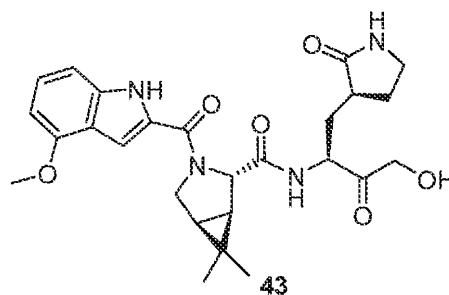
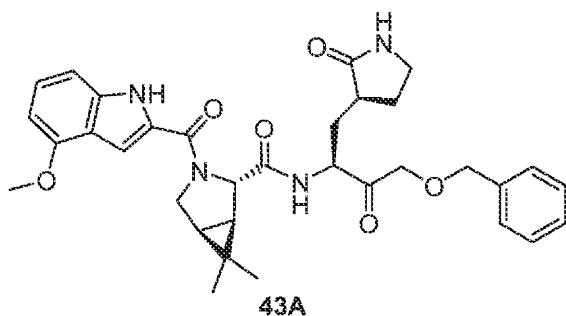
【0520】

(実施例 44)

化合物 43A 及び化合物 43

【0521】

【化 1 5 4】



10

【0 5 2 2】

化合物 4 3 A (LC-MS (ESI, m/z): 587 $[M+H]^+$) 及び化合物 4 3 (LC-MS (ESI, m/z): 497 $[M+H]^+$) は、(1R, 2S, 5S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-6, 6-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸を (S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボン酸の代わりに用いて、化合物 3 1 A 及び 3 1 に関する記載と同様に調製した。

【0 5 2 3】

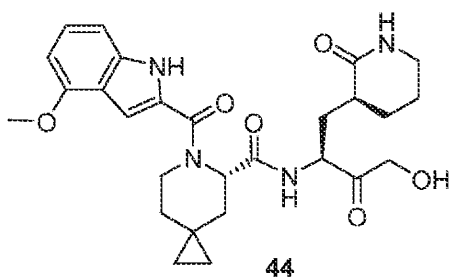
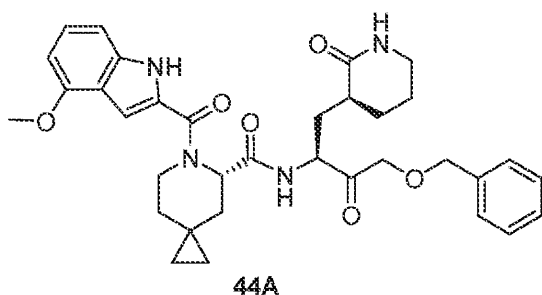
(実施例 4 5)

化合物 4 4 A 及び化合物 4 4

20

【0 5 2 4】

【化 1 5 5】



30

【0 5 2 5】

化合物 4 4 A (LC-MS (ESI, m/z): 601 $[M+H]^+$) 及び化合物 4 4 は、(S)-6-(tert-ブトキシカルボニル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-5-カルボン酸を (S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボン酸の代わりに用いて、化合物 4 2 A 及び 4 2 に関する記載と同様に調製した。化合物 4 4: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ 11.31 (s, 1H), 8.30 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.06-7.13 (m, 2H), 6.75-6.76 (m, 1H), 6.53 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.16-5.17 (m, 1H), 4.62 (br, 1H), 4.64-4.69 (m, 1H), 4.45-4.48 (m, 1H), 4.19-4.30 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.44-3.51 (m, 1H), 3.12-3.16 (m, 2H), 2.22-2.33 (m, 1H), 2.06-2.20 (m, 2H), 1.55-1.99 (m, 2H), 1.69-1.82 (m, 3H), 1.54-1.62 (m, 1H), 1.42-1.51 (m, 1H), 1.00-1.04 (m, 1H), 0.47-0.50 (m, 1H), 0.28-0.34 (m, 3H)。LC-MS (ESI, m/z): 511 $[M+H]^+$ 。

40

【0 5 2 6】

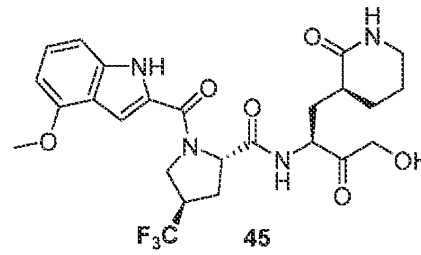
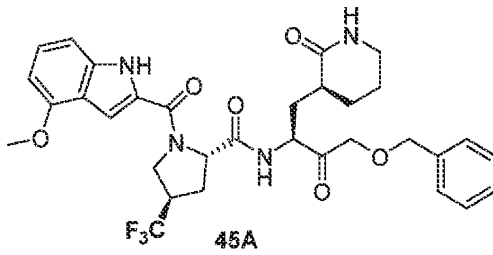
(実施例 4 6)

化合物 4 5 A 及び化合物 4 5

50

【0527】

【化156】



10

【0528】

化合物45A及び化合物45は、(2*S*, 4*R*)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-カルボン酸を(*S*)-5-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボン酸の代わりに用いて、化合物42A及び42に関する記載と同様に調製した。

【0529】

化合物45A: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ 11.34 (s, 1H), 8.57 (br, 1H), 7.26–7.36 (m, 5H), 7.07–7.17 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.53 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.90–5.10 (m, 1H), 4.48–4.56 (m, 3H), 4.24–4.36 (m, 2H), 4.03–4.19 (m, 1H), 3.95–4.05 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.20–3.40 (m, 1H), 3.05–3.15 (m, 2H), 2.35–2.50 (m, 1H), 2.19–2.33 (m, 2H), 2.08–2.18 (m, 1H), 1.69–1.87 (m, 2H), 1.55–1.68 (m, 1H), 1.25–1.50 (m, 2H)。LC-MS (ESI, m/z): 629 [M+H] $^+$ 。

20

【0530】

化合物45: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ 11.34 (s, 1H), 8.53 (br, 1H), 7.06–7.24 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.53 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.00 (br, 1H), 4.75–4.85 (m, 1H), 4.51–4.57 (m, 1H), 4.15–4.22 (m, 3H), 3.92–4.01 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.35 (br, 1H), 3.05–3.15 (m, 部分的にH₂Oシグナル下), 2.45–2.47 (m, 1H), 2.22–2.23 (m, 2H), 2.08–2.16 (m, 1H), 1.71–1.90 (m, 2H), 1.62–1.63 (m, 1H), 1.34–1.51 (m, 2H)。LC-MS (ESI, m/z): 539 [M+H] $^+$ 。

30

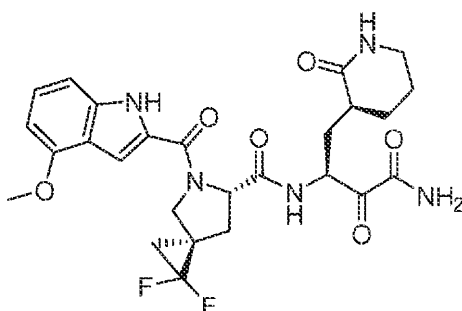
【0531】

(実施例47)

化合物46

【0532】

【化157】



50

【0533】

(3S, 6S) - 1, 1-ジフルオロ-5-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-[(2S)-1-オキソ-3-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル]プロパン-2-イル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボキサミド (80mg, 0.16mmol, 1.0当量) のMeOH (2mL) 中溶液に、CsF (12mg, 0.08mmol, 0.5当量) 及びトリメチルシリルシアニド (19mg, 0.19mmol, 1.2当量) を0℃で加えた。混合物を、室温で一晩攪拌し、反応物を水 (2mL) でクエンチした。得られた溶液をEA (3×5mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、H₂O:MeCN (2:3) を用いるC18カラムでのクロマトグラフにかけ、(3S, 6S) - N-[(2S)-1-シアノ-1-ヒドロキシ-3-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル]プロパン-2-イル]-1, 1-ジフルオロ-5-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボキサミド (70mg, 75%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 530 [M+H]⁺。

10

【0534】

(3S, 6S) - N-[(2S)-1-シアノ-1-ヒドロキシ-3-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル]プロパン-2-イル]-1, 1-ジフルオロ-5-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボキサミド (60mg, 0.11mmol, 1.0当量) のMeOH (2mL) 中溶液に、水素化リチウム (3.26mg, 0.136mmol, 1.2当量) 及びH₂O₂ (38.5mg, 1.13mmol, 10当量) を加えた。混合物を2時間室温で攪拌し、反応物を水 (2mL) でクエンチした。得られた溶液をEA (3×4mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、MeOH:DCM (1:25) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、(3S)-3-{[(3S, 6S)-1, 1-ジフルオロ-5-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル]ホルムアミド}-2-ヒドロキシ-4-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル]ブタンアミド (25mg, 32%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 548 [M+H]⁺。

20

30

【0535】

(3S)-3-{[(3S, 6S)-1, 1-ジフルオロ-5-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル]ホルムアミド}-2-ヒドロキシ-4-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル]ブタンアミド (10mg, 0.02mmol, 1.0当量) のDMSO (1mL) 中溶液に、IBX (10.2mg, 0.04mmol, 2.0当量) を加えた。この混合物を室温で3時間攪拌し、反応物を重炭酸ナトリウム溶液 (2mL) でクエンチした。得られた溶液をEA (3×5mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、MeOH:DCM (1:18) を用いる分取TLCによって精製し、(3S, 6S) - N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-((S)-2-オキソピペリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-1, 1-ジフルオロ-5-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボキサミド (3.3mg, 32%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 546 [M+H]⁺。

40

【0536】

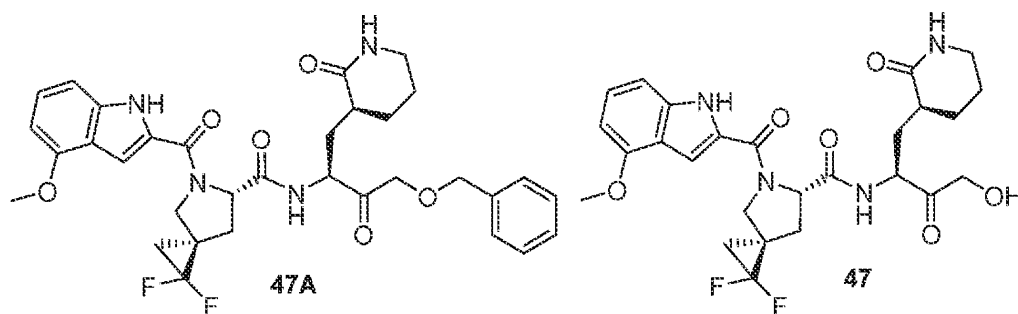
(実施例48)

化合物47A及び47

【0537】

50

【化158】



【0538】

(3S)-3-[(2S)-2-amino-4-(benzyloxy)-3-oxobutyl]piperidine-2-ylideneacetate (250 mg, 0.765 mmol, 1.0 equiv) and (3S, 6S)-5-(tert-butylcarbamoyl)-1,1-difluoro-5-azaspiro[2.4]heptan-6-carboxylic acid (234 mg, 0.842 mmol, 1.1 equiv) in DMF (3 mL) mixture, o-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (436 mg, 1.15 mmol, 1.5 equiv) and N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (296 mg, 2.29 mmol, 3.0 equiv) were added. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was quenched with water (5 mL). The mixture was extracted with EA (3 × 5 mL). The organic layer was washed, dried, and concentrated under reduced pressure to give the crude product. The crude product was purified by TLC (mobile phase: MeOH:DCM = 1:15; R_f = 0.6; detection: UV) to give tert-butyl (3S, 6S)-6-{[(2S)-4-(benzyloxy)-3-oxobutyl]-[2-oxo-1-[(3S)-2-oxopiperidin-3-yl]butyl]carbamoyl}-1,1-difluoro-5-azaspiro[2.4]heptan-5-carboxylate (280 mg, 51%) as a yellow solid. LC-MS (ESI, m/z): 550 [M+H]⁺.

【0539】

tert-butyl (3S, 6S)-6-{[(2S)-4-(benzyloxy)-3-oxobutyl]-[2-oxo-1-[(3S)-2-oxopiperidin-3-yl]butyl]carbamoyl}-1,1-difluoro-5-azaspiro[2.4]heptan-5-carboxylate (250 mg, 0.455 mmol, 1.0 equiv) in HCl (3 mL, Et₂O, 2 M) mixture, was stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was concentrated under reduced pressure to give (3S, 6S)-N-{[(2S)-4-(benzyloxy)-3-oxobutyl]-[2-oxo-1-[(3S)-2-oxopiperidin-3-yl]butyl]}-1,1-difluoro-5-azaspiro[2.4]heptan-6-carboxamide hydrochloride (220 mg, crude) as a yellow solid. LC-MS (ESI, m/z): 450 [M+H]⁺.

【0540】

4-methoxy-1H-indole-2-carboxylic acid (95.0 mg, 0.498 mmol, 1.1 equiv), o-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (258 mg, 0.679 mmol, 1.5 equiv) and N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (176 mg, 1.36 mmol, 3.0 equiv) in DMF (3 mL) mixture, (3S, 6S)-N-{[(2S)-4-(benzyloxy)-3-oxobutyl]-[2-oxo-1-[(3S)-2-oxopiperidin-3-yl]butyl]}-1,1-difluoro-5-azaspiro[2.4]heptan-6-carboxamide hydrochloride (220 mg, 0.453 mmol, 1.0 equiv) was added at 0°C. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour, quenched with water (5 mL). The mixture was extracted with EA (3 × 5 mL). The organic layer was washed, dried, and concentrated under reduced pressure to give the crude product. The crude product was purified by TLC (mobile phase: MeOH:DCM = 1:15; R_f = 0.4; detection: UV) to give the crude product.

によって精製し、(3S, 6S)-N-[(2S)-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-1,1-ジフルオロ-5-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボキサミド(140mg、44%)を黄色固体として得た。

【0541】

更に、40mgの上記生成物を、分取HPLC(カラム:XBridge Shield RP18 OBDカラム、19×250mm、10μm;水(0.1%TFA)、移動相B:ACN;流量:25mL/分;勾配:7分で51B~71B;254nm;Rt:4.72)によって精製し、(3S, 6S)-N-[(2S)-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-1,1-ジフルオロ-5-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボキサミド(19.4mg、52%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ 11.34(s, 1H), 8.50-8.53(m, 1H), 7.25-7.40(m, 5H), 7.00-7.24(m, 3H), 6.91(s, 1H), 6.53(d, J=7.6Hz, 1H), 4.90-5.05(m, 1H), 4.44-4.60(m, 3H), 4.20-4.43(m, 2H), 4.05-4.19(m, 1H), 3.75-4.03(m, 4H), 3.05-3.15(m, 2H), 2.55-2.65(m, 1H), 2.15-2.30(m, 1H), 1.95-2.14(m, 2H), 1.25-1.85(m, 7H)。LC-MS(ESI, m/z): 623 [M+H]⁺。

【0542】

(3S, 6S)-N-[(2S)-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-1,1-ジフルオロ-5-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボキサミド(100mg、0.161mmol、1.0当量)のEtOH(3mL)中混合物に、Pd/C(120mg)を加えた。この混合液を、室温、H₂雰囲気下で一晩攪拌した。この混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLC(カラム:XBridge Prep OBD C18カラム、19×250mm、5μm;移動相A:水(0.1%TFA)、移動相B:ACN;流量:25mL/分;勾配:7分で25B~50B;254nm;RT:6.65)によって精製し、(3S, 6S)-1,1-ジフルオロ-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-5-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボキサミド(49.7mg、56%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ 11.33(s, 1H), 8.35-8.50(m, 1H), 7.05-7.20(m, 3H), 6.90(s, 1H), 6.53(d, J=7.6Hz, 1H), 4.85-5.05(m, 1H), 4.65-4.80(m, 1H), 4.45-4.60(m, 1H), 4.12-4.28(m, 2H), 4.02-4.10(m, 1H), 3.80-4.00(m, 4H), 3.05-3.15(m, 2H), 2.55-2.65(m, 1H), 2.20-2.30(m, 1H), 2.00-2.19(m, 2H), 1.80-1.95(m, 1H), 1.65-1.75(m, 2H), 1.60-1.64(m, 1H), 1.50-1.59(m, 1H), 1.42-1.49(m, 1H), 1.25-1.40(m, 1H)。LC-MS(ESI, m/z): 533 [M+H]⁺。

【0543】

(実施例49)

化合物48

【0544】

10

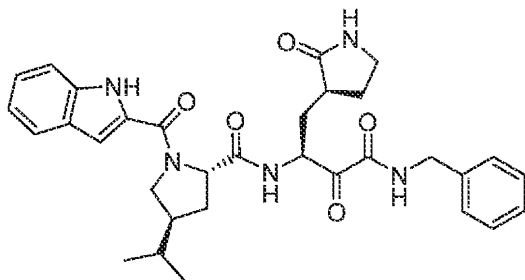
20

30

40

50

【化159】



【0545】

1-ベンジル2-メチル(2S, 4S)-4-シクロプロピルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート(500mg、1.65mmol、1.0当量)のEA(5mL)中混合物に、Pd/C(300mg)を加えた。この混合液を、室温、H₂下で一晩撹拌した。この混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、メチル(2S, 4S)-4-シクロプロピルピロリジン-2-カルボキシレート(240mg、粗)を淡黄色油状物として得た。LC-MS(ESI, m/z): 170 [M+H]⁺。

【0546】

メチル(2S, 4S)-4-シクロプロピルピロリジン-2-カルボキシレート(240mg、1.42mmol、1.0当量)のDCM(5mL)中混合物に、ジ-tert-ブチルジカーボネート(619mg、2.84mmol、2.0当量)及びトリエチルアミン(430mg、4.25mmol、3.0当量)を加えた。この混合物を2時間室温で撹拌し、減圧下で濃縮して、1-tert-ブチル2-メチル(2S, 4S)-4-シクロプロピルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート(380mg、粗)を無色油状物として得た。LC-MS(ESI, m/z): 214 [M-56+H]⁺。

【0547】

1-tert-ブチル2-メチル(2S, 4S)-4-シクロプロピルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート(380mg、1.41mmol、1.0当量)のEA(3mL)/酢酸(3mL)中混合物に、PtO₂(256mg、1.13mmol、0.8当量)を加えた。この混合液を、室温、H₂下で一晩撹拌した。混合物をセライトパッドに通して濾過し、EA(2×5mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、1-tert-ブチル2-メチル(2S, 4S)-4-イソプロピルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート(380mg、粗)を無色油状物として得た。LC-MS(ESI, m/z): 272 [M+H]⁺。

【0548】

1-tert-ブチル2-メチル(2S, 4S)-4-イソプロピルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート(380mg、1.40mmol、1.0当量)の1, 4-ジオキサン(2mL)中混合物に、塩酸塩酸(2mL、水中6M)を加えた。この混合物を80℃で2時間撹拌し、減圧下で濃縮して、(2S, 4S)-4-イソプロピルピロリジン-2-カルボン酸(220mg、粗)を黄色油状物として得た。LC-MS(ESI, m/z): 158 [M+H]⁺。

【0549】

(2S, 4S)-4-イソプロピルピロリジン-2-カルボン酸(220mg、1.40mmol、1.0当量)のDCM(5mL)中混合物に、ジ-tert-ブチルジカーボネート(611mg、2.80mmol、2.0当量)及びトリエチルアミン(425mg、4.20mmol、3.0当量)を加えた。この混合物を2時間室温で撹拌し、減圧下で濃縮して、(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-イソプロピルピロリジン-2-カルボン酸(360mg、粗)を灰白色半固体として得た。LC-MS(ESI, m/z): 202 [M-56+H]⁺。

【0550】

10

20

30

40

50

(2S, 4S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - イソプロピルピロリジン - 2 - カルボン酸 (314 mg、1.22 mmol、1.0 当量)、o - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (696 mg、1.83 mmol、1.5 当量) 及び N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (473 mg、3.66 mmol、3.0 当量) の DMF (6 mL) 中混合物に、(3S) - 3 - アミノ - N - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタンアミド塩酸塩 (400 mg、1.22 mmol、1.0 当量) を 0℃ で加えた。混合物を、室温で 1 時間攪拌し、反応物を、水 (10 mL) でクエンチした。混合物を EA (3 × 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2 × 10 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン (10 mL) で希釈した。100 ~ 200 のシリカゲルメッシュ (1 g) を用いてスラリーを作製し、ジクロロメタンを除去した後にカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ (カラムサイズ 4 × 24 cm、カラム体積: 200 mL、シリカゲルサイズ (100 ~ 200 メッシュ) 量: 80 g) によって精製し、MeOH : DCM (20 分かけて 0% ~ 10%) で溶出した。回収した画分: 3% ~ 4% MeOH : DCM 画分を、純粋な画分として選択し、これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル (2S, 4S) - 2 - {[(2S) - 1 - (ベンジルカルバモイル) - 1 - ヒドロキシ - 3 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] プロパン - 2 - イル] カルバモイル} - 4 - イソプロピルピロリジン - 1 - カルボキシレート (330 mg、40%) を黄色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 531 [M+H]⁺。

【0551】

tert-ブチル (2S, 4S) - 2 - {[(2S) - 1 - (ベンジルカルバモイル) - 1 - ヒドロキシ - 3 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] プロパン - 2 - イル] カルバモイル} - 4 - イソプロピルピロリジン - 1 - カルボキシレート (320 mg、0.603 mmol、1.0 当量) のトリフルオロ酢酸 (2 mL) : DCM (6 mL) 中混合物を、室温で 1 時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、(3S) - N - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 3 - {[(2S, 4S) - 4 - イソプロピルピロリジン - 2 - イル] ホルムアミド} - 4 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタンアミド (260 mg、粗) を黄色油状物として得た。LC-MS (ESI, m/z): 431 [M+H]⁺。

【0552】

インドール - 2 - カルボン酸 (97.0 mg、0.604 mmol、1.0 当量)、o - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (344 mg、0.906 mmol、1.5 当量) 及び N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (234 mg、1.81 mmol、3.0 当量) の DMF (5 mL) 中混合物に、(3S) - N - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 3 - {[(2S, 4S) - 4 - イソプロピルピロリジン - 2 - イル] ホルムアミド} - 4 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタンアミド (260 mg、0.604 mmol、1.0 当量) を 0℃ で加えた。混合物を 1 時間室温で攪拌し、反応物を水 (10 mL) でクエンチした。混合物を EA (3 × 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2 × 10 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を TLC (移動相: MeOH : DCM = 1 : 15; R_f = 0.3、検出: UV) によって精製し、(3S) - N - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 3 - {[(2S, 4S) - 1 - (1H-インドール - 2 - カルボニル) - 4 - イソプロピルピロリジン - 2 - イル] ホルムアミド} - 4 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタンアミド (180 mg、42%) を黄色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 574 [M+H]⁺。

【0553】

(3S) - N - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 3 - {[(2S, 4S) - 1 - (1H-イ

10

20

30

40

50

ンドール-2-カルボニル)-4-イソプロピルピロリジン-2-イル]ホルムアミド}-4-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタンアミド(160mg、0.279mmol、1.0当量)のDMSO(5mL)中混合物に、2-ヨードキシ安息香酸(156mg、0.558mmol、2.0当量)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(5mL)でクエンチした。混合物をEA(3×5mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×5mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をTLC(移動相:MeOH:DCM=1:15;Rf=0.3、検出:UV)によって精製し、N-ベンジル-3-{[(2S,4S)-1-(1H-インドール-2-カルボニル)-4-イソプロピルピロリジン-2-イル]ホルムアミド}-2-オキソ-4-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタンアミド(25.2mg、14%)を白色固体として得た。LC-MS(ESI,m/z):572[M+H]⁺。

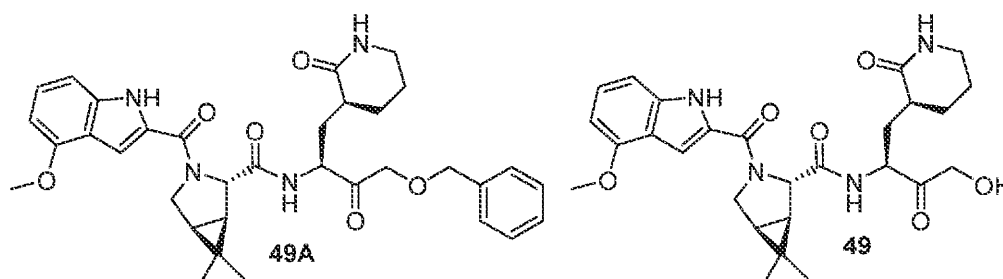
【0554】

(実施例50)

化合物49A及び化合物49

【0555】

【化160】



【0556】

(1R,2S,5S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-6,6-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸(215mg、0.842mmol、1.1当量)、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(436mg、1.15mmol、1.5当量)及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(297mg、2.30mmol、3.0当量)のDMF(3mL)中混合物に、(3S)-3-[(2S)-2-アミノ-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソブチル]ピペリジン-2-オン塩酸塩(250mg、0.765mmol、1.0当量)を0℃で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を、水(5mL)でクエンチし、混合物をEA(3×5mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×5mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をTLC(移動相:メタノール:ジクロロメタン=1:15;Rf=0.6;検出:UV)によって精製し、tert-ブチル(1R,2S,5S)-2-{[(2S)-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル]ブタン-2-イル]カルバモイル}-6,6-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート(320mg、55%)を黄色半固体として得た。LC-MS(ESI,m/z):528[M+H]⁺。tert-ブチル(1R,2S,5S)-2-{[(2S)-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル]ブタン-2-イル]カルバモイル}-6,6-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート(220mg、0.417mmol、1.0当量)の塩化水素(3mL、Et₂O中2M)を、室温で1時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮して、(1R,2S,5S)-N-[(2S)-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-6,6

ージメチルー3ーアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサンー2ーカルボキサミド塩酸塩 (200 mg、粗) を黄色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 428 [M+H]⁺。

【0557】

4ーメトキシー1Hーインドールー2ーカルボン酸 (91.0 mg、0.474 mmol、1.1 当量)、oー (7ーアザベンゾトリアゾールー1ーイル) ーN, N, N', N'ーテトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (246 mg、0.646 mmol、1.5 当量) 及びNーエチルーNーイソプロピルプロパンー2ーアミン (167 mg、1.29 mmol、3.0 当量) のDMF (3 mL) 中混合物に、(1R, 2S, 5S)ーNー [(2S)ー4ー (ベンジルオキシ)ー3ーオキソー1ー [(3S)ー2ーオキソピペリジンー3ーイル] ブタンー2ーイル] ー6, 6ージメチルー3ーアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサンー2ーカルボキサミド塩酸塩 (200 mg、0.431 mmol、1.0 当量) を0℃で加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、反応物を水 (5 mL) でクエンチした。混合物をEA (3×5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×5 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をTLC (移動相: MeOH: DCM=1: 15; R_f=0.4、検出: UV) によって精製し、(1R, 2S, 5S)ーNー [(2S)ー4ー (ベンジルオキシ)ー3ーオキソー1ー [(3S)ー2ーオキソピペリジンー3ーイル] ブタンー2ーイル] ー3ー (4ーメトキシー1Hーインドールー2ーカルボニル) ー6, 6ージメチルー3ーアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサンー2ーカルボキサミド (180 mg、64%) を黄色固体として得た。

【0558】

50 mgの上記生成物を、分取HPLC (カラム: XBridge Shield RP18 OBDカラム、19×250 mm、10 µm; 移動相A: 水 (0.1% TFA)、移動相B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 7分で45 B~75 B、254 nm; RT: 5.6) によって精製し、(1R, 2S, 5S)ーNー [(2S)ー4ー (ベンジルオキシ)ー3ーオキソー1ー [(3S)ー2ーオキソピペリジンー3ーイル] ブタンー2ーイル] ー3ー (4ーメトキシー1Hーインドールー2ーカルボニル) ー6, 6ージメチルー3ーアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサンー2ーカルボキサミド (27.5 mg、58%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.24 (s, 1H), 8.30–8.80 (m, 1H), 7.22–7.42 (m, 5H), 7.00–7.20 (m, 3H), 6.75–6.99 (m, 1H), 6.40–6.60 (m, 1H), 4.10–4.95 (m, 7H), 3.75–3.95 (m, 4H), 3.05–3.20 (m, 2H), 2.18–2.30 (m, 1H), 2.05–2.17 (m, 1H), 1.16–1.95 (m, 7H), 1.08 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。LC-MS (ESI, m/z) : 601 [M+H]⁺。

【0559】

(1R, 2S, 5S)ーNー [(2S)ー4ー (ベンジルオキシ)ー3ーオキソー1ー [(3S)ー2ーオキソピペリジンー3ーイル] ブタンー2ーイル] ー3ー (4ーメトキシー1Hーインドールー2ーカルボニル) ー6, 6ージメチルー3ーアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサンー2ーカルボキサミド (130 mg、0.216 mmol、1.0 当量) のエタノール (3 mL) 中混合物に、Pd/C (160 mg) を加えた。この混合物を、室温、水素下で一晩攪拌した。この混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLC (カラム: XBridge Shield RP18 OBDカラム、19×250 mm、10 µm; 水 (0.1% TFA)、移動相B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 7分で25 B~50 B、254 nm; RT: 6.87) によって精製し、(1R, 2S, 5S)ーNー [(2S)ー4ーヒドロキシー3ーオキソー1ー [(3S)ー2ーオキソピペリジンー3ーイル] ブタンー2ーイル] ー3ー (4ーメトキシー1Hーインドールー2ーカルボニル) ー6, 6ージメチルー3ーアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサンー2ーカルボキサミド (57.6 mg、5

1%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.25 (s, 1H), 8.25–8.80 (m, 1H), 6.75–7.30 (m, 4H), 6.52 (s, 1H), 4.70–5.00 (m, 1H), 4.45–4.69 (m, 2H), 4.05–4.35 (m, 3H), 3.75–3.95 (m, 4H), 3.10–3.25 (m, 2H), 2.18–2.30 (m, 1H), 2.00–2.17 (m, 1H), 1.15–1.99 (m, 7H), 1.09 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。LC-MS (ESI, m/z): 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

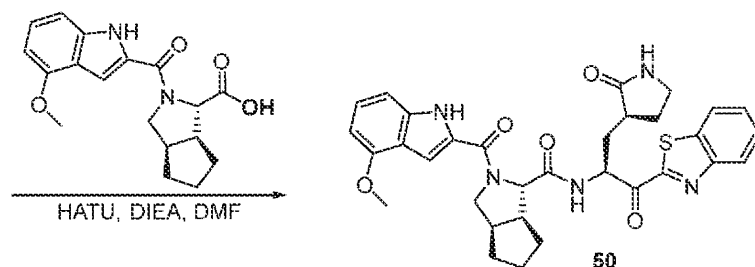
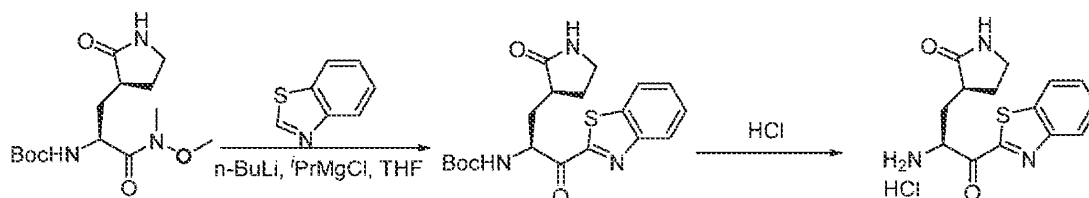
【0560】

(実施例51)

化合物50

【0561】

【化161】



【0562】

ベンゾチアゾール (1.07 g、7.93 mmol、5.0 当量) の THF (10 mL) 中溶液に、*n*-ブチルリチウム (3.2 mL、7.93 mmol、5.0 当量) を -78°C で加え、 -78°C 、窒素下で1時間攪拌した。*tert*-ブチル *N*-[(1*S*)-1-[メトキシ(メチル)カルバモイル]-2-[(3*S*)-2-オキソピロリジン-3-イル]エチル]カルバメート (500 mg、1.59 mmol、1.0 当量) の THF (5 mL) 中溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド (1.6 mL、3.17 mmol、2.0 当量、THF 中 2 M) を、 -15°C 、窒素下で加え、混合物を -15°C で20分間攪拌した。この混合物を上記溶液に加え、得られた混合物を -78°C 、窒素下で3時間攪拌した。反応物を、飽和塩化アンモニウム溶液 (5 mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (3×10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×10 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物を DCM (30 mL) で希釈し、100~200のシリカゲルメッシュ (3 g) を用いてスラリーを作製し、次いで、DCMを除去した後にカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ (カラムサイズ 5×24 cm、カラム体積: 300 mL、シリカゲルサイズ (100~200メッシュ) 量: 120 g) によって精製し、MeOH:DCM (15分かけて0%~10%) で溶出した。回収した画分: 9% MeOH/DCM画分を、純粋な画分として選択し、これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、*tert*-ブチル *N*-[(2*S*)-1-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-1-オキソ-3-[(3*S*)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]カルバメート (457 mg 87% 純度) を黄色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 290 $[\text{M}-100+\text{H}]^+$ 。

【0563】

tert-ブチル *N*-[(2*S*)-1-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-1

ーオキソ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル] プロパン-2-イル] カルバメート (427 mg、1.10 mmol、1.0 当量) の DCM (3 mL) 中溶液に、塩酸 (4.3 mL、Et₂O 中 2 M) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、(S)-3-((S)-2-アミノ-3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-オキソプロピル)ピロリジン-2-オン塩酸塩 (400 mg 粗) を得た。LC-MS (ESI, m/z) : 290 [M+H]⁺。

【0564】

(S)-3-((S)-2-アミノ-3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-オキソプロピル)ピロリジン-2-オン塩酸塩 (400 mg 粗) (317 mg、1.10 mmol、1.0 当量) の DMF (4 mL) 中混合物に、DMF (4 mL) 中 (1S, 3aR, 6aS)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボン酸 (360 mg、1.10 mmol、1.0 当量)、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (584 mg、1.53 mmol、1.4 当量) 及び N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (708 mg、5.48 mmol、5.0 当量)。混合物を 1 時間室温で攪拌し、反応物を水 (10 mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (3×10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×10 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、HPLC (カラム: XBridge Shield RP18 OBD カラム、19×250 mm、10 µm; 移動相 A: 水 (0.1 % TFA)、移動相 B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 10 分で 40% B~60% B、60% B; 波長: 254 nm; RT1 (分): 8.87) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-1-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-1-オキソ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル] プロパン-2-イル]-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (57 mg、8%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.87-11.53 (s, 1H), 8.45-9.11 (br, 1H), 8.09-8.30 (m, 2H), 7.53-7.72 (m, 2H), 7.20-7.50 (s, 1H), 7.01-7.15 (m, 2H), 6.80-7.00 (m, 1H), 6.40-6.61 (m, 1H), 5.29-5.62 (m, 1H), 4.52-4.92 (m, 1H), 3.80-4.10 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.58-3.72 (m, 1H), 3.08-3.22 (m, 1H), 2.85-3.01 (m, 1H), 2.51-2.79 (m, 3H), 1.40-2.25 (m, 10H)。LC-MS (ESI, m/z) : 600 [M+H]⁺。

【0565】

(実施例 52)

化合物 51

【0566】

10

20

30

40

50

(1R, 2S, 5S) - 3 - (tert-ブトキシカルボニル) - 6, 6-ジメチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-カルボン酸 (209mg, 0.82mmol, 1.1当量) のDMF (5mL) 中溶液に、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (425mg, 1.12mmol, 1.5当量) 及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (674mg, 5.22mmol, 7.0当量) を加えた。この混合物を0℃で30分間攪拌し、(3S) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-[(3S) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ブタンアミド (150mg, 0.75mmol, 1.0当量) を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を水 (20mL) でクエンチし、得られた溶液をEtOAc (3×35mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (70mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、メタノール：ジクロロメタン (9：91) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、tert-ブチル (1R, 2S, 5S) - 2- { [(2S) - 1-カルバモイル-1-ヒドロキシ-3-[(3S) - 2-オキソピロリジン-3-イル] プロパン-2-イル] カルバモイル } - 6, 6-ジメチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート (130mg, 39%) を淡黄色油状物として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 439 [M+H]⁺。

tert-ブチル (1R, 2S, 5S) - 2 - { [(2S) - 1 - カルバモイル - 1 - ヒドロキシ - 3 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] プロパン - 2 - イル] カルバモイル} - 6, 6 - ジメチル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (130mg、0.30mmol、1.0当量) のDCM (3mL) 中溶液に、TFA (1mL) を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮して、(3S) - 3 - { [(1R, 2S, 5S) - 6, 6 - ジメチル - 3 - アザビシクロ

ロ [3.1.0] ヘキサン-2-イル] ホルムアミド} -2-ヒドロキシ-4- [(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル] ブタンアミド (130 mg、91%) を黄色油状物として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 339 [M+H]⁺。

【0569】

4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (62 mg、0.33 mmol、1.1 当量) の DMF (5 mL) 中溶液に、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (168 mg、0.44 mmol、1.5 当量) 及び N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (267 mg、2.07 mmol、7.0 当量) を加えた。この混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。(3S)-3-{ [(1R, 2S, 5S)-6,6-ジメチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-イル] ホルムアミド} -2-ヒドロキシ-4- [(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル] ブタンアミド (100 mg、0.30 mmol、1.0 当量) を加えた。混合物を 2 時間室温で攪拌し、反応物を水 (10 mL) でクエンチした。得られた溶液を EtOAc (3×30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (60 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、MeOH:DCM (3:25) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、(3S)-2-ヒドロキシ-3-{ [(1R, 2S, 5S)-3-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-6,6-ジメチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-イル] ホルムアミド} -4- [(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル] ブタンアミド (30 mg、17%) を淡黄色油状物として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 512 [M+H]⁺。

【0570】

(3S)-2-ヒドロキシ-3-{ [(1R, 2S, 5S)-3-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-6,6-ジメチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-イル] ホルムアミド} -4- [(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル] ブタンアミド (30 mg、0.06 mmol、1.0 当量) の DMSO (2 mL) 中溶液に、IBX (32.8 mg、0.12 mmol、2.0 当量) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、反応物を重炭酸ナトリウム溶液 (2 mL) でクエンチした。溶液を EtOAc (3×5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、MeOH:DCM (1:9) を用いる分取 TLC によって精製し、(3S)-3-{ [(1R, 2S, 5S)-3-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-6,6-ジメチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-イル] ホルムアミド} -2-オキソ-4- [(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル] ブタンアミド (0.8 mg、3%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 510 [M+H]⁺。

【0571】

(実施例 53)

化合物 52

【0572】

10

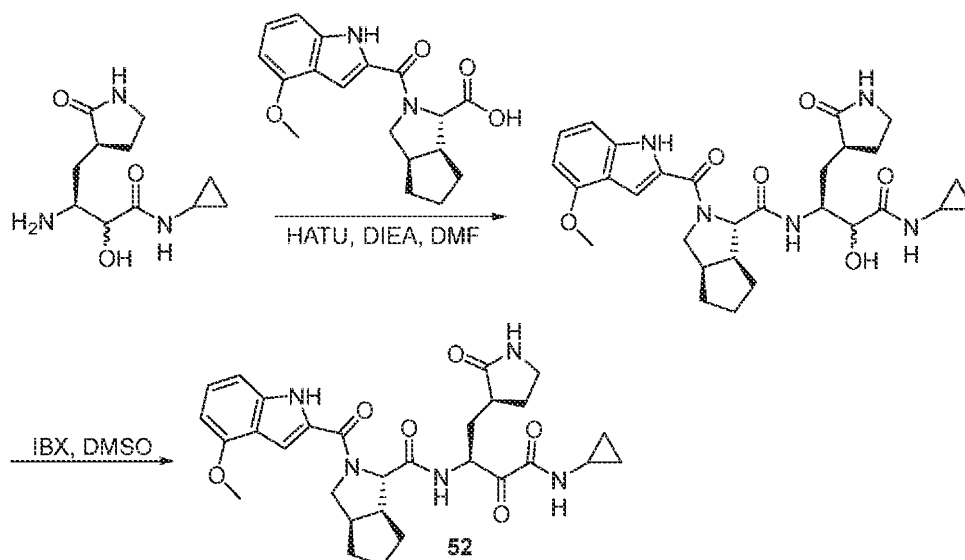
20

30

40

50

【化 1 6 3】



10

【0 5 7 3】

(1S, 3aR, 6aS) - 2 - (4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) - ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボン酸 (400 mg、1.22 mmol、1.0 当量) 及び (3S) - 3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-[(3S) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ブタンアミド (295 mg、1.22 mmol、1.0 当量) のN, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 中攪拌溶液に、O - (7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (594 mg、1.56 mmol、1.3 当量) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (621 mg、4.81 mmol、4.0 当量) を何回かに分けて室温で加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、反応物を室温にて水 (30 mL) でクエンチした。混合物をEA (3×60 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (3×40 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取TLC (ジクロロメタン：メタノール、8：1) によって精製し、(3S) - 3 - { [(1S, 3aR, 6aS) - 2 - (4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) - ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-イル] ホルムアミド } - N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-[(3S) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ブタンアミド (320 mg、46%) を黄色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 552 [M+H]⁺。

20

30

【0 5 7 4】

(3S) - 3 - { [(1S, 3aR, 6aS) - 2 - (4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) - ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-イル] ホルムアミド } - N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-[(3S) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ブタンアミド (300 mg、0.540 mmol、1.0 当量) のジメチルスルホキシド (10 mL) 中攪拌混合物に、2-ヨードキシ安息香酸 (457 mg、1.63 mmol、3.0 当量) を何回かに分けて室温で加えた。この混合物を室温で6時間攪拌し、反応物を飽和重炭酸ナトリウム (5 mL) でクエンチした。混合物を水 (15 mL) で希釈し、EA (3×60 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (3×50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取TLC (ジクロロメタン：メタノール、8：1) によって精製し、3 - { [(1S, 3aR, 6aS) - 2 - (4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) - ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-イル] ホルムアミド } - N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-[(3S) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ブタンアミド (100.3 mg、32%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m

40

50

／*z*) : 550 [M+H]⁺.

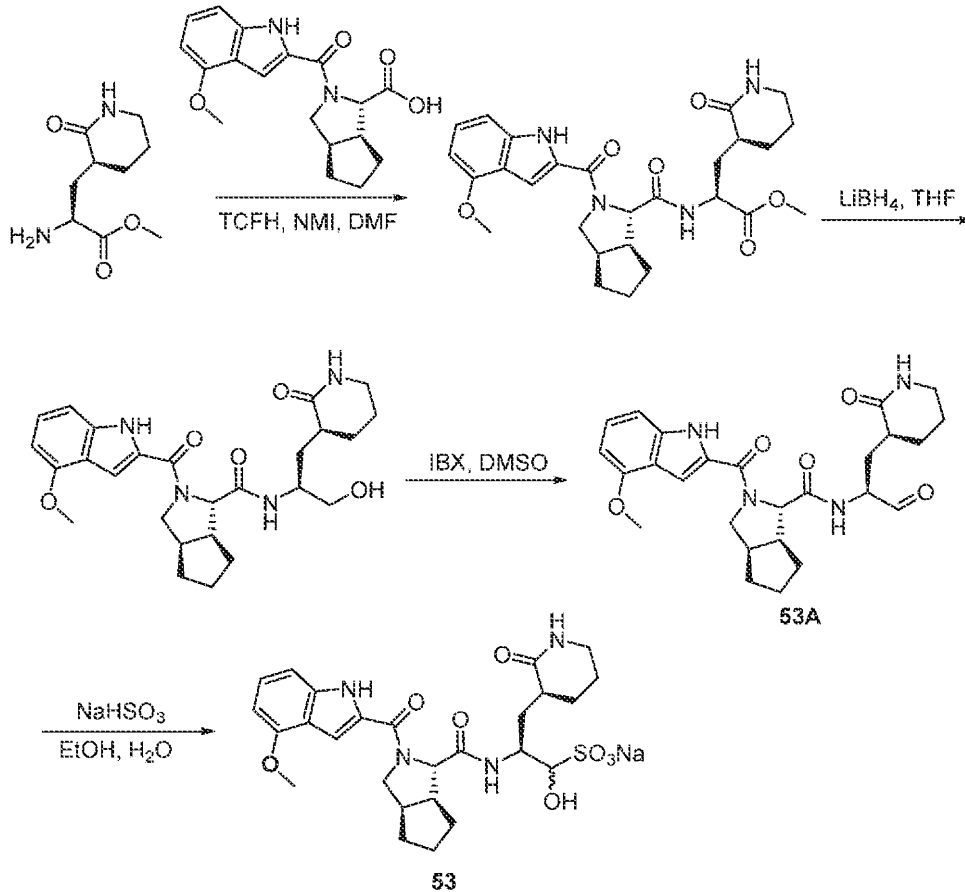
【0575】

(実施例54)

化合物53A及び化合物53

【0576】

【化164】



【0577】

メチル(2*S*)-2-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[(3*S*)-2-オキソピペリジン-3-イル]プロパノエート(800mg、2.66mmol、1.0当量)のDCM(10mL)中混合物に、トリフルオロ酢酸(3mL)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、メチル(2*S*)-2-アミノ-3-[(3*S*)-2-オキソピペリジン-3-イル]プロパノエート(533mg、粗)を黄色油状物として得た。LC-MS(ESI, *m/z*): 201 [M+H]⁺.

【0578】

メチル(2*S*)-2-アミノ-3-[(3*S*)-2-オキソピペリジン-3-イル]プロパノエート(533mg、2.66mmol、1.0当量)、(1*S*, 3*aR*, 6*aS*)-2-(4-メトキシ-1*H*-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*c*]ピロール-1-カルボン酸(874mg、2.66mmol、1.0当量)及び*N,N,N',N'*-テトラメチルクロロホルムアミジニウムヘキサフルオロスフェート(971mg、3.46mmol、1.3当量)のDMF(10mL)中混合物に、*N*-メチルイミダゾール(1.75g、21.3mmol、8.0当量)を0℃で加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を、水(20mL)でクエンチした。混合物をEtOAc(3×20mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×20mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をDCM(20mL)で希釈した。100~200のシリカゲルメッシュ(2g)を用いてスラリーを作製し、ジクロロメタンを除去した後にカラムに乗せた。

40

50

試料をカラムクロマトグラフィ（カラムサイズ5 X 24 cm、カラム体積：300 mL、シリカゲルサイズ（100～200メッシュ）量：120 g）によって精製し、MeOH：DCM（20分かけて0%～8%）で溶出した。回収した画分：3%～4% MeOH：DCM画分を、純粋な画分として選択し、これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、メチル（2S）-2- { [（1S, 3aR, 6aS）-2-（4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル）-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-イル] ホルムアミド} -3- [（3S）-2-オキソピペリジン-3-イル] プロパノエート（870 mg、60%）を黄色固体として得た。LC-MS（ESI, m/z）：511 [M+H]⁺。

【0579】

メチル（2S）-2- { [（1S, 3aR, 6aS）-2-（4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル）-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-イル] ホルムアミド} -3- [（3S）-2-オキソピペリジン-3-イル] プロパノエート（800 mg、1.57 mmol、1.0当量）のTHF（10 mL）中混合物に、水素化ホウ素リチウム（2.35 mL、4.70 mmol、3.0当量、THF中2M）を0℃で滴下して加えた。0℃で30分間攪拌した後、エタノール（5 mL）を加えた。この混合物を0℃で2時間攪拌した。反応物を硫酸水素カリウム（20 mL、水中1M）でクエンチした。混合物をDCM（3×20 mL）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をTLC（移動相：MeOH：DCM=1：15；R_f=0.3、検出：UV）によって精製し、（1S, 3aR, 6aS）-N- [（2S）-1-ヒドロキシ-3- [（3S）-2-オキソピペリジン-3-イル] プロパン-2-イル] -2-（4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル）-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド（420 mg、51%）を灰白色固体として得た。LC-MS（ESI, m/z）：483 [M+H]⁺。

【0580】

（1S, 3aR, 6aS）-N- [（2S）-1-ヒドロキシ-3- [（3S）-2-オキソピペリジン-3-イル] プロパン-2-イル] -2-（4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル）-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド（320 mg、0.663 mmol、1.0当量）のDMSO（5 mL）中混合物に、2-ヨードキシ安息香酸（557 mg、1.99 mmol、3.0当量）を加えた。混合物を室温で6時間攪拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（15 mL）でクエンチした。混合物をEtOAc（3×10 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し（2×10 mL）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をTLC（移動相：MeOH：DCM=1：15；R_f=0.4、検出：UV）によって精製し、（1S, 3aR, 6aS）-2-（4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル）-N- [（2S）-1-オキソ-3- [（3S）-2-オキソピペリジン-3-イル] プロパン-2-イル] -ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド（53 A、130 mg、39%）を白色固体として得た。LC-MS（ESI, m/z）：481 [M+H]⁺。

【0581】

（1S, 3aR, 6aS）-2-（4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル）-N- [（2S）-1-オキソ-3- [（3S）-2-オキソピペリジン-3-イル] プロパン-2-イル] -ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド（90 mg、0.187 mmol、1.0当量）のエタノール（0.8 mL）／EtOAc（1.6 mL）中混合物に、NaHSO₃（26.0 mg、0.244 mmol、1.3当量）の水（0.4 mL）中溶液を加えた。混合物を50℃で1時間攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をEtOAc（2 mL）でトリチュレートして、ナトリウム（2S）-2- { [（1S, 3aR, 6aS）-2-（4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル）-ヘキサヒドロ-1

10

20

30

40

50

H-シクロペンタ[c]ピロール-1-イル}ホルムアミド}-1-ヒドロキシ-3-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル]プロパン-1-スルホネート(37.8mg、33%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 353K) δ 11.10-11.70(m, 1H), 7.25-8.05(m, 1H), 7.00-7.20(m, 3H), 6.70-6.99(m, 1H), 6.42-6.60(m, 1H), 4.80-5.50(m, 1H), 4.35-4.79(m, 1H), 4.25-4.34(m, 1H), 4.08-4.24(m, 1H), 3.90-4.07(m, 1H), 3.79-3.89(m, 3H), 3.60-3.75(m, 1H), 2.88-3.10(m, 2H), 2.60-2.87(m, 2H), 2.05-2.30(m, 2H), 1.10-1.95(m, 11H)。

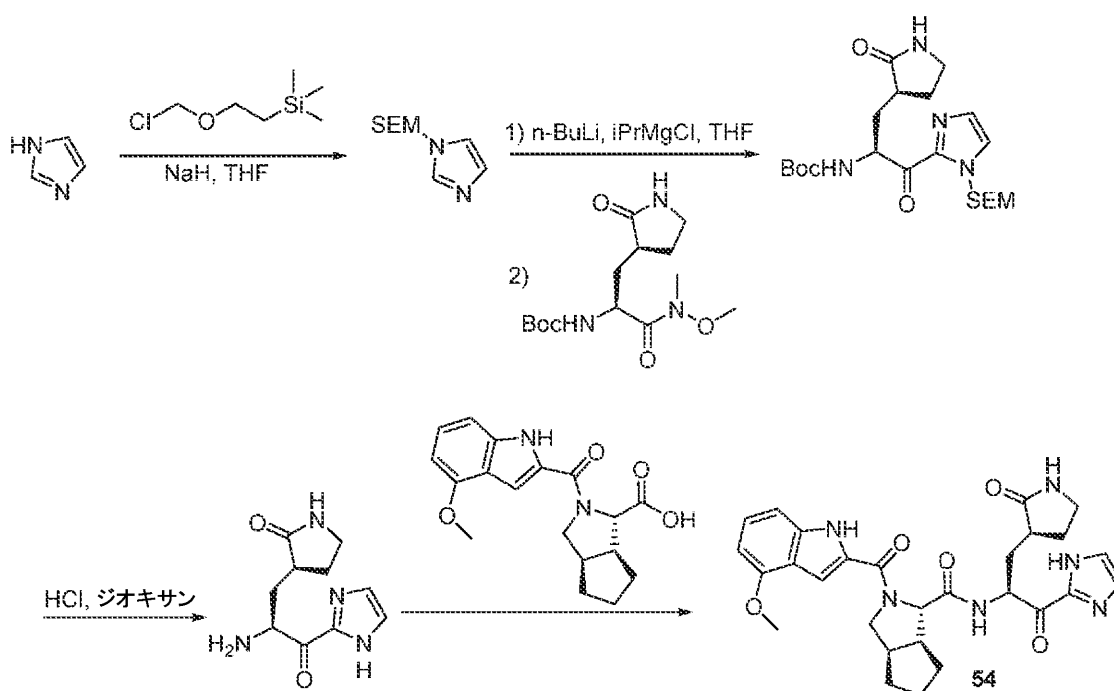
【0582】

(実施例55)

化合物54

【0583】

【化165】



【0584】

NaH(1.76g、鉱油中60%、44.1mmol、1.5当量)のTHF(160mL)中溶液に、イミダゾール(2g、29.4mmol、1.0当量)を、0℃、N₂下でゆっくりと加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、続いて[2-(クロロメトキシ)エチル]トリメチルシラン(7.4g、44.1mmol、1.5当量)0℃でゆっくりと加えた。混合物を、室温で一晩攪拌し、反応物を水(100mL)でクエンチした。溶液をEtOAc(3×60mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(150mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、EA:PE(3:7)を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}イミダゾール(4g、25%)を淡黄色油状物として得た。LC-MS(ESI, m/z): 199 [M+H]⁺。

【0585】

1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}イミダゾール(1.57g、7.93mmol、5.0当量)のTHF(10mL)中溶液に、n-ブチルリチウム(3.2mL、ヘキサン中2.5M、7.93mmol、5.0当量)を、-78℃、N₂下で加えた。この混合物を-78℃で1時間攪拌した。tert-ブチルN-[(1S)-

1- [メトキシ (メチル) カルバモイル] - 2- [(3 S) - 2-オキソピロリジン-3-イル] エチル] カルバメート (500 mg、1.59 mmol、1.0 当量) の THF (10 mL) 中溶液に、i-PrMgCl (1.6 mL、THF 中 2 M、3.18 mmol、2.0 当量) を、-15℃、N₂ 下でゆっくりと加えた。この混合物を -15℃で 20 分間攪拌し、上記溶液に -78℃で加えた。この混合物を -78℃で 3 時間攪拌し、反応物を塩化アンモニウム (2 mL) でクエンチした。溶液を EtOAc (3×15 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、メタノール：ジクロロメタン (3：97) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、tert-ブチル N- [(2 S) - 1-オキソ-3- [(3 S) - 2-オキソピロリジン-3-イル] -1- (1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} イミダゾール-2-イル) プロパン-2-イル] カルバメート (294 mg、37%) を淡黄色油状物として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 453 [M+H]⁺。

【0586】

tert-ブチル N- [(2 S) - 1-オキソ-3- [(3 S) - 2-オキソピロリジン-3-イル] -1- (1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} イミダゾール-2-イル) プロパン-2-イル] カルバメート (250 mg、0.55 mmol、1.0 当量) のジオキサン中溶液に、塩化水素 (10 mL、ジオキサン中 4 M) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮して、(3 S) - 3- [(2 S) - 2-アミノ-3- (1 H-イミダゾール-2-イル) -3-オキソプロピル] ピロリジン-2-オン (125 mg、粗) を黄色油状物として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 223 [M+H]⁺

【0587】

(3 S) - 3- [(2 S) - 2-アミノ-3- (1 H-イミダゾール-2-イル) -3-オキソプロピル] ピロリジン-2-オン (100 mg、0.45 mmol、1.0 当量) の DMF (8 mL) 中溶液に、(1 S, 3 a R, 6 a S) - 2- (4-メトキシ-1 H-インドール-2-カルボニル) -ヘキサヒドロ-1 H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボン酸 (163 mg、0.50 mmol、1.1 当量)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (407 mg、3.15 mmol、7.0 当量) 及び o- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (222 mg、0.59 mmol、1.3 当量) を加えた。混合物を 2 時間室温で攪拌し、反応物を水 (10 mL) でクエンチした。溶液を EtOAc (3×15 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、メタノール：ジクロロメタン (3：47) を用いる分取 TLC によって精製し、(1 S, 3 a R, 6 a S) - N- [(2 S) - 1- (1 H-イミダゾール-2-イル) -1-オキソ-3- [(3 S) - 2-オキソピロリジン-3-イル] プロパン-2-イル] -2- (4-メトキシ-1 H-インドール-2-カルボニル) -ヘキサヒドロ-1 H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (8.4 mg、3%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 533 [M+H]⁺。

【0588】

(実施例 56)

化合物 55

【0589】

10

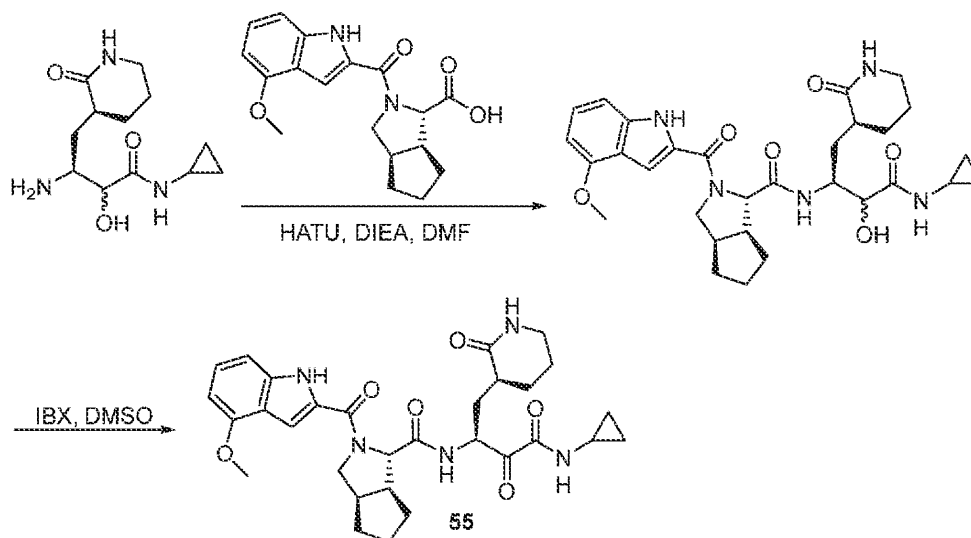
20

30

40

50

【化 166】



【0590】

(3S)-3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル]ブタンアミド (194 mg、0.760 mmol、1.0 当量) 及び (1S, 3aR, 6aS)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボン酸 (250 mg、0.760 mmol、1.0 当量) の DMF (15 mL) 中溶液に、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (405 mg、1.06 mmol、1.4 当量) 及び N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (491 mg、3.80 mmol、5.0 当量) を室温で加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、反応物を室温にて水 (30 mL) でクエンチした。混合物を EA (3×60 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (3×40 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物、TLC (移動相: MeOH:DCM=1:11; R_f=0.5、検出: UV) によって精製し、(3S)-3-{[(1S, 3aR, 6aS)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-イル]ホルムアミド}-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル]ブタンアミド (190 mg、44%) を得た。LC-MS (ESI, m/z): 566 [M+H]⁺。

【0591】

(3S)-3-{[(1S, 3aR, 6aS)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-イル]ホルムアミド}-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル]ブタンアミド (170 mg、0.301 mmol、1.0 当量) の DMSO (5 mL) 中溶液に、2-ヨードキシ安息香酸 (253 mg、0.903 mmol、3.0 当量) を攪拌しながら室温で加えた。混合物を室温で20時間攪拌した。反応物を重曹溶液 (5 mL) でクエンチした。混合物を EA (4×40 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×40 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を TLC (移動相: MeOH:DCM=1:11; R_f=0.6; 検出: UV) によって精製し、3-{[(1S, 3aR, 6aS)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-イル]ホルムアミド}-N-シクロプロピル-2-オキソ-4-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル]ブタンアミド (96.9 mg、56%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 564 [M+H]⁺。

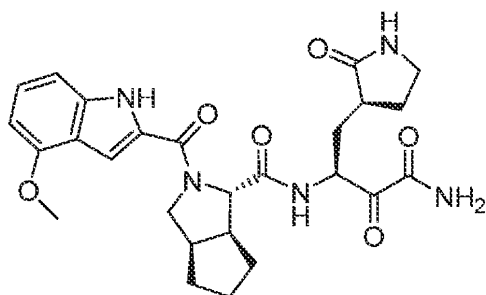
【0592】

(実施例57)

化合物56

【0593】

【化167】



10

【0594】

(1S, 3aR, 6aS) - 2 - {1 - [(ベンジルオキシ)カルボニル] - 4 - メトキシインドール - 2 - カルボニル} - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボン酸 (253mg, 0.55mmol, 1.1当量) のDMF (3mL) 中溶液に、N, N, N', N' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (283mg, 0.75mmol, 1.5当量) 及びN, N - ジイソプロピルエチルアミン (450mg, 3.48mmol, 7.0当量) を加えた。この混合物を0℃で30分間攪拌した。(3S) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタンアミド (100mg, 0.50mmol, 1.0当量) を加えた。この混合物を0℃で1時間攪拌し、反応物を水 (2mL) でクエンチした。混合物をEtOAc (3×5mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、MeOH : DCM (1 : 25) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、ベンジル 2 - [(1S, 3aR, 6aS) - 1 - {[(2S) - 1 - カルバモイル - 1 - ヒドロキシ - 3 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] プロパン - 2 - イル] カルバモイル} - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [c] ピロール - 2 - カルボニル] - 4 - メトキシインドール - 1 - カルボキシレート (105mg, 33%) を黄色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 646 [M+H]⁺。

20

30

【0595】

EtOH (2mL) 中の2 - [(1S, 3aR, 6aS) - 1 - {[(2S) - 1 - カルバモイル - 1 - ヒドロキシ - 3 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] プロパン - 2 - イル] カルバモイル} - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [c] ピロール - 2 - カルボニル] - 4 - メトキシインドール - 1 - カルボキシレート (80mg, 0.12mmol, 1.0当量) に、10%パラジウム活性炭素 (40mg) を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。得られた溶液濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、(3S) - 3 - {[(1S, 3aR, 6aS) - 2 - (4 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボニル) - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [c] ピロール - 1 - イル] ホルムアミド} - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタンアミド (60mg, 66%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 512 [M+H]⁺。

40

【0596】

(3S) - 3 - {[(1S, 3aR, 6aS) - 2 - (4 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボニル) - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [c] ピロール - 1 - イル] ホルムアミド} - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタンアミド (52mg, 0.10mmol, 1.0当量) のDMSO (2mL) 中溶液に、IBX (56.9mg, 0.20mmol, 2.0当量) を加えた。混合物で一晩攪

50

拌し、反応物を重炭酸ナトリウム溶液（2 mL）でクエンチした。溶液を EtOAc（3 × 5 mL）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取 TLC によって精製し、3- { [(1 S, 3 a R, 6 a S) - 2 - (4-メトキシ-1 H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1 H-シクロペンタ [c] ピロール-1-イル] ホルムアミド } - 2-オキソ-4- [(3 S) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ブタンアミド（1.3 mg、2%）を白色固体として得た。LC-MS（ESI, m/z）: 510 [M+H]⁺。

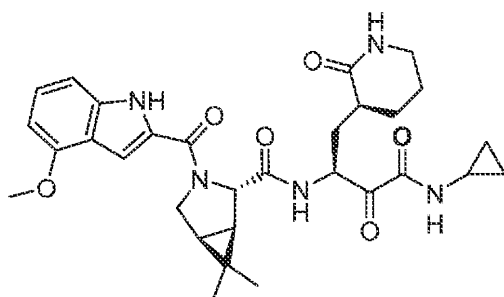
【0597】

（実施例 58）

化合物 57

【0598】

【化168】



【0599】

（1 R, 2 S, 5 S）- 3-（tert-ブトキシカルボニル）- 6, 6-ジメチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-カルボン酸（360 mg、1.41 mmol、1.0 当量）の DMF（5 mL）中溶液に、o-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（750 mg、1.97 mmol、1.4 当量）及び N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（911 mg、7.05 mmol、5.0 当量）を 0℃ で加えた。混合物を 15 分間 0℃ で撹拌した。（3 S）- 3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4- [(3 S) - 2-オキソピペリジン-3-イル] ブタンアミド（360 mg、1.41 mmol）を加えた。混合物を 1 時間室温で撹拌し、反応物を水（10 mL）でクエンチした。混合物を EA（3 × 10 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し（2 × 10 mL）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を TLC（移動相：MeOH : DCM = 1 : 11 ; R_f = 0.4、検出：UV）によって精製し、tert-ブチル（1 R, 2 S, 5 S）- 2- { [(2 S) - 1-（シクロプロピルカルバモイル）- 1-ヒドロキシ-3- [(3 S) - 2-オキソピペリジン-3-イル] プロパン-2-イル] カルバモイル } - 6, 6-ジメチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート（600 mg、85%）を得た。LC-MS（ESI, m/z）: 493 [M+H]⁺。

【0600】

tert-ブチル（1 R, 2 S, 5 S）- 2- { [(2 S) - 1-（シクロプロピルカルバモイル）- 1-ヒドロキシ-3- [(3 S) - 2-オキソピペリジン-3-イル] プロパン-2-イル] カルバモイル } - 6, 6-ジメチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート（600 mg）の DCM（3 mL）中溶液に、HCl（6 mL、Et₂O 中 2 M）を加えた。この混合物を室温で 1 時間撹拌した後、減圧下で濃縮して、（3 S）- N-シクロプロピル-3- { [(1 R, 2 S, 5 S) - 6, 6-ジメチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-イル] ホルムアミド } - 2-ヒドロキシ-4- [(3 S) - 2-オキソピペリジン-3-イル] ブタンアミド塩酸塩（粗）を得た。LC-MS（ESI, m/z）: 393 [M+H]⁺。

【0601】

4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (233 mg、1.22 mmol、1.0 当量) の DMF (10 mL) 中溶液に、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (648 mg、1.70 mmol、1.4 当量) 及び N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (786 mg、6.09 mmol、5.0 当量) を 0℃ で加えた。混合物を 15 分間 0℃ で攪拌した。(3S)-N-シクロプロピル-3-{[(1R, 2S, 5S)-6,6-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル]ホルムアミド}-2-ヒドロキシ-4-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル]ブタンアミド塩酸塩 (522 mg、1.22 mmol、1.00 当量) を加えた。混合物を 1 時間室温で攪拌し、反応物を水 (10 mL) でクエンチした。混合物を EA (3×10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×10 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を TLC (移動相: MeOH:DCM=1:11、R_f=0.3、検出:UV) によって精製し、(3S)-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-3-{[(1R, 2S, 5S)-3-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-6,6-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル]ホルムアミド}-4-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル]ブタンアミド (165 mg、32%) を得た。LC-MS (ESI, m/z): 566 [M+H]⁺。

【0602】

(3S)-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-3-{[(1R, 2S, 5S)-3-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-6,6-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル]ホルムアミド}-4-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル]ブタンアミド (150 mg、0.265 mmol、1.00 当量) の DMSO (2 mL) 中溶液に、2-ヨードキシ安息香酸 (223 mg、0.795 mmol、3.0 当量) を加えた。この混合物を室温で 8 時間攪拌し、反応物を飽和重炭酸ナトリウム (5 mL) でクエンチした。混合物を EA (3×5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×5 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を TLC (移動相: MeOH:DCM=1:11; R_f=0.5、検出:UV) によって精製し、(3S)-N-シクロプロピル-3-{[(1R, 2S, 5S)-3-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-6,6-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル]ホルムアミド}-2-オキソ-4-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル]ブタンアミド (56.4 mg、37%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 564 [M+H]⁺。

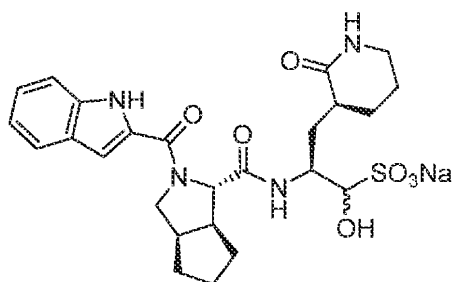
【0603】

(実施例 59)

化合物 58

【0604】

【化169】



【0605】

100 mL 容の丸底フラスコに、(1S, 3aR, 6aS)-2-(1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボン

酸 (15.6 g、52.3 mmol、1.0 当量)、メチル (2S) - 2 - アミノ - 3 - [(3S) - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル] プロパノエート (13.3 g、66.4 mmol、1.27 当量)、1 - メチル - 1H - イミダゾール (42.9 g、523 mmol、10.0 当量) 及び N, N, N', N' - テトラメチルククロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート (19.1 g、68.0 mmol、1.3 当量) を 0℃ で入れた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を水 (150 mL) でクエンチした。溶液を EA (5 × 300 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2 × 100 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン:メタノール (96:4) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、メチル (2S) - 2 - { [(1S, 3aR, 6aS) - 2 - (1H - インドール - 2 - カルボニル) - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [c] ピロール - 1 - イル] ホルムアミド } - 3 - [(3S) - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル] プロパノエート (17.5 g、64%) を黄色半固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 481 [M+H]⁺。

【0606】

250 mL 容の丸底フラスコに、メチル (2S) - 2 - { [(1S, 3aR, 6aS) - 2 - (1H - インドール - 2 - カルボニル) - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [c] ピロール - 1 - イル] ホルムアミド } - 3 - [(3S) - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル] プロパノエート (4.2 g、8.74 mmol、1.0 当量)、エタノール (40 mL)、THF (20 mL)、CaCl₂ (1.94 g、17.5 mmol、2.0 当量) 及び NaBH₄ (1.32 g、35.0 mmol、4.0 当量) を 0℃ で入れた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、その後、過剰の 1 M クエン酸/氷 (80 mL) 内に慎重に注いだ。溶液を、ジクロロメタンで抽出 (5 × 100 mL) した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2 × 50 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン:メタノール (95:5) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、(1S, 3aR, 6aS) - N - [(2S) - 1 - ヒドロキシ - 3 - [(3S) - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル] プロパン - 2 - イル] - 2 - (1H - インドール - 2 - カルボニル) - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド (3.4 g、84%) を半固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 453 [M+H]⁺。

【0607】

50 mL 容の丸底フラスコに、(1S, 3aR, 6aS) - N - [(2S) - 1 - ヒドロキシ - 3 - [(3S) - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル] プロパン - 2 - イル] - 2 - (1H - インドール - 2 - カルボニル) - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド (2 g、4.42 mmol、1.0 当量)、DMSO (40 mL)、及び IBX (3.71 g、13.3 mmol、3.0 当量) を入れた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、反応物をチオ硫酸ナトリウム (1 M、20 mL) 及び飽和重炭酸ナトリウム溶液 (20 mL) でクエンチした。溶液を EA (5 × 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2 × 50 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン:メタノール (95:5) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、(1S, 3aR, 6aS) - 2 - (1H - インドール - 2 - カルボニル) - N - [(2S) - 1 - オキソ - 3 - [(3S) - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル] プロパン - 2 - イル] - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド (1.1 g、50%) を黄色油状物として得た。LC-MS (ESI, m/z): 451 [M+H]⁺。

【0608】

40 mL 容バイアルに、(1S, 3aR, 6aS) - 2 - (1H - インドール - 2 - カルボニル) - N - [(2S) - 1 - オキソ - 3 - [(3S) - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル] プロパン - 2 - イル] - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド (300 mg、0.666 mmol、1.00 当量)、EA (20 mL

)、エチルアルコール(7.5 mL)を入れた。 H_2O (3.75 mL)中の三酸化硫黄水素化ナトリウム(92 mg、0.886 mmol、1.3当量)を加えた。混合物を50℃で1.5時間攪拌した。混合物を室温まで放冷した後、濾過した。固体を、無水エタノール(50 mL)で十分に洗浄した。濾液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、帯黄色油状物を得た。油状生成物をエチルエーテル(2×50 mL)で処理すると、ナトリウム(2S)-2-{[(1S, 3aR, 6aS)-2-(1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-イル]ホルムアミド}-1-ヒドロキシ-3-[(3S)-2-オキソピペリジン-3-イル]プロパン-1-スルホネート(206 mg、48%)が黄色がかった固体として得られた。 ^1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.42–11.53 (m, 1H), 7.40–8.20 (m, 3H), 6.70–7.38 (m, 4H), 5.23–5.58 (m, 1H), 3.62–4.89 (m, 5H), 2.59–3.21 (m, 4H), 1.29–2.32 (m, 13H)。

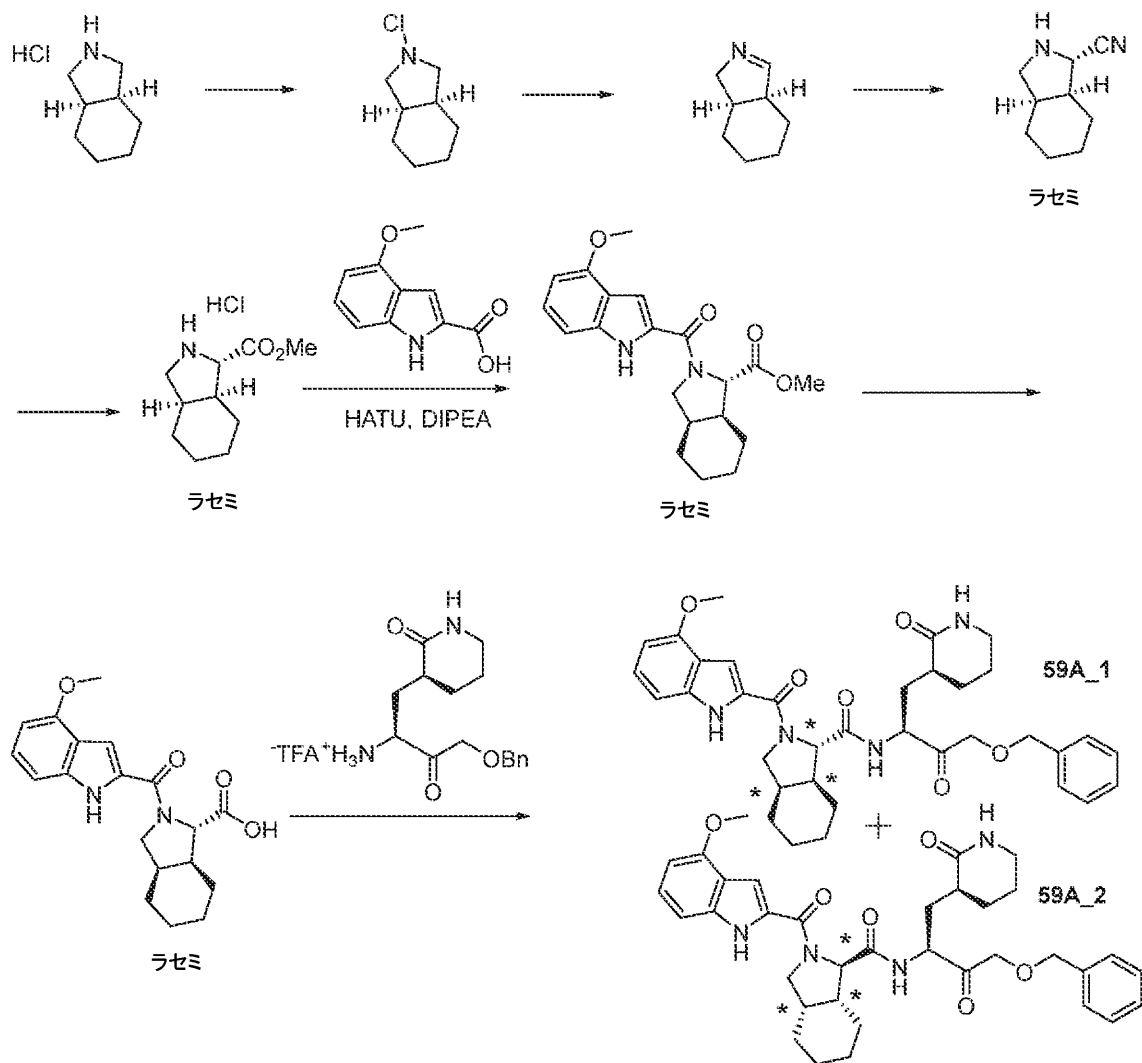
【0609】

(実施例60)

化合物59__1、59__2、59A__1及び59A__2

【0610】

【化170】



【0611】

10

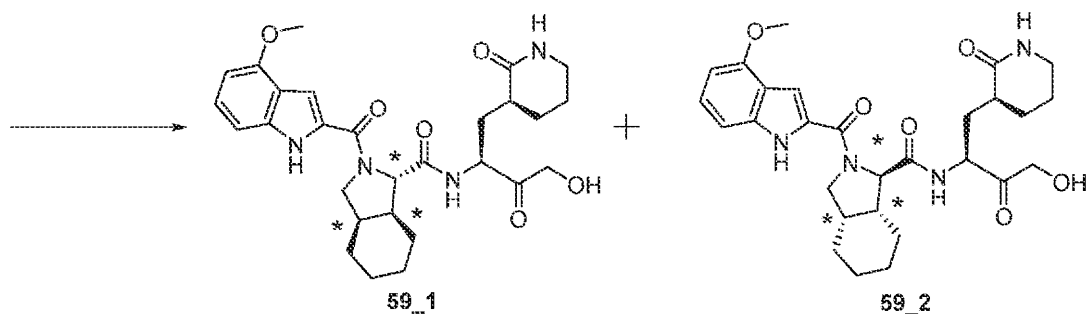
20

30

40

50

【化 1 7 1】



【0 6 1 2】

「*」で記されたキラル中心の絶対配置は暫定的に割り当てられたものである。

【0 6 1 3】

シス-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロ-1H-イソインドール塩酸塩 1 (1.62 g, 10 mmol) の MTBE (15 mL) 中攪拌スラリーに、水素化ナトリウム水溶液 (5 mL, 2 N, 10 mmol, 1 当量) を加えた。得られた二相性混合物を次亜塩素酸ナトリウムの ~10% 溶液 (13 mL, ~20 mmol, ~2 当量) で処理し、混合物を、TLC で検出される、出発物質が消費されるまで攪拌した (~15 分)。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて ~10 mL に濃縮し、(3aR, 7aS)-2-クロロオクタヒドロ-1H-イソインドールの MTBE 溶液を得て、これを更に精製することなく次工程で使用した。

【0 6 1 4】

DBU (1.5 mL, 10 mmol, 1 当量) を rel-(3aR, 7aS)-2-クロロオクタヒドロ-1H-イソインドール溶液に加え、混合物を 40 °C で 3 時間、出発物質が TLC で検出できなくなるまで攪拌した。この混合物をブラインで洗浄し、濃縮して、(3aS, 7aR)-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-イソインドールを黄色油状物として得た。この油状物を DCM (15 mL) 及びメタノール (1.6 mL, 40 mmol, 10 当量) に溶解した。得られた溶液を、0 °C で攪拌しながらトリメチルシリルシアニド (2.5 mL, 20 mmol, 2 当量) で処理した。15 分後、混合物を重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。ラセミ (1S, 3aR, 7aS)-オクタヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボニトリルを、3~7% メタノール-DCM のシリカゲルカラムクロマトグラフィによって単離すると、淡黄色油状物 (900 mg, 60%) が得られた。LC-MS (ESI, m/z): 151.15 [M+H]⁺。

【0 6 1 5】

ラセミ (1S, 3aR, 7aS)-オクタヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボニトリル (900 mg, 6 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解した。溶液を、ジオキサン中塩化水素の 4 M 溶液 (5 mL) で処理した。50 °C にて 5 時間後、混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、褐色油状物を得た。油状物をアセトン (~10 mL) に溶解し、溶液を活性炭で脱色した。濾過後、淡黄色の濾液を濃縮乾固させ、ラセミメチル rel-(1S, 3aR, 7aS)-オクタヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキシレート、HCl 塩 (980 mg, 74%) を黄色油状物として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆-D₂O), δ: 4.17 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.30 (dd, 1H), 3.03 (dd, 1H), 2.41-2.44 (m, 1H), 2.28-2.29 (m, 1H), 1.26-1.39 (m, 8H)。LC-MS (ESI, m/z): 184.1 [M+H]⁺。

【0 6 1 6】

メチル rel-(1S, 3aR, 7aS)-オクタヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキシレート、HCl 塩 (90 mg, 0.41 mmol, 1 当量) 及び 4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (86 mg, 0.45 mmol, 1.1 当量) の

DMF (2 mL) 中、0 °C の攪拌溶液に、DIPEA (0.36 mL、2.05 mmol、5 当量)、続いて HATU (202 mg、0.53 mmol、1.3 当量) を加えた。この混合物を 1 時間攪拌し、反応物を 2 M 塩酸 (1 mL) でクエンチした。混合物を EA で希釈した。得られた溶液をブライン、重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。ラセミメチルrel- (1S, 3aR, 7aS) - 2 - (4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) オクタヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキシレート (101 mg、69%) を、EA : ヘキサン (10 ~ 50 %) でのシリカゲルのカラムクロマトグラフィによって、灰白色発泡体として単離した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) , δ : 9.33 (s, 1H) , 7.24 (dd, 1H) , 7.09 (d, 1H) , 7.05 (d, 1H) , 6.53 (d, 1H) , 4.52 (d, 1H) , 4.12 (m, 1H) , 4.00 (s, 3H) , 3.90 (m, 1H) , 3.78 (s, 3H) , 2.59 (m, 1H) , 2.37 (m, 1H) , 1.76 (m, 1H) , 1.61-1.44 (m, 7H) 。 LC-MS (ESI, m/z) : 357.25 [M+H]⁺。

【0617】

ラセミメチルrel- (1S, 3aR, 7aS) - 2 - (4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) オクタヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキシレート (101 mg、0.28 mmol) のジオキサン (3 mL) 中溶液に、6 N の塩酸水溶液を加えた。この混合物を 95 °C で 4 時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、生成物を、イソプロピルアセテート (2 x) との共蒸発によって共沸させて乾燥した。得られた粗ラセミRel- (1S, 3aR, 7aS) - 2 - (4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) オクタヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボン酸を、更に精製することなく次工程で使用した。LC-MS (ESI, m/z) : 343.05 [M+H]⁺。

【0618】

tert-ブチル ((S)-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピペリジン-3-イル)ブタン-2-イル)カルバメート (75 mg、0.19 mmol) のDCM (1 mL) 中溶液を、TFA (0.2 mL) で処理した。1 時間後、溶液をDCMで希釈し、減圧下で濃縮乾固させた。得られたTFA塩を、Rel- (1S, 3aR, 7aS) - 2 - (4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) オクタヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボン酸 (~0.28 mmol) 及びDMF (2 mL) と合わせた。溶液を-25 °C に冷却し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.174 mL、1 mmol) 及びHATU (84 mg、0.22 mmol) で処理した。この混合物を 1 時間かけて 0 °C にし、反応物を 0.1 N 塩酸 (10 mL) でクエンチした。この混合物を EA 中に取り、水相を分離した。有機層を、ブライン、及び重炭酸ナトリウム水溶液を用いて続けて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶液を濃縮し、(1S, 3aR, 7aS) - N - ((S)-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピペリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) オクタヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド及び (1R, 3aS, 7aR) - N - ((S)-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピペリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) オクタヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド (50 mg、41%) のジアステレオマー混合物を、DCM 中 2 ~ 10 % メタノールでのシリカゲルのカラムクロマトグラフィによって単離した。ジアステレオマー混合物の半量 (25 mg) を、アセトニトリル中 25 ~ 95 % の 0.1 % ギ酸水溶液での分取 HPLC によって、25 分間かけて分離させた。59A__1 (最初に溶出するピーク) : 5.7 mg ; LC-MS (ESI, m/z) : 615.45 [M+H]⁺。59A__2 (2 番目に溶出するピーク) : 6.0 mg ; LC-MS (ESI, m/z) : 615.45 [M+H]⁺。

【0619】

(1S, 3aR, 7aS) - N - ((S)-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソ-1

- ((S) - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル) ブタン - 2 - イル) - 2 - (4 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) オクタヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド及び (1 R , 3 a S , 7 a R) - N - ((S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル) ブタン - 2 - イル) - 2 - (4 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) オクタヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド (25 mg , 0 . 04 mmol) の混合物のメタノール (2 mL) 中溶液を、一晩大気圧 (バルーン) にて Pd - C (20 mg) で水素付加した。触媒を濾別した後、濾液を減圧下で濃縮した。 (1 S , 3 a R , 7 a S) - N - ((S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル) ブタン - 2 - イル) - 2 - (4 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) オクタヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド及び (1 R , 3 a S , 7 a R) - N - ((S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル) ブタン - 2 - イル) - 2 - (4 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) オクタヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミドの混合物を、アセトニトリル中 25 ~ 95 % の 0 . 1 % ギ酸水溶液での分取 HPLC によって 25 分間かけて分離した。 59 _ 1 : 3 . 9 mg ; LC - MS (ESI , m / z) : 525 . 25 [M + H] ⁺ . 59 _ 2 : 4 . 1 mg ; LC - MS (ESI , m / z) : 525 . 35 [M + H] ⁺ .

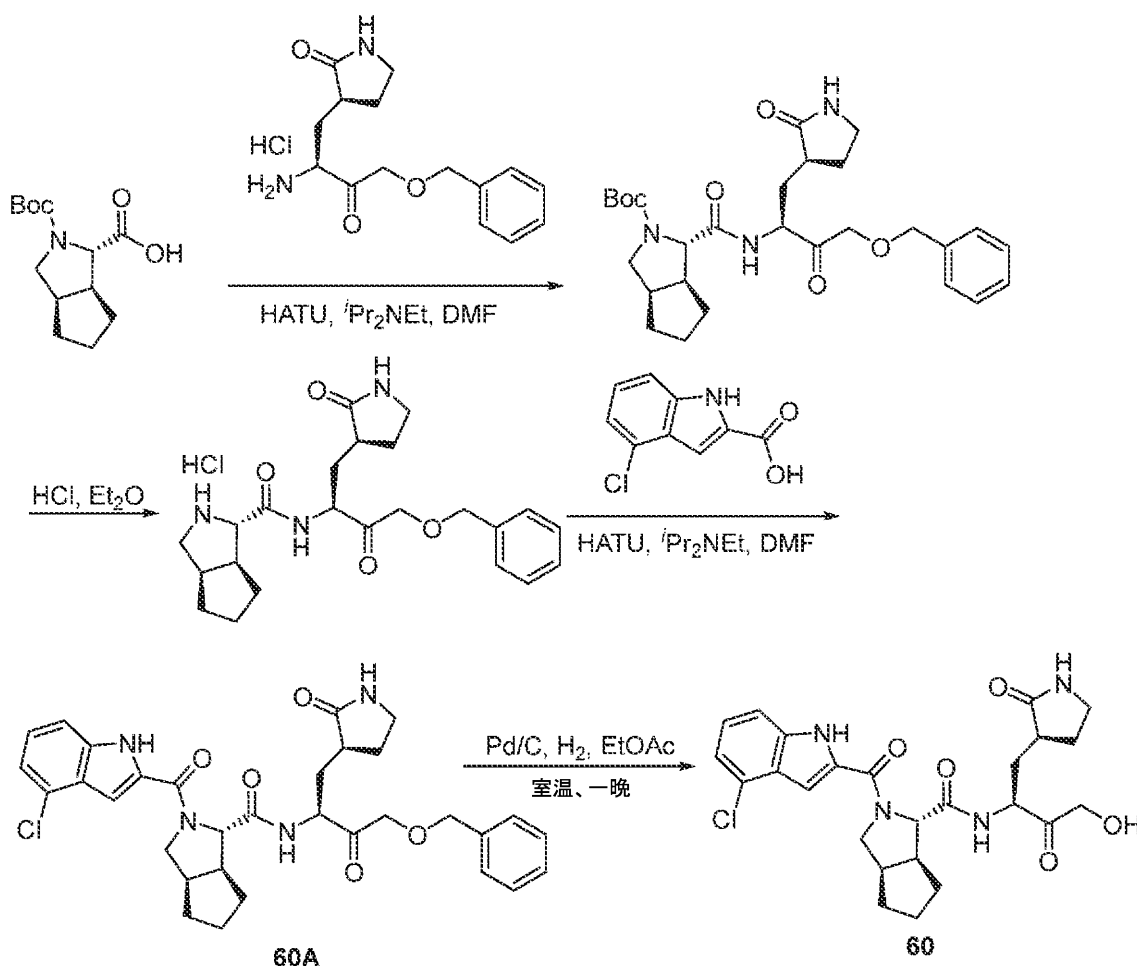
【 0 6 2 0 】

(実施例 6 1)

化合物 6 0 A 及び 6 0

【 0 6 2 1 】

【 化 1 7 2 】



【 0 6 2 2 】

(3 S) - 3 - [(2 S) - 2 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - オキソブチル

〕ピロリジン-2-オン塩酸塩（2.50 g、7.99 mmol、1.0当量）、（1S, 3aR, 6aS）-2-（tert-ブトキシカルボニル）-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボン酸（2.04 g、7.99 mmol、1.0当量）及びo-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（4.56 g、12.0 mmol、1.5当量）のDMF（50 mL）中混合物に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（3.10 g、24.0 mmol、3.0当量）を0℃で加えた。混合物を、室温で1時間攪拌し、反応物を、水（60 mL）でクエンチした。混合物をEtOAc（3×60 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し（2×60 mL）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をDCM（60 mL）で希釈し、100~200のシリカゲルメッシュ（6 g）を用いてスラリーを作製し、次いで、ジクロロメタンを除去した後にカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ（カラムサイズ6×24 cm、カラム体積：600 mL、シリカゲルサイズ（100~200メッシュ）量：330 g）によって精製し、MeOH：DCM（20分かけて0%~5%）で溶出した。回収した画分：3% MeOH：DCM画分を、純粋な画分として選択した。これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル（1S, 3aR, 6aS）-1- { [(2S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 3-オキソ-1- [(3S) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ブタン-2-イル] カルバモイル } -ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキシレート（2.2 g、50%）を黄色半固体として得た。LC-MS（ESI, m/z）：514 [M+H]⁺。

【0623】

tert-ブチル（1S, 3aR, 6aS）-1- { [(2S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 3-オキソ-1- [(3S) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ブタン-2-イル] カルバモイル } -ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキシレート（220 mg、0.428 mmol、1.0当量）の塩化水素（5 mL、Et₂O中2 M）中混合物を、室温で1時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、（1S, 3aR, 6aS）-N- [(2S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 3-オキソ-1- [(3S) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ブタン-2-イル] -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩（200 mg、粗）を黄色固体として得た。LC-MS（ESI, m/z）：414 [M+H]⁺。

【0624】

4-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸（87.0 mg、0.444 mmol、1.0当量）、o-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（254 mg、0.666 mmol、1.5当量）及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（172 mg、1.33 mmol、3.0当量）のDMF（5 mL）中混合物に、（1S, 3aR, 6aS）-N- [(2S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 3-オキソ-1- [(3S) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ブタン-2-イル] -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩（200 mg、0.444 mmol、1.0当量）を0℃で加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、反応物を水（10 mL）でクエンチした。混合物をEtOAc（3×10 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し（2×10 mL）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をTLC（移動相：MeOH：DCM=1：15；R_f=0.5、検出：UV）によって精製し、（1S, 3aR, 6aS）-N- [(2S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 3-オキソ-1- [(3S) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ブタン-2-イル] -2-（4-クロロ-1H-インドール-2-カルボニル）-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド（170 mg、60%）を黄色固体として得た。生成物（40 mg）を、分取HPLC（カラム：XBridge Shield RP18 OBDカラム、19×250 mm、10 μm；移動相A：水（0.1% TFA）、移動相B：ACN；流量：25 mL/分；勾配：10分で44%B~54%B

10

20

30

40

50

、54%B；波長：254nm；RT：8.78分）によって精製し、(1S, 3aR, 6aS) - N - [(2S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - オキソ - 1 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタン - 2 - イル] - 2 - (4 - クロロ - 1H - インドール - 2 - カルボニル) - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド (16.1mg, 41%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 591 [M+H]⁺。

【0625】

(1S, 3aR, 6aS) - N - [(2S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - オキソ - 1 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタン - 2 - イル] - 2 - (4 - クロロ - 1H - インドール - 2 - カルボニル) - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド (90.0mg, 0.152mmol, 1.0当量) の EtOAc (2mL) 中混合物に、10%パラジウム活性炭素 (80mg) を加えた。この混合物を、室温、水素下で一晩攪拌した。この混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLC (カラム：X Bridge Shield RP18 OBDカラム、19×250mm、10μm；移動相A：水 (0.1% TFA)、移動相B：ACN；流量：25mL/分；勾配：10分で25%B～42%B、42%B；波長：254nm；RT：10.12分) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS) - 2 - (4 - クロロ - 1H - インドール - 2 - カルボニル) - N - [(2S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 1 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタン - 2 - イル] - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド (20.2mg, 26%) を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.66 (s, 1H), 8.42 (bs, 1H), 7.45 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.35-4.90 (m, 3H), 3.90-4.30 (m, 3H), 3.70-3.85 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 2H), 2.60-2.89 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 1H), 1.43-2.18 (m, 10H)。LC-MS (ESI, m/z) : 501 [M+H]⁺。

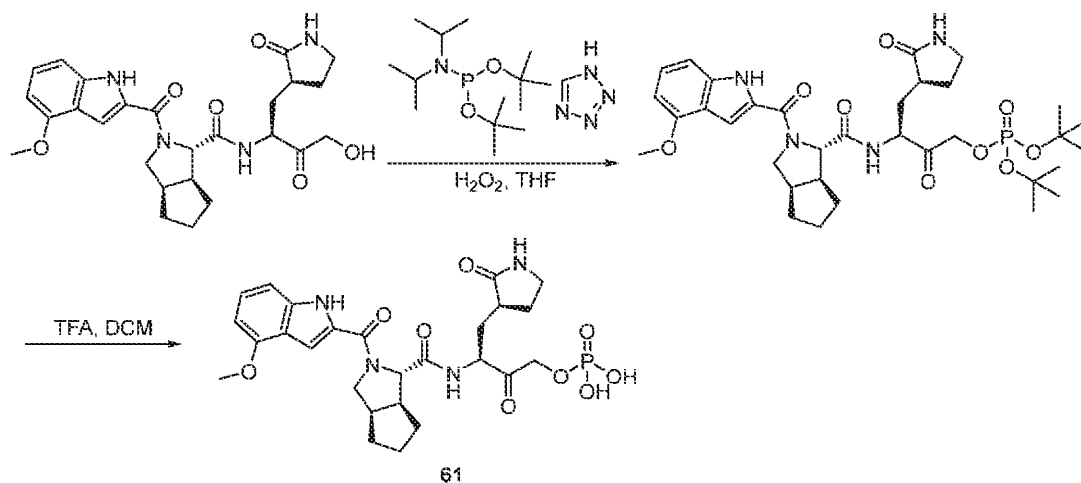
【0626】

(実施例62)

化合物61

【0627】

【化173】



【0628】

(1S, 3aR, 6aS) - N - [(2S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 1 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタン - 2 - イル] - 2 - (4 - メトキシ -

1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (300 mg、0.604 mmol、1.0 当量) の THF (3 mL) 中混合物に、テトラゾール (4.03 mL、1.81 mmol、3.0 当量、ACN 中 0.45 M) 及び [ビス (tert-ブトキシ) ホスファニル] ジイソプロピルアミン (168 mg、0.603 mmol、3.0 当量) を 0℃ で加えた。溶液を、0℃ ~ 室温で一晩攪拌した。過酸化水素 (0.6 mL、水中 30%) を 0℃ で加え、混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した。反応物を水 (10 mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2 × 10 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を TLC (移動相: MeOH: DCM = 1: 15; R_f = 0.4、検出: UV) によって精製し、(3S)-3-{[(1S, 3aR, 6aS)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-イル] ホルムアミド}-2-オキソ-4-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル] ブチルジ-tert-ブチルホスフェート (180 mg、35%) を灰白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 689 [M+H]⁺。

【0629】

(3S)-3-{[(1S, 3aR, 6aS)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-イル] ホルムアミド}-2-オキソ-4-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル] ブチルジ-tert-ブチルホスフェート (140 mg、0.203 mmol、1.0 当量) の DCM (1.5 mL) 中混合物に、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加えた。混合物を 1 時間室温で攪拌し、続いて減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: XBridge Shield RP18 OBD カラム、19 × 250 mm、10 μm; 移動相 A: 水 (0.05% TFA)、移動相 B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 10 分で 20% B ~ 30% B、30% B; 波長: 25 nm; RT (分): 7.33) によって精製し、(3S)-3-{[(1S, 3aR, 6aS)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-イル] ホルムアミド}-2-オキソ-4-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル] ブトキシホスホン酸 (52.7 mg、44%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.26 (s, 1H), 8.46 (br, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.00-7.20 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.42-4.75 (m, 4H), 3.96-4.22 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.65-3.76 (m, 1H), 2.85-3.20 (m, 2H), 2.60-2.84 (m, 2H), 2.28-2.44 (m, 1H), 1.40-2.25 (m, 10H)。LC-MS (ESI, m/z): 577 [M+H]⁺。

【0630】

(実施例 63)

化合物 62

【0631】

10

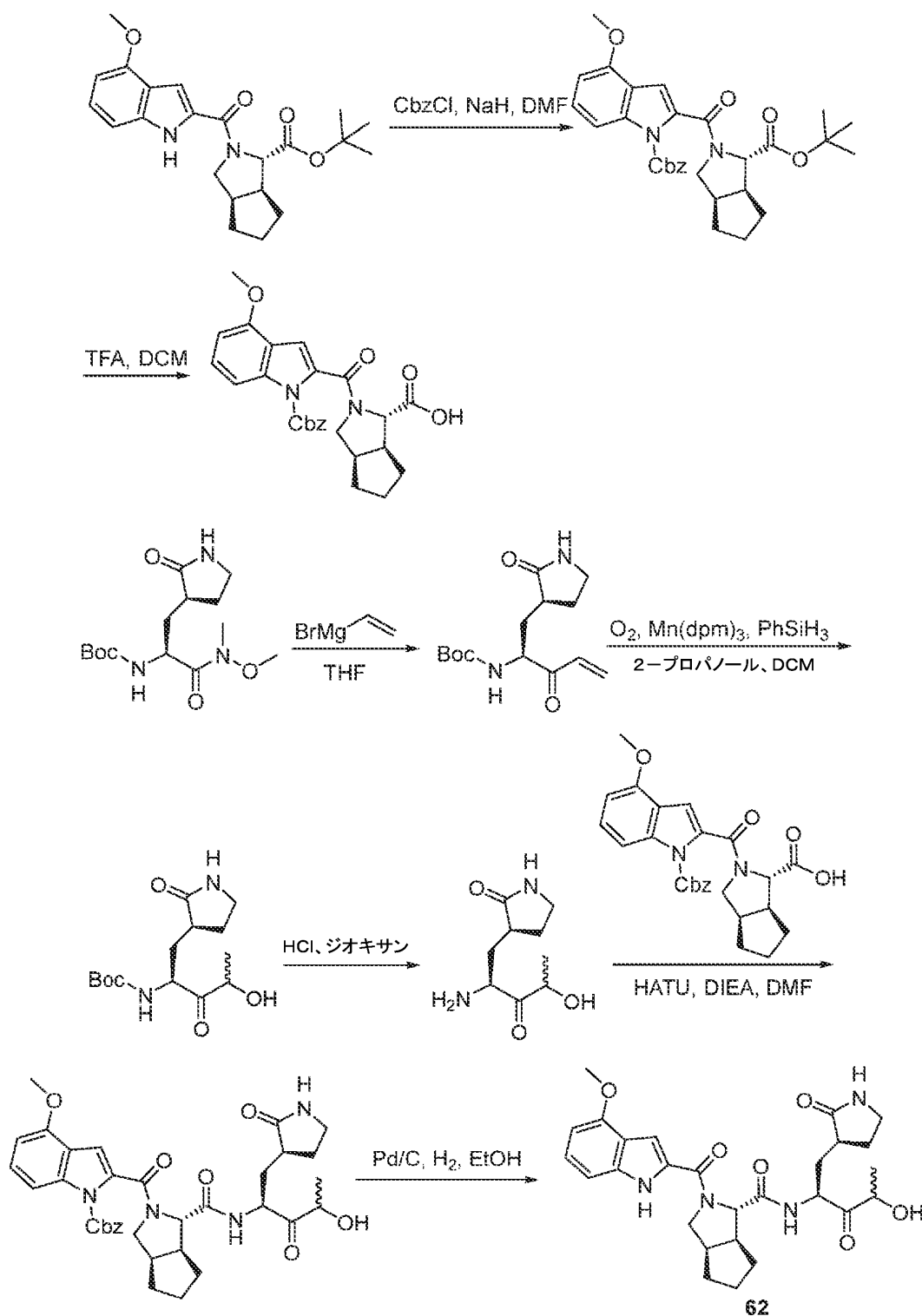
20

30

40

50

【化 1 7 4】



【0 6 3 2】

tert-ブチル (1S, 3aR, 6aS) - 2 - (4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) - ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキシレート (1.50 g, 3.90 mmol, 1.0 当量) の DMF (20 mL) 中溶液に、水素化ナトリウム (0.203 g、鉱油中 60%、5.07 mmol, 1.3 当量) を 0℃ で加えた。この混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。カルボノクロリド酸ベンジル (0.87 g, 5.07 mmol, 1.3 当量) を 0℃ で加えた。溶液 0℃ で 1 時間攪拌し、反応物を水 (10 mL) でクエンチした。得られた溶液を EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し

10

20

30

40

50

た。残留物を、 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}$ (2:3) を用いる $\text{C}18$ カラムでのクロマトグラフにかけ、ベンジル 2-[(1*S*, 3*aR*, 6*aS*)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-ヘキサヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*c*]ピロール-2-カルボニル]-4-メトキシインドール-1-カルボキシレート (200 mg、9%) を黄色油状物として得た。LC-MS (ESI, *m/z*): 519 [M+H]⁺。

【0633】

ベンジル 2-[(1*S*, 3*aR*, 6*aS*)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-ヘキサヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*c*]ピロール-2-カルボニル]-4-メトキシインドール-1-カルボキシレート (200 mg、0.386 mmol、1.0 当量) の DCM (1 mL) 中溶液に、TFA (3 mL) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、続いて減圧下で濃縮して、(1*S*, 3*aR*, 6*aS*)-2-{1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-4-メトキシインドール-2-カルボニル}-ヘキサヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*c*]ピロール-1-カルボン酸 (150 mg、61%) を灰白色固体として得た。LC-MS (ESI, *m/z*): 463 [M+H]⁺。

【0634】

tert-ブチル N-[(1*S*)-1-[メトキシ(メチル)カルバモイル]-2-[(3*S*)-2-オキソピロリジン-3-イル]エチル]カルバメート (1.8 g、5.7 mmol、1.0 当量) の THF (18 mL) 中溶液に、ブromo (エテニル) マグネシウム (40 mL、THF 中 1 M、40 mmol、7.0 当量) を、0°C、 N_2 下でゆっくりと加えた。この混合物を 2 時間攪拌した後、塩酸 (40 mL、2 M) に 0°C でゆっくりと注いだ。得られた溶液を EtOAc (3×20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、MeOH:DCM (1:25) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、tert-ブチル N-[(2*S*)-3-オキソ-1-[(3*S*)-2-オキソピロリジン-3-イル]ペンタ-4-エン-2-イル]カルバメート (1 g、56%) を黄色油状物として得た。LC-MS (ESI, *m/z*): 283 [M+H]⁺。

【0635】

tert-ブチル N-[(2*S*)-3-オキソ-1-[(3*S*)-2-オキソピロリジン-3-イル]ペンタ-4-エン-2-イル]カルバメート (800 mg、2.83 mmol、1.0 当量) の DCM (8 mL) 及び 2-プロパノール (8 mL) 中溶液に、トリス (2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5-ヘプタンジオナト) マンガン (III) (34.3 mg、0.057 mmol、0.02 当量) を加えた。フェニルシラン (2.15 g、19.8 mmol、7.0 当量) を、0°C、酸素雰囲気下で加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、反応物を飽和チオ硫酸ナトリウム (5 mL) でクエンチした。得られた溶液を EtOAc (3×20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、MeOH:DCM (1:24) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、tert-ブチル N-[(2*S*)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3*S*)-2-オキソピロリジン-3-イル]ペンタン-2-イル]カルバメート (270 mg、27%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, *m/z*): 301 [M+H]⁺。

【0636】

tert-ブチル N-[(2*S*)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3*S*)-2-オキソピロリジン-3-イル]ペンタン-2-イル]カルバメート (100 mg、0.33 mmol、1.0 当量) の塩酸 (1 mL、ジオキサン中 4 M) 中溶液を、室温で 2 時間攪拌し、続いて減圧下で濃縮して、(3*S*)-3-[(2*S*)-2-アミノ-4-ヒドロキシ-3-オキソペンチル]ピロリジン-2-オン (70 mg、73%) を灰白色固体として得た。LC-MS (ESI, *m/z*): 201 [M+H]⁺。

【0637】

(1*S*, 3*aR*, 6*aS*)-2-{1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-4-メトキシインドール-2-カルボニル}-ヘキサヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*c*]ピロール

10

20

30

40

50

−1−カルボン酸（178mg、0.385mmol、1.1当量）のDMF（3mL）中溶液に、N,N,N',N'−テトラメチル−O−（7−アザベンゾトリアゾール−1−イル）ウロニウムヘキサフルオロホスフェート（199mg、0.525mmol、1.5当量）及びN,N−ジイソプロピルエチルアミン（316mg、2.45mmol、7.0当量）を加えた。この混合物を0℃で30分間攪拌し、(3S)−3−[(2S)−2−アミノ−4−ヒドロキシ−3−オキソペンチル]ピロリジン−2−オン（70mg、0.35mmol、1.0当量）を加えた。この混合物を0℃で1時間攪拌し、反応物を水（2mL）でクエンチした。混合物をEtOAc（3×3mL）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、MeOH:DCM（1:24）を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、ベンジル2−((1S,3aR,6aS)−1−((4−ヒドロキシ−3−オキソ−1−((S)−2−オキソピロリジン−3−イル)ペンタン−2−イル)カルバモイル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール−2−カルボニル)−4−メトキシ−1H−インドール−1−カルボキシレート（100mg、30%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI, m/z）: 645 [M+H]⁺。

【0638】

ベンジル2−((1S,3aR,6aS)−1−((4−ヒドロキシ−3−オキソ−1−((S)−2−オキソピロリジン−3−イル)ペンタン−2−イル)カルバモイル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール−2−カルボニル)−4−メトキシ−1H−インドール−1−カルボキシレート（80mg、0.14mmol、1.0当量）のEtOH（3mL）中溶液に、10%パラジウム活性炭素（40mg）を加えた。この混合物を、室温、水素（3気圧）下で4時間攪拌した。得られた溶液を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取HPLC（カラム: XBridge Shield RP18 OBDカラム、19×250mm、10μm；水（0.1%TFA）、移動相B:ACN；流量: 25mL/分；勾配: 10分で25B〜40B；254nm；RT1（分）: 9.38）によって精製し、(1S,3aR,6aS)−N−(4−ヒドロキシ−3−オキソ−1−((S)−2−オキソピロリジン−3−イル)ペンタン−2−イル)−2−(4−メトキシ−1H−インドール−2−カルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール−1−カルボキサミド（8mg、12%）を白色固体として得た。LCMS（ESI, m/z）: 511 [M+H]⁺。

【0639】

（実施例64）

化合物63

【0640】

10

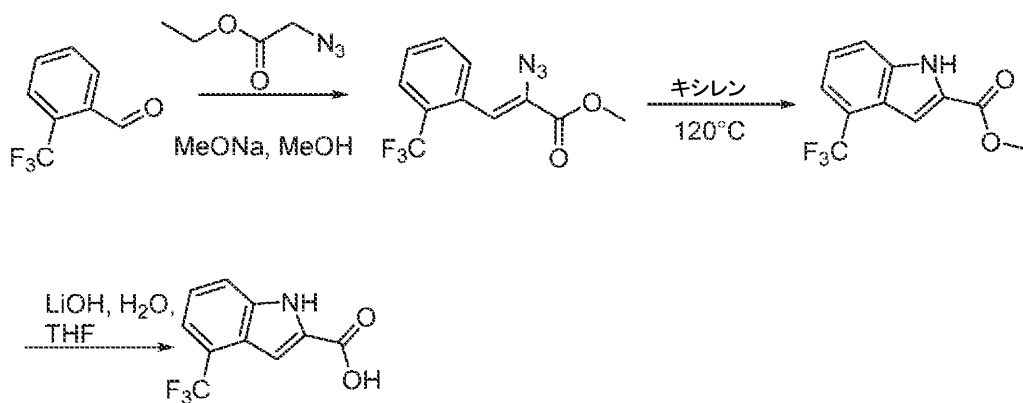
20

30

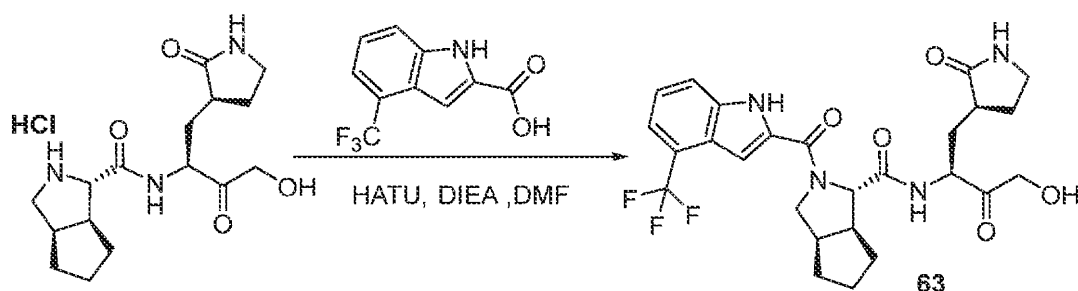
40

50

【化 175】



10



20

【0641】

ナトリウムメタノレート（8.27 g、46.0 mmol、4.0当量）のメタノール（20 mL）中攪拌混合物に、2-（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（2.00 g、11.5 mmol、1.0当量）及びエチル 2-アジドアセテート（5.93 g、46.0 mmol、4.0当量）のメタノール（20 mL）中混合物を、 -10°C で1.5時間加えた。この混合物を -10°C で1.5時間攪拌し、反応物を、 0°C の水／氷（50 mL）でクエンチした。混合物をEA（ $3 \times 200\text{ mL}$ ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し（ $2 \times 80\text{ mL}$ ）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、PE：EA（12：1）で溶出して、メチル 2-アジド-3-〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕プロパー 2-エノエート（1.17 g、37%）を黄色固体として得た。

30

【0642】

メチル（2Z）-2-アジド-3-〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕プロパー 2-エノエート（1.00 g、3.68 mmol、1.0当量）のキシレン（20 mL）中溶液を、 120°C で2時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、PE：EA（12：1）で溶出して、メチル 4-（トリフルオロメチル）-1H-インドール-2-カルボキシレート（840 mg、88%）を黄色固体として得た。LC-MS（ESI, m/z）：242 [M-H]⁻。

【0643】

メチル 4-（トリフルオロメチル）-1H-インドール-2-カルボキシレート（400 mg、1.64 mmol、1.0当量）のテトラヒドロフラン（5 mL）中攪拌混合物に、水（5 mL）中水素化リチウム（197 mg、8.22 mmol、5.0当量）を室温で滴下して加えた。混合物を室温で4時間攪拌し、次いで、水（20 mL）で希釈した。混合物をEA（30 mL）で抽出した。水層を塩酸（2 M）でpH=3に酸性化した。混合物をEA（ $3 \times 50\text{ mL}$ ）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（ $2 \times 30\text{ mL}$ ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4-（トリフルオロメチル）-1H-インドール-2-カルボン酸（300 mg、77%）を黄色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 13.33（s, 1H），12.38（s, 1H），7.73-7.77（m, 1H），7.39-7.50（m, 2

40

50

H), 7.09–7.12 (m, 1H)。LC-MS (ESI, m/z): 228 [M-H]⁻。

【0644】

4-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-2-カルボン酸 (91.0 mg、0.397 mmol、1.2 当量) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (128 mg、0.990 mmol、3.0 当量) の DMF (8 mL) 中攪拌混合物に、o-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (164 mg、0.430 mmol、1.3 当量) を何回かに分けて 0℃ で加えた。混合物を 10 分間 0℃ で攪拌した。(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩 (119 mg、0.331 mmol、1.0 当量) を加えた。混合物を 1 時間室温で攪拌し、反応物を室温にて水 (20 mL) でクエンチした。混合物を EA (3×50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×40 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取 TLC (ジクロロメタン:メタノール、12:1) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-2-カルボニル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (80 mg) を黄色固体として得た。粗生成物 (80 mg) を、以下の条件で、分取 HPLC によって精製し (カラム: XBridge Prep Phenyl OBD カラム、19×250 mm、5 µm; 移動相 A: 水 (0.05% TFA)、移動相 B: ACN; 流量: 2.5 mL/分; 勾配: 10 分で 35% B~45% B、45% B; 波長: 254 nm; RT1 (分): 8.13、9.10)、(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-2-カルボニル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (29.0 mg、16%) を白色固体として得た。¹H NMR (353 K, 400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.87 (s, 1H), 8.39–8.41 (m, 1H), 7.76–7.79 (m, 1H), 7.32–7.45 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 4.43–4.75 (m, 3H), 4.11–4.27 (m, 3H), 3.71–3.74 (m, 1H), 3.07–3.18 (m, 2H), 2.66–2.81 (m, 2H), 2.21–2.41 (m, 1H), 1.91–2.21 (m, 3H), 1.82–1.90 (m, 1H), 1.58–1.81 (m, 5H), 1.45–1.57 (m, 1H)。LC-MS (ESI, m/z): 535 [M+H]⁺。

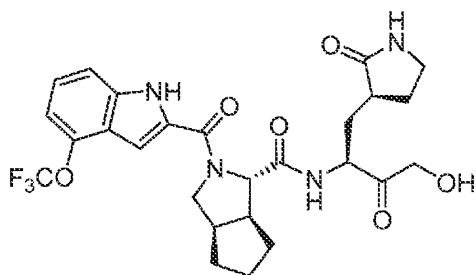
【0645】

(実施例 65)

化合物 64

【0646】

【化176】



【0647】

4-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸 (89.0 mg、

0.361 mmol、1.0当量)、*o*-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-*N,N,N',N'*-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(206 mg、0.541 mmol、1.5当量)及び*N*-エチル-*N*-イソプロピルプロパン-2-アミン(140 mg、1.08 mmol、3.0当量)のDMF(3.00 mL)中混合物に、(1*S*, 3*aR*, 6*aS*)-*N*-[(2*S*)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3*S*)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩(130 mg、0.361 mmol、1.0当量)を0℃で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を水(5 mL)でクエンチした。混合物をEtOAc(3×5 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×5 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をTLC(移動相: MeOH: DCM=1:14; *R*_f=0.4、検出: UV)によって精製し、粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLC(カラム: XBridge Shield RP18 OBDカラム、19×250 mm、10 μm; 移動相A: 水(0.1% TFA)、移動相B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 7分で40%B~67%B、67%B; 波長: 254 nm; RT: 5.12分)によって精製し、(1*S*, 3*aR*, 6*aS*)-*N*-[(2*S*)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3*S*)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-2-[4-(トリフルオロメトキシ)-1*H*-インドール-2-カルボニル]-ヘキサヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*c*]ピロール-1-カルボキサミド(42.7 mg、21%)を白色固体として得た。¹H NMR(353 K, 400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.74 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.40–7.50 (m, 1H), 7.15–7.39 (m, 2H), 6.75–7.05 (m, 2H), 4.34–5.00 (m, 3H), 3.82–4.33 (m, 3H), 3.55–3.81 (m, 1H), 3.10–3.20 (m, 2H), 2.60–2.89 (m, 2H), 2.23–2.45 (m, 1H), 1.42–2.29 (m, 10H)。LC-MS(ESI, *m/z*): 551 [M+H]⁺。

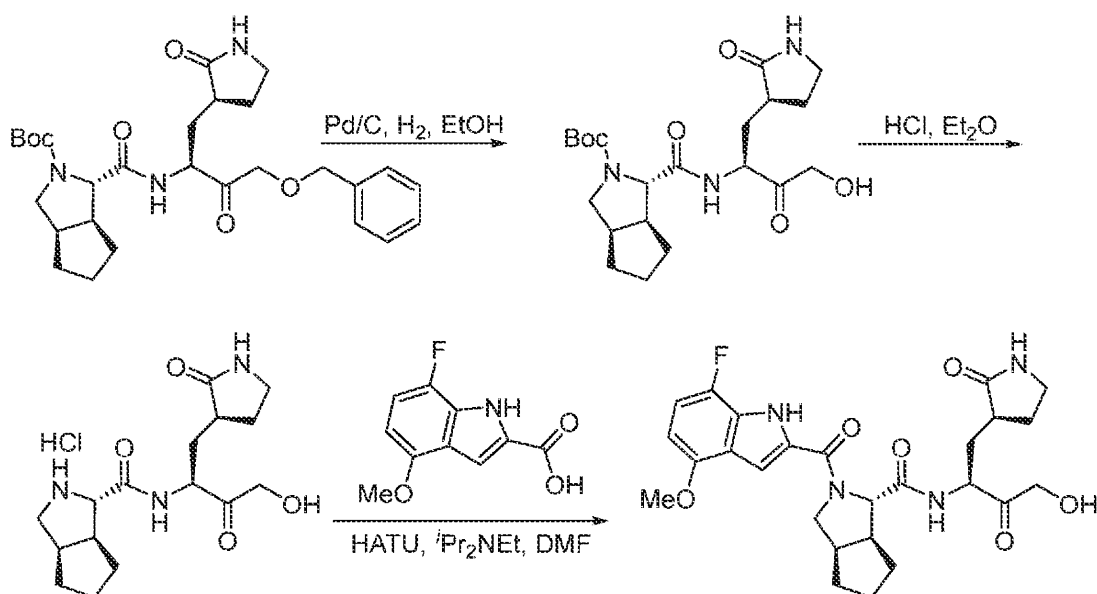
【0648】

(実施例66)

化合物65

【0649】

【化177】



【0650】

tert-ブチル(1*S*, 3*aR*, 6*aS*)-1-{[(2*S*)-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソ-1-[(3*S*)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イ

ル] カルバモイル} -ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキシレート (2.00 g、3.89 mmol、1.0 当量) のエタノール (30 mL) 中混合物に、10%パラジウム活性炭素 (2 g) を加えた。この混合物を、室温、水素雰囲気下で一晩攪拌した。混合物を、セライトパッドに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、tert-ブチル (1S, 3aR, 6aS) -1- { [(2S) -4-ヒドロキシ-3-オキソ-1- [(3S) -2-オキソピロリジン-3-イル] ブタン-2-イル] カルバモイル} -ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキシレート (1.68 g、92%) を灰白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 424 [M+H]⁺。

【0651】

tert-ブチル (1S, 3aR, 6aS) -1- { [(2S) -4-ヒドロキシ-3-オキソ-1- [(3S) -2-オキソピロリジン-3-イル] ブタン-2-イル] カルバモイル} -ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキシレート (1.68 g、3.97 mmol、1.0 当量) の塩化水素 (20 mL、Et₂O 中 2 M) 中混合物を、室温で1時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、(1S, 3aR, 6aS) -N- [(2S) -4-ヒドロキシ-3-オキソ-1- [(3S) -2-オキソピロリジン-3-イル] ブタン-2-イル] -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩 (1.2 g、粗) を灰白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 324 [M+H]⁺。

【0652】

7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (70.0 mg、0.333 mmol、1.0 当量)、o- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (190 mg、0.500 mmol、1.5 当量) 及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (129 mg、0.999 mmol、3.0 当量) のDMF (3 mL) 中混合物に、(1S, 3aR, 6aS) -N- [(2S) -4-ヒドロキシ-3-オキソ-1- [(3S) -2-オキソピロリジン-3-イル] ブタン-2-イル] -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩 (120 mg、0.333 mmol、1.0 当量) を0℃で加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、反応物を水 (5 mL) でクエンチした。混合物をEtOAc (3×5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×5 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をTLC (移動相: MeOH: DCM=1:14; R_f=0.4、検出: UV) によって精製し、粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLC (カラム: X Bridge Shield RP18 OBDカラム、19×250 mm、10 µm; 移動相A: 水 (0.1% TFA)、移動相B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 7分で27% B~50% B、50% B; 波長: 254 nm; RT: 6分) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS) -2- (7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) -N- [(2S) -4-ヒドロキシ-3-オキソ-1- [(3S) -2-オキソピロリジン-3-イル] ブタン-2-イル] -ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (37.7 mg、21%) を白色固体として得た。¹H NMR (353 K, 400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.61 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.75-7.05 (m, 2H), 6.30-6.50 (m, 1H), 4.55-4.95 (m, 2H), 4.40-4.54 (m, 1H), 4.12-4.30 (m, 2H), 3.93-4.10 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.60-3.75 (m, 1H), 3.05-3.25 (m, 2H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.22-2.45 (m, 1H), 1.45-2.06 (m, 10H)。LC-MS (ESI, m/z) : 515 [M+H]⁺。

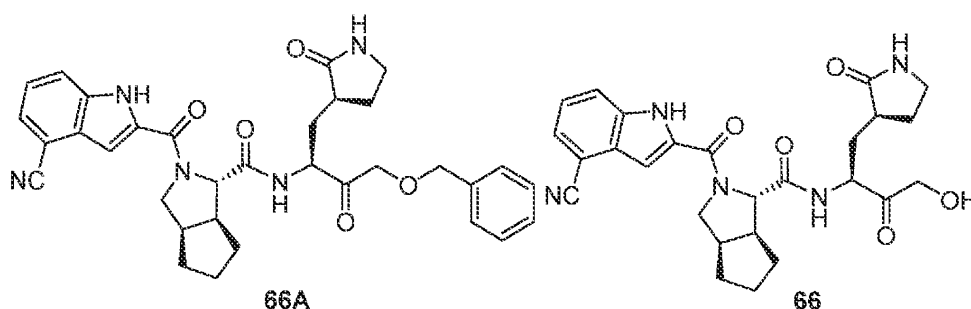
【0653】

(実施例67)

化合物66A及び化合物66

【0654】

【化178】



10

【0655】

4-シアノ-1H-インドール-2-カルボン酸 (82.6 mg、0.444 mmol、1.0 当量) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (172 mg、1.33 mmol、3.0 当量) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中搅拌混合物に、O-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (253 mg、0.660 mmol、1.5 当量) を何回かに分けて 0℃ で加えた。この混合物を 10℃ で 10 分間搅拌した後、(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩 (200 mg、0.444 mmol、1.0 当量) を加えた。混合物を 1 時間室温で搅拌し、反応物を水 (20 mL) でクエンチした。混合物を EA (3×40 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (3×30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取 TLC (ジクロロメタン：メタノール、1：1) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-N-[4-(ベンジルオキシ)-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-2-(4-シアノ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (80 mg) を黄色固体として得た。粗生成物 (30 mg) を、以下の条件で、分取 HPLC によって精製し (カラム：X Bridge Shield RP18 OBD カラム、19×250 mm、10 μm；移動相 A：水 (0.1% TFA)、移動相 B：ACN；流量：25 mL/分；勾配：10 分で 35% B～58% B、58% B；波長：254 nm；RT1 (分)：8.55)、(1S, 3aR, 6aS)-N-[4-(ベンジルオキシ)-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-2-(4-シアノ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (7 mg) を白色固体として得た。¹H-NMR (353 K, 400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.79–7.82 (m, 1H), 7.55–7.58 (m, 1H), 7.19–7.44 (m, 7H), 7.00 (s, 1H), 3.91–4.84 (m, 7H), 3.60–3.86 (m, 1H), 3.07–3.25 (m, 2H), 2.71–2.86 (m, 1H), 2.58–2.70 (m, 1H), 2.17–2.38 (m, 1H), 1.48–2.01 (m, 10H)。LC-MS (ESI, m/z)：582 [M+H]⁺。

20

30

40

【0656】

(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-2-(4-シアノ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (30.0 mg、0.052 mmol、1.0 当量) の EA (10 mL) 中搅拌混合物に、10% パラジウム活性炭素 (30.0 mg) を室温で加えた。この混合物を、室温、水素下で 2 日間搅拌した。この混合物を濾過し、濾過ケーキ

50

をEA (3×20 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物 (30 mg) を、以下の条件で、分取HPLCによって精製し (カラム: XBridge Shield RP18 OBDカラム、19×250 mm、10 μm; 移動相A: 水 (0.1% TFA)、移動相B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 7分で23% B~48% B、48% B; 波長: 254 nm; RT1 (分): 6.63)、(1S, 3aR, 6aS)-2-(4-シアノ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (1.9 mg、7%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 492 [M+H]⁺。

【0657】

化合物66の代替合成:

4-シアノ-1H-インドール-2-カルボン酸 (52.5 mg、0.282 mmol、1.2当量) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (91.1 mg、0.705 mmol、3.0当量) のN, N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 中攪拌混合物に、O-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (134 mg、0.352 mmol、1.5当量) を何回かに分けて0℃で加えた。この混合物を0℃で10分間攪拌した後、(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (76.0 mg、0.235 mmol、1.00当量) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を、室温で、水 (15 mL) を用いてクエンチした。混合物をEA (3×100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (3×50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取TLCジクロロメタン: メタノール、12:1) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-2-(4-シアノ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (50 mg) を黄色油状物として得た。粗生成物 (50 mg) を、以下の条件で、分取HPLCによって精製し (カラム: XBridge Prep Phenyl OBDカラム、19×250 mm、5 μm; 移動相A: 水 (0.05% TFA)、移動相B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 10分で28% B~38% B、38% B; 波長: 254 nm; RT1 (分): 7.42、8.52)、(1S, 3aR, 6aS)-2-(4-シアノ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (5.5 mg、4%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 492 [M+H]⁺。

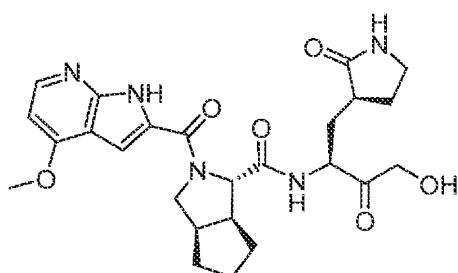
【0658】

(実施例68)

化合物67

【0659】

【化179】



【0660】

4-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸(70.0mg、0.361mmol、1.0当量)、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(165mg、0.433mmol、1.2当量)及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(140mg、1.08mmol、3.0当量)のDMF(3mL)中混合物に、(1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩(130mg、0.361mmol、1.0当量)を0℃で加えた。混合物を室温で1時間撹拌した。この混合物を、CH₃CN：水(0.05%TFA)を用いてC18カラムによって精製し、画分を減圧下で濃縮して、粗生成物(100mg)を得た。粗生成物をTLC(移動相：MeOH：DCM=1：11；R_f=0.3、検出：UV)によって精製し、粗生成物(40mg)を得た。粗生成物を、分取HPLC(カラム：XBridge Shield RP18 OBDカラム、19×250mm、10µm；移動相A：水(0.1%TFA)、移動相B：ACN；流量：25mL/分；勾配：7分で13%B~35%B、35%B；波長：254nm；RT：5.23分)によって精製し、(1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-2-{4-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボニル}-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(17.0mg、9%)を白色固体として得た。¹H NMR(353K, 400MHz, DMSO-d₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.38 (br, 1H), 8.22 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.67 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.38-5.00 (m, 3H), 4.10-4.35 (m, 2H), 3.86-4.09 (m, 4H), 3.60-3.75 (m, 1H), 2.82-3.05 (m, 2H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 1H), 1.45-2.20 (m, 10H)。LC-MS(ESI, m/z)：498 [M+H]⁺。

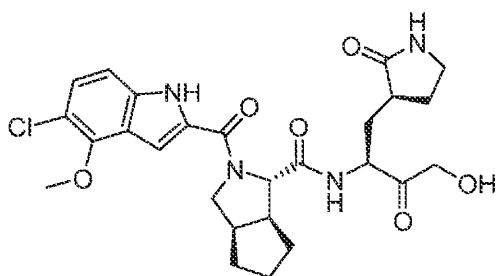
【0661】

(実施例69)

化合物68

【0662】

【化180】



【0663】

40mL容バイアルに、MeOH(10mL)中のナトリウムメトキシド(8.45mL、メタノール中30%、46.9mmol、4.0当量)を入れた。MeOH(4mL)中の3-クロロ-2-メトキシベンズアルデヒド(2g、11.7mmol、1.0当量)及びアジド(メトキシ)メタノン(4.74g、46.9mmol、4.0当量)を、-10℃で1.5時間かけて滴下して加えた。この混合物を-10℃で1.5時間撹拌した。混合物を氷水(30mL)内に注いだ。得られた溶液をEA(3×30mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×30mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、EA：PE(5：95)を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、メチル2-アジド-3-(3-クロロ-2-メ

トキシフェニル) アクリレート (1.37 g、41%) を黄色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 268 [M+H]⁺。

【0664】

250 mL 容の丸底フラスコに、メチル 2-アジド-3-(3-クロロ-2-メトキシフェニル) アクリレート (1.27 g、4.74 mmol、1.0 当量) 及びキシレン (127 mL) を入れた。混合物を、140°C、N₂ 下で 1 時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、EA:PE (10:90) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、メチル 5-クロロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート (770 mg、66%) を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.23 (s, 1H), 7.31-7.32 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.89 (s, 3H)。LC-MS (ESI, m/z): 240 [M+H]⁺。

10

【0665】

40 mL 容バイアルに、メチル 5-クロロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート (770 mg、3.21 mmol、1.0 当量)、LiOH (385 mg、16.1 mmol、5.0 当量)、THF (8 mL)、及び H₂O (2 mL) を入れた。溶液を、60°C で一晩攪拌した。溶液の pH 値を濃塩酸 (1 mol/L) で 5 に調整した。得られた溶液をジクロロメタン (3×20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、5-クロロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (350 mg、47%) を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.16 (s, 1H), 12.06 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 1H), 4.06 (s, 3H)。LC-MS (ESI, m/z): 226 [M+H]⁺。

20

【0666】

40 mL 容バイアルに、5-クロロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (80 mg、0.355 mmol、1.0 当量)、HATU (202 mg、0.532 mmol、1.5 当量)、DIEA (137 mg、1.06 mmol、3.0 当量) 及び DMF (5 mL) を入れた。混合物を 30 分間 0°C で攪拌した。(1S, 3aR, 6aS)-N-((S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩 (102 mg、0.284 mmol、0.8 当量) を加えた。混合物を 0°C で 1 時間攪拌した。反応物を水 (10 mL) でクエンチした。得られた溶液を EA (3×20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を TLC によって精製し、粗生成物 (60 mg) を得た。粗生成物を、以下の勾配条件で、分取 HPLC によって精製し: カラム: XBridge Shield RP18 OBD カラム、19×250 mm、10 μm; 移動相 A: 水 (0.1% TFA)、移動相 B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 10 分で 30% B ~ 43% B; 波長: 254 nm; RT1 (分): 8.72、(1S, 3aR, 6aS)-2-((5-クロロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-((S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (11.6 mg、6%) を白色固体として得た。¹H NMR (353 K, 400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.56 (s, 1H), 8.40 (br, 1H), 7.25-7.40 (m, 1H), 7.10-7.25 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 4.46-4.75 (m, 3H), 4.15-4.22 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.60-3.85 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 2H), 2.71-2.85 (m, 1H), 2.55-2.70 (m, 1H), 2.20-2.40 (m, 1H), 1.40-2.10 (m, 10H)。LC-MS (ESI, m/z): 531 [M+H]⁺。

30

40

50

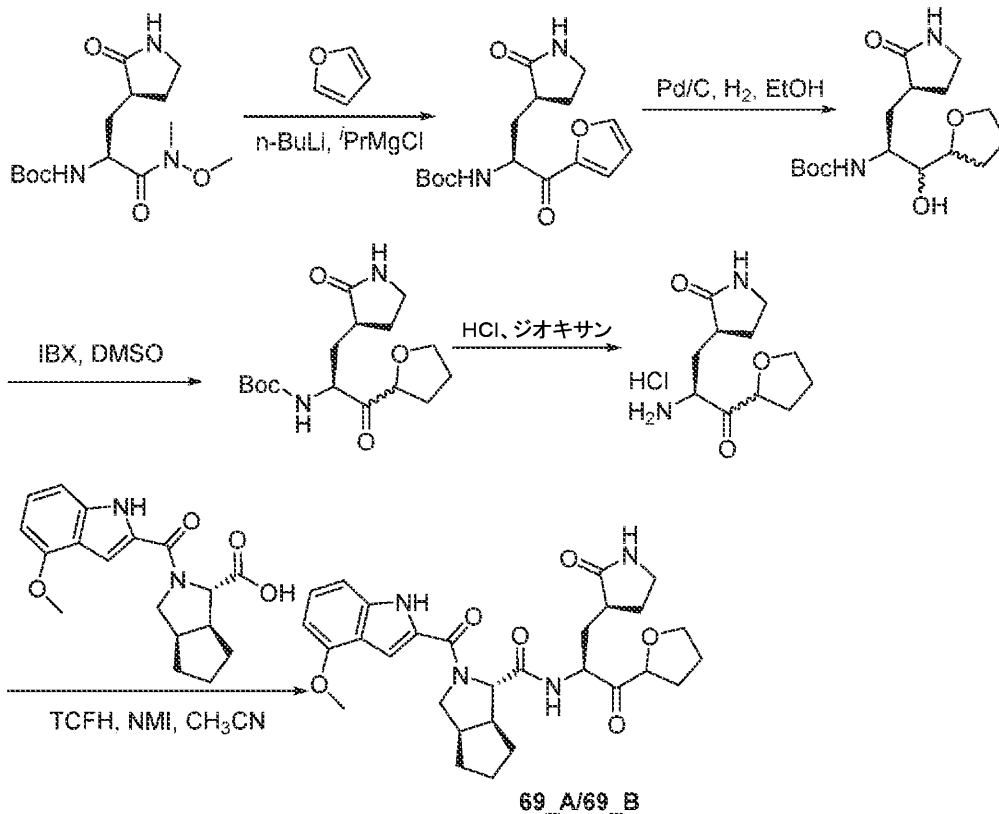
【0667】

(実施例70)

化合物69

【0668】

【化181】



【0669】

フラン (648 mg、9.51 mmol、6.0 当量) の THF (5 mL) 中溶液に、*n*-ブチルリチウム (4.2 mL、10.5 mmol、6.6 当量、ヘキサン中 2.5 M) を、 -78°C 、窒素下でゆっくりと加えた。混合物を -78°C で 1 時間攪拌した。*tert*-ブチル ((*S*)-1-(メトキシ(メチル)アミノ)-1-オキソ-3-((*S*)-2-オキソピロリジン-3-イル)プロパン-2-イル)カルバメート (500 mg、1.59 mmol、1.0 当量) の THF (3 mL) 中溶液に、*i*PrMgCl (1.59 mL、3.18 mmol、2.0 当量、THF 中 2 M) -15°C 、窒素下でゆっくりと加えた。この混合物を -15°C で 20 分間攪拌した後、上記溶液に加えた。得られた溶液を -78°C で 3 時間攪拌し、反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) でクエンチした。混合物を EA (3×20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×20 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を TLC (移動相：メタノール：ジクロロメタン=1:20; $R_f=0.5$ 、検出：UV) によって精製し、*tert*-ブチル ((*S*)-1-(フラン-2-イル)-1-オキソ-3-((*S*)-2-オキソピロリジン-3-イル)プロパン-2-イル)カルバメート (350 mg、68%) を黄色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 323 $[M+H]^+$ 。

【0670】

tert-ブチル ((*S*)-1-(フラン-2-イル)-1-オキソ-3-((*S*)-2-オキソピロリジン-3-イル)プロパン-2-イル)カルバメート (350 mg、1.09 mmol、1.0 当量) のエタノール (5 mL) 中混合物に、10%パラジウム活性炭素 (300 mg) を加えた。この混合物を、 60°C 、水素下で 8 時間攪拌した。混合物をセライトパッドに通して濾過し、エタノール (100 mL) で洗浄した。濾液を減圧

下で濃縮して、tert-ブチル((2S)-1-オキソ-3-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロフラン-2-イル)プロパン-2-イル)カルバメート(290mg、粗)を白色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z): 329 [M+H]⁺。

【0671】

tert-ブチル((2S)-1-オキソ-3-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロフラン-2-イル)プロパン-2-イル)カルバメート(290mg、0.883mmol、1.0当量)のDMSO(3mL)中混合物に、2-ヨードキシ安息香酸(494mg、1.76mmol、2.0当量)を加えた。混合物を室温で24時間攪拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(10mL)でクエンチし、EA(3×10mL)で溶出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×10mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をTLC(移動相:メタノール:ジクロロメタン=1:20; Rf=0.4、検出:UV)によって精製し、tert-ブチル((2S)-1-オキソ-3-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロフラン-2-イル)プロパン-2-イル)カルバメート(240mg、80%)を淡黄色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z): 327 [M+H]⁺。

【0672】

tert-ブチル((2S)-1-オキソ-3-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロフラン-2-イル)プロパン-2-イル)カルバメート(240mg、0.735mmol、1.0当量)のジオキサン(3mL)中混合物に、塩化水素(1mL、1,4-ジオキサン中4M)を0℃で加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、(3S)-3-((2S)-2-アミノ-3-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-2-イル)プロピル)ピロリジン-2-オン塩酸塩(200mg、粗)を白色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z): 227 [M+H]⁺。

【0673】

(3S)-3-((2S)-2-アミノ-3-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-2-イル)プロピル)ピロリジン-2-オン塩酸塩(200mg、0.761mmol、1.0当量)、(1S,3aR,6aS)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボン酸(250mg、0.761mmol、1.0当量)及びN,N,N,N-テトラメチルクロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート(278mg、0.989mmol、1.3当量)のアセトニトリル(3mL)中混合物に、1-メチル-1H-イミダゾール(312mg、3.81mmol、5.0当量)を0℃で加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、反応物を水(3mL)でクエンチした。混合物をEA(3×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×10mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLC(カラム:X Bridge Prep OBD C18カラム、19×250mm、5µm; 移動相A:水(0.1% TFA)、移動相B:ACN; 流量:25mL/分; 勾配:10分で30%B~45%; 254nm; RT1(分):8.3、9.5)によって精製し、2つの異性体:69__A(21.9mg、4%)を白色固体として、69__B(8.6mg、1%)を白色固体として得た。69__A:LC-MS(ESI, m/z):537 [M+H]⁺。69__B:LC-MS(ESI, m/z):537 [M+H]⁺。

【0674】

(実施例71)

化合物70A__1及び化合物70__1

化合物70A__2及び化合物70__2

【0675】

10

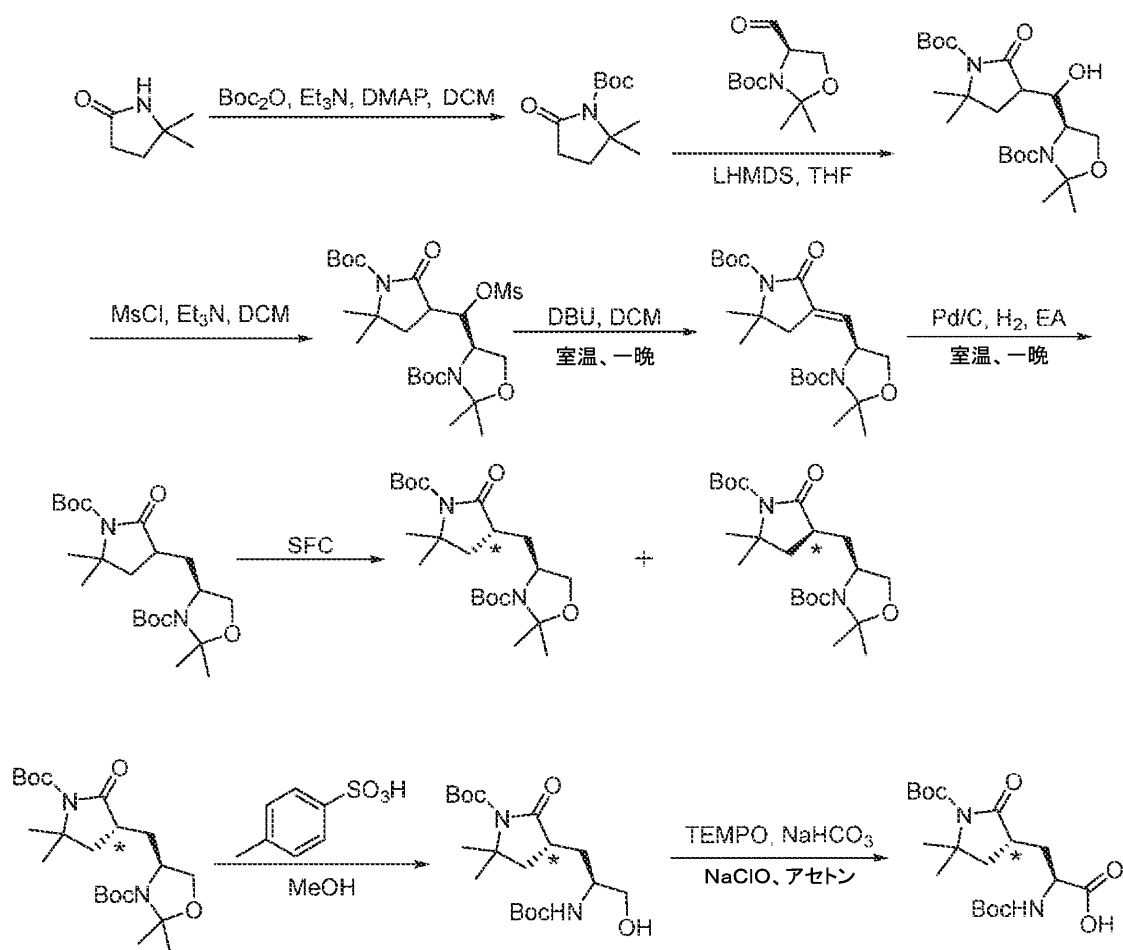
20

30

40

50

【化 1 8 2】



10

20

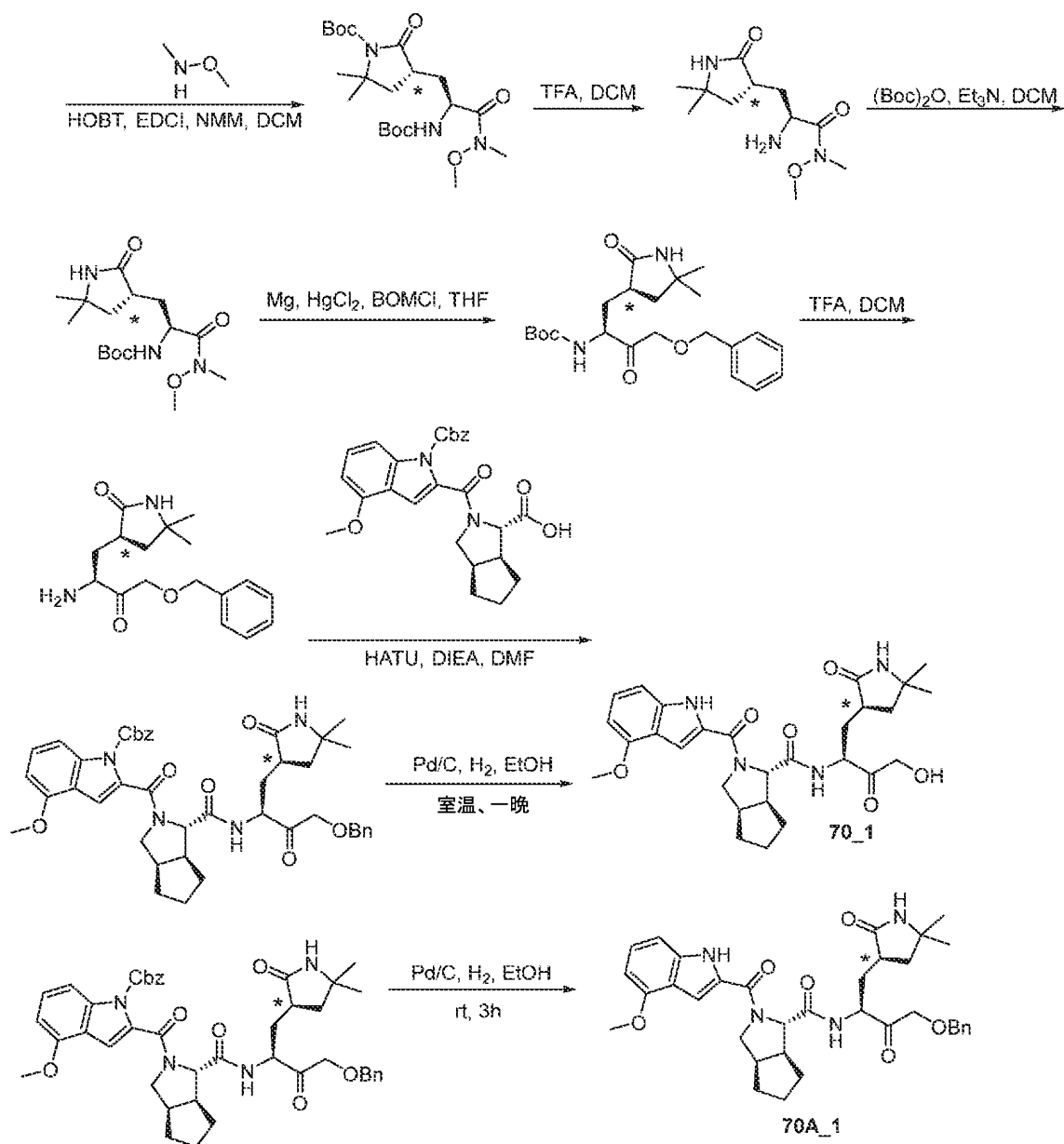
【 0 6 7 6】

30

40

50

【化183】



【0677】

「*」で記されたキラル中心は暫定的に割り当てられたものである。

【0678】

100 mL 容の丸底フラスコに、5, 5-ジメチルピロリジン-2-オン (3.5 g、30.9 mmol、1.0 当量)、DCM (50 mL)、*tert*-ブチルジカーボネート (10.8 g、49.5 mmol、1.6 当量)、トリエチルアミン (6.24 g、61.8 mmol、2.0 当量) 及び DMAP (0.38 g、3.09 mmol、0.1 当量) を入れた。溶液を、40 °C で一晚攪拌し、反応物を、水 (150 mL) でクエンチした。溶液を EA (5 × 300 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2 × 100 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、EA : PE (13 : 87) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、*tert*-ブチル 2, 2-ジメチル-5-オキソピロリジン-1-カルボキシレート (4.0 g、58%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 214 [M + H]⁺。

【0679】

100 mL 容の丸底フラスコに、*tert*-ブチル 2, 2-ジメチル-5-オキソピロ

リジン-1-カルボキシレート (3.6 g、16.9 mmol、1.00 当量) 及び THF (50 mL) を入れた。溶液を -78℃ に冷却し、LiHMDS (20.2 mL、THF 中 1 M、20.2 mmol、1.2 当量) を加えた。この混合物を -78℃ で 1 時間攪拌し、tert-ブチル (4R)-4-ホルミル-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート (5.81 g、25.3 mmol、1.5 当量) の THF (10 mL) 中溶液を、Ar 下で加えた。攪拌を -78℃ で 1 時間継続した。反応物を飽和塩化アンモニウム溶液 (50 mL) でクエンチした。溶液を、ジクロロメタンで抽出 (3×150 mL) した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×50 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、EA:PE (1:4) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、tert-ブチル (4R)-4-
10 { [1-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル] (ヒドロキシ) メチル } -2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート (7.2 g、89%) を無色油状物として得た。LC-MS (ESI, m/z): 443 [M+H]⁺。

【0680】

100 mL 容の丸底フラスコに、tert-ブチル (4R)-4- { [1-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル] (ヒドロキシ) メチル } -2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート (1 g、2.26 mmol、1.00 当量)、DCM (10 mL)、トリエチルアミン (1.14 g、11.3 mmol、5.0 当量) 及び MsCl (0.31 g、4.52 mmol、2.0 当量) を入れた。混合物を室温で一晩攪拌し、反応物を、水 (30 mL) でクエンチした。溶液を、ジクロロメタンで抽出 (4×50 mL) した。有機層を合わせ、ブライン (3×20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル (4R)-4- { [1-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル] (メタンスルホニルオキシ) メチル } -2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート (960 mg、粗) を黄色油状物として得た。LC-MS (ESI, m/z): 521 [M+H]⁺。
20

【0681】

100 mL 容の丸底フラスコに、tert-ブチル (4R)-4- { [1-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル] (メタンスルホニルオキシ) メチル } -2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート (900 mg、1.73 mmol、1.0 当量)、DCM (20 mL)、及び DBU (1.32 g、8.64 mmol、5.0 当量) を入れた。混合物を室温で一晩攪拌し、反応物を、水 (30 mL) でクエンチした。溶液を、ジクロロメタンで抽出 (3×80 mL) した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×30 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、EA:PE (1:4) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、tert-ブチル (4S)-4- { [1-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イリデン] メチル } -2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート (635 mg、82%) を無色油状物として得た。LC-MS (ESI, m/z): 425 [M+H]⁺。
30

【0682】

250 mL 容の丸底フラスコに、tert-ブチル (4S)-4- { [1-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イリデン] メチル } -2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート (4.4 g、10.4 mmol、1.0 当量)、EA (50 mL)、及び 10% パラジウム活性炭素 (5.51 g) を入れた。フラスコの内容物を水素 (3 気圧) の雰囲気下に置いた。混合物を室温で一晩攪拌した。固体を濾別した。有機層を減圧下で濃縮して、tert-ブチル (4S)-4- { [1-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル] メチル } -2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-
40
50

3-カルボキシレート (4.3 g、78%) を無色油状物として得た。LC-MS (ESI, m/z): 427 [M+H]⁺。

【0683】

tert-ブチル (4S)-4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル)メチル)-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート (3.6 g) を、以下の勾配条件で、分取SFCによって精製した: カラム: Lux 5um Cellulose-2, 3*25 cm, 5 μm; 移動相A: CO₂、移動相B: IPA (0.5% 2M NH₃-MeOH); 流量: 60 mL/分; 勾配: イソクラティック10%B; カラム温度 (°C): 35; 背圧 (bar): 100; 波長: 220 nm; RT1 (分): 4.81; RT2 (分): 6.43; 試料溶媒: MeOH-----分取用; 注入量: 1.5 mL; 実施回数: 27。精製により、tert-ブチル (S)-4-((S*)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル)メチル)-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート (990 mg) が灰白色固体として (Lux Cellulose-2 4.6*50 mm, 3 μm, 35 °C。共溶媒: IPA (0.1% DEA)、2.0分で10%~50%、50%で1.0分間保持): Rt: 0.969分)、tert-ブチル (S)-4-((R*)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル)メチル)-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート (1.6 g) が灰白色固体として得られた (Lux Cellulose-2 4.6*50 mm, 3 μm, 35 °C。共溶媒: IPA (0.1% DEA)、2.0分で10%~50%、50%で1.0分間保持): Rt: 1.411分)。

【0684】

40 mL 容バイアルに、tert-ブチル (S)-4-((R*)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル)メチル)-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート (1.6 g、3.75 mmol、1.0 当量)、パラトルエンスルホネート (64.6 mg、0.375 mmol、0.1 当量) 及び MeOH (20 mL) を入れた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を、水 (20 mL) でクエンチした。溶液を EA (3×30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル (S)-4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-ヒドロキシプロピル)-2,2-ジメチル-5-オキソピロリジン-1-カルボキシレート (1.47 g、粗) を灰白色半固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 387 [M+H]⁺。

【0685】

tert-ブチル (S)-4-((R*)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-ヒドロキシプロピル)-2,2-ジメチル-5-オキソピロリジン-1-カルボキシレート (1.7 g、4.40 mmol、1.0 当量) のアセトン (22 mL) 中溶液に、5% 重炭酸ナトリウム溶液 (22 mL、13.1 mmol、3.0 当量) 及び 2,2,6,6-テトラメチルピペリジノオキシ (0.14 g、0.88 mmol、0.2 当量) を加えた。クロロシルナトリウム (1.15 g、15.4 mmol、3.5 当量) を 0 °C で滴下して加えた。混合物を、室温で一晩攪拌し、反応物を水 (20 mL) でクエンチした。溶液を Et₂O (2×20 mL) で洗浄した。水溶液の pH 値を濃塩酸 (1 mol/L) で 2 に調整した。溶液を EtOAc (3×50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(S)-3-((R*)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (1.2 g、61%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 401 [M+H]⁺。

【0686】

(S)-3-((R*)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチル

－2－オキソピロリジン－3－イル）－2－（（*tert*－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパン酸（1.11 g、2.77 mmol、1.0当量）のDCM（20 mL）中溶液に、N，O－ジメチルヒドロキシルアミン（0.17 g、2.77 mmol、1.0当量）、1－ヒドロキシベンゾトリゾール（0.37 g、2.77 mmol、1.0当量）、NMM（0.84 g、8.32 mmol、3.0当量）及びN－（3－ジメチルアミノプロピル）－N’－エチルカルボジイミド塩酸塩（0.58 g、3.05 mmol、1.1当量）を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、反応物を水（20 mL）でクエンチした。混合物をDCM（3×50 mL）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、MeOH：DCM（1：25）を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、*tert*－ブチル（R*）－4－（（S）－2－（（*tert*－ブトキシカルボニル）アミノ）－3－（メトキシ（メチル）アミノ）－3－オキソプロピル）－2，2－ジメチル－5－オキソピロリジン－1－カルボキシレート（1 g、73%）を白色固体として得た。LCMS（ESI，m/z）：444 [M+H]⁺。

【0687】

tert－ブチル（4R*）－4－〔（2S）－2－〔（*tert*－ブトキシカルボニル）アミノ〕－2－〔メトキシ（メチル）カルバモイル〕エチル〕－2，2－ジメチル－5－オキソピロリジン－1－カルボキシレート（700 mg、1.578 mmol、1.00当量）のDCM（9 mL）中溶液に、TFA（3 mL）を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、（2S）－2－アミノ－3－〔（3R*）－5，5－ジメチル－2－オキソピロリジン－3－イル〕－N－メトキシ－N－メチルプロパンアミド（400 mg、73%）を灰白色油状物として得た。LCMS（ESI，m/z）：244 [M+H]⁺。

【0688】

（2S）－2－アミノ－3－〔（3R*）－5，5－ジメチル－2－オキソピロリジン－3－イル〕－N－メトキシ－N－メチルプロパンアミド（430 mg、1.77 mmol、1.0当量）のDCM（5 mL）中溶液に、トリエチルアミン（894 mg、8.83 mmol、5.0当量）及びジ－*tert*－ブチルジカーボネート（1.16 g、5.3 mmol、3.0当量）を加えた。混合物を、室温で一晩攪拌し、反応物を水（5 mL）でクエンチした。混合物をDCM（3×20 mL）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、MeOH：DCM（1：25）を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、*tert*－ブチルN－〔（1S）－2－〔（3R*）－5，5－ジメチル－2－オキソピロリジン－3－イル〕－1－〔メトキシ（メチル）カルバモイル〕エチル〕カルバメート（460 mg、68%）を白色固体として得た。LCMS（ESI，m/z）：344 [M+H]⁺。

【0689】

40 mL容バイアルに、THF（5 mL）中のMg（283 mg、11.6 mmol、10.0当量）及び塩化水銀（II）（190 mg、0.70 mmol、0.6当量）を、－45℃、窒素下で入れた。〔（クロロメトキシ）メチル〕ベンゼン（1.82 g、11.7 mmol、10.0当量）を加えた。この混合物を－45℃～5℃で5時間攪拌した後、－45℃に冷却した。*tert*－ブチルN－〔（1S）－2－〔（3S）－5，5－ジメチル－2－オキソピロリジン－3－イル〕－1－〔メトキシ（メチル）カルバモイル〕エチル〕カルバメート（400 mg、1.17 mmol、1.0当量）を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を水（5 mL）でクエンチした。溶液をEA（3×20 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM：MeOH（24：1）を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、*tert*－ブチルN－〔（2S）－4－（ベンジルオキシ）－1－〔（3R*）－5，5－ジメチル－2－オキソピロリジン－3－イル〕－3－オキソブタン－2－イル〕カルバメート（300 mg、54%）を白色固体として得た。LCMS（ESI，m/z）：405 [M+H]⁺。

【0690】

tert-ブチルN-[(2S)-4-(ベンジルオキシ)-1-[(3R*)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-オキソブタン-2-イル]カルバメート(300mg、0.74mmol、1.0当量)のDCM(6mL)中溶液に、TFA(2mL)を加えた。この混合物を室温で1.5時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、(3R*)-3-[(2S)-2-アミノ-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソブチル]-5,5-ジメチルピロリジン-2-オン(200mg、62%)を灰白色油状物として得た。LC-MS(ESI, m/z): 305 [M+H]⁺。

【0691】

(1S, 3aR, 6aS)-2-{1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-4-メトキシインドール-2-カルボニル}-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボン酸(334mg、0.72mmol、1.1当量)N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(275mg、0.72mmol、1.1当量)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(764mg、5.91mmol、9.0当量)に。この混合物を0℃で30分間攪拌し、(3R*)-3-[(2S)-2-アミノ-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソブチル]-5,5-ジメチルピロリジン-2-オン(200mg、0.66mmol、1.0当量)を加えた。この混合物を0℃で1時間攪拌し、反応物を水(5mL)でクエンチした。混合物をEA(3×20mL)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM:MeOH(24:1)を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、ベンジル2-[(1S, 3aR, 6aS)-1-{[(2S)-4-(ベンジルオキシ)-1-[(3R*)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-オキソブタン-2-イル]カルバモイル}-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル]-4-メトキシインドール-1-カルボキシレート(185mg、32%)を灰白色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z): 749 [M+H]⁺。

【0692】

ベンジル2-[(1S, 3aR, 6aS)-1-{[(2S)-4-(ベンジルオキシ)-1-[(3R*)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-オキソブタン-2-イル]カルバモイル}-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル]-4-メトキシインドール-1-カルボキシレート(30mg、0.04mmol、1.0当量)のエタノール(3mL)中溶液に、10%パラジウム活性炭素(20mg)を加えた。この混合物を室温で3時間攪拌した。溶液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取HPLC(カラム:XBridgeShield RP18 OBDカラム、19×250mm、10µm;移動相A:水(0.1%TFA)、移動相B:ACN;流量:25mL/分;勾配:10分で41%B~57%B、57%B;波長:254nm;RT1(分):9.88)によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-(ベンジルオキシ)-1-[(3R*)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-オキソブタン-2-イル]-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(2mg、7%)を白色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z): 615 [M+H]⁺。

【0693】

ベンジル2-[(1S, 3aR, 6aS)-1-{[(2S)-4-(ベンジルオキシ)-1-[(3R*)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-オキソブタン-2-イル]カルバモイル}-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル]-4-メトキシインドール-1-カルボキシレート(120mg、0.16mmol、1.0当量)のエタノール(3mL)中溶液に、10%パラジウム活性炭素(120mg)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。溶液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取HPLC(カラム:XBridge

10

20

30

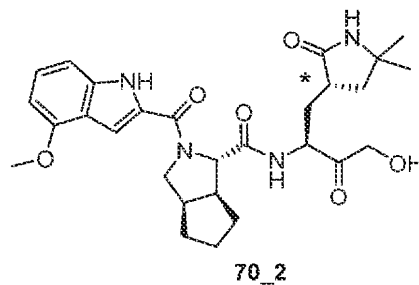
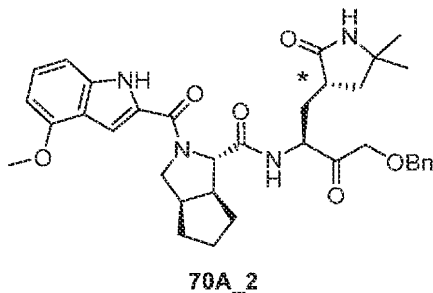
40

50

Shield RP18 OBDカラム、 19×250 mm、 $10 \mu\text{m}$ ；移動相A：水（ 0.1% TFA）、移動相B：ACN；流量： $25 \text{ mL} / \text{分}$ ；勾配： 10 分で 25% B $\sim 42\%$ B、 42% B；波長： 254 nm ；RT1（分）： 10.47 ）によって精製し（1S, 3aR, 6aS）-N-（（S）-1-（（R*）-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル）-4-ヒドロキシ-3-オキソブタン-2-イル）-2-（4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル）オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド（ 11.2 mg 、 13% ）を白色固体として得た。 ^1H NMR（ 400 MHz ， $\text{DMSO}-d_6$ ， 80°C ） δ 11.22 （s，1H）， 8.41 （br，1H）， 7.48 （s，1H）， 7.05 – 7.14 （m，2H）， 6.90 （s，1H）， 6.51 – 6.53 （m，1H）， 4.47 – 4.82 （m，3H）， 4.23 – 4.31 （m，2H）， 4.15 – 4.19 （m，1H）， 3.90 （s，3H）， 3.74 – 3.77 （m，1H）， 2.61 – 2.93 （m，2H）， 2.57 – 2.60 （m，1H）， 1.95 – 2.05 （m，3H）， 1.86 – 1.88 （m，1H）， 1.65 – 1.85 （m，4H）， 1.60 – 1.63 （m，2H）， 1.17 （s，3H）， 1.03 （s，3H）。LC-MS（ESI， m/z ）： 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0694】

【化184】



【0695】

70A_2：（LC-MS（ESI， m/z ）： 615 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）、及び70_2：（LC-MS（ESI， m/z ）： 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）は、tert-ブチル（S*）-4-（（S）-2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-（メトキシ（メチル）アミノ）-3-オキソプロピル）-2,2-ジメチル-5-オキソピロリジン-1-カルボキシレート（化合物95の合成に記載）、tert-ブチル（R*）-4-（（S）-2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-（メトキシ（メチル）アミノ）-3-オキソプロピル）-2,2-ジメチル-5-オキソピロリジン-1-カルボキシレートを用いて、70A_1及び70_1に関する記載と同様に調製した。

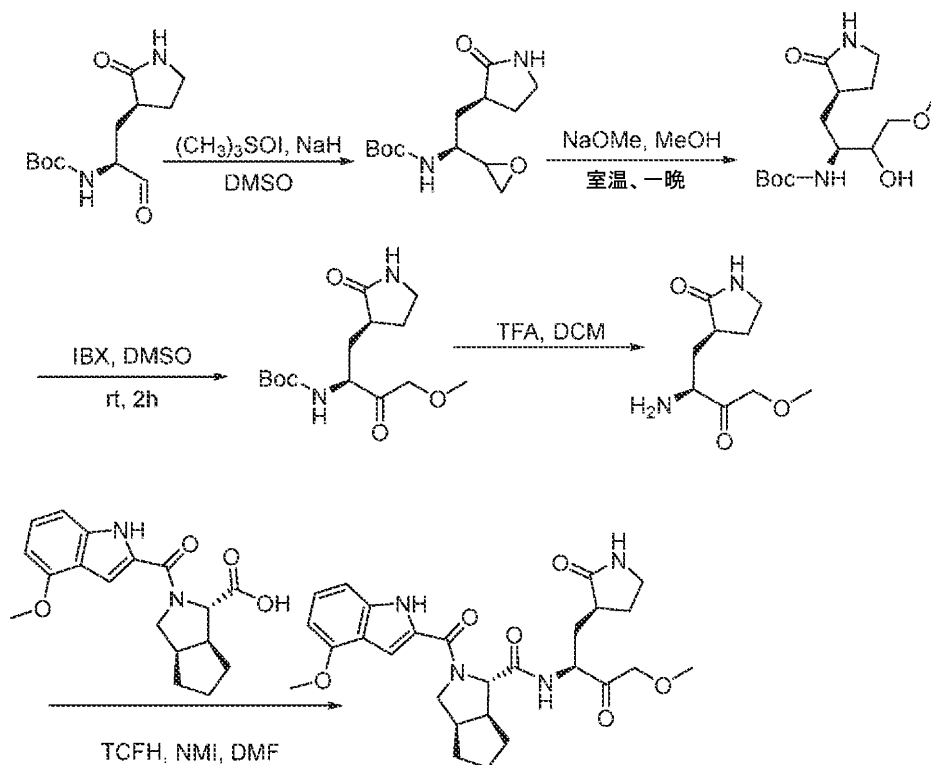
【0696】

（実施例72）

化合物71

【0697】

【化185】



10

20

【0698】

40 mL 容バイアルに、NaH (406 mg、鋳油中60%、10.1 mmol、2.0 当量)、DMSO (30 mL)、及び (CH₃)₃SOI (2.23 g、10.1 mmol、2.0 当量) を入れた。混合物を室温で30分間攪拌した。tert-ブチルN-[(2S)-1-オキソ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]カルバメート (1.3 g、5.07 mmol、1.0 当量) を加えた。混合物を2時間室温で攪拌し、反応物を水 (50 mL) でクエンチした。溶液を、ジクロロメタンで抽出 (3×100 mL) した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×50 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン：メタノール (94：6) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、tert-ブチルN-[(1S)-1-(オキシラン-2-イル)-2-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]エチル]カルバメート (850 mg、53%) を無色油状物として得た。LC-MS (ESI, m/z)：271 [M+H]⁺。

30

【0699】

40 mL 容バイアルに、tert-ブチルN-[(1S)-1-(オキシラン-2-イル)-2-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]エチル]カルバメート (300 mg、1.11 mmol、1.0 当量)、メタノール (10 mL) を入れ、ナトリウムメトキシド (2.00 g、11.1 mmol、10.0 当量) を0℃で加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、この混合物を1 M 塩酸でpH～5に酸性化し、EA (3×50 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し (2×30 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン：メタノール (96：4) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、tert-ブチルN-[(2S)-3-ヒドロキシ-4-メトキシ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]カルバメート (230 mg、58%) を無色油状物として得た。LC-MS (ESI, m/z)：303 [M+H]⁺。

40

【0700】

40 mL 容バイアルに、tert-ブチルN-[(2S)-3-ヒドロキシ-4-メトキシ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]カルバメ

50

ート (200 mg、0.661 mmol、1.0 当量)、DMSO (10 mL)、及び IBX (556 mg、1.98 mmol、3.0 当量) を入れた。この混合物を室温で2時間攪拌し、反応物をチオ硫酸ナトリウム (1 M、20 mL) 及び飽和重炭酸ナトリウム溶液 (20 mL) でクエンチした。溶液を EA (5 × 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2 × 50 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン：メタノール (95 : 5) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、tert-ブチル N-[(2S)-4-メトキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]カルバメート (130 mg、52%) を無色油状物として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 301 [M+H]⁺。

10

【0701】

250 mL 容の丸底フラスコに、tert-ブチル N-[(2S)-4-メトキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]カルバメート (130 mg、0.433 mmol、1.0 当量) 及び DCM (10 mL) を入れた。TFA (3 mL) を 0 °C で滴下して加えた。混合物を室温で1.5時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、(3S)-3-[(2S)-2-アミノ-4-メトキシ-3-オキソブチル]ピロリジン-2-オン (90 mg、粗) を黄色油状物として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 201 [M+H]⁺。

【0702】

250 mL 容の丸底フラスコに、(3S)-3-[(2S)-2-アミノ-4-メトキシ-3-オキソブチル]ピロリジン-2-オン (150 mg、0.749 mmol、1.0 当量)、(1S, 3aR, 6aS)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボン酸 (271 mg、0.824 mmol、1.1 当量)、DMF (50 mL)、及び NMI (554 mg、6.74 mmol、9.0 当量) を入れた。TCFH (273 mg、0.974 mmol、1.3 当量) を 0 °C で加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を水 (150 mL) でクエンチした。溶液を EA (5 × 300 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2 × 100 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン：メタノール (96 : 4) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけた後、粗生成物が得られた。粗生成物 (120 mg) を、以下の勾配条件で、分取 HPLC によって精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18 OBD カラム、19 × 250 mm、5 μm；移動相 A：水 (0.05% TFA)、移動相 B：ACN；流量：25 mL/分；勾配：10 分で 30% B ~ 40% B、40% B；波長：254 nm；RT1 (分)：8.32、9.68。精製により、(1S, 3aR, 6aS)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-[(2S)-4-メトキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (32.2 mg、8%) が白色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ 11.25 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.02-7.20 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.52 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.60 (br, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 3.92-4.31 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.72-3.75 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.00-3.18 (m, 2H), 2.70-2.90 (m, 1H), 2.60-2.69 (m, 1H), 2.35-2.39 (m, 1H), 1.90-2.20 (m, 3H), 1.80-1.89 (m, 1H), 1.50-1.79 (m, 6H)。LC-MS (ESI, m/z) : 511 [M+H]⁺。

20

30

40

【0703】

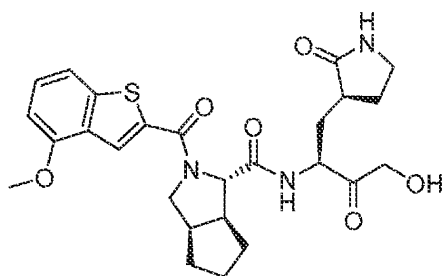
(実施例 73)

化合物 72

【0704】

50

【化186】



【0705】

4-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸 (75.0 mg、0.361 mmol、1.0当量)、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (165 mg、0.433 mmol、1.2当量) 及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (140 mg、1.08 mmol、3.0当量) のDMF (3 mL) 中混合物に、(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩 (130 mg、0.361 mmol、1.0当量) を0℃で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を水 (10 mL) でクエンチした。混合物をEtOAc (3×10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×10 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をTLC (移動相: MeOH:DCM=1:12; R_f=0.4、検出: UV) によって精製し、粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLC (カラム: Kinetex EVO prep C18、30×150、5 µm; 移動相A: 水 (0.1% TFA)、移動相B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 7分で20%B~45%B、45%B; 波長: 254 nm; RT: 5.42分) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-2-(4-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (26.0 mg、14%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30-8.48 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.53-4.78 (m, 1H), 4.38-4.50 (m, 2H), 4.13-4.30 (m, 2H), 3.98-4.12 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.60-3.75 (m, 1H), 2.85-3.20 (m, 2H), 2.70-2.84 (m, 1H), 2.55-2.69 (m, 1H), 2.16-2.40 (m, 1H), 1.88-2.15 (m, 3H), 1.66-1.87 (m, 3H), 1.55-1.65 (m, 3H), 1.43-1.54 (m, 1H)。LC-MS (ESI, m/z): 514 [M+H]⁺。

【0706】

(実施例74)

化合物73

【0707】

10

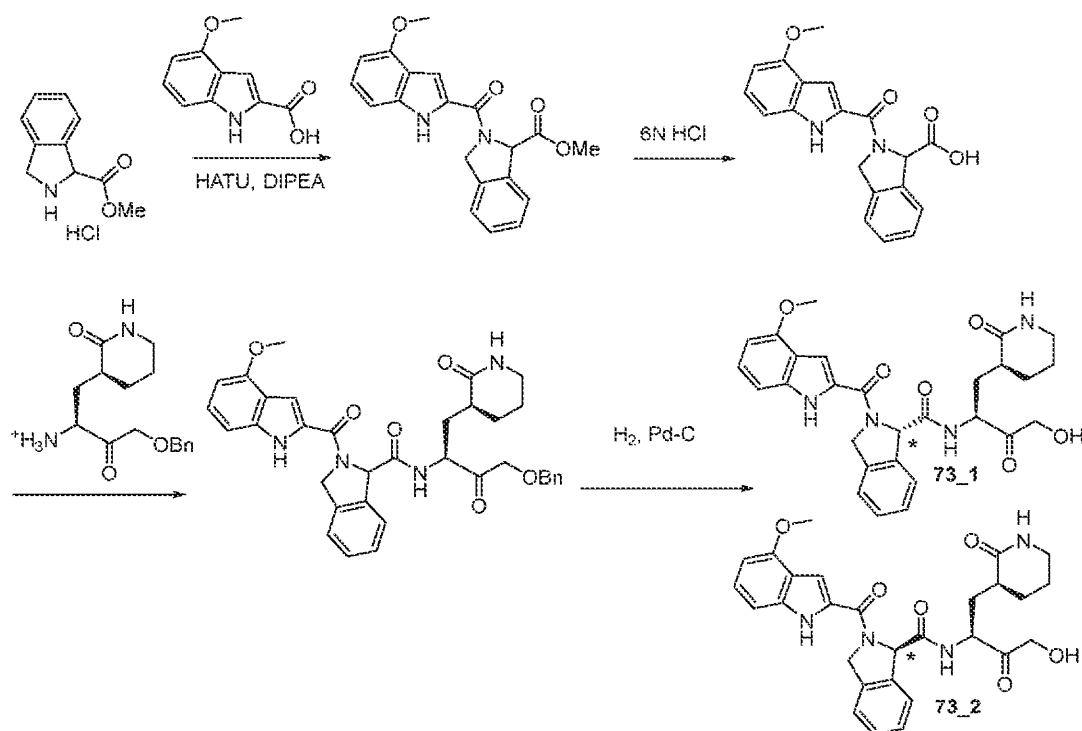
20

30

40

50

【化 1 8 7】



10

20

【0 7 0 8】

メチルイソインドリン-1-カルボキシレート塩酸塩 (220 mg、1 mmol) 及び 4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル酸 (191 mg、1 mmol) の DMF (5 mL) 中、0℃の攪拌溶液に、DIPEA (0.872 mL、5 mmol) 及び HATU (456 mg、1.2 mmol) を加えた。1時間後、反応物を水でクエンチし、沈殿物を得た。固体を濾別し、水及びアセトニトリルで洗浄し、真空下、50℃にて一晩乾燥させて、メチル2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)イソインドリン-1-カルボキシレート 300 mg (86%収率) を得た。LC-MS (ESI, m/z): 351.10 $[M+H]^+$ 。

30

【0 7 0 9】

メチル2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)イソインドリン-1-カルボキシレート (300 mg、0.86 mmol) ジオキサン (6 mL)、及び 6 N 塩酸 (0.6 mL) の混合物を、95℃で4.5時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残留物をDCM (3 mL) から結晶化させた。固体を濾過によって回収し、真空下で乾燥させ、2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)イソインドリン-1-カルボン酸 (220 mg、76%) を得た。LC-MS (ESI, m/z): 337.0 $[M+H]^+$ 。

【0 7 1 0】

tert-ブチル((S)-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピペリジン-3-イル)ブタン-2-イル)カルバメート (85 mg、0.22 mmol) の DCM (1 mL) 中溶液に、TFA (0.2 mL) を加えた。1時間後、混合物をDCM (15 mL) で希釈し、溶媒を減圧下で除去した。粗物を(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)イソインドリン-1-カルボン酸 (148 mg、0.44 mmol) 及び DMF (2 mL) と合わせた。溶液を-25℃に冷却し、DIPEA (0.192 mL、1.1 mmol) 及び HATU (167 mg、0.44 mmol) で処理した。この混合物を0℃まで1時間かけて徐々に加温し、反応物を0.1 N 塩酸 (10 mL) でクエンチした。この混合物をEAで抽出した。有機相をブライン及び重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (2~7% MeOH-DCM) によって

40

50

精製し、N-((S)-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピペリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)イソインドリン-1-カルボキサミド(55mg、41%)を得た。
LC-MS(ESI, m/z): 609.45 [M+H]⁺。

【0711】

N-((S)-4-(ベンジルオキシ)-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピペリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)イソインドリン-1-カルボキサミド(55mg、0.09mmol)のエタノール(2mL)中溶液に、10% Pd-C(30mg)を加えた。この混合物を大気圧(バルーン)下で6時間水素付加した。触媒を濾別し、濾液を真空下で濃縮した。残留物を、アセトニトリル中25~95%の0.1%ギ酸水溶液での分取HPLC(相)によって、25分間かけて分離させた。73_1(最初に溶出するピーク): 6.5mg; Rt: 2.42分、LC-MS(ESI, m/z): 519.25 [M+H]⁺。73_2(2番目に溶出するピーク): 10.4mg; Rt: 2.50分、LC-MS(ESI, m/z): 519.35 [M+H]⁺。

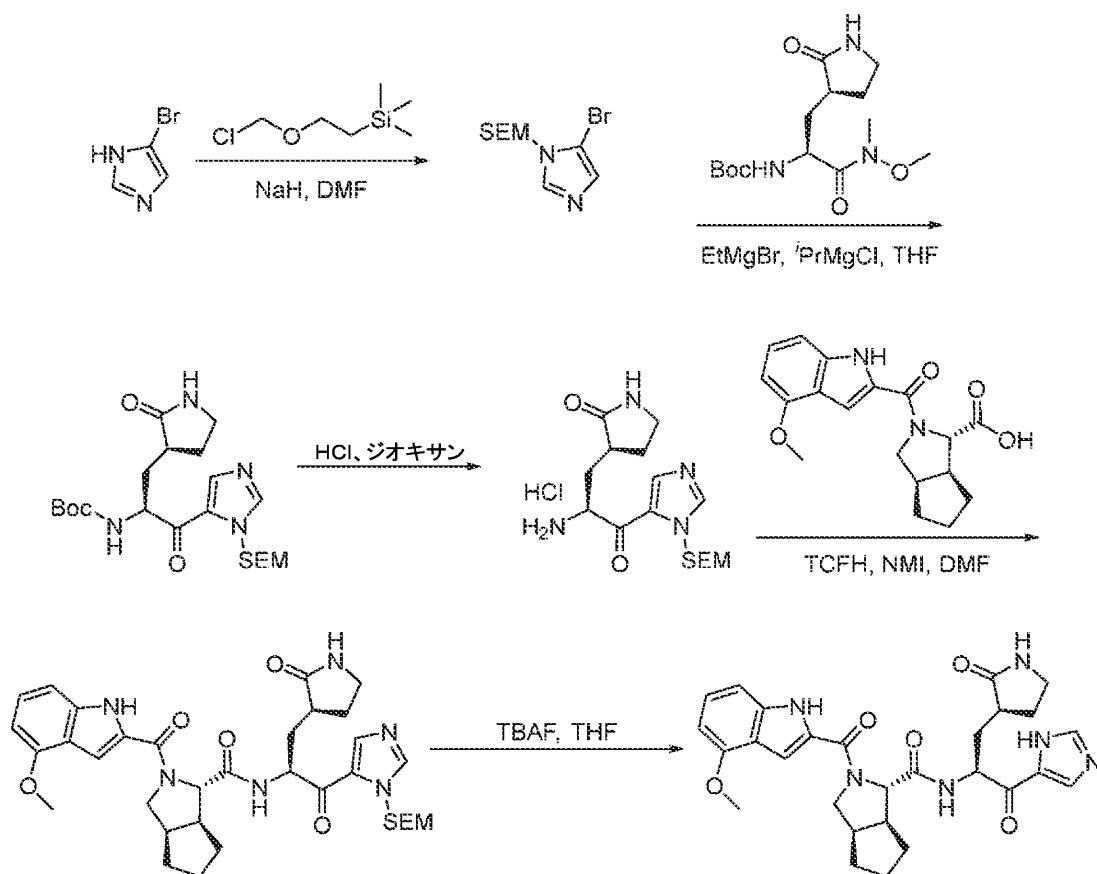
【0712】

(実施例75)

化合物74

【0713】

【化188】



【0714】

DMF(15mL)、及びNaH(720mg、27.2mmol、1.0当量、鉱油中60%)の0℃での攪拌混合物に、4-ブロモ-1H-イミダゾール(4.00g、27.2mmol、1.0当量)窒素下で一度に加えた。混合物を0℃で5分間攪拌した。2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド(6mL、mmol 1.2当量)のDMF(4mL)中溶液を滴下して加えた。0℃で1時間攪拌した後、混合物をゆっくり

と室温まで加温し、一晚攪拌した。反応物を水でクエンチし、EA (3×100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×100 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン (20 mL) で希釈し、100~200のシリカゲルメッシュ (10 g) を用いてスラリーを作製し、ジクロロメタンを除去した後にカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ (カラムサイズ4×24 cm、カラム体積: 200 mL、シリカゲルサイズ (100~300メッシュ) 量: 120 g) によって精製し EA: PE (30分かけて5%~20%) で溶出した。回収した画分: 10%~15% EA: PE 画分を、純粋な画分として選択し、これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、5-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾールを油状物 (4.8 g、63%) として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.51 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.48-3.58 (m, 2H), 0.90-0.99 (m, 2H), 0.01 (s, 9H)。LC-MS (ESI, m/z): 277 [M+H]⁺。

[0715]

5-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール (4.22 g、15.2 mmol、6.0 当量) の THF (5 mL) 中溶液に、EtMgBr (8.34 mL、16.7 mmol、6.6 当量、Et₂O 中 2.0 M) を 0℃、窒素下でゆっくりと加えた。混合物を 0℃で1時間攪拌した。tert-ブチル((S)-1-(メトキシ(メチル)アミノ)-1-オキソ-3-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)プロパン-2-イル)カルバメート (800 mg、2.54 mmol、1.0 当量) の THF (10 mL) 中溶液に、iPrMgCl (2.5 mL、5.07 mmol、2.0 当量、THF 中 2.0 M) を -15℃、窒素下でゆっくりと加えた。この混合物を -15℃で20分間攪拌した後、上記溶液に加えた。溶液を室温で一晩攪拌し、反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) でクエンチした。混合物を EA (3×20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×20 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を TLC (移動相: メタノール: ジクロロメタン = 1:20; R_f = 0.5、検出: UV) によって精製し、tert-ブチル((S)-1-オキソ-3-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)-1-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)プロパン-2-イル)カルバメート (200 mg、23%) を黄色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 453 [M+H]⁺。

[0716]

tert-ブチル((S)-1-オキソ-3-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)-1-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)プロパン-2-イル)カルバメート (200 mg、0.442 mmol、1.0 当量) のジオキサン (3 mL) 中混合物に、塩化水素 (3 mL、1,4-ジオキサン中 4 M) を 0℃で加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、(S)-3-((S)-2-アミノ-3-オキソ-3-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)プロピル)ピロリジン-2-オン塩酸塩 (160 mg、粗) を黄色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 353 [M+H]⁺。

[0717]

(S)-3-((S)-2-アミノ-3-オキソ-3-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)プロピル)ピロリジン-2-オン塩酸塩 (160 mg、0.411 mmol、1.0 当量)、(1S,3aR,6aS)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボン酸 (162 mg、0.493 mmol、1.0 当量) 及び N,N,N,N-テトラメチルクロロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート (139 mg、0.493 mmol、1.2 当量) の DMF (3 mL) 中混

10

20

30

40

50

合物に、1-メチル-1H-イミダゾール（169mg、2.01mmol、5.0当量）を0℃で加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、反応物を水（3mL）でクエンチした。混合物をEA（3×10mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し（2×10mL）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をTLC（移動相：メタノール：ジクロロメタン=1：10；R_f=0.4、検出：UV）によって精製し、（1S, 3aR, 6aS）-2-（4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル）-N-（（S）-1-オキソ-3-（（S）-2-オキソピロリジン-3-イル）-1-（1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-イミダゾール-5-イル）プロパン-2-イル）オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド（90mg、33%）を黄色固体として得た。LC-MS（ESI, m/z）：663 [M+H]⁺。

10

【0718】

（1S, 3aR, 6aS）-2-（4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル）-N-（（S）-1-オキソ-3-（（S）-2-オキソピロリジン-3-イル）-1-（1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-イミダゾール-5-イル）プロパン-2-イル）オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミデート（90.0mg、0.136mmol、1.0当量）のTHF（3mL）中混合物に、テトラブチルアンモニウムフルオリド（1.4mL、1.36mmol、10.0当量、THF中1M）を加えた。混合物を60℃で一晩攪拌し、反応物を、水（3mL）でクエンチした。混合物をEA（3×10mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し（2×10mL）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLC（カラム：XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、19×250mm、5μm；移動相A：水（0.05% TFA）、移動相B：ACN；流量：25mL/分；勾配：10分で22%B～50%B、50%B；波長：254nm；RT1（分）：6.67）によって精製し、（1S, 3aR, 6aS）-N-〔（2S）-1-（3H-イミダゾール-4-イル）-1-オキソ-3-〔（3S）-2-オキソピロリジン-3-イル〕プロパン-2-イル〕-2-（4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル）-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド（2.4mg、3%）を白色固体として得た。LC-MS（ESI, m/z）：533 [M+H]⁺。

20

30

【0719】

（実施例76）

化合物75

【0720】

40

50

[illegible]

ベンゾキサゾール (373 mg、3.14 mmol、3.0 当量) の THF (4 mL) 中溶液に、クロロ (イソプロピル) マグネシウム (1.05 mL、2.09 mmol、2.0 当量) を窒素下、 -10°C で加えた。この混合物を -10°C で 1 時間攪拌した後、tert-ブチル N-[(2S)-1-オキソ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]カルバメート (268 mg、1.05 mmol、1.0 当量、3 mL の THF 中) を -10°C で加えた。混合物を室温まで加温した後、一晩攪拌した。反応物を水 (10 mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (3×15 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×15 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、DCM:MeOH=10:1 で溶出して、tert-ブチル N-[(2S)-1-(1,3-ベンゾキサゾール-2-イル)-1-ヒドロキシ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]カルバメート (116 mg、28%) を得た。LC-MS (ESI, m/z): 376 [M+H]⁺。

tert-ブチルN-[(2S)-1-(1,3-ベンゾキサゾール-2-イル)-1-ヒドロキシ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]カルバメート(150mg、0.400mmol、1.0当量)のDCM(1.5mL)中溶液に、HCl(2.0mL、EtO₂中2M)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、(3S)-3-[(2S)-2-アミノ-3-(1,3-ベンゾキサゾール-2-イル)-3-ヒドロキシプロピル]ピロリジン-2-オン(130mg、粗)を得た。LC-MS(ESI, m/z): 276 [M+H]⁺。

(3S)-3-[(2S)-2-アミノ-3-(1,3-ベンゾキサゾール-2-イル)-3-ヒドロキシプロピル]ピロリジン-2-オン (110mg、0.400mmol、1.0当量) のDMF (2mL) 中混合物に、(1S,3aR,6aS)-2-(4-

メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボン酸 (131mg、0.400mmol、1.0当量)、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (213mg、0.560mmol、1.4当量) 及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (155mg、1.20mmol、3.0当量) を加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、反応物を水 (2mL) でクエンチした。混合物をEtOAc (3×5mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×10mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をTLC (移動相: MeOH: DCMエーテル=1:11; Rf=0.3、検出: UV) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-1-(1,3-ベンゾキサゾール-2-イル)-1-ヒドロキシ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (136mg、58%) を得た。LC-MS (ESI, m/z): 586 [M+H]⁺。

【0724】

(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-1-(1,3-ベンゾキサゾール-2-イル)-1-ヒドロキシ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (136mg、0.232mmol、1.00当量) のDMSO (2mL) 中溶液に、2-ヨードキシ安息香酸 (195mg、0.696mmol、3.0v) を加えた。この混合物を室温で20時間攪拌し、反応物を飽和重炭酸ナトリウム (5mL) でクエンチした。混合物をEA (3×10mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×10mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をTLC (移動相: MeOH: DCM=1:11; Rf=0.5、検出: UV) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-1-(1,3-ベンゾキサゾール-2-イル)-1-オキソ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (53.2mg、39%) を灰白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 584 [M+H]⁺。

【0725】

(実施例77)

化合物76

【0726】

10

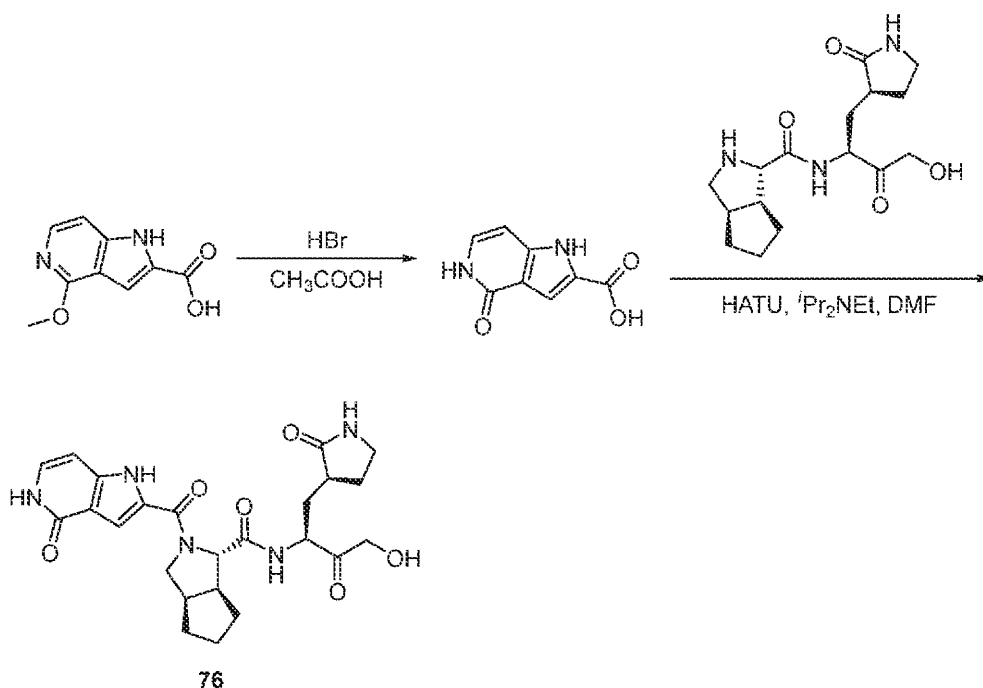
20

30

40

50

【化190】



10

20

【0727】

4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(200mg、1.04mmol、1.0当量)及びHBr(6.32mL、31.230mmol、30当量、CH₃COOH中40%)の混合物を、90℃で2時間撹拌した。混合物を濾過した。濾過ケーキをエチルエーテル(50mL)で洗浄し、減圧下で濃縮して、4-オキソ-1H,5H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(180mg、粗)を白色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z): 179 [M+H]⁺。

【0728】

4-オキソ-1H,5H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(65.4mg、0.367mmol、1.1当量)及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(129mg、1.00mmol、3.0当量)のDMF(4mL)中撹拌混合物に、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(152mg、0.401mmol、1.2当量)を0℃で加えた。(1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(108mg、0.334mmol、1.0当量)を0℃で加え、混合物を室温で1時間撹拌した。粗生成物をTLC(移動相:メタノール:ジクロロメタン=1:1;R_f=0.4、検出:UV)によって精製し、粗生成物を得た。粗生成物を、以下の条件で、分取HPLCによって精製し(カラム:Kinetex EVO C18カラム、30*150、5μm;移動相A:水(0.05%TFA)、移動相B:ACN;流量:25mL/分;勾配:10分で5%B~28%B、28%B;波長:254nm;RT1(分):8.30、8.60;実施回数:0)、(1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-2-{4-オキソ-1H,5H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボニル}-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(5.5mg、3%)を白色固体として得た。¹H NMR(353K, 400MHz, DMSO-d₆) δ 11.59(s, 1H), 10.50(s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.31(s, 1H), 6.88-7.11(m, 2H), 6.33-6.39(m, 1H), 4.37-4.85(m, 3H), 4.09-4.32(m, 2H), 4.02(b r s, 1H), 3.6

30

40

50

2.372 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.70–2.85 (m, 1H), 2.55–2.70 (m, 1H), 2.31–2.42 (m, 1H), 2.01–2.17 (m, 1H), 1.88–1.99 (m, 2H), 1.77–1.87 (m, 1H), 1.55–1.78 (m, 5H), 1.44–1.54 (m, 1H)。LC-MS (ESI, m/z): 484 [M+H]⁺。

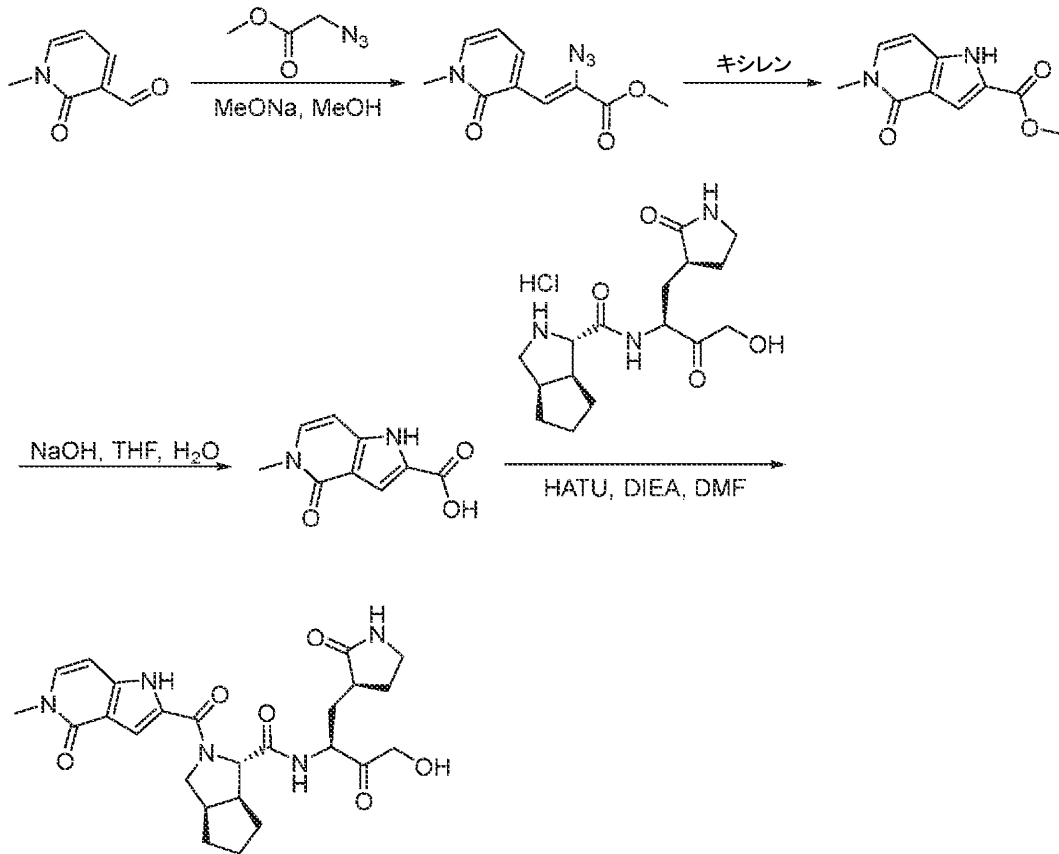
【0729】

(実施例78)

化合物77

【0730】

【化191】



【0731】

40 mL 容バイアルに、MeOH (4 mL) 中のナトリウムメトキシド (1.58 mL、8.75 mmol、4.0 当量) を入れた。MeOH (1 mL) 中の1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルバルデヒド (300 mg、2.19 mmol、1.0 当量)、及びメチル2-アジドアセテート (1.01 g、8.75 mmol、4.0 当量) を、-10℃にて1.5時間で加えた。この混合物を-10℃で1.5時間攪拌し、氷水 (10 mL) に注いだ。溶液をEA (3×20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、メチル2-アジド-3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル) アクリレート (300 mg、58%) を黄色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 235 [M+H]⁺。

【0732】

40 mL 容バイアルに、メチル (Z)-2-アジド-3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル) アクリレート (300 mg、1.28 mmol、1.0 当量)、キシレン (8 mL) を窒素下で入れた。この混合物を120℃で1時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、メチル5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキシレート (250 mg、92%) を黄色

固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.29 (s, 1H), 7.44 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.38 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.45 (s, 3H)。LC-MS (ESI, m/z): 207 [M+H] $^+$ 。

【0733】

50 mL 容の丸底フラスコに、メチル 5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキシレート (250 mg、1.212 mmol、1.00 当量)、THF (3 mL)、NaOH (145 mg、3.64 mmol、3.0 当量) 及び H_2O (3 mL) を入れた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶液の pH 値をアセテート酸で 5 に調整した。溶液を減圧下で濃縮した。残留物を水 (5 mL) で希釈し、濾過した。固体を減圧下で乾燥させ、5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボン酸 (160 mg、68%) を淡黄色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.86 (s, 1H), 12.08 (s, 1H), 7.39 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H)。LC-MS (ESI, m/z): 193 [M+H] $^+$ 。

【0734】

25 mL 容の丸底フラスコに、5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボン酸 (50.0 mg、0.260 mmol、1.0 当量)、N, N, N', N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (148 mg、0.39 mmol、1.5 当量)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (101 mg、0.780 mmol、3.0 当量) 及び DMF (5 mL) を入れた。混合物を 30 分間 0°C で攪拌した。(1S, 3aR, 6aS)-N-((S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル) ブタン-2-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩 (74.9 mg、0.21 mmol、0.8 当量) を加えた。混合物を 0°C で 1 時間攪拌した。反応物を水 (10 mL) でクエンチした。溶液を EA (3×20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×20 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の勾配条件で、分取 HPLC によって精製した：カラム：X Bridge Shield RP18 OBD カラム、30×150 mm、5 μm ；移動相 A：水 (0.1% TFA)、移動相 B：ACN；流量：60 mL/分；勾配：10 分で 5% B~18% B、波長：254 nm；RT1 (分)：10.52。精製により、(1S, 3aR, 6aS)-N-((S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル) ブタン-2-イル)-2-(5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボニル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (3.6 mg、3%) が白色固体として得られた。LC-MS (ESI, m/z): 498 [M+H] $^+$ 。

【0735】

(実施例 79)

化合物 78

【0736】

10

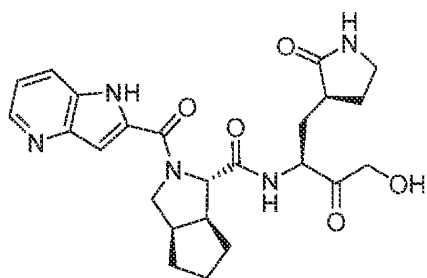
20

30

40

50

【化 1 9 2】



【0 7 3 7】

1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボン酸 (82.73 mg、0.510 mmol、1.1 当量) の DMF (3 mL) 中溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (539 mg、4.18 mmol、9.0 当量) 及び N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (194 mg、0.51 mmol、1.1 当量) を加えた。この混合物を 0℃ で 30 分間攪拌し、(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (150 mg、0.46 mmol、1.0 当量) を加えた。この混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、反応物を水 (5 mL) でクエンチした。溶液を EA (3×10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、MeCN:H₂O (1:7) を用いる C18 カラムでのクロマトグラフにかけ、粗生成物を得た。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: XBridge Prep Phenyl OBD カラム、19×250 mm、5 µm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃·H₂O)、移動相 B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 10 分で 15% B ~ 25% B、25% B; 波長: 254 nm; RT1 (分): 8.65) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-N-((S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-2-(1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボニル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (4.8 mg、2%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 468 [M+H]⁺。

【0 7 3 8】

(実施例 80)

化合物 79

【0 7 3 9】

10

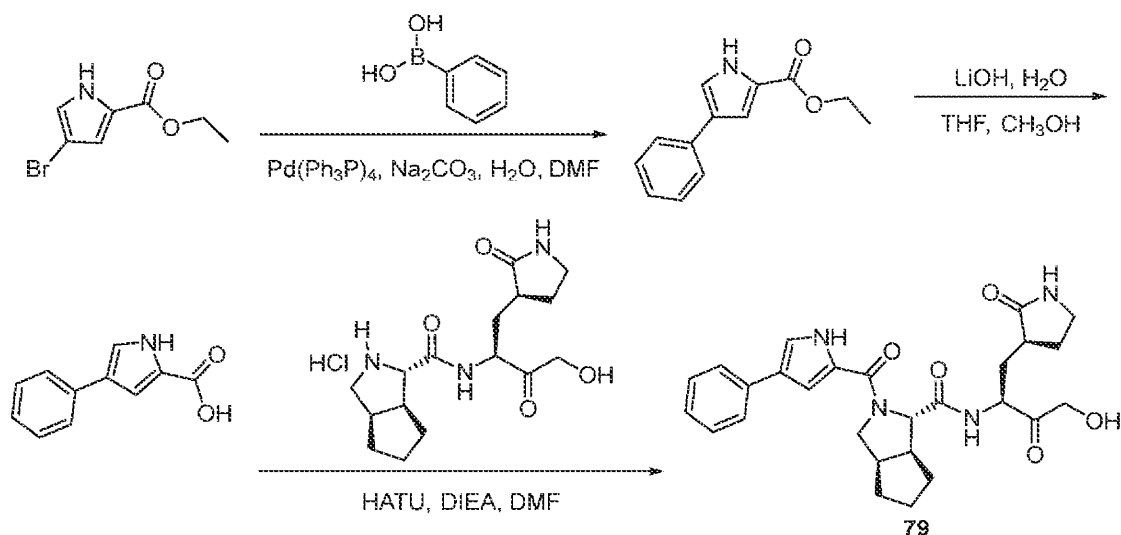
20

30

40

50

【化193】



【0740】

エチル 4-ブromo-1H-ピロール-2-カルボキシレート (1.5 g、6.88 mmol、1.0 当量) の DMF (30 mL) 中溶液に、フェニルボロン酸 (2.10 g、17.2 mmol、2.5 当量) 及びパラジウムテトラキスートリフェニルホスフィン (400 mg、0.334 mmol、0.05 当量) を加え、混合物を、窒素下、室温にて攪拌した。この混合物を 70℃まで加熱し、炭酸ナトリウム (6.56 g、61.9 mmol、9.0 当量、5 mL H₂O 中) を加えた。この混合物を 110℃で 5 時間攪拌し、水 (15 mL) で希釈した。混合物を EA (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン (10 mL) で希釈し、100~200 のシリカゲルメッシュ (5 g) を用いてスラリーを作製し、ジクロロメタンを除去した後にカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ (カラムサイズ 4×24 cm、カラム体積: 300 mL、シリカゲルサイズ (100~200 メッシュ) 量: 80 g) によって精製し EA: PE (分けて 5%~15%) で溶出した。回収した画分: 8%~11% EA: PE 画分を、純粋な画分として選択した。これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、エチル 4-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート (650 mg、43%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-d) δ 9.34 (br, 1H), 7.50-7.62 (m, 2H), 7.34-7.44 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 3H), 4.32-4.43 (m, 2H), 1.42 (t, J=7.1 Hz, 3H)。LC-MS (ESI, m/z): 216 [M+H]⁺。

【0741】

エチル 4-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート (300 mg、1.39 mmol、1.0 当量) の THF (3 mL) / 水 (2 mL) / メタノール (1 mL) 中混合物に、水酸化リチウム (200 mg、8.36 mmol、6.0 当量) を加えた。この混合物を 60℃で 2 時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、テトラヒドロフラン及びメタノールを除去した。混合物の pH を、HCl (1 M) で 5 に調整した。混合物を EA (3×30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2×10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4-フェニル-1H-ピロール-2-カルボン酸 (230 mg、88%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.33 (s, 1H), 11.87 (s, 1H), 7.57-7.59 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.02-7.21 (m, 2H)。LC-MS (ESI, m/z): 188 [M+H]⁺。

【0742】

4-フェニル-1H-ピロール-2-カルボン酸 (80.1 mg、0.428 mmol

、1.1当量)、(1*S*, 3*aR*, 6*aS*)-*N*-(*(S)*-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-((*S*)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)オクタヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩(140mg、0.389mmol、1.0当量)及び*o*-(7-アザ-1*H*-ベンゾトリアゾール-1-イル)-*N*, *N*, *N*'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(178mg、0.467mmol、1.2当量)のDMF(3mL)中混合物に、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン(151mg、1.18mmol、3.0当量)を0℃で加えた。混合物を1時間0℃で攪拌し、反応物を水(3mL)でクエンチした。混合物をEA(3×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×10mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、HPLC(カラム:X Bridge Prep Phenyl OBDカラム、19×250mm、5μm;移動相A:水(0.05%TFA)、移動相B:ACN;流量:25mL/分;勾配:10分で30%B~38%B、38%B;波長:254nm;RT1(分):9.42)によって精製し、(1*S*, 3*aR*, 6*aS*)-*N*-(*(S)*-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-((*S*)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-2-(4-フェニル-1*H*-ピロール-2-カルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-1-カルボキサミド(16.2mg、8%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.31(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.54-7.57(m, 2H), 7.29-7.32(m, 4H), 7.13-7.15(m, 1H), 6.94(s, 1H), 4.77(s, 1H), 4.49-4.52(m, 1H), 4.38-4.46(m, 1H), 4.17-4.23(m, 2H), 3.96-4.00(m, 1H), 3.63-3.69(m, 1H), 2.96-3.09(m, 2H), 2.59(s, 1H), 2.71(s, 1H), 2.28-2.34(m, 1H), 1.44-2.03(m, 10H)。LC-MS(ESI, *m/z*): 493 [M+H]⁺。

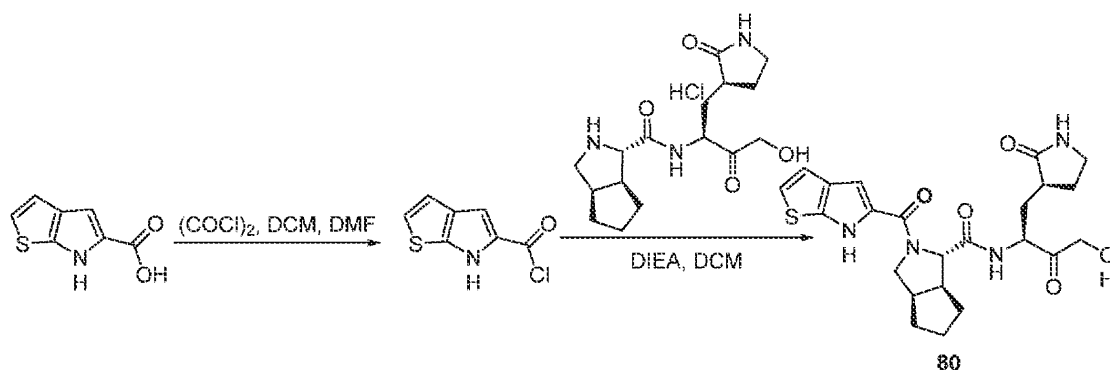
【0743】

(実施例81)

化合物80

【0744】

【化194】



【0745】

(1*S*, 3*aR*, 6*aS*)-*N*-[(2*S*)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3*S*)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩(150mg、0.417mmol、1.0当量)のジクロロメタン(5mL)中攪拌混合物に、6*H*-チエノ[2,3-*b*]ピロール-5-カルボニルクロリド(77.5mg、0.417mmol、1.0当量)及び*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン(188mg、1.46mmol、3.5当量)を0℃で滴下して加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、反応物を室温にて水(10mL)でクエンチした。混合物を、ジクロロメタンで抽出(3×50mL)した。有機層を合

わせ、ブラインで洗浄し（ $2 \times 30 \text{ mL}$ ）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾液し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取TLC（ジクロロメタン：メタノール＝12：1）によって精製し、（1S, 3aR, 6aS）-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-2-{6H-チエノ[2, 3-b]ピロール-5-カルボニル}-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド（50mg、粗）を黄色油状物として得た。粗生成物（50mg）を、以下の条件で、分取HPLCによって精製し（カラム：XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、 $19 \times 250 \text{ mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$ ；移動相A：水（ $10 \text{ mmol/L NH}_4\text{HCO}_3 + 0.1\% \text{ NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ）、移動相B：ACN；流量： 25 mL/分 ；勾配：7分で24%B～54%B、54%B；波長： 254 nm ；RT1（分）：5.72、6.10）、（1S, 3aR, 6aS）-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-2-{6H-チエノ[2, 3-b]ピロール-5-カルボニル}-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド（6.3mg、3%）を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz ， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 11.81（s, 1H），8.46–8.65（m, 1H），7.63（br s, 1H），6.71–7.05（m, 3H），5.02=5.14（m, 1H），4.33–4.75（m, 2H），3.58–4.29（m, 4H），2.92–3.22（m, 2H），2.67–2.88（m, 1H），2.10–2.39（m, 2H），1.41–1.99（m, 10H）。LC-MS（ESI, m/z）：473 [M+H]⁺。

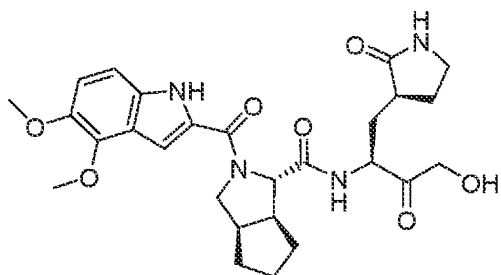
【0746】

（実施例82）

化合物81

【0747】

【化195】



【0748】

4, 5-ジメトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸（74.0mg、0.333mmol、1.0当量）、（1S, 3aR, 6aS）-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩（120mg、0.333mmol、1.0当量）及びo-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（190mg、0.500mmol、1.5当量）のDMF（3mL）中混合物に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（129mg、1.00mmol、3.0当量）を0℃で加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、反応物を水（5mL）でクエンチした。混合物をEtOAc（ $3 \times 5 \text{ mL}$ ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し（ $2 \times 10 \text{ mL}$ ）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLC（カラム：XBridge Shield RP18 OBDカラム、 $19 \times 250 \text{ mm}$ 、 $10 \mu\text{m}$ ；移動相A：水（0.1% TFA）、移動相B：ACN；流量： 25 mL/分 ；勾配：10分で20%B～37%B、37%B；波長： 254 nm ；RT：8.82分）によって精製し、（1S, 3aR, 6aS）-2-(4, 5-ジメトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-[(2S)-4-ヒドロキ

シー-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(13.4 mg、7%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.16(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.10(d, J=8.8Hz, 1H), 6.99(d, J=8.4Hz, 1H), 6.84(s, 1H), 4.70-4.90(m, 1H), 4.40-4.69(m, 2H), 4.00-4.39(m, 3H), 3.85-3.99(m, 3H), 3.56-3.84(m, 4H), 2.85-3.10(m, 2H), 2.70-2.83(m, 1H), 2.55-2.69(m, 1H), 2.20-2.40(m, 1H), 1.40-2.19(m, 10H)。LC-MS(ESI, m/z): 527 [M+H]⁺。

10

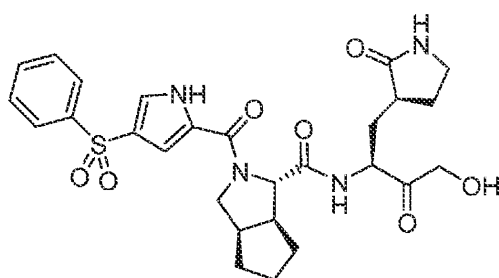
【0749】

(実施例83)

化合物82

【0750】

【化196】



20

【0751】

エチル4-(ベンゼンスルホニル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート(130 mg、0.465 mmol、1.0当量、Gupton et al., Journal of Organic Chemistry(1990)55(15):4735-4740)のTHF(1mL)/水(1mL)/MeOH(1mL)中混合物に、水素化リチウム(56.0 mg、2.33 mmol、5.0当量)を加えた。この混合物を80℃で一晩攪拌し、pHを塩酸(2M)で6に調整した。混合物をEtOAc(3×2mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(2×2mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4-(ベンゼンスルホニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸(100 mg、79%)を黄色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z): 252 [M+H]⁺。

30

【0752】

(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩(102 mg、0.283 mmol、1.0当量)、4-(ベンゼンスルホニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸(71.0 mg、0.283 mmol、1.0当量)及びo-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(140 mg、0.368 mmol、1.3当量)のDMF(3mL)中混合物に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(110 mg、0.849 mmol、3.0当量)を0℃に加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、反応物を水(5mL)でクエンチした。混合物をEtOAc(3×5mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×5mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLC(カラム:XBridge Shield RP18 OBDカラム、19×250mm、10μm;移動相A:水(0.1% TFA)、移動相B:ACN;流量:25mL/分;勾配:10分で20%B~40%B、40%B;波長:254nm;RT:9.22分)によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-2-[

40

50

4-(ベンゼンスルホニル)-1H-ピロール-2-カルボニル]-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (23.4 mg, 14%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 557 [M+H]⁺。

【0753】

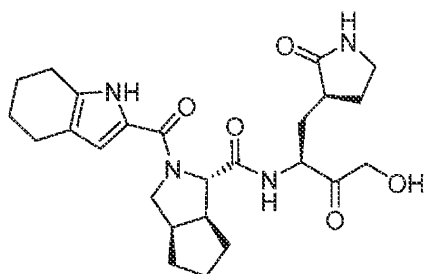
(実施例84)

化合物83

【0754】

【化197】

10



【0755】

4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸 (47.0 mg, 0.283 mmol, 1.0 当量)、(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩 (102 mg, 0.283 mmol, 1.0 当量) 及び o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (140 mg, 0.368 mmol, 1.3 当量) の DMF (3 mL) 中混合物に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (110 mg, 0.849 mmol, 3.0 当量) を 0°C で加えた。混合物を 1 時間室温で攪拌し、反応物を水 (5 mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (3 × 5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2 × 5 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: XBridge Prep OBD C18 カラム、19 × 250 mm, 5 μm; 移動相 A: 水 (0.1% TFA)、移動相 B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 10 分で 23% B ~ 43% B、43% B; 波長: 254 nm; RT: 9.5 分) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-2-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (15.1 mg, 11%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 471 [M+H]⁺。

【0756】

(実施例85)

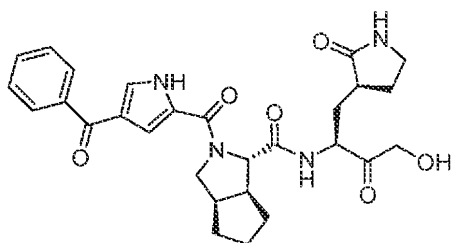
化合物84

【0757】

40

50

【化198】



【0758】

4-ベンゾイル-1H-ピロール-2-カルボン酸 (65.7 mg、0.306 mmol、1.1 当量) 及び (1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩 (100 mg、0.278 mmol、1.0 当量) の DMF (3 mL) 中攪拌混合物に、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (126 mg、0.334 mmol、1.2 当量) を 0℃ で加えた。N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (107 mg、0.834 mmol、3.0 当量) を 0℃ で加えた。混合物を 1 時間室温で攪拌し、反応物を水 (30 mL) でクエンチした。混合物を、ジクロロメタンで抽出 (3 × 30 mL) した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2 × 30 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、以下の条件で、分取 HPLC によって精製し (カラム: XBridge Prep OBD C18 カラム、19 × 250 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (0.1% TFA)、移動相 B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 10 分で 20% B ~ 38% B、38% B; 波長: 254 nm; RT1 (分): 8.28; 実施回数: 0)、(1S, 3aR, 6aS)-2-(4-ベンゾイル-1H-ピロール-2-カルボニル)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (37.4 mg、25%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, 80℃, DMSO-d₆) δ 11.92 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.70-7.77 (m, 2H), 7.43-7.61 (m, 3H), 7.33 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.73 (brs, 1H), 4.34-4.56 (m, 2H), 4.05-4.30 (m, 2H), 3.98 (brs, 1H), 3.54-3.66 (m, 1H), 3.06-3.13 (m, 2H), 2.67-2.82 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.24-2.39 (m, 1H), 2.00-2.18 (m, 1H), 1.86-1.98 (m, 2H), 1.52-1.85 (m, 6H), 1.41-1.52 (m, 1H)。LC-MS (ESI, m/z): 521 [M+H]⁺。

【0759】

(実施例 86)

化合物 85

【0760】

10

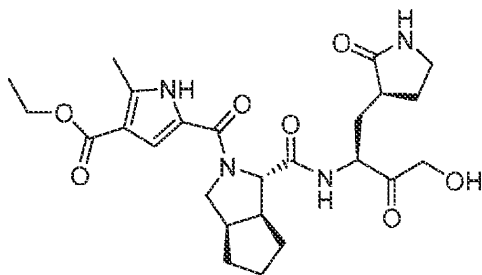
20

30

40

50

【化199】



【0761】

4-(エトキシカルボニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 (56.0 mg、0.283 mmol、1.0 当量)、(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩 (102 mg、0.283 mmol、1.0 当量) 及び o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (140 mg、0.368 mmol、1.3 当量) の DMF (3 mL) 中混合物に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (110 mg、0.849 mmol、3.0 当量) を 0℃ で加えた。混合物を 1 時間室温で攪拌し、反応物を水 (5 mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (3×5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×5 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: XBridge Prep OBD C18 カラム、19×250 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (0.1% TFA)、移動相 B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 10 分で 20% B ~ 37% B、37% B; 波長: 254 nm; RT: 9.33 分) によって精製し、エチル 5-[(1S, 3aR, 6aS)-1-{[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]カルバモイル}-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル]-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート (24.4 mg、16%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 503 [M+H]⁺。

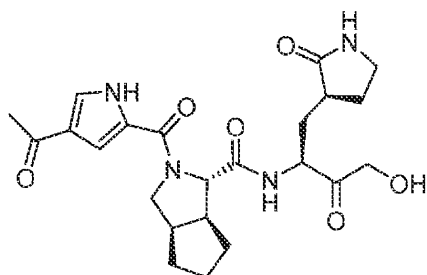
【0762】

(実施例 87)

化合物 86

【0763】

【化200】



【0764】

4-アセチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 (36.0 mg、0.235 mmol、1.0 当量) のジクロロメタン (3 mL) 中攪拌混合物に、オキサリルクロリド (35.8 mg、0.282 mmol、1.2 当量) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (1.72 mg、0.024 mmol、0.1 当量) を 0℃ で滴下して加えた。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。得られた混合物を、更に精製することなく次の工程において直接使用した。

【0765】

(1S, 3aR, 6aS) - N - [(2S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 1 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタン - 2 - イル] - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド塩酸塩 (85.0mg、0.236mmol、1.0当量) のジクロロメタン (8mL) 中攪拌混合物に、4 - アセチル - 1H - ピロール - 2 - カルボニルクロリド (40.5mg、0.236mmol、1.0当量) を0℃で滴下して加えた。N, N - ジイソプロピルエチルアミン (122mg、0.944mmol、4.0当量) を続けて加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物を、分取TLC (ジクロロメタン：メタノール=12：1) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS) - 2 - (4 - アセチル - 1H - ピロール - 2 - カルボニル) - N - [(2S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 1 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタン - 2 - イル] - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド (110mg、粗) を黄色固体として得た。粗生成物を、以下の条件で、分取HPLCによって精製し (カラム：XBridge Shield RP18 OBDカラム、19*250mm、10μm；移動相A：水 (0.05% TFA)、移動相B：ACN；流量：25mL/分；勾配：10分で12%B~31%B、31%B；波長：254nm；RT1 (分)：8.05、8.53)、(1S, 3aR, 6aS) - 2 - (4 - アセチル - 1H - ピロール - 2 - カルボニル) - N - [(2S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 1 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタン - 2 - イル] - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド (34.1mg、31%) を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, 100℃, DMSO-d₆) δ 11.64 (s, 1H), 8.17-8.31 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.15-7.30 (m, 1H), 6.82-6.93 (m, 1H), 4.40-4.51 (m, 2H), 4.10-4.21 (m, 2H), 3.85-3.96 (m, 2H), 3.55-3.63 (m, 1H), 3.04-3.15 (m, 2H), 2.67-2.78 (m, 1H), 2.54-2.65 (m, 1H), 2.24-2.31 (m, 4H), 2.00-2.12 (m, 1H), 1.85-1.97 (m, 2H), 1.76-1.84 (m, 1H), 1.53-1.73 (m, 5H), 1.41-1.50 (m, 1H)。LCMS (ESI, m/z)：459 [M+H]⁺。

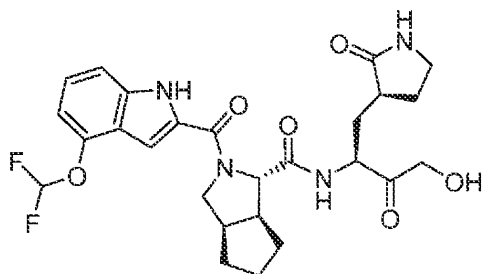
【0766】

(実施例88)

化合物87

【0767】

【化201】



【0768】

4 - (ジフルオロメトキシ) - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 (64.2mg、0.283mmol、1.0当量) 及び (1S, 3aR, 6aS) - N - [(2S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 1 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタン - 2 - イル] - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド塩酸塩 (102mg、0.283mmol、1.0当量) のN, N - ジメチルホルムアミド (10mL) 中攪拌混合物に、O - (7 - アザ - 1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (140mg、0.3

6.8 mmol、1.3当量)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(146 mg、1.13 mmol、4.0当量)を0℃で加えた。混合物を2時間室温で攪拌し、反応物を水(15 mL)でクエンチした。混合物をEA(3×30 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(3×20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物(300 mg)を、以下の条件で、分取HPLCによって精製し(カラム: XBridge Prep OBD C18カラム、30×150 mm、5 µm; 移動相A: 水(0.05% TFA)、移動相B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 7分で22%B~52%B、52%B; 波長: 254 nm; RT1(分): 5.9)、(1S, 3aR, 6aS)-2-[4-(ジフルオロメトキシ)-1H-インドール-2-カルボニル]-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(25.9 mg、16%)を白色固体として得た。¹H-NMR(400 MHz, 100℃, DMSO-d₆) δ 11.50 (s, 1H), 8.21-8.35 (m, 1H), 6.77-7.35 (m, 6H), 4.57-4.78 (m, 1H), 4.49-4.57 (m, 1H), 4.36-4.47 (m, 1H), 3.99-4.24 (m, 3H), 3.67-3.80 (m, 1H), 3.00-3.15 (m, 2H), 2.69-2.82 (m, 1H), 2.56-2.69 (m, 1H), 2.18-2.34 (m, 1H), 1.80-2.15 (m, 4H), 1.52-1.79 (m, 5H), 1.42-1.52 (m, 1H)。LCMS(ESI, m/z): 533 [M+H]⁺。

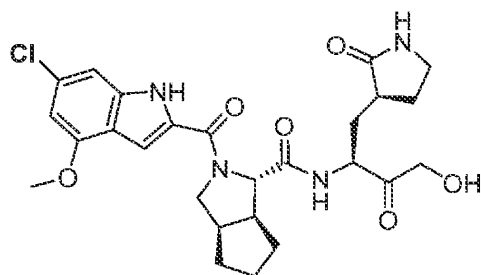
【0769】

(実施例89)

化合物88

【0770】

【化202】



【0771】

6-クロロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸(64.0 mg、0.28 mmol、1.0当量)及び(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩(102 mg、0.28 mmol、1.0当量)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)中攪拌混合物に、O-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(140 mg、0.37 mmol、1.3当量)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(147 mg、1.14 mmol、4.0当量)を0℃で加えた。混合物を2時間室温で攪拌し、反応物を水(15 mL)でクエンチした。混合物をEA(3×30 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(3×20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物(300 mg)を、以下の条件で、分取HPLCによって精製し(カラム: XBridge Prep OBD C18カラム、30×150 mm、5 µm; 移動相A: 水(0.05% TFA)、移動相B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 7分で22%B~52%B、52%B; 波長: 254 nm; RT1(分): 5.93)、(1S, 3aR, 6aS)-2-(6-クロロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(25.9 mg、16%)を白色固体として得た。¹H-NMR(400 MHz, 100℃, DMSO-d₆) δ 11.50 (s, 1H), 8.21-8.35 (m, 1H), 6.77-7.35 (m, 6H), 4.57-4.78 (m, 1H), 4.49-4.57 (m, 1H), 4.36-4.47 (m, 1H), 3.99-4.24 (m, 3H), 3.67-3.80 (m, 1H), 3.00-3.15 (m, 2H), 2.69-2.82 (m, 1H), 2.56-2.69 (m, 1H), 2.18-2.34 (m, 1H), 1.80-2.15 (m, 4H), 1.52-1.79 (m, 5H), 1.42-1.52 (m, 1H)。LCMS(ESI, m/z): 533 [M+H]⁺。

ル) - N - [(2 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 1 - [(3 S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタン - 2 - イル] - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド (50.5 mg、32%) を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, 100°C, DMSO-d₆) δ 11.31 (s, 1H), 8.22 - 8.40 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05 - 7.07 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.47 - 4.70 (m, 2H), 4.40 - 4.46 (m, 1H), 4.09 - 4.22 (m, 2H), 3.92 - 4.06 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.64 - 3.68 (m, 1H), 2.99 - 3.16 (m, 2H), 2.67 - 2.78 (m, 1H), 2.58 - 2.66 (m, 1H), 2.24 - 2.39 (m, 1H), 1.84 - 2.07 (m, 3H), 1.75 - 1.84 (m, 1H), 1.52 - 1.74 (m, 5H), 1.43 - 1.51 (m, 1H)。LC-MS (ESI, m/z) : 531 [M+H]⁺。

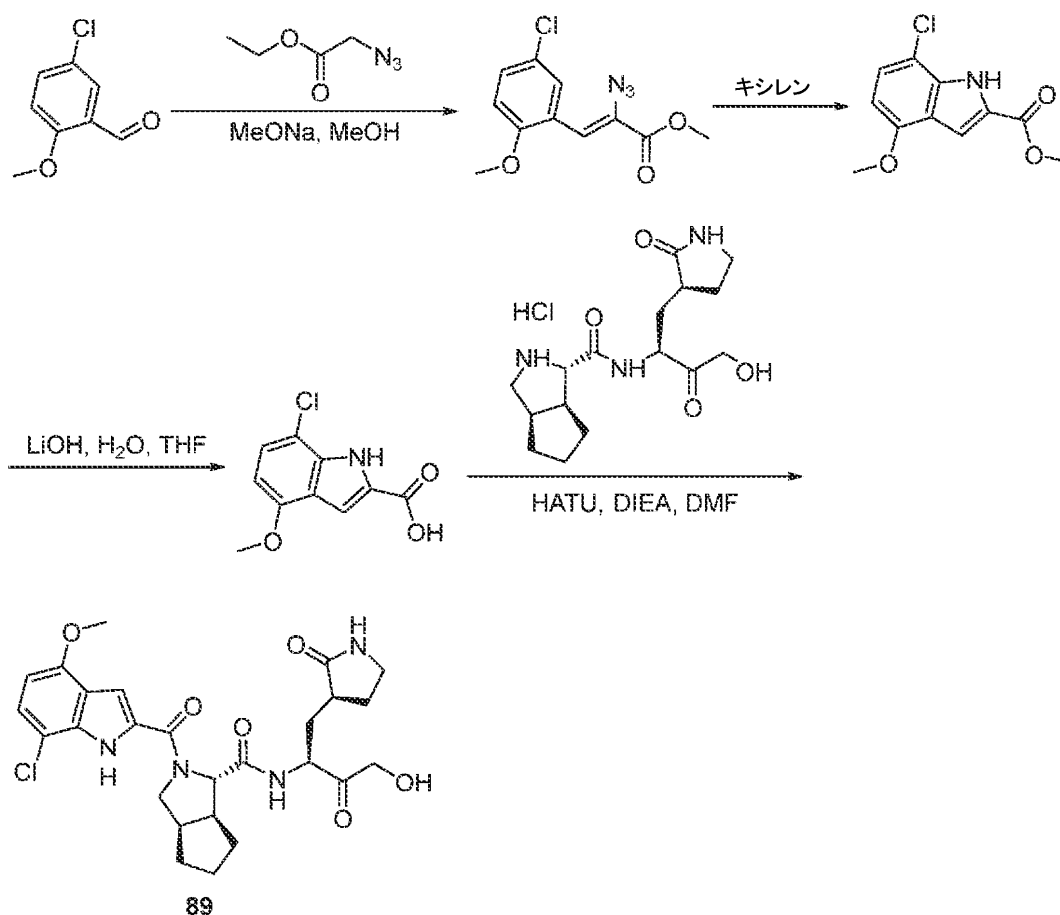
【0772】

(実施例90)

化合物89

【0773】

【化203】



【0774】

ナトリウムメトキシド (8.45 g、46.9 mmol、4.0 当量、MeOH 中 30%) の溶液に、5-クロロ-2-メトキシベンズアルデヒド (2.00 g、11.7 mmol、1.0 当量、20 mL MeOH 中) 及びエチル 2-アジドアセテート (6.06 g、46.9 mmol、4.0 当量) の混合物を加え、-10°C で攪拌した。混合物を、室温で 6 時間攪拌し、反応物を、水 / 氷 (10 mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィによ

て精製し、EtOAc:PE=4:96で溶出して、メチル2-アジド-3-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)アクリレート(532mg、17.0%)を得た。

【0775】

メチル2-アジド-3-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)プロパ-2-エノエート(384mg、1.44mmol、1.0当量)のキシレン(3mL)中溶液を、120℃で一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、EtOAc:PE=4:96で溶出して、メチル7-クロロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート(204mg、59.3%)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.17(s, 1H), 7.23-7.31(m, 1H), 7.17-7.22(m, 1H), 6.54-6.63(m, 1H), 3.85-3.93(m, 6H)。LC-MS(ESI, m/z): 240 [M+H]⁺。

10

【0776】

メチル7-クロロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート(200mg、0.835mmol、1.0当量)のTHF(2mL)中溶液に、水素化リチウム(100mg、4.18mmol、5.0当量、2mL水中)を室温で加えた。混合物を室温で4時間攪拌し、塩酸(1M)でpH=5に酸性化した。混合物をEA(3×5mL)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、7-クロロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸(180mg、粗)を得た。LC-MS(ESI, m/z): 226 [M+H]⁺。

20

【0777】

7-クロロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸(53.4mg、0.236mmol、1.0当量)のDMF(2mL)中溶液に、(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(85.0mg、0.236mmol、1.0当量)、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(108mg、0.283mmol、1.2当量)及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(152mg、1.18mmol、5.0当量)を0℃で加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、反応物を水(1mL)でクエンチした。混合物をEA(3×2mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×5mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLC(カラム: XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、19×250mm、5µm; 移動相A: 水(0.05% TFA)、移動相B: ACN; 流量: 25mL/分; 勾配: 7分で32%B~62%B、62%B; 波長: 254nm; RT1(分): 5.12)によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-2-(7-クロロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(15.2mg、10.5%)を白色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z): 531 [M+H]⁺。

30

40

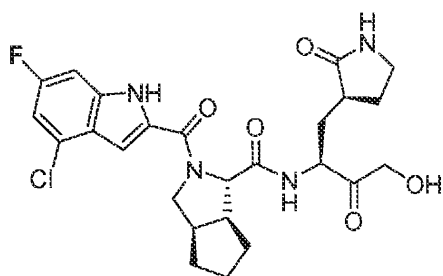
【0778】

(実施例91)

化合物90

【0779】

【化204】



【0780】

(1S, 3aR, 6aS) - N - [(2S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 1 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタン - 2 - イル] - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド塩酸塩 (102mg、0.283mmol、1.0当量)、4 - クロロ - 6 - フルオロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 (61.0mg、0.283mmol、1.0当量) 及び o - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (140mg、0.368mmol、1.3当量) の DMF (3mL) 中混合物に、N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (110mg、0.849mmol、3.0当量) を 0℃ で加えた。混合物を 1 時間室温で攪拌し、反応物を水 (5mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (3×5mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×5mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: XBridge Shield RP18 OBD カラム、30×150mm、5μm; 移動相 A: 水 (0.1% TFA)、移動相 B: ACN; 流量: 60mL/分; 勾配: 10 分で 28% B ~ 37% B、37% B; 波長: 254nm; RT: 9.15 分;) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS) - 2 - (4 - クロロ - 6 - フルオロ - 1H - インドール - 2 - カルボニル) - N - [(2S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 1 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタン - 2 - イル] - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド (23.4mg、15%) を白色固体として得た。¹H-NMR (400MHz, 100℃, DMSO-d₆) δ 11.65 (br. s, 1H), 8.35 (br. s, 1H), 7.25 (br. s, 1H), 7.11-7.20 (m, 1H), 6.97-7.09 (m, 1H), 6.65-6.96 (m, 1H), 4.50-5.10 (m, 2H), 4.35-4.49 (m, 1H), 4.10-4.25 (m, 2H), 3.90-4.09 (m, 1H), 3.60-3.80 (m, 1H), 3.05-3.30 (m, 2H), 2.70-2.85 (m, 1H), 2.59-2.69 (m, 1H), 2.20-2.35 (m, 1H), 1.40-2.19 (m, 10H)。LC-MS (ESI, m/z): 519 [M+H]⁺。

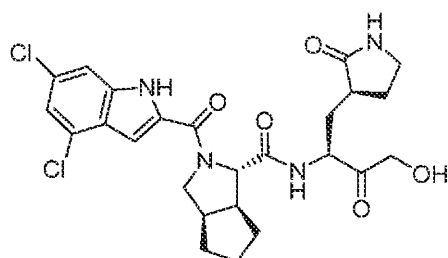
【0781】

(実施例 92)

化合物 91

【0782】

【化205】



10

20

30

40

50

【0783】

4, 6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 (65.0 mg、0.283 mmol、1.0 当量) 及び (1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩 (102 mg、0.283 mmol、1.0 当量) のN, N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 中攪拌混合物に、O-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (140 mg、0.368 mmol、1.3 当量) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (146 mg、1.13 mmol、4.0 当量) を0℃で加えた。混合物を1.5時間室温で攪拌し、反応物を水 (16 mL) でクエンチした。混合物をEA (3×40 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×30 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物 (300 mg) を、以下の条件で、分取HPLCによって精製し (カラム: XBridge Shield RP18 OBDカラム、30×150 mm、5 µm; 移動相A: 水 (0.1% TFA)、移動相B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 10分で30%B~42%B、42%B; 波長: 254 nm; RT1 (分): 9.22)、(1S, 3aR, 6aS)-2-(4, 6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (24.9 mg、16%) を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, 80℃, DMSO-d₆) δ 11.82 (br. s, 1H), 8.42 (br. s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.13-7.15 (m, 1H), 6.91 (br. s, 1H), 4.70-4.85 (m, 1H), 4.31-4.62 (m, 2H), 3.82-4.26 (m, 3H), 3.61-3.79 (m, 1H), 3.01-3.18 (m, 2H), 2.54-2.81 (m, 2H), 1.43-2.35 (m, 11H)。LC-MS (ESI, m/z): 535 [M+H]⁺。

【0784】

(実施例93)

化合物92

【0785】

10

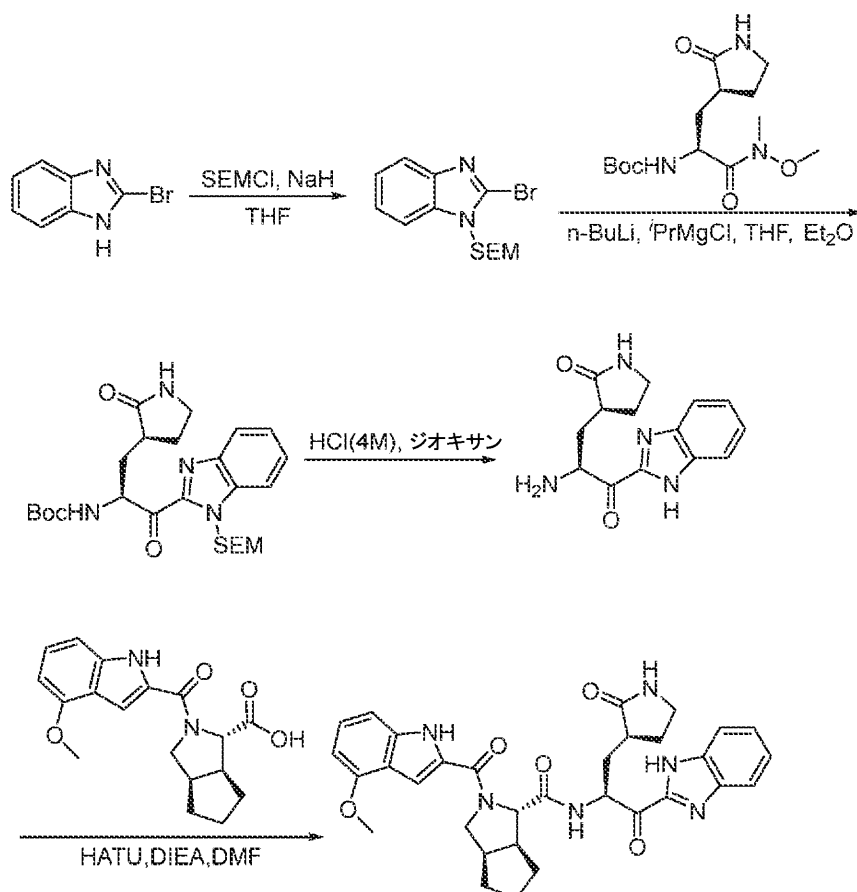
20

30

40

50

【化 206】



10

20

【0786】

2-ブロモ-1H-1,3-ベンゾジアゾール (1.65 g、8.35 mmol、1.00 当量) の THF (25 mL) 中溶液に、NaH (0.20 g、8.35 mmol、1.0 当量、鉱油中 60%) を 0℃ で加え、15 分間攪拌した。[2-(クロロメトキシ)エチル]トリメチルシラン (1.39 g、8.35 mmol、1.0 当量) を続けて加えた。混合物を 1 時間室温で攪拌し、反応物を水 (5 mL) でクエンチした。混合物を EA (3×5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×5 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、DCM:MeOH=9:1 で溶出して、2-ブロモ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1,3-ベンゾジアゾール (1.6 g、60%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 327 [M+H]⁺。

30

【0787】

2-ブロモ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1,3-ベンゾジアゾール (1.08 g、3.29 mmol、5.00 当量) の THF (10 mL) 中溶液に、ブチリチウム (1.32 mL、3.29 mmol、5.0 当量、THF 中 2.5 M) を -78℃ で加え、続いて、混合物を、-78℃、窒素下で 30 分間攪拌した。tert-ブチル N-[(1S)-1-[メトキシ(メチル)カルバモイル]-2-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]エチル]カルバメート (208 mg、0.659 mmol、1.00 当量) の THF (2 mL) 中溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド (0.66 mL、1.318 mmol、2.0 当量、THF 中 2 M) を -15℃、窒素下で加え、混合物を、0℃ で 5 分間攪拌した。この混合物を上記溶液に加え、得られた混合物を -78℃、窒素下で 3 時間攪拌した。反応物を A、飽和塩化アンモニウム溶液 (5 mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (3×10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×10 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、

40

50

減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、PE:EtOAc=2:3で溶出して、tert-ブチルN-[(2S)-1-オキソ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]-1-(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)プロパン-2-イル]カルバメート(276mg、83%)を得た。

【0788】

tert-ブチルN-[(2S)-1-オキソ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]-1-(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)プロパン-2-イル]カルバメート(100mg)及び塩化水素(2mL、1,4-ジオキサン中4M)の混合物を、室温で2時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、(3S)-3-[(2S)-2-アミノ-3-(1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)-3-オキソプロピル]ピロリジン-2-オン(60mg、粗)を得た。LC-MS(ESI, m/z): 273 [M+H]⁺。

【0789】

(3S)-3-[(2S)-2-アミノ-3-(1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)-3-オキソプロピル]ピロリジン-2-オン(54.0mg、0.198mmol、1.00当量)のDMF(2mL)中溶液に、(1S,3aR,6aS)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボン酸(65.0mg、0.198mmol、1.0当量)、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(106mg、0.277mmol、1.4当量)及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(128mg、0.990mmol、5.0当量)を0℃で加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、反応物を水(10mL)でクエンチした。混合物をEA(3×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×10mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLC(カラム:XBridge Prep Phenyl OBDカラム、19×250mm、5µm;移動相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O)、移動相B:MeOH)-HPLC;流量:25mL/分;勾配:10分で65%B~74%B、74%B;波長:254nm;RT1(分):7.98)によって精製し、(1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-1-(1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル)-1-オキソ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(5.0mg、4.%)を白色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z): 583 [M+H]⁺。

【0790】

(実施例94)

化合物93

【0791】

10

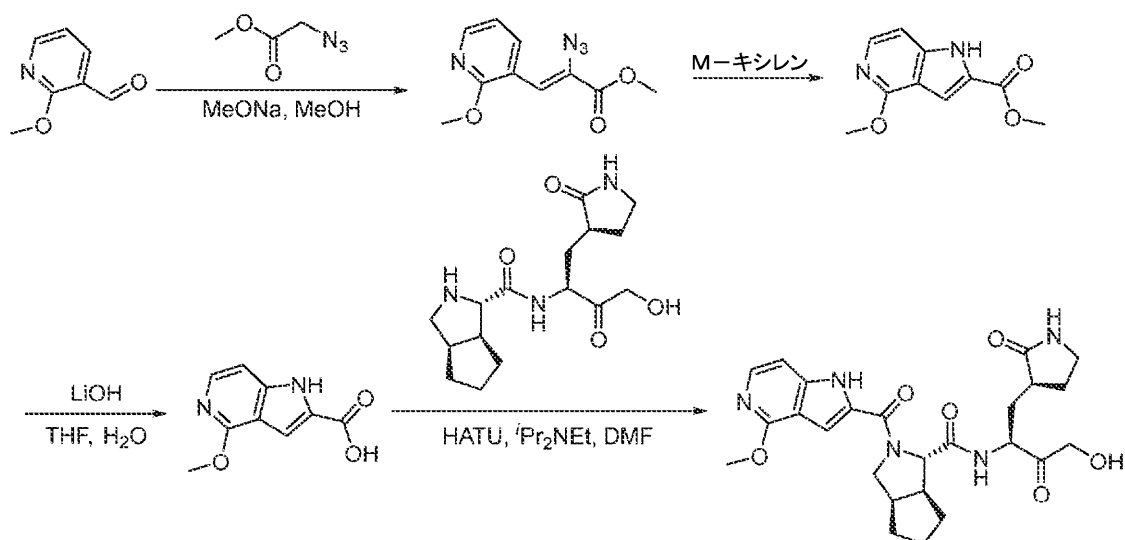
20

30

40

50

【化 207】



10

【0792】

ナトリウムメタノレート（5.25 g、30重量%、29.1 mmol、4.0当量）のMeOH（10 mL）中溶液を、 -10°C に冷却した。この溶液に、2-メトキシピリジン-3-カルバルデヒド（1.00 g、7.29 mmol、1.0当量）及びメチル2-アジドアセテート（3.36 g、29.1 mmol、4.0当量）のMeOH（10 mL）中混合物を、1.5時間かけて滴下して加えた。この混合物を -10°C で1.5時間攪拌した後、氷水（100 mL）に注ぎ、エチルエーテル（ $3 \times 100\text{ mL}$ ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し（ $2 \times 30\text{ mL}$ ）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をEA（20 mL）で希釈し、100～200のシリカゲルメッシュ（4 g）を用いてスラリーを作製し、ジクロロメタンを除去した後にカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ（カラムサイズ $5 \times 24\text{ cm}$ 、カラム体積：300 mL、シリカゲルサイズ（100～200メッシュ）量：120 g）によって精製しEA：PE（30分かけて0%～30%）で溶出した。回収した画分：11%～12% EA：PE画分を、純粋な画分として選択した。これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、メチル（2Z）-2-アジド-3-（2-メトキシピリジン-3-イル）プロパー-2-エノエート（400 mg、23%）を淡黄色固体として得た。LC-MS（ESI, m/z）：235 [M+H]⁺。

20

30

【0793】

メチル（2Z）-2-アジド-3-（2-メトキシピリジン-3-イル）プロパー-2-エノエート（400 mg、1.70 mmol、1.0当量）のM-キシレン（20 mL）中溶液を、 120°C 、窒素下で1時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。粗生成物をEA（20 mL）で希釈し、100～200のシリカゲルメッシュ（2 g）を用いてスラリーを作製し、ジクロロメタンを除去した後にカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ（カラムサイズ $5 \times 24\text{ cm}$ 、カラム体積：300 mL、シリカゲルサイズ（100～200メッシュ）量：120 g）によって精製しEA：PE（30分かけて0%～30%）で溶出した。回収した画分：20%～21% EA：PE画分を、純粋な画分として選択した。これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、メチル4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボキシレート（180 mg、48%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-*d*₆） δ 12.37 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.11–7.15 (m, 1H), 7.00–7.04 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。LC-MS（ESI, m/z）：207 [M+H]⁺。

40

【0794】

メチル4-メトキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボキシレート（

50

170mg、0.821mmol、1.0当量)のTHF(2mL)及びH₂O(0.5mL)中攪拌混合物に、水素化リチウム(99.0mg、4.11mmol、5.0当量)を加えた。この混合物を60℃で2時間攪拌した。混合物を酢酸でpH3に酸性化した。残留物を、エチルエーテル(30mL)と濾過することによって精製し、4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(120mg、粗)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.13(s, 1H), 7.80(d, J=4.0Hz, 1H), 6.98-7.06(m, 2H), 3.98(s, 3H)。LC-MS(ESI, m/z): 193 [M+H]⁺。

【0795】

4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(70.6mg、0.367mmol、1.1当量)及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(129mg、1.00mmol、3.0当量)のDMF(4mL)中攪拌混合物に、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(152mg、0.401mmol、1.2当量)を0℃で加えた。(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(108mg、0.334mmol、1.0当量)を0℃で加え、混合物を室温で1時間攪拌した。残留物を、以下の条件で、逆フラッシュクロマトグラフィにより、精製し：カラム、C18シリカゲル；移動相A：水(0.05%TFA)、移動相B：ACN；流量：40mL/分；勾配：30分で0%B~20%B、10%B；波長：220nm、粗生成物を黄色固体として得た。粗生成物(70mg)を、以下の条件で、分取HPLCによって精製し(カラム：XBridge Prep Phenyl OBDカラム、19*250mm、5μm；移動相A：水(0.05%TFA)、移動相B：ACN；流量：25mL/分；勾配：10分で15%B~30%B、30%B；波長：254nm；RT1(分)：6.7)、(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-2-{4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボニル}-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(6.0mg、3%)を白色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z): 498 [M+H]⁺。

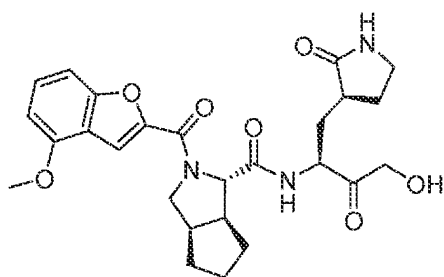
【0796】

(実施例95)

化合物94

【0797】

【化208】



【0798】

4-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸(70.0mg、0.361mmol、1.0当量)、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(165mg、0.433mmol、1.2当量)及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(140mg、1.08mmol、3.0当量)のDMF(3mL)中混合物に、(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピ

ロリジン-3-イル] ブタン-2-イル] -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩 (130 mg、0.361 mmol、1.0 当量) を 0℃ で加えた。混合物を 1 時間室温で攪拌し、反応物を水 (10 mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (3×10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×10 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を TLC (移動相: MeOH: DCM = 1: 12; R_f = 0.4、検出: UV) によって精製し、粗生成物を得た。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: Kinetex EVO prep C18、30×150、5 μm; 移動相 A: 水 (0.1% TFA)、移動相 B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 7 分で 18% B ~ 43% B、43% B; 波長: 254 nm; RT: 5.18 分) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル] ブタン-2-イル]-2-(4-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (31.3 mg、17%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.20–8.50 (m, 1H), 7.35–7.50 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.18–7.23 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.31–4.89 (m, 3H), 4.10–4.30 (m, 2H), 3.84–4.09 (m, 4H), 3.50–3.83 (m, 1H), 2.95–3.25 (m, 2H), 2.55–2.82 (m, 2H), 2.05–2.40 (m, 1H), 1.45–2.02 (m, 10H)。LC-MS (ESI, m/z): 498 [M+H]⁺。

【0799】

(実施例 96)

化合物 95

【0800】

10

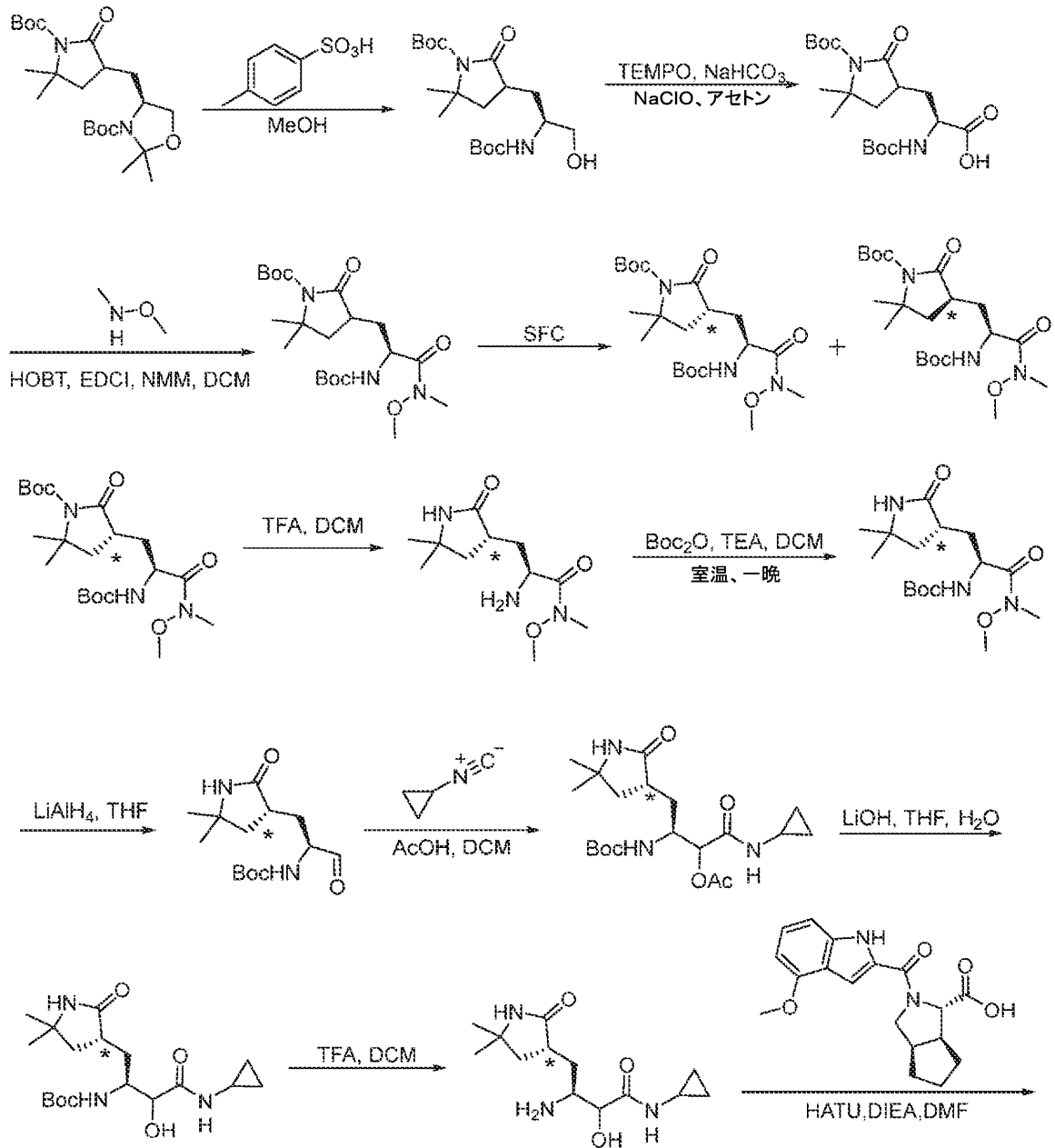
20

30

40

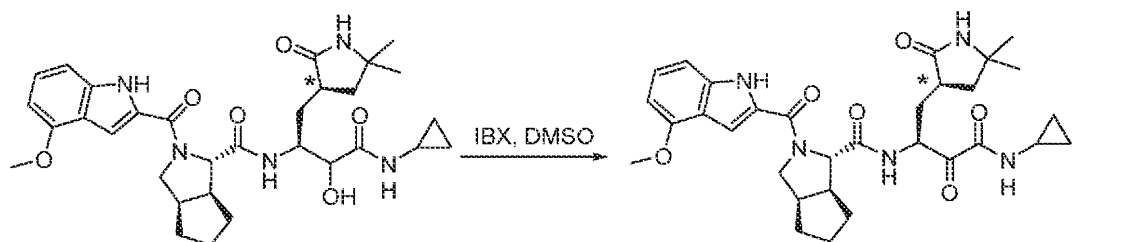
50

【化209】



【0801】

【化210】



【0802】

「*」で記されたキラル中心の絶対配置は暫定的に割り当てられたものである。

【0803】

40 mL 容バイアルに、tert-ブチル (4S)-4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル)メチル)-2,

2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート (4 g、9.38 mmol、1.0 当量)、4-メチルベンゼンスルホン酸 (0.16 g、0.94 mmol、0.1 当量) 及び MeOH (40 mL) を入れた。混合物を室温で一晩攪拌し、反応物を、水 (30 mL) でクエンチした。溶液を EA (3×50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル 4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-ヒドロキシプロピル)-2,2-ジメチル-5-オキソピロリジン-1-カルボキシレート (3.3 g、粗) を灰白色半固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 387 [M+H]⁺。

【0804】

tert-ブチル 4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-ヒドロキシプロピル)-2,2-ジメチル-5-オキソピロリジン-1-カルボキシレート (3.3 g、8.54 mmol、1.0 当量) のアセトン (33 mL) 中溶液に、5% 重炭酸ナトリウム溶液 (43 mL、25.6 mmol、3.0 当量) 及び 2,2,6,6-テトラメチルピペリジノオキシ (0.27 g、1.71 mmol、0.2 当量) を加えた。クロロシルナトリウム (2.22 g、29.9 mmol、3.5 当量) を 0℃ で滴下して加えた。混合物を、室温で一晩攪拌し、反応物を水 (30 mL) でクエンチした。溶液を Et₂O (2×50 mL) で洗浄した。水溶液の pH 値を塩酸 (1 mol/L) で 2 に調整した。溶液を EtOAc (3×50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(2S)-3-(1-((tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (3.1 g、73%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 401 [M+H]⁺。

【0805】

(2S)-3-(1-((tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (3.1 g、7.74 mmol、1.0 当量) の DCM (50 mL) 中溶液に、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン (0.47 g、7.74 mmol、1.0 当量)、1-ヒドロキシベンゾトリゾール (1.05 g、7.74 mmol、1.0 当量)、NMM (2.35 g、23.2 mmol、3.0 当量) 及び N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.63 g、8.52 mmol、1.1 当量) を加えた。混合物を 1 時間室温で攪拌し、反応物を水 (30 mL) でクエンチした。混合物を DCM (3×50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、MeOH:DCM (1:25) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、tert-ブチル 4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシ(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)-2,2-ジメチル-5-オキソピロリジン-1-カルボキシレート (1.9 g、50%) を白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 444 [M+H]⁺。

【0806】

Tert-ブチル 4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシ(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)-2,2-ジメチル-5-オキソピロリジン-1-カルボキシレート (1.9 g) を、以下の勾配条件を使用して、分取 SFC によって精製した: カラム: カラム: Lux 5µm i-Cellulose-5、3×25 cm、5 µm; 移動相 A: CO₂、移動相 B: MeOH (0.1% 2M NH₃-MeOH); 流量: 80 mL/分; 勾配: イソクラティック 30%B; カラム温度 (°C): 35; 背圧 (bar): 100; 波長: 220 nm; RT1 (分): 3.82; RT2 (分): 5.33; 試料溶媒: MeOH-----分取用; 注入量: 0.7 mL; 実施回数: 23。精製により、tert-ブチル (S*)-4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシ(メチル)アミノ)-3-オキソ

10

20

30

40

50

プロピル) - 2, 2-ジメチル-5-オキソピロリジン-1-カルボキシレート (550 mg) が灰白色固体として得られた。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.03-7.06 (m, 1H), 4.64-4.67 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.51-2.66 (m, 1H), 1.98-2.06 (m, 2H), 1.51-1.67 (m, 2H), 1.42-1.46 (m, 12H), 1.35-1.38 (m, 12H)。LC-MS (ESI, m/z): 444 [M+H]⁺。SFC (MeOH (1% 2M NH₃-MeOH)、CHIRALPAK IF-3 3.0*50mm、3 μm、Rt: 0.594分、及びtert-ブチル(R*)-4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシ(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)-2, 2-ジメチル-5-オキソピロリジン-1-カルボキシレート (850 mg) は灰白色固体として。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.14-7.17 (m, 1H), 4.30-4.45 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.51-2.62 (m, 1H), 1.97-2.12 (m, 2H), 1.35-1.53 (m, 26H)。LC-MS (ESI, m/z): 444 [M+H]⁺。SFC (MeOH (1% 2M NH₃-MeOH)、CHIRALPAK IF-3 3.0*50mm、3 μm、Rt: 0.728分。

【0807】

tert-ブチル(R*)-4-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシ(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)-2, 2-ジメチル-5-オキソピロリジン-1-カルボキシレート (850 mg、1.92 mmol、1.0当量) のDCM (12 mL) 中溶液に、TFA (4 mL) を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、(2S)-2-アミノ-3-[(3R*)-5, 5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル]-N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド (500 mg、75%) を灰白色油状物として得た。LC-MS (ESI, m/z): 244 [M+H]⁺。

【0808】

(2S)-2-アミノ-3-[(3R*)-5, 5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル]-N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド (500 mg、2.06 mmol、1.0当量) のDCM (8 mL) 中溶液に、トリエチルアミン (1.04 g、10.3 mmol、5.0当量) 及びジ-tert-ブチルジカーボネート (1.35 g、6.17 mmol、3.0当量) を加えた。混合物を、室温で一晩攪拌し、反応物を水 (5 mL) でクエンチした。混合物をDCM (3×15 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、MeOH:DCM (1:25) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、tert-ブチルN-[(1S)-2-[(3R*)-5, 5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル]-1-[メトキシ(メチル)カルバモイル]エチル]カルバメート (650 mg、68%) を白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 344 [M+H]⁺。

【0809】

tert-ブチルN-[(1S)-2-[(3R*)-5, 5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル]-1-[メトキシ(メチル)カルバモイル]エチル]カルバメート (400 mg、1.165 mmol、1.00当量) のTHF (6 mL) 中溶液に、水素化アルミニウムリチウム (79.8 mg、2.1 mmol、1.8当量) を加えた。この混合物を-10 °Cで1時間攪拌し、反応物を塩酸 (1M) でクエンチした。混合物をEA (3×15 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチルN-[(2S)-1-[(3R*)-5, 5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-オキソプロパン-2-イル]カルバメート (300 mg、54%) を白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 285 [M+H]⁺。

【0810】

tert-ブチルN-[(2S)-1-[(3R*)-5, 5-ジメチル-2-オキソ

ピロリジン-3-イル]-3-オキソプロパン-2-イル]カルバメート(300mg、1.06mmol、1.0当量)のDCM(5mL)中溶液に、イソシアノシクロプロパン(142mg、2.11mmol、2.0当量)及びAcOH(190mg、3.17mmol、3.0当量)を0℃で加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-(シクロプロピルカルバモイル)-3-[(3R*)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル]プロピルアセテート(400mg、粗)を黄色油状物として得た。LC-MS(ESI, m/z): 412 [M+H]⁺。

【0811】

(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-(シクロプロピルカルバモイル)-3-[(3R*)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル]プロピルアセテート(400mg、0.97mmol、1.0当量)のTHF(4mL)中溶液に、H₂O(4mL)中のLiOH(70mg、2.92mmol、3.0当量)を0℃で加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、反応物を塩酸(2mL、2mol/L)でクエンチした。溶液をEA(3×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、MeOH:DCM(1:18)を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、tert-ブチルN-[(2S)-1-(シクロプロピルカルバモイル)-3-[(3R*)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル]-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]カルバメート(290mg、73%)を白色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z): 370 [M+H]⁺。

【0812】

tert-ブチルN-[(2S)-1-(シクロプロピルカルバモイル)-3-[(3R*)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル]-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]カルバメート(700mg、1.578mmol、1.00当量)のDCM(9mL)中溶液に、TFA(3mL)を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、(3S)-3-アミノ-N-シクロプロピル-4-((R*)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル)-2-ヒドロキシブタンアミド(400mg、73%)を灰白色油状物として得た。LC-MS(ESI, m/z): 270 [M+H]⁺。

【0813】

(3S)-3-アミノ-N-シクロプロピル-4-((R*)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル)-2-ヒドロキシブタンアミド(130mg、0.48mmol、1.0当量)のDMF(4mL)中溶液に、(1S,3aR,6aS)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボン酸(174mg、0.53mmol、1.1当量)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(437mg、3.38mmol、7.0当量)及びN,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(202mg、0.53mmol、1.1当量)を加えた。この混合物を0℃で1時間攪拌し、反応物を水(4mL)でクエンチした。混合物をEA(3×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM:MeOH(17:1)を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、(3S)-3-{[(1S,3aR,6aS)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-イル]ホルムアミド}-N-シクロプロピル-4-[(3R*)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル]-2-ヒドロキシブタンアミド(150mg、48%)を白色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z): 580 [M+H]⁺。

【0814】

(3S)-3-{[(1S,3aR,6aS)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-イル]ホルムアミド}-N-シクロプロピル-4-[(3R*)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル]-2-ヒドロキシブタンアミド

ル-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-イル]ホルムアミド}-N-シクロプロピル-4-[(3S)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル]-2-ヒドロキシブタンアミド(140mg、0.24mmol、1.0当量)のDMSO(3mL)中溶液に、IBX(135mg、0.48mmol、2.0当量)を加えた。この混合物を室温で6時間攪拌し、反応物を重炭酸ナトリウム溶液(2mL)でクエンチした。溶液をEA(3×8mL)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、MeOH:DCM(1:18)を用いる分取TLCによって精製し、(3S)-3-{[(1S,3aR,6aS)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-イル]ホルムアミド}-N-シクロプロピル-4-[(3R*)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル]-2-オキソブタンアミド(15.2mg、11%)を白色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z): 578 [M+H]⁺。

【0815】

(実施例97)

化合物96

【0816】

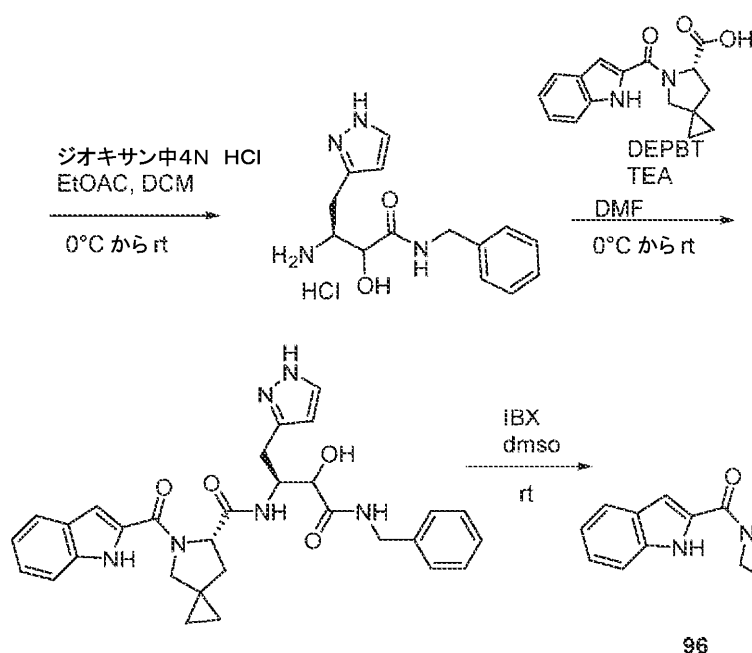
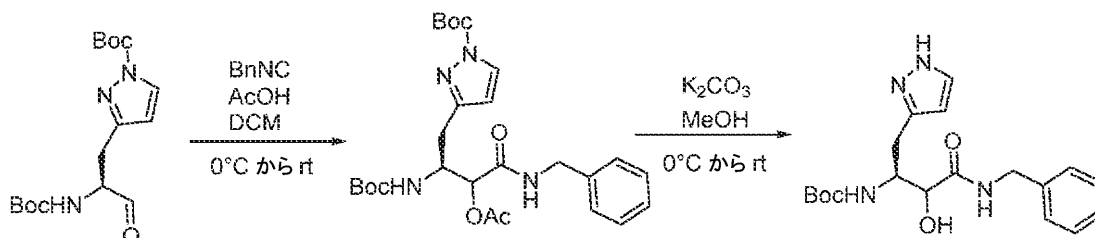
10

20

30

40

50



(S)-2-アミノ-3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)プロパン酸 4 (1.9 g、7.45 mmol、1.0 当量) の MeOH (38 mL) 中溶液を、0℃に冷却し、NEt₃ (3.1 mL、22.3 mmol、3.0 当量) 及び (Boc)₂O (3.25 g、14.9 mmol、2.0 当量) を加えた。混合物を室温に加温し、室温で 3 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、DCM 中 MeOH (5~6%) の勾配を用いるシリカゲル (24 g カラム) でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、(S)-3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (2.5 g、94%) を無色油状物として得た。LCMS (ESI, m/z): 356 [M+H]⁺。

(S)-3-(1-(tert-butoxycarbonyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoic acid (50 mg, 0.141 mmol, 1.0 equiv) in DMF (0.5 mL) solution was cooled to 0°C, DEPBT (46 mg, 0.154 mmol, 1.1 equiv), NEt₃ (0.060 mL, 0.433 mmol, 3.0 equiv) and N,O-dimethylhydroxysilane hydrochloride salt (17 mg,

0.174 mmol、2.0 当量)を加えた。この混合物を室温までゆっくりと加温した後、室温で5時間攪拌した。混合物を水(5 mL)で希釈し、EA(3×15 mL)で抽出した。有機相を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、溶離液としてPE中30% EAを用いるシリカゲル(4 g カラム)でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、tert-ブチル(S)-3-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシ(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(20 mg、35%)を無色油状物として得た。LCMS(ESI, m/z): 399 [M+H]⁺。

【0819】

tert-ブチル(S)-3-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシ(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(1.1 g、2.76 mmol、1.0 当量)のDCM(13 mL)中溶液を-78℃まで冷却し、ヘキサン中1M DIBAL-H(6.9 mL、6.90 mmol、2.5 当量)を加えた。この混合物を-78℃で4時間攪拌した。反応物を、-40℃のMeOH(15 mL)を加えることによってクエンチした。混合物を室温まで加温した。この混合物を、DCM中10% MeOH(100 mL)で希釈し、セライトに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、tert-ブチル(S)-3-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-オキソプロピル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(800 mg、85%)を灰白色固体として得た。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 9.68 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.62 (brs, 1H), 4.48 (brs, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 2.60-2.62 (m, 1H), 1.45 (s, 18H)。

【0820】

tert-ブチル(S)-3-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-オキソプロピル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(600 mg、1.77 mmol、1.0 当量)のDCM(50 mL)中溶液を0℃に冷却し、ベンジルイソシアニド(0.258 mL、2.12 mmol、1.2 当量)及び酢酸(0.300 mL、5.30 mmol、3 当量)を加えた。混合物を室温で8時間攪拌した。混合物をDCM(100 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(20 mL)で洗浄した。相を分離した。有機相をブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM中MeOH(3~5%)の勾配を用いるシリカゲル(12 g カラム)でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、tert-ブチル3-((2S)-3-アセトキシ-4-(ベンジルアミノ)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソブチル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート及び1つのBoc保護基の除去によって得られた化合物の混合物を得た(580 mg)。この混合物をMeOH(15 mL)に溶解した。0℃に冷却した後、K₂CO₃を加えた(176 mg、1.28 mmol、1.2 当量)。この混合物を室温で4時間攪拌した後、減圧下で濃縮した(rotavapor 浴温度は室温)。この混合物をDCM中10% MeOH(50 mL)中に取り、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、tert-ブチル((2S)-4-(ベンジルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-(1H-ピラゾール-3-イル)ブタン-2-イル)カルバメート(400 mg、79%)を灰白色固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 375 [M+H]⁺。

【0821】

tert-ブチル((2S)-4-(ベンジルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-(1H-ピラゾール-3-イル)ブタン-2-イル)カルバメート(400 mg、1.07 mmol、1.0 当量)のEA(4 mL)及びDCM(4 mL)中溶液を、0℃に冷却した。ジオキサン中4N HCl(2.14 mL、8.54 mmol、8.0 当量)を加えた。混合物を室温で24時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物をジエチルエーテルでトリチュレートし、((3S)-3-アミノ-N-ベンジル-2-ヒドロキシ-4-(1H-ピラゾール-3-イル)ブタンアミド塩酸塩(350 mg、粗)を

10

20

30

40

50

淡褐色固体として得た。

【0822】

((3S) - 3 - アミノ - N - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 4 - (1H - ピラゾール - 3 - イル) ブタンアミド塩酸塩 (300mg、0.967mmol、1.0当量) 及び (S) - 5 - (1H - インドール - 2 - カルボニル) - 5 - アザスピロ [2.4] ヘプタン - 6 - カルボン酸 (384mg、1.35mmol、1.4当量、実施例3の(1S, 3aR, 6aS) - 2 - (1H - インドール - 2 - カルボニル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボン酸に関する記載と同様の方法で調製) のDMF (5mL) 中溶液を、0℃に冷却した。DEPBT (404mg、1.35mmol、1.4当量) 及びNEt₃ (0.401mL、2.89mmol、3.0当量) を加えた。この混合物を室温までゆっくりと加温した後、室温で5時間攪拌した。この混合物を冷水 (20mL) で希釈し、EA (3×50mL) で抽出した。有機相を合わせ、水 (20mL) 及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM中MeOH (2~4%) の勾配を用いるシリカゲル (12gカラム) でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、(6S) - N - ((2S) - 4 - (ベンジルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - (1H - ピラゾール - 3 - イル) ブタン - 2 - イル) - 5 - (1H - インドール - 2 - カルボニル) - 5 - アザスピロ [2.4] ヘプタン - 6 - カルボキサミド (170mg、32%) を灰白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 541 [M+H]⁺。

10

【0823】

(6S) - N - ((2S) - 4 - (ベンジルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - (1H - ピラゾール - 3 - イル) ブタン - 2 - イル) - 5 - (1H - インドール - 2 - カルボニル) - 5 - アザスピロ [2.4] ヘプタン - 6 - カルボキサミド (170mg、0.314mmol、1.0当量) のDMSO (9mL) 中溶液に、IBX (352mg、1.26mmol、4.0当量) を加え、混合物を室温で5時間攪拌した。この混合物を冷水 (20mL) で希釈した。得られた固体を濾過によって回収し、分取HPLC (カラム: HICHROM 5 C18、21.2×250mm 5µm; 移動相A: 水中10mM NH₄HCO₃、移動相B: ACN; 流量: 17mL/分; 勾配: 8分で20% B~70% B) によって精製し、(S) - N - ((S) - 4 - (ベンジルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - (1H - ピラゾール - 3 - イル) ブタン - 2 - イル) - 5 - (1H - インドール - 2 - カルボニル) - 5 - アザスピロ [2.4] ヘプタン - 6 - カルボキサミド (36mg、21%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (500MHz, 363K, DMSO-d₆) δppm 12.30 (br s, 1H), 11.18 (s, 1H), 8.70-8.82 (m, 1H), 7.90-8.20 (m, 1H), 7.55-7.65 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.10-7.30 (m, 6H), 6.98-7.08 (m, 1H), 6.80-6.92 (m, 1H), 5.90-6.12 (m, 1H), 5.25 (br s, 1H), 4.85 (br s, 1H), 4.20-4.40 (m, 2H), 3.60-3.90 (m, 2H), 3.00-3.20 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 1H), 0.52-0.72 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z) : 539 [M+H]⁺。

20

30

40

【0824】

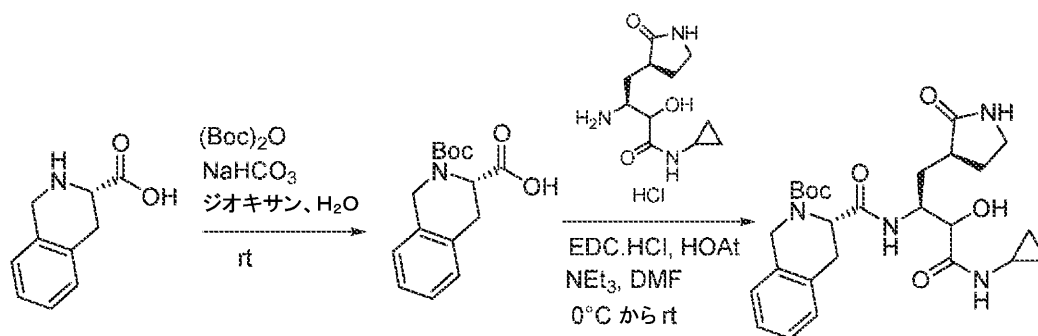
(実施例98)

化合物97

【0825】

50

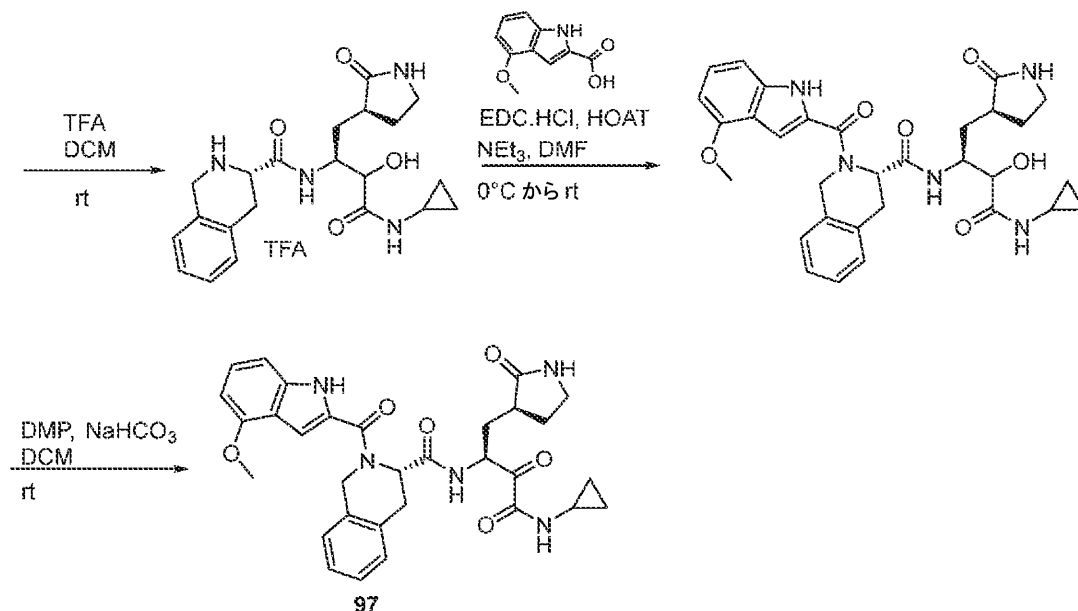
【化 2 1 2】



10

【 0 8 2 6】

【化 2 1 3】



20

【 0 8 2 7】

(S)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (2.0 g、11.3 mmol、1.0 当量) 及び NaHCO₃ (1.90 g、22.6 mmol、2.0 当量) のジオキサン (20 mL) 及び水 (10 mL) 中溶液を、0°C に冷却した。(Boc)₂O (2.7 g、12.4 mmol、1.1 当量) を加えた。この混合物を室温で 16 時間攪拌した後、減圧下で濃縮し、有機溶媒を除去した。残留物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (5×20 mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブライン (3×15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (2.0 g、64%) を灰白色固体 (2 g、64%) として得た。LCMS (ESI, m/z): 278 [M+H]⁺。

40

【 0 8 2 8】

(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (500 mg、1.81 mmol、1.0 当量) の DMF (5 mL) 中溶液を、0°C に冷却した。EDC·HCl (689 mg、3.61 mmol、2.0 当量)、HOAt (245 mg、1.81 mmol、1.0 当量) 及び NEt₃ (0.753 mL、5.4 mmol、3.0 当量) を加えた。この混合物を 0°C で 30 分間攪拌した。(3S)-3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタンアミド塩酸塩 (548 g、1.99 mmol、1.1 当量) を加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。この混合物を水 (20 mL) で

50

希釈し、EtOAc (5×20 mL) で抽出した。有機相を合わせて、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ACN 中 0.1% TFA 水溶液 (30~40%) の勾配を用いる C18 (12 g カラム) でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、tert-ブチル (3S)-3-((2S)-4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボキシレート (210 mg, 58%) を灰白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 499 [M-H]⁻。

【0829】

tert-ブチル (3S)-3-((2S)-4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボキシレート (200 mg, 0.400 mmol, 1.0 当量) の DCM (5 mL) 中溶液に、TFA (2 mL) を加えた。この混合物を室温で 5 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルと共蒸発させて、(3S)-N-((2S)-4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド TFA 塩 (150 mg, 93%) を灰白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 401 [M+H]⁺。

【0830】

4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (150 mg, 0.375 mmol, 1.0 当量) の DMF (10 mL) 中溶液を、0℃ に冷却した。EDC·HCl (143 mg, 0.746 mmol, 2.0 当量)、HOAt (51 mg, 0.375 mmol, 1.0 当量) 及び NEt₃ (0.156 mL, 1.125 mmol, 3.0 当量) を加えた。この混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。(3S)-N-((2S)-4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド TFA 塩 (200 mg, 0.687 mmol, 1.0 当量) を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、EA (2×10 mL) で抽出した。有機相を合わせて、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ACN 中 0.1% TFA 水溶液 (30~40%) の勾配を用いる C18 (12 g カラム) でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、(3S)-N-((2S)-4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド (80 mg, 32%) を灰白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 574 [M+H]⁺。

【0831】

(3S)-N-((2S)-4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド (70 mg, 0.122 mmol, 1.0 当量) の DCM (5 mL) 中溶液に、NaHCO₃ (12 mg, 0.146 mmol, 1.2 当量) 及び Dess-Martin ペルヨージナン (62 mg, 0.146 mmol, 1.2 当量) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌した後、セライトに通して濾過した。濾液を、飽和 Na₂S₂O₃ (3×5 mL)、飽和 NaHCO₃ (3×5 mL)、及びブライン (3×5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM 中 MeOH (1~10%) の勾配を用いるシリカゲル (24 g カラム) でのフラッシュクロマトグラフィ、及び分取 HPLC (カラム: X-SELECT-C18、19×250 mm 5 μm; 移動相 A: 水中 10 mM NH₄HCO₃、移動相 B: ACN; 流

量：17 mL／分；勾配：10分で20% B～65% B）によって精製し、（S）-N-（（S）-4-（シクロプロピルアミノ）-3,4-ジオキソ-1-（（S）-2-オキソピロリジン-3-イル）ブタン-2-イル）-2-（4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド（40 mg、57%）を灰白色固体として得た。¹H NMR（500 MHz, 373 K, DMSO-d₆）δ ppm 11.26（s, 1H）, 8.35（d, 2H）, 7.05-7.29（m, 7H）, 6.92（s, 1H）, 6.51（d, 1H）, 5.22（s, 1H）, 5.04-5.08（m, 1H）, 4.83-4.89（m, 2H）, 3.88（s, 3H）, 3.18-3.21（m, 2H）, 3.07-3.10（m, 2H）, 2.68（d, 1H）, 2.01-2.04（m, 1H）, 1.86-1.89（m, 2H）, 1.56-1.61（m, 2H）, 0.55-0.62（m, 4H）。LCMS（ESI, m/z）：572 [M+H]⁺。

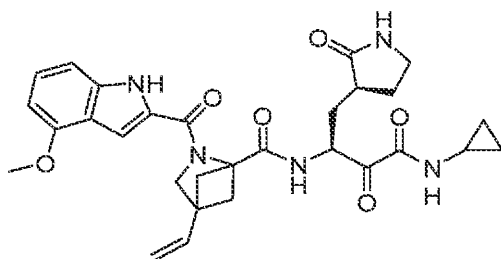
【0832】

（実施例99）

化合物98

【0833】

【化214】



【0834】

化合物98は、4-ビニル-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-1-カルボン酸塩酸塩を（S）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸の代わりに用いて、化合物97に関する記載と同様に調製した。LCMS（ESI, m/z）：548 [M+H]⁺。

【0835】

4-ビニル-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-1-カルボン酸塩酸塩：メチル2-ベンゾイル-4-（ヒドロキシメチル）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-1-カルボキシレート（Cox et al., ACS Med. Chem. Lett., (2020) 11 (6) : 1185-1190）（1.5 g、5.45 mmol、1.0当量）のDCM（50 mL）中溶液を、0℃に冷却した。Dess-Martinペルヨージナン（4.6 g、10.90 mmol、2.0当量）を加えた。この混合物を6時間還流した。室温まで冷却した後、混合物をDCM中10% MeOH（50 mL）で希釈し、セライトに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、DCM中MeOH（6～8%）の勾配を用いるシリカゲル（24 g カラム）でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、メチル2-ベンゾイル-4-ホルミル-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-1-カルボキシレート（1.2 g、80%）を白色発泡体として得た。

【0836】

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド（6.3 g、17.6 mmol、4.0当量）のTHF（40 mL）中懸濁液を、0℃に冷却した。ヘキサン中1.6 M n-BuLi（9.6 mL、15.4 mmol、3.5当量）を加え、混合物0℃で40分間撹拌した。-78℃に冷却した後、メチル2-ベンゾイル-4-ホルミル-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-1-カルボキシレート（1.2 g、4.39 mmol、1.0当量）のTHF（40 mL）中溶液を加えた。この混合物を-78℃で1時間撹拌した後、室温まで2時間かけてゆっくりと加温した。この混合物を室温で1時間撹拌した。反応物

を、飽和 NaHCO_3 (50 mL)、及び水 (20 mL) の添加によってクエンチした。混合物を EA (3 × 100 mL) で抽出した。有機相を合わせて、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM 中 MeOH (2 ~ 3 %) の勾配を用いるシリカゲル (24 g カラム) でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、メチル 2-ベンゾイル-4-ビニル-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-1-カルボキシレート (300 mg、25 %) を灰白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 272 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0837】

メチル 2-ベンゾイル-4-ビニル-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-1-カルボキシレート (300 mg、1.10 mmol、1.0 当量) の 6M HCl (6.0 mL、36.0 mmol) 中混合物を、密封管内で 100 °C にて 6 時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を DCM (3 × 5 mL) で抽出した。水性層を減圧下で濃縮して、4-ビニル-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-1-カルボン酸塩酸塩 (180 mg、86 %) を淡褐色固体として得た。

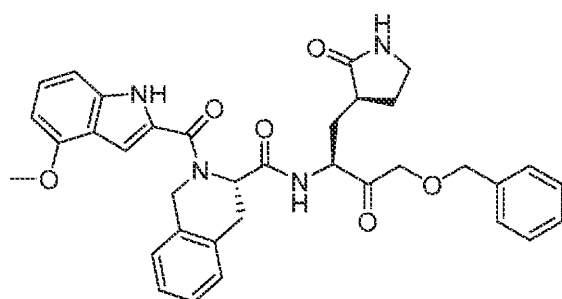
【0838】

(実施例 100)

化合物 99

【0839】

【化 215】



【0840】

化合物 99 は、(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸を (S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-5-アザスピロ [2.4] ヘプタン-6-カルボン酸の代わりに用いて、化合物 31A に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z) : 609 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0841】

(実施例 101)

化合物 100

【0842】

10

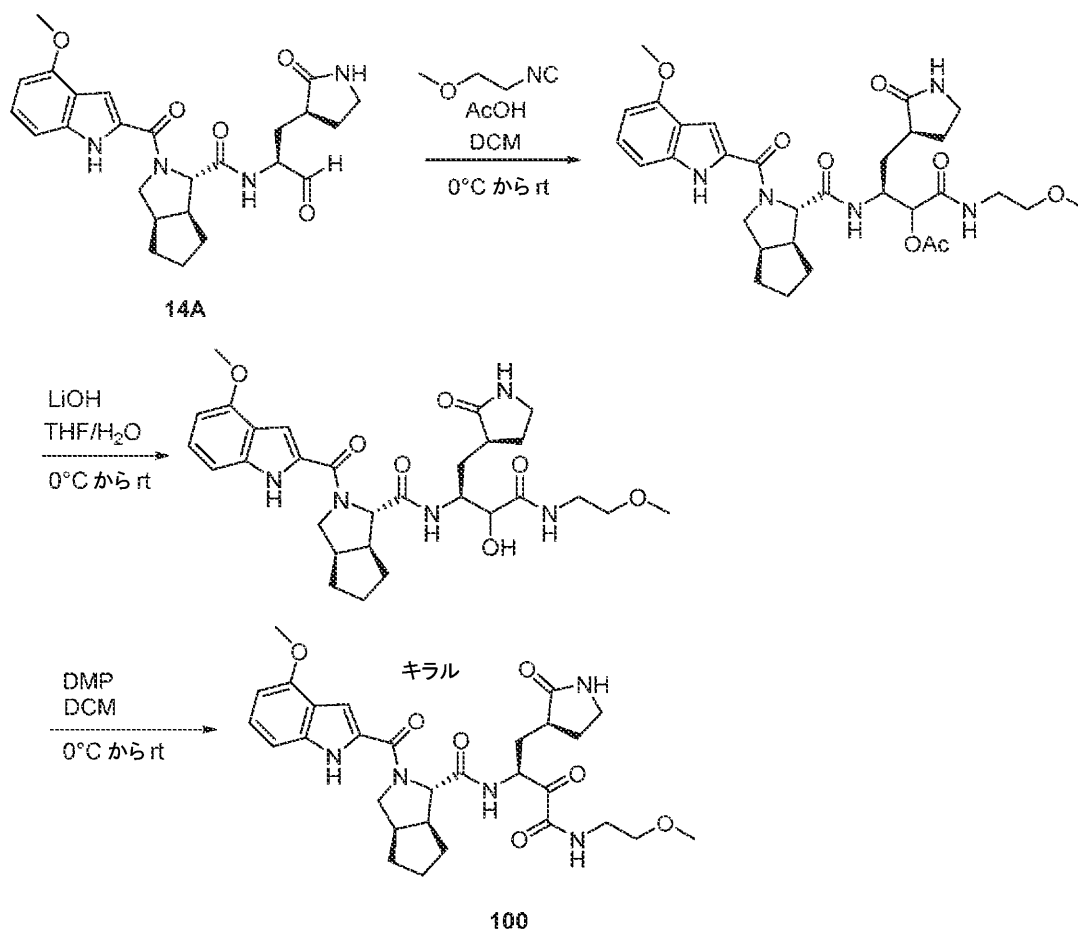
20

30

40

50

【化 2 1 6】



【0 8 4 3】

化合物 14A (400mg、0.857mmol、1.0当量) の DCM (10mL) 中溶液に、AcOH (0.160mL、2.57mmol、3.0当量) 及び 1-イソシアノ-2-メトキシエタン (109mg、1.28mmol、1.5当量) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を EA (50mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (20mL) で洗浄した。相を分離した。有機相をブライン (20mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM 中 MeOH (1~10%) の勾配を用いるシリカゲル (24g カラム) でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、(3S)-3-((1S, 3aR, 6aS)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド)-1-((2-メトキシエチル)アミノ)-1-オキソ-4-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イルアセテート (350mg、66%) を灰白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 612 [M+H]⁺。

【0 8 4 4】

(3S)-3-((1S, 3aR, 6aS)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド)-1-((2-メトキシエチル)アミノ)-1-オキソ-4-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イルアセテート (350mg、0.572mmol、1.0当量) の THF (6mL) 及び水 (6mL) 中溶液を、0°C に冷却した。LiOH (48mg、1.14mmol、2.0当量) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。この混合物を水 (10mL) で希釈し、DCM 中 10% MeOH (2×10mL) で抽出した。有機相を合わせ、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM 中 MeOH (1~10%) の勾配を用いるシリカゲル (24g カラム) でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-N-((2S)-

3-ヒドロキシ-4-((2-メトキシエチル)アミノ)-4-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(300mg、92%)を灰白色固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 570 [M+H]⁺。

【0845】

(1S, 3aR, 6aS)-N-((2S)-3-ヒドロキシ-4-((2-メトキシエチル)アミノ)-4-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(270mg、0.474mmol、1.0当量)のDCM(5mL)中攪拌混合物に、Dess-Martinペルヨージナン(301mg、0.710mmol、1.5当量)を加えた。この混合物を室温で3時間攪拌した。この混合物をDCM(15mL)で希釈し、セライトに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム:X-SELECT-C18、19×250mm 5μm;移動相A:水中10mM NH₄HCO₃、移動相B:ACN;流量:17mL/分;勾配:8分で10%B~60%B)によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-((S)-4-((2-メトキシエチル)アミノ)-3,4-ジオキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(55mg、20%)を灰白色固体として得た。¹H NMR(500MHz, 363K, DMSO-d₆) δ ppm 11.15(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.25(s, 1H), 7.02-7.10(m, 2H), 6.85(s, 1H), 6.48(d, 1H), 4.95(s, 1H), 4.62(s, 1H), 3.98(s, 1H), 3.86(s, 3H), 3.69(d, 1H), 3.39-3.42(m, 2H), 3.27-3.30(m, 2H), 3.23(s, 3H), 3.08-3.12(m, 1H), 2.62-2.75(m, 2H), 2.42-2.48(m, 2H), 1.80-1.98(m, 4H), 1.57-1.70(m, 5H), 1.45-1.52(m, 1H)。LCMS(ESI, m/z): 568 [M+H]⁺。

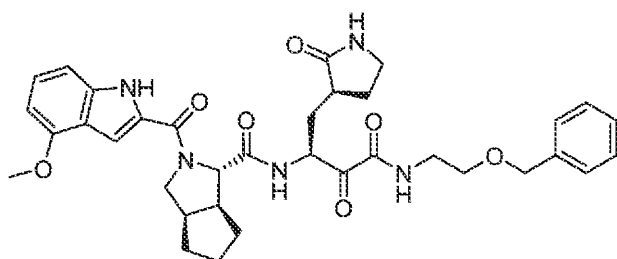
【0846】

(実施例102)

化合物101

【0847】

【化217】



【0848】

化合物101は、((2-イソシアノエトキシ)メチル)ベンゼンを1-イソシアノ-2-メトキシエタンの代わりに用いて、化合物100に関する記載と同様に調製した。LCMS(ESI, m/z): 644 [M+H]⁺。

【0849】

((2-イソシアノエトキシ)メチル)ベンゼン: 2-(ベンジルオキシ)エタン-1-アミン(2.0g、23.0mmol、1.0当量)のオルトギ酸トリエチル(2.45mL、29.9mmol、1.3当量)中溶液を、60℃で一晩加熱した。室温まで冷

却した後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、DCM中MeOH（1～10％）の勾配を用いるシリカゲル（40 g カラム）でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、N-（2-（ベンジルオキシ）エチル）ホルムアミド（2.0 g、84％）を淡褐色液体として得た。LCMS（ESI，m/z）：180 [M+H]⁺。

【0850】

N-（2-（ベンジルオキシ）エチル）ホルムアミド（1.67 g、9.32 mmol、1.0当量）のDCM（20 mL）中溶液に、PPh₃（2.68 g、10.3 mmol、3.0当量）、CCl₄（0.890 mL、9.33 mmol、3.0当量）及びNEt₃（1.3 mL、9.33 mmol、1.0当量）を加えた。混合物を45℃で一晩加熱した。室温まで冷却した後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物をEt₂O（20 mL）に取った。固体を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を、PE中EA（20～40％）の勾配を用いるシリカゲル（40 g カラム）でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、（（2-イソシアノエトキシ）メチル）ベンゼン（1.0 g、66％）を淡褐色液体として得た。LCMS（ESI，m/z）：162 [M+H]⁺。

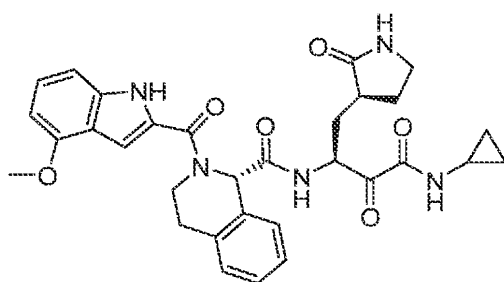
【0851】

（実施例103）

化合物102

【0852】

【化218】



【0853】

化合物102は、（S）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸を（S）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸の代わりに用いて、化合物97に関する記載と同様に調製した。LCMS（ESI，m/z）：572 [M+H]⁺。

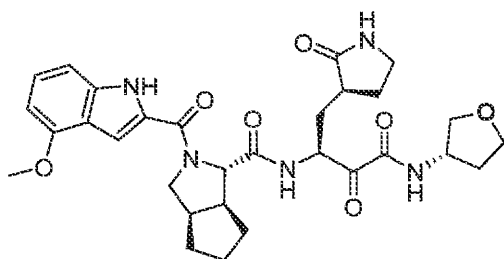
【0854】

（実施例104）

化合物103

【0855】

【化219】



【0856】

化合物103は、（S）-3-イソシアノテトラヒドロフランを（（2-イソシアノエトキシ）メチル）ベンゼンの代わりに用いて、化合物101に関する記載と同様に調製した。LCMS（ESI，m/z）：580 [M+H]⁺。

【0857】

(S) - 3 - イソシアノテトラヒドロフランは、(S) - テトラヒドロフラン - 3 - アミンを 2 - (ベンジルオキシ) エタン - 1 - アミンを用いて、((2 - イソシアノエトキシ) メチル) ベンゼンに関する記載と同様に調製した。

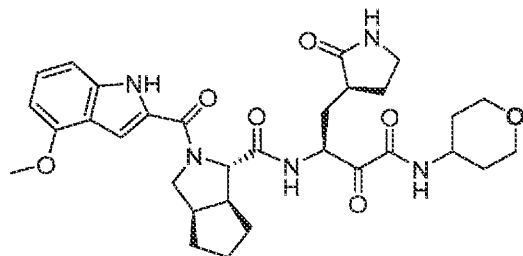
【0858】

(実施例 105)

化合物 104

【0859】

【化220】



10

【0860】

化合物 104 は、4 - イソシアノテトラヒドロ - 2 H - ピランを ((2 - イソシアノエトキシ) メチル) ベンゼンの代わりに用いて、化合物 101 に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z) : 594 [M+H]⁺。

20

【0861】

4 - イソシアノテトラヒドロ - 2 H - ピランは、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - アミンを 2 - (ベンジルオキシ) エタン - 1 - アミンを用いて、((2 - イソシアノエトキシ) メチル) ベンゼンに関する記載と同様に調製した。

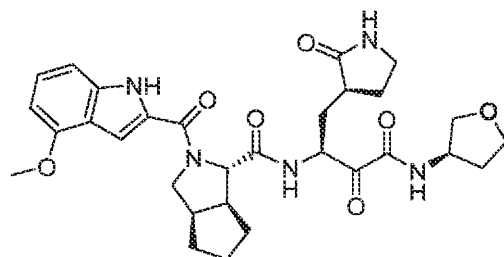
【0862】

(実施例 106)

化合物 105

【0863】

【化221】



30

【0864】

化合物 105 は、(R) - 3 - イソシアノテトラヒドロフランを ((2 - イソシアノエトキシ) メチル) ベンゼンの代わりに用いて、化合物 101 に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z) : 580 [M+H]⁺。

40

【0865】

(R) - 3 - イソシアノテトラヒドロフランは、(R) - テトラヒドロフラン - 3 - アミンを 2 - (ベンジルオキシ) エタン - 1 - アミンを用いて、((2 - イソシアノエトキシ) メチル) ベンゼンに関する記載と同様に調製した。

【0866】

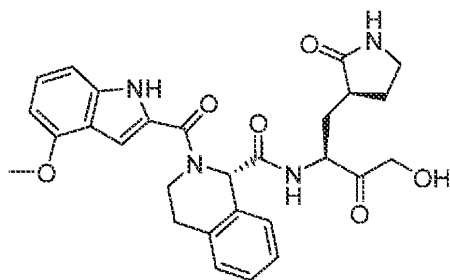
(実施例 107)

化合物 106

【0867】

50

【化 2 2 2】



【0 8 6 8】

化合物 106 は、(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸を (S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボン酸の代わりに用いて、化合物 31 に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z): 519 [M+H]⁺。

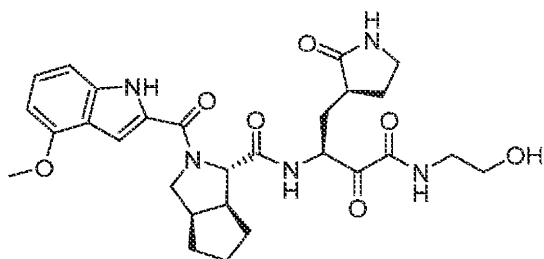
【0 8 6 9】

(実施例 108)

化合物 107

【0 8 7 0】

【化 2 2 3】



【0 8 7 1】

化合物 101 (120 mg、0.180 mmol、1.0 当量) の DCM (5 mL) 中溶液に、DDQ (103 mg、0.452 mmol、1.5 当量) を加えた。この混合物を室温で 16 時間攪拌した。この混合物をセライトに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、分取 HPLC (カラム: X-SELECT-C18、19×250 mm 5 μm; 移動相 A: 水中 10 mM NH₄HCO₃、移動相 B: ACN; 流量: 17 mL/分; 勾配: 8 分で 20% B ~ 60% B) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-N-((S)-4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-3,4-ジオキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (23 mg、18%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, 363 K, DMSO-d₆) δ ppm 11.10 (s, 1H), 8.12-8.40 (m, 1H), 7.25-7.67 (m, 2H), 7.01-7.10 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.48 (t, 1H), 4.95-5.08 (m, 1H), 4.60-4.68 (m, 1H), 4.34-4.38 (m, 1H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.45-3.49 (m, 2H), 3.19-3.23 (m, 1H), 3.10-3.19 (m, 1H), 2.61-2.66 (m, 2H), 2.40-2.45 (m, 1H), 1.46-2.33 (m, 11H)。LCMS (ESI, m/z): 554 [M+H]⁺。

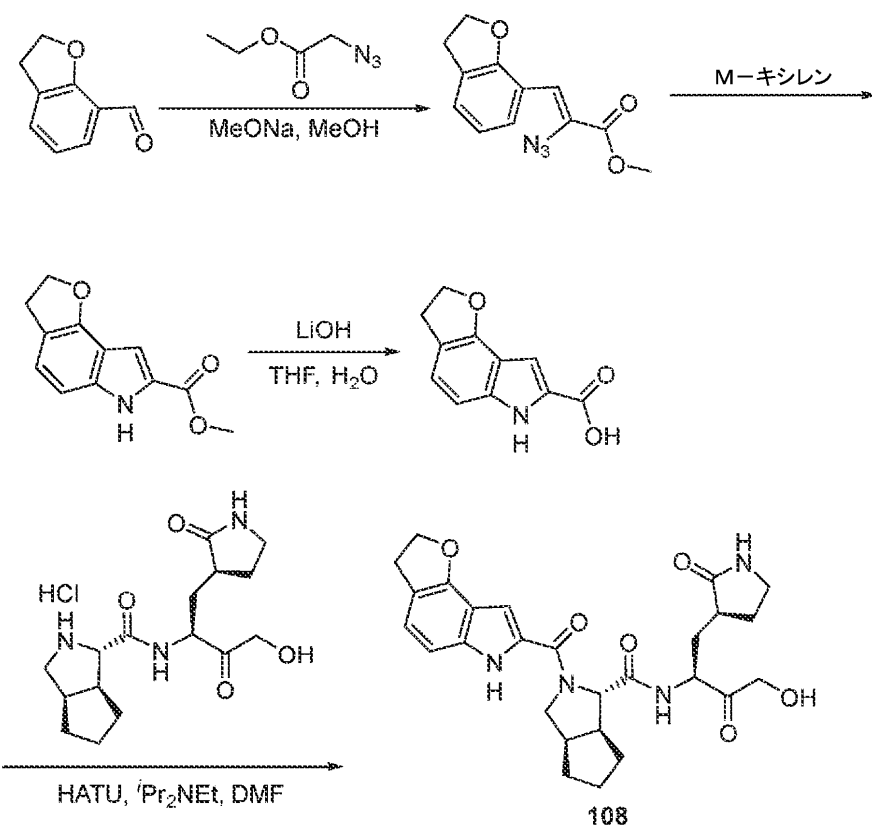
【0 8 7 2】

(実施例 109)

化合物 108

【0873】

【化224】



【0874】

ナトリウムメタノレート（1.94 g、10.8 mmol、4.0当量、MeOH中30%）のMeOH（5 mL）中溶液を、 -10°C に冷却した。2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルバルデヒド（400 mg、2.70 mmol、1.0当量）、及びエチルプロピオネート（1.10 g、10.8 mmol、4.0当量）のMeOH（10 mL）中混合物を、上記溶液に1.5時間かけて滴下して加えた。この混合物を -10°C で3時間攪拌し、氷水（100 mL）に注いで、エチルエーテル（ $3 \times 100\text{ mL}$ ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し（ $2 \times 100\text{ mL}$ ）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をEA（20 mL）で希釈し、100～200のシリカゲルメッシュ（4 g）を用いてスラリーを作製し、EAを除去した後にカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ（カラムサイズ $5 \times 24\text{ cm}$ 、カラム体積：300 mL、シリカゲルサイズ（100～200メッシュ）量：120 g）によって精製しEA：PE（30分かけて0%～30%）で溶出した。回収した画分：7%～8% EA：PE画分を、純粋な画分として選択した。これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、メチル2-アジド-3-（2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル）プロパー-2-エノエート（240 mg、36%）を淡黄色固体として得た。

【0875】

2-アジド-3-（2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル）プロパー-2-エン酸（240 mg、1.03 mmol、1.0当量）のM-キシレン（15 mL）中溶液を、 120°C 、窒素雰囲気下で2時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。粗生成物をジクロロメタン（20 mL）で希釈し、100～200のシリカゲルメッシュ（2 g）を用いてスラリーを作製し、ジクロロメタンを除去した後にカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ（カラムサイズ $5 \times 24\text{ cm}$ 、カラム体積：300 mL、シリカゲルサイズ（100～200メッシュ）量：120 g）によって精製しEA：PE（30分かけて0%～30%）で溶出した。回収した画分：10%～11% EA：PE画分を、純粋な画分として選択した。これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、メチル2H, 3H, 6

H-フロ [2, 3-e] インドール-7-カルボキシレート (105 mg、43%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.91 (s, 1H), 7.16–7.19 (m, 1H), 7.00–6.91 (m, 2H), 4.66 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.23 (t, J=10.0 Hz, 2H)。LC-MS (ESI, m/z): 218 [M+H]⁺。

【0876】

メチル 2H, 3H, 6H-フロ [2, 3-e] インドール-7-カルボキシレート (105 mg、0.483 mmol、1.0 当量) の THF (2 mL) 及び H₂O (2 mL) 中攪拌混合物に、水素化リチウム (57.8 mg、2.41 mmol、5.0 当量) を室温で加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、水 (20 mL) で希釈した。混合物を EA (3×20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、2H, 3H, 6H-フロ [2, 3-e] インドール-7-カルボン酸 (90 mg、粗) を白色固体として得た¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.95 (s, 1H), 11.72 (s, 1H), 7.12 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.87–6.97 (m, 2H), 4.65 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.22 (t, J=8.0 Hz, 2H) / LC-MS (ESI, m/z): 204 [M+H]⁺。

【0877】

2H, 3H, 6H-フロ [2, 3-e] インドール-7-カルボン酸 (68.3 mg、0.337 mmol、1.1 当量)、(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩 (110 mg、0.306 mmol、1.0 当量)、及び o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (139 mg、0.367 mmol、1.2 当量) の DMF (3 mL) 中溶液に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (118 mg、0.918 mmol、3.0 当量) を 0℃ で加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、反応物を水 (30 mL) でクエンチした。混合物を、ジクロロメタンで抽出 (3×30 mL) した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×30 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、以下の条件で、分取 HPLC によって精製し (カラム: XBridge Shield RP18 OBD カラム、30×150 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (0.1% TFA)、移動相 B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 7 分で 20% B ~ 42% B、42% B; 波長: 254 nm; RT1 (分): 5.63)、(1S, 3aR, 6aS)-2-{2H, 3H, 6H-フロ [2, 3-e] インドール-7-カルボニル}-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (25.7 mg、15%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 509 [M+H]⁺。

【0878】

(実施例 110)

化合物 109A 及び化合物 109B

【0879】

10

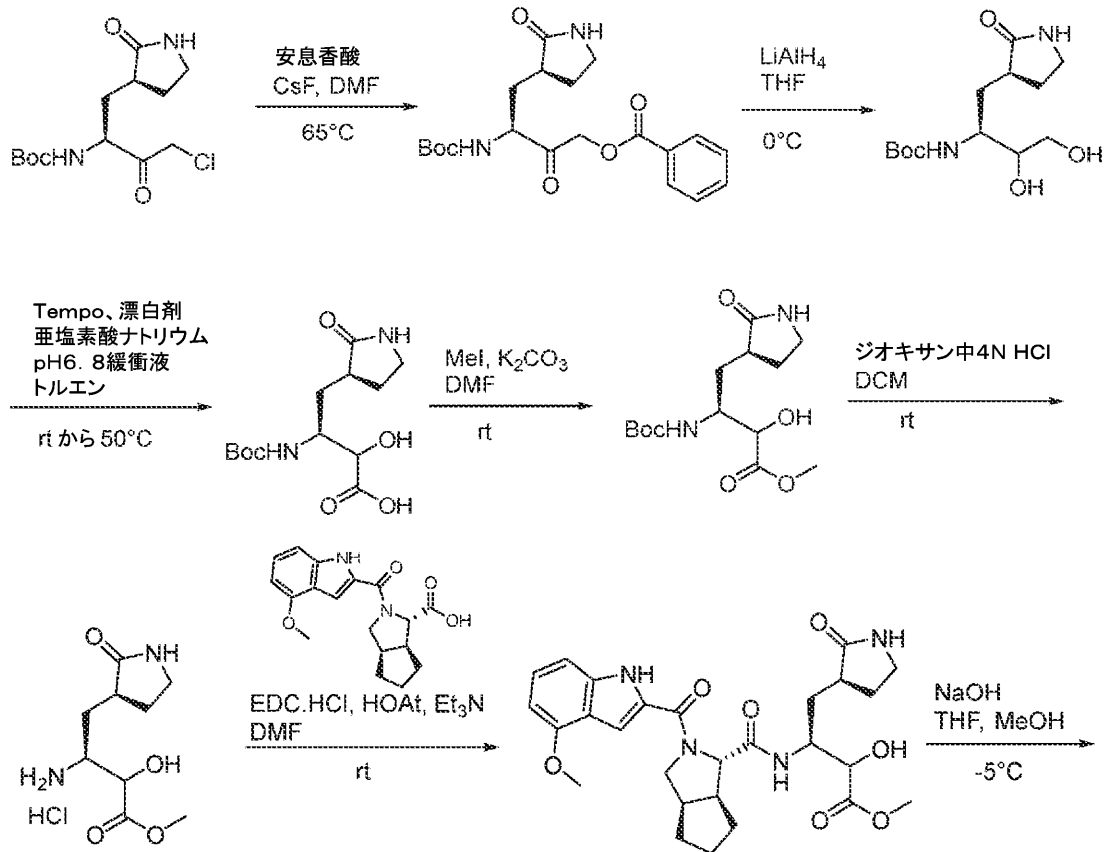
20

30

40

50

【化 2 2 5】

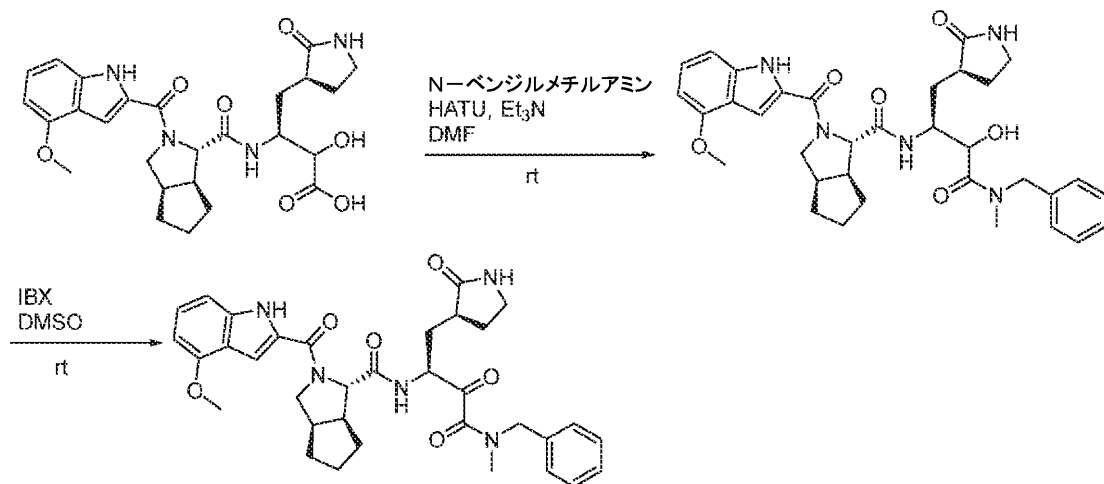


10

20

【0 8 8 0】

【化 2 2 6】



30

40

【0 8 8 1】

tert-ブチル N-[(1S)-3-クロロ-2-オキソ-1-[[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]メチル]プロピル]カルバメート (1.04 g、3.41 mmol、1.0 当量) 及び CsF (930 mg、6.14 mmol、1.8 当量) の無水 DMF (35 mL) 中混合物に、窒素をパージした。安息香酸 (430 mg、3.48 mmol、1.0 当量) を加えた。この混合物を 65°C で 3 時間加熱した後、室温で一晩維持した。混合物を水で希釈し、DCM で抽出 (2×) した。有機相を合わせ、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM 中 MeOH (0~5%) の勾配を用いるシリカゲル (80 g カラム) でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、[(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-

50

〔(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル〕ブチル〕ベンゾエート(1.12g、84%)を油状物として得た。LCMS(ESI, m/z): 291 [M+2H-Boc]⁺。

【0882】

0℃に冷却した〔(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-〔(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル〕ブチル〕ベンゾエート(3.40g、8.71mmol、1.0当量)のTHF(140mL)中溶液に、THF中2.4M LiAlH₄(7.3mL、17.4mmol、2.0当量)を加えた。この混合物を0℃で2時間撹拌した。混合物をEA(250mL)で希釈し、硫酸ナトリウム+水和物を加えた(70g)。得られた懸濁液を室温で一晩激しく撹拌した。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、DCM中MeOH(1~20%)の勾配を用いるシリカゲル(40gカラム)でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、tert-ブチルN-〔(1S)-2,3-ジヒドロキシ-1-〔(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル〕メチル〕プロピル〕カルバメート(1.79g、71%)を白色固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 189 [M+2H-Boc]⁺。

【0883】

tert-ブチルN-〔(1S)-2,3-ジヒドロキシ-1-〔(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル〕メチル〕プロピル〕カルバメート(0.895g、3.10mmol、1.0当量)及びTEMPO(0.025g、0.155mmol、0.05当量)のトルエン(15.5mL)及び0.1Mリン酸ナトリウムpH6.8緩衝液(2.2mL)中混合物に、水中3.5M亜塩素酸ナトリウム(4.43mL、15.5mmol、5.0当量)及び希釈漂白剤(3.01mL、水溶液中に14% Cl₂を含有する10×工業用市販漂白剤を希釈することにより調製)を、シリンジポンプを使用して1時間かけて加えた。この混合物を室温で11時間撹拌した後、50℃で11時間加熱した。TEMPO(0.025g、0.155mmol、0.05当量)及び希釈漂白剤(3.01mL)を加え、50℃での加熱を36時間維持した。室温まで冷却した後、混合物を水で希釈し、pH~2~3まで1N HClで酸性化し、DCM中10% tBuOH(10×50mL)で抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-〔(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル〕ブタン酸(938mg、粗)をベージュ色固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 301 [M-H]⁻。

【0884】

(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-〔(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル〕ブタン酸(930mg、3.08mmol、1.0当量)のDMF(17mL)中溶液に、K₂CO₃(595mg、4.31mmol、1.4当量)及びヨードメタン(0.34mL、5.54mmol、1.8当量)を加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。この混合物を水で希釈し、pH~5~6まで1N HClで酸性化し、DCMで抽出(2×)した。有機相を合わせ、MgSO₄で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM中MeOH(0~10%)の勾配を用いるシリカゲル(80gカラム)でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、メチル(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-〔(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル〕ブタノエート(596mg、61%)をベージュ色固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 217 [M+H-Boc]⁺。

【0885】

メチル(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-〔(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル〕ブタノエート(190mg、0.606mmol、1.0当量)のDCM(6mL)中溶液に、ジオキサン中4N HCl(1.5mL、6.00mmol、10.0当量)を加えた。この混合物を室温で一晩撹拌した後、減圧下で濃縮して、メチル(3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-〔(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル〕ブタノエート塩酸塩を定量的に得た。

【0886】

(3S, 3aS, 6aR) - 2 - (4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) - 3, 3a, 4, 5, 6, 6a-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-3-カルボン酸 (680mg、2.07mmol、1.0当量) 及びメチル (3S) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-4- [(3S) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ブタノエート塩酸塩 (471mg、1.86mmol、0.9当量) のDMF (17mL) 中溶液に、EDC・HCl (802mg、4.14mmol; 2.0当量)、HOAt (291mg、2.07mmol、1.0当量) 及びNEt₃ (1.44mL、10.4mmol、5.0当量) を加えた。この混合物を室温で24時間攪拌した。混合物を水で希釈し、DCM中10% tBuOHで抽出 (2×) した。有機相を合わせ、MgSO₄で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM中MeOH (0~10%) の勾配を用いるシリカゲル (40gカラム) でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、メチル (3S) - 3- [[(3S, 3aS, 6aR) - 2 - (4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) - 3, 3a, 4, 5, 6, 6a-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-3-カルボニル] アミノ] - 2-ヒドロキシ-4- [(3S) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ブタノエート (860mg、79%) を白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 527 [M+H]⁺。

10

【0887】

-5℃に冷却したメチル (3S) - 3- [[(3S, 3aS, 6aR) - 2 - (4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) - 3, 3a, 4, 5, 6, 6a-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-3-カルボニル] アミノ] - 2-ヒドロキシ-4- [(3S) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ブタノエート (860mg、1.63mmol、1.0当量) のMeOH (9mL) 及びTHF (9mL) 中溶液に、NaOH (261mg、6.53mmol、4.0当量) の水 (9mL) 中冷却溶液を滴下して加えた。この混合物を-5℃で2時間攪拌した。1N HClをpH~2~3まで加えることによって、混合物を-5℃で中和した。この混合物を、DCM中10% tBuOHで抽出 (2×) した。有機相を合わせ、MgSO₄で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、(3S) - 3- [[(3S, 3aS, 6aR) - 2 - (4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) - 3, 3a, 4, 5, 6, 6a-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-3-カルボニル] アミノ] - 2-ヒドロキシ-4- [(3S) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ブタン酸を白色固体として定量的に得た。LCMS (ESI, m/z) : 513 [M+H]⁺。

20

30

【0888】

(3S) - 3- [[(3S, 3aS, 6aR) - 2 - (4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) - 3, 3a, 4, 5, 6, 6a-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-3-カルボニル] アミノ] - 2-ヒドロキシ-4- [(3S) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ブタン酸 (90mg、0.180mmol、1.0当量)、HATU (80mg、0.211mmol、1.2当量) 及びNEt₃ (0.074mL、0.527mmol、3.0当量) のDMF (1.5mL) 中混合物を、室温で5分間攪拌した。N-ベンジルメチルアミン (0.050mL、0.351mmol、2.0当量) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄した。相を分離した。有機相を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM中MeOH (0~7%) の勾配を用いるシリカゲル (12gカラム) でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、(3S, 3aS, 6aR) - N- [(1S) - 3- [ベンジル (メチル) アミノ] - 2-ヒドロキシ-3-オキソ-1- [[(3S) - 2-オキソピロリジン-3-イル] メチル] プロピル] - 2- (4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) - 3, 3a, 4, 5, 6, 6a-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-3-カルボキサミド (64mg、59%) を白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 616 [M+H]⁺。

40

【0889】

50

(3S, 3aS, 6aR) - N - [(1S) - 3 - [ベンジル (メチル) アミノ] - 2 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 1 - [[(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] メチル] プロピル] - 2 - (4 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボニル) - 3, 3a, 4, 5, 6, 6a - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [c] ピロール - 3 - カルボキサミド (64mg, 0.104mmol, 1.0当量) のDMSO (3mL) 中溶液に、IBX (58mg, 0.208mmol, 2.0当量) を加えた。この混合物を室温で4時間攪拌した。IBX (31mg, 0.111mmol, 1.1当量) を加えた。室温で16時間後、2回目のIBX (31mg, 0.111mmol, 1.1当量) を加えた。この混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃で希釈し、DCM中10% tBuOHで抽出 (2×) した。有機相を合わせ、MgSO₄で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をEAに溶解し、飽和NaHCO₃で洗浄した。相を分離した。有機相を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM中MeOH (0~7%) の勾配を用いるシリカゲル (12gカラム) でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、2つのアトロプ異性体を得た。109A (8mg, 12%) を白色固体として、109B (11mg, 16%) を白色固体として。109A: LC-MS (ESI, m/z): 614 [M+H]⁺。109B: LC-MS (ESI, m/z): 614 [M+H]⁺。

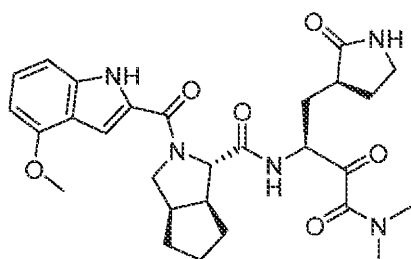
【0890】

(実施例111)

化合物110

【0891】

【化227】



【0892】

化合物110は、THF中2MジメチルアミンをN-ベンジルメチルアミンの代わりに用いて、化合物109Aに関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z): 538 [M+H]⁺。

【0893】

(実施例112)

化合物111

【0894】

10

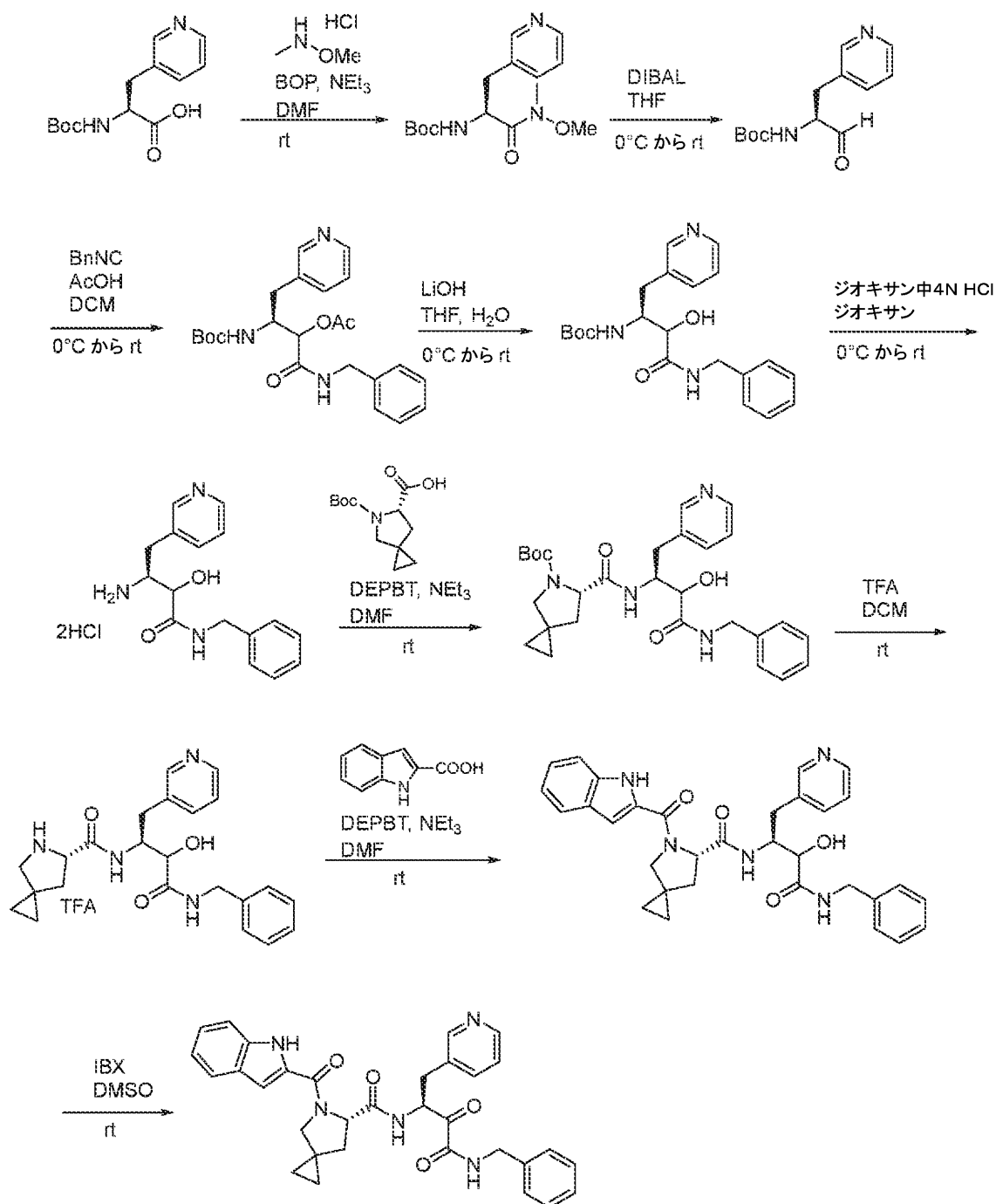
20

30

40

50

【化 2 2 8】



【 0 8 9 5 】

0℃に冷却した(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-(ピリジン-3-イル)プロパン酸(3.5g、13.2mmol、1.0当量)のDMF(35mL)中溶液に、BOP(8.7g、19.7mmol、1.5当量)及びNEt₃(5.3mL、39.5mmol、3.0当量)を加えた。この混合物を0℃で30分間攪拌し、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(1.9g、19.7mmol、1.5当量)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を水(50mL)で希釈し、EA(2×100mL)で抽出した。有機相を合わせて、水(3×100mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM中MeOH(40~50%)の勾配を用いるシリカゲル(80gカラム)でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、tert-ブチル(S)-1-(メトキシ(メチル)アミノ)-1-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)プロパン-2-イル)カルバメート(2

10

20

30

40

50

・5 g、61%)を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 310 [M+H]⁺。

【0896】

−78℃に冷却したtert-ブチル(S)−(1−(メトキシ(メチル)アミノ)−1−オキソ−3−(ピリジン−3−イル)プロパン−2−イル)カルバメート(1.0 g、0.324 mmol、1.0当量)のTHF(20 mL)中溶液に、ヘキサン中1 M DIBAL(0.647 mL、0.647 mmol、2.0当量)を加えた。この混合物を−78℃で2時間攪拌した。室温まで加温した後、反応物を、飽和NH₄Cl(20 mL)を加えることによってクエンチした。相を分離した。水相をDCM(2×50 mL)で抽出した。有機相を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル(S)−(1−オキソ−3−(ピリジン−3−イル)プロパン−2−イル)カルバメート(1.5 g、粗)を灰白色固体として得た。

【0897】

0℃に冷却したtert-ブチル(S)−(1−オキソ−3−(ピリジン−3−イル)プロパン−2−イル)カルバメート(650 mg、2.60 mmol、1.0当量)のDCM(10 mL)に、ベンジルイソシアニド(0.37 mL、3.12 mmol、1.2当量)及び酢酸(0.46 mL、7.80 mmol、3.0当量)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を水(30 mL)で希釈し、DCM(2×50 mL)で抽出した。有機相を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM中MeOH(20~30%)の勾配を用いるシリカゲル(40 gカラム)でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、(3S)−1−(ベンジルアミノ)−3−((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)−1−オキソ−4−(ピリジン−3−イル)ブタン−2−イルアセテート(600 mg、54%)を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 428 [M+H]⁺。

【0898】

0℃に冷却した(3S)−1−(ベンジルアミノ)−3−((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)−1−オキソ−4−(ピリジン−3−イル)ブタン−2−イルアセテート(500 mg、0.160 mmol、1.0当量)のTHF(6 mL)及び水(2 mL)中攪拌溶液に、LiOH(7 mg、0.320 mmol、2.0当量)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を水(250 mL)で希釈し、DCM(2×250 mL)で抽出した。有機相を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM中MeOH(40~50%)の勾配を用いるシリカゲル(24 gカラム)でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、tert-ブチル((2S)−4−(ベンジルアミノ)−3−ヒドロキシ−4−オキソ−1−(ピリジン−3−イル)ブタン−2−イル)カルバメート(300 mg、48%)を得た。LC-MS (ESI, m/z): 386 [M+H]⁺。

【0899】

0℃に冷却したtert-ブチル((2S)−4−(ベンジルアミノ)−3−ヒドロキシ−4−オキソ−1−(ピリジン−3−イル)ブタン−2−イル)カルバメート(500 mg、0.160 mmol、1.0当量)のジオキサン(2 mL)中攪拌溶液に、ジオキサン中4 N HCl(0.200 mL、0.800 mmol、5.0当量)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、減圧下で濃縮して、(3S)−3−アミノ−N−ベンジル−2−ヒドロキシ−4−(ピリジン−3−イル)ブタンアミドジヒドロクロリド(450 mg)を油状物として得た。LC-MS (ESI, m/z): 286 [M+H]⁺。

【0900】

0℃に冷却した(3S)−3−アミノ−N−ベンジル−2−ヒドロキシ−4−(ピリジン−3−イル)ブタンアミドジヒドロクロリド(650 mg、1.72 mmol、1.0当量)のDMF(10 mL)中溶液に、(S)−5−(tert-ブトキシカルボニル)−5−アザスピロ[2.4]ヘプタン−6−カルボン酸(621 mg、2.57 mmol、1.5当量)、DEPBT(565 mg、1.89 mmol、1.1当量)及びNEt

3 (0.7 mL、5.16 mmol、3.0 当量) を加えた。反応混合物 0℃で 30 分間攪拌し、室温まで加温して、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、EA (2×150 mL) で抽出した。有機相を合わせて、水 (3×50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM 中 MeOH (40~50%) の勾配を用いるシリカゲル (120 g カラム) でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、tert-ブチル (6S)-6-(((2S)-4-(ベンジルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-(ピリジン-3-イル)ブタン-2-イル)カルバモイル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボキシレート (400 mg、46%) を白色油状物として得た。LC-MS (ESI, m/z): 509 [M+H]⁺。

【0901】

0℃に冷却した tert-ブチル (6S)-6-(((2S)-4-(ベンジルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-(ピリジン-3-イル)ブタン-2-イル)カルバモイル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボキシレート (300 mg、0.588 mmol、1.0 当量) の DCM (5 mL) 中溶液に、TFA (336 mg、2.95 mmol、5.0 当量) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、TFA 塩形態下の (6S)-N-(((2S)-4-(ベンジルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-(ピリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボキサミド (250 mg、粗) を油状物として得た。LC-MS (ESI, m/z): 409 [M+H]⁺。

【0902】

(6S)-N-(((2S)-4-(ベンジルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-(ピリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボキサミド (240 mg、0.588 mmol、1.0 当量、TFA 塩) の DMF (5 mL) 中溶液に、1H-インドール-2-カルボン酸 (104 mg、0.647 mmol、1.1 当量)、DEPBT (193 mg、0.647 mmol、1.1 当量) 及び NEt₃ (0.24 mL、1.76 mmol、3.0 当量) を加えた。反応混合物 0℃で 30 分間攪拌し、室温まで加温して、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、EA (3×20 mL) で抽出した。有機相を合わせ、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM 中 MeOH (40~50%) の勾配を用いるシリカゲル (24 g カラム) でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、(6S)-N-(((2S)-4-(ベンジルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-(ピリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-5-(1H-インドール-2-カルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボキサミド (200 mg、62%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 552 [M+H]⁺。

【0903】

(6S)-N-(((2S)-4-(ベンジルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-(ピリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-5-(1H-インドール-2-カルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボキサミド (150 mg、0.272 mmol、1.0 当量) の DMSO (3 mL) 中溶液に、IBX (144 mg、1.63 mmol、6.0 当量) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (20 mL) で希釈し、EA (3×20 mL) で抽出した。有機相を合わせて、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM 中 MeOH (30~50%) の勾配を用いるシリカゲル (24 g カラム) でのフラッシュクロマトグラフィ、及び分取 HPLC (カラム: X-BRIDGE-C18、10×250 mm、5 μm; 移動相 A: 水中 10 mM NH₄HCO₃、移動相 B: ACN; 流量: 1.7 mL/分; 勾配: 8 分で 20% B~75% B) によって精製し、(S)-N-((S)-4-(ベンジルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-(ピリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-5-(1H-インドール-2-カルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボキサミド (35 mg、23%) を灰白色固体として

10

20

30

40

50

得た。 ^1H NMR (500 MHz, 364 K, DMSO- d_6) δ ppm 11.16 (s, 1H), 8.81–8.84 (m, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.36 (t, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.58–7.61 (t, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.12–7.30 (m, 7H), 7.00–7.03 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.21–5.25 (m, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.33 (dd, 2H), 3.79–3.80 (m, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.63–1.79 (dd, 1H), 0.61–0.50 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

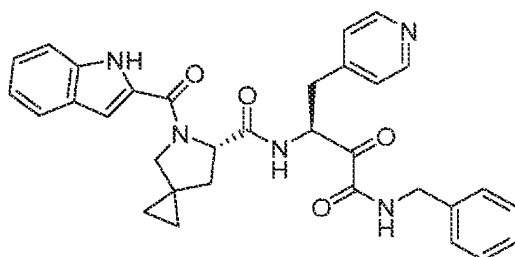
【0904】

(実施例113)

化合物112

【0905】

【化229】



【0906】

化合物112は、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(ピリジン-4-イル)プロパン酸を(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(ピリジン-3-イル)プロパン酸の代わりに用いて、化合物111に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z): 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

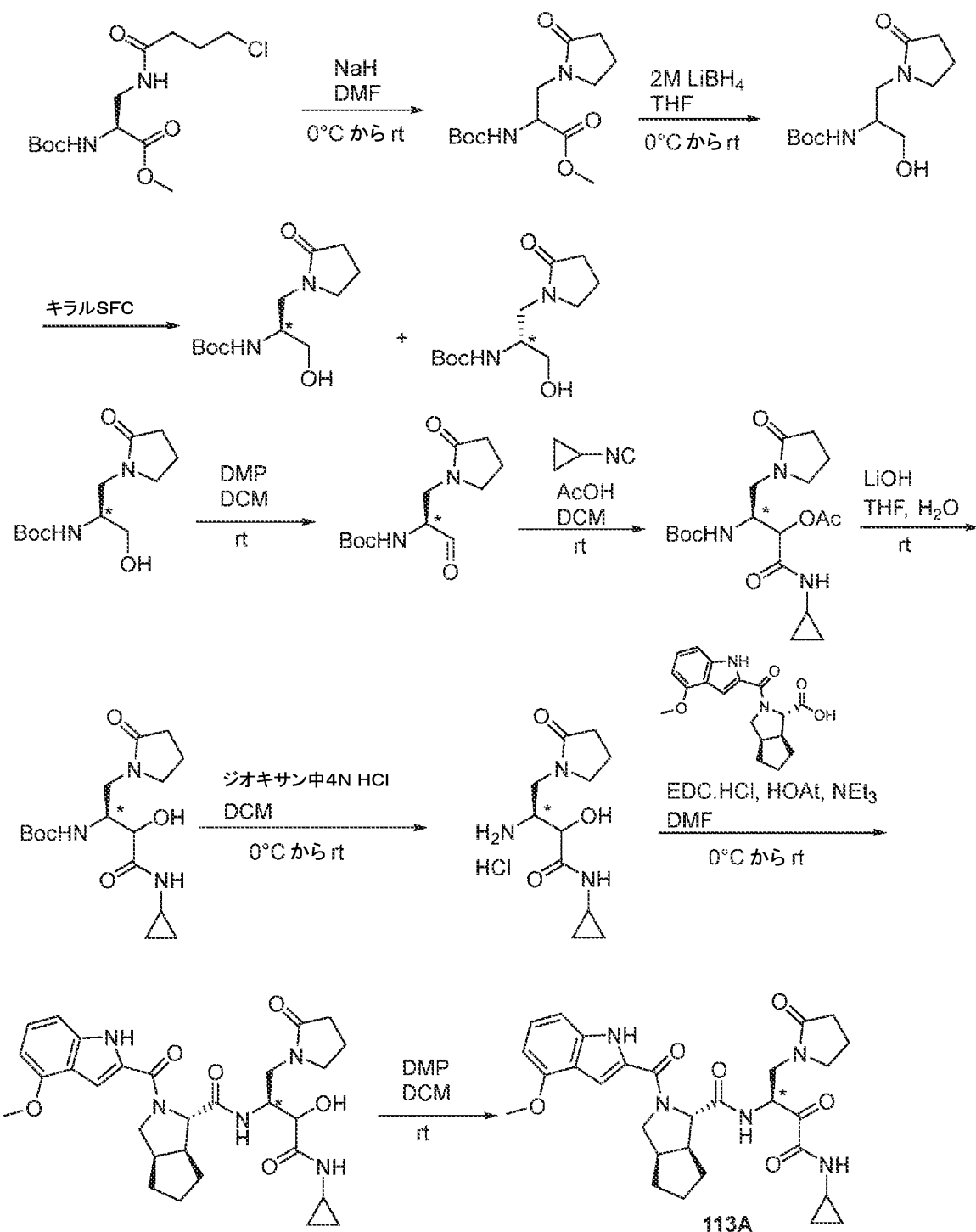
【0907】

(実施例114)

化合物113A及び化合物113B

【0908】

【化 2 3 0】



【 0 9 0 9 】

「*」で記されたキラル中心は暫定的に割り当てられたものである。

【 0 9 1 0 】

0℃に冷却したメチル(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-クロロブタンアミド)プロパノエート(1.8g、5.59mmol、1.0当量、CAS[1629681-11-3])のDMF(20mL)中溶液に、NaH(246mg、6.14mmol、1.1当量)を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。0℃に冷却した後、AcOH(2mL)及び水を加えることによって反応物をクエンチした。混合物をDCM中10%MeOH(2×50mL)で抽出した。有機相を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM中MeOH(1~5%)の勾配を用いるシリカゲル(40gカラム)でのフラッシュクロマトグラフィに

よって精製し、メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロパノエート (1.2 g、75%) を淡黄色液体として得た。LCMS (ESI, m/z): 287 [M+H]⁺。

【0911】

0℃に冷却したメチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロパノエート (1.15 g、4.02 mmol、1.0 当量) の THF (15 mL) 中溶液に、THF 中 2 M LiBH₄ (4.0 mL、8.0 mmol、2.0 当量) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌した。0℃に冷却した後、冷水 (20 mL) を加えることによって反応物をクエンチした。混合物を DCM 中 10% MeOH (2×25 mL) で抽出した。有機相を合わせて、ブライン (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM 中 MeOH (5~10%) の勾配を用いるシリカゲル (40 g カラム) でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、tert-ブチル (1-ヒドロキシ-3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)カルバメート (750 mg、72%) を白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 259 [M+H]⁺。

【0912】

Tert-ブチル (1-ヒドロキシ-3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)カルバメート (700 mg) を、以下の条件で、分取 SFC によって精製した：カラム：Chiralpak IC、3×25 cm、5 μm；移動相 A：CO₂、移動相 B：IPA；流量：60 mL/分；勾配：イソクラティック 30% B；カラム温度 (℃)：30；背圧 (bar)：100；波長：214 nm；試料溶媒：IPA、ACN、DCM 及び THF (33 mL)；注入当たり量：39.5 mg/注入；実施回数：20。精製により、tert-ブチル (S*)-(1-ヒドロキシ-3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)カルバメート (280 mg) が灰白色固体として (Chiralpak IC 4.6×250 mm、5 μm、30℃。共溶媒：IPA、25% で 15 分間保持；Rt：5.56 分)、及び tert-ブチル (R*)-(1-ヒドロキシ-3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)カルバメート (275 mg) が灰白色固体として得られた (Chiralpak IC 4.6×250 mm、5 μm、30℃。共溶媒：IPA、25% で 15 分間保持；Rt：9.16 分)。

【0913】

tert-ブチル (S*)-(1-ヒドロキシ-3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)カルバメート (270 mg、1.05 mmol、1.0 当量) の DCM (5 mL) 中溶液に、Dess-Martin ペルヨージナン (532 mg、1.26 mmol、1.2 当量) を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。AcOH (0.18 mL、3.14 mmol、3.0 当量) 及び イソシアノシクロプロパン (105 mg、1.57 mmol、1.5 当量) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を DCM 中 10% MeOH (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (10 mL) で洗浄した。相を分離した。有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM 中 MeOH (1~10%) の勾配を用いるシリカゲル (24 g カラム) でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、(3S*)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-1-(シクロプロピルアミノ)-1-オキソ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ブタン-2-イルアセテート (355 mg、89%) を灰白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 384 [M+H]⁺。

【0914】

(3S*)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-1-(シクロプロピルアミノ)-1-オキソ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ブタン-2-イルアセテート (330 mg、0.861 mmol、1.0 当量) の THF (5 mL) 及び水 (5 mL) 中溶液に、LiOH (41 mg、1.72 mmol、2.0 当量) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。この混合物を水 (5 mL) で希釈し、DCM 中 10% Me

10

20

30

40

50

OH (2×10 mL) で抽出した。有機相を合わせ、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM 中 MeOH (1~10%) の勾配を用いるシリカゲル (24 g カラム) でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、tert-ブチル ((2S*)-4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-(2-オキソピロリジン-1-イル) ブタン-2-イル) カルバメート (270 mg, 84%) を灰白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 342 [M+H]⁺。

【0915】

0℃に冷却した tert-ブチル ((2S*)-4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-(2-オキソピロリジン-1-イル) ブタン-2-イル) カルバメート (260 mg, 0.762 mmol, 1.0 当量) の DCM (5 mL) 中 10 10
搅拌溶液に、ジオキサン中 4N HCl (0.70 mL, 2.80 mmol, 4.0 当量) を加え、混合物を室温で搅拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、(3S*)-3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) ブタンアミド塩酸塩 (165 mg, 粗) を灰白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 242 [M+H]⁺。

【0916】

0℃に冷却した (1S, 3aR, 6aS)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボン酸 (160 mg, 0.487 mmol, 1.0 当量) の DMF (4 mL) 中溶液に、EDC·HCl (186 mg, 0.974 mmol, 2.0 当量)、HOAt (66 mg, 0.487 mmol, 1.0 当量) 及び NEt₃ (0.27 mL, 1.95 mmol, 4.0 当量) を加えた。この混合物を室温で 30 分間搅拌した。(3S*)-3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) ブタンアミド塩酸塩 (162 mg, 0.585 mmol, 1.2 当量) を加え、混合物を室温で 16 時間搅拌した。この混合物を水 (10 mL) で希釈し、DCM 中 10% MeOH (3×10 mL) で抽出した。有機相を合わせ、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM 中 MeOH (1~10%) の勾配を用いるシリカゲル (24 g カラム) でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-N-((2S*)-4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-(2-オキソピロリジン-1-イル) ブタン-2-イル)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (140 mg, 52%) を灰白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 552 [M+H]⁺。

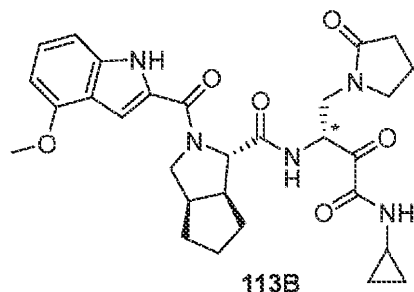
【0917】

(1S, 3aR, 6aS)-N-((2S*)-4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-(2-オキソピロリジン-1-イル) ブタン-2-イル)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (130 mg, 0.235 mmol, 1.0 当量) の DCM (5 mL) 中溶液に、Desse-Martin ペルヨージナン (150 mg, 0.353 mmol, 1.5 当量) を加え、混合物を室温で 2 時間搅拌した。この混合物を DCM 中 10% MeOH (20 mL) で希釈し、飽和 Na₂S₂O₃ (5 mL) で洗浄した。相を分離した。有機相を飽和 NaHCO₃ (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取 HPLC (カラム: X-SELECT-C18、19×150 mm, 5 μm; 移動相 A: 水中 10 mM NH₄HCO₃、移動相 B: ACN; 流量: 1.7 mL/分; 勾配: 8 分で 5% B~55% B) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-N-((S*)-4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-(2-オキソピロリジン-1-イル) ブタン-2-イル)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (50 mg, 39%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, 363 K, DMSO-d₆) δ ppm 11.18 (s, 1H), 8.23~ 40 50

8.27 (m, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.03–7.11 (m, 2H), 6.88 (br s, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.13–5.16 (m, 1H), 4.58–4.61 (m, 1H), 4.01–4.09 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.70–3.74 (m, 1H), 3.54–3.57 (m, 2H), 3.31–3.34 (m, 2H), 2.64–2.72 (m, 3H), 2.08–2.12 (m, 2H), 1.70–1.92 (m, 5H), 1.48–1.59 (m, 3H), 0.59–0.65 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 550 [M+H]⁺。

【0918】

【化231】



10

【0919】

化合物113Bは、tert-ブチル(R*)-(1-ヒドロキシ-3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)カルバメートをtert-ブチル(S*)-(1-ヒドロキシ-3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)カルバメートの代わりに用いて、化合物113Aに関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z): 550 [M+H]⁺。

20

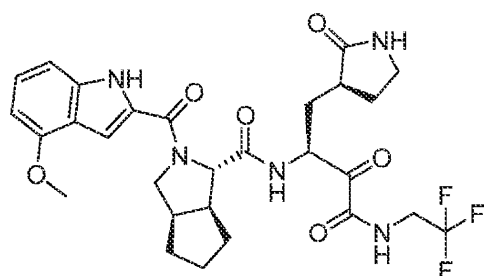
【0920】

(実施例115)

化合物114

【0921】

【化232】



30

【0922】

化合物121は、(3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ブタンアミド塩酸塩を(3S)-3-アミノ-N-ベンジル-2-ヒドロキシ-4-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタンアミド塩酸塩の代わりに用いて、化合物16に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z): 592 [M+H]⁺。

40

【0923】

(3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ブタンアミド塩酸塩は、1,1,1-トリフルオロ-2-イソシアノエタンを(イソシアノメチル)ベンゼンの代わりに用いて、中間体1に関する記載と同様に調製した。

【0924】

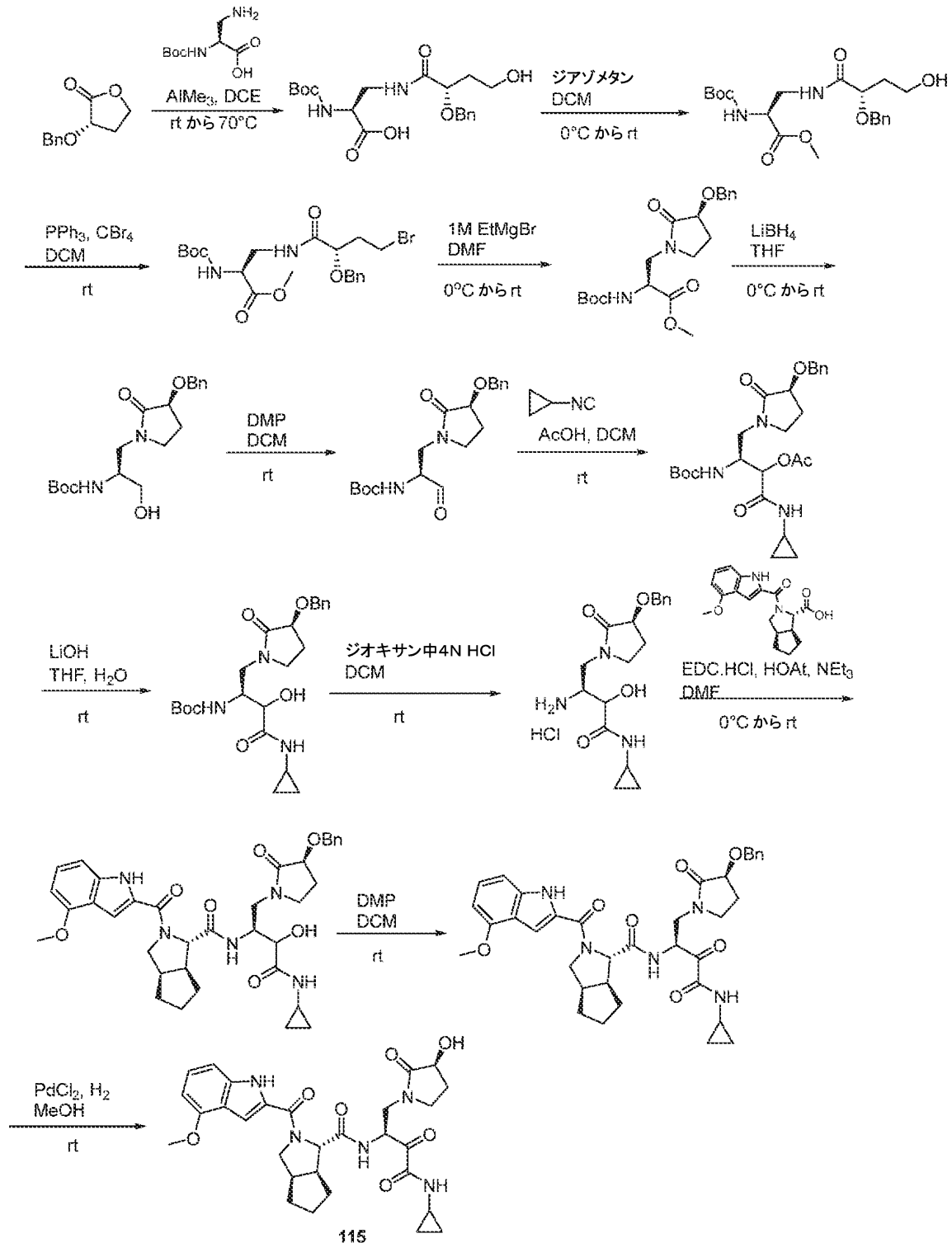
(実施例116)

50

化合物 115

【0925】

【化233】



【0926】

(S)-3-アミノ-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (11g、54.7mmol、1.5当量) の DCE (50mL) 中溶液に、トルエン中 2M AlMe_3 (36.4mL、72.8mmol、2.0当量) を滴下して加え、混合物を室温で 40 分間攪拌した。(S)-3-(ベンジルオキシ)ジヒドロフラン-2(3H)-オン (Liu et al., Org. Lett. (2012) 14 (14): 3648-3651) (7.0g、36.5mmol、1.0当量) の DCE (20mL) 中

溶液を加え、混合物を70℃で一晩加熱した。0℃に冷却した後、1N HClをpH～5まで加えることによって反応物をクエンチした。混合物を、セライトパッドを通して濾過した。固体をDCM中10% MeOH (3×50 mL) で洗浄した。濾液の相を分離した。有機相を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM中MeOH (1～10%) の勾配を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、(S)-3-((S)-2-(ベンジルオキシ)-4-ヒドロキシブタンアミド)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (7.0 g、48%) を淡褐色液体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.63 (d, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.16–7.35 (m, 5H), 7.06 (d, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.05–4.08 (m, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.66–1.75 (m, 2H), 1.35 (s, 9H)。

【0927】

0℃に冷却した(S)-3-((S)-2-(ベンジルオキシ)-4-ヒドロキシブタンアミド)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (7.0 g、17.7 mmol、1.0当量) のDCM (70 mL) 中溶液に、エーテル中0.5 M ジアゾメタン (90 mL、45.0 mmol、2.5当量) を加えた。混合物を室温で5時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物を、DCM中MeOH (1～10%) の勾配を用いるシリカゲル (80 g カラム) でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、メチル(S)-3-((S)-2-(ベンジルオキシ)-4-ヒドロキシブタンアミド)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノエート (7.0 g、97%) を淡黄色液体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.00–8.05 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.26–7.32 (m, 5H), 4.53 (d, 1H), 4.48 (t, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.14 (d, 2H), 3.83–3.87 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.41–3.49 (m, 3H), 1.66–1.75 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)。

【0928】

メチル(S)-3-((S)-2-(ベンジルオキシ)-4-ヒドロキシブタンアミド)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノエート (7.0 g、17.1 mmol、1.0当量) のDCM (70 mL) 中溶液に、トリフェニルホスフィン (6.7 g、25.6 mmol、1.5当量) 及び CBr₄ (8.4 g、25.6 mmol、1.5当量) を一度に加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物を、PE中EA (40～60%) の勾配を用いるシリカゲル (80 g カラム) でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、メチル(S)-3-((S)-2-(ベンジルオキシ)-4-ブromobutanアミド)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノエート (6.5 g、81%) を淡褐色液体として得た。LCMS (ESI, m/z): 473 [M+H]⁺。

【0929】

0℃に冷却したメチル(S)-3-((S)-2-(ベンジルオキシ)-4-ブromobutanアミド)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノエート (2.0 g、4.24 mmol、1.0当量) のDMF (20 mL) 中溶液に、THF中1 M EtMgBr (8.5 mL、8.50 mmol、2.0当量) を滴下して加え、混合物を室温で5時間攪拌した。0℃に冷却した後、氷：水 (20 mL) を加えることによって反応物をクエンチした。混合物をEA (2×20 mL) で抽出した。有機相を合わせて、ブライン (2×20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、PE中EA (50～70%) の勾配を用いるシリカゲル (40 g カラム) でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、メチル(S)-3-((S)-3-(ベンジルオキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノエート (1.3 g、76%) を淡黄色液体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 337 [M-tBu+2H]⁺。

【0930】

0℃に冷却したメチル (S) - 3 - ((S) - 3 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロパノエート (1.3 g、3.32 mmol、1.0 当量) の THF (15 mL) 中溶液に、THF 中 2 M LiBH₄ (3.3 mL、6.60 mmol、2.0 当量) を滴下して加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌した。0℃に冷却した後、氷：水 (20 mL) を加えることによって反応物をクエンチし、混合物を EA (2 × 20 mL) で抽出した。有機相を合わせ、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM 中 MeOH (1 ~ 10%) の勾配を用いるシリカゲル (40 g カラム) でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、tert - ブチル ((S) - 1 - ((S) - 3 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) カルバメート (1.0 g、83%) を白色固体として得た。LC - MS (ESI, m/z) : 365 [M + H]⁺。

10

【0931】

tert - ブチル ((S) - 1 - ((S) - 3 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) カルバメート (1.0 g、2.76 mmol、1.0 当量) の DCM (10 mL) 中溶液に、Dess - Martin ペルヨージナン (1.7 g、4.14 mmol、1.0 当量) を加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌した。AcOH (0.49 mL、8.28 mmol、3.0 当量) 及びシクロプロピルイソシアニド (0.37 mL、5.54 mmol、2.0 当量) を加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。この混合物を EA (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (20 mL) で洗浄した。相を分離した。有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM 中 MeOH (1 ~ 10%) の勾配を用いるシリカゲル (40 g カラム) でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、(3S) - 4 - ((S) - 3 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 1 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イルアセテート (1.0 g、77%) を灰白色固体として得た。LC - MS (ESI, m/z) : 490 [M + H]⁺。

20

【0932】

(3S) - 4 - ((S) - 3 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 1 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イルアセテート (1.0 g、2.04 mmol、1.0 当量) の THF (5 mL) 及び水 (5 mL) 中溶液に、LiOH (94 mg、4.08 mmol、2.0 当量) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、EA (2 × 10 mL) で抽出した。有機相を合わせて、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM 中 MeOH (1 ~ 10%) の勾配を用いるシリカゲル (24 g カラム) でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、tert - ブチル ((2S) - 1 - ((S) - 3 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソブタン - 2 - イル) カルバメート (700 mg、74%) を灰白色固体として得た。LC - MS (ESI, m/z) : 448 [M + H]⁺。

30

40

【0933】

0℃に冷却した tert - ブチル ((2S) - 1 - ((S) - 3 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソブタン - 2 - イル) カルバメート (700 mg、1.56 mmol、1.0 当量) の DCM (10 mL) 中溶液に、ジオキサン中 4 N HCl (1.56 mL、6.26 mmol、4.0 当量) を加えた。この混合物を室温で 16 時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、(3S) - 3 - アミノ - 4 - ((S) - 3 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - シクロプロピル - 2 - ヒドロキシブタンアミド塩酸塩 (500 mg、粗) を灰白色固体として得た。LC - MS (ESI, m/z) : 348 [M

50

+H]⁺。

【0934】

0℃に冷却した(3S)-3-アミノ-4-((S)-3-(ベンジルオキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシブタンアミド塩酸塩(300mg、0.787mmol、1.0当量)及び(1S,3aR,6aS)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボン酸(309mg、0.944mmol、1.2当量)のDMF(5mL)中溶液に、EDC・HCl(300mg、1.57mmol、2.0当量)、HOAt(107mg、0.787mmol、1.0当量)及びNEt₃(0.33mL、2.36mmol、3.0当量)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を水(10mL)で希釈し、EA(2×10mL)で抽出した。有機相を合わせて、ブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM中MeOH(1~10%)の勾配を用いるシリカゲル(24gカラム)でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、(1S,3aR,6aS)-N-((2S)-1-((S)-3-(ベンジルオキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソブタン-2-イル)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(300mg、58%)を灰白色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z): 658 [M+H]⁺。

10

【0935】

(1S,3aR,6aS)-N-((2S)-1-((S)-3-(ベンジルオキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソブタン-2-イル)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(200mg、0.304mmol、1.0当量)のDCM(5mL)中溶液に、Desse-Martinペルヨージナン(193mg、0.456mmol、1.5当量)を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物を飽和Na₂S₂O₃(5mL)で洗浄し、相を分離した。有機相を飽和Na₂S₂O₃(2×5mL)、飽和NaHCO₃(3×5mL)、及びブライン(3×5mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM中MeOH(1~10%)の勾配を用いるシリカゲル(24gカラム)でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、(1S,3aR,6aS)-N-((S)-1-((S)-3-(ベンジルオキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(180mg、90%)を灰白色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z): 656 [M+H]⁺。

20

30

【0936】

(1S,3aR,6aS)-N-((S)-1-((S)-3-(ベンジルオキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(150mg、0.133mmol、1.0当量)のMeOH(5mL)中溶液に、PdCl₂(61mg、0.343mmol、1.5当量)を加えた。この混合物を室温、水素雰囲気下で1時間攪拌した。この混合物をセライトに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、DCM中MeOH(1~10%)の勾配を用いるシリカゲル(12gカラム)でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、(1S,3aR,6aS)-N-((S)-4-(シクロプロピルアミノ)-1-((S)-3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)-3,4-ジオキソブタン-2-イル)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(100mg、77%)を灰白色固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 566 [M+H]⁺。

40

50

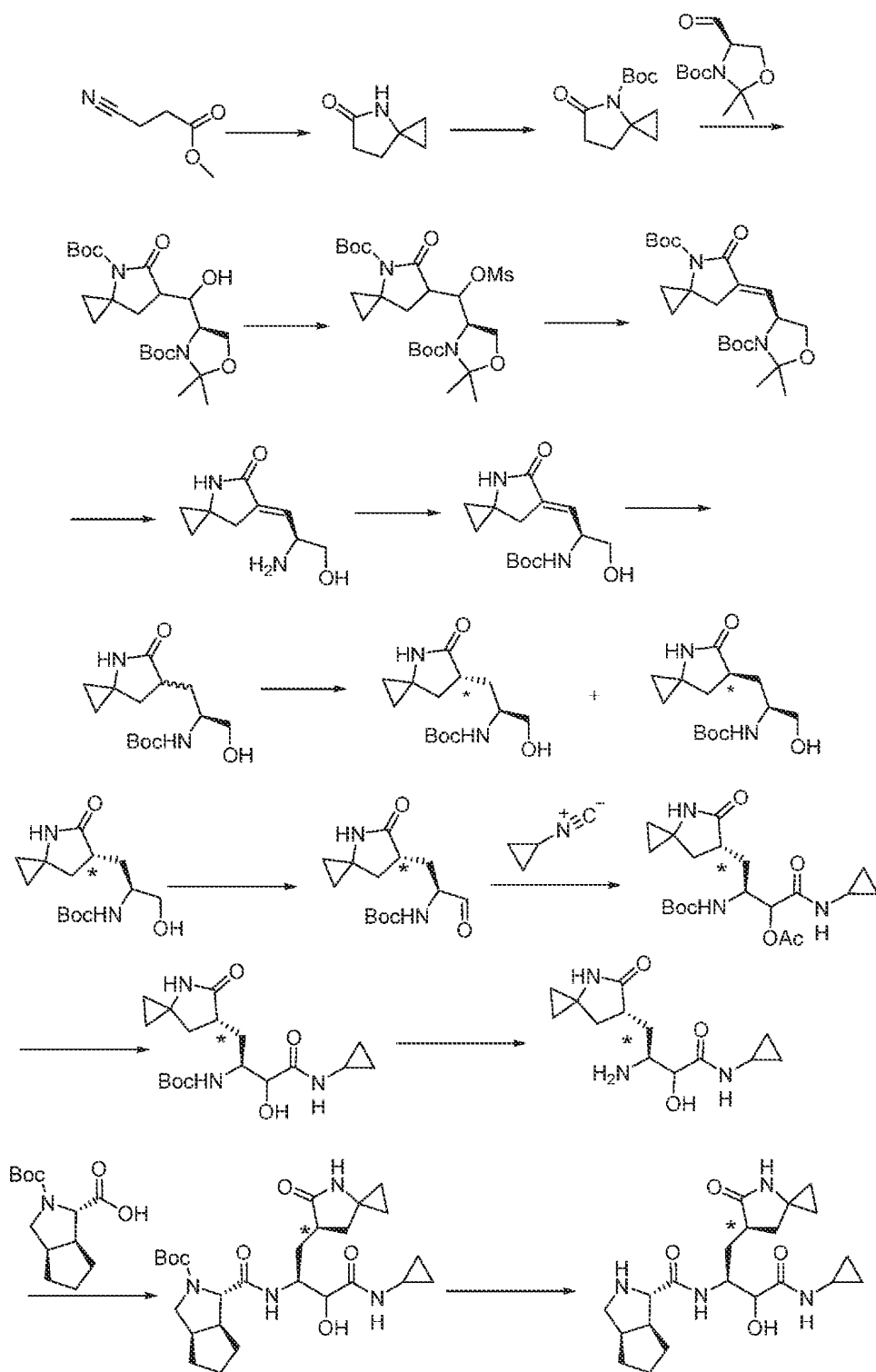
【0937】

(実施例117)

化合物116A及び116B

【0938】

【化234】



【0939】

10

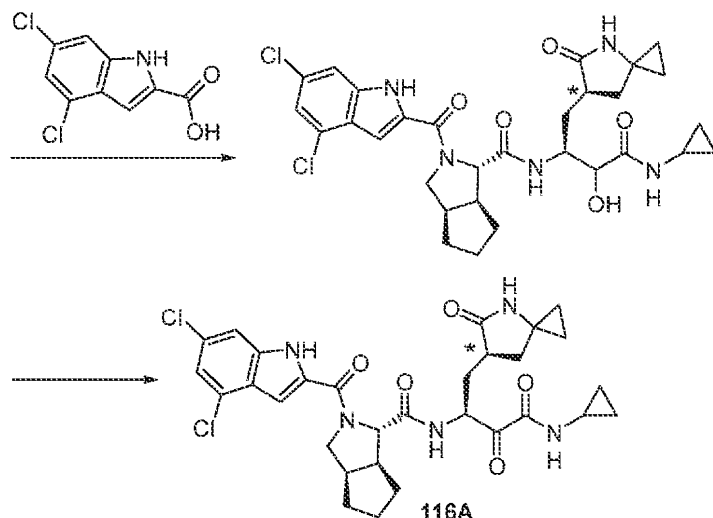
20

30

40

50

【化 2 3 5】



10

【0 9 4 0】

「*」で記されたキラル中心の絶対配置は暫定的に割り当てられたものである。

【0 9 4 1】

メチル 3-シアノプロパノエート (10 g、88.4 mmol、1.0 当量) の Et_2O (100 mL) 中溶液に、 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (5.03 g、17.7 mmol、0.2 当量) を加えた。続いて、 EtMgBr (194 mL、THF 中 1 M、194 mmol、2.2 当量) を、 N_2 下で滴下して加えた。混合物を、室温で 2 時間攪拌し、反応物を水 (20 mL) でクエンチした。混合物を EA (3×60 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、PE:MeOH (12:1) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、4-アザスピロ [2.4] ヘプタン-5-オン (8.5 g、69%) を無色油状物として得た。LC-MS (ESI, m/z): 112 [M+H]⁺。

20

【0 9 4 2】

250 mL 容の丸底フラスコに、4-アザスピロ [2.4] ヘプタン-5-オン (8.5 g、76.5 mmol、1.0 当量)、DCM (100 mL)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (26.7 g、122 mmol、1.6 当量)、トリエチルアミン (0.77 g、7.65 mmol、0.1 当量) 及び DMAP (0.93 g、7.65 mmol、0.1 当量) を入れた。得られた溶液を、40℃で一晩攪拌し、反応物を、水 (70 mL) でクエンチした。溶液を DCM (3×100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (80 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、EA:PE (1:12) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、tert-ブチル 5-オキソ-4-アザスピロ [2.4] ヘプタン-4-カルボキシレート (11 g、58%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 212 [M+H]⁺。

30

【0 9 4 3】

500 mL 容の丸底フラスコに、tert-ブチル 5-オキソ-4-アザスピロ [2.4] ヘプタン-4-カルボキシレート (11 g、52.1 mmol、1.0 当量) 及び THF (150 mL) を入れた。溶液を -78℃ に冷却し、LiHMDS (62.5 mL、THF 中 1 M、62.5 mmol、1.2 当量) を加えた。この混合物を -78℃ で 1 時間攪拌し、tert-ブチル (4R)-4-ホルミル-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート (17.9 g、78.1 mmol、1.5 当量) の THF (50 mL) 中溶液を Ar 下で加えた。攪拌を -78℃ で 1 時間継続した。反応物を、飽和塩化アンモニウム溶液 (100 mL) でクエンチした。溶液を EA (3×200 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウ

40

50

ム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、EA:PE (1:8) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、tert-ブチル (4R) - 4 - ((4 - (tert-ブトキシカルボニル) - 5 - オキソ - 4 - アザスピロ [2.4] ヘプタン - 6 - イル) (ヒドロキシ) メチル) - 2, 2 - ジメチルオキサゾリジン - 3 - カルボキシレート (19.7 g, 69%) を無色油状物として得た。LC-MS (ESI, m/z): 441 [M+H]⁺。

【0944】

500 mL 容の丸底フラスコに、tert-ブチル (4R) - 4 - ((4 - (tert-ブトキシカルボニル) - 5 - オキソ - 4 - アザスピロ [2.4] ヘプタン - 6 - イル) (ヒドロキシ) メチル) - 2, 2 - ジメチルオキサゾリジン - 3 - カルボキシレート (19.7 g, 44.7 mmol, 1.0 当量)、DCM (250 mL)、トリエチルアミン (27.2 g, 268 mmol, 6.0 当量) 及び MsCl (20.5 g, 179 mmol, 4.0 当量) を入れた。混合物を室温で一晩攪拌し、反応物を、水 (100 mL) でクエンチした。溶液を DCM (4 × 150 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル (4R) - 4 - ((4 - (tert-ブトキシカルボニル) - 5 - オキソ - 4 - アザスピロ [2.4] ヘプタン - 6 - イル) (メチルスルホニル) オキシ) メチル) - 2, 2 - ジメチルオキサゾリジン - 3 - カルボキシレート (22 g, 粗) を橙色油状物として得た。LC-MS (ESI, m/z): 519 [M+H]⁺。

【0945】

500 mL 容の丸底フラスコに、tert-ブチル (4R) - 4 - ((4 - (tert-ブトキシカルボニル) - 5 - オキソ - 4 - アザスピロ [2.4] ヘプタン - 6 - イル) (メチルスルホニル) オキシ) メチル) - 2, 2 - ジメチルオキサゾリジン - 3 - カルボキシレート (22 g, 42.4 mmol, 1.0 当量)、DCM (200 mL)、及び DBU (14.2 g, 93.3 mmol, 2.2 当量) を入れた。混合物を室温で一晩攪拌し、反応物を、水 (80 mL) でクエンチした。溶液を DCM (3 × 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (80 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、EA:PE (1:12) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、tert-ブチル 6 - { [(4S) - 3 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 4 - イル] メチリデン } - 5 - オキソ - 4 - アザスピロ [2.4] ヘプタン - 4 - カルボキシレート (11.3 g, 57%) を無色油状物として得た。LC-MS (ESI, m/z): 423 [M+H]⁺。

【0946】

250 mL 容バイアルに、tert-ブチル 6 - { [(4S) - 3 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 4 - イル] メチリデン } - 5 - オキソ - 4 - アザスピロ [2.4] ヘプタン - 4 - カルボキシレート (11.3 g, 26.7 mmol, 1.0 当量)、4 - メチルベンゼンスルホン酸 (5.53 g, 32.1 mmol, 1.2 当量) 及び MeOH (120 mL) を入れた。この混合物を室温で一晩攪拌した後、減圧下で濃縮して、6 - [(2S) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシプロピリデン] - 4 - アザスピロ [2.4] ヘプタン - 5 - オン (5.8 g, 粗) を橙色油状物として得た。LC-MS (ESI, m/z): 183 [M+H]⁺。

【0947】

6 - [(2S) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシプロピリデン] - 4 - アザスピロ [2.4] ヘプタン - 5 - オン (5.8 g, 31.829 mmol, 1.00 当量) の DCM (90 mL) 中溶液に、トリエチルアミン (25.8 g, 255 mmol, 8.0 当量) 及びジ-tert-ブチルジカーボネート (20.8 g, 95.5 mmol, 3.0 当量) を加えた。混合物を、室温で一晩攪拌し、反応物を水 (30 mL) でクエンチした。この混合物を CDCl₃: イソプロピルアルコール = 3:1 (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を

、MeOH:DCM (1:25) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、tert-ブチルN-[(2S)-1-ヒドロキシ-3-[(6E)-5-オキソ-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-イリデン]プロパン-2-イル]カルバメート (3.9 g、39%) を黄褐色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 283 [M+H]⁺。

【0948】

tert-ブチルN-[(2S)-1-ヒドロキシ-3-[5-オキソ-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-イリデン]プロパン-2-イル]カルバメート (3.9 g、13.8 mmol、1.0 当量) のTHF (30 mL) 及びMeOH (90 mL) 中溶液に、NiCl₂·6H₂O (23 g、96.7 mmol、7.0 当量) を加えた。NaBH₄ (11 g、290 mmol、21.0 当量) を、0℃にて何回かに分けて加えた。混合物を、室温で一晩攪拌し、反応物を水 (30 mL) でクエンチした。この混合物をCDCl₃:イソプロピルアルコール=3:1 (3×60 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、MeCN:H₂O (4:1) を用いるC18カラムでのクロマトグラフにかけ、tert-ブチルN-[(2S)-1-ヒドロキシ-3-{5-オキソ-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル}プロパン-2-イル]カルバメート (1.7 g、39%) を黄褐色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 285 [M+H]⁺。

【0949】

Tert-ブチルN-[(2S)-1-ヒドロキシ-3-{5-オキソ-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル}プロパン-2-イル]カルバメート (1.7 g) を、以下の勾配条件を用いてSFCによって精製した: カラム: NB-Lux 5 µm i-Cel lullose-5、2.12*25 cm、5 µm; 移動相A: CO₂、移動相B: MeOH (0.1% 2M NH₃-MeOH); 流量: 100 mL/分; 勾配: イソクラティック25%B; カラム温度 (℃): 35; 背圧 (bar): 100; 波長: 220 nm; RT1 (分): 3.37; RT2 (分): 4.02; 試料溶媒: MeOH—分取用; 注入量: 1 mL; 実施回数: 40。精製により、590 mgの最初に溶出するtert-ブチル((S)-1-ヒドロキシ-3-((R*)-5-オキソ-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル)プロパン-2-イル)カルバメートを黄褐色固体として、640 mgの最後に溶出するtert-ブチル((S)-1-ヒドロキシ-3-((S*)-5-オキソ-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル)プロパン-2-イル)カルバメートを黄褐色固体として得た。

【0950】

tert-ブチル((S)-1-ヒドロキシ-3-((R*)-5-オキソ-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル)プロパン-2-イル)カルバメート (540 mg、1.9 mmol、1.0 当量) のDMSO (10 mL) 中溶液に、IBX (1.6 g、5.7 mmol、3.0 当量) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、反応物を重炭酸ナトリウム溶液 (4 mL) でクエンチした。この溶液をCDCl₃:イソプロピルアルコール=3:1 (3×15 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (3×10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチルN-[(2S)-1-オキソ-3-[(6R*)-5-オキソ-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル]プロパン-2-イル]カルバメート (480 mg、粗) を灰白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 283 [M+H]⁺。

【0951】

tert-ブチルN-[(2S)-1-オキソ-3-[(6R*)-5-オキソ-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル]プロパン-2-イル]カルバメート (540 mg、1.93 mmol、1.0 当量) のDCM (8 mL) 中溶液に、イソシアノシクロプロパン (257 mg、3.83 mmol、2.0 当量) 及びAcOH (345 mg、5.74 mmol、3.0 当量) を0℃で加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、(3S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-

1-（シクロプロピルアミノ）-1-オキソ-4-（（R*）-5-オキソ-4-アザスピロ〔2.4〕ヘプタン-6-イル）ブタン-2-イルアセテート（440mg、粗）を褐色油状物として得た。LC-MS（ESI，m/z）：410 [M+H]⁺。

【0952】

（3S）-3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-1-（シクロプロピルアミノ）-1-オキソ-4-（（R*）-5-オキソ-4-アザスピロ〔2.4〕ヘプタン-6-イル）ブタン-2-イルアセテート（440mg、1.08mmol、1.0当量）のTHF（6mL）中溶液に、H₂O（6mL）中LiOH（129mg、5.38mmol、5.0当量）を0℃で加えた。この混合物を室温で2時間攪拌し、反応物を塩酸（4mL、2mol/L）でクエンチした。溶液をEA（3×10mL）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、MeOH：DCM（1：18）を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、tert-ブチル（（2S）-4-（シクロプロピルアミノ）-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-（（R*）-5-オキソ-4-アザスピロ〔2.4〕ヘプタン-6-イル）ブタン-2-イル）カルバメート（320mg、73%）を黄褐色固体として得た。LCMS（ESI，m/z）：368 [M+H]⁺。

【0953】

tert-ブチルN-〔（2S）-1-（シクロプロピルカルバモイル）-1-ヒドロキシ-3-〔（6R*）-5-オキソ-4-アザスピロ〔2.4〕ヘプタン-6-イル〕プロパン-2-イル〕カルバメート（300mg、0.82mmol、1.0当量）の塩酸（6mL、ジオキサン中4mol/L）中溶液を、室温で1時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、（3S）-3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-〔（6R*）-5-オキソ-4-アザスピロ〔2.4〕ヘプタン-6-イル〕ブタンアミド（220mg、粗）を褐色油状物として得た。LC-MS（ESI，m/z）：268 [M+H]⁺。

【0954】

（3S）-3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-〔（6R*）-5-オキソ-4-アザスピロ〔2.4〕ヘプタン-6-イル〕ブタンアミド（200mg、0.75mmol、1.0当量）のDMF（4mL）中溶液に、（1S，3aR，6aS）-2-（tert-ブトキシカルボニル）-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ〔c〕ピロール-1-カルボン酸（287mg、1.12mmol、1.5当量）、1-メチルイミダゾール（307mg、3.74mmol、5.0当量）及びN，N，N，N-テトラメチルククロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（315mg、1.12mmol、1.5当量）を加えた。混合物を、0℃で2時間攪拌し、反応物を水（3mL）でクエンチした。混合物をEA（3×10mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（3×10mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM：MeOH（16：1）を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、tert-ブチル（1S，3aR，6aS）-1-〔（（2S）-4-（シクロプロピルアミノ）-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-（（R*）-5-オキソ-4-アザスピロ〔2.4〕ヘプタン-6-イル）ブタン-2-イル）カルバモイル）ヘキサヒドロシクロペンタ〔c〕ピロール-2（1H）-カルボキシレート（320mg、72%）を黄褐色固体として得た。LC-MS（ESI，m/z）：505 [M+H]⁺。

【0955】

tert-ブチル（1S，3aR，6aS）-1-〔〔（2S）-1-（シクロプロピルカルバモイル）-1-ヒドロキシ-3-〔（6R*）-5-オキソ-4-アザスピロ〔2.4〕ヘプタン-6-イル〕プロパン-2-イル〕カルバモイル〕-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ〔c〕ピロール-2-カルボキシレート（160mg、0.32mmol、1.00当量）のDCM（3mL）中溶液に、TFA（1mL）を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、（3S）-3-〔（1S，3aR，6aS）-オクタヒドロシクロペンタ〔c〕ピロール-1-イルホルムアミド〕-N-シク

ロプロピル-2-ヒドロキシ-4-[(6R*)-5-オキソ-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル]ブタンアミド(130mg、粗)を褐色油状物として得た。LC-MS(ESI, m/z): 405 [M+H]⁺。

【0956】

4,6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸(81.3mg、0.35mmol、1.1当量)のDMF(4mL)中溶液に、N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(134mg、0.35mmol、1.1当量)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(291mg、2.25mmol、7.0当量)を加えた。この混合物を0℃で30分間攪拌し、(3S)-3-[(1S,3aR,6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-イルホルムアミド]-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-[(6R*)-5-オキソ-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル]ブタンアミド(130mg、0.32mmol、1.0当量)を加えた。混合物を、室温で2時間攪拌し、反応物を水(3mL)でクエンチした。混合物をEA(3×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM:MeOH(12:1)を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、(1S,3aR,6aS)-N-((2S)-4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-((R*)-5-オキソ-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル)ブタン-2-イル)-2-(4,6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(140mg、63%)を黄褐色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z): 616 [M+H]⁺。

【0957】

(1S,3aR,6aS)-N-((2S)-4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-((R*)-5-オキソ-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル)ブタン-2-イル)-2-(4,6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(130mg、0.21mmol、1.0当量)のDMSO(3mL)中溶液に、IBX(177mg、0.63mmol、3.0当量)を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、反応物を重炭酸ナトリウム溶液(2mL)でクエンチした。溶液をEA(3×8mL)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、MeOH:DCM(1:12)を用いる分取TLCによって精製し、(1S,3aR,6aS)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-((R*)-5-オキソ-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル)ブタン-2-イル)-2-(4,6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(30.8mg、23%)を白色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z): 614 [M+H]⁺。

【0958】

化合物117B((1S,3aR,6aS)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-((S*)-5-オキソ-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル)ブタン-2-イル)-2-(4,6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド; LC-MS(ESI, m/z): 614 [M+H]⁺)は、tert-ブチル((S)-1-ヒドロキシ-3-((S*)-5-オキソ-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル)プロパン-2-イル)カルバメートを用いて、化合物117Aに関する記載と同様に調製した。

【0959】

(実施例118)

化合物117

【0960】

10

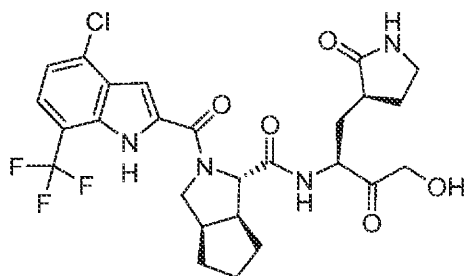
20

30

40

50

【化 2 3 6】



【0 9 6 1】

ナトリウムメトキシド（6.91 g、38.4 mmol、4.0当量、MeOH中30%）のMeOH（15 mL）中混合物に、2-クロロ-5-（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（2.00 g、9.59 mmol、1.0当量）、及びエチル 2-アジドアセテート（4.95 g、38.4 mmol、4.0当量）のMeOH（15 mL）中溶液を-10℃で加えた。混合物を2時間0℃で攪拌し、反応物を水（50 mL）でクエンチした。混合物をEtOAc（3×50 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し（2×30 mL）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をDCM（30 mL）で希釈し、100～200のシリカゲルメッシュ（3 g）を用いてスラリーを作製し、DCMを除去した後にカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ（カラムサイズ5×24 cm、カラム体積：300 mL、シリカゲルサイズ（100～200メッシュ）量：120 g）によって精製し、EtOAc：PE（30分かけて0%～10%）で溶出した。回収した画分：3%～4% EtOAc：PE画分を、純粋な画分として選択し、これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、メチル 2-アジド-3-〔2-クロロ-5-（トリフルオロメチル）フェニル〕プロパー 2-エノエート（1.03 g、33%）を淡黄色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃-d）δ 8.46-8.50（m, 1H）, 7.47-7.59（m, 2H）, 7.26（s, 1H）, 3.98（s, 3H）。

【0 9 6 2】

メチル（2Z）-2-アジド-3-〔2-クロロ-5-（トリフルオロメチル）フェニル〕プロパー 2-エノエート（1.00 g、3.27 mmol、1.0当量）のキシレン（10 mL）中混合物を、120℃で4時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をDCM（20 mL）で希釈し、100～200のシリカゲルメッシュ（2 g）を用いてスラリーを作製した。DCMを除去した後に、スラリーをカラムクロマトグラフィに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ（カラムサイズ4×24 cm、カラム体積：200 mL、シリカゲルサイズ（100～200メッシュ）量：80 g）によって精製し、EtOAc：PE（20分かけて0%～10%）で溶出した。回収した画分：4%～5% EtOAc：PE画分を、純粋な画分として選択し、これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、メチル 4-クロロ-7-（トリフルオロメチル）-1H-インドール-2-カルボキシレート（390 mg、41%）を灰白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃-d）δ 9.26（br, 1H）, 7.48-7.57（m, 1H）, 7.39-7.43（m, 1H）, 7.23-7.28（m, 1H）, 4.01（s, 3H）。

【0 9 6 3】

メチル 4-クロロ-7-（トリフルオロメチル）-1H-インドール-2-カルボキシレート（390 mg、1.41 mmol、1.0当量）のTHF（2 mL）／水（2 mL）中混合物に、水素化リチウム（168、7.03 mmol、5.0当量）を加えた。混合物を60℃で4時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、THFを除去した。pHを塩酸（2 M）で6に調整した。濾過によって、4-クロロ-7-（トリフルオロメチル）-1H-インドール-2-カルボン酸（300 mg、80%）が白色固体として得られた。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 13.50（br, 1H）, 12.4

3 (s, 1H), 7.60–7.68 (m, 1H), 7.32–7.40 (m, 1H), 7.23–7.28 (m, 1H)。LC-MS (ESI, m/z): 262 [M-H]⁻。
【0964】

(1S, 3aR, 6aS) - N - [(2S) - 4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S) - 2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル] - オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩 (102mg, 0.283mmol, 1.0当量)、4-クロロ-7-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-2-カルボン酸 (75.0mg, 0.283mmol, 1.0当量) 及び o- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) - N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (140mg, 0.368mmol, 1.3当量) の DMF (3mL) 中混合物に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (183mg, 1.42mmol, 5.0当量) を 0℃ で加えた。混合物を 1 時間室温で攪拌し、反応物を水 (5mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (3×5mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×5mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18, 20×250mm, 5μm, 12nm; 移動相 A: 水 (0.1% FA)、移動相 B: ACN; 流量: 25mL/分; 勾配: 10 分で 40% B ~ 58% B、58% B; 波長: 254nm; RT: 7.48 分) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS) - 2-[(4-クロロ-7-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-2-カルボニル] - N - [(2S) - 4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S) - 2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル] - ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (21.9mg, 13%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 569 [M+H]⁺。

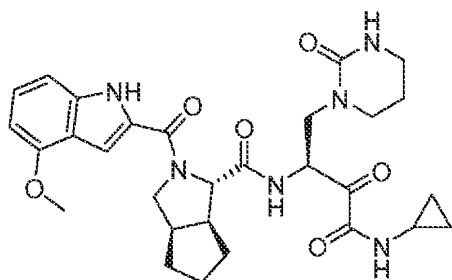
【0965】

(実施例 119)

化合物 118

【0966】

【化 237】



【0967】

化合物 118 は、(3S) - 3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ブタンアミド塩酸塩を (3S) - 3-アミノ-N-ベンジル-2-ヒドロキシ-4-[(3S) - 2-オキソピロリジン-3-イル]ブタンアミド塩酸塩の代わりに用いて、化合物 16 に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z): 565 [M+H]⁺。

【0968】

(3S) - 3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ブタンアミド塩酸塩: 0℃ に冷却した tert-ブチル (S) - (3-アミノ-1-(メトキシ(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート (Eiden et al., J. Org. Chem. (2017) 82 (15): 7806–7819) (750mg, 3.03mmol, 1.0当量) の ACN (15mL) 中冷却溶液に、Et₃N (0.42mL, 3.03mmol、

1/0当量)、及び1-クロロ-3-イソシアナトプロパン(0.37mL、3.63mmol、1.2当量)を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、tert-ブチル(S)-(12-クロロ-3-メチル-4,8-ジオキソ-2-オキサ-3,7,9-トリアザデカン-5-イル)カルバメート(900mg、81%)を無色油状物として得た。LCMS(ESI, m/z): 367 [M+H]⁺。

【0969】

tert-ブチル(S)-(12-クロロ-3-メチル-4,8-ジオキソ-2-オキサ-3,7,9-トリアザデカン-5-イル)カルバメート(600mg、1.63mmol、1.0当量)の無水DMF(6mL)中溶液に、Cs₂CO₃(1.07g、3.27mmol、2.0当量)を加えた。反応混合物を、100℃、マイクロ波照射下で2時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を冷水(20mL)で希釈し、DCM中10% MeOH(3×30mL)で抽出した。有機相を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、溶離液としてDCM中4% MeOHを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、tert-ブチル(S)-(1-(メトキシ(メチル)アミノ)-1-オキソ-3-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)プロパン-2-イル)カルバメート(350mg、64%)を無色油状物として得た。LC-MS(ESI, m/z): 331 [M+H]⁺。

【0970】

-78℃に冷却したtert-ブチル(S)-(1-(メトキシ(メチル)アミノ)-1-オキソ-3-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)プロパン-2-イル)カルバメート(350mg、1.05mmol、1.0当量)のDCM(5mL)中溶液に、ヘキサン中1M DIBAL(2.65mL、2.65mmol、2.5当量)を加えた。この混合物を-78℃で5時間攪拌した。反応物を、-78℃のMeOH(2.6mL)を加えることによってクエンチし、混合物を室温まで加温した。DCM中5% MeOH(30mL)を加え、不溶性物質をセライトに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、tert-ブチル(S)-(1-オキソ-3-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)プロパン-2-イル)カルバメート(300mg、粗)を無色ゴム状物として得た。

【0971】

0℃に冷却したtert-ブチル(S)-(1-オキソ-3-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)プロパン-2-イル)カルバメート(300mg、1.05mmol、1.0当量)のDCM(5mL)中溶液に、AcOH(0.19mL、3.31mmol、3.2当量)及びイソシアノシクロプロパン(111mg、1.65mmol、1.6当量)を加えた。混合物を室温で18時間攪拌した。混合物をEA(100mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(20mL)で洗浄した。相を分離した。有機相をラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM中MeOH(4~6%)の勾配を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、(3S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-1-(シクロプロピルアミノ)-1-オキソ-4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ブタン-2-イルアセテートを灰白色半固体として得た(290mg、2工程で57%)。LC-MS(ESI, m/z): 399 [M+H]⁺。

【0972】

0℃に冷却した(3S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-1-(シクロプロピルアミノ)-1-オキソ-4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ブタン-2-イルアセテート(290mg、0.728mmol、1.0当量)のTHF(3mL)及び水(3mL)中溶液に、LiOH(35mg、1.45mmol、2.0当量)を加えた。この混合物を室温で4時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM中MeOH(5~6%)の勾配を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、tert-ブチル((2S)-4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1

10

20

30

40

50

(2H)-イル)ブタン-2-イル)カルバメート(240mg、92%)を淡褐色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z): 357 [M+H]⁺。

【0973】

0℃に冷却したtert-ブチル((2S)-4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ブタン-2-イル)カルバメート(290mg、0.814mmol、1.0当量)のDCM(3mL)中溶液に、ジオキサン中4N HCl(0.830mL、3.25mmol、4.0当量)を加えた。この混合物を室温で4時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残留物をジエチルエーテルでトリチュレートし、(3S)-3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ブタンアミド塩酸塩(220mg、92%)を灰白色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z): 257 [M+H]⁺。

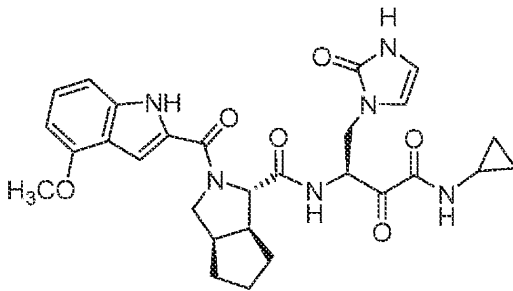
【0974】

(実施例120)

化合物119

【0975】

【化238】



【0976】

化合物119は、(1S, 3aR, 6aS)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-((S)-1-オキソ-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミドを化合物14Aの代わりに、イソシアノシクロプロパンを1-イソシアノ-2-メトキシエタンの代わりに用いて、化合物100に関する記載と同様に調製した。LCMS(ESI, m/z): 549 [M+H]⁺。

【0977】

(1S, 3aR, 6aS)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-((S)-1-オキソ-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-2-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド: 0℃に冷却したN-α-Fmoc-L-2,3-ジアミノプロピオン酸(5.0g、15.3mmol、1.0当量)のMeOH(50mL)中溶液に、チオニルクロリド(1.1mL、23.0mmol、1.5当量)を加えた。この混合物を室温で16時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、メチル(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-アミノプロパノエートヒドロクロリド(5.1g、98%)を得た。LC-MS(ESI, m/z): 341 [M+H]⁺。

【0978】

メチル(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-アミノプロパノエートヒドロクロリド(2.5g、6.63mmol、1.0当量)のACN(25mL)中溶液に、NEt₃(1.5mL、11.0mmol、1.7当量)及び1,1-ジエトキシ-2-イソシアナトエタン(1.4g、8.82mmol、1.3当量)を加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物を、DCM中MeOH(1~2%)の勾配を用いるシリカゲルでのフラッシュク

ロマトグラフィによって精製し、メチル (S) - 2 - (((9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) - 3 - (3 - (2 , 2 - ジエトキシエチル) ウレイド) プロパノエート (1 . 6 g , 4 8 %) を褐色油状物として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 500 [M+H]⁺。

【0979】

メチル (S) - 2 - (((9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) - 3 - (3 - (2 , 2 - ジエトキシエチル) ウレイド) プロパノエート (1 . 6 g , 3 . 9 3 mmol , 1 . 0 当量) のギ酸 (1 6 mL) 中溶液を、80℃で1時間加熱した後、減圧下で濃縮した。残留物を、飽和 NaHCO₃ (2 0 mL) と DCM (5 0 mL) との間で分配した。相を分離した。水相を DCM (2 × 5 0 mL) で抽出した。有機相を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM中 MeOH (3 ~ 5 %) の勾配を用いるシリカゲル (2 4 g カラム) でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、メチル (S) - 2 - (((9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) - 3 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパノエート (9 6 0 mg , 7 4 %) を白色発泡体として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 408 [M+H]⁺。

【0980】

0℃に冷却したメチル (S) - 2 - (((9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) - 3 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパノエート (1 . 0 g , 2 . 4 5 mmol , 1 . 0 当量) 及び N , O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (3 5 8 mg , 3 . 6 8 mmol , 1 . 5 当量) の DCM (1 0 mL) 中溶液に、THF中 2 M iPrMgCl (1 2 . 3 mL , 2 4 . 5 mmol , 1 0 当量) を加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した。飽和 NH₄Cl 溶液 (2 0 mL) を加えることによって反応物をクエンチし、混合物を EA (3 × 2 5 mL) で抽出した。有機相を合わせて、ブライン (2 0 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM中 MeOH (1 ~ 5 %) の勾配を用いるシリカゲル (1 2 g カラム) でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、(9 H - フルオレン - 9 - イル) メチル (S) - (1 - (メトキシ (メチル) アミノ) - 1 - オキソ - 3 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメート (6 0 0 mg , 6 0 %) を白色発泡体として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 437 [M+H]⁺。

【0981】

[xxx] (9 H - フルオレン - 9 - イル) メチル (S) - (1 - (メトキシ (メチル) アミノ) - 1 - オキソ - 3 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメート (6 0 0 mg , 1 . 3 7 mmol , 1 . 0 当量) の THF (6 mL) 中溶液に、ジエチルアミン (3 . 0 mL , 2 9 . 0 mmol , 2 1 当量) を加えた。この混合物を室温で16時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残留物を ACN (1 0 mL) に溶解し、ヘキサン (3 × 1 0 mL) で洗浄した。アセトニトリル相を減圧下で濃縮して、(S) - 2 - アミノ - N - メトキシ - N - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミドを淡黄色液体として定量的に得た。LC-MS (ESI, m/z) : 215 [M+H]⁺。

【0982】

[xxx] 0℃に冷却した (1 S , 3 a R , 6 a S) - 2 - (4 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボン酸 (4 6 0 mg , 1 . 4 0 mmol , 1 . 0 当量) 及び (S) - 2 - アミノ - N - メトキシ - N - メチル - 3 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド (3 0 0 mg , 1 . 4 0 mmol , 1 . 0 当量) の DMF (5 mL) 中溶液に、EDC · HCl (5 3 5 mg , 2 . 8 0 mmol , 2 . 0 当量) 、HOAt (1 9 0 mg , 1 . 4 0 mmol , 1 . 0 当量) 及び NEt₃ (0 . 4 0 0 mL , 2 . 8 0 mmol , 2 . 0 当量) を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を水 (1 5 mL

10

20

30

40

50

）で希釈し、EA（3×25mL）で抽出した。有機相を合わせて、ブライン（20mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM中MeOH（1～5％）の勾配を用いるシリカゲル（24gカラム）でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、（1S, 3aR, 6aS）-N-（（S）-1-（メトキシ（メチル）アミノ）-1-オキソ-3-（2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル）プロパン-2-イル）-2-（4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル）オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド（600mg、61％）を灰白色発泡体として得た。LC-MS（ESI, m/z）：525 [M+H]⁺。

【0983】

-78℃に冷却した（1S, 3aR, 6aS）-N-（（S）-1-（メトキシ（メチル）アミノ）-1-オキソ-3-（2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル）プロパン-2-イル）-2-（4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル）オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド（600mg、1.14mmol、1.0当量）のDCM（10mL）中溶液に、ヘキサン中1M DI BAL（3.43mL、3.43mmol、3.0当量）を加えた。この混合物を-78℃で2時間攪拌した。反応物を、-78℃のメタノールを加えることによってクエンチし、混合物を室温まで加温した。反応混合物をセライトに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、（1S, 3aR, 6aS）-2-（4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル）-N-（（S）-1-オキソ-3-（2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル）プロパン-2-イル）オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド（610mg、粗）を得た。LC-MS（ESI, m/z）：466 [M+H]⁺。

【0984】

（実施例121）

化合物120

【0985】

10

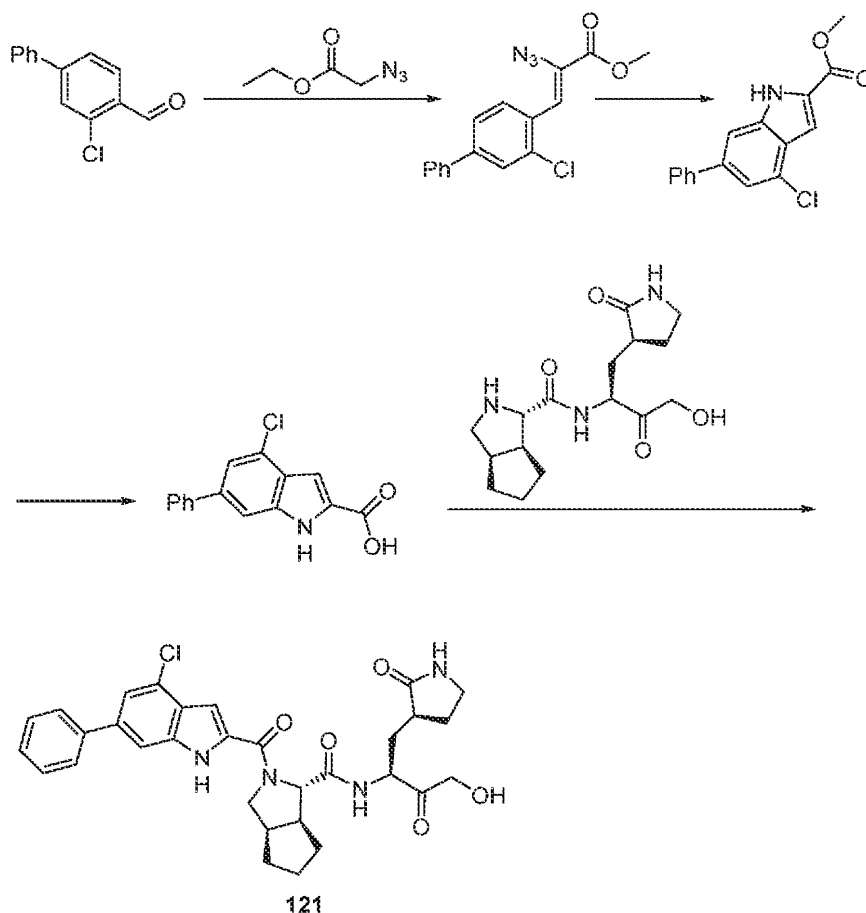
20

30

40

50

【化 2 3 9】



【0986】

100mL容バイアルに、ナトリウムメトキシド（399mg、7.38mmol、4.0当量）のMeOH（6mL）を入れた。MeOH（6mL）中の3-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルバルデヒド（400mg、1.85mmol、1.0当量）及びエチル2-アジドアセテート（954mg、7.38mmol、4.0当量）を、-10℃で加えた。この混合物を-10℃で1時間攪拌した後、室温に1.5時間加温した。氷水（15mL）を混合物に入れ、得られた溶液をEA（3×30mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（20mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、EA：PE（1：13）を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、メチル2-アジド-3-{3-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル}プロパン-2-エノエート（210mg、33%）を灰白色油状物として得た。¹H NMR（300MHz, DMSO-d₆）δ 8.31-8.33（m, 1H）, 7.95-7.97（m, 1H）, 7.81-7.88（m, 3H）, 7.40-7.56（m, 3H）, 7.18（s, 1H）, 3.99（s, 3H）。

【0987】

50mL容バイアルに、メチル2-アジド-3-{3-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル}プロパン-2-エノエート（210mg、0.67mmol、1.0当量）及びキシレン（6mL）を窒素下で入れた。この混合物を、120℃で1時間攪拌した。続いて、混合物を減圧下で濃縮して、メチル4-クロロ-6-フェニル-1H-インドール-2-カルボキシレート（180mg、94%）を灰白色油状物として得た。LC-MS（ESI, m/z）：284 [M-H]⁻。

【0988】

50mL容の丸底フラスコに、メチル4-クロロ-6-フェニル-1H-インドール-2-カルボキシレート（192mg、0.67mmol、1.0当量）、THF（3mL

)、NaOH (80.6 mg、2.02 mmol、3.0 当量) 及び H₂O (3 mL) を入れた。この混合物を 40 °C で 1 時間攪拌した。水 (2 mL) を加え、混合物を EA (3 × 10 mL) で洗浄した。水相の pH 値をアセート酸で 4 に調整した。溶液を EA (3 × 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4-クロロ-6-フェニル-1H-インドール-2-カルボン酸 (120 mg、56%) を淡黄色油状物として得た。LC-MS (ESI, m/z): 270 [M-H]⁻。

【0989】

4-クロロ-6-フェニル-1H-インドール-2-カルボン酸 (84.7 mg、0.31 mmol、1.1 当量) の DMF (2 mL) 中溶液に、N, N, N', N'-テトラメチル-0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (129 mg、0.34 mmol、1.2 当量) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (220 mg、1.7 mmol、6.0 当量) を加えた。この混合物を 0 °C で 30 分間攪拌した。(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (91.6 mg、0.28 mmol、1.0 当量) を加えた。混合物を 2 時間室温で攪拌し、反応物を水 (3 mL) でクエンチした。混合物を EA (3 × 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取 HPLC (カラム: X Bridge Shield RP18 OBD カラム、30 × 150 mm、5 µm; 移動相 A: 水 (0.1% FA)、移動相 B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 10 分で 35% B ~ 49% B、49% B; 波長: 254 nm; RT1 (分): 9.1;) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-2-(4-クロロ-6-フェニル-1H-インドール-2-カルボニル)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (53 mg、31%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 577 [M+H]⁺。

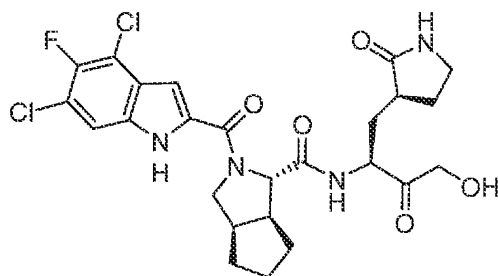
【0990】

(実施例 122)

化合物 121

【0991】

【化 240】



【0992】

ナトリウムメタノレート (7.46 g、20.7 mmol、4.0 当量、MeOH 中 30%) の MeOH (10 mL) 中溶液に、2,4-ジクロロ-3-フルオロベンズアルデヒド (2.00 g、10.4 mmol、1.0 当量) 及びエチル 2-アジドアセレート (5.35 g、41.4 mmol、4.0 当量) の MeOH (10 mL) 中溶液を加えた。混合物を 2 時間 -10 °C で攪拌し、反応物を水 (20 mL) でクエンチした。混合物を EA (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2 × 20 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン (10 mL) で希釈し、100 ~ 200 のシリカゲルメッシュ (2.5 g) を用いてスラリーを作製した。ジクロロメタンを除去した後に、スラリーをカラム

に乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ（カラムサイズ6×12cm、カラム体積：300mL、シリカゲルサイズ（100～200メッシュ）量：120g）によって精製し、EA：PE（0%～10%）で溶出して、2-アジド-3-（2,4-ジクロロ-3-フルオロフェニル）アクリレート（1.10g、36%）を黄色固体として得た。¹H-NMR（300MHz, DMSO-d₆）δ 8.05-8.09（m, 1H）, 7.66-7.70（m, 1H）, 7.01（s, 1H）, 3.80（s, 3H）。

【0993】

メチル（Z）-2-アジド-3-（2,4-ジクロロ-3-フルオロフェニル）アクリレート（1.1g、3.79mmol、1.0当量）のキシレン（10mL）中溶液を、120℃で3時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン（10mL）で希釈し、100～200のシリカゲルメッシュ（2.5g）を用いてスラリーを作製し、ジクロロメタンを除去した後にスラリーをカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ（カラムサイズ4×12cm、カラム体積：120mL、シリカゲルサイズ（100～200メッシュ）量：80g）によって精製し、EA：PE（分けて0%～20%）で溶出した。回収した画分：6%～7% EA：PE画分を、純粋な画分として選択した。これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、メチル4,6-ジクロロ-5-フルオロ-1H-インドール-2-カルボキシレート（750mg、75%）を黄色固体として得た。¹H-NMR（300MHz, DMSO-d₆）δ 12.55（s, 1H）, 7.55-7.57（m, 1H）, 7.15-7.16（m, 1H）, 3.91（s, 3H）。LC-MS（ESI, m/z）：260 [M-H]⁻。

【0994】

メチル4,6-ジクロロ-5-フルオロ-1H-インドール-2-カルボキシレート（400mg、1.53mmol、1.0当量）のTHF（5mL）中混合物に、水素化ナトリウム（305mg、7.63mmol、5.0当量、1mL水中）を加えた。この混合物を50℃で2時間撹拌し、減圧下で濃縮して、THFを除去した。pHを塩酸（2M）で3に調整した。混合物をEA（3×10mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（2×10mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4,6-ジクロロ-5-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸（240mg、粗）を白色固体として得た。¹H-NMR（300MHz, DMSO-d₆）δ 13.47（br, 1H）, 12.38（s, 1H）, 7.54-7.56（m, 1H）, 7.09-7.10（m, 1H）。LC-MS（ESI, m/z）：246 [M-H]⁻。

【0995】

4,6-ジクロロ-5-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸（86.9mg、0.350mmol、1.2当量）、（1S,3aR,6aS）-N-（（S）-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-（（S）-2-オキソピロリジン-3-イル）ブタン-2-イル）オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩（105mg、0.292mmol、1.0当量）及び2-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（133mg、0.350mmol、1.2当量）のDMF（2mL）中混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（113mg、0.876mmol、3.0当量）を0℃で加えた。混合物を1時間室温で撹拌し、反応物を水（2mL）でクエンチした。混合物をEA（3×10mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し（2×10mL）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、HPLC（カラム：X Select CSH Prep C18 OBDカラム、19×250mm、5μm；移動相A：水（0.05%FA）、移動相B：ACN；流量：25mL/分；勾配：7分で40%B～70%B、70%B；波長：254nm；RT1（分）：5.7、6（分））によって精製し、（1S,3aR,6aS）-2-（4,6-ジクロロ-5-フルオロ-1H-インドール-2-カルボニル）-N-（（S）-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-（（S）-2-オキソピロリジン-3-イル）ブタン-2-イル）オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド（42.4m

g、25%)を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 553 [M+H]⁺。

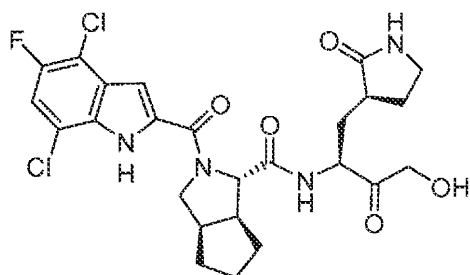
【0996】

(実施例123)

化合物122

【0997】

【化241】



10

【0998】

100 mL 容バイアルに、MeOH (10 mL) 中のナトリウムメトキシド (672 mg、12.4 mmol、4.0 当量) を入れた。MeOH (10 mL) 中の2,5-ジクロロ-3-フルオロベンズアルデヒド (600 mg、3.11 mmol、1.0 当量) 及び2,5-ジクロロ-4-フルオロベンズアルデヒド (1.61 g、12.4 mmol、4.0 当量) を、-10℃で加えた。この混合物を-10℃で1時間攪拌した後、室温に1.5時間加温した。氷水 (15 mL) を混合物に入れ、得られた溶液をEA (3×40 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、EA:PE (1:18) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、メチル2-アジド-3-(2,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル) アクリレート (270 mg、24%) を淡黄色固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.90 (s, 3H)。

20

【0999】

50 mL 容バイアルに、メチル (E)-2-アジド-3-(2,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル) アクリレート (270 mg、0.93 mmol、1.0 当量) 及びキシレン (6 mL) を窒素下で入れた。この混合物を、120℃で2時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、メチル4,7-ジクロロ-5-フルオロ-1H-インドール-2-カルボキシレート (195 mg、64%) を黄色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 260 [M-H]⁻。

30

【1000】

50 mL 容の丸底フラスコに、メチル4,7-ジクロロ-5-フルオロ-1H-インドール-2-カルボキシレート (195 mg、0.74 mmol、1.0 当量)、THF (2 mL)、NaOH (89.3 mg、2.23 mmol、3.0 当量) 及びH₂O (2 mL) を入れた。この混合物を40℃で1時間攪拌した。水 (2 mL) を加え、混合物をEA (3×8 mL) で洗浄した。水相のpH値をアセテート酸で4に調整した。溶液をEA (3×10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4,7-ジクロロ-5-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸 (102 mg、50%) を黄色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 246 [M-H]⁻。

40

【1001】

4,7-ジクロロ-5-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸 (77.3 mg、0.31 mmol、1.1 当量) のDMF (2 mL) 中溶液に、N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (119 mg、0.31 mmol、1.1 当量) 及びN,N-ジイソプロピ

50

ルエチルアミン（220mg、1.7mmol、6.0当量）を加えた。この混合物を0℃で30分間攪拌した後、（1S, 3aR, 6aS）-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド（91.6mg、0.28mmol、1.0当量）を加えた。この混合物を0℃で1.5時間攪拌し、反応物を水（3mL）でクエンチした。混合物をEA（3×10mL）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取HPLC（カラム：XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、19×250mm、5μm；移動相A：水（0.05%FA）、移動相B：ACN；流量：25mL/分；勾配：7分で40%B〜70%B、70%B；波長：254nm；RT1（分）：5.2、5.7（分）；）によって精製し、（1S, 3aR, 6aS）-2-（4,7-ジクロロ-5-フルオロ-1H-インドール-2-カルボニル）-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド（30.1mg、19%）を白色固体として得た。LC-MS（ESI, m/z）：553 [M+H]⁺。

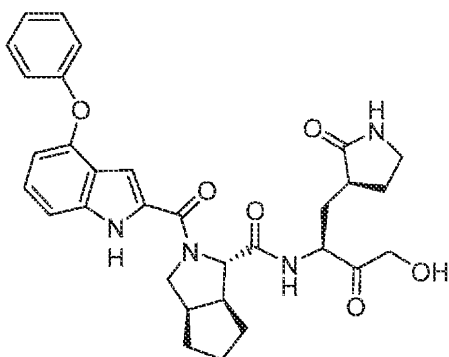
【1002】

（実施例124）

化合物123

【1003】

【化242】



【1004】

ナトリウムメトキシド（3.63g、20.2mmol、4.0当量、MeOH中30%）のMeOH（10mL）中溶液に、2-フェノキシベンズアルデヒド（1g、5.05mmol、1.0当量）及びエチル2-アジドアセレート（2.61g、20.2mmol、4.0当量）のMeOH（10mL）中混合物を、-10℃で滴下して加えた。この混合物を、-10℃で4時間攪拌した。反応物を水（5mL）でクエンチした後、EtOAc（3×20mL）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、EtOAc：PE（4：96）を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、メチル2-アジド-3-（2-フェノキシフェニル）プロパン-2-エノエート（980mg、66%）を得た。¹H NMR（300MHz, DMSO-d₆）δ 8.21-8.40（m, 1H），7.31-7.51（m, 3H），7.10-7.30（m, 3H），6.95-7.08（m, 2H），6.83-6.93（m, 1H），3.82（s, 3H）。

【1005】

メチル（2-アジド-3-（2-フェノキシフェニル）プロパン-2-エノエート（900mg、3.05mmol、1.0当量）のキシレン（10mL）中溶液を、120℃で一晩攪拌した後、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、EtOAc：PE（4：96）を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、メチル4-フェノキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート（555mg、68%）を得た。¹H

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.16 (s, 1H), 7.34–7.45 (m, 2H), 7.21–7.30 (m, 2H), 7.11–7.18 (m, 1H), 6.99–7.08 (m, 2H), 6.79–6.88 (m, 1H), 6.59–6.68 (m, 1H), 3.84 (s, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 268 [M+H]⁺。

【1006】

メチル4-フェノキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート (300 mg、1.12 mmol、1.0当量) のTHF (3 mL) 中溶液に、水素化リチウム (134 mg、5.61 mmol、5.0当量、3 mL 水中) を加えた。混合物を60℃で3時間攪拌した後、塩酸 (1 M) でpH=5に酸性化した。混合物をEtOAc (3×10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4-フェノキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (280 mg、粗) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.02 (s, 1H), 11.98 (s, 1H), 7.35–7.44 (m, 2H), 7.11–7.27 (m, 3H), 6.99–7.08 (m, 2H), 6.73–6.88 (m, 1H), 6.57–6.66 (m, 1H)。LCMS (ESI, m/z): 254 [M+H]⁺。

【1007】

(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩 (102 mg、0.283 mmol、1.0当量) のDMF (1 mL) 中溶液に、4-フェノキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (79.0 mg、0.311 mmol、1.1当量)、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (141 mg、0.369 mmol、1.3当量) 及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (184 mg、1.42 mmol、5.0当量) を加えた。この混合物を0℃で攪拌した後、1時間室温で攪拌した。反応物を水 (1 mL) でクエンチした。混合物をEtOAc (3×5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×3 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLC (カラム: XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、19×250 mm、5 μ m; 移動相A: 水 (0.05% FA)、移動相B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 10分で43%B~53%B、53%B; 波長: 254 nm; RT1 (分): 6.8.) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-2-(4-フェノキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (61.1 mg、38%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, 80℃, DMSO- d_6) δ 11.46 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.00–7.40 (m, 8H), 6.71 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.35–4.65 (m, 2H), 4.10–4.27 (m, 2H), 3.90–4.09 (m, 1H), 3.70–3.89 (m, 1H), 3.54–3.70 (m, 1H), 2.81–3.23 (m, 2H), 2.55–2.80 (m, 2H), 1.21–2.40 (m, 11H)。LCMS (ESI, m/z): 559 [M+H]⁺。

【1008】

(実施例125)

化合物124

【1009】

10

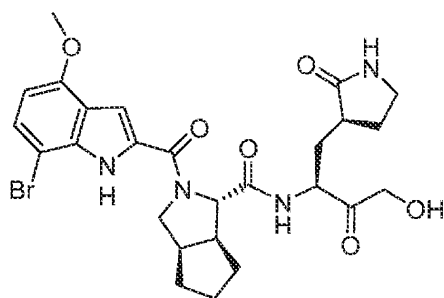
20

30

40

50

【化 2 4 3】



【1010】

ナトリウムメトキシド（6.70 g、37.2 mmol、4.0当量、MeOH中30%）のMeOH（15 mL）中混合物に、5-ブロモ-2-メトキシベンズアルデヒド（2.00 g、9.30 mmol、1.0当量）及びエチル2-アジドアセテート（4.80 g、37.2 mmol、4.0当量）のMeOH（15 mL）中溶液を、-10℃で加えた。混合物を-10℃で2時間攪拌し、反応物を氷-水（50 mL）でクエンチした。混合物をEtOAc（3×50 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し（2×50 mL）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をDCM（40 mL）で希釈し、100～200のシリカゲルメッシュ（3 g）を用いてスラリーを作製した。DCMを除去した後に、スラリーをカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ（カラムサイズ5×24 cm、カラム体積：300 mL、シリカゲルサイズ（100～200メッシュ）量：120 g）によって精製し、EtOAc：PE（20分かけて0%～15%）で溶出した。回収した画分：8%～9% EtOAc：PE画分を、純粋な画分として選択し、これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、メチル2-アジド-3-（5-ブロモ-2-メトキシフェニル）プロパー-2-エノエート（800 mg、25%）を淡黄色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃-d）δ 8.34-8.36（m, 1H）, 7.39-7.45（m, 1H）, 7.28（s, 1H）, 6.74-6.81（m, 1H）, 3.94（s, 3H）, 3.87（s, 3H）。

【1011】

メチル（2Z）-2-アジド-3-（5-ブロモ-2-メトキシフェニル）プロパー-2-エノエート（800 mg、2.56 mmol、1.0当量）のキシレン（10 mL）中混合物を、120℃で1時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をDCM（20 mL）で希釈し、100～200のシリカゲルメッシュ（2 g）を用いてスラリーを作製した。DCMを除去した後に、スラリーをカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ（カラムサイズ5×24 cm、カラム体積：300 mL、シリカゲルサイズ（100～200メッシュ）量：120 g）によって精製し、EtOAc：PE（30分かけて0%～30%）で溶出した。回収した画分：18%～20% EtOAc：PE画分を、純粋な画分として選択し、これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、メチル7-ブロモ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート（550 mg、64%）を白色固体として得た。

【1012】

メチル7-ブロモ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート（300 mg、1.06 mmol、1.0当量）のTHF（2 mL）／水（2 mL）中混合物に、水素化リチウム（127 mg、5.28 mmol、5.0当量）を加えた。混合物を室温で4時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、THFを除去した後、pHを塩酸（2 M）で6に調整した。濾過によって、7-ブロモ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸（190 mg、64%）が白色固体として得られた。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 10.09（br, 1H）, 11.69（s, 1H）, 7.35-7.42（m, 1H）, 7.13-7.18（m, 1H）, 6.51-6.58

(m, 1H), 3.89 (s, 3H)。LC-MS (ESI, m/z): 268 [M-H]⁻。

【1013】

(1S, 3aR, 6aS) - N - [(2S) - 4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S) - 2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル] - オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩 (102mg、0.283mmol、1.0当量)、7-ブロモ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (77.0mg、0.283mmol、1.0当量) 及び o - (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (140mg、0.368mmol、1.3当量) の DMF (3mL) 中混合物に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (183mg、1.42mmol、5.0当量) を 0℃ で加えた。混合物を 1 時間室温で攪拌し、反応物を水 (5mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (3×5mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×5mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: Xselect CSH F-Phenyl OBD カラム、19×250mm、5μm; 移動相 A: 水 (0.1% FA)、移動相 B: ACN; 流量: 25mL/分; 勾配: 10 分で 25% B ~ 44% B、44% B; 波長: 254nm; RT: 8.97 分) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS) - 2 - (7-ブロモ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル) - N - [(2S) - 4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S) - 2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル] - ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (45.2mg、27%) を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, 80℃, DMSO-d₆) δ 10.68 (s, 1H), 8.25-8.50 (m, 1H), 7.22-7.45 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.41-6.66 (m, 1H), 4.38-4.90 (m, 3H), 4.10-4.30 (m, 2H), 3.75-4.09 (m, 4H), 3.60-3.74 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 2H), 2.55-2.80 (m, 2H), 2.20-2.38 (m, 1H), 1.45-2.05 (m, 10H)。LC-MS (ESI, m/z): 575 [M+H]⁺。

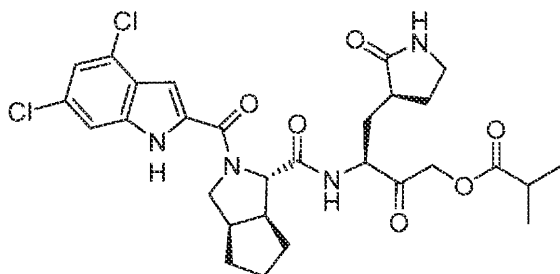
【1014】

(実施例 126)

化合物 125

【1015】

【化 244】



【1016】

イソ酪酸 (7.00mg、0.073mmol、1.1当量) の DCM (0.5mL) 中混合物に、ジシクロヘキシルカルボジイミド (41.0mg、0.195mmol、3.0当量)、(1S, 3aR, 6aS) - 2 - (4,6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボニル) - N - [(2S) - 4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S) - 2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル] - ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (35.0mg、0.065mmol、1.0当量)、及び N, N-ジメチルピリジン-4-アミン (2.00mg、0.014mmol、0.2当量) を 0℃ で加えた。混合物を 3 時間室温で攪拌し、反応物を水 (5mL) で

クエンチした。混合物をDCM (3×5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗淨し (2×5 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18、30×150 mm、5 μm; 移動相A: 水 (0.1% FA)、移動相B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 10分で45% B~64% B、64% B; 波長: 254 nm; RT: 9.3分) によって精製し、(3S)-3-{[(1S, 3aR, 6aS)-2-(4, 6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-イル]ホルムアミド}-2-オキソ-4-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブチル2-メチルプロパノエート (10.0 mg、25%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, 80°C, DMSO-d₆) δ 11.80 (s, 1H), 8.56 (br, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.92 (br, 1H), 4.70-5.02 (m, 2H), 4.30-4.69 (m, 2H), 3.90-4.29 (m, 1H), 3.60-3.89 (m, 1H), 3.05-3.28 (m, 2H), 2.50-2.90 (m, 3H), 2.20-2.40 (m, 1H), 1.40-2.08 (m, 10H), 1.12 (d, J=6.4 Hz, 6H)。LC-MS (ESI, m/z): 605 [M+H]⁺。

10

【1017】

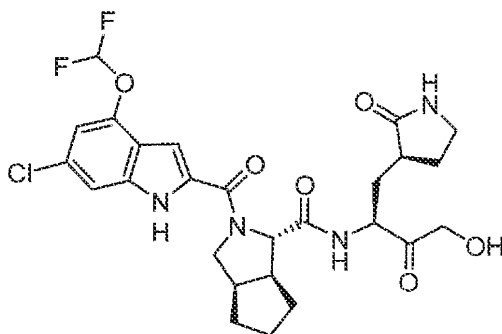
(実施例127)

化合物126

20

【1018】

【化245】



30

【1019】

ナトリウムメトキシド (1.05 g、5.81 mmol、4.0当量、MeOH中30%) のMeOH (3 mL) 中溶液に、4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (300 mg、1.45 mmol、1.0当量) 及びエチル2-アジドアセテート (750 mg、5.81 mmol、4.0当量) のMeOH (5 mL) 中混合物を、-10°Cで加えた。混合物を-10°Cで4時間攪拌し、反応物を水 (15 mL) でクエンチし、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をTLC (移動相: EtOAc: PE=1:15; R_f=0.5) によって精製し、メチル2-アジド-3-[4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロパー-2-エノエート (247 mg、53%) を得た。

40

【1020】

メチル2-アジド-3-[4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]プロパー-2-エノエート (245 mg、0.807 mmol、1.0当量) のキシレン (3 mL) 中溶液を、120°Cで2時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をTLC (移動相: EtOAc: PE=1:12; R_f=0.5) によって精製し、メチル6-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-1H-インドール-2-カルボキシレート (130 mg、58%) を得た。LCMS (ESI, m/z): 274 [M-H]⁻。

50

【1021】

メチル6-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-1H-インドール-2-カルボキシレート(120mg、0.435mmol、1.0当量)のTHF(1mL)中溶液に、水素化リチウム(52.1mg、2.18mmol、5.0当量、1mL水中)を加え、混合物を60℃で2時間攪拌した。この混合物を、塩酸(1M)でpH=5に酸性化し、EtOAc(3×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、6-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸(113mg、粗)を得た。LCMS(ESI, m/z): 260 [M-H]⁻。

【1022】

(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩(102mg、0.283mmol、1.0当量)のDMF(1mL)中溶液に、0℃で攪拌した、6-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸(81.6mg、0.311mmol、1.1当量)、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(141mg、0.369mmol、1.3当量)及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(184mg、1.42mmol、5.0当量)を加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、反応物を水(5mL)でクエンチした。混合物をEA(3×15mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×15mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLC(カラム: XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、19×150mm、5µm; 移動相A: 水(0.05%FA)、移動相B: ACN; 流量: 25mL/分; 勾配: 10分で37%B~45%B、45%B; 波長: 254nm; RT1(分): 6.4.)によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-2-[6-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-1H-インドール-2-カルボニル]-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(24.7mg、14%)を白色固体として得た。

【1023】

(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩(102mg、0.283mmol、1.0当量)のDMF(1mL)中溶液に、0℃で攪拌した、6-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸(81.6mg、0.311mmol、1.1当量)、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(141mg、0.369mmol、1.3当量)及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(184mg、1.42mmol、5.0当量)を加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、反応物を水(5mL)でクエンチした。混合物をEA(3×15mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×15mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLC(カラム: XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、19×150mm、5µm; 移動相A: 水(0.05%FA)、移動相B: ACN; 流量: 25mL/分; 勾配: 10分で37%B~45%B、45%B; 波長: 254nm; RT1(分): 6.4.)によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-2-[6-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-1H-インドール-2-カルボニル]-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(24.7mg、14%)を白色固体として

10

20

30

40

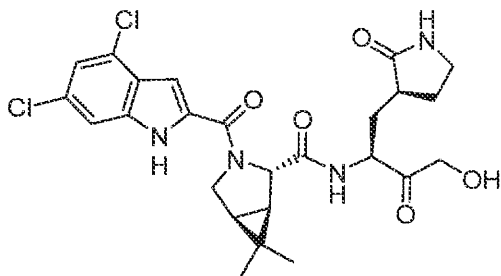
50

【 1 0 2 4 】

化合物 1 2 7

【 1 0 2 5 】

【化 2 4 6】



【 1 0 2 6 】

10

【 1 0 2 7 】

20

30

40

50

ン画分を、純粋な画分として選択し、これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル (1R, 2S, 5S) - 2 - { [(2S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 1 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタン - 2 - イル] カルバモイル} - 6, 6 - ジメチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (160mg、46%) を淡黄色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 424 [M+H]⁺。

【1028】

tert-ブチル (1R, 2S, 5S) - 2 - { [(2S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 1 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタン - 2 - イル] カルバモイル} - 6, 6 - ジメチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (160mg、0.378mmol、1.0当量) 及びDCM (0.5mL) の攪拌混合物に、塩酸 (2mL、Et₂O中2M) を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮して、(1R, 2S, 5S) - N - [(2S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 1 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタン - 2 - イル] - 6, 6 - ジメチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - カルボキサミド (150mg、粗) を黄色半固体として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 324 [M+H]⁺。

【1029】

4, 6 - ジクロロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 (105mg、0.459mmol、1.1当量)、o - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (190mg、0.500mmol、1.2当量) 及び (1R, 2S, 5S) - N - [(2S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 1 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタン - 2 - イル] - 6, 6 - ジメチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - カルボキサミド塩酸塩 (150mg、0.417mmol、1.0当量) のDMF (2mL) 中攪拌混合物に、N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (269mg、2.09mmol、5.0当量) を0℃で加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、反応物を水 (10mL) でクエンチした。混合物をEA (3×10mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×10mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン (5mL) で希釈し、100~200のシリカゲルメッシュ (1g) を用いてスラリーを作製した。ジクロロメタンを除去した後に、スラリーをカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ (カラムサイズ5×24cm、カラム体積: 300mL、シリカゲルサイズ (100~200メッシュ) 量: 120g) によって精製し、メタノール: ジクロロメタン (分けて0%~10%) で溶出した。回収した画分: 5%~6%メタノール: ジクロロメタン画分を、純粋な画分として選択した。これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物 (80mg) を、以下の条件で、分取Achiral-SFC (カラム: GreenSep Basic、3×15cm、5μm; 移動相A: CO₂、移動相B: IPA (0.5% 2M NH₃ - MeOH); 流量: 75mL/分; 勾配: イソクラティック30%B; カラム温度 (℃) : 35; 背圧 (bar) : 100; 波長: 220nm; RT1 (分) : 4.02) によって精製し、(1R, 2S, 5S) - 3 - (4, 6 - ジクロロ - 1H - インドール - 2 - カルボニル) - N - [(2S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 1 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタン - 2 - イル] - 6, 6 - ジメチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - カルボキサミド (19.1mg、7%) を灰白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 535 [M+H]⁺。LC-MS (ESI, m/z) : 535 [M+H]⁺。

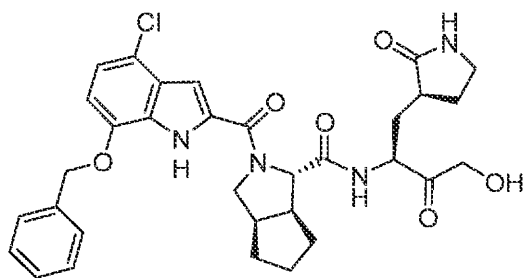
【1030】

(実施例129)

化合物128

【1031】

【化 2 4 7】



【1032】

ナトリウムメチレート (3.79 g、21.1 mmol、4.0 当量、MeOH 中 30 %) の MeOH (30 mL) 中攪拌混合物に、5-(ベンジルオキシ)-2-クロロベンズアルデヒド (1.30 g、5.27 mmol、1.0 当量) 及びエチル 2-アジドアセテート (2.72 g、21.1 mmol、4.0 当量) の MeOH (10 mL) 中溶液を、0℃で加えた。混合物を 4 時間室温で攪拌し、反応物を水 (50 mL) でクエンチした。混合物を EA (3×100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×30 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、PE:EA (15:1) で溶出して、メチル (2E)-2-アジド-3-[5-(ベンジルオキシ)-2-クロロフェニル]プロパン-2-エノエート (1.35 g、68%) を黄色固体として得た。

【1033】

メチル (2E)-2-アジド-3-[5-(ベンジルオキシ)-2-クロロフェニル]プロパン-2-エノエート (1.30 g、3.78 mmol、1.0 当量) のキシレン (20 mL) 中混合物を、120℃で 3 時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、PE:EA (15:1) で溶出して、メチル 7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-1H-インドール-2-カルボキシレート (1.02 g、78%) を黄色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 316 [M+H]⁺。

【1034】

メチル 7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-1H-インドール-2-カルボキシレート (500 mg、1.58 mmol、1.0 当量) のテトラヒドロフラン (10 mL) 及び水 (5 mL) 中攪拌混合物に、水素化リチウム (189 mg、7.92 mmol、5.0 当量) を室温で滴下して加えた。この混合物を 40℃で 2 時間攪拌した。反応物を、室温で、水 (20 mL) を用いて希釈した。混合物を EA (30 mL) で抽出した。水層を塩酸 (2 M) で pH=3 に酸性化した。混合物を EA (3×40 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2×30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 (240 mg、50%) を黄色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 300 [M-H]⁻。

【1035】

7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 (71.0 mg、0.235 mmol、1.0 当量) 及び (1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩 (84.7 mg、0.235 mmol、1.0 当量) の N,N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 中攪拌混合物に、O-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (116 mg、0.305 mmol、1.3 当量) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (122 mg、0.940 mmol、4.0 当量) を 0℃で加えた。混合物を 2 時間室温で攪拌し、反応物を室温にて水 (15 mL) でクエンチした。混合物を EA (3×40 mL) で抽

出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し（ $2 \times 30 \text{ mL}$ ）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物（ 200 mg ）を、以下の条件で、分取 HPLC（カラム：XBridge Prep Phenyl OBDカラム、 $19 \times 250 \text{ mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$ ；移動相 A：水（ $0.05\% \text{ FA}$ ）、移動相 B：ACN；流量： $25 \text{ mL}/\text{分}$ ；勾配：7 分で $45\% \text{ B} \sim 75\% \text{ B}$ 、 $75\% \text{ B}$ ；波長： 254 nm ；RT1（分）：5.5）によって精製し、（1S, 3aR, 6aS）-2-[7-（ベンジルオキシ）-4-クロロ-1H-インドール-2-カルボニル]-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド（ 38.5 mg 、 27% ）を白色固体として得た。 ^1H NMR（ 400 MHz ， 80°C ， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 11.43（br, 1H），8.34-8.38（m, 1H），7.53-7.57（m, 2H），7.33-7.38（m, 2H），7.26-7.32（m, 2H），6.95-6.98（m, 1H），6.75-6.80（m, 2H），5.23（s, 2H），3.72-4.88（m, 6H），3.61-3.68（m, 1H），2.89-3.03（m, 2H），2.55-2.77（m, 2H），1.40-2.32（m, 11H）。LC-MS（ESI, m/z ）： $607 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

【1036】

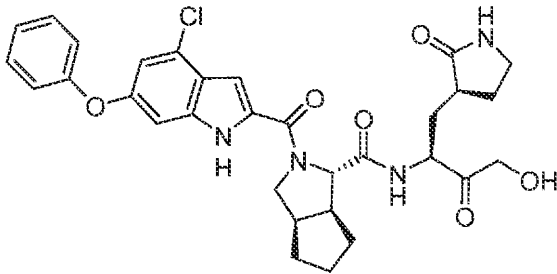
（実施例 130）

化合物 129

【1037】

20

【化 248】



【1038】

30

ナトリウムメトキシド（ 3.10 g 、 17.2 mmol 、 4.0 当量、 MeOH 中 30% ）の MeOH （ 10 mL ）中溶液に、2-クロロ-4-フェノキシベンズアルデヒド（ 1.00 g 、 4.30 mmol 、 1.0 当量）及びエチル 2-アジドアセテート（ 2.22 g 、 17.2 mmol 、 4.0 当量）の MeOH （ 10 mL ）中混合物を、 -10°C で加えた。混合物を 0°C で 2 時間攪拌し、反応物を水（ 25 mL ）でクエンチし、 EtOAc （ $3 \times 40 \text{ mL}$ ）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、 $\text{EtOAc}:\text{PE}=1:99$ を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、メチル 2-アジド-3-（2-クロロ-4-フェノキシフェニル）プロパー-2-エノエート（ 600 mg 、 42% ）を得た。

【1039】

40

メチル 2-アジド-3-（2-クロロ-4-フェノキシフェニル）プロパー-2-エノエート（ 600 mg 、 1.82 mmol 、 1.0 当量）のキシレン（ 6 mL ）中溶液を、 120°C で 4 時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、 $\text{EtOAc}:\text{PE}=2:98$ を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、メチル 4-クロロ-6-フェノキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート（ 350 mg 、 63% ）を得た。 ^1H NMR（ 400 MHz ， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 12.10-12.28（m, 1H），7.39-7.47（m, 2H），7.17-7.22（m, 1H），7.06-7.13（m, 3H），6.98-7.02（m, 1H），6.89-6.93（m, 1H），3.88（s, 3H）。LCMS（ESI, m/z ）： $300 [\text{M}-\text{H}]^-$ 。

50

【1040】

メチル4-クロロ-6-フェノキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート (350 mg、1.16 mmol、1.0当量) のTHF (3 mL) 中溶液に、水素化リチウム (139 mg、5.80 mmol、5.0当量、3 mL 水中) を加え、混合物を60℃で2時間撹拌した。この混合物を、塩酸 (1 M) でpH=5に酸性化し、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4-クロロ-6-フェノキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (320 mg、粗) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.19 (s, 1H), 11.92–12.12 (m, 1H), 7.37–7.49 (m, 2H), 7.14–7.23 (m, 1H), 7.02–7.13 (m, 3H), 6.95–7.00 (m, 1H), 6.86–6.94 (m, 1H)。LCMS (ESI, m/z): 286 [M-H]⁻。

10

【1041】

(1S, 3aR, 6aS) -N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩 (102 mg、0.283 mmol、1.0当量) のDMF (1 mL) 中溶液に、0℃で撹拌した、4-クロロ-6-フェノキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (89.7 mg、0.311 mmol、1.1当量)、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (141 mg、0.369 mmol、1.3当量) 及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (184 mg、1.42 mmol、5.0当量) を加えた。混合物を1時間室温で撹拌し、反応物を水 (5 mL) でクエンチした。混合物をEA (3×10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×10 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLC (カラム: XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、19×250 mm、5 µm; 移動相A: 水 (0.05% FA)、移動相B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 10分で45% B~55% B、55% B; 波長: 254 nm; RT1 (分): 9.8.) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-2-(4-クロロ-6-フェノキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (44.2 mg、26%) を白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 593 [M+H]⁺。

20

30

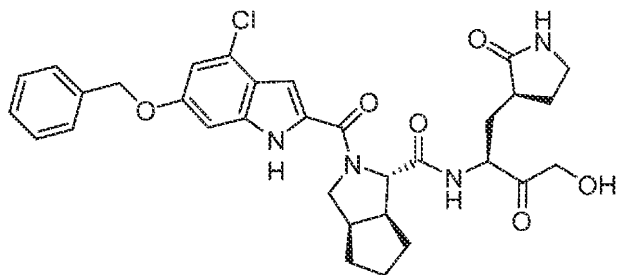
【1042】

(実施例131)

化合物130

【1043】

【化249】



40

【1044】

ナトリウムメタノレート (4.37 g、24.3 mmol、4.0当量、MeOH中30%) のMeOH (15 mL) 中溶液に、4-(ベンジルオキシ)-2-クロロベンズアルデヒド (1.50 g、6.08 mmol、1.0当量) 及びエチル2-アジドアセテ-

50

ト (3.14 g、24.3 mmol、4.0 当量) の MeOH (15 mL) 中溶液を、 -10°C で加えた。混合物を、室温で一晩攪拌し、反応物を、水 (20 mL) でクエンチした。混合物を EA (3×50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×20 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン (10 mL) で希釈し、100~200 のシリカゲルメッシュ (5 g) を用いてスラリーを作製した。ジクロロメタンを除去した後に、スラリーをカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ (カラムサイズ 6×12 cm、カラム体積: 300 mL、シリカゲルサイズ (100~200 メッシュ) 量: 120 g) によって精製し、EA:PE (20 分かけて 0%~10%) で溶出した。回収した画分: 3%~5% EA:PE 画分を、純粋な画分として選択した。これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、メチル 2-アジド-3-[4-(ベンジルオキシ)-2-クロロフェニル] プロパー 2-エノエート (800 mg、38%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21-8.24 (m, 1H), 7.32-7.47 (m, 5H), 7.24-7.25 (m, 1H), 7.07-7.18 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

[1045]

メチル 2-アジド-3-[4-(ベンジルオキシ)-2-クロロフェニル] プロパー 2-エノエート (800 mg、1.45 mmol、1.0 当量) のキシレン (8 mL) 中溶液を、 120°C で 3 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン (10 mL) で希釈し、100~200 のシリカゲルメッシュ (2 g) を用いてスラリーを作製した。ジクロロメタンを除去した後に、スラリーをカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ (カラムサイズ 4×12 cm、カラム体積: 120 mL、シリカゲルサイズ (100~200 メッシュ) 量: 80 g) によって精製し、EA:PE (30 分かけて 0%~10%) で溶出した。回収した画分: 5%~6% EA:石油エーテル画分を、純粋な画分として選択し、これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、メチル 6-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-1H-インドール-2-カルボキシレート (500 mg、68%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.12 (s, 1H), 7.27-7.50 (m, 5H), 7.05-7.06 (m, 1H), 6.97-6.98 (m, 1H), 6.94-6.95 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)。LC-MS (ESI, m/z): 314 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[1046]

メチル 6-(ベンジルオキシ)-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート (300 mg、0.950 mmol、1.0 当量) の THF (5 mL) 中混合物に、水素化ナトリウム (190 mg、4.75 mmol、5.0 当量、1 mL 水中) を加えた。混合物を 50°C で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して THF を除去し、HCl (2 M) で pH を 3~4 に調整した。混合物を EA (3×10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2×10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、6-(ベンジルオキシ)-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (240 mg、粗) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.96 (br, 1H), 11.94-11.95 (m, 1H), 7.31-7.50 (m, 5H), 6.94-6.99 (m, 3H), 5.15 (s, 2H)。LC-MS (ESI, m/z): 300 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[1047]

6-(ベンジルオキシ)-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (106 mg、0.350 mmol、1.2 当量)、(1S, 3aR, 6aS)-N-((S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル) ブタン-2-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩 (105 mg、0.292 mmol、1.0 当量) 及び 2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (

10

20

30

40

50

133 mg、0.350 mmol、1.2当量)のDMF (2 mL)中混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (113 mg、0.876 mmol、3.0当量)を0℃で加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、反応物を水 (5 mL)でクエンチした。混合物をEA (3×10 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×10 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、HPLC (カラム: XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、19×250 mm、5 μm; 移動相A: 水 (0.05% FA)、移動相B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 7分で45% B~73% B、73% B; 波長: 254 nm; RT1 (分): 6;)によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-2-(6-(ベンジロキシ)-4-クロロ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-((S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (45.3 mg、25%)を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, 80℃, DMSO-d₆) δ 11.43 (s, 1H), 8.40 (br, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 4H), 7.00 (s, 1H), 6.89-6.90 (m, 1H), 6.80 (br, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.73-4.76 (m, 2H), 4.51-4.55 (m, 1H), 4.03-4.22 (m, 3H), 3.69-3.71 (m, 1H), 2.93-3.00 (m, 2H), 2.62-2.74 (m, 2H), 2.29-2.34 (m, 1H), 1.77-2.01 (m, 4H), 1.55-1.75 (m, 5H), 1.43-1.50 (m, 1H)。LC-MS (ESI, m/z): 607 [M+H]⁺。

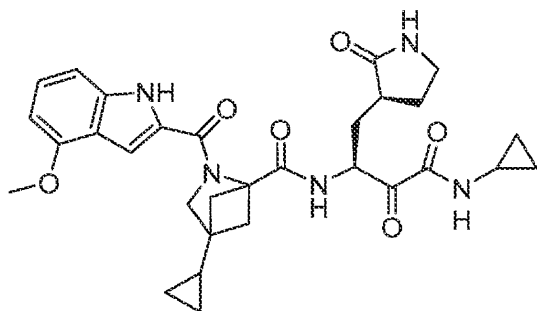
【1048】

(実施例132)

化合物131

【1049】

【化250】



【1050】

化合物131は、4-シクロプロピル-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-1-カルボン酸塩酸塩を(S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸の代わりに用いて、化合物97に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z): 562 [M+H]⁺。

【1051】

4-シクロプロピル-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-1-カルボン酸塩酸塩: -10℃に冷却したメチル2-ベンゾイル-4-ビニル-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-1-カルボキシレート (220 mg、0.811 mmol、1.0当量)のジエチルエーテル (1.5 mL)中溶液に、新たに調製したジアゾメタン溶液 (5 mL)、及びPd(OAc)₂ (27 mg、0.120 mmol、0.15当量)を加えた。この混合物を-10℃~0℃で3時間攪拌した。-10℃に冷却した後、2回目の新たに調製したジアゾメタン溶液 (5 mL)、及びPd(OAc)₂ (27 mg、0.120 mmol、0.15当量)を加えた。この混合物を-10℃~0℃で3時間攪拌した。混合物をDCM中5% MeOH (20 mL)で希釈した後、セライトに通して濾過した。

濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、DCM中MeOH（1～2％）の勾配を用いるシリカゲル（12 g カラム）でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、メチル 2-ベンゾイル-4-クロプロピル-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-1-カルボキシレート（205 mg、88％）を淡褐色油状物として得た。LC-MS（ESI, m/z）：286 [M+H]⁺。

【1052】

ジアゾメタン溶液の調製：KOH（1.2 g）の水（2 mL）及びエタノール（6 mL）中溶液を、70℃に加熱した。ジエチルエーテル中のDiazald溶液（30 mL）を滴下して加え、生じたジアゾメタンを、-50℃にて30分間、エーテル性溶液として回収した。

【1053】

メチル 2-ベンゾイル-4-シクロプロピル-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-1-カルボキシレート（300 mg、1.05 mmol、1.0 当量）のジオキサン（3 mL）中溶液に、濃HCl（3 mL）を加えた。この混合物を、密封管内で80℃にて20時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水（5 mL）に溶解し、続いて、DCM（2×10 mL）で抽出した。水性層を減圧下で濃縮して、4-シクロプロピル-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-1-カルボン酸塩酸塩（210 mg、98％）を淡褐色固体として得た。LC-MS（ESI, m/z）：168 [M+H]⁺。

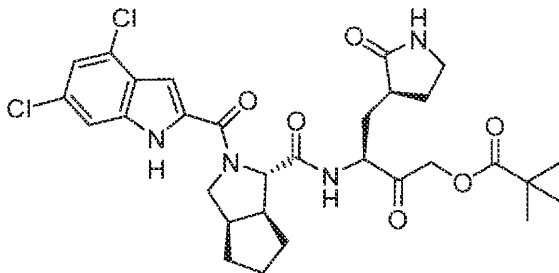
【1054】

（実施例 133）

化合物 132

【1055】

【化 251】



【1056】

ピバル酸（42.0 mg、0.411 mmol、1.1 当量）のDCM（5 mL）中混合物に、ジシクロヘキシルカルボジイミド（231 mg、1.12 mmol、3.0 当量）、（1S, 3aR, 6aS）-2-（4, 6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボニル）-N-〔（2S）-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-〔（3S）-2-オキソピロリジン-3-イル〕ブタン-2-イル〕-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド（200 mg、0.374 mmol、1.0 当量）、及びN, N-ジメチルピリジン-4-アミン（9.00 mg、0.075 mmol、0. 当量）を0℃で加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、反応物を、水（10 mL）でクエンチした。混合物をDCM（3×10 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し（2×10 mL）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をTLC（移動相：MeOH：DCM=1：15；R_f=0.6；検出：UV）によって精製し、粗生成物（150 mg）を得た。粗生成物を、分取HPLC（カラム：XBridge Prep Phenyl OBDカラム、19×250 mm、5 μm；移動相A：水（0.1％FA）、移動相B：ACN；流量：25 mL／分；勾配：7分で55％B～72％B、72％B；波長：254 nm；RT：6.8分）によって精製し、（3S）-3-〔（1S, 3aR, 6aS）-2-（4, 6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボニル）-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-

10

20

30

40

50

1-イル]ホルムアミド}-2-オキソ-4-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブチル2,2-ジメチルプロパノエート(90.3mg、38%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, 80°C, DMSO-d₆) δ 10.80(s, 1H), 8.58(br, 1H), 7.30-7.55(m, 2H), 7.16(s, 1H), 6.92(br, 1H), 4.65-5.03(m, 2H), 4.28-4.64(m, 2H), 3.80-4.27(m, 1H), 3.55-3.79(m, 1H), 3.05-3.28(m, 2H), 2.55-2.88(m, 2H), 1.90-2.40(m, 4H), 1.40-1.89(m, 7H), 1.00-1.28(m, 9H)。LC-MS(ESI, m/z): 619 [M+H]⁺。

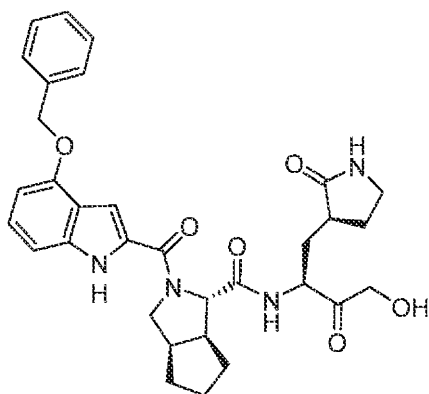
【1057】

(実施例134)

化合物133

【1058】

【化252】



【1059】

(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩(102mg、0.283mmol、1.0当量)のDMF(1mL)中溶液に、0°Cで攪拌した、4-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸(83.3mg、0.311mmol、1.1当量)、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(141mg、0.369mmol、1.3当量)及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(184mg、1.42mmol、5.0当量)を加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、反応物を水(5mL)でクエンチした。混合物をEA(3×15mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×20mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLC(カラム:XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、19×250mm、5µm; 移動相A:水(0.05%FA)、移動相B:ACN; 流量:25mL/分; 勾配:10分で45%B~50%B、50%B; 波長:254nm; RT1(分):6.4.)によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-2-[4-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-2-カルボニル]-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(64.8mg、39%)を白色固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 573 [M+H]⁺。

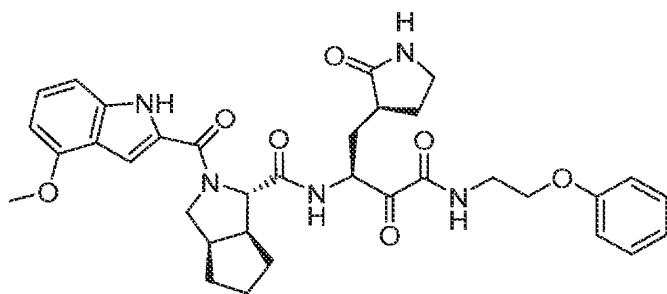
【1060】

(実施例135)

化合物134

【1061】

【化 2 5 3】



10

【1 0 6 2】

化合物 1 3 4 は、(3 S) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - ((S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) - N - (2 - フェノキシエチル) ブタンアミド塩酸塩を (3 S) - 3 - アミノ - N - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3 S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタンアミド塩酸塩の代わりに用いて、化合物 1 6 に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z) : 630 [M+H]⁺。

【1 0 6 3】

(3 S) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - ((S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) - N - (2 - フェノキシエチル) ブタンアミド塩酸塩は、(2 - イソシアノエトキシ) ベンゼンを (イソシアノメチル) ベンゼンの代わりに用いて、中間体 1 に関する記載と同様に調製した。

20

【1 0 6 4】

(実施例 1 3 6)

化合物 1 3 5

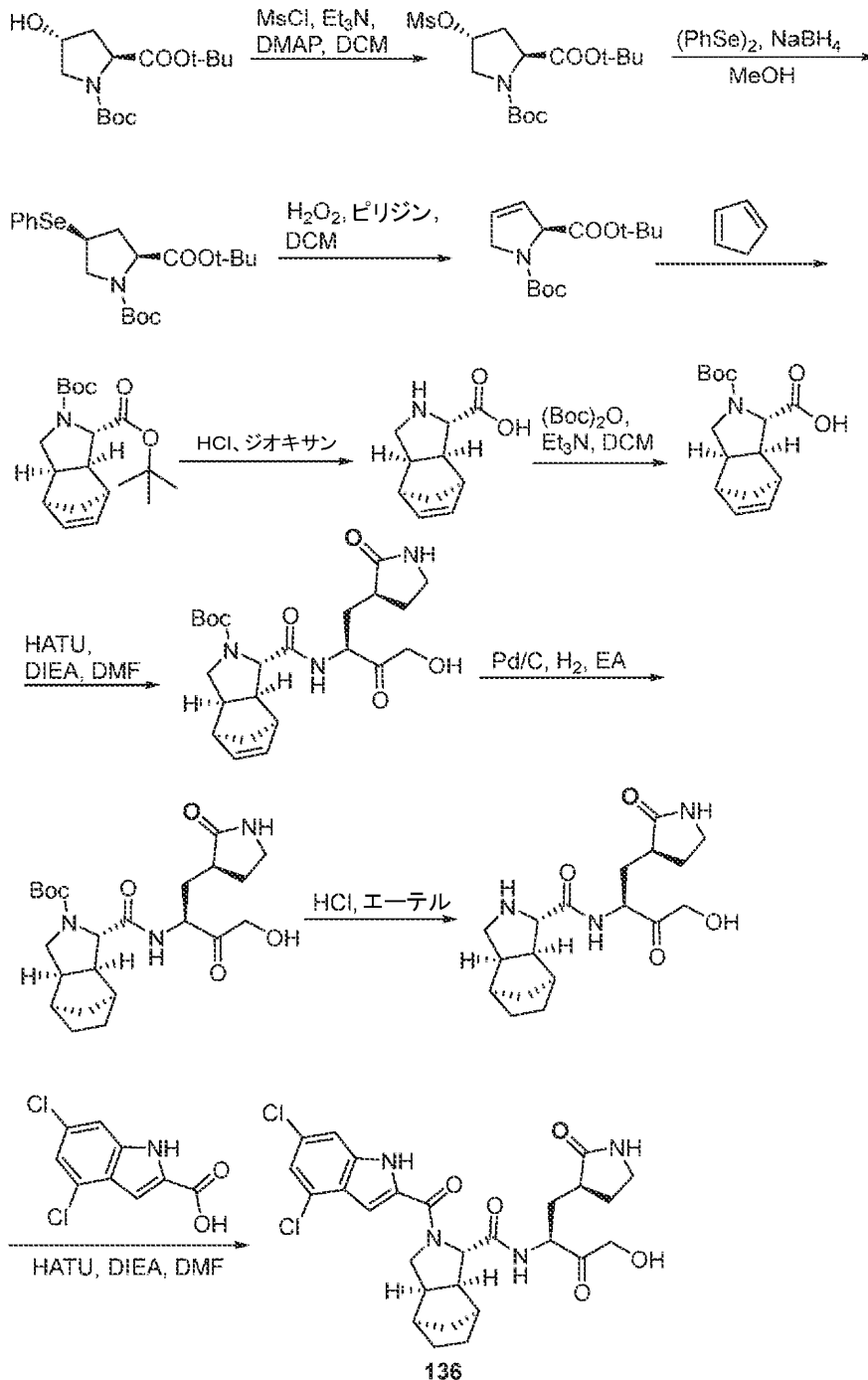
【1 0 6 5】

30

40

50

【化 2 5 4】



【1066】

1, 2-ジ-tert-ブチル (2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (15 g、52.2 mmol、1.0 当量) の DCM (250 mL) 中溶液に、トリエチルアミン (9.51 g、93.9 mmol、1.8 当量) 及び DMAP (1.91 g、15.7 mmol、0.3 当量) を加えた。MsCl (8.97 g、78.3 mmol、1.5 当量) を 0℃ で滴下して加えた。混合物を 2 時間室温で攪拌し、反応物を水 (100 mL) でクエンチした。溶液を DCM (3×150 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、EA:PE (1:10) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、1, 2-ジ-tert-ブチル (2S, 4R)-4-(メタンスルホニルオキシ)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (17.8 g、89%) を無色油状物として得た。LC-MS (ESI, m/z): 366 [M+H]⁺。

【1067】

1, 2-ジ-tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - (メタンスルホニルオキシ) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (17.8 g、48.7 mmol、1.0 当量) の MeOH (400 mL) 中溶液に、(フェニルセラニル) ベンゼン (9.12 g、29.2 mmol、0.6 当量) を加えた。水素化ホウ素ナトリウム (2.4 g、63.3 mmol、1.3 当量) を 0℃ で何回かに分けて加えた。この混合物を一晩還流した後、減圧下で濃縮した。水 (100 mL) を加え、混合物を EA (3×150 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、EA:PE (1:5) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、1, 2-ジ-tert-ブチル (2S, 4S) - 4 - (フェニルセラニル) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (7.5 g (収率 32%)) を無色油状物として得た。LC-MS (ESI, m/z): 428 [M+H]⁺。

10

【1068】

1, 2-ジ-tert-ブチル (2S, 4S) - 4 - (フェニルセラニル) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (7.5 g、17.6 mmol、1.0 当量) の DCM (100 mL) 中溶液に、ピリジン (2.4 mL、30.5 mmol、1.7 当量) 及び 30% H₂O₂ 水 (5.6 mL、71.6 mmol、4.0 当量) を加えた。混合物を 12 時間室温で攪拌し、反応物を水 (20 mL) でクエンチした。溶液を DCM (3×150 mL) で抽出した。有機層を合わせ、1 M クエン酸 (80 mL)、飽和 Na₂SO₃ 水溶液 (100 mL)、及びブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、EA:PE (1:9) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、1, 2-ジ-tert-ブチル (2S) - 2, 5-ジヒドロピロール-1, 2-ジカルボキシレート (2.8 g、53%) を無色油状物として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.02–6.09 (m, 1H), 5.76–5.83 (m, 1H), 4.72–4.78 (m, 1H), 4.05–4.09 (m, 2H), 1.17–1.42 (m, 18H)。LC-MS (ESI, m/z): 270 [M+H]⁺。

20

【1069】

1, 2-ジ-tert-ブチル (2S) - 2, 5-ジヒドロピロール-1, 2-ジカルボキシレート (2.8 g、10.4 mmol、1.0 当量) のシクロペンター-1, 3-ジエン (60 mL) 中溶液を、170℃、窒素下で 48 時間攪拌した後、DCM (200 mL) で分割した。溶媒を除去した後、得られた残留物を、EA:PE (1:9) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、生成物 (2.5 g、粗) を黄色油状物として得た。粗油状物を、H₂O:MeCN (2:1) を用いる C18 カラムでのクロマトグラフにかけ、ジ-tert-ブチル (1S, 3aR, 4S, 7R, 7aS) - 1, 3, 3a, 4, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-4, 7-メタノイソインドール-1, 2-ジカルボキシレート (690 mg、19%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 270 [M+H]⁺。

30

【1070】

i-tert-ブチル (1S, 3aR, 4S, 7R, 7aS) - 1, 3, 3a, 4, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-4, 7-メタノイソインドール-1, 2-ジカルボキシレート (690 mg、2.1 mmol、1.0 当量) のジオキサン (10 mL) 中溶液に、塩酸 (10 mL、9 M) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した後、減圧下で濃縮して、(1S, 3aR, 4S, 7R, 7aS) - 2, 3, 3a, 4, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-4, 7-メタノイソインドール-1-カルボン酸 (320 mg、粗) を黒色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 180 [M+H]⁺。

40

【1071】

(1S, 3aR, 4S, 7R, 7aS) - 2, 3, 3a, 4, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-4, 7-メタノイソインドール-1-カルボン酸 (320 mg、1.79 mmol、1.0 当量) の DCM (8 mL) 中溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (

50

429 mg、1.97 mmol、1.1当量)及びトリエチルアミン(542 mg、5.34 mmol、3.0当量)を加えた。この混合物を室温で3時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、(1S, 3aR, 4S, 7R, 7aS) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2, 3, 3a, 4, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-4, 7-メタノイソインドール-1-カルボン酸(430 mg、粗)を褐色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 280 [M+H]⁺。

【1072】

tert-ブチルN-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]カルバメート(630 mg、2.2 mmol、1.0当量)の塩酸(12 mL、ジオキサン中4 mol/L)中溶液を、室温で1時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、(3S)-3-[(2S)-2-アミノ-4-ヒドロキシ-3-オキソブチル]ピロリジン-2-オン(330 mg、粗)を白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 187 [M+H]⁺。

【1073】

(1S, 3aR, 4S, 7R, 7aS) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2, 3, 3a, 4, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-4, 7-メタノイソインドール-1-カルボン酸(430 mg、1.54 mmol、1.0当量)のDMF(8 mL)中溶液に、N, N, N', N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(761 mg、2.0 mmol、1.3当量)及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン(1.39 g、10.8 mmol、7.0当量)を加えた。この混合物を0℃で30分間攪拌し、(3S)-3-[(2S)-2-アミノ-4-ヒドロキシ-3-オキソブチル]ピロリジン-2-オン(330 mg、1.77 mmol、1.1当量)を加えた。混合物を2時間室温で攪拌し、反応物を水(5 mL)でクエンチした。混合物をEA(3×15 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(3×10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM: MeOH(19:1)を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、tert-ブチル(1S, 3aR, 4S, 7R, 7aS) - 1 - ((S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)カルバモイル) - 1, 3, 3a, 4, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-4, 7-メタノイソインドール-2-カルボキシレート(370 mg、45%)を黄褐色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 448 [M+H]⁺。

【1074】

50 mL容の丸底フラスコに、tert-ブチル(1S, 3aR, 4S, 7R, 7aS) - 1 - ((S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)カルバモイル) - 1, 3, 3a, 4, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-4, 7-メタノイソインドール-2-カルボキシレート(180 mg、0.4 mmol、1.0当量)、EA(5 mL)、及び10%パラジウム活性炭素(90 mg)を入れた。フラスコの内容物を水素(3気圧)の雰囲気下に置いた。この混合物を室温で2時間攪拌した。固体を濾別した。有機層を減圧下で濃縮して、(1S, 3aR, 4R, 7S, 7aS) - N - ((S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-1H-4, 7-メタノイソインドール-1-カルボキサミド(165 g、82%)を灰白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 450 [M+H]⁺。

【1075】

(1S, 3aR, 4R, 7S, 7aS) - N - ((S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)オクタヒドロ-1H-4, 7-メタノイソインドール-1-カルボキサミド(165 mg、0.37 mmol、1.0当量)の塩酸(4 mL、エーテル中2 mol/L)中溶液に、室温で2時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、(1S, 3aR, 4R, 7S, 7aS) - N - ((S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタ

ン-2-イル) オクタヒドロ-1H-4, 7-メタノイソインドール-1-カルボキサミド (80 mg、粗) を淡黄色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 350 [M+H]⁺。

【1076】

4, 6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 (57.3 mg、0.25 mmol、1.1 当量) のDMF (2 mL) 中溶液に、N, N, N', N'-テトラメチル-〇- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (103 mg、0.3 mmol、1.3 当量) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (208 mg、1.61 mmol、7.0 当量) を加えた。この混合物を0℃で30分間攪拌し、(1S, 3aR, 4R, 7S, 7aS)-N-((S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル) ブタン-2-イル) オクタヒドロ-1H-4, 7-メタノイソインドール-1-カルボキサミド (80 mg、0.23 mmol、1.0 当量) を加えた。混合物を2時間室温で攪拌し、反応物を水 (3 mL) でクエンチした。混合物をEA (3×10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取HPLC (カラム: Kinetex EVO C18、21.2×250 mm、5 µm; 移動相A: 水 (0.1 % FA)、移動相B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 7分で40% B~70% B、70% B; 波長: 254 nm; RT1 (分): 5.65) によって精製し、(1S, 3aR, 4R, 7S, 7aS)-2-((4, 6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-((S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル) ブタン-2-イル) オクタヒドロ-1H-4, 7-メタノイソインドール-1-カルボキサミド (13.4 mg、11%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 561 [M+H]⁺。

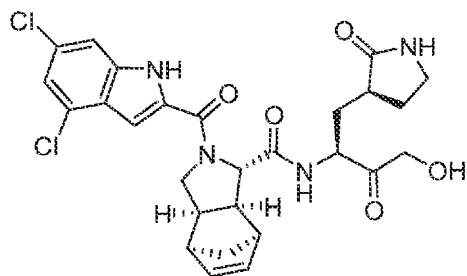
【1077】

(実施例137)

化合物136

【1078】

【化255】



【1079】

tert-ブチル (1S, 3aR, 4S, 7R, 7aS)-1-(((S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル) ブタン-2-イル) カルバモイル)-1, 3, 3a, 4, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-4, 7-メタノイソインドール-2-カルボキシレート (180 mg、0.4 mmol、1.0 当量) のエーテル中塩酸 (4 mL、2 mol/L) 中溶液を、室温で2時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、(1S, 3aR, 4S, 7R, 7aS)-N-((S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル) ブタン-2-イル)-2, 3, 3a, 4, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-4, 7-メタノイソインドール-1-カルボキサミド (95 mg、粗) を淡黄色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 348 [M+H]⁺。

【1080】

4, 6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 (69.2 mg、0.3 mmol、1.1 当量) のDMF (2 mL) 中溶液に、N, N, N', N'-テトラメチル-〇-

(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (135 mg、0.35 mmol、1.3 当量) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (247 mg、1.91 mmol、7.0 当量) を加えた。この混合物を 0℃ で 30 分間攪拌し、(1R, 2S, 3S, 6R, 7S)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-4-アザトリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-8-エン-3-カルボキサミド (95 mg、0.27 mmol、1.0 当量) を加えた。混合物を 2 時間室温で攪拌し、反応物を水 (3 mL) でクエンチした。混合物を EA (3×10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取 HPLC (カラム: Kinetex EVO C18、21.2×250 mm、5 µm; 移動相 A: 水 (0.1% FA)、移動相 B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 7 分で 40% B~70% B、70% B; 波長: 254 nm; RT 1 (分): 5.18) によって精製し、(1R, 2S, 3S, 6R, 7S)-4-(4,6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-4-アザトリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-8-エン-3-カルボキサミド (23.0 mg、15%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 559 [M+H]⁺。

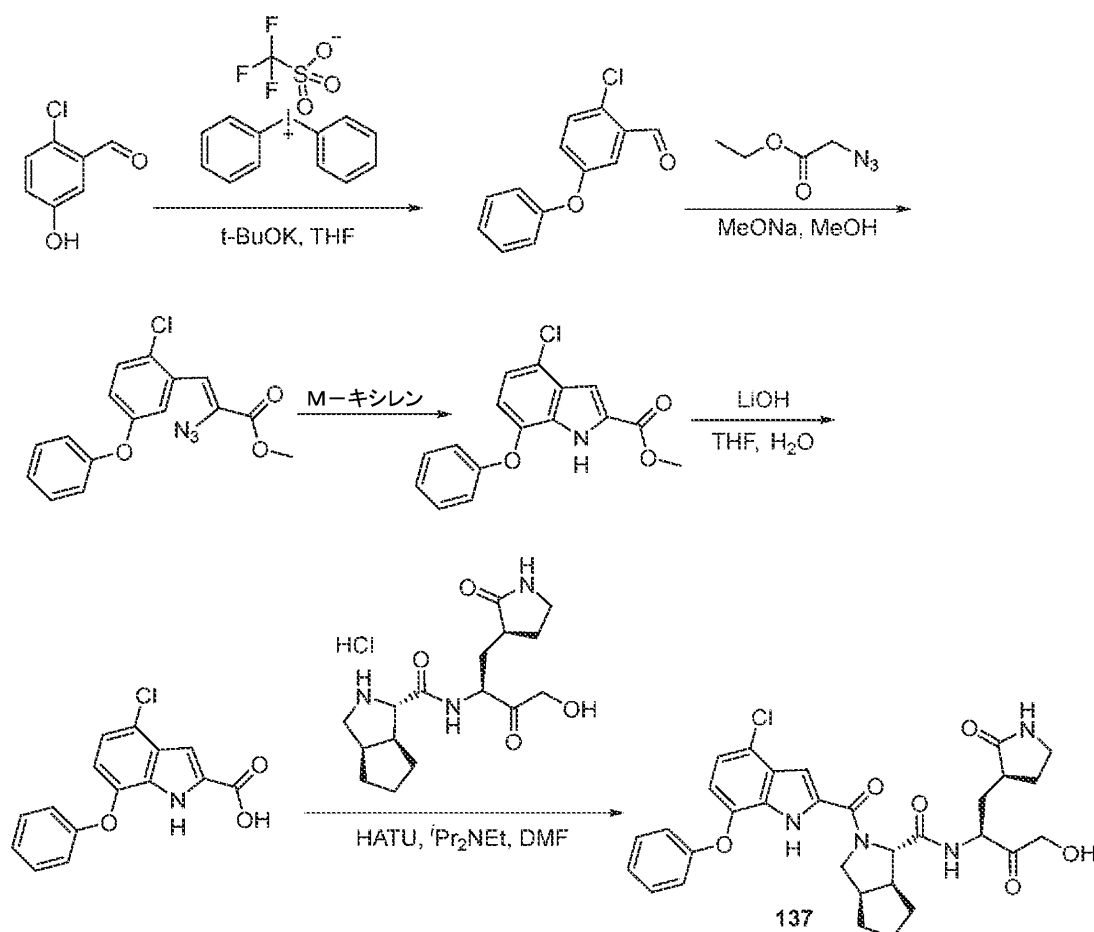
【1081】

(実施例 138)

化合物 137

【1082】

【化 256】



【1083】

2-クロロ-5-ヒドロキシベンズアルデヒド (1.00 g、6.38 mmol、1.0 当量) の THF (15 mL) 中攪拌混合物に、カリウム tert-ブトキシド (0.7

90 g、7.02 mmol、1.1当量)を0℃で加え、混合物を0℃で15分間撹拌した。続いて、ジフェニルヨードニウムトリフレート(3.30 g、7.66 mmol、1.2当量)を0℃で加えた。混合物を4時間40℃で撹拌し、反応物を水(100 mL)でクエンチした。得られた混合物をEA(3×100 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×100 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン(20 mL)で希釈し、100~200のシリカゲルメッシュ(4 g)を用いてスラリーを作製した。ジクロロメタンを除去した後に、スラリーをカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ(カラムサイズ5×24 cm、カラム体積:300 mL、シリカゲルサイズ(100~200メッシュ)量:120 g)によって精製し、EA:PE(30分かけて0%~10%)を溶離液として用いた。回収した画分:4%~5% EA:PE画分を、純粋な画分として選択した。これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、2-クロロ-5-フェノキシベンズアルデヒド(1.3 g、83%)を無色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.26 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.33-7.42 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.08-7.15 (m, 2H)。

【1084】

ナトリウムメタノレート(4.03 g、22.4 mmol、4.0当量、MeOH中30%)のMeOH(10 mL)中溶液を、-10℃に冷却した。2-クロロ-5-フェノキシベンズアルデヒド(1.30 g、5.58 mmol、1.0当量)、及びエチル2-アジドアセテート(2.89 g、22.4 mmol、4.0当量)のMeOH(10 mL)中混合物を、ナトリウムメタノレート溶液に0.5時間かけて滴下して加えた。この混合物を、-10℃で4時間撹拌した後、氷水(100 mL)に注いだ。混合物をエチルエーテル(3×100 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×100 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をEA(20 mL)で希釈し、100~200のシリカゲルメッシュ(4 g)を用いてスラリーを作製した。ジクロロメタンを除去した後に、スラリーをカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ(カラムサイズ5×24 cm、カラム体積:300 mL、シリカゲルサイズ(100~200メッシュ)量:120 g)によって精製し、EA:PE(30分かけて0%~10%)を溶離液として用いた。回収した画分:3%~4% EA:PE画分を、純粋な画分として選択した。これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、メチル(2Z)-2-アジド-3-(2-クロロ-5-フェノキシフェニル)プロパン-2-エノエート(680 mg、33%)を淡黄色固体として得た。

【1085】

メチル2-アジド-3-(2-クロロ-5-フェノキシフェニル)プロパン-2-エノエート(680 mg、2.06 mmol、1.0当量)及びm-キシレン(10 mL)の混合物を、120℃、窒素下で2時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン(10 mL)で希釈し、100~200のシリカゲルメッシュ(1 g)を用いてスラリーを作製した。ジクロロメタンを除去した後に、スラリーをカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ(カラムサイズ5×24 cm、カラム体積:300 mL、シリカゲルサイズ(100~200メッシュ)量:120 g)によって精製し、EA:PE(30分かけて0%~20%)を溶離液として用いた。回収した画分:7%~8% EA:PE画分を、純粋な画分として選択した。これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、メチル4-クロロ-7-フェノキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート(160 mg、23%)を白色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z):300 [M-H]⁻。

【1086】

メチル4-クロロ-7-フェノキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート(160 mg、0.530 mmol、1.0当量)のH₂O(2 mL)及びTHF(2 mL)中撹拌混合物に、水素化リチウム(63.5 mg、2.65 mmol、5.0当量)を加え

10

20

30

40

50

、混合物を60℃で2時間攪拌した。混合物を塩酸(2M)でpH=3に酸性化した。混合物をEA(3×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(2×10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4-クロロ-7-フェノキシ-1H-インドール-2-カルボン酸(140mg、粗)を得た。LC-MS(ESI, m/z): 286 [M-H]⁻。

【1087】

(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩(90.0mg、0.250mmol、1.0当量)、4-クロロ-7-フェノキシ-1H-インドール-2-カルボン酸(79.1mg、0.275mmol、1.1当量)及びo-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(114mg、0.300mmol、1.2当量)のDMF(4mL)中攪拌混合物に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(193mg、1.50mmol、6.0当量)を0℃で加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、反応物を水(10mL)でクエンチした。混合物をEA(3×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×10mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物(100mg)を、以下の条件で、分取HPLC(カラム: X Bridge Prep C18 OBDカラム、19×150mm、5μm; 移動相A: 水(0.05%FA)、移動相B: ACN; 流量: 25mL/分; 勾配: 7分で33%B~63%B、63%B; 波長: 254nm; RT1(分): 6.3)によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-2-(4-クロロ-7-フェノキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(42.2mg、27%)を白色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z): 593 [M+H]⁺。

【1088】

(実施例139)

化合物138

【1089】

10

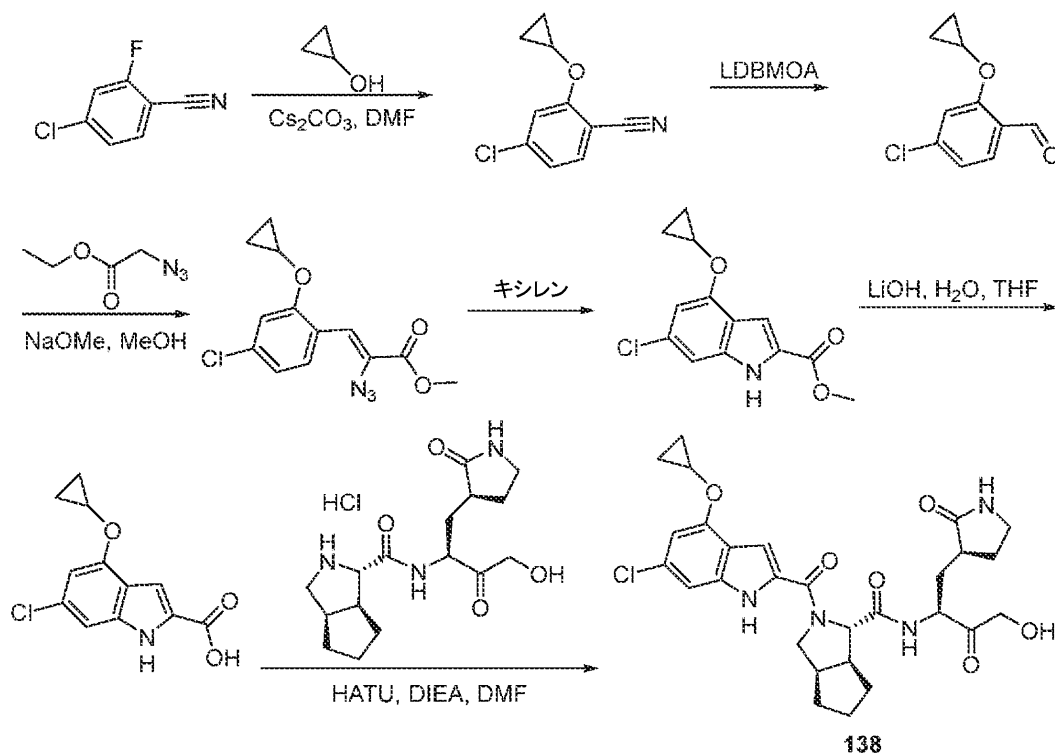
20

30

40

50

【化 2 5 7】



【1090】

4-クロロ-2-フルオロベンゾニトリル (1.00 g、6.43 mmol、1.0 当量) の DMF (10 mL) 中溶液に、炭酸セシウム (4.20 g、12.9 mmol、2.0 当量) 及びシクロプロパノール (1.12 g、19.3 mmol、3.0 当量) を室温で加えた。混合物を 80℃で一晩攪拌し、反応物を、水 (30 mL) でクエンチした。混合物を EA (3×30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×20 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、EA:PE (5:95) を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、4-クロロ-2-シクロプロポキシベンゾニトリル (750 mg、60%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.75–7.83 (m, 1 H), 7.56–7.60 (m, 1 H), 7.20–7.26 (m, 1 H), 4.09–4.16 (m, 1 H), 0.84–0.93 (m, 2 H), 0.74–0.81 (m, 2 H)。

30

【1091】

モルホリン (1.1 mL、12.5 mmol) の THF (6.4 mL) 中溶液に、n-BuLi (5 mL、THF 中 2.5 M、12.5 mmol) を、窒素下、0℃にてゆっくりと加えた。この混合物を 0℃で 1 時間攪拌した後、ジイソブチルアルミニウムヒドリド (12.5 mmol、ヘキサン中 1.0 M) を、この混合物に、0℃、窒素下で滴下して加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、粗生成物 (LDBMOA) を次工程で直接使用した。

40

【1092】

4-クロロ-2-シクロプロポキシベンゾニトリル (900 mg、4.65 mmol、1.0 当量) の THF (9 mL) 中溶液に、LDBMOA (18.6 mL、9.30 mmol、2.0 当量、0.5 M) を、0℃、窒素下で滴下して加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、反応物を、水 (10 mL) でクエンチした。混合物を EA (3×20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、EA:P (2:98) を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、4-クロロ-2-シクロプロポキシベンズアルデヒド (450 mg、4

50

9%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.20 (s, 1H), 7.67–7.73 (m, 1H), 7.54–7.59 (m, 1H), 7.15–7.22 (m, 1H), 4.09–4.17 (m, 1H), 0.77–0.91 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 197 [M+H]⁺。

【1093】

ナトリウムメトキシド (1.98 g、11.0 mmol、4.0 当量、MeOH 中 30%) の MeOH (5 mL) 中溶液に、4-クロロ-2-シクロプロポキシベンズアルデヒド (540 mg、2.75 mmol、1.0 当量) 及びエチル 2-アジドアセテート (1.42 g、11.0 mmol、4.0 当量) の MeOH (5 mL) 中混合物を、-10℃で滴下して加えた。混合物を -10℃で 4 時間攪拌し、反応物を水 (30 mL) でクエンチし、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、EtOAc:PE (1:99) を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、メチル 2-アジド-3-(4-クロロ-2-シクロプロポキシフェニル) プロパー-2-エノエート (420 mg、52%) を得た。

【1094】

メチル 2-アジド-3-(4-クロロ-2-シクロプロポキシフェニル) プロパー-2-エノエート (370 mg、1.26 mmol、1.0 当量) のキシレン (4 mL) 中溶液を、120℃で 2 時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、EtOAc:PE (2:98) を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、メチル 6-クロロ-4-シクロプロポキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート (211 mg、63%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.11 (br, 1H), 6.99–7.12 (m, 2H), 6.80–6.88 (m, 1H), 3.96–4.07 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 0.71–0.90 (m, 4H)。

【1095】

メチル 6-クロロ-4-シクロプロポキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート (211 mg、0.794 mmol、1.0 当量) の THF (2 mL) 中溶液に、水素化リチウム (95.1 mg、3.97 mmol、5.0 当量、1 mL 水中) を加え、混合物を 60℃で 2 時間攪拌した。この混合物を、塩酸 (1 M) で pH=5 に酸性化し、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、6-クロロ-4-シクロプロポキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (199 mg、粗) を得た。LCMS (ESI, m/z): 250 [M-H]⁻。

【1096】

(1S, 3aR, 6aS)-N-((S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)オクタヒドロシクロペンタ [c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩 (102 mg、0.284 mmol、1.0 当量) の DMF (1 mL) 中溶液に、6-クロロ-4-シクロプロポキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (78.5 mg、0.311 mmol、1.1 当量)、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (141 mg、0.369 mmol、1.3 当量) 及び N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (184 mg、1.42 mmol、5.0 当量) を 0℃で加えた。混合物を 1 時間室温で攪拌し、反応物を水 (5 mL) でクエンチした。混合物を EA (3×10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×10 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: XBridge Prep C18 OBD カラム、19×150 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (0.05% FA)、移動相 B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 10 分で 37% B~43% B、43% B; 波長: 254 nm; RT1 (分): 6.0) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-2-(6-ク

10

20

30

40

50

ロロ-4-シクロプロポキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(33.9mg、21%)を白色固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 557 [M+H]⁺。

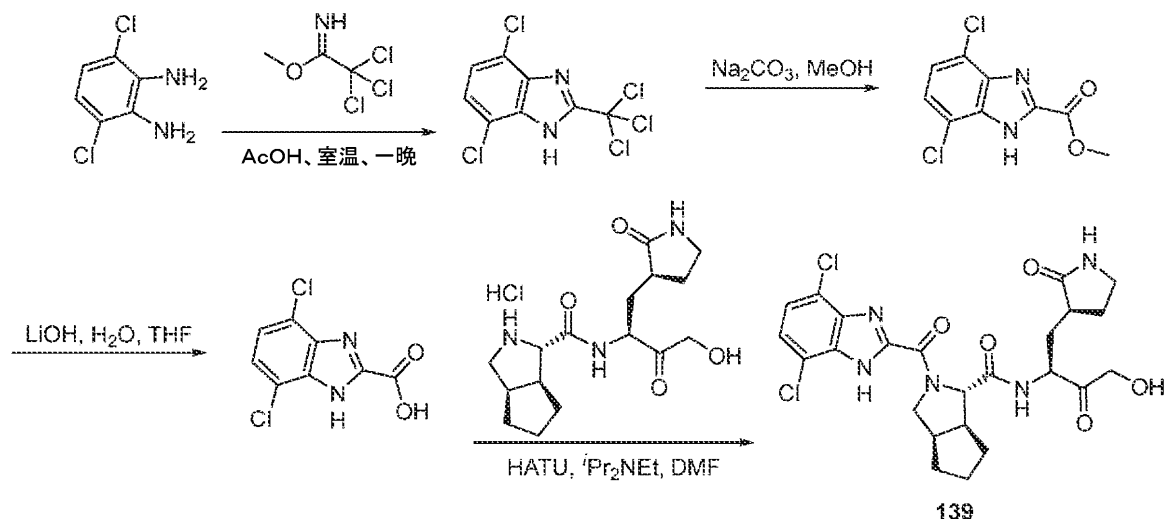
【1097】

(実施例140)

化合物139

【1098】

【化258】



【1099】

3,6-ジクロロベンゼン-1,2-ジアミン(300mg、1.69mmol、1.0当量)の酢酸(10mL)中混合物に、メチル2,2,2-トリクロロエタンイミデート(329mg、1.86mmol、1.1当量)を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した後、水(20mL)に注いだ。濾過によって、4,7-ジクロロ-2-(トリクロロメチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール(400mg、73%)が淡黄色固体として得られた。¹H NMR(300MHz, CDCl₃-d) δ 9.88(br, 1H), 7.33-7.38(m, 2H)。LC-MS(ESI, m/z): 303 [M+H]⁺。

【1100】

4,7-ジクロロ-2-(トリクロロメチル)-1H-1,3-ベンゾジアゾール(400mg、1.31mmol、1.0当量)のMeOH(10mL)中混合物に、炭酸ナトリウム(141mg、1.31mmol、1.0当量)を加えた。溶液を、70℃で一晩攪拌した。この混合物をセライトパッドに通して濾過した後、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をDCM(10mL)で希釈し、100~200のシリカゲルメッシュ(1g)を用いてスラリーを作製した。DCMを除去した後に、スラリーをカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ(カラムサイズ4×24cm、カラム体積:200mL、シリカゲルサイズ(100~200メッシュ)量:80g)によって精製し、MeOH:DCM(20分かけて0%~3%)で溶出した。回収した画分:1%~2% MeOH:DCM画分を、純粋な画分として選択した。これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、メチル4,7-ジクロロ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-カルボキシレート(240mg、71%)を黄色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z): 245 [M+H]⁺。

【1101】

メチル4,7-ジクロロ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-カルボキシレート(140mg、0.571mmol、1.0当量)のTHF(1.5mL):水(1.5m

L) 中混合物に、水素化リチウム (68.0 mg、2.85 mmol、5.0 当量) を加えた。この混合物を、40 °C で3時間攪拌した。この混合物を、THF まで減圧下で濃縮した。pH を塩酸 (2 M) で6に調整した。濾過によって、4,7-ジクロロ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-カルボン酸 (90.0 mg、66%) が白色固体として得られた。LC-MS (ESI, m/z) : 229 [M-H]⁻。

【1102】

(1S, 3aR, 6aS) -N- [(2S) -4-ヒドロキシ-3-オキソ-1- [(3S) -2-オキソピロリジン-3-イル] ブタン-2-イル] -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩 (102 mg、0.283 mmol、1.0 当量)、4,7-ジクロロ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-カルボン酸 (72.0 mg、0.311 mmol、1.1 当量) 及び o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (140 mg、0.368 mmol、1.3 当量) のDMF (3 mL) 中混合物に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (183 mg、1.42 mmol、5.0 当量) を0 °C で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。この混合物を、CH₃CN : 水 (0.05% TFA) を用いるC18カラムによって精製し、粗生成物 (110 mg) を得た。粗生成物を、分取HPLC (カラム : XBridge Prep Phenyl OBDカラム、19 × 250 mm、5 μm ; 移動相A : 水 (0.1% FA)、移動相B : ACN ; 流量 : 25 mL / 分 ; 勾配 : 7分で25% B ~ 50% B、50% B ; 波長 : 254 nm ; RT : 6.65分) によって更に精製し、(1S, 3aR, 6aS) -2-(4,7-ジクロロ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-カルボニル) -N- [(2S) -4-ヒドロキシ-3-オキソ-1- [(3S) -2-オキソピロリジン-3-イル] ブタン-2-イル] -ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (54.6 mg、34%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d₆) δ 13.68 (br, 1H), 8.30-8.58 (m, 1H), 7.05-7.55 (m, 3H), 4.60-5.56 (m, 1H), 4.38-4.59 (m, 1H), 3.50-4.37 (m, 5H), 3.05-3.20 (m, 1H), 2.90-3.03 (m, 1H), 2.75-2.89 (m, 1H), 2.55-2.74 (m, 1H), 2.10-2.45 (m, 1H), 1.28-2.09 (m, 10H)。LC-MS (ESI, m/z) : 536 [M+H]⁺。

【1103】

(実施例141)

化合物140

【1104】

10

20

30

40

50

140

0℃に冷却した (S) - 6 - (tert-ブトキシカルボニル) - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 5 - カルボン酸 (1.79 g、7.03 mmol、1.0 当量) の DMF (18 mL) 中溶液に、(3S) - 3 - アミノ - N - シクロプロピル - 2 - ヒドロキシ - 4 - ((S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) ブタンアミド塩酸塩 (2.03 g、8.44 mmol、1.2 当量)、EDC · HCl (2.68 g、14.1 mmol、2.0 当量)、HOAt (956 mg、7.03 mmol、1.0 当量) 及び NEt₃ (3.3 mL、21.1 mmol、3.0 当量) を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、EA (5 × 20 mL) で抽出した。有機相を合わせて、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、溶離液として DCM 中 10% MeOH を用いるシリカゲル (40 g カラム) でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、tert-ブチル (5S) - 5 - ((2S) - 4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) ブタン - 2 - イル) カルバモイル) - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - カルボキシレート (1.4 g、38%) を灰白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 479 [M+H]⁺。

【 1 1 0 6 】

tert-ブチル(5S)-5-(((2S)-4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)カルバモイル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシレート(1.4g、2.92mmol、1.0当量)のDCM(14mL)中溶液に、ジオキサン中4N HCl(7.0mL、28.0mmol、9.6当量)を加えた。この混合物を室温で5時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルと共蒸発させて、(5S)-N-(((2S)-4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-6-アザ

50

スピロ [2.5] オクタン-5-カルボキサミド塩酸塩 (1.35 g、粗) を灰白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 379 [M+H]⁺。

【1107】

0℃に冷却した (5S)-N-((2S)-4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-6-アザスピロ [2.5] オクタン-5-カルボキサミド塩酸塩 (150 mg、0.363 mmol、1.0 当量) の DMF (1.5 mL) 中溶液に、1H-インドール-2-カルボン酸 (62 mg、0.385 mmol、1.1 当量)、EDC·HCl (111 mg、0.581 mmol、1.6 当量)、HOAt (40 mg、0.290 mmol、0.8 当量) 及び NEt₃ (0.12 mL、0.871 mmol、2.4 当量) を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を水 (5 mL) で希釈し、DCM (2×10 mL) で抽出した。有機相を合わせて、ブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM 中 MeOH (1~10%) の勾配を用いるシリカゲル (12 g カラム) でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、(5S)-N-((2S)-4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-6-(1H-インドール-2-カルボニル)-6-アザスピロ [2.5] オクタン-5-カルボキサミド (84 mg、44%) を灰白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 522 [M+H]⁺。

【1108】

(5S)-N-((2S)-4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-6-(1H-インドール-2-カルボニル)-6-アザスピロ [2.5] オクタン-5-カルボキサミド (80 mg、0.161 mmol、1.0 当量) の DCM (1 mL) 中溶液に、Desse-Martin ペルヨージナン (78 mg、0.184 mmol、1.2 当量) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌した後、セライトに通して濾過した。濾液を、飽和 Na₂S₂O₃ (3×5 mL)、飽和 NaHCO₃ (3×5 mL)、及びブライン (3×5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、溶離液として DCM 中 10% MeOH を用いる分取 TLC によって、及び分取 HPLC (カラム: X-SELECT-C18、19×250 mm、5 µm; 移動相 A: 水中 10 mM NH₄HCO₃、移動相 B: ACN; 流量: 1.7 mL/分; 勾配: 8 分で 10% B ~ 50% B) によって精製し、(S)-N-((S)-4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-6-(1H-インドール-2-カルボニル)-6-アザスピロ [2.5] オクタン-5-カルボキサミド (21 mg、26%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, 363 K, DMSO-d₆) δ ppm 11.20 (s, 1H), 8.34 (dd, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.12 (m, 2H), 4.39 (d, 1H), 3.45 (t, 1H), 3.17-3.30 (m, 2H), 2.75 (d, 1H), 2.45 (t, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.96 (t, 1H), 1.87 (t, 1H), 1.65-1.77 (m, 3H), 0.96 (d, 1H), 0.64 (t, 4H), 0.50 (d, 1H), 0.27 (d, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 518 [M-H]⁻。

【1109】

(実施例 142)

化合物 141

【1110】

10

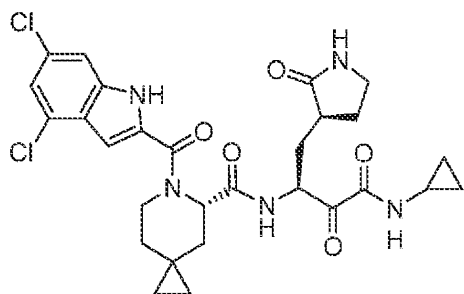
20

30

40

50

【化 2 6 0】



10

【1 1 1 1】

化合物 1 4 1 は、4, 6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸を 1H-インドール-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物 1 4 0 に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z) : 586 [M-H]⁻。

【1 1 1 2】

(実施例 1 4 3)

化合物 1 4 2

【1 1 1 3】

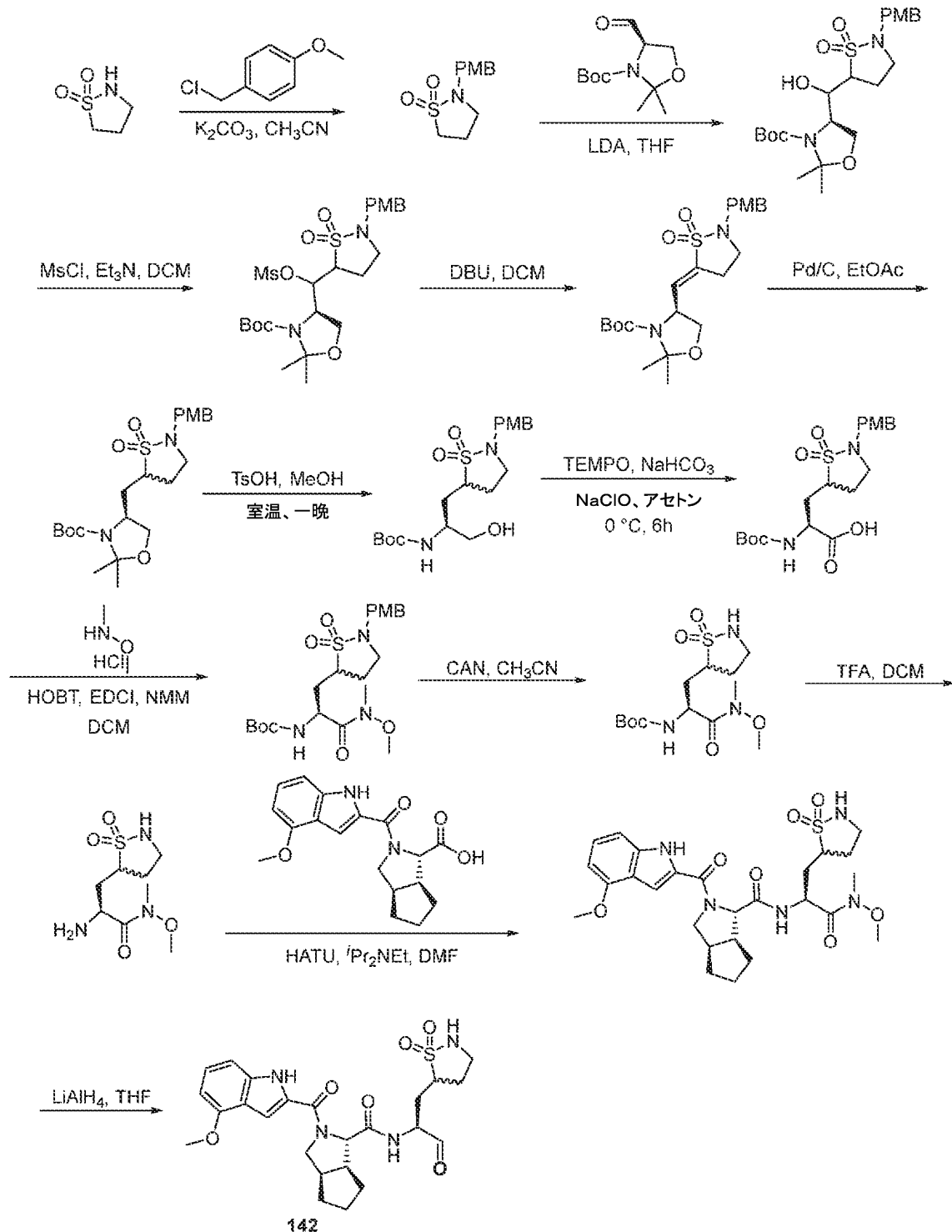
20

30

40

50

【化 2 6 1】



【1 1 1 4】

イソチアゾリジン1, 1-ジオキシド (7.20 g、59.4 mmol、1.0 当量) の MeCN (150 mL) 中溶液に、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (11.2 g、71.3 mmol、1.2 当量) 及び炭酸カルシウム (24.6 g、178 mmol、3.0 当量) を、80℃で加えた。混合物を、80℃で一晩攪拌し、次いで、濾過した。濾過ケーキを、MeCN (3×30 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン (50 mL) で希釈し、100~200のシリカゲルメッシュ (25 g) を用いてスラリーを作製した。ジクロロメタンを除去した後に、スラリーをカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ (カラムサイズ 6×24 cm、カラム体積：600 mL、シリカゲルサイズ (100~200メッシュ) 量：3

10

20

30

40

50

30 g) によって精製し、EA:PE (40分かけて0%~60%) を溶離液として用いた。回収した画分: 41%~43% EA:PE 画分を、純粋な画分として選択した。これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、2-(4-メトキシベンジル) イソチアゾリジン 1, 1-ジオキシド (12.7 g, 88%) を淡黄色固体として得た。

【1115】

2-(4-メトキシベンジル) イソチアゾリジン 1, 1-ジオキシド (12.7 g、52.6 mmol、1.0 当量) のテトラヒドロフラン (150 mL) 中混合物に、リチウムジイソプロピルアミド (31.6 mL、63.2 mmol、1.2 当量、THF 中 2 M) を、-78℃、窒素下で滴下して加えた。-78℃で0.5時間攪拌した後、tert-ブチル (R)-4-ホルミル-2, 2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート (14.5 g、63.2 mmol、1.2 当量) を加えた。この混合物を-78℃、窒素下で1時間攪拌した。反応物を塩酸 (0.5 M) でクエンチし、pH=6に酸性化した。混合物をEA (3×150 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×100 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン (100 mL) で希釈し、100~200のシリカゲルメッシュ (40 g) を用いてスラリーを作製した。ジクロロメタンを除去した後に、スラリーをカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ (カラムサイズ 6×24 cm、カラム体積: 600 mL、シリカゲルサイズ (100~200メッシュ) 量: 330 g) によって精製し、EA:PE (60分かけて0%~50%) を溶離液として用いた。回収した画分: 37%~43% E:PE 画分を、純粋な画分として選択した。これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル (4R)-4-(ヒドロキシ (2-(4-メトキシベンジル)-1, 1-ジオキシドイソチアゾリジン-5-イル) メチル)-2, 2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート (14.8 g、59%) を黄色油状物として得た。LC-MS (ESI, m/z): 471 [M+H]⁺。

【1116】

tert-ブチル (4R)-4-(ヒドロキシ (2-(4-メトキシベンジル)-1, 1-ジオキシドイソチアゾリジン-5-イル) メチル)-2, 2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート (14.8 g、31.5 mmol、1.0 当量) のDCM (250 mL) 中混合物に、メタンスルホニルクロリド (14.4 g、126 mmol、4.0 当量) 及びトリエチルアミン (19.1 g、189 mmol、6.0 当量) を0℃で加えた。この混合物を40℃で3時間攪拌し、反応物を水 (50 mL) でクエンチした。混合物をDCM (3×100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル (4R)-4-((2-(4-メトキシベンジル)-1, 1-ジオキシドイソチアゾリジン-5-イル) (メチルスルホニル) オキシ) メチル)-2, 2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート (17 g、粗) を橙赤色半固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 549 [M+H]⁺。

【1117】

tert-ブチル (4R)-4-((2-(4-メトキシベンジル)-1, 1-ジオキシドイソチアゾリジン-5-イル) (メチルスルホニル) オキシ) メチル)-2, 2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート (17.0 g、31.0 mmol、1.0 当量) のDCM (200 mL) 中混合物に、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン (11.8 g、77.5 mmol、2.5 当量) を加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、反応物を水 (50 mL) でクエンチした。混合物をDCM (3×100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×50 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン (50 mL) で希釈し、100~200のシリカゲルメッシュ (40 g) を用いてスラリーを作製した。ジクロロメタンを除去した後に、スラリーをカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ (カラムサイズ 6×24 cm、カラム体積: 600 mL、シリカゲルサイズ (100~200メッシュ) 量: 330 g) によって精製し、EA:PE

(60分かけて0%~50%)を溶離液として用いた。回収した画分：37%~40% EA：PE画分を、純粋な画分として選択した。これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル(S)-4-((2-(4-メトキシベンジル)-1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート(10.7g、76%)を黄色油状物として得た。LC-MS(ESI, m/z)：453 [M+H]⁺。

【1118】

tert-ブチル(S, E)-4-((2-(4-メトキシベンジル)-1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-5-イリデン)メチル)-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート(10.7g、23.6mmol、1.0当量)のEA(120mL)中混合物に、10%パラジウム活性炭素(5.7g)を加えた。この混合物を、室温、水素下で2時間攪拌した。混合物をセライトパッドに通して濾過し、EA(150mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、tert-ブチル(4S)-4-((2-(4-メトキシベンジル)-1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-5-イル)メチル)-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート(9.5g、粗)を白色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z)：455 [M+H]⁺。

【1119】

tert-ブチル(4S)-4-((2-(4-メトキシベンジル)-1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-5-イル)メチル)-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート(3.00g、6.60mmol、1.0当量)のMeOH(30mL)中混合物に、p-トルエンスルホン酸(455mg、2.64mmol、0.4当量)を0℃で加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を水(10mL)でクエンチした。この混合物を減圧下で濃縮して、MeOHを除去した後、DCM(3×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×30mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をDCM(20mL)で希釈し、100~200のシリカゲルメッシュ(15g)を用いてスラリーを作製した。DCMを除去した後に、スラリーをカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ(カラムサイズ4×12cm、カラム体積：300mL、シリカゲルサイズ(100~200メッシュ)量：120g)、溶離液としてMeOH：DCM(30分かけて0%~10%)によって精製した。回収した画分：6% MeOH：DCM画分を、純粋な画分として選択し、これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル((2S)-1-ヒドロキシ-3-(2-(4-メトキシベンジル)-1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-5-イル)プロパン-2-イル)カルバメート(2.2g、80%)を無色油状物として得た。LC-MS(ESI, m/z)：415 [M+H]⁺。

【1120】

tert-ブチル((2S)-1-ヒドロキシ-3-(2-(4-メトキシベンジル)-1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-5-イル)プロパン-2-イル)カルバメート(2.2g、5.31mmol、1.0当量)及び2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシド(166mg、1.06mmol、0.2当量)のアセトン(30mL)中攪拌混合物に、重炭酸ナトリウム水溶液(30mL)を0℃で加えた。次亜塩素酸ナトリウム(5.60g、9.78mmol、3.5当量、13%)を加えた。この混合物を0℃で6時間攪拌した。この混合物をEA(3×30mL)で抽出し、水性層を塩酸(2M)でpH=5に酸性化した。水性層をEA(3×50mL)で抽出した。有機層を合わせ、減圧下で濃縮して、(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-{2-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1,1-ジオキソ-1λ6,2-チアゾリジン-5-イル}プロパン酸(1.6g、粗)を黄色固体として得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.24(m, 2H), 6.81-6.89(m, 2H), 3.98-4.39(m, 3H), 3.74-3.81(m, 3H), 3.29-3.51(m, 1H), 2.93-3.03(m, 2H), 1.92-2.55(m, 4H), 1.35-1.49(m, 9H)。LC-MS(ESI, m/z)：

427 [M-H]⁻。

【1121】

(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-{2-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1,1-ジオキソ-1λ6,2-チアゾリジン-5-イル}プロパン酸(1.50g、3.50mmol、1.0当量)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(341mg、3.50mmol、1.0当量)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(473mg、3.50mmol、1.0当量)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(738mg、4.11mmol、1.1当量)のDCM(20mL)中混合物に、N-メチルモルホリン(1.77g、17.5mmol、5.当量)を0℃で加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、反応物を水(10mL)でクエンチした。混合物をDCM(3×50mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×30mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン(20mL)で希釈し、100~200のシリカゲルメッシュ(5g)を用いてスラリーを作製した。ジクロロメタンを除去した後に、スラリーをカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ(カラムサイズ4×24cm、カラム体積:300mL、シリカゲルサイズ(100~200メッシュ)量:120g)によって精製し、EA:PE(50分かけて0%~70%)を溶離液として用いた。回収した画分:49%~53% EA:PE画分を、純粋な画分として選択し、これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル((2S)-1-(メトキシ(メチル)アミノ)-3-(2-(4-メトキシベンジル)-1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-5-イル)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート(950mg、57%)を淡黄色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z):472 [M+H]⁺。

【1122】

tert-ブチル((2S)-1-(メトキシ(メチル)アミノ)-3-(2-(4-メトキシベンジル)-1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-5-イル)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート(900mg、1.91mmol、1.0当量)のCH₃CN(10mL)及びH₂O(2mL)中溶液に、硝酸アンモニウムセリウム(IV)(3.15g、5.73mmol、3.0当量)を室温で加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した後、H₂O(30mL)で希釈した。混合物をEA(3×50mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×30mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、100~200のシリカゲルメッシュ(2g)を用いてスラリーにした。スラリーをカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ(カラムサイズ3×12cm、カラム体積:120mL、シリカゲルサイズ(100~200メッシュ)量:80g)によって精製し、MeOH:DCM(30分かけて0%~10%)を溶離液として用いた。回収した画分:2%~4% MeOH:DCM画分を、純粋な画分として選択した。これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル((2S)-3-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-5-イル)-1-(メトキシ(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート(460mg、68%)を白色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z):352 [M+H]⁺。

【1123】

tert-ブチル((2S)-3-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-5-イル)-1-(メトキシ(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート(450mg、1.28mmol、1.0当量)のDCM(4.5mL)中混合物に、トリフルオロ酢酸(1.5mL)を室温で加えた。この混合物を室温で3時間攪拌し、減圧下で濃縮して、(2S)-2-アミノ-3-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-5-イル)-N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド(370mg、粗)を赤色半固体として得た。LC-MS(ESI, m/z):252 [M+H]⁺。

【1124】

10

20

30

40

50

(2S)-2-アミノ-3-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-5-イル)-N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド (370 mg、1.47 mmol、1.0 当量)、(1S,3aR,6aS)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボン酸 (483 mg、1.47 mmol、1.0 当量) 及び o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (672 mg、1.77 mmol、1.2 当量) の DMF (10 mL) 中混合物に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (951 mg、7.36 mmol、5.0 当量) を 0℃ で加えた。混合物を 1 時間室温で攪拌し、反応物を水 (20 mL) でクエンチした。混合物を EA (3×50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×50 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を DCM (50 mL) で希釈し、100~200 のシリカゲルメッシュ (8 g) を用いてスラリーを作製した。DCM を除去した後に、スラリーをカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ (カラムサイズ 3×24 cm、カラム体積: 120 mL、シリカゲルサイズ (100~200 メッシュ) 量: 80 g) によって精製し、MeOH:DCM (30 分かけて 0%~10%) を溶離液として用いた。回収した画分: 2%~4% MeOH:DCM 画分を、純粋な画分として選択し、これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、(1S,3aR,6aS)-N-((2S)-3-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-5-イル)-1-(メトキシ(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (220 mg、26%) を灰白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 562 [M+H]⁺。

【1125】

(1S,3aR,6aS)-N-((2S)-3-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-5-イル)-1-(メトキシ(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (70.0 mg、0.125 mmol、1.0 当量) の THF (2 mL) 中混合物に、リチウムアルミニウムテトラヒドريد (0.1 mL、0.237 mmol、1.9 当量、THF 中 2.5 M) を -5℃、窒素下で加えた。この混合物を -5℃ で 1 時間攪拌し、反応物を水 (5 mL) でクエンチした。混合物を EA (3×10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×10 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、HPLC (カラム: XSelect CSH Prep C18 OBD カラム、19×150 mm、5 µm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃)、移動相 B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 7 分で 23% B~53% B、53% B; 波長: 254 nm; RT1 (分): 6;) によって精製し、(1S,3aR,6aS)-N-((2S)-1-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-5-イル)-3-オキソプロパン-2-イル)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (2.6 mg、4%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 503 [M+H]⁺。

【1126】

(実施例 144)

化合物 143

【1127】

10

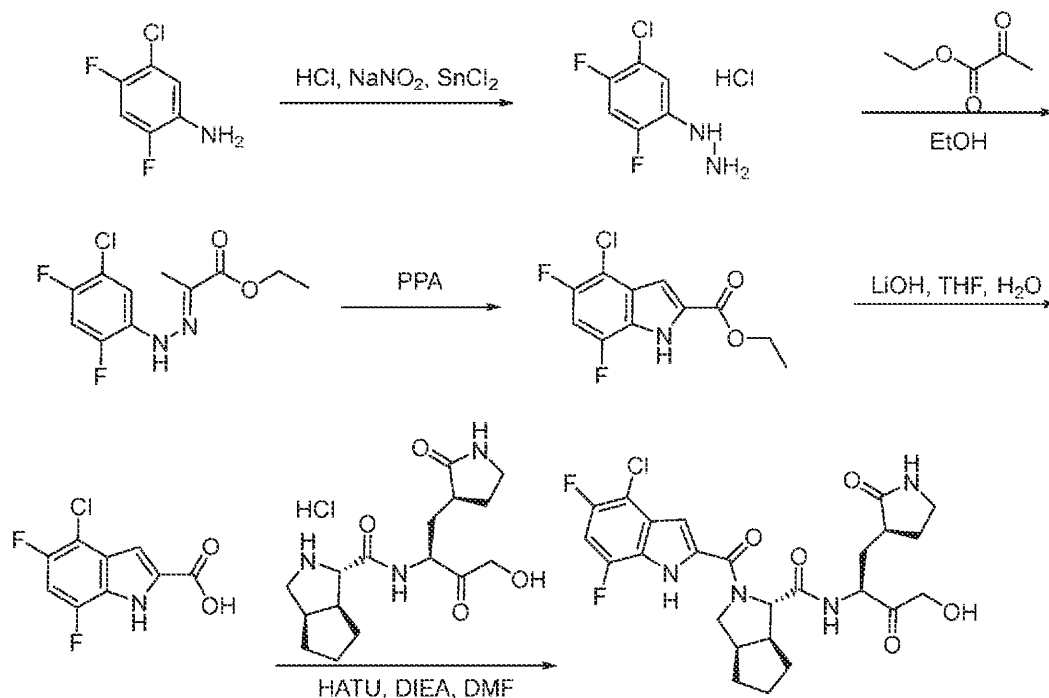
20

30

40

50

【化 2 6 2】



10

20

【1 1 2 8】

5-クロロ-2,4-ジフルオロアニリン (3.42 g、20.9 mmol、1.0 当量) の塩酸 (63 mL) 中溶液に、亜硝酸ナトリウム (1.51 g、22.0 mmol、1.05 当量) を -10°C で加えた。この混合物を -10°C で 2 時間撹拌した。塩化スズ二水和物 (14.2 g、62.7 mmol、3.0 当量) の塩酸 (52 mL、18 M) 中溶液を、 -30°C で滴下して加えた。この混合物を -20°C で 1 時間撹拌し、室温まで加温し、濾過して、(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル) ヒドラジン塩酸塩 (4.0 g、粗) を得た。LCMS (ESI, m/z): 179 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【1 1 2 9】

(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル) ヒドラジン塩酸塩 (4.50 g、20.9 mmol、1.0 当量) の EtOH (50 mL) 中溶液に、ビルビン酸エチル (2.55 g、22.0 mmol、1.05 当量) を室温で滴下して加えた。混合物を 1.5 時間室温で撹拌し、続いて減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、 $\text{EtOAc}:\text{PE}$ (10:90) を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、エチル (2E)-2-[2-(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル) ヒドラジン-1-イリデン] プロパノエート (900 mg、15%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.48 (s, 1H), 7.56–7.64 (m, 1H), 7.47–7.54 (m, 1H), 4.19–4.25 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.25–1.30 (m, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

【1 1 3 0】

エチル (2E)-2-[2-(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル) ヒドラジン-1-イリデン] プロパノエート (100 mg、0.361 mmol、1.0 当量) のポリリン酸 (5 g) 中混合物を、 105°C で 5 時間撹拌した。反応物を、水 (10 mL) でクエンチし、混合物を EA (3×20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル 4-クロロ-5,7-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボキシレート (65 mg、粗) を得た。LCMS (ESI, m/z): 258 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

40

【1 1 3 1】

エチル 4-クロロ-5,7-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボキシレート (65.0 mg、0.250 mmol、1.0 当量) の THF (0.5 mL) 中溶液に、水

50

素化リチウム（24.0 mg、1.0 mmol、4.0 当量、水 0.3 mL 中）を室温で加え、混合物を 65℃で 2 時間撹拌した。この混合物を、塩酸（1 M）で pH = 5 に酸性化し、EtOAc（3 × 5 mL）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4-クロロ-5, 7-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸（55 mg、粗）を得た。LCMS（ESI, m/z）: 230 [M-H]⁻。

【1132】

（1S, 3aR, 6aS）-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩（77.7 mg、0.216 mmol、1.0 当量）の DMF（1 mL）中溶液に、4-クロロ-5, 7-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸（50.0 mg、0.216 mmol、1.0 当量）、o-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（94.4 mg、0.248 mmol、1.15 当量）及び N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（139 mg、1.08 mmol、5.0 当量）を 0℃で加えた。混合物を 1 時間室温で撹拌し、反応物を水（10 mL）でクエンチした。混合物を EtOAc（3 × 15 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し（2 × 20 mL）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取 HPLC（カラム：XSelect CSH Prep C18 OBD カラム、19 × 150 mm、5 µm；移動相 A：水（0.05% FA）、移動相 B：ACN；流量：25 mL/分；勾配：10 分で 38% B ~ 45% B、45% B；波長：254 nm；RT1（分）：7.97）によって精製し、（1S, 3aR, 6aS）-2-（4-クロロ-5, 7-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボニル）-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド（2.7 mg、2%）を白色固体として得た。LCMS（ESI, m/z）: 537 [M+H]⁺。

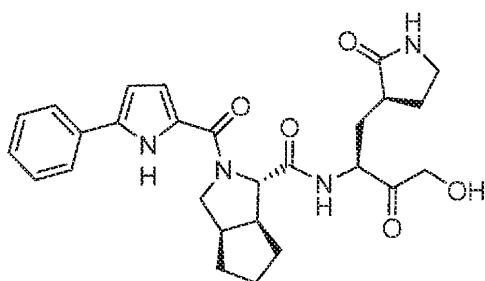
【1133】

（実施例 145）

化合物 144

【1134】

【化 263】



【1135】

（1S, 3aR, 6aS）-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩（102 mg、0.283 mmol、1.0 当量）の DMF（1 mL）中溶液に、0℃で撹拌した、5-フェニル-1H-ピロール-2-カルボン酸（58.4 mg、0.311 mmol、1.1 当量）、o-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（141 mg、0.369 mmol、1.3 当量）及び N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（184 mg、1.42 mmol、5.0 当量）を加えた。混合物を 1 時間室温で撹拌し、反応物を水（5 mL）でクエンチした。混合

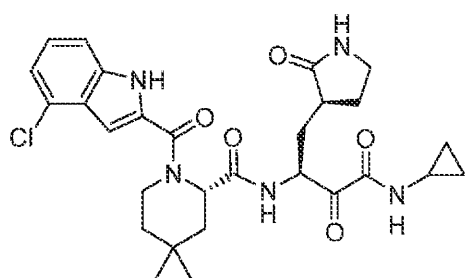
物を EtOAc (3 × 15 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2 × 20 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: XSelect CSH Prep C18 OBD カラム、19 × 150 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (0.05% FA)、移動相 B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 10 分で 40% B ~ 47% B、47% B; 波長: 254 nm; RT1 (分): 5.7) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS) - N - [(2S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 1 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタン - 2 - イル] - 2 - (5 - フェニル - 1H - ピロール - 2 - カルボニル) - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド (10.4 mg、7%) を白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 493 [M+H]⁺。
【1136】

(実施例 146)

化合物 145

【1137】

【化 264】



【1138】

化合物 145 は、4-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸を 1H-インドール-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物 140 に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z): 552 [M-H]⁻。

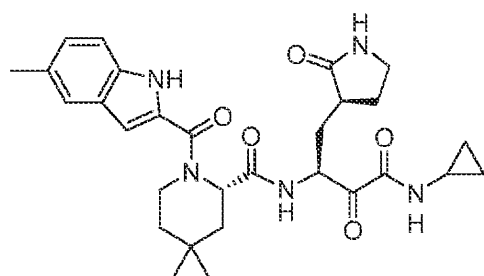
【1139】

(実施例 147)

化合物 146

【1140】

【化 265】



【1141】

化合物 146 は、5-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸を 1H-インドール-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物 140 に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z): 532 [M-H]⁻。

【1142】

(実施例 148)

化合物 147

【1143】

10

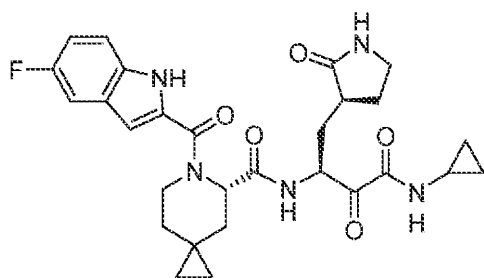
20

30

40

50

【化 2 6 6】



【1 1 4 4】

化合物 1 4 7 は、5-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸を 1H-インドール-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物 1 4 0 に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z): 538 $[M+H]^+$ 。

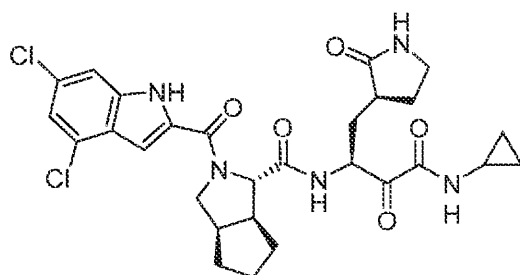
【1 1 4 5】

(実施例 1 4 9)

化合物 1 4 8

【1 1 4 6】

【化 2 6 7】



【1 1 4 7】

化合物 1 4 8 は、(1S, 3aR, 6aS)-2-(tert-ブトキシカルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボン酸を (S)-6-(tert-ブトキシカルボニル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-5-カルボン酸の代わりに、4,6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸を 1H-インドール-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物 1 4 0 に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z): 588 $[M+H]^+$ 。

【1 1 4 8】

(実施例 1 5 0)

化合物 1 4 9

【1 1 4 9】

10

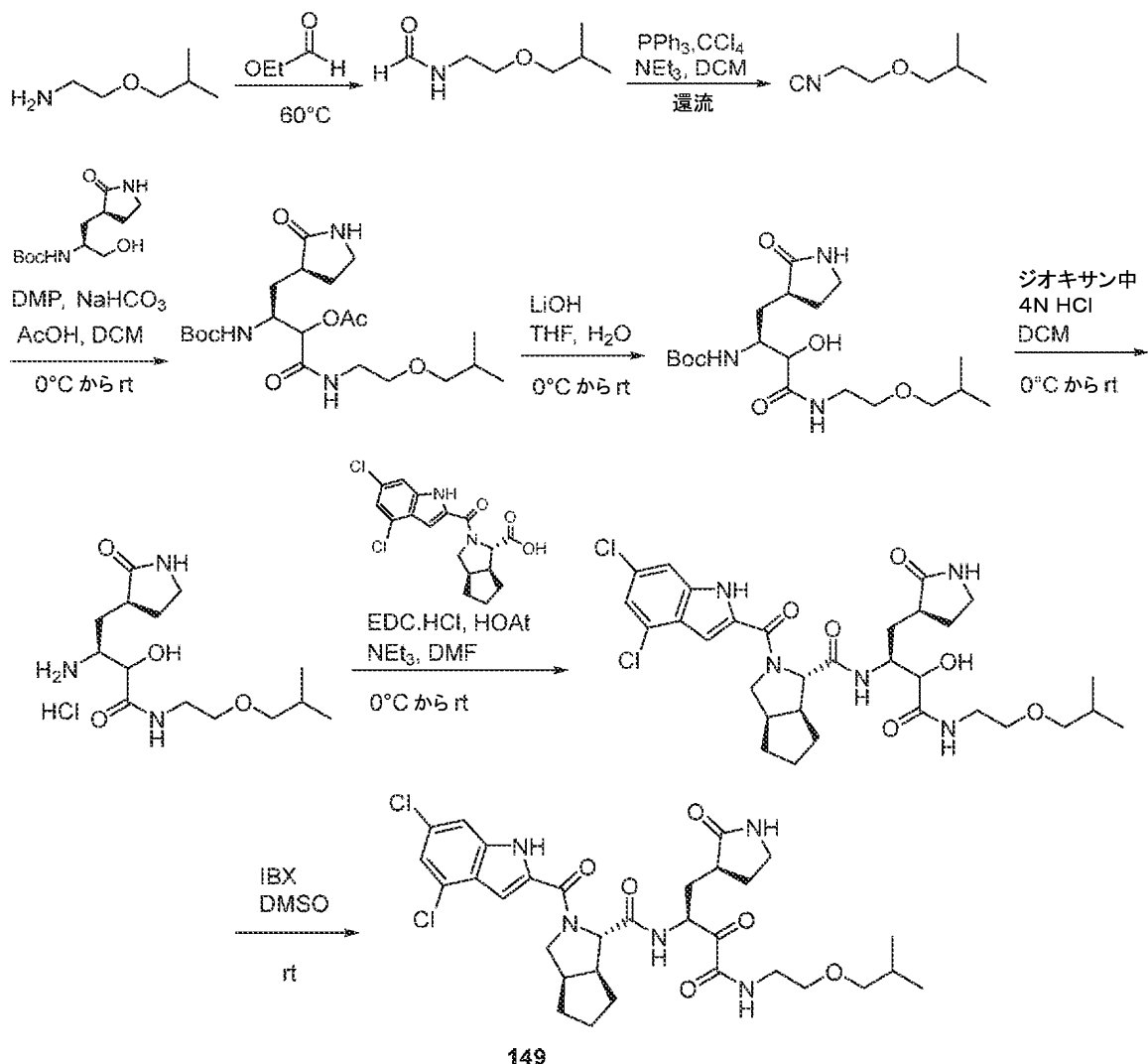
20

30

40

50

【化 2 6 8】



10

20

30

【1150】

2-イソブトキシエタン-1-アミン (0.900 g、7.62 mmol、1.0 当量) 及びギ酸エチル (10 mL、76.9 mmol、10.0 当量) の混合物を、 60°C で 16 時間加熱し、混合物を減圧下で濃縮して、N-(2-イソブトキシエチル)ホルムアミド (0.9 g、81%) を褐色液体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.20 (d, 1H), 6.09 (br s, 1H), 3.45–3.55 (m, 4H), 3.18–3.22 (m, 2H), 1.80–1.90 (m, 1H), 0.91 (d, 6H)。

【1151】

0°C に冷却した N-(2-イソブトキシエチル)ホルムアミド (900 mg、6.21 mmol、1.0 当量) の DCM (10 mL) 中溶液に、 PPh_3 (3.26 g、12.4 mmol、2.0 当量)、 CCl_4 (1.2 mL、12.4 mmol、2.0 当量) 及び NEt_3 (1.7 mL、12.4 mmol、2.0 当量) を加えた。この混合物を 18 時間還流させた。室温まで冷却した後、ペンタンを加え、不溶性物質を濾過した。濾液を減圧下で濃縮し (室温の rotavapor 浴)、1-(2-イソシアノエトキシ)-2-メチルプロパン (600 mg、77%) を褐色液体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.60–3.65 (m, 2H), 3.52–3.58 (m, 2H), 3.26 (d, 2H), 1.82–1.93 (m, 1H), 0.92 (d, 6H)。

40

【1152】

50

tert-ブチル((S)-1-ヒドロキシ-3-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)プロパン-2-イル)カルバメート(300mg、1.16mmol、1.0当量)のDCM(3mL)中溶液に、NaHCO₃(98mg、1.16mmol、1.0当量)及びDess-Martinペルヨージナン(492mg、1.16mmol、1.0当量)を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。0℃に冷却した後、AcOH(0.19mL、3.48mmol、3.0当量)及び1-(2-イソシアノエトキシ)-2-メチルプロパン(221mg、1.74mmol、1.5当量)を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。この混合物をDCM中10% MeOH(20mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(10mL)で洗浄した。相を分離した。有機相をブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM中MeOH(1~5%)の勾配を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、(6S)-2,2,14-トリメチル-4,8-ジオキソ-6-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)メチル-3,12-ジオキサ-5,9-ジアザペンタデカン-7-イルアセテート(400mg、77%)を白色油状物として得た。LCMS(ESI, m/z): 444 [M+H]⁺。

【1153】

0℃に冷却した(6S)-2,2,14-トリメチル-4,8-ジオキソ-6-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)メチル-3,12-ジオキサ-5,9-ジアザペンタデカン-7-イルアセテート(430mg、0.971mmol、1.0当量)のTHF(4.3mL)及び水(4.3mL)中溶液に、LiOH(46mg、1.94mmol、2.0当量)を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM中MeOH(1~10%)の勾配を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、tert-ブチル((2S)-3-ヒドロキシ-4-((2-イソブトキシエチル)アミノ)-4-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)カルバメート(300mg、77%)を灰白色固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 402 [M+H]⁺。

【1154】

0℃に冷却したtert-ブチル((2S)-3-ヒドロキシ-4-((2-イソブトキシエチル)アミノ)-4-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)カルバメート(300mg、0.747mmol、1.0当量)のDCM(3mL)中溶液に、ジオキサン中4N HCl(0.747mL、2.99mmol、4.0当量)を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残留物をEt₂Oでトリチュレートし、固体を濾過して、(3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(2-イソブトキシエチル)-4-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタンアミド塩酸塩(190mg、75%)を灰白色固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 302 [M+H]⁺。

【1155】

0℃に冷却した(3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(2-イソブトキシエチル)-4-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタンアミド塩酸塩(182mg、0.539mmol、1.1当量)及び(1S,3aR,6aS)-2-(4,6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボン酸(180mg、0.490mmol、1.0当量、実施例15の(1S,3aR,6aS)-2-(4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボン酸と同様に調製)のDMF(2mL)中溶液に、EDC·HCl(187mg、0.975mmol、2.0当量)、HOAt(67mg、0.496mmol、1.0当量)及びEt₃N(0.20mL、1.47mmol、3.0当量)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を水(10mL)で希釈し、DCM中10% MeOH(3×10mL)で抽出した。有機相を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM中MeOH(0~8%)の勾配を用いるシリカゲル(12gカラム)でのフラッシュ

クロマトグラフィによって精製し、(1S, 3aR, 6aS) - 2 - (4, 6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボニル) - N - ((2S) - 3-ヒドロキシ-4-((2-イソブトキシエチル) アミノ) - 4-オキソ-1-((S) - 2-オキソピロリジン-3-イル) ブタン-2-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (160mg, 50%) を灰白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 650 [M+H]⁺。

【1156】

(1S, 3aR, 6aS) - 2 - (4, 6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボニル) - N - ((2S) - 3-ヒドロキシ-4-((2-イソブトキシエチル) アミノ) - 4-オキソ-1-((S) - 2-オキソピロリジン-3-イル) ブタン-2-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (100mg, 0.154mmol, 1.0当量) のDMSO (5mL) 中溶液に、2-ヨードキシ安息香酸 (129mg, 0.462mmol, 3.0当量) を加え、混合物を室温で6時間攪拌した。2-ヨードキシ安息香酸 (43mg, 0.154mmol, 1.0当量) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をEA (50mL) で希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄した。相を分離した。有機相を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取HPLC (カラム: X-SELECT-C18、19×250mm, 5μm; 移動相A: 水中10mM NH₄HCO₃、移動相B: ACN; 流量: 17mL/分; 勾配: 8分で10%B~60%B) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS) - 2 - (4, 6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボニル) - N - ((S) - 4-((2-イソブトキシエチル) アミノ) - 3, 4-ジオキソ-1-((S) - 2-オキソピロリジン-3-イル) ブタン-2-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (31mg, 31%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (500MHz, 362K, DMSO-d₆) δ ppm 11.73 (br s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 8.08-8.22 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.84-6.92 (m, 1H), 4.90-5.10 (m, 1H), 4.50-4.68 (m, 1H), 3.90-4.12 (m, 1H), 3.65-3.75 (m, 1H), 3.40-3.48 (m, 2H), 3.22-3.35 (m, 2H), 3.08-3.20 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 2H), 1.48-1.88 (m, 9H), 0.83 (d, 6H)。LCMS (ESI, m/z) : 648 [M+H]⁺。

【1157】

(実施例151)

化合物150

【1158】

10

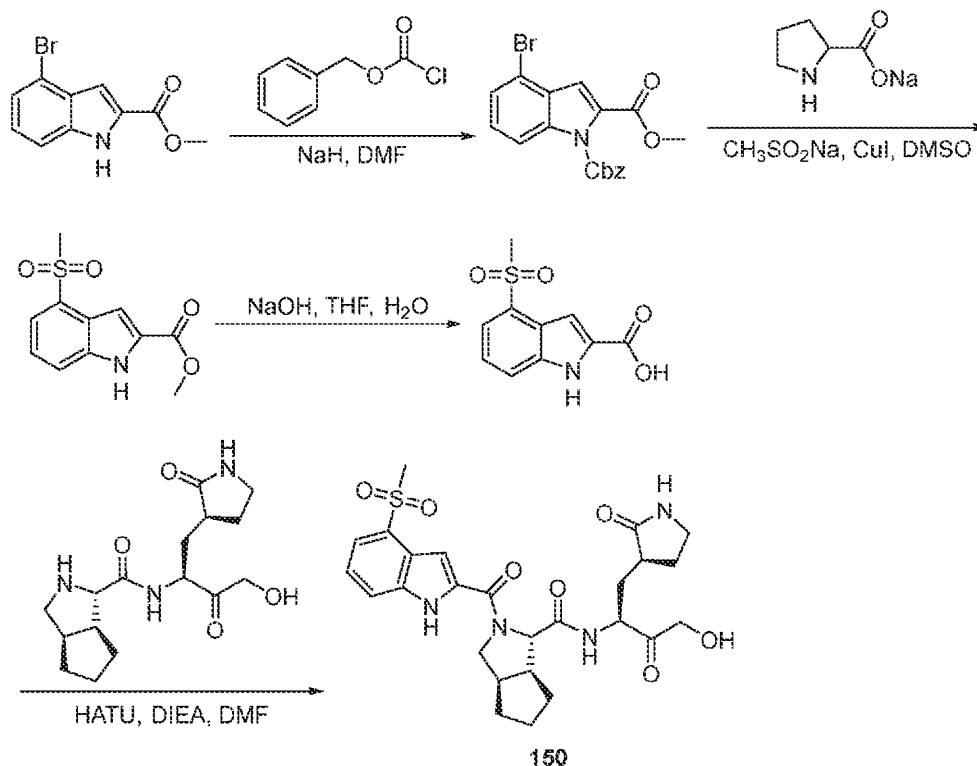
20

30

40

50

【化 2 6 9】



10

20

【1159】

100 mL 容の丸底フラスコに、メチル 4-ブロモ-1H-インドール-2-カルボキシレート (2 g、7.87 mmol、1.0 当量)、DMF (40 mL)、及び NaH (0.630 g、鉍油中 60%、15.7 mmol、2.0 当量) を入れた。混合物を、室温で 20 分間攪拌した。ベンジルクロロホルメート (2.69 g、15.7 mmol、2.0 当量) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を水 (50 mL) でクエンチした。得られた溶液を EA (3×100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×50 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、EA:PE (3:7) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、1-ベンジル 2-メチル 4-ブロモインドール-1, 2-ジカルボキシレート (2.9 g、85%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 388 [M+H]⁺。

30

【1160】

100 mL 容の丸底フラスコに、1-ベンジル 2-メチル 4-ブロモインドール-1, 2-ジカルボキシレート (1 g、2.57 mmol、1.0 当量)、ナトリウムピロリジン-2-カルボキシレート (741 mg、5.41 mmol、2.1 当量)、ナトリウムメタンスルフィネート (815 mg、7.98 mmol、3.1 当量) 及び DMSO (20 mL)、ヨウ化銅 (I) (1.52 g、7.98 mmol、3.1 当量) を入れた。この混合物を、130℃、窒素下で一晩攪拌した。反応物を水 (50 mL) でクエンチした。得られた溶液を EA (3×100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (3×50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、EA:PE (3:7) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、1-ベンジル 2-メチル 4-メタンスルホニルインドール-1, 2-ジカルボキシレート (480 mg、46%) を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), 7.90–7.79 (m, 1H), 7.68–7.70 (m, 1H), 7.61–7.36 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.24 (s, 3H)。LC-MS (ESI, m/z): 254 [M+H]⁺。

40

【1161】

50

100 mL 容の丸底フラスコに、メチル 4-メタンスルホニル-1H-インドール-2-カルボキシレート (200 mg、0.790 mmol、1.0 当量) 及び THF (4 mL)、H₂O (4 mL) を入れた。NaOH (189 mg、4.74 mmol、6.0 当量) を 0℃ で滴下して加えた。溶液を、60℃ で一晩攪拌した。反応物を水 (10 mL) でクエンチした。得られた溶液を EA (3×50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4-メタンスルホニル-1H-インドール-2-カルボン酸 (180 mg、76%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 240 [M+H]⁺。

【1162】

50 mL 容の丸底フラスコに、4-メタンスルホニル-1H-インドール-2-カルボン酸 (60 mg、0.251 mmol、1.0 当量)、(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (81.1 mg、0.251 mmol、1.0 当量)、DMF (3 mL)、HATU (133. mg、0.351 mmol、1.4 当量) 及び DIEA (97.2 mg、0.753 mmol、3.0 当量) を入れた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を水 (10 mL) でクエンチした。得られた溶液を EA (3×20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、以下の勾配条件で、分取 HPLC によって精製した：カラム：YMC-Actus Triart C18 ExRS、30*150 mm、5 μm；移動相 A：水 (0.1% FA)、移動相 B：ACN；流量：60 mL/分；勾配：10 分で 18% B~36% B、36% B；波長：254 nm；RT1 (分)：7.68。精製により、(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-2-(4-メタンスルホニル-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (5.1 mg、4%) が白色固体として得られた。LC-MS (ESI, m/z) : 545 [M+H]⁺。

【1163】

(実施例 152)

化合物 151

【1164】

10

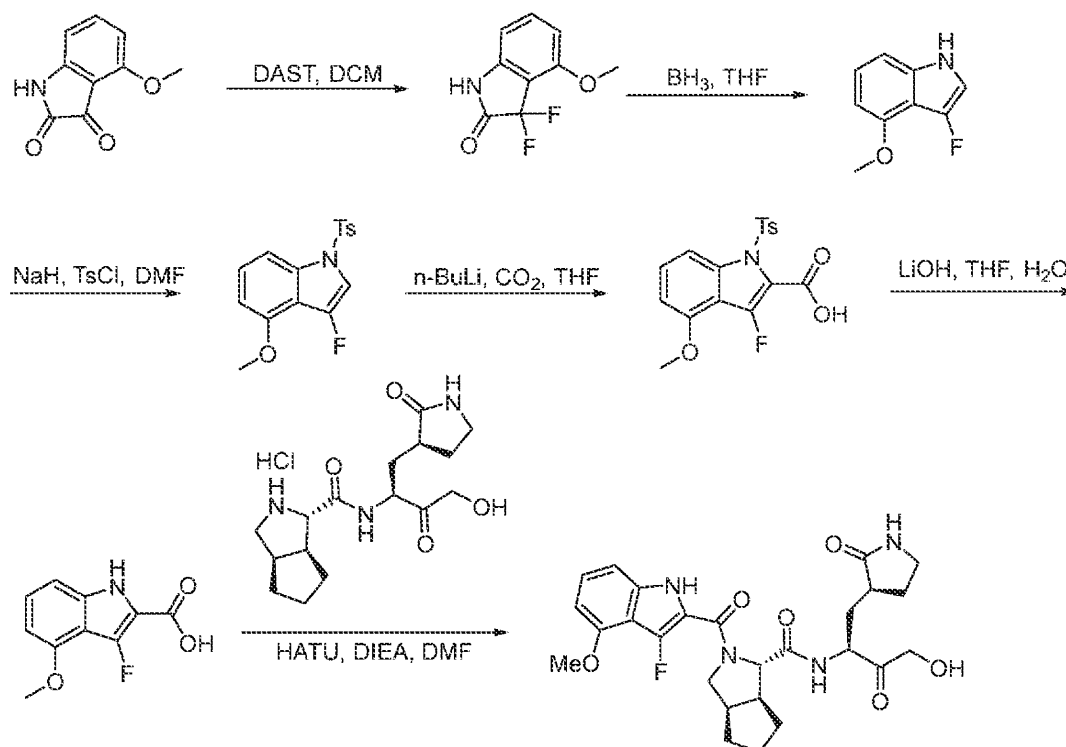
20

30

40

50

【化 270】



10

20

【1165】

100 mL 容の丸底フラスコに、4-メトキシインドリン-2,3-ジオン (600 mg、3.39 mmol、1.0 当量) の DCM (10 mL) を入れた。ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (4.09 g、25.4 mmol、7.5 当量) を加えた。混合物を2日間室温で攪拌し、反応物を水 (15 mL) でクエンチした。得られた溶液をジクロロメタン (3×20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、EA:PE (1:4) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、3,3-ジフルオロ-4-メトキシインドリン-2-オン (100 mg、28%) を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 7.48 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.52–6.61 (m, 1H), 3.88 (s, 3H)。LC-MS (ESI, m/z): 198 [M-H]⁻。

30

【1166】

8 mL 容バイアルに、3,3-ジフルオロ-4-メトキシインドリン-2-オン (300 mg、1.51 mmol、1.0 当量) 及び THF (10 mL) を入れた。THF 中ボランテトラヒドロフラン錯体溶液 1 M (6.03 mL、6.02 mmol、4.0 当量) を、0℃、窒素下で加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を水 (10 mL) でクエンチした。得られた溶液をジクロロメタン (3×20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2×10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、3-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール (270 mg、粗) を暗緑色油状物として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.78 (s, 1H), 7.14 (t, J=2.7 Hz, 1H), 7.02 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.90–6.93 (m, 1H), 6.49 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)。LC-MS (ESI, m/z): 166 [M+H]⁺。

40

【1167】

40 mL 容バイアルに、3-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール (270 mg、1.14 mmol、1.0 当量)、DMF (7 mL) を入れた。水素化ナトリウム (68.6 mg、1.72 mmol、1.5 当量、鉱油中 60%) を 0℃ で加えた。混合物を

50

10分間0℃で撹拌した。塩化トシル（436mg、2.29mmol、2.0当量）を加え、続いて混合物を室温で2時間撹拌した。反応物を水（10mL）でクエンチした。得られた溶液をEA（3×20mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し（2×20mL）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、EA：PE（1：5）を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、3-フルオロ-4-メトキシ-1-トシル-1H-インドール（240mg、61%）を灰白色固体として得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃-d）δ 7.71–7.78（m, 2H）, 7.62–7.64（m, 1H）, 7.30（s, 1H）, 7.22–7.27（m, 3H）, 6.68（d, J=8.1Hz, 1H）, 3.92（s, 3H）, 2.37（s, 3H）。LC-MS（ESI, m/z）：320 [M+H]⁺。

【1168】

40mL容バイアルに、THF（5mL）中3-フルオロ-4-メトキシ-1-トシル-1H-インドール（250mg、0.783mmol、1.0当量）を、窒素下で入れた。n-BuLi（0.33mL、ヘキサン中2.5M、0.822mmol、1.05当量）を-75℃で滴下して加えた。混合物を30分間-75℃で撹拌した。反応物に、15分間、-75℃でCO₂をバブリングした。混合物を室温まで加温した。反応物を水（10mL）でクエンチした。この混合物を、MeCN：H₂O（1：1）を用いるC18カラムによって精製し、3-フルオロ-4-メトキシ-1-トシル-1H-インドール-2-カルボン酸（210mg、70%）を白色固体として得た。¹H NMR（300MHz, DMSO-d₆）δ 13.93（s, 1H）, 7.71–7.80（m, 2H）, 7.56–7.60（m, 1H）, 7.48（t, J=8.3Hz, 1H）, 7.39（d, J=8.1Hz, 2H）, 6.91（d, J=8.1Hz, 1H）, 3.85（s, 3H）, 2.33（s, 3H）。LC-MS（ESI, m/z）：364 [M+H]⁺。

【1169】

8mL容バイアルに、3-フルオロ-4-メトキシ-1-トシル-1H-インドール-2-カルボン酸（180mg、0.495mmol、1.0当量）、水素化リチウム（119mg、4.95mmol、10.0当量）、THF（1.2mL）、及びH₂O（3.6mL）を入れた。この混合物を60℃で2日間撹拌した。溶液のpH値を濃塩酸（1mol/L）で5に調整した。得られた溶液をジクロロメタン（3×10mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（2×5mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、3-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸（100mg、80%）を黄色固体として得た。¹H NMR（300MHz, DMSO-d₆）δ 13.07（s, 1H）, 11.50（s, 1H）, 7.19（t, J=8.1Hz, 1H）, 6.92–6.96（m, 1H）, 6.53（d, J=7.7Hz, 1H）, 3.88（s, 3H）。LC-MS（ESI, m/z）：208 [M-H]⁻。

【1170】

8mL容バイアルに、3-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸（60mg、0.287mmol、1.0当量）、N, N, N', N'-テトラメチル-O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）ウロニウムヘキサフルオロホスフェート（164mg、0.430mmol、1.5当量）、DMF（3mL）、及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン（111mg、0.861mmol、3.0当量）を入れた。混合物を30分間0℃で撹拌した。（1S, 3aR, 6aS）-N-（（S）-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-（（S）-2-オキソピロリジン-3-イル）ブタン-2-イル）オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド（82.6mg、0.230mmol、0.8当量）を加えた。混合物を0℃で1時間撹拌した。反応物を水（10mL）でクエンチした。得られた溶液をEA（3×20mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し（2×20mL）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、MeCN：H₂O（0.05% TFA）（3：7）を用いるC18カラムによって精製し、粗生成物を得た。粗生成物を、以下の勾配条件で、

10

20

30

40

50

分取HPLCによって精製した：カラム：XBridge Shield RP18 OBDカラム、19*250mm、10 μ m；移動相A：水（0.1%FA）、移動相B：ACN；流量：25mL／分；勾配：7分で30%B～47%B、47%B；波長：254nm；RT1（分）：5.27。精製により、（1S, 3aR, 6aS）-2-（3-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル）-N-（（S）-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-（（S）-2-オキソピロリジン-3-イル）ブタン-2-イル）オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド（4.7mg）が白色固体として得られた。LC-MS（ESI, m/z）：515 [M+H]⁺。

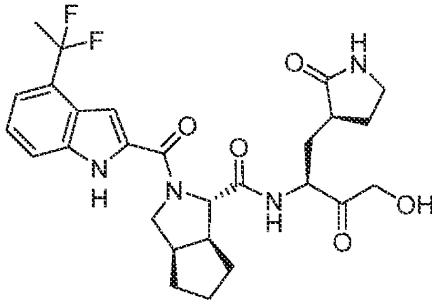
【1171】

（実施例153）

化合物152

【1172】

【化271】



【1173】

4-（1,1-ジフルオロエチル）-1H-インドール-2-カルボン酸（64.0mg、0.284mmol、1.0当量）及び（1S, 3aR, 6aS）-N-〔（2S）-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-〔（3S）-2-オキソピロリジン-3-イル〕ブタン-2-イル〕-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩（102mg、0.284mmol、1.0当量）のN,N-ジメチルホルムアミド（6mL）中攪拌混合物に、O-（7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル）-N,N,N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（140mg、0.369mmol、1.3当量）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（147mg、1.14mmol、4.0当量）を0℃で加えた。この混合物を室温で2時間攪拌し、反応物を、室温にて水（20mL）でクエンチした。混合物をEA（3×40mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（3×20mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物（350mg）を、以下の条件で、分取HPLC（カラム：XBridge Shield RP18 OBDカラム、30*150mm、5 μ m；移動相A：水（0.1%FA）、移動相B：ACN；流量：60mL／分；勾配：10分で24%B～40%B、40%B；波長：254nm；RT1（分）：8.82）によって精製し、（1S, 3aR, 6aS）-2-〔4-（1,1-ジフルオロエチル）-1H-インドール-2-カルボニル〕-N-〔（2S）-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-〔（3S）-2-オキソピロリジン-3-イル〕ブタン-2-イル〕-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド（9.7mg、6%）を白色固体として得た。¹H NMR（400MHz, 80℃, DMSO-d₆） δ 11.58（s, 1H）, 8.35-8.39（m, 1H）, 7.54-7.56（m, 1H）, 7.16-7.26（m, 3H）, 6.89（s, 1H）, 4.69-4.76（m, 1H）, 4.38-4.60（m, 2H）, 3.95-4.24（m, 3H）, 3.68-3.71（m, 1H）, 3.05-3.17（m, 2H）, 2.69-2.85（m, 1H）, 2.55-2.68（m, 1H）, 2.17-2.35（m, 1H）, 1.41-2.09（m, 13H）。LC-MS（ESI, m/z）：531 [M+H]⁺。

10

20

30

40

50

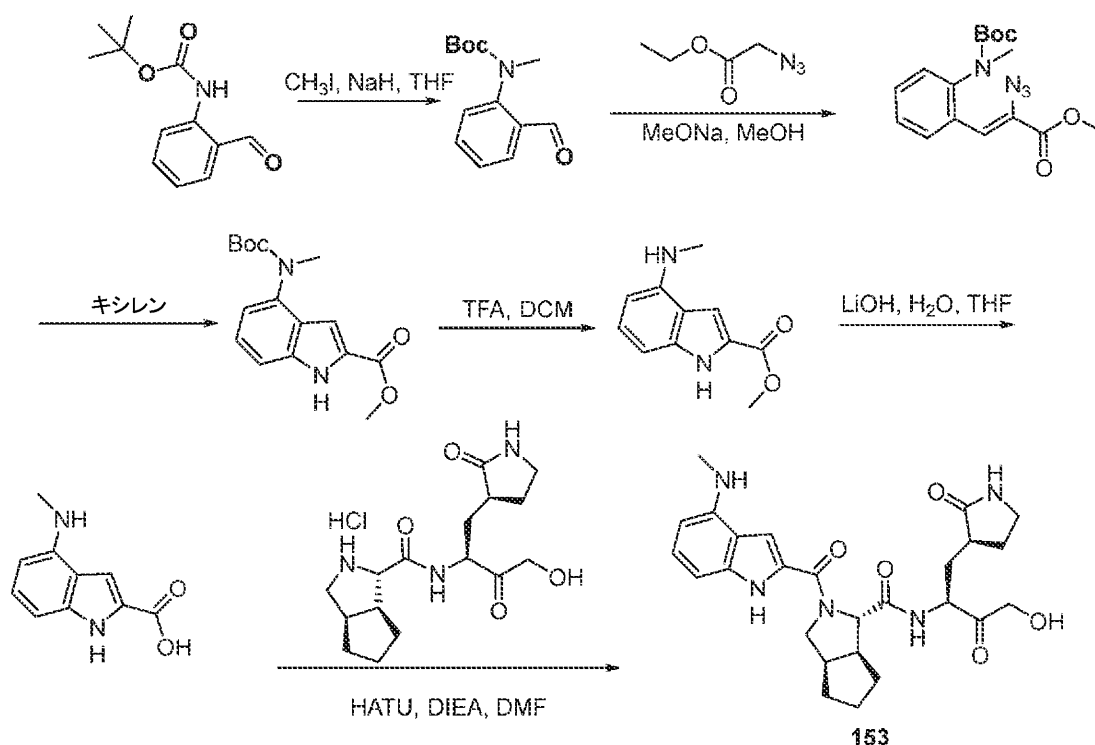
【1174】

(実施例154)

化合物153

【1175】

【化272】



10

20

【1176】

tert-ブチルN-(2-ホルミルフェニル)カルバメート (1.50 g、6.78 mmol、1.0当量) のTHF (15 mL) 中溶液に、0℃で30分間攪拌した水素化ナトリウム (542 mg、13.6 mmol、2.0当量、鉱油中60%) を加えた。ヨードメタン (1.25 g、8.81 mmol、1.3当量) を加え、混合物を0℃で7時間攪拌した。反応物を水 (10 mL) でクエンチした。混合物をEtOAc (3×10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、EtOAc:PE (3:97) で溶出して、tert-ブチルN-(2-ホルミルフェニル)-N-メチルカルバメート (1.07 g、66%) を得た。

30

【1177】

ナトリウムメトキシド (0.980 g、18.2 mmol、4.0当量、MeOH中30%) 中溶液に、tert-ブチルN-(2-ホルミルフェニル)-N-メチルカルバメート (1.07 g、4.55 mmol、1.0当量) 及びエチル2-アジドアセテート (2.35 g、18.2 mmol、4.0当量) の混合物滴下して加えた。混合物を3時間-10℃で攪拌し、反応物を水 (5 mL) でクエンチした。混合物をEtOAc (3×20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、EtOAc:PE (4:96) を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、メチル2-アジド-3-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]フェニル}プロパ-2-エノエート (300 mg、20%) を得た。LC-MS (ESI, m/z): 331 [M-H]⁻。

40

【1178】

メチル(2Z)-2-アジド-3-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]フェニル}プロパ-2-エノエート (300 mg、0.901 mmol、1.0当量) のキシレン (3 mL) 中溶液を、120℃で一晩攪拌した後、減圧下で濃縮し

50

て、粗生成物を得た。粗生成物をTLC（移動相：EtOAc：PE（1：16）； $R_f = 0.6$ ；検出：UV）によって精製し、メチル4-[(tert-ブトキシカルボニル)（メチル）アミノ]-1H-インドール-2-カルボキシレート（134mg、49%）を得た。 ^1H NMR（400MHz，DMSO- d_6 ） δ 12.06（s，1H），7.22-7.37（m，2H），6.88-7.00（m，2H），3.86（s，3H），3.24（s，3H），1.34（s，9H）。

【1179】

メチル4-[(tert-ブトキシカルボニル)（メチル）アミノ]-1H-インドール-2-カルボキシレート（130mg、0.427mmol、1.0当量）のDCM（2.5mL）中溶液に、トリフルオロアセトアルデヒド（0.5mL）を室温に加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、メチル4-（メチルアミノ）-1H-インドール-2-カルボキシレート（90mg、粗）を得た。LC-MS（ESI， m/z ）：205 [M+H] $^+$ 。

【1180】

メチル4-（メチルアミノ）-1H-インドール-2-カルボキシレート（120mg、0.588mmol、1.0当量）のTHF（1.5mL）中溶液に、水素化リチウム（70.4mg、2.94mmol、5.0当量、1mL水中）を室温に加えた。混合物を60℃で3時間攪拌した。この混合物を、塩酸（1M）でpH=5に酸性化し、EtOAc（3×5mL）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4-（メチルアミノ）-1H-インドール-2-カルボン酸（80mg、粗）を得た。LC-MS（ESI， m/z ）：191 [M+H] $^+$ 。

【1181】

（1S，3aR，6aS）-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩（102mg、0.284mmol、1.0当量）のDMF（1mL）中溶液に、0℃で攪拌した、4-（メチルアミノ）-1H-インドール-2-カルボン酸（64.9mg、0.341mmol、1.2当量）、o-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N，N，N'，N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（141mg、0.369mmol、1.3当量）及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（183mg、1.42mmol、5.0当量）を加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、反応物を水（1mL）でクエンチした。混合物をEtOAc（3×5mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し（2×5mL）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLC（カラム：XBridge Shield RP18 OBDカラム、19×250mm、10 μ m；移動相A：水（0.1%FA）、移動相B：ACN；流量：25mL/分；勾配：10分で15%B～30%B、30%B；波長：254nm；RT1（分）：7.88.）によって精製し、（1S，3aR，6aS）-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-2-[4-（メチルアミノ）-1H-インドール-2-カルボニル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド（26.8mg、18%）を灰白色固体として得た。LC-MS（ESI， m/z ）：496 [M+H] $^+$ 。

【1182】

（実施例155）

化合物154

【1183】

10

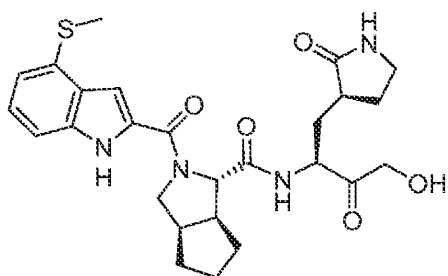
20

30

40

50

【化 2 7 3】



【1184】

50 mL 容の丸底フラスコに、4-(メチルスルファニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 (60 mg、0.288 mmol、1.0 当量)、DMF (5 mL)、N, N', N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (165 mg、0.434 mmol、1.5 当量) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (112 mg、0.870 mmol、3.0 当量) を入れた。混合物を、室温で 20 分間攪拌した。(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (102 mg、0.318 mmol、1.1 当量) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を水 (10 mL) でクエンチした。得られた溶液を EA (3 × 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の勾配条件で、分取 HPLC によって精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18 OBD カラム、19 × 250 mm、5 µm；移動相 A：水 (0.05% FA)、移動相 B：ACN；流量：25 mL/分；勾配：10 分で 33% B ~ 38% B、38% B；波長：254 nm；RT1 (分)：7.5。精製により、(1S, 3aR, 6aS)-N-(S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル)-2-(4-(メチルチオ)-1H-インドール-2-カルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (2.2 mg、2%) が白色固体として得られた。LC-MS (ESI, m/z)：513 [M+H]⁺。

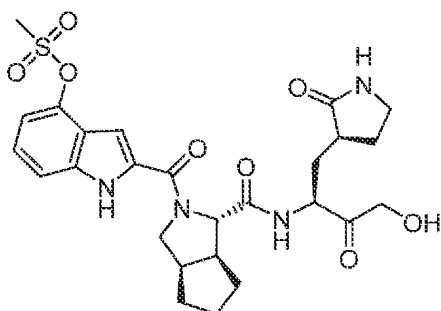
【1185】

(実施例 156)

化合物 155

【1186】

【化 2 7 4】



【1187】

メチル 4-ヒドロキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート (130 mg、0.680 mmol、1.0 当量) の DCM (2 mL) 中溶液に、0 °C で攪拌した、トリエチルアミン (138 mg、1.360 mmol、2.0 当量) 及び メタンスルホニルクロリド (110 mg、0.952 mmol、1.4 当量) を加えた。混合物を 3 時間室温で攪拌し、反応物を水 (1 mL) でクエンチした。得られた混合物を DCM (3 × 5 mL) で

抽出した。有機層を合わせ、ブライン（2×2 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、DCM：MeOH（99：1）で溶出して、メチル4-（メタンスルホニルオキシ）-1H-インドール-2-カルボキシレート（154 mg、83%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.27-12.39（m, 1H）, 7.42-7.49（m, 1H）, 7.30-7.37（m, 1H）, 7.23-7.28（m, 1H）, 7.06-7.12（m, 1H）, 3.90（s, 3H）, 3.47（s, 3H）。LCMS（ESI, m/z）：270 [M+H]⁺。

【1188】

メチル4-（メタンスルホニルオキシ）-1H-インドール-2-カルボキシレート（140 mg、0.520 mmol、1.0当量）のTHF（2 mL）中溶液に、水素化リチウム（62.3 mg、2.600 mmol、5.0当量、水2 mL中）を加え、混合物を室温で4時間撹拌した。この混合物を、塩酸（1 M）でpH=5に酸性化し、EA（3×5 mL）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗4-（メタンスルホニルオキシ）-1H-インドール-2-カルボン酸を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 13.25（br, 1H）, 12.02-12.23（m, 1H）, 7.39-7.49（m, 1H）, 7.25-7.35（m, 1H）, 7.13-7.20（m, 1H）, 7.03-7.10（m, 1H）, 3.46（s, 3H）。

【1189】

（1S, 3aR, 6aS）-N-（（S）-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-（（S）-2-オキソピロリジン-3-イル）ブタン-2-イル）オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩（102 mg、0.284 mmol、1.0当量）のDMF（1 mL）中溶液に、0℃で撹拌した、4-（メタンスルホニルオキシ）-1H-インドール-2-カルボン酸（76.3 mg、0.298 mmol、1.05当量）、o-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（141 mg、0.369 mmol、1.3当量）及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（184 mg、1.42 mmol、5.0当量）を加えた。混合物を1時間室温で撹拌し、反応物を水（1 mL）でクエンチした。得られた混合物をEA（3×5 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し（2×3 mL）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLC（カラム：XBridge Shield RP18 OBDカラム、30×150 mm、5 μm；移動相A：水（0.1% FA）、移動相B：ACN；流量：60 mL/分；勾配：10分で15% B～32% B、1分管理保持、32% B；波長：254 nm；RT1（分）：10.08.）によって精製し、2-〔（1S, 3aR, 6aS）-1-〔（2S）-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-〔（3S）-2-オキソピロリジン-3-イル〕ブタン-2-イル〕カルバモイル〕-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル〕-1H-インドール-4-イルメタンスルホネート（44.9 mg、27%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, 80℃, DMSO-d₆）δ 11.67（s, 1H）, 8.19-8.60（m, 1H）, 7.40-7.50（m, 1H）, 7.28-7.39（m, 1H）, 7.16-7.26（m, 1H）, 7.01-7.11（m, 1H）, 6.87-7.00（m, 1H）, 4.71-4.83（m, 1H）, 4.36-4.61（m, 2H）, 4.00-4.35（m, 3H）, 3.72（br, 1H）, 3.38（s, 3H）, 3.08-3.25（m, 2H）, 2.70-2.90（m, 1H）, 2.57-2.70（m, 1H）, 1.37-2.43（m, 11H）。LC-MS（ESI, m/z）：561 [M+H]⁺。

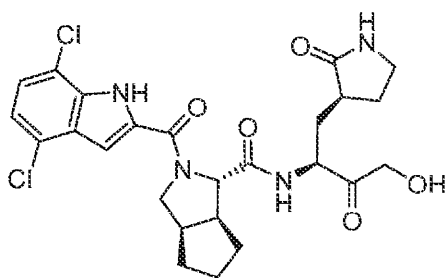
【1190】

（実施例157）

化合物156

【1191】

【化275】



10

【1192】

4, 7-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 (65.0 mg、0.280 mmol、1.0 当量) 及び (1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩 (101 mg、0.280 mmol、1.0 当量) のN, N-ジメチルホルムアミド (6 mL) 中攪拌混合物に、O-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (139 mg、0.370 mmol、1.3 当量) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (128 mg、0.990 mmol、3.5 当量) を0℃で加えた。混合物を2時間室温で攪拌し、反応物を室温にて水 (15 mL) でクエンチした。混合物をEA (3×40 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (3×20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取TLC (ジクロロメタン：メタノール=10：1) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-2-(4, 7-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミドを黄色固体として得た。粗生成物 (70 mg) を、以下の条件で、分取HPLC (カラム：XBridge Shield RP18 OBD カラム、30×150 mm、5 µm；移動相A：水 (0.1% FA)、移動相B：ACN；流量：60 mL/分；勾配：13分で24%B～40%B、40%B；波長：254 nm；RT1 (分)：10.1) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-2-(4, 7-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (10.5 mg、7%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, 80℃, DMSO-d₆) δ 11.68 (s, 1H), 8.40–8.42 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.23–7.26 (m, 1H), 7.09–7.13 (m, 1H), 6.88 (br, 1H), 4.70–4.95 (m, 1H), 4.37–4.57 (m, 2H), 3.76–4.24 (m, 3H), 3.58–3.72 (m, 1H), 3.00–3.23 (m, 2H), 2.58–2.78 (m, 2H), 1.36–2.40 (m, 11H)。LC-MS (ESI, m/z)：535 [M+H]⁺。

20

30

40

【1193】

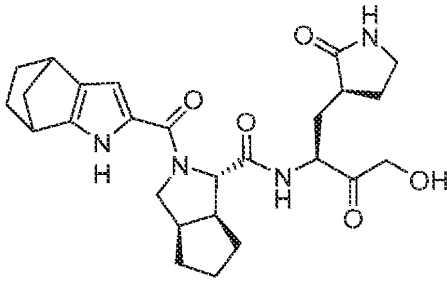
(実施例158)

化合物157

【1194】

50

【化 2 7 6】



【1195】

(1S, 3aR, 6aS) - N - ((S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) ブタン - 2 - イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド塩酸塩 (102 mg, 0.284 mmol, 1.0 当量) の DMF (1 mL) 中溶液に、0℃で撹拌した、3 - アザトリシクロ [5.2.1.0^{2,6}] デカー - 2 (6), 4 - ジエン - 4 - カルボン酸 (50.2 mg, 0.283 mmol, 1.0 当量)、N, N, N', N' - テトラメチルククロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート (103 mg, 0.368 mmol, 1.3 当量) 及び N - メチルイミダゾール (186 mg, 2.264 mmol, 8.0 当量) を加えた。混合物を1時間室温で撹拌し、反応物を水 (1 mL) でクエンチした。混合物を EA (3 × 5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2 × 3 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: X Bridge Prep Phenyl OBD カラム、19 × 150 mm, 5 μm; 移動相 A: 水 (0.05% FA)、移動相 B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 7 分で 22% B ~ 52% B、52% B; 波長: 254 nm; RT1 (分): 6.) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS) - 2 - {3 - アザトリシクロ [5.2.1.0^{2,6}] デカー - 2 (6), 4 - ジエン - 4 - カルボニル} - N - [(2S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 1 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ブタン - 2 - イル] - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド (2.4 mg, 1.7%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, 80℃, DMSO - d₆) δ 10.72 (s, 1H), 8.17 - 8.20 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.18 - 6.25 (m, 1H), 4.05 - 4.86 (m, 5H), 3.70 - 3.91 (m, 1H), 3.38 - 3.60 (m, 1H), 3.10 - 3.35 (m, 2H), 2.55 - 2.71 (m, 1H), 2.44 - 2.54 (m, 1H), 1.24 - 2.35 (m, 17H), 0.79 - 0.90 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 483 [M+H]⁺。

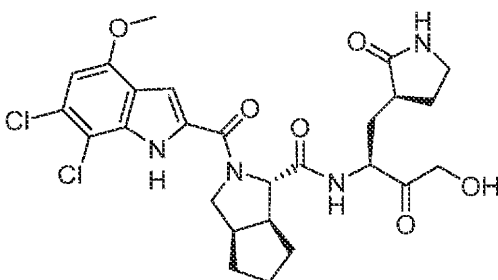
【1196】

(実施例 159)

化合物 158

【1197】

【化 2 7 7】



【1198】

100 mL 容バイアルに、MeOH (10 mL) 中ナトリウムメトキシド (1.05 g、19.5 mmol、4.0 当量) を入れた。MeOH (15 mL) 中の4,5-ジクロロ-2-メトキシベンズアルデヒド (1.00 g、4.89 mmol、1.0 当量) 及びエチル2-アジドアセテート (2.52 g、19.5 mmol、4.0 当量) を、-10 °Cで1.5時間かけて追加した。この混合物を-10 °Cで1.5時間攪拌した後、氷水 (15 mL) に注いだ。得られた溶液をEA (3×30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、EA:PE (1:13) を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフにかけ、メチル2-アジド-3-(4,5-ジクロロ-2-メトキシフェニル) プロパー-2-エノエート (270 mg、16%) を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.58–3.97 (m, 6H)。

【1199】

50 mL 容バイアルに、メチル2-アジド-3-(4,5-ジクロロ-2-メトキシフェニル) プロパー-2-エノエート (270 mg、0.894 mmol、1.0 当量)、キシレン (4 mL) を窒素下で入れた。この混合物を、120 °Cで3時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、メチル6,7-ジクロロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート (220 mg、72%) を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.22 (br, 1H), 7.16–7.18 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)。LC-MS (ESI, m/z): 272 [M-H]⁻。

【1200】

50 mL 容の丸底フラスコに、メチル6,7-ジクロロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシレート (245 mg、0.89 mmol、1.0 当量)、THF (3 mL)、NaOH (107 mg、2.68 mmol、3.0 当量) 及び水 (3 mL) を入れた。混合物を室温で一晩攪拌した。水 (2 mL) を加え、混合物をEA (3×10 mL) で洗浄した。合わせた有機層を廃棄した。水性相のpH値を塩酸 (1 mol/L) で4に調整した。得られた溶液をEA (3×10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、6,7-ジクロロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (180 mg、69%) を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.11 (br, 1H), 12.20 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.87 (s, 3H)。LC-MS (ESI, m/z): 258 [M-H]⁻。

【1201】

6,7-ジクロロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (81 mg、0.31 mmol、1.1 当量) のDMF (2 mL) 中溶液に、N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (140 mg、0.37 mmol、1.3 当量) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (220 mg、1.7 mmol、6.0 当量) を加えた。この混合物を0 °Cで30分間攪拌し、(1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (91.6 mg、0.28 mmol、1.0 当量) を加えた。この混合物を0 °Cで1時間攪拌し、反応物を水 (3 mL) でクエンチした。混合物をEA (3×10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取HPLC (カラム: XBridge Shield RP18 OBDカラム、30×150 mm、5 µm; 移動相A: 水 (0.1% FA)、移動相B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 10分で28% B~46% B、46% B; 波長: 254 nm; RT1 (分): 7.67) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-2-(6,7-ジクロロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-]

10

20

30

40

50

(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(46.3mg、28%)を白色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z): 565 [M+H]⁺。

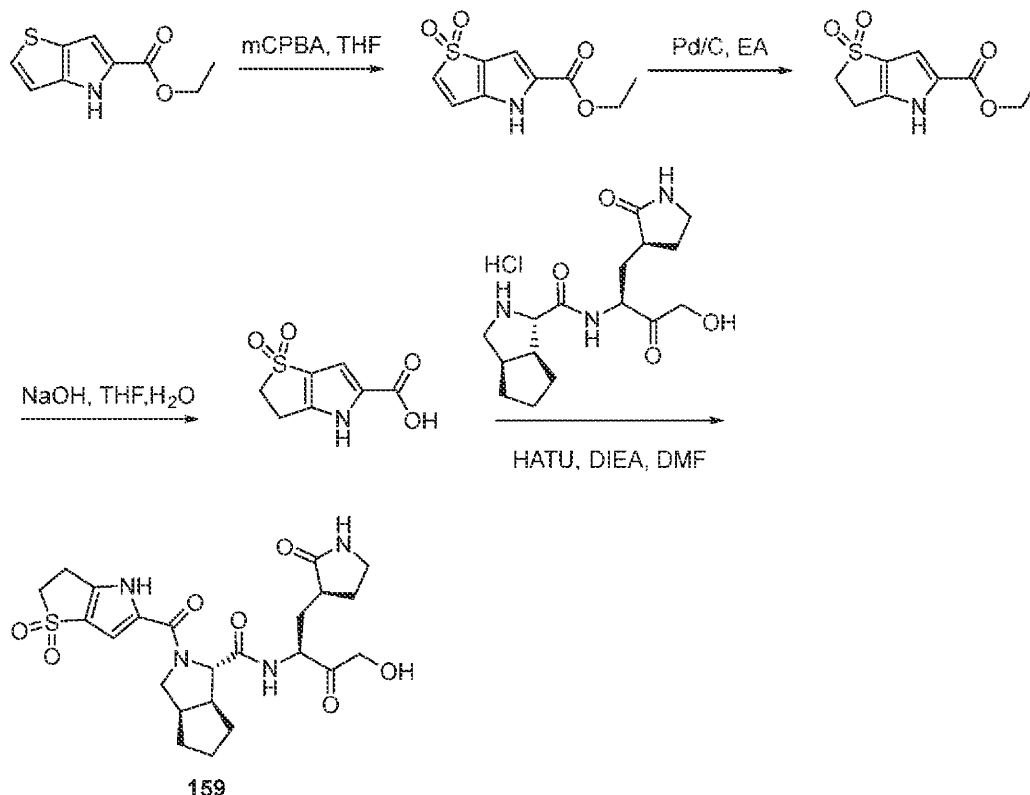
【1202】

(実施例160)

化合物159

【1203】

【化278】



【1204】

エチル4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-カルボキシレート(2.00g、10.2mmol、1.0当量)のテトラヒドロフラン(50mL)中攪拌混合物に、3-クロロペルオキシ安息香酸(7.95g、46.1mmol、4.5当量)を何回かに分けて0℃で加えた。混合物を6時間室温で攪拌し、反応物を室温にて水(100mL)でクエンチした。混合物をEA(3×200mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(2×80mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル1,1-ジオキソ-4H-1λ6-チエノ[3,2-b]ピロール-5-カルボキシレート(8g、粗)を黄色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z): 226 [M-H]⁻。

【1205】

エチル1,1-ジオキソ-4H-1λ6-チエノ[3,2-b]ピロール-5-カルボキシレート(8g、粗)のEA(80mL)中攪拌混合物に、10%パラジウム活性炭素(251mg)を室温で加えた。この混合物を、室温、水素下で3時間攪拌した後、濾過した。濾過ケーキをEA(3×50mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン:メタノール(49:1)を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、エチル1,1-ジオキソ-2H,3H,4H-1λ6-チエノ[3,2-b]ピロール-5-カルボキシレート(400mg)を黄色固体として得た。残留物を、PE:EA(1:3)を用いるTLCによって精製し、エチル1,1-ジオキソ-2H,3H,4H-1λ6-チエノ[3,2-b]ピロール-5-カルボキシレート(230mg

を黄色固体として得た。残留物をEA (30 mL) 及び水 (20 mL) に溶解した。残留物を、飽和重炭酸ナトリウム (水溶液) でpH=8に塩基性化した。混合物をEA (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル1, 1-ジオキソ-2H, 3H, 4H-1λ6-チエノ [3, 2-b] ピロール-5-カルボキシレート (120 mg、13%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 9.48-9.60 (m, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 4.35-4.40 (m, 2H), 3.85-3.90 (m, 2H), 3.32-3.36 (m, 2H), 1.38-1.41 (m, 3H)。LC-MS (ESI, m/z): 228 [M-H]⁻。
【1206】

エチル1, 1-ジオキソ-2H, 3H, 4H-1λ6-チエノ [3, 2-b] ピロール-5-カルボキシレート (120 mg、0.523 mmol、1.0当量) のテトラヒドロフラン (8 mL) 中攪拌混合物に、水 (2 mL) 中の水素化ナトリウム (126 mg、3.14 mmol、6.0当量) を室温で加えた。この混合物を50℃で4時間攪拌し、室温にて水 (10 mL) で希釈した。混合物をEA (2×20 mL) で抽出した。水層を塩酸 (2 M) でpH=3に酸性化した。混合物をEA (3×30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、1, 1-ジオキソ-2H, 3H, 4H-1λ6-チエノ [3, 2-b] ピロール-5-カルボン酸 (87 mg、77%) を黄色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 200 [M-H]⁻。

【1207】

1, 1-ジオキソ-2H, 3H, 4H-1λ6-チエノ [3, 2-b] ピロール-5-カルボン酸 (47.0 mg、0.234 mmol、1.0当量) 及び (1S, 3aR, 6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル] ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩 (84.1 mg、0.234 mmol、1.0当量) のN, N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 中攪拌混合物に、O-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (115 mg、0.304 mmol、1.3当量) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (121 mg、0.936 mmol、4.0当量) を0℃で加えた。混合物を2時間室温で攪拌し、反応物を室温にて水 (10 mL) でクエンチした。混合物をEA (3×30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (3×20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン: メタノール (9:1) を用いるTLCによって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-2-{1, 1-ジオキソ-2H, 3H, 4H-1λ6-チエノ [3, 2-b] ピロール-5-カルボニル}-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル] ブタン-2-イル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミドを黄色固体として得た。粗生成物 (100 mg) を、以下の条件で、分取HPLC (カラム: XBridge Prep Phenyl OBD カラム、19×250 mm、5 μm; 移動相A: 水 (0.05% FA)、移動相B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 10分で20%B~22%B、22%B; 波長: 254 nm; RT1 (分): 8) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-2-{1, 1-ジオキソ-2H, 3H, 4H-1λ6-チエノ [3, 2-b] ピロール-5-カルボニル}-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル] ブタン-2-イル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド (10.8 mg、9%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, 80℃, DMSO-d₆) δ 11.83 (br, 1H), 8.32 (br, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.73 (br, 1H), 4.73 (br, 1H), 4.38-4.44 (m, 2H), 4.09-4.22 (m, 2H), 3.84-4.10 (m, 1H), 3.70-3.75 (m, 2H), 3.55-3.60 (m, 1H),

10

20

30

40

50

3.10–3.20 (m, 4H), 2.65–2.78 (m, 1H), 2.50–2.62 (m, 1H), 1.41–2.35 (m, 11H)。LC-MS (ESI, m/z): 507 [M+H]⁺。

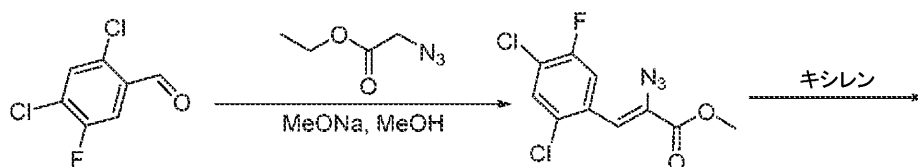
【1208】

(実施例161)

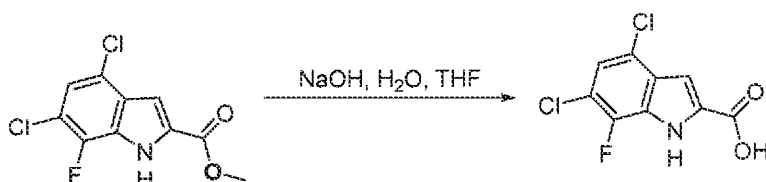
化合物160

【1209】

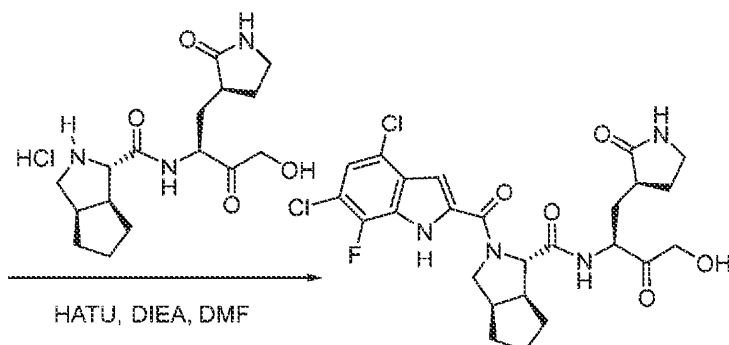
【化279】



10



20



【1210】

ナトリウムメタノレート (3.73 g、20.7 mmol、4.0当量、MeOH中30%) の MeOH (20 mL) 中溶液に、2,4-ジクロロ-5-フルオロベンズアルデヒド (1.00 g、4.90 mmol、1.0当量) 及びエチル2-アジドアセテート (2.68 g、20.7 mmol、4.0当量) の MeOH (10 mL) 中溶液を、−10℃で加えた。混合物を2時間−10℃で攪拌し、反応物を水 (20 mL) でクエンチした。混合物をEA (3×50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×20 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン (10 mL) で希釈し、100~200シリカゲルメッシュ (2.5 g) を含むスラリーにした。ジクロロメタンを除去した後に、スラリーをカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ (カラムサイズ6×12 cm、カラム体積: 300 mL、シリカゲルサイズ (100~200メッシュ) 量: 120 g) によって精製し、EA:PE (分けて0%~10%) を溶離液として用いた。回収した画分: 6% EA:PE画分を、純粋な画分として選択し、これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、メチル2-アジド-3-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)プロパー-2-エノエート (420 mg、27%) を黄色固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.14–8.18 (m, 1H), 7.48–7.50 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.97 (s, 3H)。

30

40

【1211】

メチル (2Z)-2-アジド-3-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)プロパー-2-エノエート (420 mg、1.45 mmol、1.0当量) のキシレン (5 mL

50

中溶液を、120℃で3時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン(10mL)で希釈し、100~200シリカゲルメッシュ(1g)を含むスラリーにした。ジクロロメタンを除去した後に、スラリーをカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ(カラムサイズ4×12cm、カラム体積:120mL、シリカゲルサイズ(100~200メッシュ)量:80g)によって精製し、EA:PE(分けて0%~20%)を溶離液として用いた。回収した画分:12%EA:PE画分を、純粋な画分として選択した。これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、メチル4,6-ジクロロ-7-フルオロ-1H-インドール-2-カルボキシレート(200mg、52%)を黄色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 13.14(s, 1H), 7.70-7.13(m, 1H), 7.17-7.19(m, 1H), 3.91(s, 3H)。LC-MS(ESI, m/z): 260 [M-H]⁻。

10

【1212】

メチル4,6-ジクロロ-7-フルオロ-1H-インドール-2-カルボキシレート(200mg、0.763mmol、1.0当量)のTHF(2mL)中溶液に、水素化ナトリウム(153mg、3.82mmol、5.0当量、水0.3mL中)を加えた。混合物を50℃で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、THFを除去した。pHを2M HClで3に調整した。混合物をEA(3×20mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(2×10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4,6-ジクロロ-7-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸(110mg、粗)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 13.43(s, 1H), 12.97(s, 1H), 7.7-7.39(m, 1H), 7.11-7.13(m, 1H)。LC-MS(ESI, m/z): 246 [M-H]⁻。

20

【1213】

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イルグリシン(86.9mg、0.350mmol、1.2当量)、(1S, 3aR, 6aS)-N-((S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩(105mg、0.292mmol、1.0当量)及び2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(133mg、0.350mmol、1.2当量)のDMF(2mL)中混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(113mg、0.876mmol、3.0当量)を0℃に加えた。混合物を1時間室温で撹拌し、反応物を水(2mL)でクエンチした。混合物をEA(3×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×10mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、HPLC(カラム:X Bridge Prep Phenyl OBDカラム、19×250mm、5µm; 移動相A:水(0.05%FA)、移動相B:ACN; 流量:25mL/分; 勾配:7分で40%B~70%B、70%B; 波長:254nm; RT1(分):5.32;)によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-2-(4,6-ジクロロ-7-フルオロ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-((S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(20.0mg、12%)を白色固体として得た。¹H-NMR(400MHz, 80℃, DMSO-d₆) δ 12.35(br, 1H), 8.41(br, 1H), 7.25-7.34(m, 2H), 6.93(br, 1H), 4.78(br, 1H), 4.41-4.52(m, 2H), 4.12-4.24(m, 3H), 3.69(br, 1H), 2.95-2.96(m, 1H), 2.92-2.95(m, 1H), 2.62-2.74(m, 2H), 1.60-2.29(m, 11H)。LC-MS(ESI, m/z): 553 [M+H]⁺。

30

40

【1214】

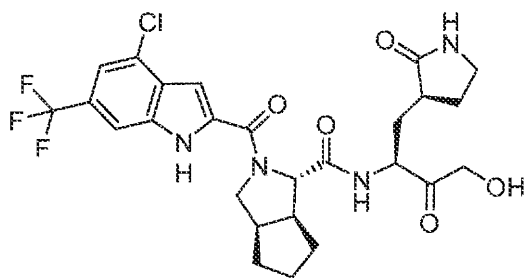
(実施例162)

化合物161

50

【1215】

【化280】



10

【1216】

ナトリウムメチレート（3.44 g、19.1 mmol、4.0当量、MeOH中30%）のメタノール（20 mL）中攪拌混合物に、2-クロロ-4-トリフルオロメチルベンズアルデヒド（1.00 g、4.78 mmol、1.0当量）及びエチル2-アジドアセテート（2.46 g、19.1 mmol、4.0当量）を0℃で滴下して加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、反応物を0℃にて水（30 mL）でクエンチした。混合物をEA（3×60 mL）で抽出した。合わせた有機層を洗浄し、ブライン（2×40 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、PE：EA（8：1）を用いるTLCによって精製し、メチル2-アジド-3-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパ-2-エノエート（270 mg、18%）を黄色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃-d）δ 8.28–8.31（m, 1H），7.65–7.70（m, 1H），7.52–7.65（m, 1H），7.24（s, 1H），3.96（s, 3H）。

20

【1217】

メチル（2Z）-2-アジド-3-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパ-2-エノエート（270 mg、0.883 mmol、1.0当量）のキシレン（10 mL）中混合物を、120℃で5時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィによってPE：EA（9：1）を用いて精製し、メチル4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-2-カルボキシレート（91 mg、34%）を黄色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃-d）δ 9.24（s, 1H），7.67（s, 1H），7.43–7.46（m, 1H），7.37–7.40（m, 1H），4.02（m, 3H）。LC-MS（ESI, m/z）：276 [M-H]⁻。

30

【1218】

メチル4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-2-カルボキシレート（80.0 mg、0.288 mmol、1.0当量）のテトラヒドロフラン（8 mL）及び水（3 mL）中攪拌混合物に、水素化リチウム（55.2 mg、2.30 mmol、8.0当量）を室温に加えた。混合物を40℃で4時間攪拌した後、塩酸（2 M）でpH 3に酸性化した。混合物をEA（3×30 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（3×20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-2-カルボン酸（70 mg、87%）を黄色固体として得た。LC-MS（ESI, m/z）：262 [M-H]⁻。

40

【1219】

4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-2-カルボン酸（63.0 mg、0.239 mmol、1.0当量）及び（1S, 3aR, 6aS）-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩（86.0 mg、0.239 mmol、1.0当量）のN, N-ジメチルホルムアミド（8 mL）中攪拌混合物に、O-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イ

50

ル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (118 mg、0.311 mmol、1.3 当量) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (123 mg、0.956 mmol、4.0 当量) を 0℃ で滴下して加えた。混合物を 2 時間室温で攪拌し、反応物を室温にて水 (15 mL) でクエンチした。混合物を EA (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を洗浄し、ブライン (3 × 30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン：メタノール (9：1) を用いる TLC によって精製し、(1S, 3aR, 6aS) - 2 - [4 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) - 1H - インドール - 2 - カルボニル] - N - [(2S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 1 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - ブタン - 2 - イル] - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミドを黄色固体として得た。粗生成物 (100 mg) を、以下の条件で、分取 HPLC (カラム：XSelect CSH Prep C18 OBD カラム、19 × 250 mm、5 µm；移動相 A：水 (0.1% FA)、移動相 B：ACN；流量：25 mL/分；勾配：10 分で 35% B ~ 60% B、60% B；波長：254 nm；RT1 (分)：8.83) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS) - 2 - [4 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) - 1H - インドール - 2 - カルボニル] - N - [(2S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 1 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - ブタン - 2 - イル] - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボキサミド (15.4 mg、11%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z)：569 [M + H]⁺。

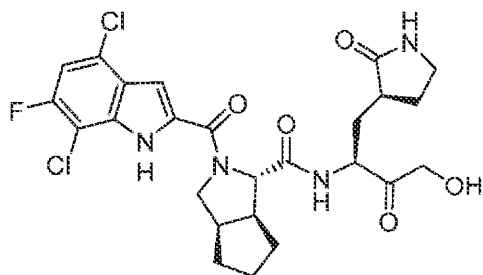
【1220】

(実施例 163)

化合物 162

【1221】

【化 281】



【1222】

ナトリウムメタノレート (3.73 g、30 重量%、20.7 mmol、4.0 当量) の MeOH (10 mL) 中溶液に、2, 5 - ジクロロ - 4 - フルオロベンズアルデヒド (1 g、5.18 mmol、1.0 当量)、及びエチル 2 - アジドアセテート (2.68 g、20.7 mmol、4.0 当量) の MeOH (10 mL) 中溶液を -10℃ で加えた。混合物を 4 時間室温で攪拌し、反応物を水 (50 mL) でクエンチした。混合物をエチルエーテル (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2 × 50 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を EA (20 mL) で希釈し、100 ~ 200 のシリカゲルメッシュ (4 g) を用いてスラリーを作製した。EA を除去した後に、スラリーをカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ (カラムサイズ 5 × 24 cm、カラム体積：300 mL、シリカゲルサイズ (100 ~ 200 メッシュ) 量：120 g) によって精製し、EA：PE (30 分かけて 0% ~ 10%) を溶離液として用いた。回収した画分：3% ~ 4% EA：PE 画分を、純粋な画分として選択し、これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、メチル 2 - アジド - 3 - (2, 5 - ジクロロ - 4 - フルオロフェニル) プロパー 2 - エノエート (500 mg、29%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.36 - 8.38 (m, 1H), 7.27 - 7.31 (m, 1H), 7.16 (

s, 1H), 3.80–4.00 (m, 3H)。

【1223】

メチル(2Z)-2-アジド-3-(2,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)プロパー-2-エノエート(500mg、1.72mmol、1.0当量)のm-キシレン(10mL)中溶液を、120℃で2時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。粗生成物をジクロロメタン(20mL)で希釈し、100~200のシリカゲルメッシュ(2g)を用いてスラリーを作製した。ジクロロメタンを除去した後に、スラリーをカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ(カラムサイズ5×24cm、カラム体積:300mL、シリカゲルサイズ(100~200メッシュ)量:120g)によって精製し、EA:PE(30分かけて0%~10%)を溶離液として用いた。回収した画分:1%EA:PE画分を、純粋な画分として選択し、これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、メチル4,7-ジクロロ-6-フルオロ-1H-インドール-2-カルボキシレート(300mg、57%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.88 (m, 1H), 7.47 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.18–7.28 (m, 1H), 3.87–3.94 (m, 3H)。LC-MS(ESI, m/z): 260 [M-H]⁻。

10

【1224】

メチル4,7-ジクロロ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシレート(100mg、0.379mmol、1.0当量)のTHF(2mL)及びH₂O(2mL)中攪拌混合物に、水素化リチウム(45.3mg、1.89mmol、5.0当量)を加えた。混合物を60℃で2時間攪拌した後、塩酸(2M)でpH=3に酸性化した。混合物をEA(3×30mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(2×30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4,7-ジクロロ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸(91mg、粗)を淡黄色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z): 246 [M-H]⁻。

20

【1225】

4,7-ジクロロ-6-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸(90.9mg、0.366mmol、1.1当量)、(1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩(120mg、0.333mmol、1.0当量)及びo-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(152mg、0.400mmol、1.2当量)のDMF(2mL)中攪拌混合物に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(129mg、0.999mmol、3.0当量)を0℃で加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、反応物を水(10mL)でクエンチした。混合物をEA(3×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×10mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物(80mg)を、以下の条件で、分取HPLC(カラム:XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、19×250mm、5μm;移動相A:水(0.05%FA)、移動相B:ACN;流量:25mL/分;勾配:7分で40%B~70%B、70%B;波長:254nm;RT1(分):5.2)によって精製し、(1S,3aR,6aS)-2-(4,7-ジクロロ-6-フルオロ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-[(2S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブタン-2-イル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(26.9mg、14%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, 80℃, DMSO-d₆) δ 11.97 (br, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.51–7.13 (m, 2H), 6.90 (br, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.29–4.77 (m, 2H), 4.09–4.25 (m, 2H), 3.72–4.09 (m, 1H), 3.58–3.72 (m, 1H), 3

30

40

50

・ 1.2 – 3.38 (m, 2H), 2.55 – 2.85 (m, 2H), 1.29 – 2.40 (m, 11H)。LC-MS (ESI, m/z) : 553 [M+H]⁺。

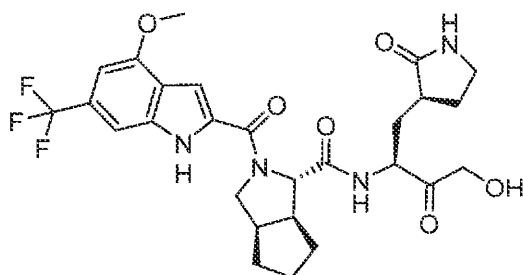
【1226】

(実施例164)

化合物163

【1227】

【化282】



10

【1228】

ナトリウムメタノレート (3.53 g、19.6 mmol、4.0当量、MeOH中30%) のMeOH (5 mL) 中溶液に、-10℃で撹拌した、2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (1.00 g、4.90 mmol、1.0当量) 及びエチル2-アジドアセテート (2.53 g、19.6 mmol、4.0当量) のMeOH (10 mL) 中溶液を加えた。混合物を4時間-10℃で撹拌し、反応物を水 (10 mL) でクエンチした。混合物をEA (3×50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×20 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン (10 mL) で希釈し、100~200のシリカゲルメッシュ (2.5 g) を用いスラリーを作製した。ジクロロメタンを除去した後に、スラリーをカラムクロマトグラフィに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ (カラムサイズ4×12 cm、カラム体積: 300 mL、シリカゲルサイズ (100~200メッシュ) 量: 80 g) によって精製し、EA:PE (30分かけて0%~10%) を溶離液として用いた。回収した画分: 3%~4% EA:PE画分を、純粋な画分として選択し、これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、メチル2-アジド-3-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパ-2-エノエート (650 mg、44%) を黄色固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃-d) δ 8.29–8.32 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.25–7.26 (m, 1H), 7.10–7.11 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H)。

20

30

【1229】

メチル2-アジド-3-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパ-2-エノエート (480 mg、1.59 mmol、1.0当量) のキシレン (5 mL) 中溶液を、120℃で3時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン (10 mL) で希釈し、100~200のシリカゲルメッシュ (2.5 g) を用いてスラリーを作製した。ジクロロメタンを除去した後に、スラリーをカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ (カラムサイズ4×12 cm、カラム体積: 120 mL、シリカゲルサイズ (100~200メッシュ) 量: 80 g) によって精製し、EA:PE (30分かけて0%~20%) を溶離液として用いた。回収した画分: 5%~7% EA:PE画分を、純粋な画分として選択し、これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、メチル4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-2-カルボキシレート (310 mg、71%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.44 (br, 1H), 7.37–7.38 (m, 1H), 7.17–7.18 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.37 (s, 3H), 4.33 (s, 3H)。LC-MS (ESI, m/z) : 272 [M-H]⁻。

40

【1230】

50

メチル(2Z)-2-アジド-3-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-2-エノエート(480mg、1.59mmol、1.0当量)のキシレン(5mL)中溶液を、120℃で3時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン(10mL)で希釈し、100~200のシリカゲルメッシュ(2.5g)を用いてスラリーを作製した。ジクロロメタンを除去した後に、スラリーをカラムクロマトグラフィに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ(カラムサイズ4X12cm、カラム体積:120mL、シリカゲルサイズ(100~200メッシュ)量:80g)によって精製し、EA:PE(30分かけて0%~20%)を溶離液として用いた。回収した画分:5%~7%EA:PE画分を、純粋な画分として選択し、これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、メチル4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-2-カルボキシレート(310mg、71%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.44 (br, 1H), 7.37-7.38 (m, 1H), 7.17-7.18 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.37 (s, 3H), 4.33 (s, 3H)。LC-MS (ESI, m/z): 272 [M-H]⁻。

[1231]

メチル4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-2-カルボキシレート(300mg、1.10mmol、1.0当量)のTHF(5mL)中混合物に、水素化ナトリウム(219mg、5.49mmol、5.0当量、1mL水中)を加えた。混合物を50℃で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮してTHFを除去し、HCl(2M)を用いてpHを3~4に調整した。混合物をEA(3X10mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(2X10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-2-カルボン酸(180mg、粗)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.68 (br, 1H), 12.27 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.91 (s, 3H)。LC-MS (ESI, m/z): 258 [M-H]⁻。

[1232]

4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-2-カルボン酸(90.8mg、0.350mmol、1.2当量)、(1S, 3aR, 6aS)-N-((S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩(105mg、0.292mmol、1.0当量)及び2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(133mg、0.350mmol、1.2当量)のDMF(2mL)中混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(188mg、1.46mmol、5.0当量)を0℃で加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、反応物を水(2mL)でクエンチした。混合物をEA(3X10mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2X10mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、HPLC(カラム:X Select CSH Prep C18 OBDカラム、19*250mm、5µm;移動相A:水(0.05%FA)、移動相B:ACN;流量:25mL/分;勾配:7分で34%B~64%B、64%B;波長:254nm;RT1(分):6;)によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-N-((S)-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)ブタン-2-イル)-2-(4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-2-カルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド(9.1mg、5%)を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 565 [M+H]⁺。

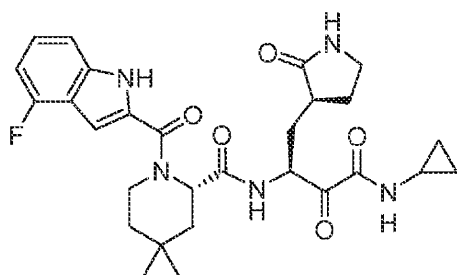
[1233]

(実施例165)

化合物 164

【1234】

【化283】



10

【1235】

化合物 164 は、4-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸を 1H-インドール-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物 140 に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z) : 536 [M-H]⁻。

【1236】

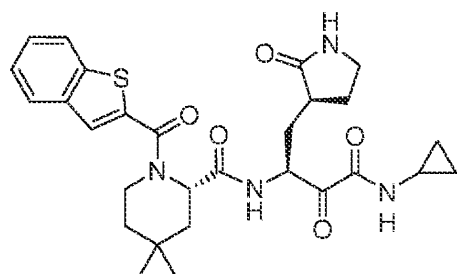
(実施例 166)

化合物 165

【1237】

【化284】

20



【1238】

化合物 165 は、ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸を 1H-インドール-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物 140 に関する記載と同様に調製した。¹H NMR (500 MHz, 364 K, DMSO-d₆) δ ppm 8.34–8.43 (m, 2H), 7.93 (dd, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.37–7.48 (m, 2H), 7.35 (brs, 1H), 4.95–5.09 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.44 (t, 1H), 3.09–3.28 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.09 (dd, 1H), 1.81–2.03 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.64 (d, 1H), 0.97 (d, 1H), 0.57–0.74 (m, 4H), 0.52 (m, 1H), 0.23–0.35 (m, 3H)。LCMS (ESI, m/z) : 537 [M+H]⁺。LCMS (ESI, m/z) : 537 [M+H]⁺。

30

【1239】

(実施例 167)

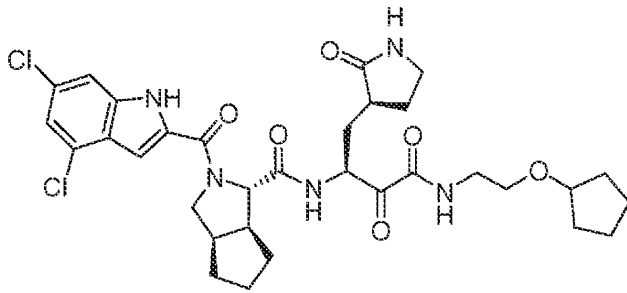
化合物 166

【1240】

40

50

【化 2 8 5】



10

【1 2 4 1】

化合物 1 6 6 は、2-（シクロペンチルオキシ）エタン-1-アミンを2-イソブトキシエタン-1-アミンの代わりに用いて、化合物 1 4 9 に関する記載と同様に調製した。LCMS（ESI， m/z ）：660 [M+H]⁺。

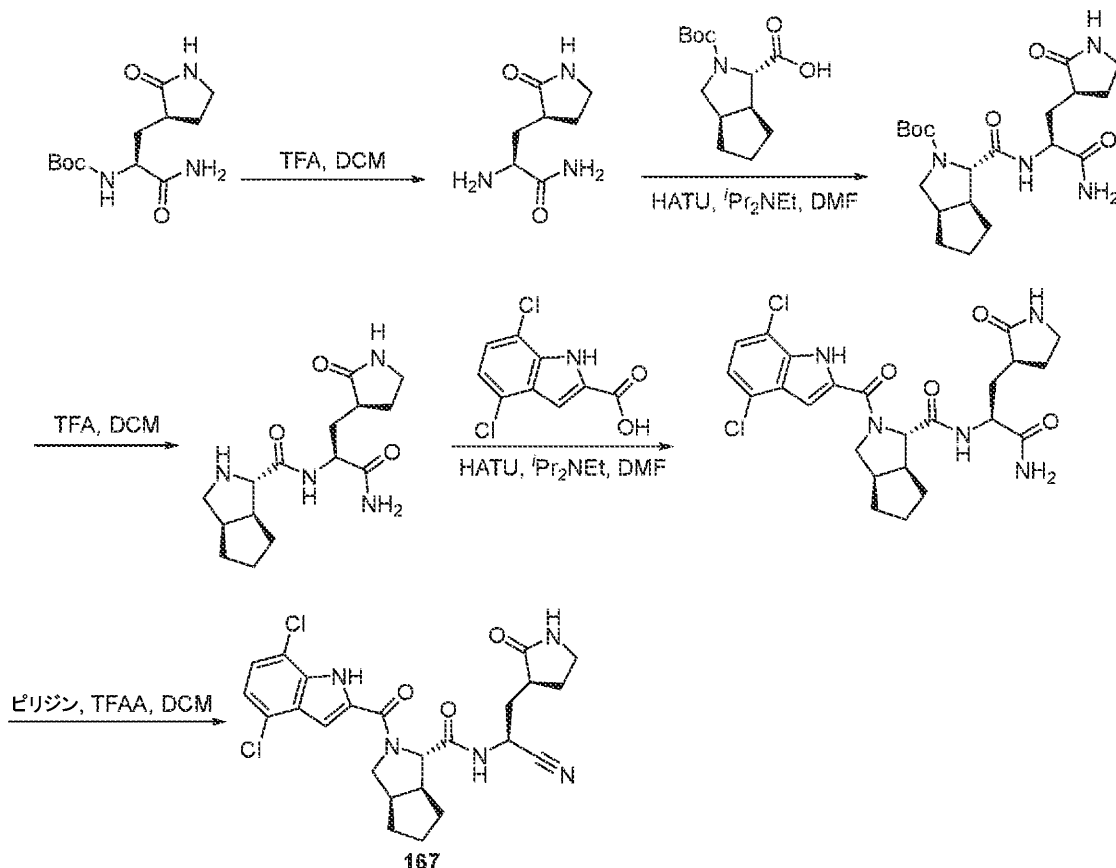
【1 2 4 2】

（実施例 1 6 8）

化合物 1 6 7

【1 2 4 3】

【化 2 8 6】



20

30

40

【1 2 4 4】

tert-ブチル N-[(1S)-1-カルバモイル-2-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]エチル]カルバメート（2.00 g、7.37 mmol、1.0 当量）の DCM（18 mL）中混合物に、トリフルオロ酢酸（6 mL）を加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、(2S)-2-アミノ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパンアミド（1.30 g、粗）を褐色油状物として得た。LC-MS（ESI， m/z ）：172 [M+H]⁺。

50

【1245】

(2S)-2-アミノ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパンアミド (1.30 g、7.59 mmol、1.0当量)、(1S, 3aR, 6aS)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボン酸 (2.13 g、8.35 mmol、1.1当量) 及び o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (3.75 g、9.87 mmol、1.3当量) の DMF (10 mL) 中混合物に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (5.89 g、45.6 mmol、6.0当量) を 0℃ で加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。この混合物を、CH₃CN:水 (0.05% TFA) を用いる C18 カラムによって精製し、画分を減圧下で濃縮して、tert-ブチル (1S, 3aR, 6aS)-1-{[(1S)-1-カルバモイル-2-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]エチル]カルバモイル}-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキシレート (1.97 g、61%) を黄色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 409 [M+H]⁺。

10

【1246】

tert-ブチル (1S, 3aR, 6aS)-1-{[(1S)-1-カルバモイル-2-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]エチル]カルバモイル}-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキシレート (160 mg、0.392 mmol、1.0当量) の DCM (3 mL) 中混合物に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、(2S)-2-[(1S, 3aR, 6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-イルホルムアミド]-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパンアミド (120 mg、粗) を黄色油状物として得た。LC-MS (ESI, m/z): 309 [M+H]⁺。

20

【1247】

(2S)-2-[(1S, 3aR, 6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-イルホルムアミド]-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパンアミド (120 mg、0.392 mmol、1.0当量)、4,7-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 (90.0 mg、0.392 mmol、1.0当量) 及び o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (194 mg、0.510 mmol、1.3当量) の DMF (3 mL) 中混合物に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (203 mg、1.57 mmol、4.0当量) を 0℃ で加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。この混合物を、CH₃CN:水 (0.05% TFA) を用いる C18 カラムによって精製し、画分を減圧下で濃縮して、(2S)-2-{[(1S, 3aR, 6aS)-2-(4,7-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-イル]ホルムアミド}-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパンアミド (110 mg、52%) を淡黄色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z): 520 [M+H]⁺。

30

40

【1248】

(2S)-2-{[(1S, 3aR, 6aS)-2-(4,7-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-イル]ホルムアミド}-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパンアミド (100 mg、0.192 mmol、1.0当量) の DCM (2 mL) 中混合物に、ピリジン (53.0 mg、0.672 mmol、3.5当量) 及びトリフルオロ酢酸無水物 (57.0 mg、0.269 mmol、1.4当量) を加えた。混合物を 2 時間室温で攪拌し、反応物を水 (4 mL) でクエンチした。混合物を DCM (3×3 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (2×4 mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: X

50

Select CSH Prep C18 OBDカラム、19×250mm、5μm；移動相A：水（0.1%FA）、移動相B：ACN；流量：25mL／分；勾配：10分で42%B～57%B、57%B；波長：254nm；RT：8.6分）によって精製し、（1S, 3aR, 6aS）-N-〔（1S）-1-シアノ-2-〔（3S）-2-オキソピロリジン-3-イル〕エチル〕-2-（4, 7-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボニル）-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ〔c〕ピロール-1-カルボキサミド（18.0mg、18%）を白色固体として得た。¹H NMR（400MHz, 80℃, DMSO-d₆）δ 11.40-11.90（m, 1H）, 8.79（br, 1H）, 7.43（s, 1H）, 7.20-7.35（m, 1H）, 7.10-7.19（m, 1H）, 6.94（br, 1H）, 4.80-5.08（m, 1H）, 4.30-4.55（m, 1H）, 3.80-4.20（m, 1H）, 3.50-3.79（m, 1H）, 3.08-3.22（m, 2H）, 2.70-2.90（m, 1H）, 2.50-2.69（m, 1H）, 2.22-2.45（m, 1H）, 1.40-2.20（m, 10H）。LC-MS（ESI, m/z）：502 [M+H]⁺。

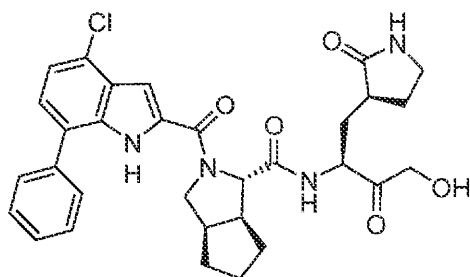
【1249】

（実施例169）

化合物168

【1250】

【化287】



【1251】

（1S, 3aR, 6aS）-N-〔（2S）-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-〔（3S）-2-オキソピロリジン-3-イル〕ブタン-2-イル〕-オクタヒドロシクロペンタ〔c〕ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩（102mg、0.283mmol、1.0当量）のDMF（1mL）中溶液に、4-クロロ-7-フェニル-1H-インドール-2-カルボン酸（84.7mg、0.311mmol、1.1当量）、o-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（141mg、0.369mmol、1.3当量）及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（184mg、1.42mmol、5.0当量）を0℃で加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、反応物を水（5mL）でクエンチした。混合物をEA（3×15mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し（2×20mL）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLC（カラム：XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、19×150mm、5μm；移動相A：水（0.05%FA）、移動相B：ACN；流量：25mL／分；勾配：10分で38%B～50%B、50%B；波長：254nm；RT1（分）：9.47）によって精製し、（1S, 3aR, 6aS）-2-（4-クロロ-7-フェニル-1H-インドール-2-カルボニル）-N-〔（2S）-4-ヒドロキシ-3-オキソ-1-〔（3S）-2-オキソピロリジン-3-イル〕ブタン-2-イル〕-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ〔c〕ピロール-1-カルボキサミド（43.3mg、26%）を白色固体として得た。LCMS（ESI, m/z）：577 [M+H]⁺。

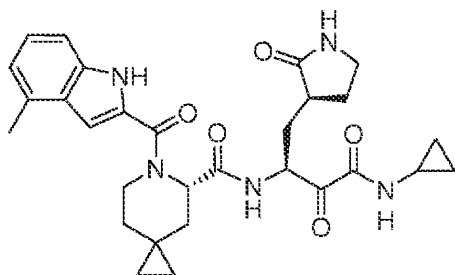
【1252】

（実施例170）

化合物 169

【1253】

【化288】



10

【1254】

化合物 169 は、4-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸を 1H-インドール-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物 140 に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z): 534 $[M+H]^+$ 。

【1255】

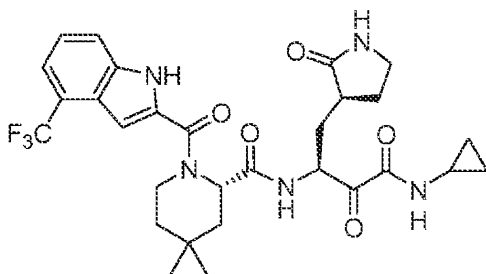
(実施例 171)

化合物 170

【1256】

【化289】

20



【1257】

化合物 170 は、4-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-2-カルボン酸を 1H-インドール-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物 140 に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z): 588 $[M+H]^+$ 。

30

【1258】

4-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-2-カルボン酸: メチル 4-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-2-カルボキシレート (200 mg、0.822 mmol、1.0 当量) の MeOH (1.6 mL) 及び H₂O (1.6 mL) 中溶液に、10% KOH 水溶液 (3.2 mL) を加えた。混合物が透明に変わるまで、混合物を 50°C で加熱した。0°C に冷却した後、混合物を冷水 (5 mL) で希釈し、1N HCl を用いて酸性化した。固体を濾過し、冷水で洗浄して、高真空下で乾燥させ、4-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-2-カルボン酸 (170 mg、90%) を灰白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 228 $[M-H]^-$ 。

40

【1259】

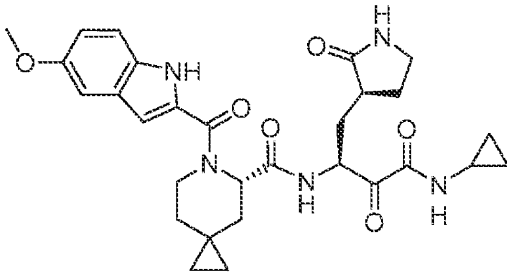
(実施例 172)

化合物 171

【1260】

50

【化 2 9 0】



【1 2 6 1】

化合物 1 7 1 は、5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸を 1H-インドール-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物 1 4 0 に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z) : 550 $[M+H]^+$ 。

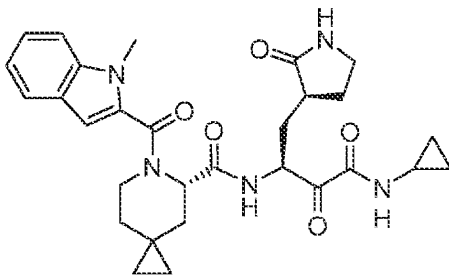
【1 2 6 2】

(実施例 1 7 3)

化合物 1 7 2

【1 2 6 3】

【化 2 9 1】



【1 2 6 4】

化合物 1 7 2 は、1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸を 1H-インドール-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物 1 4 0 に関する記載と同様に調製した。 ^1H NMR (500 MHz, 362 K, DMSO- d_6) δ 8.33~8.36 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.05~5.11 (m, 1H), 4.96 (brs, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.42 (t, 1H), 3.13~3.24 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.19~2.38 (m, 2H), 2.13 (dd, 1H), 1.83~2.00 (m, 2H), 1.62~1.80 (m, 3H), 0.98 (d, 1H), 0.59~0.72 (m, 4H), 0.54 (m, 1H), 0.24~0.36 (m, 3H)。LCMS (ESI, m/z) : 534 $[M+H]^+$ 。

【1 2 6 5】

(実施例 1 7 4)

化合物 1 7 3

【1 2 6 6】

10

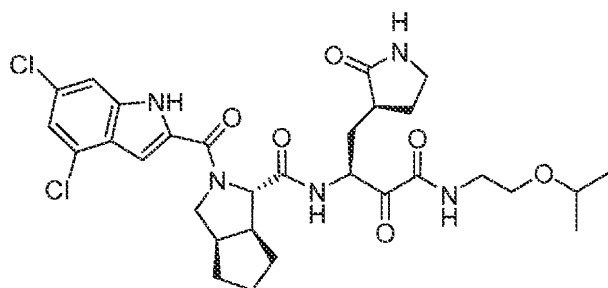
20

30

40

50

【化 2 9 2】



10

【1 2 6 7】

化合物 1 7 3 は、2-イソプロポキシエタン-1-アミンを2-イソブトキシエタン-1-アミンの代わりに用いて、化合物 1 4 9 に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z) : 634 [M+H]⁺。

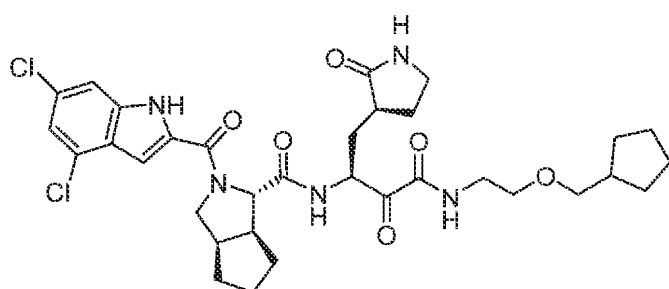
【1 2 6 8】

(実施例 1 7 5)

化合物 1 7 4

【1 2 6 9】

【化 2 9 3】



20

【1 2 7 0】

化合物 1 7 4 は、2-(シクロペンチルメトキシ)エタン-1-アミンを2-イソブトキシエタン-1-アミンの代わりに用いて、化合物 1 4 9 に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z) : 674 [M+H]⁺。

30

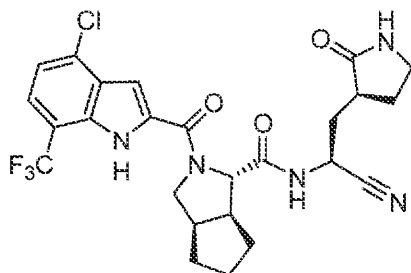
【1 2 7 1】

(実施例 1 7 6)

化合物 1 7 5

【1 2 7 2】

【化 2 9 4】



40

【1 2 7 3】

化合物 1 7 5 は、4-クロロ-7-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-2-カルボン酸を4, 7-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物 1 6 7 に関する記載と同様に調製した。LC-MS (ESI, m/z) : 536 [M+H]⁺。

50

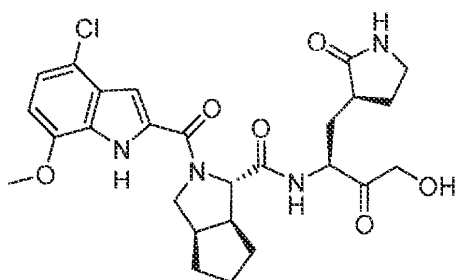
【1274】

(実施例177)

化合物176

【1275】

【化295】



10

【1276】

化合物176は、2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドの代わりに2-クロロ-5-メトキシベンズアルデヒドから開始して、化合物163に関する記載と同様に調製した。 ^1H NMR (400 MHz, 80°C, DMSO- d_6) δ 11.26 (br, 1H), 8.38 (br, 1H), 7.34 (br, 1H), 6.94–7.02 (m, 1H), 6.63–6.86 (m, 2H), 4.75 (br, 1H), 4.31–4.61 (m, 2H), 3.92–4.25 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.57–3.68 (m, 1H), 3.06–3.16 (m, 2H), 2.53–2.81 (m, 2H), 1.18–2.41 (m, 11H)。LCMS (ESI, m/z): 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【1277】

(実施例178)

化合物177

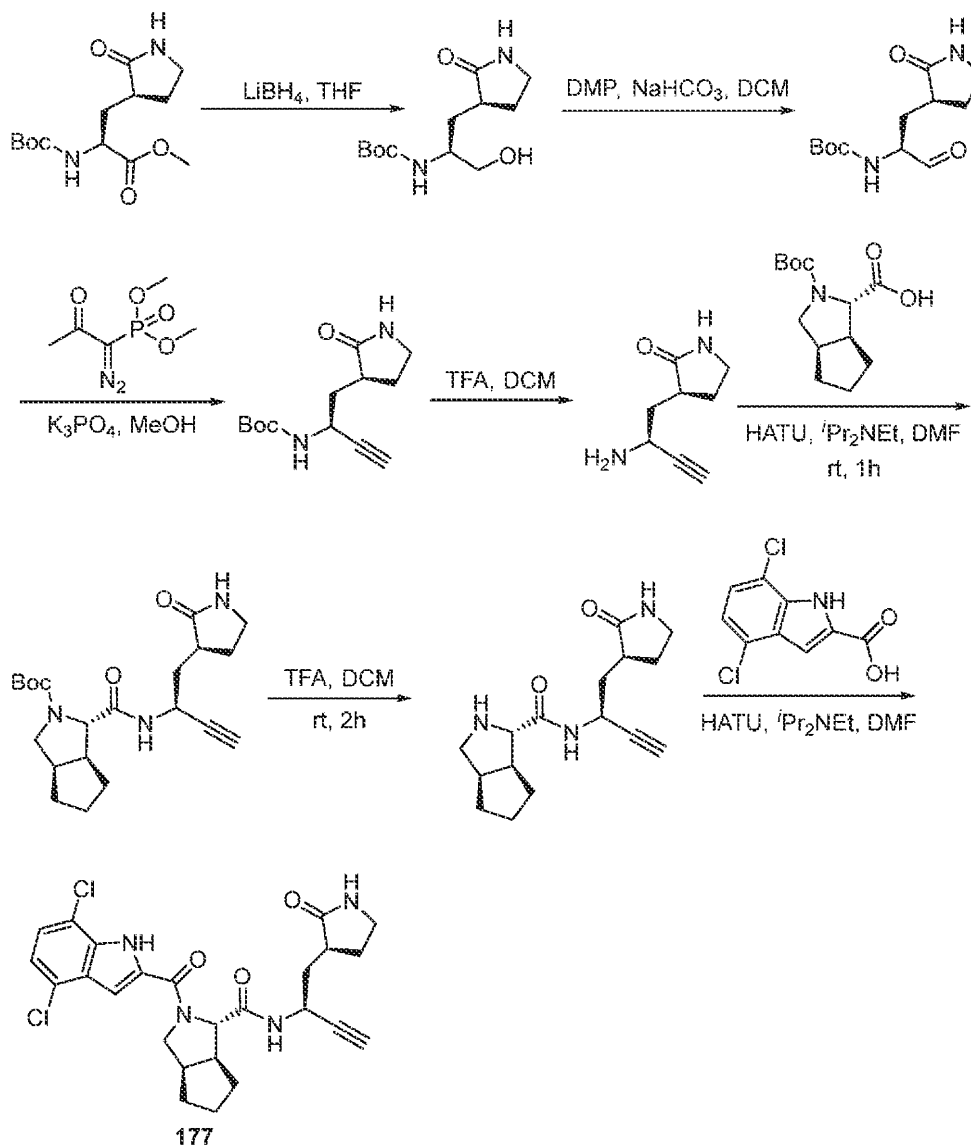
【1278】

30

40

50

【化 2 9 6】



【1 2 7 9】

メチル(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパノエート(1.00g、3.49mmol、1.0当量)のTHF(10mL)中攪拌混合物に、水素化ホウ素リチウム(8.7mL、17.4mmol、5.0V、テトラヒドロフラン中2M)を0℃で滴下して加えた。混合物を2時間室温で攪拌し、反応物を水(100mL)でクエンチした。混合物をクロロホルム：イソプロピルアルコール(3：1、3×100mL)によって抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×100mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン(20mL)で希釈し、100～200のシリカゲルメッシュ(3g)を用いてスラリーを作製した。ジクロロメタンを除去した後に、スラリーをカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ(カラムサイズ5×24cm、カラム体積：300mL、シリカゲルサイズ(100～200メッシュ)量：120g)によって精製し、メタノール：ジクロロメタン(分けて0%～15%)を溶離液として用いた。回収した画分：12%～13%メタノール：ジクロロメタン画分を純粋な画分として選択し、これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、tert-ブチルN-[(2S)-1-ヒドロキシ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]カルバメート(750mg、74%)を白色固体として得た。LC-MS(ESI, m/z)：159[M-100+H]⁺。

【1280】

tert-ブチルN-[(2S)-1-ヒドロキシ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]カルバメート(650mg、2.51mmol、1.0当量)のDCM(7mL)中攪拌混合物に、Dess-Martinペルヨージナン(1.07g、2.51mmol、1.0当量)、及び重炭酸ナトリウム(211mg、2.51mmol、1.0当量)を室温に加えた。混合物を2時間室温で攪拌し、反応物を水(100mL)でクエンチした。混合物をクロロホルム：イソプロピルアルコール(5：1、3×100mL)によって抽出した。有機層を合わせ、ブライン(2×100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチルN-[(2S)-1-オキソ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]カルバメート(600mg、粗)を白色半固体として得た。LC-MS(ESI, m/z)：257 [M+H]⁺。

10

【1281】

tert-ブチルN-[(2S)-1-オキソ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]カルバメート(600mg、2.34mmol、1.0当量)及びリン酸カリウム(993mg、4.68mmol、2.0当量)のMeOH(10mL)中攪拌混合物に、ジメチル(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホネート(899mg、4.68mmol、2.0当量)を、室温、窒素下で滴下して加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、反応物を、水(50mL)でクエンチした。混合物をEA(3×100mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×100mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン(20mL)で希釈し、100～200のシリカゲルメッシュ(4g)を用いてスラリーを作製した。ジクロロメタンを除去した後に、スラリーをカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ(カラムサイズ5×24cm、カラム体積：300mL、シリカゲルサイズ(100～200メッシュ)量：120g)によって精製し、EA：PE(30分かけて0%～100%)を溶離液として用いた。回収した画分：90%～100% EA：PE画分を、純粋な画分として選択し、これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、tert-ブチルN-[(2S)-1-オキソ-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパン-2-イル]カルバメート(700mg、粗)を淡褐色油状物として得た。LC-MS(ESI, m/z)：253 [M+H]⁺。

20

30

【1282】

tert-ブチルN-[(2S)-1-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ブター-3-イン-2-イル]カルバメート(700mg、2.77mmol、1.0当量)のDCM(6mL)中攪拌混合物に、トリフルオロ酢酸(2mL)を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、(3S)-3-[(2S)-2-アミノブター-3-イン-1-イル]ピロリジン-2-オン(700mg、粗)を淡褐色油状物として得た。LC-MS(ESI, m/z)：153 [M+H]⁺。

【1283】

(3S)-3-[(2S)-2-アミノブター-3-イン-1-イル]ピロリジン-2-オン(530mg、3.48mmol、1.0当量)及び(1S, 3aR, 6aS)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボン酸(978mg、3.83mmol、1.1当量)のDMF(2mL)中攪拌混合物に、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(1.59g、4.17mmol、1.2当量)及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(2.70g、20.8mmol、6.0当量)を加えた。混合物を1時間室温で攪拌し、反応物を水(50mL)でクエンチした。混合物をEA(3×100mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し(2×100mL)、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン(20mL)で希釈し、100～200のシリカゲルメッシュ(2g)を用いてスラリーを作製した。ジクロロメタ

40

50

ンを除去した後に、スラリーをカラムに乗せた。試料をカラムクロマトグラフィ（カラムサイズ5×24cm、カラム体積：300mL、シリカゲルサイズ（100～200メッシュ）量：120g）によって精製し、EA：PE（30分かけて0%～100%）を溶離液として用いた。回収した画分：96%～100% EA：PE画分を、純粋な画分として選択し、これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル（1S, 3aR, 6aS）-1- { [(2S) -1- [(3S) -2-オキソピロリジン-3-イル] ブター-3-イン-2-イル] カルバモイル} -ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキシレート（500mg、粗）を淡黄色油状物として得た。LC-MS（ESI, m/z）：390 [M+H]⁺。

【1284】

tert-ブチル（1S, 3aR, 6aS）-1- { [(2S) -1- [(3S) -2-オキソピロリジン-3-イル] ブター-3-イン-2-イル] カルバモイル} -ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキシレート（160mg、0.411mmol、1.0当量）のDCM（6mL）中攪拌混合物に、トリフルオロ酢酸（2mL）を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、（1S, 3aR, 6aS）-N- [(2S) -1- [(3S) -2-オキソピロリジン-3-イル] ブター-3-イン-2-イル] -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド（130mg、粗）を淡褐色油状物として得た。LC-MS（ESI, m/z）：290 [M+H]⁺。

【1285】

（1S, 3aR, 6aS）-N- [(2S) -1- [(3S) -2-オキソピロリジン-3-イル] ブター-3-イン-2-イル] -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド（103mg、0.359mmol、1.1当量）、4,7-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸（75.0mg、0.326mmol、1.0当量）及びo-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（148mg、0.391mmol、1.2当量）のDMF（2mL）中攪拌混合物に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（252mg、1.95mmol、6.0当量）を加えた。混合物を2時間室温で攪拌し、反応物を水（10mL）でクエンチした。混合物をEA（3×10mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し（2×10mL）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、以下の条件で、分取HPLC（カラム：XBridge Prep Phenyl OBDカラム、19×150mm、5μm；移動相A：水（0.05%FA）、移動相B：ACN；流量：25mL/分；勾配：10分で35%B～45%B、45%B；波長：254nm；RT1（分）：9）によって精製し、（1S, 3aR, 6aS）-2-（4,7-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボニル）-N- [(2S) -1- [(3S) -2-オキソピロリジン-3-イル] ブター-3-イン-2-イル] -ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-1-カルボキサミド（5.6mg、3%）を白色固体として得た。¹H NMR（400MHz, 80°C, DMSO-d₆）δ 10.85-12.55 (br, 1H), 8.20-8.70 (br, 1H), 7.20-7.40 (m, 2H), 7.00-7.20 (m, 1H), 6.60-7.00 (m, 1H), 4.32-4.82 (m, 2H), 3.66-4.22 (m, 2H), 3.00-3.05 (m, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.53-2.67 (m, 1H), 1.35-2.39 (m, 12H)。LC-MS（ESI, m/z）：501 [M+H]⁺。

【1286】

（実施例179）

化合物178

【1287】

10

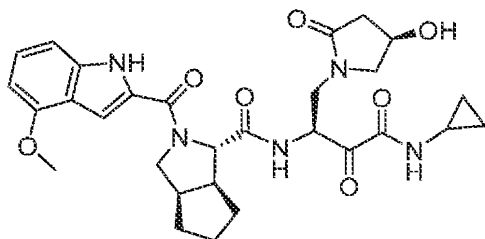
20

30

40

50

【化297】



【1288】

化合物178は、(R)-4-(ベンジルオキシ)ジヒドロフラン-2(3H)-オンを(S)-3-(ベンジルオキシ)ジヒドロフラン-2(3H)-オンの代わりに用いて、化合物115に関する記載と同様に調製した。LCMS(ESI, m/z): 566 [M+H]⁺。

【1289】

(R)-4-(ベンジルオキシ)ジヒドロフラン-2(3H)-オン: L-カルニチン(25g、155mmol、1.0当量)のDMF(250mL)中溶液を、150℃で16時間加熱した。この混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、PE中EA(70~100%)の勾配を用いるシリカゲル(80gカラム)でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、(R)-4-ヒドロキシジヒドロフラン-2(3H)-オン(11.2g、71%)を褐色液体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 5.43(d, 1H), 4.41-4.44(m, 1H), 4.30-4.33(m, 1H), 4.08(d, 1H), 2.77(dd, 1H), 2.22(d, 1H)。

【1290】

0℃に冷却した、(R)-4-ヒドロキシジヒドロフラン-2(3H)-オン(10.0g、98.0mmol、1.0当量)及びベンジル2,2,2-トリクロロアセトイミデート(27.5mmol、147mmol、1.2当量)のシクロヘキサン(80mL)及びDCM(20mL)中溶液に、TMSOTf(3.4mL、19.6mmol、0.2当量)を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した後、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、PE中EA(10~30%)の勾配を用いるシリカゲル(80gカラム)でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、(R)-4-(ベンジルオキシ)ジヒドロフラン-2(3H)-オン(12.6g、69%)を灰白色固体として得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.38(m, 2H), 7.30-7.33(m, 3H), 4.54(dd, 2H), 4.35-4.40(m, 3H), 2.61-2.71(m, 2H)。

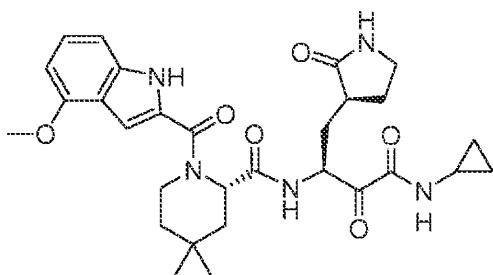
【1291】

(実施例180)

化合物179

【1292】

【化298】



【1293】

化合物179を、4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸を1H-インドール

ル-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物140に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z): 548 $[M-H]^-$ 。

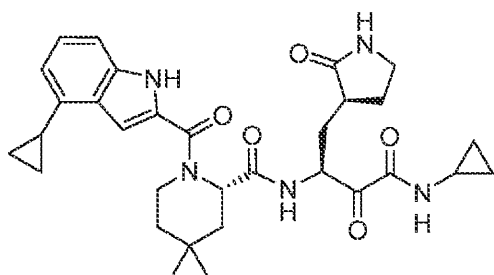
【1294】

(実施例181)

化合物180

【1295】

【化299】



10

【1296】

化合物180は、4-シクロプロピル-1H-インドール-2-カルボン酸を1H-インドール-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物140に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z): 560 $[M+H]^+$ 。

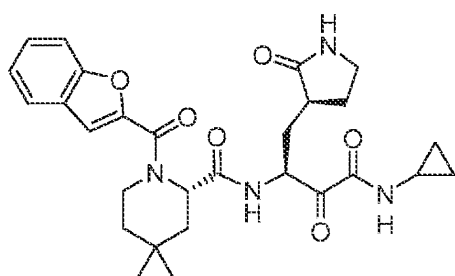
【1297】

(実施例182)

化合物181

【1298】

【化300】



30

【1299】

化合物181は、ベンゾフラン-2-カルボン酸を1H-インドール-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物140に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z): 521 $[M+H]^+$ 。

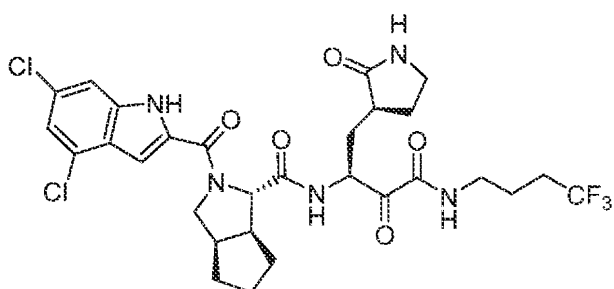
【1300】

(実施例183)

化合物182

【1301】

【化301】



40

50

【1302】

化合物182は、4,4,4-トリフルオロブタン-1-アミンを2-イソブトキシエタン-1-アミンの代わりに用いて、化合物149に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z) : 658 [M+H]⁺。

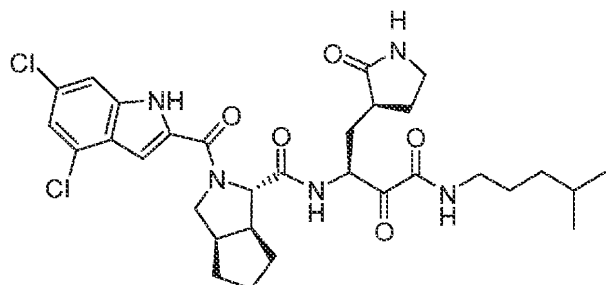
【1303】

(実施例184)

化合物183

【1304】

【化302】



10

【1305】

化合物183は、4-メチルペンタン-1-アミンを2-イソブトキシエタン-1-アミンの代わりに用いて、化合物149に関する記載と同様に調製した。LCMS (ESI, m/z) : 632 [M+H]⁺。

20

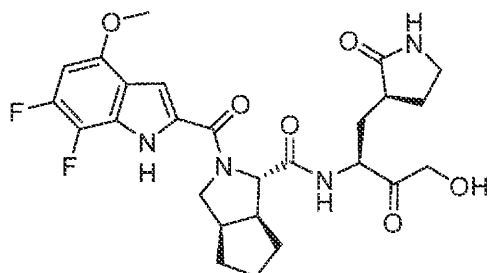
【1306】

(実施例183)

化合物184

【1307】

【化303】



30

【1308】

ナトリウムメトキシド (4.18 g、23.2 mmol、4.0当量、MeOH中30%) のMeOH (5 mL) 中溶液に、4,5-ジフルオロ-2-メトキシベンズアルデヒド (1.00 g、5.81 mmol、1.0当量) 及びエチル2-アジドアセテート (3.00 g、23.2 mmol、4.0当量) のMeOH (5 mL) 中混合物を、-10℃で滴下して加えた。混合物を4時間-10℃で攪拌し、反応物を水 (10 mL) でクエンチした。混合物をEtOAc (3×20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、EtOAc : PE (1 : 99) を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、メチル (2Z) -2-アジド-3-(4,5-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) プロパー-2-エノート (900 mg、57%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12-8.24 (m, 1H), 7.20-7.32 (m, 1H), 7.06-7.13 (m, 1H), 3.82-3.88 (m, 6H)。

40

【1309】

メチル (2Z) -2-アジド-3-(4,5-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) プ

50

ロパー２－エノエート（９００mg、３．３４mmol、１．０当量）のキシレン（１０mL）中溶液を、１２０℃で２時間撹拌した後、減圧下で濃縮して、メチル６，７－ジフルオロ－４－メトキシ－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート（７００mg、粗）を得た。

【１３１０】

メチル６，７－ジフルオロ－４－メトキシ－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート（３００mg、１．２４mmol、１．０当量）のTHF（３mL）中溶液に、水素化リチウム（１１９mg、４．９８mmol、４．０当量、水２mL中）を室温に加えた。混合物を６０℃で２時間撹拌した後、塩酸（１M）でpH＝５に酸性化した。混合物をEtOAc（３×１０mL）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、６，７－ジフルオロ－４－メトキシ－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸（２７０mg、粗）を得た。LCMS（ESI，m/z）：２２６ [M－H][－]。

【１３１１】

（１S，３aR，６aS）－N－〔（２S）－４－ヒドロキシ－３－オキソ－１－〔（３S）－２－オキソピロリジン－３－イル〕ブタン－２－イル〕－オクタヒドロシクロペンタ〔c〕ピロール－１－カルボキサミド塩酸塩（１０２mg、０．２８３mmol、１．０当量）のDMF（１mL）中溶液に、０℃で撹拌した、６，７－ジフルオロ－４－メトキシ－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸（７７．３mg、０．３４０mmol、１．２当量）、o－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－N，N，N’，N’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（１４１mg、０．３６９mmol、１．３当量）及びN－エチル－N－イソプロピルプロパン－２－アミン（１８４mg、１．４２mmol、５．０当量）を加えた。混合物を１時間室温で撹拌し、反応物を水（５mL）でクエンチした。混合物をEA（３×１５mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し（２×２０mL）、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLC（カラム：XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、１９×２５０mm、５μm；移動相A：水（０．０５％FA）、移動相B：ACN；流量：２５mL／分；勾配：１０分で３０％B～４０％B、４０％B；波長：２５４nm；RT１（分）：８．６８）によって精製し、（１S，３aR，６aS）－２－（６，７－ジフルオロ－４－メトキシ－１Ｈ－インドール－２－カルボニル）－N－〔（２S）－４－ヒドロキシ－３－オキソ－１－〔（３S）－２－オキソピロリジン－３－イル〕ブタン－２－イル〕－ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ〔c〕ピロール－１－カルボキサミド（９．６mg、６％）を白色固体として得た。¹H NMR（４００MHz，DMSO－d₆）δ １１．８７（br，１H），８．３９（br，１H），７．３２（s，１H），６．８９（s，１H），６．４５－６．５７（m，１H），４．２８－５．０５（m，３H），４．０７－４．２７（m，２H），３．７３－４．０６（m，４H），３．５２－３．７１（m，１H），３．１４－３．３６（m，２H），２．５２－２．８２（m，２H），１．４０－２．４０（m，１１H）。LCMS（ESI，m/z）：５３３ [M+H]⁺。

【１３１２】

（実施例１８４）

化合物１８５

【１３１３】

10

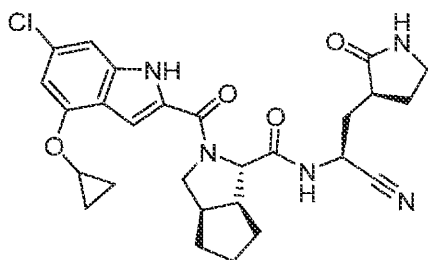
20

30

40

50

【化304】



【1314】

(2S)-2-[(1S, 3aR, 6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-1-イルホルムアミド]-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパンアミド (135mg、0.438mmol、1.0当量) のDMF (1.5mL) 中溶液に、0℃で撹拌した、6-クロロ-4-シクロプロポキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (121mg、0.482mmol、1.1当量)、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロスフェート (217mg、0.569mmol、1.3当量) 及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (283mg、2.19mmol、5.0当量) を加えた。混合物を室温で2時間撹拌した。この混合物を、CH₃CN:水 (0.05% FA) を用いるC18カラムによって精製し、画分を減圧下で濃縮して、(2S)-2-{[(1S, 3aR, 6aS)-2-(6-クロロ-4-シクロプロポキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-イル]ホルムアミド}-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパンアミド (150mg、63%) を白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 542 [M+H]⁺。

【1315】

(2S)-2-{[(1S, 3aR, 6aS)-2-(6-クロロ-4-シクロプロポキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-イル]ホルムアミド}-3-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]プロパンアミド (150mg、0.277mmol、1.0当量) のDMF (2mL) 中溶液に、ピリジン (76.6mg、0.970mmol、3.5当量) 及びトリフルオロ酢酸無水物 (116mg、0.554mmol、2.0当量) を加えた。混合物を2時間室温で撹拌し、反応物を水 (5mL) でクエンチした。混合物をEtOAc (3×15mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLC (カラム: XBridge Prep Phenyl OBDカラム、19×150mm、5µm; 移動相A: 水 (0.05% FA)、移動相B: ACN; 流量: 25mL/分; 勾配: 10分で40%B~50%B、50%B; 波長: 254nm; RT1 (分): 9) によって精製し、(1S, 3aR, 6aS)-2-(6-クロロ-4-シクロプロポキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-[(1S)-1-シアノ-2-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]エチル]-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-1-カルボキサミド (63.6mg、43%) を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, 80℃, DMSO-d₆) δ 11.46 (s, 1H), 8.76 (br, 1H), 7.34-7.51 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.70-6.90 (m, 2H), 4.81-4.96 (m, 1H), 4.45 (br, 1H), 3.88-4.17 (m, 2H), 3.59-3.73 (m, 1H), 3.05-3.18 (m, 2H), 2.77 (br, 1H), 2.56 (br, 1H), 1.42-2.41 (m, 11H), 0.69-0.87 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 524 [M+H]⁺。

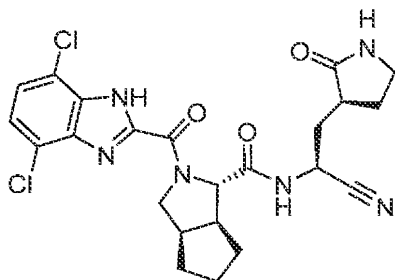
【1316】

(実施例185)

化合物 186

【1317】

【化305】



10

【1318】

化合物186は、4,7-ジクロロ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-カルボン酸を6-クロロ-4-シクロプロポキシ-1H-インドール-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物185に関する記載と同様に調製した。 ^1H NMR (400 MHz, 80°C, DMSO- d_6) δ 13.30–14.40 (m, 1H), 8.60–9.35 (m, 1H), 7.10–7.60 (m, 3H), 4.05–5.50 (m, 3H), 3.48–3.90 (m, 1H), 3.10–3.35 (m, 2H), 2.50–2.90 (m, 2H), 1.35–2.45 (m, 11H)。LC-MS (ESI, m/z): 503 [M+H] $^+$ 。

20

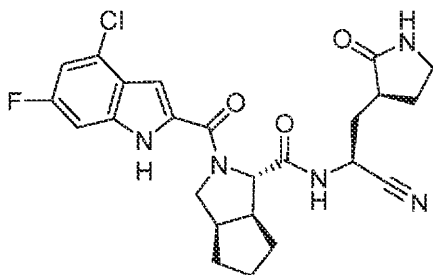
【1319】

(実施例186)

化合物 187

【1320】

【化306】



30

【1321】

化合物187は、4-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸を6-クロロ-4-シクロプロポキシ-1H-インドール-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物185に関する記載と同様に調製した。 ^1H NMR (400 MHz, 80°C, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1H), 8.79 (br, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.11–7.19 (m, 1H), 7.01–7.09 (m, 1H), 6.65–7.00 (m, 1H), 4.78–5.08 (m, 1H), 3.90–4.75 (m, 2H), 3.60–3.85 (m, 1H), 3.10–3.35 (m, 2H), 2.52–2.90 (m, 2H), 2.25–2.42 (m, 1H), 1.40–2.23 (m, 10H)。LC-MS (ESI, m/z): 486 [M+H] $^+$ 。

40

【1322】

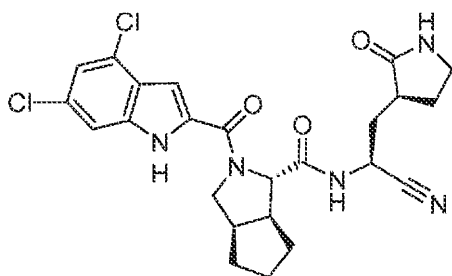
(実施例187)

化合物 188

【1323】

50

【化 3 0 7】



【1 3 2 4】

化合物 188 は、4, 6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸を 6-クロロ-4-シクロプロポキシ-1H-インドール-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物 185 に関する記載と同様に調製した。¹H NMR (400 MHz, 80°C, DMSO-d₆) δ 11.82 (s, 1H), 8.80 (br, 1H), 7.35-7.51 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.72-7.00 (m, 1H), 4.81-4.96 (m, 1H), 4.47 (br, 1H), 4.14 (br, 1H), 3.63-3.80 (m, 1H), 3.06-3.21 (m, 2H), 2.79 (br, 1H), 2.58 (br, 1H), 1.43-2.42 (m, 11H)。LCMS (ESI, m/z): 502 [M+H]⁺。

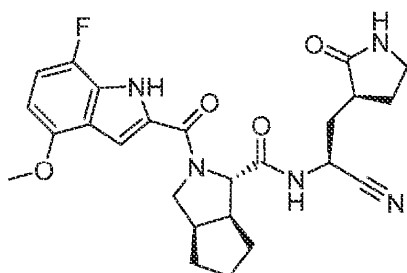
【1 3 2 5】

(実施例 188)

化合物 189

【1 3 2 6】

【化 3 0 8】



【1 3 2 7】

化合物 189 は、7-フルオロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸を 6-クロロ-4-シクロプロポキシ-1H-インドール-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物 185 に関する記載と同様に調製した。¹H NMR (400 MHz, 80°C, DMSO-d₆) δ 11.67 (s, 1H), 8.78 (br, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.70-7.10 (m, 2H), 6.30-6.55 (m, 1H), 4.80-5.05 (m, 1H), 4.30-4.65 (m, 1H), 3.95-4.20 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.55-3.75 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 2H), 2.52-2.88 (m, 2H), 2.20-2.45 (m, 1H), 1.40-2.19 (m, 10H)。LC-MS (ESI, m/z): 482 [M+H]⁺。

【1 3 2 8】

(実施例 189)

化合物 190

【1 3 2 9】

10

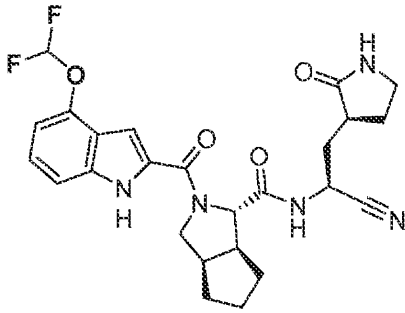
20

30

40

50

【化 3 0 9】



10

【1 3 3 0】

化合物 190 は、4-(ジフルオロメトキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸を 6-クロロ-4-シクロプロポキシ-1H-インドール-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物 185 に関する記載と同様に調製した。 ^1H NMR (400 MHz, 80°C, DMSO- d_6) δ 11.60 (s, 1H), 8.74–8.96 (m, 1H), 7.37–7.48 (m, 1H), 7.29–7.33 (m, 1H), 7.02–7.20 (m, 2H), 6.87 (br, 1H), 6.77–6.80 (m, 1H), 4.84–4.94 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.08 (br, 1H), 3.68–3.77 (m, 1H), 3.05–3.20 (m, 2H), 2.71–2.86 (m, 1H), 2.52–2.63 (m, 1H), 1.45–2.39 (m, 11H)。LC-MS (ESI, m/z): 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

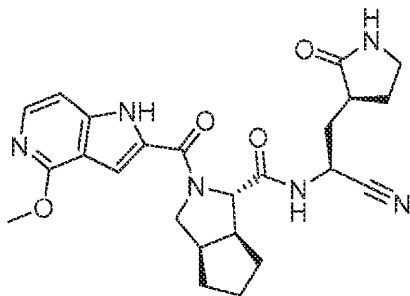
【1 3 3 1】

(実施例 190)

化合物 191

【1 3 3 2】

【化 3 1 0】



30

【1 3 3 3】

化合物 191 は、4-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸を 6-クロロ-4-シクロプロポキシ-1H-インドール-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物 185 に関する記載と同様に調製した。LC-MS (ESI, m/z): 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

40

【1 3 3 4】

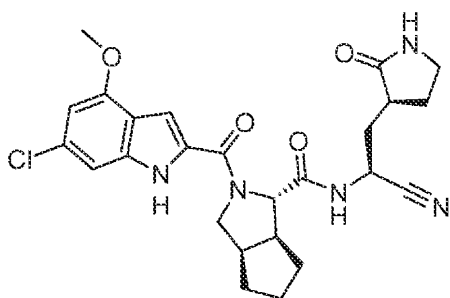
(実施例 191)

化合物 192

【1 3 3 5】

50

【化 3 1 1】



10

【1 3 3 6】

化合物 192 は、6-クロロ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸を 6-クロロ-4-シクロプロポキシ-1H-インドール-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物 185 に関する記載と同様に調製した。¹H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d₆) δ 11.46 (s, 1H), 8.79 (br, 1H), 7.40–7.48 (m, 1H), 7.04–7.06 (m, 1H), 6.85 (br, 1H), 6.49–6.52 (m, 1H), 4.83–4.93 (m, 1H), 4.26–4.61 (m, 1H), 3.94–4.16 (m, 1H), 3.82–3.91 (m, 3H), 3.65–3.74 (m, 1H), 3.06–3.20 (m, 2H), 2.68–2.84 (m, 1H), 2.50–2.61 (m, 1H), 1.45–2.39 (m, 11H)。LC-MS (ESI, m/z): 498 [M+H]⁺。

20

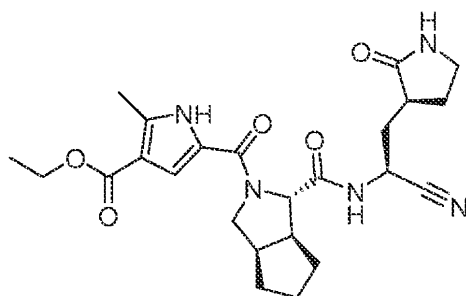
【1 3 3 7】

(実施例 192)

化合物 193

【1 3 3 8】

【化 3 1 2】



30

【1 3 3 9】

化合物 193 は、4-(エトキシカルボニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸を 6-クロロ-4-シクロプロポキシ-1H-インドール-2-カルボン酸の代わりに用いて、化合物 185 に関する記載と同様に調製した。¹H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d₆) δ 11.63 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.44–7.50 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.89–4.95 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.17–4.19 (m, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.58–3.60 (m, 1H), 3.12–3.17 (m, 2H), 2.65–2.85 (m, 1H), 2.45–2.60 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.31–2.47 (m, 1H), 2.08–2.15 (m, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.68–1.85 (m, 4H), 1.48–1.58 (m, 3H), 1.26 (t, J = 7 Hz, 3H)。LC-MS (ESI, m/z): 470 [M+H]⁺。

40

【1 3 4 0】

50

【表 1 - 1】

実施例 193 LC-MS 法

化合物番号	Rt(分)	[M+H] ⁺ 又は[M-H] ⁻	LCMS法
1	1.343、1.395	[M+H] ⁺ =544	1
2	1.010、1.078	[M+H] ⁺ =570	3
3	1.138	[M+H] ⁺ =532	7
4	1.373、1.447	[M+H] ⁺ =570	7
5	1.419	[M+H] ⁺ =622	7
6	1.425	[M+H] ⁺ =636	7
7	1.459	[M+H] ⁺ =606	7
8	1.242	[M+H] ⁺ =556	7
9	2.609	[M+H] ⁺ =556	13
10	1.383	[M+H] ⁺ =602	7
11	1.313	[M+H] ⁺ =558	7
12	1.120	[M+H] ⁺ =560	7
13	1.029	[M+H] ⁺ =437	7
14a	1.032	[M+H] ⁺ =467	7
14b	1.130	[M+H] ⁺ =467	7
15	1.090	[M+H] ⁺ =451	7
16	1.332	[M+H] ⁺ =600	7
17	1.400	[M+H] ⁺ =584	7
18	1.282	[M+H] ⁺ =536	7
19	1.359	[M+H] ⁺ =598	7
20	1.635	[M+H] ⁺ =612	7
21	1.390	[M+H] ⁺ =570	7
22	0.946	[M+H] ⁺ =592	16
23	2.718	[M+H] ⁺ =592	13
24	1.015	[M+H] ⁺ =570	16
25	0.912	[M+H] ⁺ =544	16
26	1.000、1.0347	[M+H] ⁺ =572	16
27A	0.919	[M+H] ⁺ =587	18
27	1.233	[M+H] ⁺ =497	19
28	0.929	[M+H] ⁺ =558	16
29	0.742	[M+H] ⁺ =503	16
30	1.403&1.501	[M+H] ⁺ =556	20
31	0.719	[M+H] ⁺ =483	16
32	1.331	[M+H] ⁺ =533	21
33	0.944、0.999	[M+H] ⁺ =636	16
34	0.862、0.927	[M+H] ⁺ =588	16
35	0.854	[M+H] ⁺ =571	16
36	0.856	[M+H] ⁺ =601	16
37	0.649	[M+H] ⁺ =498	16
38	2.536、2.635	[M+H] ⁺ =586	13
39	0.831	[M+H] ⁺ =519	18
40	0.941	[M+H] ⁺ =570	16
41	0.782	[M+H] ⁺ =511	18
42	0.897	[M+H] ⁺ =497	23
43	4.568	[M+H] ⁺ =497	24
44	1.331	[M+H] ⁺ =511	26
45	1.299	[M+H] ⁺ =539	25
45A	1.575	[M+H] ⁺ =629	27
46	0.869、0.941	[M+H] ⁺ =546	23
47A	1.530	[M+H] ⁺ =623	27
47	0.719	[M+H] ⁺ =533	11
48	1.144	[M+H] ⁺ =572	23
49	2.578	[M+H] ⁺ =511	13
49A	0.938	[M+H] ⁺ =601	18
50	0.938	[M+H] ⁺ =600	29
51	0.833	[M+H] ⁺ =510	30

【1341】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

(上記表の続き)

化合物番号	Rt(分)	[M+H] ⁺ 又は[M-H] ⁻	LCMS法
52	1. 359、1. 498	[M+H] ⁺ =550	31
54	1. 344、1. 418	[M+H] ⁺ =533	31
55	0. 929、0. 983	[M+H] ⁺ =564	30
56	0. 818、0. 888	[M+H] ⁺ =510	30
57	0. 960、1. 014	[M+H] ⁺ =564	30
59_1	2. 466	[M+H] ⁺ =525	A
59_2	2. 499	[M+H] ⁺ =525	A
59A_1	2. 867	[M+H] ⁺ =615	A
59A_2	2. 900	[M+H] ⁺ =615	A
60	0. 935	[M+H] ⁺ =501	30
60A	0. 953	[M+H] ⁺ =591	29
61	0. 643	[M+H] ⁺ =576	29
62	2. 189、2. 308、2. 348	[M+H] ⁺ =511	28
63	1. 446	[M+H] ⁺ =535	26
64	0. 877	[M+H] ⁺ =551	29
65	0. 747	[M+H] ⁺ =515	29
66	1. 227	[M+H] ⁺ =492	34
66A	0. 883	[M+H] ⁺ =582	29
67	0. 531	[M+H] ⁺ =498	29
68	1. 386	[M+H] ⁺ =531	19
69_A	1. 306、1. 333	[M+H] ⁺ =537	35
69_B	1. 259、1. 285	[M+H] ⁺ =537	36
70_1	1. 311	[M+H] ⁺ =525	35
70_2	0. 821	[M+H] ⁺ =525	18
70A_1	1. 138	[M+H] ⁺ =615	37
70A_2	1. 004	[M+H] ⁺ =615	18
71	0. 790	[M+H] ⁺ =511	18
72	0. 743	[M+H] ⁺ =514	29
73_1	2. 413	[M+H] ⁺ =519	A
73_2	2. 502	[M+H] ⁺ =519	A
74	0. 911	[M+H] ⁺ =533	30
75	1. 116、1. 140	[M+H] ⁺ =584	30
76	0. 594	[M+H] ⁺ =484	30
77	0. 547	[M+H] ⁺ =498	29
78	1. 097	[M+H] ⁺ =468	38
79	0. 740	[M+H] ⁺ =493	11
80	1. 196	[M+H] ⁺ =473	40
81	0. 685	[M+H] ⁺ =527	29
82	0. 695	[M+H] ⁺ =557	29
83	0. 744	[M+H] ⁺ =471	29
84	1. 251	[M+H] ⁺ =521	31
85	0. 690	[M+H] ⁺ =503	29
86	0. 961	[M+H] ⁺ =459	31
87	1. 424	[M+H] ⁺ =533	42
88	0. 801	[M+H] ⁺ =531	41
89	0. 748	[M+H] ⁺ =531	11
90	0. 827	[M+H] ⁺ =519	41
91	0. 879	[M+H] ⁺ =535	41
92	0. 991	[M+H] ⁺ =583	30
93	0. 789	[M+H] ⁺ =498	30
94	0. 706	[M+H] ⁺ =498	29
95	1. 011	[M+H] ⁺ =578	30
96	2. 246	[M+H] ⁺ =539	B
97	2. 083	[M+H] ⁺ =572	B
98	2. 123	[M+H] ⁺ =548	B
99	2. 270	[M+H] ⁺ =609	B

【1 3 4 2】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

(上記表の続き)

化合物番号	Rt(分)	[M+H] ⁺ 又は[M-H] ⁻	LCMS法
100	2. 103	[M+H] ⁺ =568	B
101	2. 291	[M+H] ⁺ =644	B
102	2. 250	[M+H] ⁺ =572	B
103	2. 084	[M+H] ⁺ =580	B
104	2. 209	[M+H] ⁺ =594	B
105	2. 174	[M+H] ⁺ =580	B
106	2. 111	[M+H] ⁺ =519	B
107	2. 016	[M+H] ⁺ =554	B
108	1. 274	[M+H] ⁺ =509	31
109A	3. 60	[M+H] ⁺ =614	C
109B	3. 34	[M+H] ⁺ =614	C
110	2. 65、2. 89	[M+H] ⁺ =538	C
111	2. 118	[M+H] ⁺ =550	B
112	2. 111	[M+H] ⁺ =550	B
113A	2. 206	[M+H] ⁺ =550	B
113B	2. 218	[M+H] ⁺ =550	B
114	2. 243	[M+H] ⁺ =592	B
115	2. 144	[M+H] ⁺ =566	B
116A	1. 166	[M+H] ⁺ =614	45
116B	1. 255	[M+H] ⁺ =614	45
117	1. 042	[M+H] ⁺ =569	30
118	2. 190	[M+H] ⁺ =565	B
119	2. 104	[M+H] ⁺ =549	B
120	1. 329	[M+H] ⁺ =577	45
121	1. 156	[M+H] ⁺ =533	45
122	1. 1	[M+H] ⁺ =553	45
123	1. 165	[M+H] ⁺ =559	30
124	1. 164	[M+H] ⁺ =575	47
125	1. 569	[M+H] ⁺ =605	48
126	1. 087	[M+H] ⁺ =567	48
127	1. 186	[M+H] ⁺ =535	23
128	1. 321	[M+H] ⁺ =607	48
129	1. 351	[M+H] ⁺ =593	48
130	1. 346	[M+H] ⁺ =607	48
131	2. 148	[M+H] ⁺ =562	B
132	1. 465、1. 508	[M+H] ⁺ =619	49
133	0. 867	[M+H] ⁺ =573	41
134	2. 238	[M+H] ⁺ =630	B
135	1. 518、1. 572	[M+H] ⁺ =561	27
136	1. 454、4. 507	[M+H] ⁺ =559	27
137	1. 326	[M+H] ⁺ =593	48
138	1. 133	[M+H] ⁺ =557	48
139	0. 874	[M+H] ⁺ =536	23
140	2. 128	[M-H] ⁻ =518	B
141	2. 320	[M-H] ⁻ =586	B
142	0. 894、1. 002	[M+H] ⁺ =503	50
143	1. 001	[M+H] ⁺ =537	48
144	0. 903	[M+H] ⁺ =493	48
145	2. 191	[M-H] ⁻ =552	B
146	2. 181	[M-H] ⁻ =532	B
147	2. 143	[M+H] ⁺ =538	B
148	2. 269	[M+H] ⁺ =588	B
149	2. 406	[M+H] ⁺ =648	B
150	0. 612	[M+H] ⁺ =545	11
151	0. 847	[M+H] ⁺ =515	30
152	0. 827	[M+H] ⁺ =531	41

【1 3 4 3】

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

(上記表の続き)

化合物番号	Rt(分)	[M+H] ⁺ 又は[M-H] ⁻	LCMS法
153	1. 219	[M+H] ⁺ =496	31
154	0. 666	[M-H] ⁻ =511	45
155	0. 735	[M+H] ⁺ =561	41
156	0. 863	[M+H] ⁺ =535	41
157	0. 769、0. 778	[M+H] ⁺ =483	41
158	0. 996	[M+H] ⁺ =565	30
159	0. 657	[M+H] ⁺ =507	30
160	1. 042	[M+H] ⁺ =553	30
161	1. 059	[M+H] ⁺ =569	45
162	1. 117	[M+H] ⁺ =553	48
163	1. 046	[M+H] ⁺ =565	48
164	2. 124	[M-H] ⁻ =536	B
165	2. 148	[M+H] ⁺ =537	B
166	2. 400	[M+H] ⁺ =660	B
167	1. 227	[M+H] ⁺ =502	23
168	1. 549	[M+H] ⁺ =577	51
169	2. 180	[M+H] ⁺ =534	B
170	2. 249	[M+H] ⁺ =588	B
171	2. 183	[M+H] ⁺ =550	B
172	2. 251	[M+H] ⁺ =534	B
173	2. 366	[M+H] ⁺ =634	B
174	2. 582	[M+H] ⁺ =674	B
175	1. 391	[M+H] ⁺ =536	48
176	1. 069	[M+H] ⁺ =531	23
177	1. 235	[M+H] ⁺ =501	23
178	2. 107	[M+H] ⁺ =566	B
179	2. 108	[M-H] ⁻ =548	B
180	2. 286	[M+H] ⁺ =560	B
181	2. 170	[M+H] ⁺ =521	B
182	2. 479	[M+H] ⁺ =658	B
183	2. 584	[M+H] ⁺ =632	B
184	1. 039	[M+H] ⁺ =533	23
185	0. 825	[M+H] ⁺ =524	52
186	1. 061、1. 117	[M+H] ⁺ =503	47
187	0. 784	[M+H] ⁺ =486	52
188	1. 365	[M+H] ⁺ =502	48
189	0. 804	[M+H] ⁺ =482	41
190	1. 157	[M+H] ⁺ =500	23
191	1. 027	[M+H] ⁺ =465	47
192	1. 174	[M+H] ⁺ =498	48
193	0. 754	[M+H] ⁺ =470	41

【1 3 4 4】

最終化合物は、場合によっては、対応する立体異性体との混合物として得ることができる。主異性体の保持時間を上の表に示す。

【1 3 4 5】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

LC-MS法の説明

LC法	装置	カラム	移動相	勾配	流量	CoI T	実行時間
1	Shimadzu LCMS-2020	Titank C18 (1.8 μ m、2.1*30mm)	A: 水 / 0.04% NH ₄ OH; B: アセトニトリル	1. 39分で90%Aから5%Aへ、0.5分間保持、0.02分で90%Aへ、0.08分間保持	0.8 mL / 分	40	2分
3	Shimadzu LCMS-2020	Titank C18 (1.8 μ m、2.1*30mm)	A: 水 / 0.04% NH ₄ OH; B: アセトニトリル	1. 39分で70%Aから5%Aへ、0.5分間保持、0.02分で90%Aへ、0.08分間保持	0.8 mL / 分	40	2分
7	Shimadzu LCMS-2020	kinetex EVO-C18 (2.6 μ m、3.0*50mm)	A: 水 / 6.5mM NH ₄ HCO ₃ + アンモニア ヒドロキシド (pH=10) B: アセトニトリル	1. 99分で90%Aから5%Aへ、0.7分間保持、0.05分で90%Aへ、0.25分間保持	1.2 mL / 分	40	3分
11	Shimadzu LCMS-2020	HALO 2.0 μ m C18 90A (2.0 μ m、3.0*30mm)	A: 水 / 0.1% TFA; B: アセトニトリル / 0.1% TFA	1. 09分で95%Aから0%Aへ、0.6分間保持、0.05分で95%Aへ、0.10分間保持	1.5 mL / 分	40	1.85分
13	Shimadzu LC20AD	XSelect CSH C18 (2.5 μ m、3.0*50mm)	A: 5mM 酢酸アンモニウム B: MeOH	2. 99分で95%Aから5%Aへ、1.5分間保持、0.2分で95%Aへ、0.3分間保持	1.0 mL / 分	70	5分
16	Shimadzu LCMS-2020	kinetex EVO-C18 (2.6 μ m、3.0*30mm)	A: 水 / 6.5mM NH ₄ HCO ₃ + アンモニア ヒドロキシド (pH=10) B: アセトニトリル	1. 19分で90%Aから5%Aへ、0.6分間保持、0.02分で90%Aへ、0.18分間保持	1.2 mL / Min	40	2分
18	Shimadzu LCMS-2020	HALO 90 C18 (2.0 μ m、3.0*30mm)	A: 水 + 0.05% TFA B: ACN + 0.05% TFA	1. 19分で95%Aから0%Aへ、0.5分間保持、0.05分で95%Aへ、0.25分間保持	1.5 mL / 分	40	2分
19	Shimadzu LCMS-2020	HALO 90A C18 (2.0 μ m、3.0*30mm)	A: 水 + 0.05% TFA B: ACN + 0.05% TFA	1. 69分で95%Aから45%Aへ、0.6分で5%Aへ、0.5分間保持、0.03分で95%Aへ、0.17分間保持	1.5 mL / Min	40	3分
20	Shimadzu LCMS-2020	kinetex EVO-C18 (2.6 μ m、3.0*30mm)	A: 水 / 6.5mM NH ₄ HCO ₃ + アンモニア ヒドロキシド (pH=10) B: アセトニトリル	1. 69分で90%Aから40%Aへ、0.6分で5%Aへ、0.5分間保持、0.03分で90%Aへ、0.17分間保持	1.2 mL / 分	40	3分

10

【1 3 4 6】

【表 2 - 2】

(上記表の続き)

LC法	装置	カラム	移動相	勾配	流量	CoI T	実行時間
21	Shimadzu LCMS-2020	Poroshell HPH-C18 (2.7 μ m、3.0*50mm)	A: 水 - 5mM NH ₄ HCO ₃ B: アセトニトリル	1. 99分で90%Aから5%Aへ、0.7分間保持、0.05分で90%Aへ、0.1分間保持	1.2 mL / 分	40	2.85分
23	Shimadzu LCMS-2020	Shim-pack Scepter SP-C18 (3 μ m、3.0*33mm)	A: 水 / 6.5mM NH ₄ HCO ₃ + アンモニア ヒドロキシド (pH=10) B: アセトニトリル	1. 19分で90%Aから5%Aへ、0.6分間保持、0.02分で90%Aへ、0.18分間保持	1.2 mL / 分	40	2分
24	Shimadzu LC20AD	XSelect HSS T3 (2.5 μ m、4.6*100mm)	A: 水 + 0.05% TFA B: ACN + 0.05% TFA	7. 99分で90%Aから5%Aへ、2分間保持、0.5分で90%Aへ、3分間保持	1.2 mL / 分	40	13.5分
25	Shimadzu LCMS-2020	HALO 2.0 μ m C18 90A (2.0 μ m、3.0*30mm)	A: 水 / 0.1% TFA B: ACN / 0.1% TFA	1. 69分で95%Aから45%Aへ、0.6分で0%Aへ、0.5分間保持、0.03分で95%Aへ、0.17分間保持	1.5 mL / 分	40	3分
26	Shimadzu LCMS-2020	HALO 90 C18 (2.0 μ m、3.0*30mm)	A: 水 / 0.05% TFA B: アセトニトリル / 0.05% TFA	1. 69分で95%Aから40%Aへ、0.6分で0%Aへ、0.5分間保持、0.03分で95%Aへ、0.17分間保持	1.5 mL / 分	40	3分
27	Shimadzu LCMS-2020	HALO 2.0 μ m C18 90A (2.0 μ m、3.0*30mm)	A: 水 / 0.1% TFA B: ACN / 0.1% TFA	1. 69分で95%Aから35%Aへ、0.6分で0%Aへ、0.5分間保持、0.03分で95%Aへ、0.17分間保持	1.5 mL / 分	40	3分
28	Shimadzu LCMS-2020	Poroshell HPH-C18 (2.7 μ m、3.0*50mm)	A: 水 - 5mM NH ₄ HCO ₃ B: アセトニトリル	2. 99分で90%Aから40%Aへ、0.3分で5%Aへ、0.45分間保持、0.05分で90%Aへ、0.2分間保持	1.2 mL / 分	40	4分
29	Shimadzu LCMS-2020	HALO 90A C18 (2.0 μ m、3.0*30mm)	A: 水 + 0.05% TFA B: ACN + 0.05% TFA	1. 19分で95%Aから0%Aへ、0.5分間保持、0.05分で95%Aへ、0.25分間保持	1.5 mL / 分	40	2分
30	Shimadzu LCMS-2020	L-column3 C18 (2.0 μ m、3.0*30mm)	A: 水 / 6.5mM NH ₄ HCO ₃ + アンモニア ヒドロキシド (pH=10) B: アセトニトリル	1. 19分で90%Aから5%Aへ、0.6分間保持、0.02分で90%Aへ、0.18分間保持	1.2 mL / 分	40	2分

20

30

【1 3 4 7】

40

50

【表 2 - 3】

(上記表の続き)

LC法	装置	カラム	移動相	勾配	流量	Col T	実行時間
31	Shimadzu LCMS-2020	L-column3 C18 (2.0μm、3.0*30mm)	A:水/6.5mM NH ₄ HCO ₃ +アンモニア ヒドロキシド (pH=10) B:アセトニトリル	1.69分で90%Aから40%Aへ、0.6分で5%Aへ、0.5分間保持、0.03分で90%Aへ、0.17分間保持	1.2mL/分	40	3分
34	Shimadzu LCMS-2020	Shim-pack Velox SP-C18 (2.7μm、3.0*30mm)	A:水+0.05%TFA B:ACN+0.05%TFA	1.69分で95%Aから50%Aへ、0.6分で0%Aへ、0.5分間保持、0.03分で95%Aへ、0.17分間保持	1.5mL/分	40	3分
35	Shimadzu LCMS-2020	HALO 2.0μm C18 90A (2.0μm、3.0*30mm)	A:水/0.1%TFA。 B:ACN/0.1%TFA	1.69分で95%Aから40%Aへ、0.6分で0%Aへ、0.5分間保持、0.03分で95%Aへ、0.17分間保持	1.5mL/分	40	3分
36	Shimadzu LCMS-2020	HALO 90 C18 (2.0μm、3.0*30mm)	A:水+0.05%TFA B:ACN+0.05%TFA	1.69分で95%Aから30%Aへ、0.6分で0%Aへ、0.5分間保持、0.03分で95%Aへ、0.17分間保持	1.5mL/分	40	3分
37	Shimadzu LCMS-2020	HALO 2.0μm C18 90A (2.0μm、3.0*30mm)	A:水/0.1%TFA。 B:ACN/0.1%TFA	1.69分で70%Aから30%Aへ、0.6分で0%Aへ、0.5分間保持、0.03分で95%Aへ、0.17分間保持	1.5mL/分	40	3分
38	Shimadzu LCMS-2020	L-column3 C18 (2.0μm、3.0*30mm)	A:水/6.5mM NH ₄ HCO ₃ +アンモニア ヒドロキシド (pH=10) B:アセトニトリル	1.69分で90%Aから50%Aへ、0.6分で5%Aへ、0.5分間保持、0.03分で90%Aへ、0.17分間保持	1.2mL/分	40	3分
40	Shimadzu LCMS-2020	L-column3 C18 (2.0μm、3.0*30mm)	A:水/6.5mM NH ₄ HCO ₃ +アンモニア ヒドロキシド (pH=10) B:アセトニトリル	1.69分で90%Aから30%Aへ、0.6分で5%Aへ、0.5分間保持、0.03分で90%Aへ、0.17分間保持	1.2mL/分	40	3分
41	Shimadzu LCMS-2020	HALO C18 (2.0μm、3.0*30mm)	A:水+0.05%TFA B:ACN+0.05%TFA	1.19分で95%Aから0%Aへ、0.5分間保持、0.05分で95%Aへ、0.25分間保持	1.5mL/分	40	2分
42	Shimadzu LCMS-2020	HALO C18 (2.0μm、3.0*30mm)	A:水+0.05%TFA B:ACN+0.05%TFA	1.69分で95%Aから45%Aへ、0.6分で5%Aへ、0.5分間保持、0.03分で95%Aへ、0.17分間保持	1.5mL/分	40	3分

10

【1 3 4 8】

【表 2 - 4】

(上記表の続き)

LC法	装置	カラム	移動相	勾配	流量	Col T	実行時間
45	Shimadzu LCMS-2020	L-column3 C18 (2.0μm、3.0*30mm)	A:水/6.5mM NH ₄ HCO ₃ +アンモニア ヒドロキシド (pH=10) B:アセトニトリル	1.99分で70%Aから5%Aへ、0.7分間保持、0.05分で90%Aへ、0.25分間保持	1.2mL/分	40	3分
47	Shimadzu LCMS-2020	Shim-pack Scepter SP-C18 (3μm、3.0*33mm)	A:水/6.5mM NH ₄ HCO ₃ +アンモニア ヒドロキシド (pH=10) B:アセトニトリル	1.99分で80%Aから5%Aへ、0.7分間保持、0.05分で90%Aへ、0.25分間保持	1.2mL/分	40	3分
48	Shimadzu LCMS-2020	Shim-pack Scepter SP-C18 (3μm、3.0*33mm)	A:水/6.5mM NH ₄ HCO ₃ +アンモニア ヒドロキシド (pH=10) B:アセトニトリル	1.99分で70%Aから5%Aへ、0.7分間保持、0.05分で90%Aへ、0.25分間保持	1.2mL/分	40	3分
49	Shimadzu LCMS-2020	Shim-pack Scepter SP-C18 (3μm、3.0*33mm)	A:水/6.5mM NH ₄ HCO ₃ +アンモニア ヒドロキシド (pH=10) B:アセトニトリル	1.99分で60%Aから5%Aへ、0.7分間保持、0.05分で90%Aへ、0.25分間保持	1.2mL/分	40	3分
50	Shimadzu LCMS-2020	Shim-pack Scepter SP-C18 (3μm、3.0*33mm)	A:水/5mM NH ₄ HCO ₃ B:アセトニトリル	1.19分で90%Aから5%Aへ、0.6分間保持、0.02分で90%Aへ、0.18分間保持	1.5mL/分	40	2分
51	Shimadzu LCMS-2020	HALO C18 (2.0μm、3.0*30mm)	A:水+0.05%TFA B:ACN+0.05%TFA	1.69分で95%Aから30%Aへ、0.6分で5%Aへ、0.5分間保持、0.03分で95%Aへ、0.17分間保持	1.5mL/分	40	3分
52	Shimadzu LCMS-2020	HALO C18 (2.7μm、3.0*50mm)	A:水+0.05%TFA B:ACN+0.05%TFA	1.09分で95%Aから0%Aへ、0.6分間保持、0.05分で95%Aへ、0.25分間保持	1.5mL/分	40	2分
A	Shimadzu LCMS-2020	Cortex C18: 2.7μm、3.0*75mm)	A:水/0.05%TFA; B:アセトニトリル/0.05%TFA	3.5分で5~95%B	0.1mL/分	40	4分
B	Agilent 6150 SQ Agilent 1290に連結された質量分析計 Infinity LC System	Acquity UPLC BEH C18 (1.7μm、2.1*50mm)	A:水中0.1%FA、 B:アセトニトリル中0.1%FA。	98%Aを0.2分間保持、1.3分で2%Aへ、1.8分間保持、0.1分で98%Aへ、0.4分間保持	0.6mL/分	70	3.8分

20

30

【1 3 4 9】

【表 2 - 5】

(上記表の続き)

LC法	装置	カラム	移動相	勾配	流量	Col T	実行時間
C	Waters Acquity UPLC H-Class	Acquity UPLC BEH C18 (1.7μm、2.1*50mm)	A:10mM NH ₄ HCO ₃ 、H ₂ O中(pH7)/CH ₃ CN (95/5) B:CH ₃ CN	3.4分で84%Aから42%Aへ、0.6分で10%Aへ、1分間保持	0.5mL/分	60	5.0分

40

【1 3 5 0】

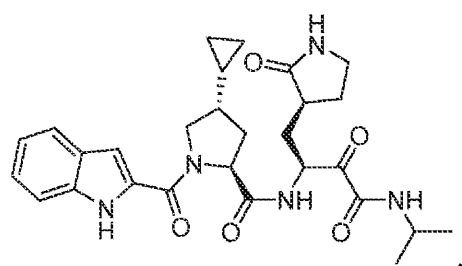
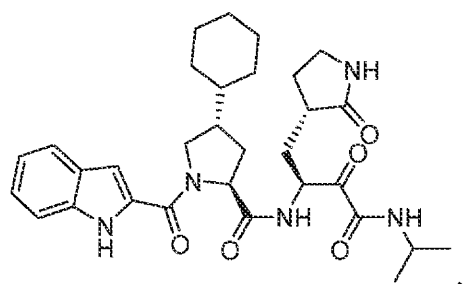
(実施例 1 9 4)

本明細書に記載されるものと同様の手順を適用して調製することができる他の化合物。

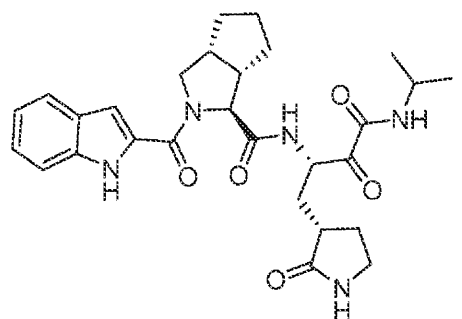
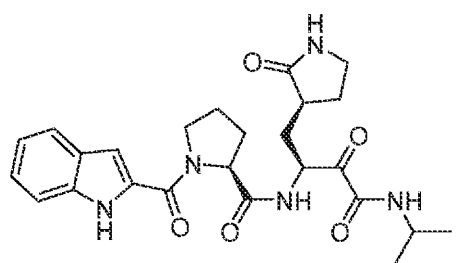
【1 3 5 1】

50

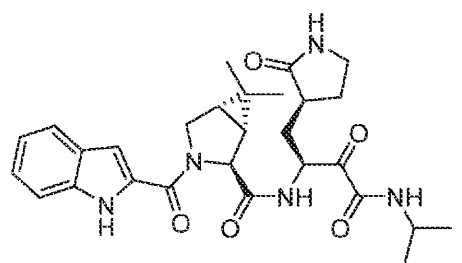
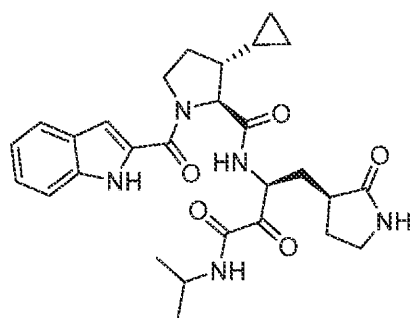
【化 3 1 3】



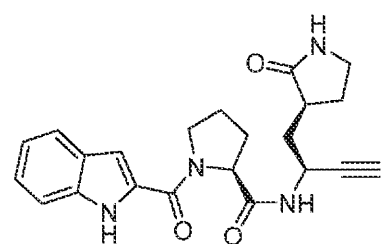
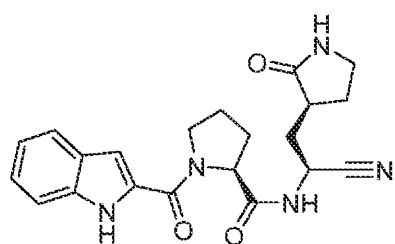
10



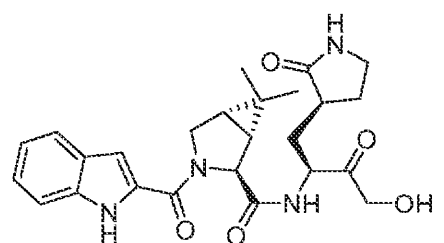
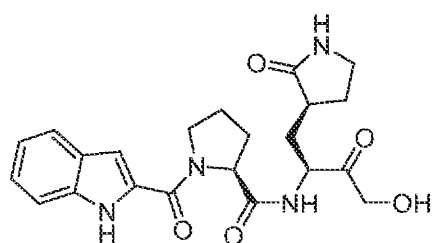
20



30



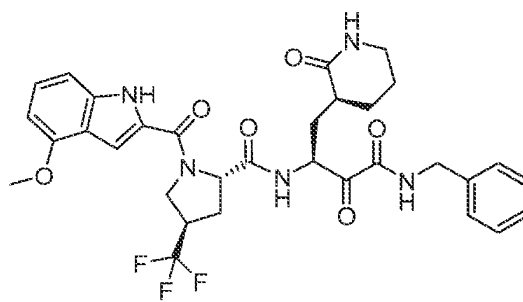
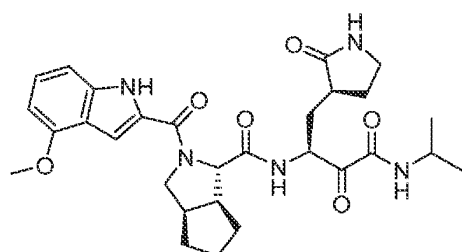
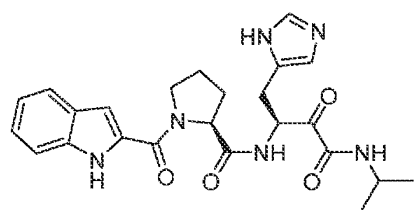
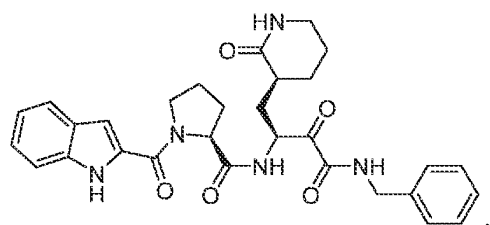
40



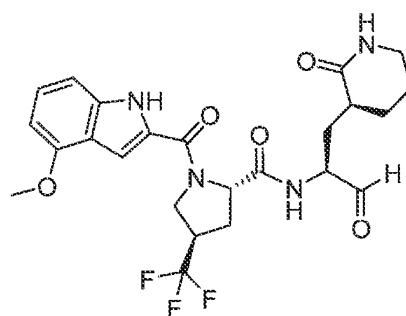
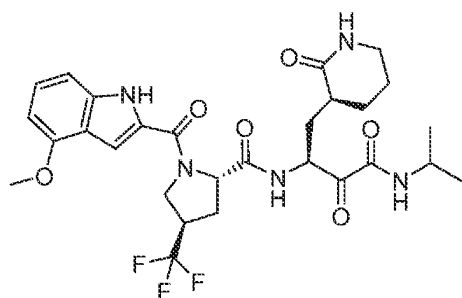
【1 3 5 2】

50

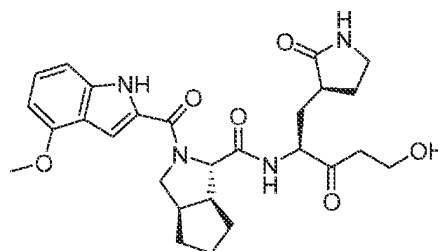
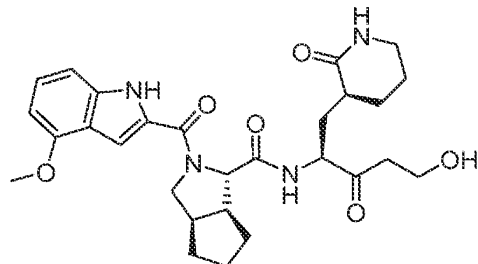
【化 3 1 4】



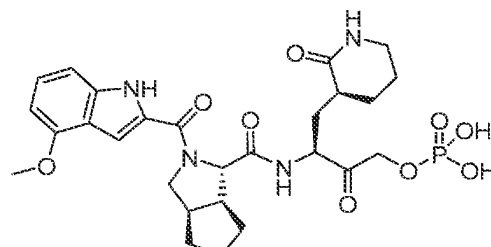
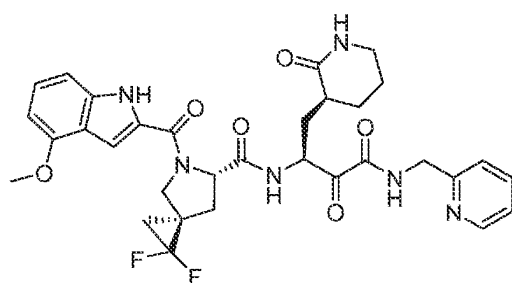
10



20



30

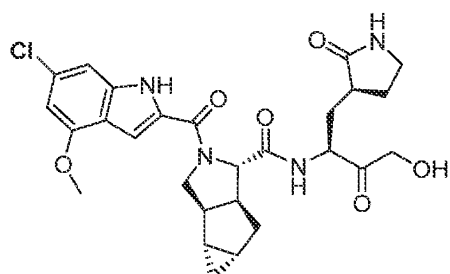
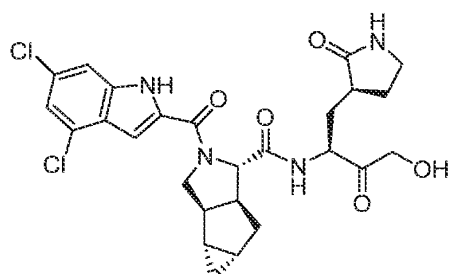
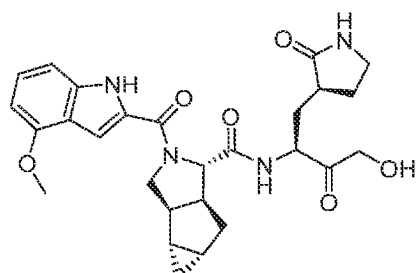
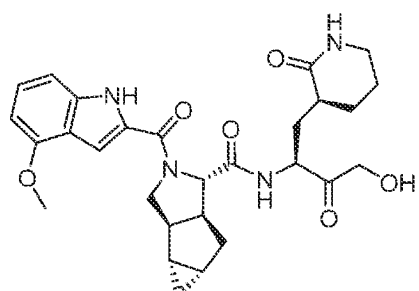
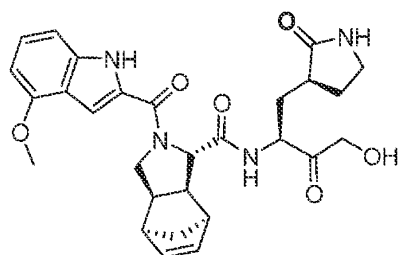
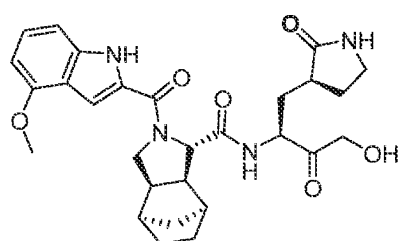
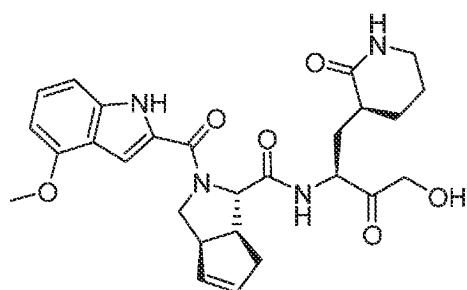
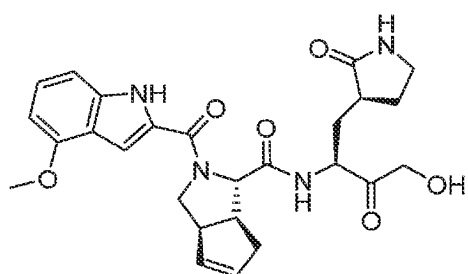
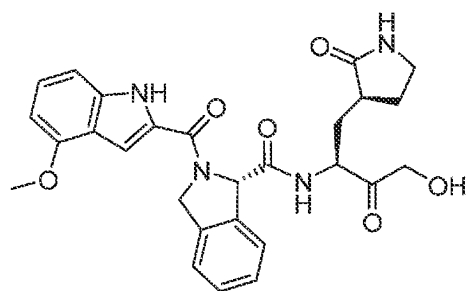
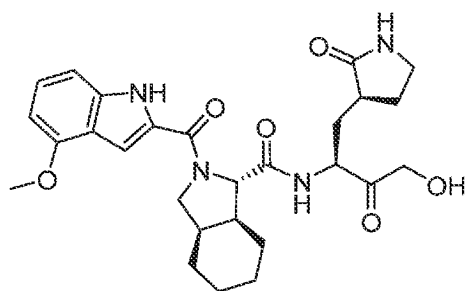


40

【1 3 5 3】

50

【化 3 1 5】



【 1 3 5 4】

10

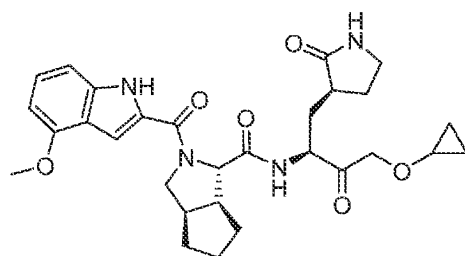
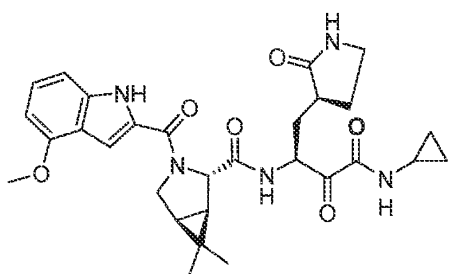
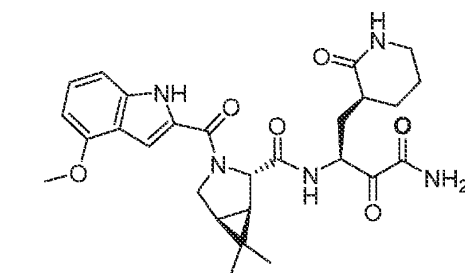
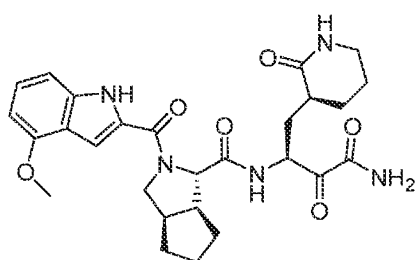
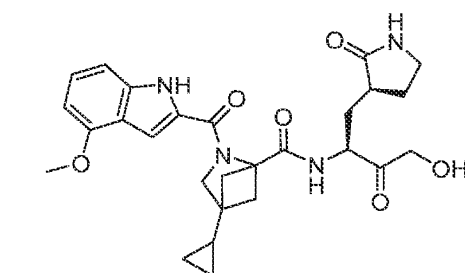
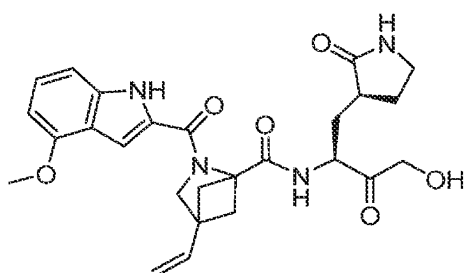
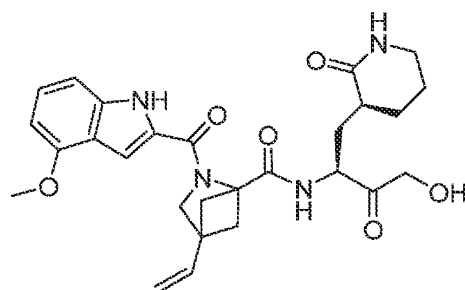
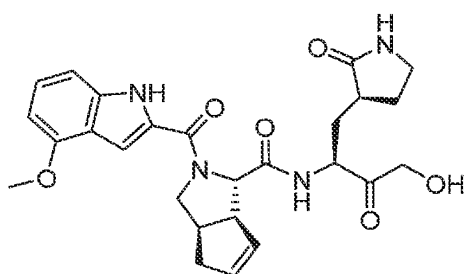
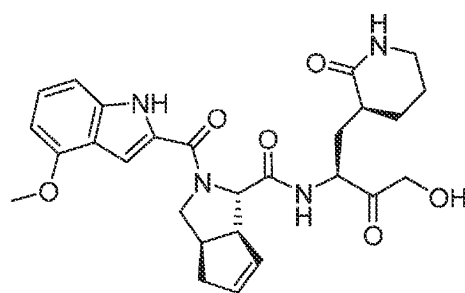
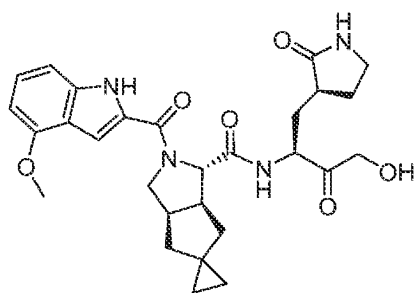
20

30

40

50

【化 3 1 6】



【 1 3 5 5】

10

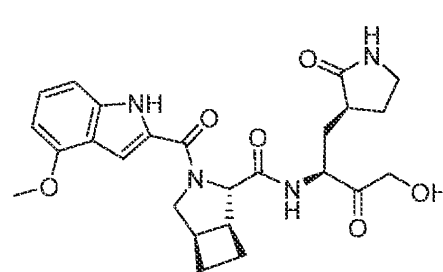
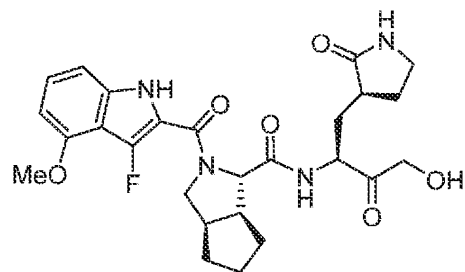
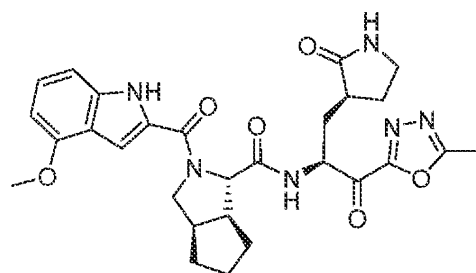
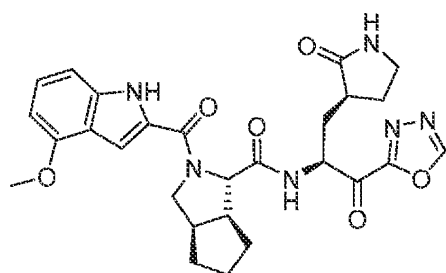
20

30

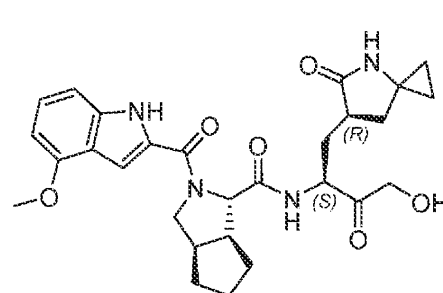
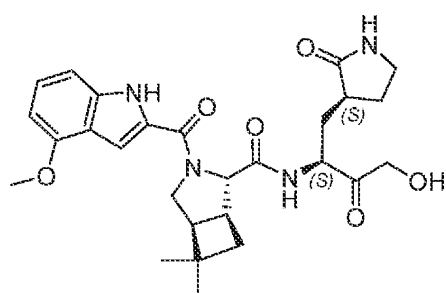
40

50

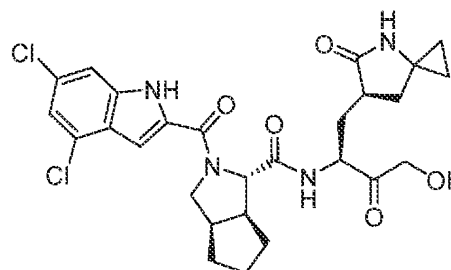
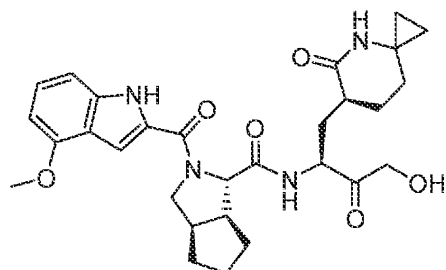
【化 3 1 7】



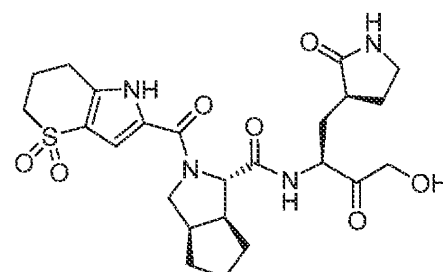
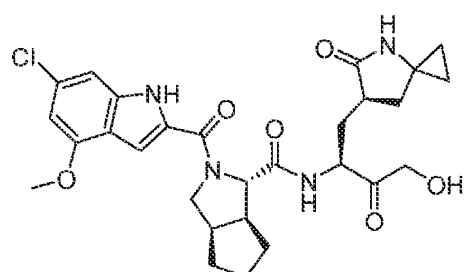
10



20



30

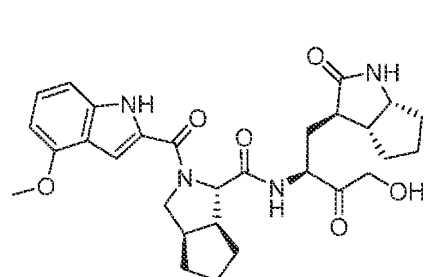
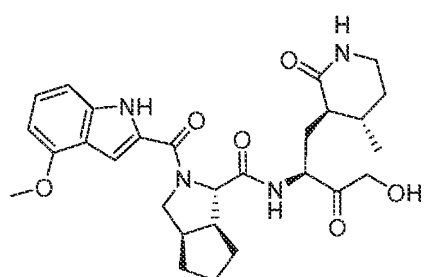
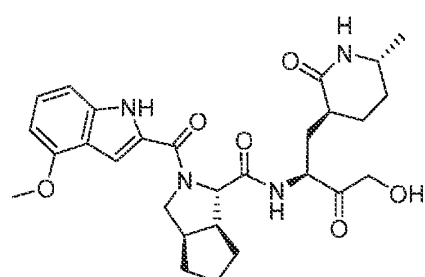
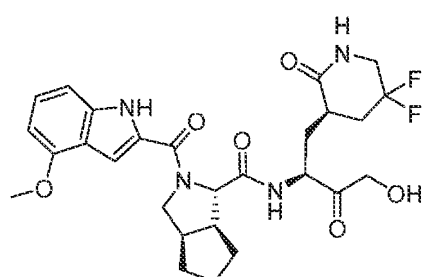
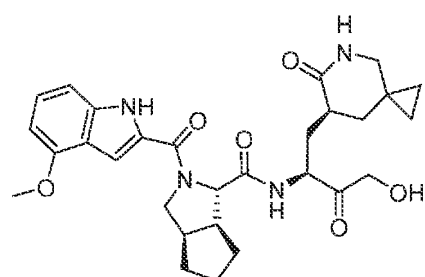
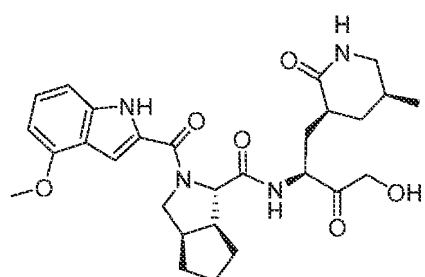
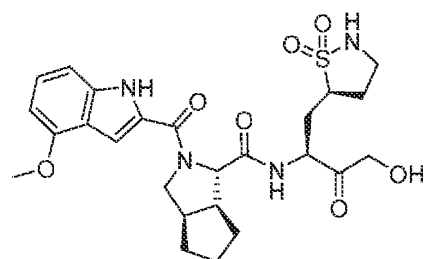
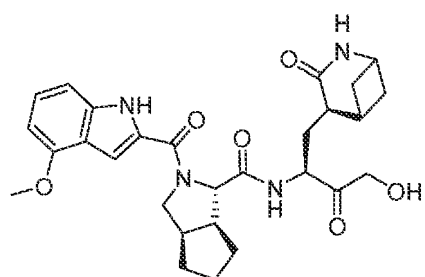
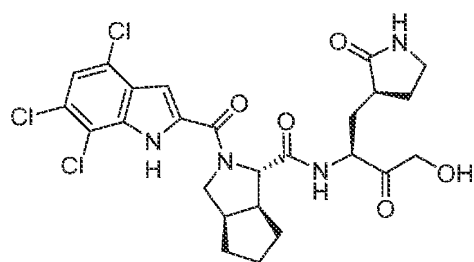
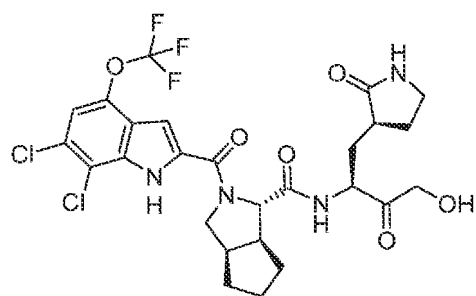


40

【 1 3 5 6】

50

【化 3 1 8】



【 1 3 5 7】

10

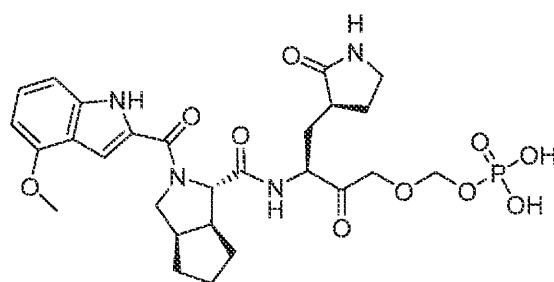
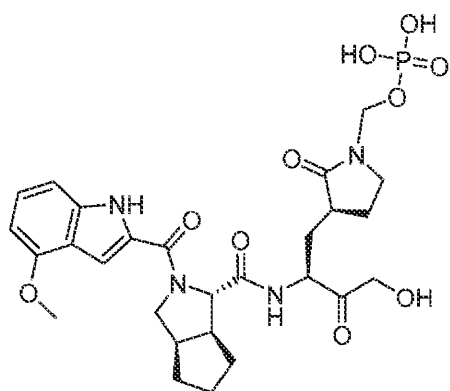
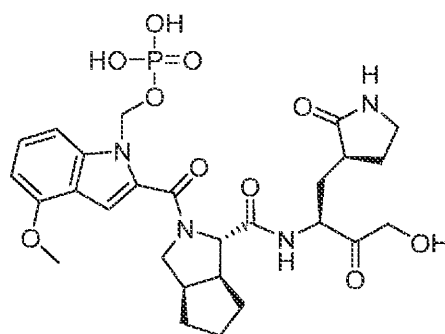
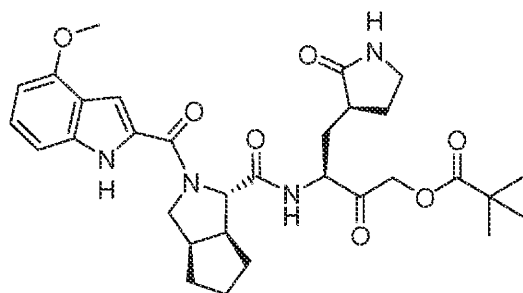
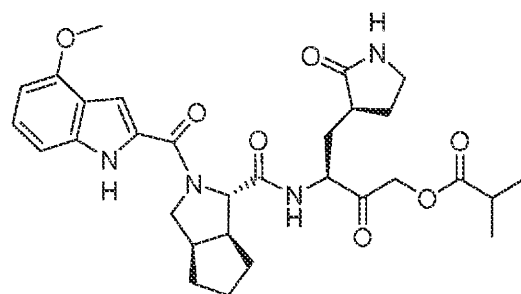
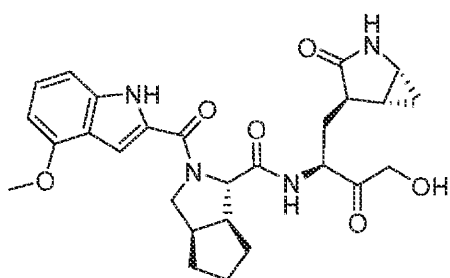
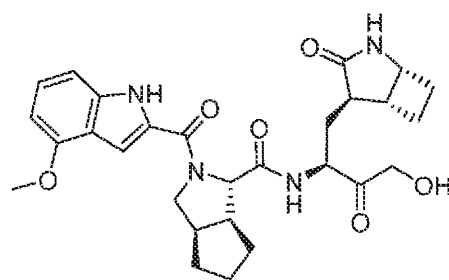
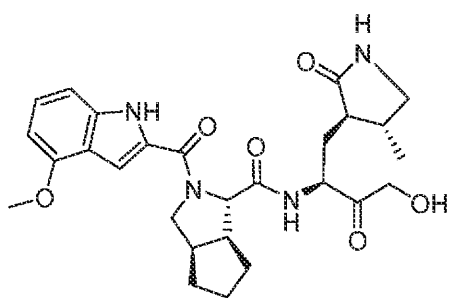
20

30

40

50

【化 3 1 9】



【1 3 5 8】

10

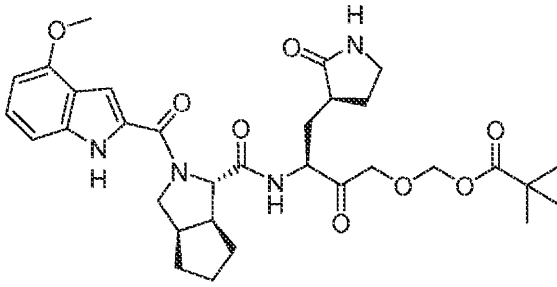
20

30

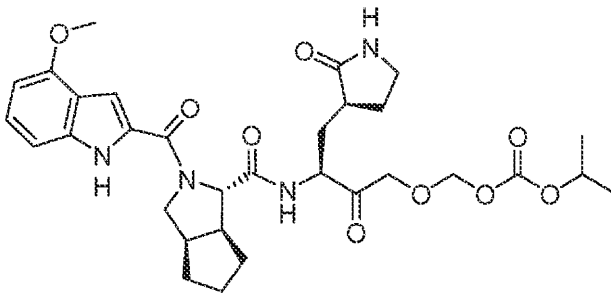
40

50

【化 3 2 0】



及び



(上記のいずれかの薬学的に許容される塩を含む。)

【1 3 5 9】

(実施例 A)

SARS-CoV-2 3CLpro 及び HRV3C 二本鎖アッセイ

周囲温度において、384 ウェル低容量ポリプロピレンマイクロタイタープレート内でプロテアーゼアッセイを行った。二本鎖アッセイのために、3CLpro 及び HRV3C を、Multidrop Combi (Thermo Scientific; Waltham, MA) を用いて添加し、小分子と共に30分間プレインキュベートした。反応は、2つのペプチド基質の添加によって開始した。反応物を30分間インキュベートし、0.5%ギ酸(最終)の添加によってクエンチし、続いて1%重炭酸ナトリウム(最終)を使用して中和した。プロテアーゼ産物の定量のために、内部標準ペプチドを20mM HEPES pH 8.0 中に添加した。SAMDI-MS分析のために、2µLの各反応混合物を、384チャンネル自動液体ハンドラーを使用して、ニュートラアビジン提示自己組織化単分子膜で官能化したSAMDIバイオチップアレイに移した。SAMDIアレイを加湿チャンバー中で1時間インキュベートして、ビオチン化ペプチド基質、切断産物及び内部標準の特異的固定化をさせた。SAMDIアレイを限外濾過脱塩水で洗浄することによって試料を精製し、圧縮空気乾燥させた。80%アセトニトリル：20%クエン酸アンモニウム水溶液中にα-シアノ桂皮酸を含むマトリックスを、アレイ中の各スポットに50nLを分注することによって自動化フォーマットで適用した。SAMDI-MSは、AB Sciex TOF-TOF 5800 System (AB Sciex, Framingham, MA) においてリフレクターポジティブモードを使用して実施し、ランダムラスターサンプリングにおいて400ショット/スポットで分析した。データ分析のために、生成物及び内部標準についての曲線下面積(ピーク)(AUC)を、TOF/TOF Series Explorer (AB Sciex) を使用して計算し、形成された生成物の量を、式(AUC生成物/AUC内部標準)を使用して計算した。産生した生成物の量は、生成物の曲線下面積(AUC)を内部標準のAUCで除した比を用いて計算した。陰性対照は、最終濃度0.5%ギ酸で予めクエンチした。アッセイのロバスト性は、Z因子によって決定した。IC₅₀は、Graphpad Prism 8において4パラメータ方程式を使用して曲線をフィッティングすることによって決定した。

【1 3 6 0】

表1は、試験した化合物に対する関連するIC₅₀値を示し、ここで、「A」は、IC₅₀ < 20nMを示し、「B」は、IC₅₀ ≥ 20nMかつ<200nMを示し、「C」は、

IC₅₀ ≥ 200 nM かつ < 2000 nM を示し、「D」は、IC₅₀ ≥ 2000 nM かつ < 20000 nM を示し、「E」は、IC₅₀ ≥ 20000 nM から < 100000 nM を示す。表1のデータによって示されるように、本明細書に記載の化合物（その薬学的に許容される塩を含む）は、コロナウイルス及びライノウイルスを効果的に阻害することができる。

【1361】

【表3-1】

表1

化合物	SARS-Cov-2	HRV
1	D	E
2	C	D
3	E	D
4	C	D
5	E	C
6	D	C
7	C	C
8	C	D
9	B	D
10	D	C
11	C	D
12	D	E
13	A	C
14a	B	C
14b	C	C
15	A	B
16	B	C
17	B	D
18	B	C
19	C	D
20	C	C
21	C	D
22	C	D
23	B	D
24	B	E
25	D	D
26	B	D
27	A	D
27A	B	D
28	C	D
29	B	B
30	B	C
31	A	E
32	B	C
33	B	C
34	B	C
35	B	D
36	B	E
37	B	E
38	B	C
39	B	>10 μM
40	C	C
41	A	>10 μM
42	B	D
43	B	>10 μM
44	B	>10 μM
45	B	D
45A	B	D
46	B	C
47	B	D
47A	B	D
48	C	D
49	A	>10 μM
49A	B	>10 μM
50	B	>10 μM
51	A	C

化合物	SARS-Cov-2	HRV
52	A	C
53	A	B
54	D	>10
55	A	B
56	B	C
57	B	C
58	A	B
59_1	A	D
59_2	C	>10 μM
59A_1	B	D
59A_2	C	>10 μM
60	A	>10 μM
60A	C	>10 μM
61	C	>10 μM
62	C	>10 μM
63	B	>10 μM
64	B	>10 μM
65	A	C
66	B	>10 μM
66A	C	>10 μM
67	B	>10 μM
68	B	>10 μM
69_A	C	>10 μM
69_B	>10 μM	>10 μM
70_1	A	C
70_2	C	>10
70A_1	B	D
70A_2	>10 μM	>10 μM
71	C	>10 μM
72	C	>10 μM
73_1	B	>10 μM
73_2	D	>10 μM
74	>10 μM	>10 μM
75	B	>10 μM
76	B	C
77	B	D
78	B	D
79	B	D
80	B	D
81	B	D
82	B	D
83	B	>10 μM
84	B	D
85	B	D
86	B	D
87	A	D
88	A	D
89	A	>10 μM
90	A	D
91	A	D
92	C	>10 μM
93	A	>10 μM
94	C	>10 μM
95	B	C
96	D	>10 μM
97	C	B

【1362】

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

(表 1 の続き)

化合物	SARS-Cov-2	HRV
98	C	B
99	D	>10 μ M
100	B	C
101	A	C
102	C	>10 μ M
103	B	C
104	C	C
105	B	C
106	C	D
107	A	C
108	B	>10 μ M
109A	D	>10 μ M
109B	C	>10 μ M
110	>10 μ M	>10 μ M
111	>10 μ M	>10 μ M
112	>10 μ M	>10 μ M
113A	C	>10 μ M
113B	D	D
114	C	D
115	D	>10 μ M
116A	B	C
116B	C	>10 μ M
117	B	>10 μ M
118	D	>10 μ M
119	C	>10 μ M
120	A	>10 μ M
121	B	>10 μ M
122	B	>10 μ M
123	B	>10 μ M
124	A	D
125	C	>10 μ M
126	A	D
127	B	D
128	B	>10 μ M
129	A	>10 μ M
130	B	>10 μ M
131	B	B
132	C	>10 μ M
133	A	>10 μ M
134	A	D
135	B	D
136	A	D
137	B	>10 μ M
138	A	D
139	A	>10 μ M
140	B	D
141	B	D
142	C	>10 μ M
143	B	>10 μ M
144	B	D

化合物	SARS-Cov-2	HRV
145	A	B
146	A	D
147	A	D
148	B	C
149	B	D
150	C	>10 μ M
151	B	>10 μ M
152	B	>10 μ M
153	B	>10 μ M
154	A	D
155	B	>10 μ M
156	A	>10 μ M
157	B	—
158	A	D
159	B	>10 μ M
160	A	>10 μ M
161	B	>10 μ M
162	A	D
163	A	D
164	A	C
165	B	C
166	A	>10 μ M
167	C	>10 μ M
168	C	>10 μ M
169	B	C
170	B	C
171	B	D
172	A	D
173	B	>10 μ M
174	B	D
175	C	>10 μ M
176	B	>10 μ M
177	D	>10 μ M
178	D	>10 μ M
179	A	C
180	B	C
181	B	C
182	C	>10 μ M
183	B	>10 μ M
184	A	D
185	C	>10 μ M
186	C	>10 μ M
187	C	>10 μ M
188	C	>10 μ M
189	C	>10 μ M
190	C	>10 μ M
191	C	>10 μ M
192	C	>10 μ M
193	C	>10 μ M

【1 3 6 3】

(実施例 B)

コロナウイルスアッセイ

HeLa細胞におけるOC43コロナウイルスアッセイ

ヒト β -コロナウイルスOC43をATCC (Manassas, VA) から購入し、HCT-8ヒト結腸直腸上皮細胞 (ATCC) を使用して増殖させた。HeLaヒト子宮頸部上皮細胞 (ATCC) を感受性宿主細胞株として使用し、10%ウシ胎児血清 (FBS)、1% (v/v) ペニシリン/ストレプトマイシン (P/S)、1% (v/v) HEPES及び1% (v/v) cellgro glutagro (商標) 添加剤 (全てCo

ring, Manassas, VA)を追加したEMEM培地を用いて、37℃で培養した。OC43抗ウイルスアッセイについては、ウェル当たり 1.5×10^4 個のHeLa細胞を、透明な底部の白色96ウェルプレート中の100μLの完全培地に37℃でプレATINGし、24時間まで培養して、付着を促進し、細胞を播種ストレスから回復させる。翌日、細胞培養培地を除去した。100μLのアッセイ培地(EMEM、2% FBS、1% P/S、1% cellgro glutagro (商標) 添加剤、1% HEPES)中の連続希釈化合物を細胞に添加し、37℃で4時間、加湿5% CO₂インキュベーター中でインキュベートした。100μLのOC43ウイルスストックを、最適な細胞変性効果を生じることが知られている濃度に希釈し、細胞生存率の80~90%低下を誘導した。96ウェルプレートを33℃で6日間(HeLa)インキュベートし、各プレートには、非感染対照ウェル並びに化合物で処理しなかったウイルス感染ウェルを含む。OC43ウイルスを添加していない細胞傷害プレートを並行して行った。インキュベーション期間の終わりに、100μLの細胞培養上清を100μLのcell-titer-glo試薬(Promega, Madison, WI)で置き換え、室温で少なくとも10分間インキュベートした後に、発光を測定した。発光をPerkin Elmer (Waltham, MA)のEnvisionプレートリーダーで測定した。抗ウイルス阻害%を以下のように計算し： $[(\text{化合物処理細胞感染試料}) - (\text{化合物なし感染対照})] / [(\text{非感染対照}) - (\text{化合物なし感染対照})] \times 100$ 、GraphPad (San Diego, CA) prismソフトウェアバージョン8.3.1を用いて、抗ウイルス用量-応答プロットをシグモイドフィット、log(阻害剤)対応答-可変勾配(4パラメータ)モデルとして作成し、ウイルス細胞変性効果の50%阻害に対応する予測化合物濃度であるEC₅₀を計算した。

【1364】

表2は、試験した化合物に対する関連するEC₅₀及びCC₅₀値を示し、ここで、「A」は、EC₅₀ < 100 nMを示し、「B」は、EC₅₀ ≥ 100 nMかつ< 1000 nMを示し、「C」は、EC₅₀ ≥ 1000 nMかつ< 10000 nMを示し、「D」は、EC₅₀ ≥ 10000 nMかつ< 100000 nMを示す。CC₅₀について、「A」はCC₅₀ ≥ 10000 nMを示し、「B」はCC₅₀ ≥ 1000 nMかつ< 10000 nMを示し、「C」はCC₅₀ < 1000 nMを示す。

【1365】

10

20

30

40

50

【表 4 - 1】

表 2

化合物	EC ₅₀	CC ₅₀
1	C	A
2	B	A
3	D	A
4	C	A
5	C	A
6	C	A
7	B	A
8	C	A
9	B	A
10	C	A
11	C	A
12	D	A
13	C	A
14a	C	A
14b	C	A
15	B	A
16	B	A
17	B	A
18	B	A
19	B	A
20	A	A
21	B	A
22	C	A
23	B	A
24	B	A
25	C	A
26	B	A
27	B	A
27A	A	A
28	B	A
29	C	A
30	B	A
31	B	A
32	B	A
33	B	A
34	B	A
35	C	A
36	D	A
37	C	A
38	B	A
39	B	A
40	B	A
41	A	A
42	B	A
43	B	A
44	C	A
45	B	A
45A	B	A
46	D	A
47	B	A
47A	A	A
48	B	A
49	B	A
49A	B	A
50	B	A
51	C	A

化合物	EC ₅₀	CC ₅₀
52	C	A
53	B	A
54	D	A
55	B	A
56	D	A
57	B	A
58	B	A
59_1	B	A
59_2	C	A
59A_1	B	A
59A_2	C	A
60	A	A
60A	A	A
61	B	A
62	C	A
63	B	A
64	A	A
65	B	A
66	C	A
66A	B	A
67	C	A
68	B	A
69_A	C	A
69_B	D	A
70_1	B	A
70_2	C	A
70A_1	A	A
70A_2	> 10 μ M	A
71	B	A
72	B	A
73_1	B	A
73_2	D	A
74	> 10 μ M	A
75	B	A
76	> 10 μ M	A
77	> 10 μ M	A
78	C	A
79	B	A
80	C	A
81	C	A
82	> 10 μ M	A
83	B	A
84	C	A
85	C	A
86	C	A
87	A	A
88	A	A
89	B	A
90	A	A
91	A	A
92	> 10 μ M	A
93	C	A
94	C	A
95	B	A
96	C	A
97	> 10 μ M	A

【1 3 6 6】

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

(表 2 の続き)

化合物	EC ₅₀	CC ₅₀
98	>10 μM	A
99	>10 μM	A
100	C	A
101	B	A
102	C	A
103	>10 μM	A
104	>10 μM	A
105	>10 μM	A
106	C	A
107	>10 μM	A
108	B	A
109A	C	A
109B	C	A
110	>10 μM	A
111	D	A
112	>10 μM	A
113A	C	A
113B	C	A
114	C	A
115	>10 μM	A
116A	B	A
116B	C	A
117	B	A
118	>10 μM	A
119	>10 μM	A
120	A	A
121	A	A
122	A	A
123	B	A
124	B	A
125	A	A
126	A	A
127	B	A
128	A	A
129	A	A
130	A	A
131	>10 μM	A
132	A	B
133	A	A
134	B	A
135	B	A
136	A	A

化合物	EC ₅₀	CC ₅₀
137	A	A
138	A	A
139	B	A
140	B	A
141	B	A
142	>10 μM	A
143	B	A
144	B	A
145	C	A
146	B	A
147	B	A
148	B	A
149	B	A
150	>10 μM	A
151	C	A
152	C	A
153	C	A
154	B	A
155	C	A
156	B	A
157	B	A
158	B	A
159	>10 μM	A
160	B	A
161	A	A
162	A	A
163	A	A
164	C	A
165	B	A
166	B	A
167	B	A
168	C	A
169	C	A
170	C	A
171	C	A
172	C	A
173	B	A
174	B	A
175	C	A
176	B	A
177	>10 μM	A

【1367】

Hu h 7 細胞における S A R S - C o V - 2 感染モデル

Hu h - 7 細胞におけるウイルスストックの産生及び抗ウイルス試験に使用されるアッセイ培地を、4 % F B S、2 % H E P E S 1 M、5 m L 重炭酸ナトリウム 7 . 5 % 及び 1 % N E A A を D M E M に追加することによって調製する。抗ウイルス試験のために、H u h 7 細胞を 9 6 ウェルプレート (C o r n i n g (登録商標) C e l l B I N D (登録商標) 9 6 ウェルマイクロプレート、カタログ番号 3 3 0 0) に、アッセイ培地中 6 0 0 0 細胞 / ウェルの密度で播種した。一晚増殖させた後、示された化合物濃度で細胞を処理し、0 . 0 0 5 の T C I D ₅₀ / 細胞の M O I で H u h - 7 適応 S A R S - C o V - 2 - G H B - 0 3 0 2 1 / 2 0 2 0 に感染させた (アッセイ培地中の最終体積は 2 0 0 μ L / ウェル)。感染後 4 日目に、ウイルス誘導性 C P E 又は化合物特異的副作用によって引き起こされた細胞生存率の差を、以前に記載されたように (P M I D : 2 2 5 7 5 5 7 4) M T S を使用して分析した。

【1368】

Vero E6細胞におけるSARS-CoV-2感染モデル

SARS-CoV-2抗ウイルスアッセイは、以前に確立されたSARS-CoVアッセイ(PMID:15961169)に由来する。このアッセイにおいて、Vero E6-eGFP細胞の蛍光は、SARS-CoV-2での感染後、ウイルスの細胞変性効果のために減少する。抗ウイルス化合物の存在下では、細胞病原性が阻害され、蛍光シグナルが回復する。-1日目に、試験化合物をアッセイ培地(2% v/v FCSを追加したDMEM)中で連続希釈した。プレートを一晩インキュベートした(37°C、5% CO₂及び95%相対湿度)。0日目に、希釈した化合物を、96ウェルブラックビュープレート(Greiner Bio-One, Vilvoorde, Belgium)中で、Vero E6-eGFP細胞(25,000細胞/ウェル)、SARS-CoV-2-GHB-03021/2020(20 TCID₅₀/ウェル)及びMDR1阻害剤CP-100356(最終濃度0.5 µM)と混合した。プレートを、37°C及び5% CO₂の加湿インキュベーター内でインキュベートした。感染後4日目に、アルゴンレーザー走査顕微鏡を使用してeGFP発現についてウェルを調べた。顕微鏡の設定は、488 nmでの励起及び510 nmでの発光であり、ウェルの蛍光画像をシグナル値に変換した。結果は、未処理のウイルス感染対照細胞と比較してウイルスが減少させるeGFPシグナルから50%回復を達成する化合物の濃度として定義される、EC₅₀値として表した。ウイルスの非存在下での化合物の毒性を、以前に記載されたような標準的MTSアッセイ(PMID:22575574)において評価した。

【1369】

表3は、試験した化合物に対する関連するEC₅₀及びCC₅₀値を示し、ここで、「A」は、EC₅₀<1000 nMを示し、「B」は、EC₅₀≥1000 nMかつ<10000 nMを示し、「C」は、EC₅₀≥10000 nMかつ<100000 nMを示す。CC₅₀について、「A」は、CC₅₀≥10000 nMを示し、「B」は、CC₅₀≥10000 nMかつ<100000 nMを示し、「C」は、CC₅₀<10000 nMを示す。>100は、>100 µMを指し、>50は、>50 µMを指し、>10は、>10 µMを指す。

【1370】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

表 3

化合物	Huh-7 (EC ₅₀)	Huh-7 (CC ₅₀)	VeroE6+CP (EC ₅₀)	VeroE6+CP (CC ₅₀)
1			>100	>100
2			B	A
3			>100	>100
4			B	>100
5			C	>100
6			>100	>100
7	B	A	B	A
8			C	>100
9			B	>100
10			>100	>100
11			C	>100
12			>100	>100
13			B	>100
14A			C	>100
15	B	>100	B	>100
16	B	A	B	A
17	B	A		
18	B	>100	B	>100
19	B	A	B	>100
20	>100	B	B	
21			C	
22	B	>100	C	>100
23	B	>100	B	>100
24	B	A	B	>100
25	C	>100	C	>100
26	C	>100	C	>100
27	B	>100	B	>100
27A	B	A	B	>100
28	A	A	B	>100
29	B	>100	B	>100
30	B	>100	B	>100
31	C	>100	B	>100
32	B	>100	B	>100
33	B	>100	A	>100
34	C	>100	B	>100
35	C	>100	C	>100
36	C	>100	C	>100
37	B	>100		
38	B	>100	B	>100
39	B	>100	B	>100
40	B	A	B	>100
41	B	>100	B	>100
42	B	>100	B	>100
43	B	>100	B	>100
44	C	A	C	>100
45	B	>100	A	>100
45A	B	A	B	A
46	C	A	C	>100
47	B	>100	B	>100
47A	B	A	B	>100
48	B	A	B	>100
49	B	>100	B	>100
49A	B	A	B	A
50	B	A	B	>100
51	>100	>100	>100	>100

【1 3 7 1】

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

(表 3 の続き)

化合物	Huh-7 (EC ₅₀)	Huh-7 (CC ₅₀)	VeroE6+CP (EC ₅₀)	VeroE6+CP (CC ₅₀)
52	C	>100	B	>100
53	A	>100	B	>100
54	>100	>100	>100	>100
55	B	>100	B	>100
56	C	>100		
57	B	>100		
58	A	>100	A	>100
59A_1	A	A	A	A
60	A	>100	A	A
60A	B	B	B	>100
61	B	>100	B	>100
62	C	>100	C	A
63	A	A	A	A
64	A	A	A	A
65	A	>100	A	A
66	C	>100		
66A	B	A		
67	C	>100		
68	B	>100		
69_A	C	>100		
69_B	>100	>100		
70_1	B	A	A	A
70_2	C	>50	C	>50
70A_1	B	A	B	A
70A_2	>50	A	>50	A
71	B	>100		
72	B	>100	B	>100
74			C	A
75			B	>100
76			C	>100
77			C	A
78			C	>100
79	B	>50	B	>50
80	B	>50	B	>50
81	C	>50	B	>50
82	>50	>50	C	>50
83	A	>50	A	>50
84	>50	>50	B	>50
85	C	>50	B	>50
86	C	>50	C	>50
87	B	A	A	>100
88	A	A	A	>100
89	A	>50	A	>100
90	A	>50	A	>100
91	A	A	A	A
92			C	>100
93	C	>100	C	>50
94	C	>100		
95	B	>50	B	>50
96	>100	A		
97	>100	>100		
98	>50	>50	C	A
99			C	A
100	C	>50	C	>100
101	B	>50	B	A

【1 3 7 2】

10

20

30

40

50

【表 5 - 3】

(表 3 の続き)

化合物	Huh-7 (EC ₅₀)	Huh-7 (CC ₅₀)	VeroE6+CP (EC ₅₀)	VeroE6+CP (CC ₅₀)
102	C	>100	B	>100
103	C	>100	C	>100
104	C	>100	C	>100
105	C	>100	C	>100
106	C	A	C	>50
107	C	>50	C	>100
108	C	>50	B	>50
109A	>50	A	B	A
109B	C	A	C	>50
110	>50	>50	>50	>50
111	B	A	>100	>100
112	>100	A		
113A	C	>50	C	>50
113B	>50	>50	C	>50
114			C	>50
115	>50	A	>50	>50
116A	A	A	B	>50
116B	B	A	B	A
117	A	>50	A	>50
118	>50	A	>50	>50
119	>50	>50	>50	>50
120	A	B	A	A
121	A	>50	B	>50
122	A	>50	A	>50
123	B	>50	B	>50
124	A	>50	A	>50
125	A	A	A	>50
126	B	>50	B	>50
127	A	A	A	>50
128	A	A	B	A
129	A	A	A	A
130	A	A	A	A
132	A	A	A	A
133	A	>50	A	>50
134	B	>50	B	>50
135	A	A	A	A
136	A	>50	A	>50
137	A	A	B	>50]]
138	A	>50	B	>50
139	A	>50	A	>50
140	B	A	B	>50
141	>50	A	>50	>50
142	>10	>10	>50	>50
143	A	>10	A	>50
144	B	>10	A	>50
145	C	>50	C	>50
146	B	A	B	>50
147	C	>50	C	>50
148	A	A	A	>50
149	A	B	A	A
150	>50	>50	>50	>50
151	B	>50	C	>50
152	C	>50	C	>50
153	C	A	C	>50
154	A	>50	B	>50

【1 3 7 3】

10

20

30

40

50

【表 5 - 4】

(表 3 の続き)

化合物	Huh-7 (EC ₅₀)	Huh-7 (CC ₅₀)	VeroE6+CP (EC ₅₀)	VeroE6+CP (CC ₅₀)
155	>50	>50	C	>50
156	A	>50	A	>50
157	B	>50	B	>50
158	A	A	A	>50
159	>10	>50	C	>50
160	A	A	A	>50
161	A	A	B	>50
162	A	>50	A	>50
163	B	>50	B	>50
164	>10	B	C	>50
165	A	>10	A	>50
166	A	B	A	A
167	A	>10	A	>50
168	B	>10	B	>50
169	B	>10	B	>50
170	B	>10	C	>50
171	B	>10	B	>50
172	A	>10	A	>50
173	B	B	A	>50
174	A	B	A	B
178	>10	>10	>50	>50
179	>10	>10	C	>50
180	B	>10	B	>50
181	B	>10	B	>50
182	>10	B	B	A
183	B	B	A	B

【1374】

表 2 及び 3 は、本明細書に記載の化合物（その薬学的に許容される塩を含む）が、コロナウイルスを効果的に阻害及び治療できることを実証する。

【1375】

(実施例 C)

ピコルナウイルス及びノロウイルスアッセイ

式 (I) の化合物（その薬学的に許容される塩を含む）を、以下の論文の 1 つに記載されているプロトコールと同様のプロトコールに従って試験する：Kim et al., Journal of Virology (2012) 86 (21) : 11754-11762、Zhang et al., JACS (2020) (<https://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01828>)、及び米国特許第 9,603,864 号。

【1376】

Kim ら及び Zhang らのプロトコールは、コロナウイルスに対する活性について試験するために使用され得る。

【1377】

(実施例 D)

カテプシン L アッセイについては、10 pM のヒトカテプシン L (R&D Systems; Minneapolis, MN) を、試験化合物と共に 30 分間プレインキュベートした。反応は、ペプチド基質である Z-FR-AMC (最終濃度 2 μM、Anaspec; Fremont, CA) の添加によって開始した。蛍光は、Envision プレートリーダー (Perkin Elmer; Waltham, MA) 上の 355/460 励起/発光フィルターモジュールを使用して、2 分間隔で 30 分間測定した。IC₅₀ 値は

、GraphPad Prismで4パラメータ方程式を使用して曲線をフィッティングすることによって、各アッセイについて計算した。

【1378】

表4は、試験した化合物に対する関連する IC_{50} を示し、ここで、「A」は、 $IC_{50} \geq 10000 \text{ nM}$ を示し、「B」は、 $IC_{50} \geq 1000 \text{ nM}$ かつ $< 10000 \text{ nM}$ を示し、「C」は、 $IC_{50} \geq 100 \text{ nM}$ かつ $< 1000 \text{ nM}$ を示し、「D」は、 $IC_{50} < 100 \text{ nM}$ を示す。

【1379】

【表6-1】

表4

化合物	カテプシンL IC_{50}
2	B
4	C
7	D
8	C
9	C
11	D
13	B
14A	A
14B	A
15	B
16	A
17	B
18	A
19	C
20	A
22	C
23	C
24	C
25	C
26	D
27	A
27A	A
28	D
29	C
30	D
31	A
32	A
33	C
34	A
35	A
36	A
37	A
38	D
39	A
40	C
41	A
42	A
43	A
44	A
45	A
45A	A
46	B
47	A
47A	A
48	C
49	$> 3.3 \mu\text{M}$
49A	A
50	A
51	C
52	A
53	A
54	A
55	A
56	A
57	A
58	B

化合物	カテプシンL IC_{50}
59_1	A
59_2	A
59A_1	A
59A_2	A
60	A
60A	A
61	A
62	A
63	A
64	A
65	A
66	A
66A	A
67	A
68	A
69_A	A
69_B	A
70_1	A
70_2	A
70A_1	A
70A_2	A
71	A
72	$> 3.3 \mu\text{M}$
73_1	A
73_2	A
74	A
75	A
76	A
77	A
78	A
79	A
80	A
81	A
82	A
83	A
84	A
85	A
86	A
87	A
88	A
89	A
90	A
91	A
92	A
93	A
94	A
95	A
96	B
97	A
98	A
99	A
100	A
101	A
102	A
103	A
104	A

【1380】

【表 6 - 2】

(表 4 の続き)

化合物	カテプシンL IC ₅₀
105	A
106	A
107	A
108	A
109A	A
109B	A
110	A
111	D
112	B
113A	A
113B	A
114	A
115	A
116A	A
116B	A
117	A
118	A
119	A
120	A
121	A
122	A
123	A
124	A
125	A
126	A
127	A
128	A
129	A
130	A
131	A
132	A
133	A
134	A
135	A
136	A
137	A
138	A
139	A
140	A
141	C
142	A
143	A
144	A
145	C
146	B
147	A

化合物	カテプシンL IC ₅₀
148	A
149	B
150	A
151	A
152	A
153	A
154	A
155	A
156	A
157	A
158	A
159	A
160	A
161	A
162	A
163	A
164	B
165	B
166	B
167	A
168	A
169	B
170	C
171	A
172	B
173	A
174	B
175	A
176	A
177	A
178	A
179	B
180	B
181	B
182	A
183	B
184	A
185	A
186	A
187	A
188	A
189	A
190	A
191	A
192	A
193	A

【1381】

上文は、明確さと理解のために、図及び実施例としてある程度詳細に記述されているが、本開示の趣旨を逸脱することなく数多くの様々な修正がなされ得ることが、当業者によって理解される。したがって、本明細書に開示される形態は例示にすぎず、本開示の範囲を限定することは意図されていないが、それどころか本発明の真の範囲及び趣旨に沿った全ての修正及び代替形態を包含することも明確に理解するべきである。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/4178(2006.01)	A 6 1 K	31/4178	
A 6 1 K	31/4184(2006.01)	A 6 1 K	31/4184	
A 6 1 K	31/423(2006.01)	A 6 1 K	31/423	
A 6 1 K	31/425(2006.01)	A 6 1 K	31/425	
A 6 1 K	31/428(2006.01)	A 6 1 K	31/428	
A 6 1 K	31/437(2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	31/438(2006.01)	A 6 1 K	31/438	
A 6 1 K	31/4439(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/454(2006.01)	A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/4545(2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 K	31/4725(2006.01)	A 6 1 K	31/4725	
A 6 1 K	31/506(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/675(2006.01)	A 6 1 K	31/675	
A 6 1 P	31/14 (2006.01)	A 6 1 P	31/14	
C 0 7 D	403/14 (2006.01)	C 0 7 D	403/14	
C 0 7 D	405/14 (2006.01)	C 0 7 D	405/14	
C 0 7 D	409/14 (2006.01)	C 0 7 D	409/14	
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	C 0 7 D	413/14	
C 0 7 D	417/14 (2006.01)	C 0 7 D	417/14	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 4 Z
C 0 7 D	491/048 (2006.01)	C 0 7 D	491/048	
C 0 7 D	495/04 (2006.01)	C 0 7 D	495/04	1 0 3
C 0 7 F	9/09 (2006.01)	C 0 7 F	9/09	U

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/085,871

(32)優先日 令和2年9月30日(2020.9.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/086,787

(32)優先日 令和2年10月2日(2020.10.2)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/125,562

(32)優先日 令和2年12月15日(2020.12.15)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/155,113

(32)優先日 令和3年3月1日(2021.3.1)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

早期審査対象出願

(74)代理人 100103182

弁理士 日野 真美

(74)代理人 100120134

弁理士 大森 規雄

(74)代理人 100110663

弁理士 杉山 共永

(74)代理人 100186897

弁理士 平川 さやか

(72)発明者 ヴァンダイク, コーエン

- アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94080 サウス サンフランシスコ コーポレート ドライヴ
1 セカンド フロア アリゴス セラピューティクス インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ラボイッソン, ピエール ジーン-マリー ベルナルド
- アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94080 サウス サンフランシスコ コーポレート ドライヴ
1 セカンド フロア アリゴス セラピューティクス インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ベイゲルマン, レオニード
- アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94080 サウス サンフランシスコ コーポレート ドライヴ
1 セカンド フロア アリゴス セラピューティクス インコーポレイテッド内
- (72)発明者 セレブリヤニー, ウラジーミル
- アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94080 サウス サンフランシスコ コーポレート ドライヴ
1 セカンド フロア アリゴス セラピューティクス インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ストイチェヴァ, アンティトサ, ディミトローヴァ
- アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94080 サウス サンフランシスコ コーポレート ドライヴ
1 セカンド フロア アリゴス セラピューティクス インコーポレイテッド内
- (72)発明者 バーディオト, ドロテー, アリス, マリー-イブ
- ベルギー国 ベー-3000 ルーヴェン, ワーイストラート 6 ボックス 5105, カーユー
ルーヴェン リサーチ アンド ディベロップメント カトリック ユニヴェルシテット ルーヴェン内
- (72)発明者 ポランド, サンドロ
- ベルギー国 ベー-3000 ルーヴェン, ワーイストラート 6 ボックス 5105, カーユー
ルーヴェン リサーチ アンド ディベロップメント カトリック ユニヴェルシテット ルーヴェン内
- (72)発明者 マーチャンド, アルノー, ディディエ, マリー
- ベルギー国 ベー-3000 ルーヴェン, ワーイストラート 6 ボックス 5105, カーユー
ルーヴェン リサーチ アンド ディベロップメント カトリック ユニヴェルシテット ルーヴェン内
- 審査官 安藤 倫世
- (56)参考文献 国際公開第2020/030143 (WO, A1)
国際公開第2017/197377 (WO, A1)
特表2003-531139 (JP, A)
特表2008-501743 (JP, A)
特表2023-530627 (JP, A)
WENHAO DAI; ET AL, STRUCTURE-BASED DESIGN OF ANTIVIRAL DRUG CANDIDATES TA
RGETING THE SARS-COV-2 MAIN PROTEASE, SCIENCE(AMERICAN ASSOCIATION FOR TH
E ADVANCEMENT OF SCIENCE), 2020年04月22日, PAGE(S):EABB4489(1-5), [https://sci
ence.sciencemag.org/content/sci/368/6497/1331.full.pdf](https://science.sciencemag.org/content/sci/368/6497/1331.full.pdf)
YANGYANG ZHAI; ET AL, CYANOHYDRIN AS AN ANCHORING GROUP FOR POTENT AND
SELECTIVE INHIBITORS OF ENTEROVIRUS 71 3C PROTEASE, JOURNAL OF MEDICINAL C
HEMISTRY, 2015年12月10日, VOL:58, NR:23, PAGE(S):9414 - 9420, [https://pubs.acs.
org/doi/pdf/10.1021/acs.jmedchem.5b01013](https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.jmedchem.5b01013)
YAXIN WANG; ET AL, INHIBITION OF ENTEROVIRUS 71 REPLICATION BY AN [ALPHA]-H
YDROXY-NITRILE DERIVATIVE NK-1.9K, ANTIVIRAL RESEARCH, NL, ELSEVIER BV, 20
17年01月05日, VOL:141, PAGE(S):91 - 100, [http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.
01.002](http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.01.002)
PILLAIYAR THANIGAIMALAI; ET AL, DESIGN, SYNTHESIS, AND BIOLOGICAL EVALUATION
OF NOVEL DIPEPTIDE-TYPE SARS-COV 3CL PROTEASE 以下備考, EUROPEAN JOURNAL O
F MEDICINAL CHEMISTRY, NL, ELSEVIER, 2013年05月20日, VOL:65, PAGE(S):436 -
447, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.05.005>, INHIBITORS: STRUCTURE-ACTIVI
TY RELATIONSHIP STUDY
- (58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)
C 0 7 D
C 0 7 F
A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)