

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6775516号  
(P6775516)

(45) 発行日 令和2年10月28日 (2020. 10. 28)

(24) 登録日 令和2年10月8日 (2020. 10. 8)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 417/04 (2006. 01)

C O 7 D 417/04 C S P

C O 7 D 417/14 (2006. 01)

C O 7 D 417/14

A 6 1 K 31/428 (2006. 01)

A 6 1 K 31/428

A 6 1 K 31/454 (2006. 01)

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/496 (2006. 01)

A 6 1 K 31/496

請求項の数 13 (全 252 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-548261 (P2017-548261)  
 (86) (22) 出願日 平成28年3月17日 (2016. 3. 17)  
 (65) 公表番号 特表2018-511587 (P2018-511587A)  
 (43) 公表日 平成30年4月26日 (2018. 4. 26)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2016/051509  
 (87) 国際公開番号 W02016/147144  
 (87) 国際公開日 平成28年9月22日 (2016. 9. 22)  
 審査請求日 平成31年3月11日 (2019. 3. 11)  
 (31) 優先権主張番号 PCT/IB2015/051957  
 (32) 優先日 平成27年3月17日 (2015. 3. 17)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 国際事務局 (IB)  
 (31) 優先権主張番号 62/203, 032  
 (32) 優先日 平成27年8月10日 (2015. 8. 10)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(73) 特許権者 593141953  
 ファイザー・インク  
 アメリカ合衆国 1 0 0 1 7 ニューヨーク州  
 ニューヨーク市イースト・フォーティーセ  
 カンド・ストリート 2 3 5  
 (73) 特許権者 516127112  
 アイティーオス セラベウティクス  
 ベルギー国 B-6041 ゴスリ リュ  
 ・デ・フレール・ウライト 29  
 (74) 代理人 100133927  
 弁理士 四本 能尚  
 (74) 代理人 100137040  
 弁理士 宮澤 純子  
 (74) 代理人 100147186  
 弁理士 佐藤 真紀

最終頁に続く

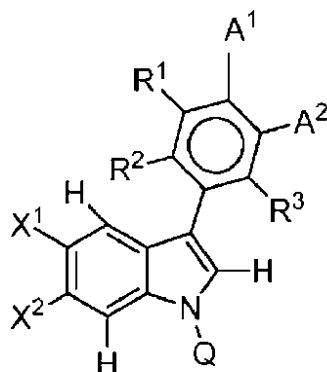
(54) 【発明の名称】 新奇な 3-インドール置換誘導体、医薬組成物、および使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 1】



I

または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物

【式中、

$X^1$  および  $X^2$  は、H、ハロゲン、OH、 $OR^7$ 、または  $C^1 \sim C^4$  アルキルをそれぞれ独立に表し、

$R^1$ 、 $R^2$ 、および  $R^3$  は、独立に、H、ハロゲン、シアノ、 $R^7$ 、 $OR^7$ 、 $NR^7R^8$ 、 $CONR^7$ 、 $N(R^7)COR^8$ 、 $SO_2R^7$ 、またはアルキル $NR^7R^8$  であり、 $Q$  は、H、または  $COR^7$ 、または  $CONR^7R^8$  であり、

$R^7$  および  $R^8$  は、独立に、(i) H、(ii)  $NH_2$ 、(iii) オキシ、アミノ、OH、ハロゲン、もしくは  $C^1 \sim C^4$  アルキルの1つもしくは複数から選択される1~3つの置換基で置換されていてもよい  $C^1 \sim C^6$  分枝状もしくは非分枝状アルキル、(iv)  $C^1 \sim C^3$  アルキル-ヘテロ環、または(v) ヘテロ環であり、(iv) または(v) のヘテロ環は、置換基がオキシ、OH、 $NH_2$ 、またはハロゲン、アルキル、OH、オキシ、もしくはアミノの1つもしくは複数から選択される1~3つの置換基で置換されていてもよい  $C^1 \sim C^3$  アルキルである、置換されていてもよい5または6員ヘテロ環であり、 $R^5$  は、(i') H、(ii') オキシ、(iii') アミノ、または(iv') (v') 直鎖状もしくは分枝状  $C^1 \sim C^6$  アルキル (ハロゲン、ヒドロキシル、 $OR^9$ 、 $COOR^9$ 、 $CONR^9R^{10}$ 、 $NR^9COR^{10}$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $SO_2R^9$ 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $NR^9SO_2R^{10}$ 、 $SOR^9$ 、アリール、またはCO-アルキルの1つまたは複数から選択される3つまでの置換基で置換されていてもよい)、

(vi') ヘテロシクリルもしくは  $C^1 \sim C^3$  アルキル-ヘテロシクリル (ヘテロシクリルは、ハロゲン、ヒドロキシル、オキシ、 $OR^9$ 、 $COOR^9$ 、 $CONR^9R^{10}$ 、 $NR^9COR^{10}$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $SO_2R^9$ 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $NR^9SO_2R^{10}$ 、 $SOR^9$ 、アリール、CO-アルキル、その主鎖に2個のN原子を有する5もしくは6員ヘテロ環、Fおよび3つのOHで置換されているピペリジン、またはアルキルの1つまたは複数から選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、オキシ、アミノ、またはCOOHの1つまたは複数から選択される1~3つの基によって置換されていてもよい)、

(vii') シクロアルキル (ハロゲン、ヒドロキシル、 $OR^9$ 、 $COOR^9$ 、 $CONR^9R^{10}$ 、 $NR^9COR^{10}$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $SO_2R^9$ 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $NR^9SO_2R^{10}$ 、 $SOR^9$ 、アリール、CO-アルキル、またはハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、もしくはCOOHから選択される1つもしくは複数の基で置換されていてもよい  $C^1 \sim C^6$  アルキルから選択される3つまでの置換基で置換されていてもよい) から選択される置換されていてもよい基であり、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、水素原子、または  $C^1 \sim C^6$  アルキル (置換されているとき、 $C^1 \sim C^6$  アルキルは、1つまたは複数のハロゲン、ヒドロキシル、オキシ、アミノ、またはCOOHから選択される1、2、または3つの基を有する)、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、もしくはアルキルヘテロアリール (置換されているとき、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、オキシ、CO-アルキル、またはアミノの1つまたは複数である3つまでの置換基を有する) から選択される置換されていてもよい基をそれぞれ独立に表し、

$A^1$  および  $A^2$  は、一緒になって、 $SO_2NR^5CR^9$ 、 $R^9$  を含む5員縮合環構造を形成しており、 $R^9$  は、Hであるか、または  $R^9$  および  $R^9$  は、それぞれメチルであり、 $R^9$  がHであるとき、 $R^9$  は、水素原子、または  $C^1 \sim C^6$  アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、もしくはアルキルヘテロアリールから選択される置換されていてもよい基であり、置換されていてもよい基は、ハロゲン、OH、オキシ、またはアミノの1つまたは複数から選択される1、2、または3つの置換基を有していてもよい基である]。

【請求項2】  
QがHである、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 3】

X<sup>1</sup> および X<sup>2</sup> が、独立に、H、F、または C<sub>1</sub> である、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物。

## 【請求項 4】

X<sup>1</sup> が H であり、X<sup>2</sup> が F である、請求項 3 に記載の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物。

## 【請求項 5】

R<sup>5</sup> が、独立にハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、ヒドロキシル、オキソ、OR<sup>9</sup>、COR<sup>9</sup>、CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>、NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> である 3 つまでの置換基で置換されていてもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル - ヘテロシクリルである、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物。

10

## 【請求項 6】

R<sup>9</sup> が、OH またはハロゲンで置換されていてもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルである、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物。

## 【請求項 7】

塩形態である、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物。

## 【請求項 8】

塩形態でない、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物。

20

## 【請求項 9】

(+) - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 2 - ベンゾチアゾール 1, 1 - ジオキシド、または

(-) - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 2 - ベンゾチアゾール 1, 1 - ジオキシド、

(+) - 3 - エチル - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド、

(-) - 3 - エチル - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド、

30

5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d] - イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド、

(+) - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - プロピル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド、

(-) - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - プロピル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド、

(+) - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d] - イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド、

(-) - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d] - イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド、

40

(+) - 3 - シクロプロピル - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d] - イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド、

(-) - 3 - シクロプロピル - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド、

(-) - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d] - イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド、

(+) - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d] - イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド、

メチル 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール - 3 - カルボキシレート 1, 1 - ジオキシド、

50

50

- 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( ピペリジン - 4 - イル )  
 - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド、
- 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - メチルピペリジン -  
 4 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド、
- ( R ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( テトラヒドロフ  
 ラン - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド  
 、
- ( S ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( テトラヒドロフ  
 ラン - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド  
 、
- 2 - ( アゼチジン - 3 - イル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル )  
 - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド、
- 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - メチルアゼチジン -  
 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド、
- ( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( 2 - ( メチルス  
 ルフィニル ) エチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキ  
 シド、
- 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 , 1 - ジオキシドベン  
 ゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルプロパンアミド、
- 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 , 1 - ジオキシドベン  
 ゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) プロパンアミド、
- ( + ) - 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1  
 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルプロパ  
 ンアミド、
- ( - ) - 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1  
 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルプロパ  
 ンアミド、
- ( + ) - 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1  
 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) プロパンアミド、
- ( - ) - 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1  
 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) プロパンアミド、
- ( + ) - 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1  
 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - 1 - ( ピペラジン  
 - 1 - イル ) プロパン - 1 - オン、
- ( - ) 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 ,  
 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - 1 - ( ピペラジン -  
 1 - イル ) プロパン - 1 - オン、
- ( - ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( ピ  
 ペリジン - 4 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキ  
 シド、
- ( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( ピ  
 ペリジン - 4 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキ  
 シド、
- ( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( 2  
 - ( メチルスルホニル ) エチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 ,  
 1 - ジオキシド、
- ( - ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( 2  
 - ( メチルスルホニル ) エチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 ,  
 1 - ジオキシド、
- ( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( 2

10

20

30

40

50

- (メチルスルフィニル)エチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド、
- ( - ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( 2 - (メチルスルフィニル)エチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド、
- ( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( 2 - (メチルスルフィニル)エチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド、
- ( - ) - 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルエタン - 1 - スルホンアミド、
- ( + ) - 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルエタン - 1 - スルホンアミド、
- ( - ) - 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) エタン - 1 - スルホンアミド、
- ( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド、
- ( - ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド、
- ( - ) 1 - ( 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) エチル ) ピペラジン - 2 - オン、
- ( + ) 1 - ( 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) エチル ) ピペラジン - 2 - オン、
- ( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( 2 - ( 5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) エチル ) - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド、
- ( - ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( 2 - ( 5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) エチル ) - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド、
- ( + ) - 3 - ( 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) エチル ) オキサゾリジン - 2 - オン、
- ( - ) - 3 - ( 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) エチル ) オキサゾリジン - 2 - オン、
- ( + ) - 1 - ( 4 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) エタノン、
- ( - ) - 1 - ( 4 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) エタノン、
- ( + ) - 1 - ( 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) エタノン、

( - ) - 1 - ( 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) エタノン、

5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( ピペリジン - 4 - イルメチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド、

( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( ピペリジン - 4 - イルメチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド、

( - ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド、

( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド、

( + ) - ( 5 S ) - 5 - ( ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) メチル ) - 5 - メチルピロリジン - 2 - オン、

( - ) - ( 5 R ) - 5 - ( ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) メチル ) - 5 - メチルピロリジン - 2 - オン、

( - ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド、

( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド、

( - ) - 4 - ( ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) メチル ) - 4 - メチルオキサゾリジン - 2 - オン、

( + ) - 4 - ( ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) メチル ) - 4 - メチルオキサゾリジン - 2 - オン、

( + ) - 4 - ( ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) メチル ) - 4 - メチルオキサゾリジン - 2 - オン、

( - ) - 2 - ( アゼチジン - 3 - イル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド、

( + ) - 2 - ( アゼチジン - 3 - イル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド、

( - ) - 2 - ( ( R ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド、

( + ) - 2 - ( ( R ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド、

( - ) - 2 - ( ( S ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール

10

20

30

40

50

50



キシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) アセトアミド、

( - ) - 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロインドリン - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) アセトアミド、

( - ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( 2 - モルホリノエチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド、

( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( 2 - モルホリノエチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド、

( - ) - 4 - ( ( S ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピペリジン - 2 - オン、

10

( + ) - 4 - ( ( S ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピペリジン - 2 - オン、

( + ) - 4 - ( ( R ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピペリジン - 2 - オン、

( - ) - 4 - ( ( S ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピペリジン - 2 - オン、

20

( + ) 4 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピロリジン - 2 - オン、

( - ) - 4 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピロリジン - 2 - オン、

( - ) - 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルアセトアミド、

30

( + ) - 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルアセトアミド、

( - ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - ( ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド、

( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - ( ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド、

( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド、

40

( - ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド、

( - ) - 5 - ( 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) エチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オン、

( + ) - 5 - ( 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) エチル ) - 1

50

- , 3, 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オン、  
 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチルベンゾ [ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド、  
 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 H - スピロ [ ベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3, 1' - シクロプロパン ] 1, 1 - ジオキシド、  
 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - ( ( メチルアミノ ) メチル ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド、  
 ( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - ( ( メチルアミノ ) メチル ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド、  
 ( - ) - N - ( ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - イル ) メチル ) メタンスルホンアミド、  
 ( + ) - N - ( ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - イル ) メチル ) メタンスルホンアミド、  
 ( + ) - 2 - ( 2, 3 - ジヒドロキシプロピル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド、  
 ( - ) - 2 - ( 2, 3 - ジヒドロキシプロピル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド、  
 ( - ) - 2 - ( 2, 3 - ジヒドロキシプロピル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド、  
 ( + ) - 2 - ( 2, 3 - ジヒドロキシプロピル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド、  
 ( - ) - 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルプロパンアミド、  
 ( + ) - 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルプロパンアミド、  
 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルプロパンアミド、  
 ( - ) - 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルプロパンアミド、  
 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド、  
 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( ( 6 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド、  
 ( R ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド、  
 ( R ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( ( 6 - メチルピリジン - 2 - イル ) メチル ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール

ル 1, 1 - ジオキシド、および

( R ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( ( 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド

からなる群から選択される化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物。

#### 【請求項 10】

請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物と、少なくとも 1 種の薬学的に許容できる担体、希釈剤、賦形剤、および / または佐剤とを含む医薬組成物。

10

#### 【請求項 11】

がん、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、神経変性障害、HCV および HIV による慢性ウイルス感染症、うつ病、ならびに肥満の治療および / または予防において使用するための、請求項 10 に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 12】

前記がんが、膀胱癌、肝癌、黒色腫、中皮腫、神経芽細胞腫、肉腫、乳癌、白血病、腎細胞癌、結腸直腸癌、頭頸部癌、肺癌、脳腫瘍、神経膠芽腫、星状細胞腫、骨髄腫、および膵臓癌からなる群から選択される、請求項 11 に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 13】

TDO2 阻害剤として使用するための、請求項 10 に記載の医薬組成物。

20

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

本発明は、薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物を含めた、新奇な 3 - ( インドール - 3 - イル ) - ピリジン誘導体に関する。本発明の化合物は、TDO2 (トリプトファン 2, 3 - ジオキシゲナーゼ) の阻害剤であり、特にがんの治療および / または予防において、治療用化合物として有用である。

#### 【背景技術】

#### 【0002】

胎盤の免疫特権の維持にトリプトファン異化が重要であることが発見 (Munn, D. H. ら、Science、1998、281、1191 ~ 1193) されてから 20 年が過ぎ、その生物学的関連性は、積み重なる証拠によって、非自己に対する免疫寛容を超えて拡大している。一般に受け入れられている概念によれば、必須アミノ酸であるトリプトファンは、腫瘍の局所微小環境、免疫特権のある部位、または炎症部位において異化される (Mellor AL および Munn DH.、Nat Rev Immunol、2008、8、74 ~ 80)。これらの組織では、がん細胞、免疫細胞、または特殊化した上皮細胞 (たとえば、胎盤中の合胞体栄養細胞) が、トリプトファンの枯渇および免疫抑制性のトリプトファン異化産物の蓄積を通して、T 細胞アネルギーおよびアポトーシスを誘発することにより、腫瘍における免疫抑制性環境を作り出し、これにより、腫瘍および腫瘍排出リンパ節における抗腫瘍免疫応答は停止する (Munn DH ら、J Exp Med.、1999、189、1363 ~ 1372; Fallarino F ら、Cell Death Differ.、2002、9、1069 ~ 1077)。

30

40

#### 【0003】

最近では、肝臓において全身のトリプトファンレベルの調節を担うと考えられる、トリプトファン異化における鍵酵素であるトリプトファン 2, 3 - ジオキシゲナーゼ (TDO2) が、多種多様ながん、たとえば、膀胱癌、肝癌、黒色腫、中皮腫、神経芽細胞腫、肉腫、乳癌、白血病、腎細胞癌、結腸直腸癌、頭頸部癌、肺癌、脳腫瘍、神経膠芽腫、星状細胞腫、骨髄腫、および膵臓癌において恒常的に発現されることが発見されている (Pilotte L ら、Proc Natl Acad Sci USA、2012、109

50

(7)、2497~502)。腫瘍細胞におけるTDO2発現はトリプトファンを局所的に分解することによって、免疫系による腫瘍監視を妨げ、したがって、腫瘍拒絶を妨げる(Opitz CAら、Nature、2011、478(7368)、197~203)。これについての第1の証拠は、低分子によりTDO2を阻害することにより得られ、これは、予防的ワクチン接種手法によってP815肥満細胞腫瘍モデルにおいて腫瘍成長を阻害した(Pilotte Lら、Proc Natl Acad Sci USA、2012、109(7)、2497~502)。TDO2発現P815m腫瘍は、空のベクターを形質移入したP815腫瘍に比べて拒絶されず、TDO2発現腫瘍の成長が有利になっていることが明確に示された。TDO2阻害剤で阻害すると、P815mTDO2移植腫瘍における腫瘍成長は、強力に低下した。TDO2阻害剤による抗腫瘍活性は、TDO2陰性のP815対照移植腫瘍でも等しく認められ、したがって、動物の免疫系において発現されたTDO2の影響についての証拠が得られた。これらの実験によって、初めて、がん細胞ならびに免疫コンパートメントにおける発現を介した、腫瘍成長の調節におけるTDO2の役割についての明確な証拠が得られた。

#### 【0004】

TDO2は、肝臓におけるその発現プロファイルと一致して、大部分が肝細胞癌(HCC)において見出された(Pilotte Lら、Proc Natl Acad Sci USA、2012、109(7)、2497~502)。トリプトファン異化の阻害、したがって、トリプトファン濃度の回復および下流代謝産物の産生の減少は、肝臓癌の段階へと進行する肝臓疾患の状況において有益となりうる。より詳細には、(i)いくつかの報告により、補充によってトリプトファンの利用度を増大させると、タンパク質合成におけるトリプトファンの直接の使用が可能になり、たとえば硬変の肝臓にとって有益であることの証拠が示されており(Ohtaら、Amino Acids、1996、10(4)、369~78)、(ii)キノリン酸などの下流の血清トリプトファン代謝産物の増加と、肝硬変の患者における肝機能障害とは相関があり(Lahdouら、Hum Immunol、2013、74(1)、60~6)、(iii)別のトリプトファン代謝産物であるインドール-3-乳酸の分泌の増加は、マウスにおけるアルコール誘発性肝臓疾患と関連付けられている(Mannaら、J Proteome Res、2011、10(9)、4120~33)。肝臓癌それ自体との関連では、TDO2阻害剤の治療評価で、非常に高いRNA発現は良好な徴候である(Pilotte Lら、Proc Natl Acad Sci USA、2012、109(7)、2497~502)。したがって、上記は、肝臓腫瘍発生のコントロールにおいてTDO2活性を調節することの明確な根拠となる。

#### 【0005】

肝臓における発現に加えて、TDO2は、ニューロン、小膠細胞、および星状細胞において発現され、神経膠腫の状況でのTDO2阻害の潜在的恩恵が、別の動物モデルにおいて示された。Plattenおよび共同研究者らは、腫瘍細胞において発現されたTDO2によって産生されたトリプトファン異化産物のキヌレニンが、オートクリン/パラクリン方式で、AHRを介して、抗腫瘍免疫応答を抑制し、腫瘍細胞の生存および運動性を促進することを証明した(Opitz CAら、Nature、2011、478(7368)、197~203)。TDO-AHR経路は、ヒト脳腫瘍において活発であり、悪性化および不良な生存と関連付けられている。さらなる証拠が、ヒト神経膠腫に蓄積する、下流代謝産物のキノリン酸の蓄積からもたらされ、悪性表現型と関連付けられた(Sahmら、Cancer Res、2013、73(11)、3225~34)。そこでは、トリプトファン異化が小膠細胞でも起こることが示された。したがって、上記データは、脳に浸透する低分子を用いた、神経膠腫におけるTDO2ターゲティングについての証拠となる。

#### 【0006】

TDO2 mRNAが見出された他の腫瘍タイプは、乳癌、膀胱、腎細胞、膵臓、結腸直腸、頭頸部癌、および肺癌、ならびに黒色腫であり、したがって、TDO2ターゲティン

10

20

30

40

50

グの範囲は、HCCおよび神経膠腫を超えて広がる(Pilotte Lら、Proc Natl Acad Sci USA、2012、109(7)、2497~502)。

【0007】

婦人科のがん(卵巣癌、子宮頸がん、子宮内膜がん)の患者において認められるトリプトファン分解の増強は、これらのがんにおけるIDO2ターゲティングの追加の根拠となる(Sperner-Unterweger Bら、Immunology、2011、216(3)、296~301)。

【0008】

一部のがんにおけるトリプトファン異化は、腫瘍細胞によるインドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO1)の発現によっても増加する可能性がある(Uyttenhove, C.ら、Nat. Med., 2003、9、1269~1274)。

【0009】

トリプトファン異化は、炎症メディエーター、特にIFN- $\gamma$ によって誘発されるため、過剰な免疫応答を制限し、それによって免疫病理を妨げる内因性機序に相当すると考えられる。しかし、がんの状況では、前がん性病変および定着したがんにおけるトリプトファン異化による抗腫瘍免疫応答の抑制が腫瘍成長を促進するという強力な証拠が存在し、このため、このような異化は、治療介入の魅力的なターゲットとなる(Dolusic EおよびFrederick R., Expert Opin Ther Pat., 2013、23(10)、1367~81)。したがって、従来の化学療法、免疫チェックポイント(Holmgard RBら、J Exp Med., 2013、210(7)、1389~402)、または治療用ワクチンの有効性を高めるための、トリプトファン異化の選択的で有効な阻害剤を特定する相当な努力がなされている。

【0010】

神経脳障害との関連では、IDO2発現は、ニューロン、脳血管系、さらに、統合失調症の場合では星状膠細胞において立証されている(Miller Cら、2004、Neurobiology Dis、15(3):618~29)。キヌレニン経路は、現在、双極性障害またはトゥレット症候群のような認知疾患、およびアルツハイマーのような神経変性障害、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、ハンチントン病、またはパーキンソン病のような運動ニューロン疾患において、治療ターゲットと考えられている(Stone TW、2013、Br J of Pharmacol、169(6):1211~27; Wuら、2013、Plos One、8(4):e59749; Fuvesiら、2012、J Neural Transm、119(2):225~34; Widnerら、2002、J Neural Transm、109(2):181~9; Comingsら、1996、Pharmacogenetics、6(4):307~18; Forrest 2010、J Neurochem、112(1):112~22)。

【0011】

トリプトファン異化に関連した認知変化は、HIV関連神経認知障害(HAND)と呼ばれる、ヒト免疫不全ウイルス1型(HIV)に感染した患者においても示されている(Daviesら、2010、Int J of Tryptophan Res、3:121~40)。加えて、HIV感染患者では、T細胞反応性低下が、トリプトファン異化経路と最近関連付けられており、ことによると、たとえばC型肝炎のような他の慢性感染性疾患に拡大される。

【0012】

いくつかのIDO2阻害剤が、WO2010/008427において、およびDolusic, E.ら(Dolusicら、J. Med. Chem., 2011、54、5320~5334)によって提案されたが、ターゲットに対するそれらの親和性が限定されているか、またはそれらの薬物動態学的性質が、ヒトに使用する薬物としての開発に適していない。

【0013】

10

20

30

40

50

したがって、がん治療および／または予防の有効性が改善されている新たなＴＤＯ２阻害剤が求められている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１４】

本発明は、がんと診断された患者、またはがんになるリスクのあるいずれかの対象を限定はせずに含めて、ＴＤＯ２の活性を調節する、特に低下させることが望ましい状態または疾患を有する哺乳動物対象に投与することができる新たなＴＤＯ２阻害剤を提供する。また、これらの化合物を含有する組成物およびその使用も提供される。

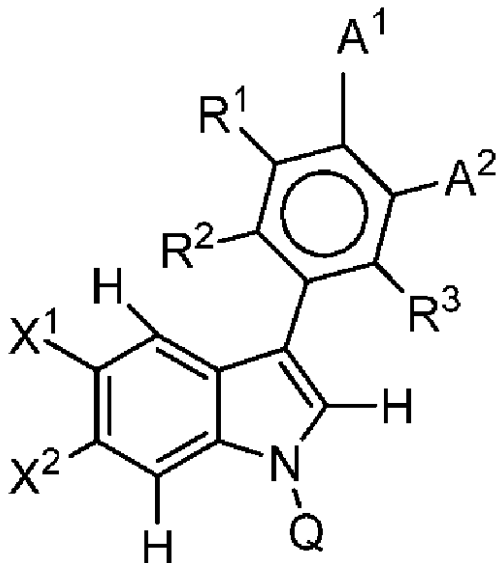
【課題を解決するための手段】

【００１５】

一態様では、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $Q$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X^1$ 、および $X^2$ が本明細書で規定するとおりである、式Ⅰの化合物または薬学的に許容できるその塩、溶媒、もしくは溶媒和物が提供される。

【００１６】

【化１】



Ⅰ

【００１７】

別の態様では、式Ⅰに従う化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物と、少なくとも１種の薬学的に許容できる担体、希釈剤、賦形剤、および／または佐剤とを含む医薬組成物が提供される。

【００１８】

さらに別の態様では、式Ⅰに従う化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物を含む医薬が提供される。

【００１９】

さらに別の態様では、がん、パーキンソン病、アルツハイマー病、およびハンチントン病などの神経変性障害、ＨＣＶおよびＨＩＶなどの慢性ウイルス感染症、うつ病、ならびに肥満の治療および／もしくは予防において使用するため、またはＴＤＯ２阻害剤として使用するための、式Ⅰの化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物が提供される。

## 【 0 0 2 0 】

さらに別の態様では、がん、パーキンソン病、アルツハイマー病、およびハンチントン病などの神経変性障害、H C VおよびH I Vなどの慢性ウイルス感染症、うつ病、ならびに肥満を治療および/もしくは予防する、またはT D O 2を阻害する方法が提供される。方法は、式 I の化合物または薬学的に許容できるその塩を投与するステップを含む。

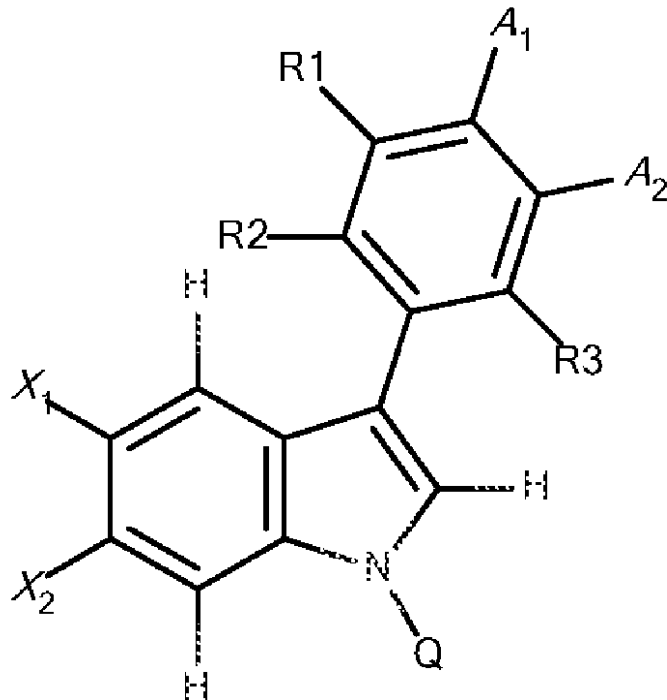
## 【 0 0 2 1 】

別の態様では、式 I の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物を製造するための方法が提供される。方法は、

## 【 0 0 2 2 】

## 【 化 2 】

10



20

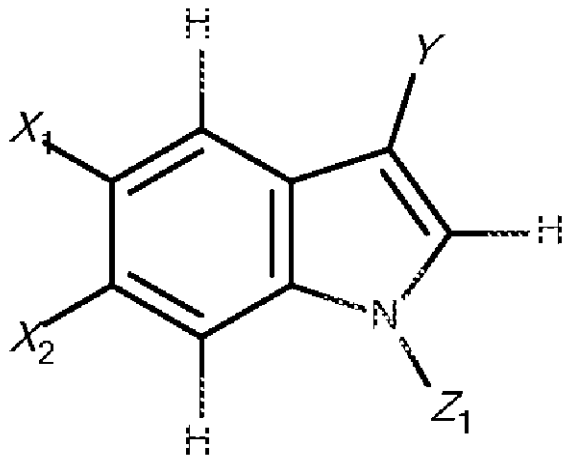
30

ならびに薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物 [ 式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、およびQは、式 I において規定するとおりである ] を含み、

( a 1 ) 式 ( i ) の化合物

## 【 0 0 2 3 】

【化 3】



10

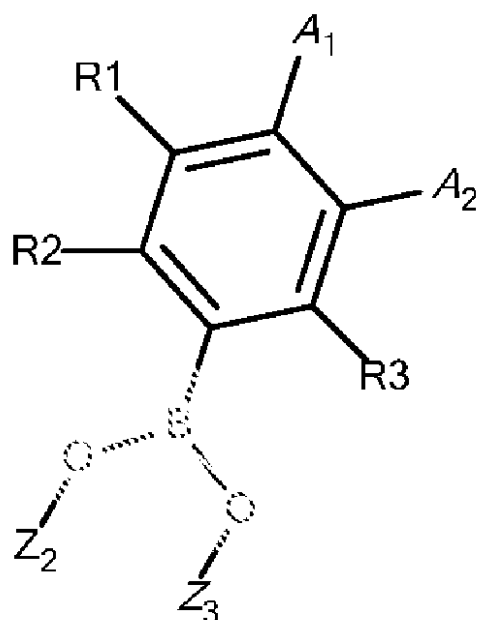
(i)

[ 式中、 $X^1$  および  $X^2$  は、式 I において規定するとおりであり、  
 $Z^1$  は、Q、またはアミノ保護基、たとえば、アリールスルホニル、tert-ブトキシカルボニル、メトキシメチル、para-メトキシベンジル、ベンジル、もしくは当業者に知られている適切な他のいずれかの保護基を表し、  
Y は、ハロゲン（好ましくは、ヨウ素、臭素、または塩素）、1～6 個の炭素原子を有するアルキルスルホニルオキシ（好ましくは、メチルスルホニルオキシまたはトリフルオロメチルスルホニルオキシ）、または 6～10 個の炭素原子を有するアリールスルホニルオキシ（好ましくは、フェニル-または p-トリルスルホニルオキシ）、または当業者に知られているいずれかの脱離基を表す ] を、  
式 (ii) の化合物  
【 0 0 2 4 】

20



【化 4】



10

(ii)

20

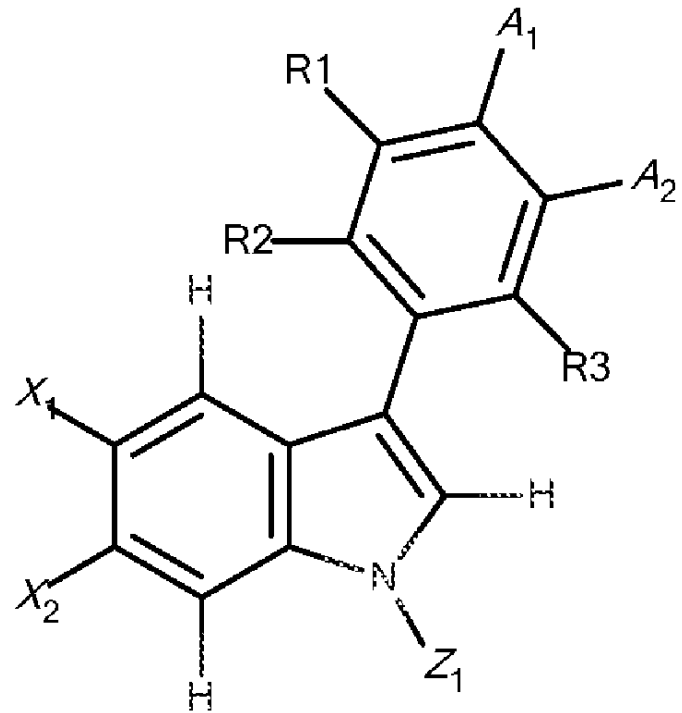
【式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、およびA<sup>3</sup>は、式Iにおいて規定するとおりであり、

Z<sup>2</sup>およびZ<sup>3</sup>は、Hまたはアルキル基を表し、Z<sup>2</sup>およびZ<sup>3</sup>は、環を形成している可能性がある】と反応させて、

式(iii)の化合物

【0025】

## 【化 5】



## (iii)

[ 式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、および $Z^1$ は、上で規定したとおりである ] を取得するステップと、

( b 1 )  $Z^1$  が Q でない場合は、式 ( i i i ) の化合物のインドールアミンを脱保護して、式 I の化合物を得るステップとを含む。

## 【 0 0 2 6 】

本発明のさらに他の態様および利点は、以下の本発明の詳細な記述から明らかとなる。

## 【 発明を実施するための形態 】

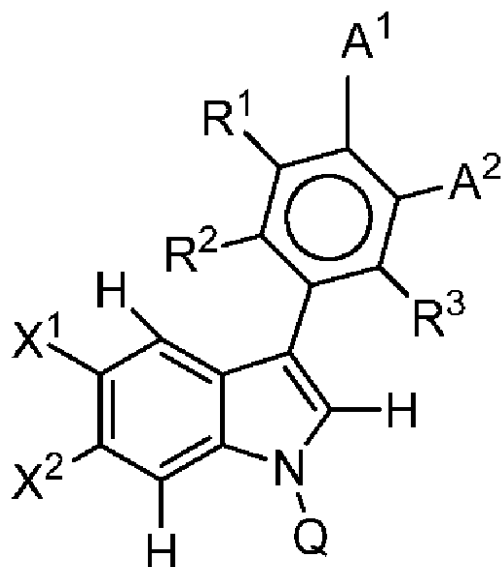
## 【 0 0 2 7 】

化合物

本明細書では、式 I の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物が提供される。別段指定しない限り、便宜上、式 I およびその使用ならびに製造方法への言及がなされるが、これらの記述の範囲内に、その下位式である式 I I が包含されると理解される。式 I は、構造：

## 【 0 0 2 8 】

## 【化 6】



10

20

I

または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物を有し、  
式中、

$X^1$  および  $X^2$  は、H、ハロゲン、OH、OR<sup>7</sup>、またはC<sup>1</sup>～C<sup>4</sup>アルキルをそれぞれ独立に表し、

$R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ は、独立に、H、ハロゲン、シアノ、 $R^7$ 、OH、OR<sup>7</sup>、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、CONR<sup>7</sup>、N(R<sup>7</sup>)COR<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、またはアルキルNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>であり、

Qは、H、またはCOR<sup>7</sup>、またはCONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>であり、

30

$R^7$  および  $R^8$  は、独立に、(i) H、(ii) NH<sub>2</sub>、(iii) オキシ、アミノ、OH、ハロゲン、C<sup>1</sup>～C<sup>4</sup>アルキルから選択される1～3つの置換基で置換されていてもよいC<sup>1</sup>～C<sup>6</sup>分枝状または非分枝状アルキル、(iv) C<sup>1</sup>～C<sup>3</sup>アルキル-ヘテロ環またはヘテロ環、置換基がオキシ、OH、NH<sub>2</sub>、もしくは置換されていてもよいC<sup>1</sup>～C<sup>3</sup>アルキルである置換されていてもよい5もしくは6員ヘテロ環であり、

$A^1$  および  $A^2$  は、一緒になって、SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>CR<sup>9</sup>を含む5員縮合環構造を形成しており、 $R^9$ は、水素原子、またはC<sup>1</sup>～C<sup>6</sup>アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基であり、

$R^5$  および  $R^6$  は、独立に、(i') H、(ii') オキシ、(iii') アミノ、(iv') ハロゲン、または

40

(v') 直鎖状もしくは分枝状C<sup>1</sup>～C<sup>6</sup>アルキル(H、ヒドロキシル、OR<sup>9</sup>、COOR<sup>9</sup>、CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>、NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、SOR<sup>9</sup>、アリール、またはCO-アルキルから選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、水素原子、またはC<sup>1</sup>～C<sup>6</sup>アルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基をそれぞれ独立に表す)、

(vi') ヘテロシクリルもしくはC<sup>1</sup>～C<sup>2</sup>アルキル-ヘテロシクリル(ヘテロシクリルは、独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、オキシ、OR<sup>9</sup>、COOR<sup>9</sup>、CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>

50

$^0$ 、 $\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ 、 $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^9$ 、アリール、CO-アルキル、またはアルキルである3つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、またはCOOHから選択される1つまたは複数の基によって置換されていてもよく、 $\text{R}^9$ および $\text{R}^{10}$ は、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基をそれぞれ独立に表す)、

(viii') シクロアルキル (ハロゲン、ヒドロキシル、 $\text{OR}^9$ 、 $\text{COOR}^9$ 、 $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ 、 $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^9$ 、アリール、CO-アルキル、またはハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、もしくはCOOHから選択される1つもしくは複数の基で置換されていてもよいC1～C6アルキルから選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、 $\text{R}^9$ および $\text{R}^{10}$ は、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基をそれぞれ独立に表す)

から選択される置換されていてもよい基である。式Iのある特定の実施形態では、Qは、Hである。式Iのある特定の実施形態では、 $\text{X}^1$ および $\text{X}^2$ は、独立に、H、F、またはCl、好ましくはFである。ある特定の実施形態では、式Iの化合物において、 $\text{A}^2$ は、H、ハロゲン、またはOH、好ましくはHである。

【0029】

式Iのある特定の実施形態では、 $\text{X}^1$ は、Hであり、 $\text{X}^2$ は、Fである。

【0030】

式Iのある特定の実施形態では、 $\text{A}^1$ および $\text{A}^2$ は、一緒になって、 $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{CR}^9$ を含む5員縮合環構造を形成しており、 $\text{R}^9$ は、水素原子、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基である。別の実施形態では、 $\text{A}^1$ および $\text{A}^2$ は、一緒になって、 $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{CR}^9$ を含む5員縮合環構造を形成しており、 $\text{R}^9$ は、C1～C4アルキル、OH、またはハロゲンである。

【0031】

別の実施形態では、 $\text{X}^1$ および $\text{X}^2$ は、H、ハロゲン、OH、 $\text{OR}^7$ 、またはC1～C4アルキルをそれぞれ独立に表し、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、および $\text{R}^3$ は、独立に、H、ハロゲン、シアノ、 $\text{R}^7$ 、 $\text{OR}^7$ 、 $\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{CONR}^7$ 、 $\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}^8$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^7$ 、またはアルキル $\text{NR}^7\text{R}^8$ であり、Qは、H、または $\text{COR}^7$ 、または $\text{CONR}^7\text{R}^8$ であり、 $\text{R}^7$ および $\text{R}^8$ は、独立に、(i) H、(ii)  $\text{NH}_2$ 、(iii) オキソ、アミノ、OH、ハロゲン、もしくはC1～C4アルキルの1つもしくは複数から選択される1～3つの置換基で置換されていてもよいC1～C6分枝状もしくは非分枝状アルキル、(iv) C1～C3アルキル-ヘテロ環、または(v) ヘテロ環であり、(iv) または(v) のヘテロ環は、置換基がオキソ、OH、 $\text{NH}_2$ 、またはハロゲン、アルキル、OH、オキソ、もしくはアミノの1つもしくは複数から選択される1～3つの置換基で置換されていてもよいC1～C3アルキルである、置換されていてもよい5または6員ヘテロ環である。

【0032】

ある特定の実施形態では、 $\text{A}^1$ および $\text{A}^2$ は、一緒になって、 $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{CR}^9$ 、 $\text{R}^9$ を含む5員縮合環構造を形成しており、 $\text{R}^9$ は、Hであるか、または $\text{R}^9$ および $\text{R}^9$ は、それぞれメチルであり、 $\text{R}^9$ がHであるとき、 $\text{R}^9$ は、水素原子、シクロプロピル、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、もしくはアルキルヘテロアリールから選択される置換されていてもよい基であり、置換されていてもよい基は、ハロゲン、C1～C4アルキル、OH、オキソ、またはアミノの1つまたは複数から選択される1、2、または3つ

の置換基を有する。

【0033】

ある特定の実施形態では、 $R^5$  および  $R^6$  は、独立に、 $(i')$ H、 $(ii')$ オキソ、 $(iii')$ アミノ、 $(iv')$ ハロゲン、または

$(v')$ 直鎖状もしくは分枝状C1～C6アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、 $OR^9$ 、 $COOR^9$ 、 $CONR^9R^{10}$ 、 $NR^9COR^{10}$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $SO_2R^9$ 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $NR^9SO_2R^{10}$ 、 $SOR^9$ 、アリアル、またはCO-アルキルの1つまたは複数から選択される3つまでの置換基で置換されていてもよい）、

$(vi')$ ヘテロシクリルもしくはC1～C3アルキル-ヘテロシクリル（ヘテロシクリルは、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、 $OR^9$ 、 $COOR^9$ 、 $CONR^9R^{10}$ 、 $NR^9COR^{10}$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $SO_2R^9$ 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $NR^9SO_2R^{10}$ 、 $SO_2R^9$ 、アリアル、CO-アルキル、その主鎖に2個のN原子を有する5もしくは6員ヘテロ環、Fおよび3つのOHで置換されているピペリジン、またはアルキルの1つまたは複数から選択される3つまでの置換基で置換されていてもよく、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、またはCOOHの1つまたは複数から選択される1～3つの基によって置換されていてもよい）、

$(vii')$ シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、 $OR^9$ 、 $COOR^9$ 、 $CONR^9R^{10}$ 、 $NR^9COR^{10}$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $SO_2R^9$ 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $NR^9SO_2R^{10}$ 、 $SO_2R^9$ 、アリアル、CO-アルキル、またはハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、もしくはCOOHから選択される1つもしくは複数の基で置換されていてもよい）C1～C6アルキルから選択される3つまでの置換基で置換されていてもよい）

から選択される置換されていてもよい基であり、

$R^9$  および  $R^{10}$  は、水素原子、またはC1～C6アルキル（置換されているとき、C1～C6アルキルは、1つまたは複数のハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、またはCOOHから選択される1、2、または3つの基を有する）、ヘテロシクリル、アリアル、アリアルアルキル、アルキルアリアル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、もしくはアルキルヘテロアリアル（置換されているとき、アリアル、アリアルアルキル、アルキルアリアル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、アルキルヘテロアリアルは、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、 $OR^9$ 、 $COOR^9$ 、 $CONR^9R^{10}$ 、 $NR^9COR^{10}$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $SO_2R^9$ 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $NR^9SO_2R^{10}$ 、 $SO_2R^9$ 、CO-アルキル、またはアミノの1つまたは複数である3つまでの置換基を有する）から選択される置換されていてもよい基をそれぞれ独立に表す。

【0034】

他の実施形態では、 $A^1$  または  $A^2$  は、一緒になって、 $SO_2NR^5CR^9$  を含む5員縮合環構造を形成している。ある特定の実施形態では、 $R^5$  は、独立にハロゲン、C1～C6アルキル、ヒドロキシル、オキソ、 $OR^9$ 、 $COOR^9$ 、 $CONR^9R^{10}$ 、 $NR^9COR^{10}$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $SO_2R^9$ 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $NR^9SO_2R^{10}$ 、または $SO_2R^9$ である3つまでの置換基で置換されていてもよいC1～C3アルキル-ヘテロシクリルである。

【0035】

他の実施形態では、 $SO_2NR^5CR^9$  において、 $R^9$  は、OHまたはハロゲンで置換されていてもよいC1～C4アルキルである。

【0036】

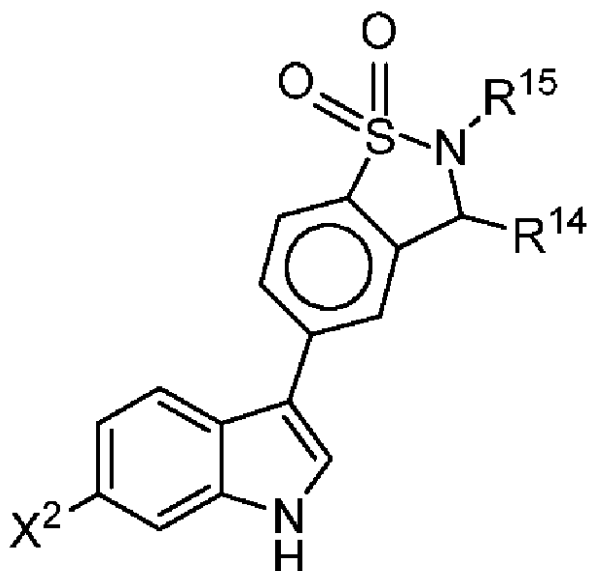
ある特定の実施形態では、式Iの化合物は、塩形態である。別の実施形態では、遊離塩基（非塩）形態の式Iの化合物が提供される。

【0037】

本明細書では、式IIの化合物：

【0038】

## 【化 7】



## II

または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物がさらに提供され、式中、

$X^2$  は、H、ハロゲン、OH、 $OR^7$ 、またはC1～C4アルキルであり、

$R^7$  は、(i) H、(ii)  $NH_2$ 、(iii) オキソ、アミノ、OH、ハロゲン、もしくはC1～C4アルキルから選択される1～3つの置換基で置換されていてもよいC1～C6分枝状もしくは非分枝状アルキル、(iv) C1～C3アルキル-ヘテロ環、または(v) 置換基が、オキソ、OH、もしくは $NH_2$ から選択される基でそれ自体が置換されていてもよいC1～C3アルキルである、置換されていてもよい5もしくは6員ヘテロ環であり、

$R^{14}$  および  $R^{15}$  は、独立に、H、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリール、もしくはアミノから選択される置換されていてもよい基である。ある特定の実施形態では、 $R^{14}$  は、H、C1～C3アルキル、またはOHである。ある特定の実施形態では、 $R^{15}$  は、H、C1～C3アルキル、またはOHである。さらに他の実施形態では、 $R^{15}$  は、 $R^5$  のように規定され、 $R^{14}$  は、式Iの $SO_2NR^5CR^9R^9'$ を含む5員縮合環構造における式Iの $R^9R^9'$ のように規定され、 $R^9'$  は、Hであるか、または $R^9'$  および  $R^9$  は、それぞれメチルであり、 $R^9'$  がHであるとき、 $R^9$  は、水素原子、シクロプロピル、またはC1～C6アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、もしくはアルキルヘテロアリールから選択される置換されていてもよい基であり、置換されていてもよい基は、ハロゲン、C1～C4アルキル、OH、オキソ、またはアミノの1つまたは複数から選択される1、2、または3つの置換基を有する。

## 【0039】

ある特定の実施形態では、置換されていてもよい基は、ハロゲン、C1～C4アルキル、OH、オキソ、またはアミノの1つまたは複数から選択される1、2、または3つの置換基を有する。

## 【0040】

式 I I のある特定の実施形態では、 $X^2$  は、ハロゲンである。

【 0 0 4 1 】

式 I I のある特定の実施形態では、 $R^{1\ 4}$  は、 $CH_3$  である。

【 0 0 4 2 】

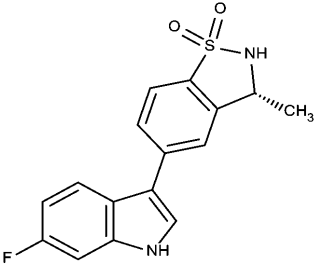
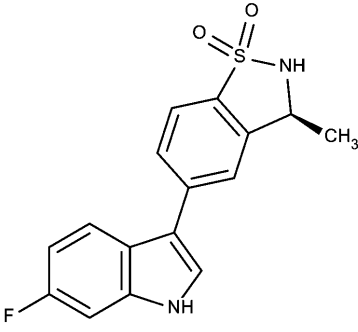
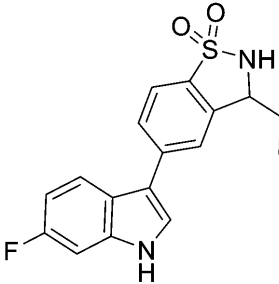
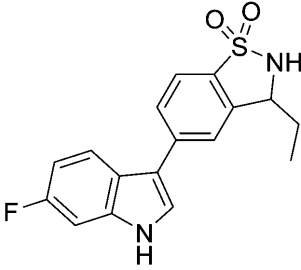
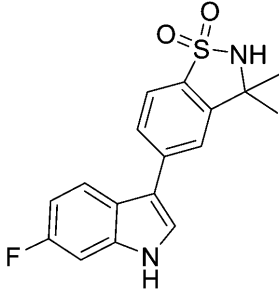
ある特定の実施形態では、式 I I の化合物は、塩形態である。別の実施形態では、遊離塩基（非塩）形態の式 I I の化合物が提供される。

【 0 0 4 3 】

式 I の例示的な化合物は、以下で表 1 に挙げるもの：

【 0 0 4 4 】

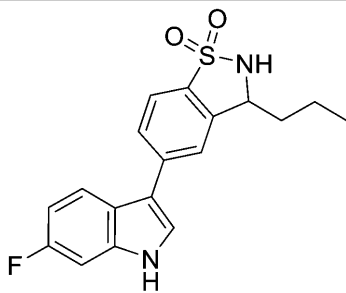
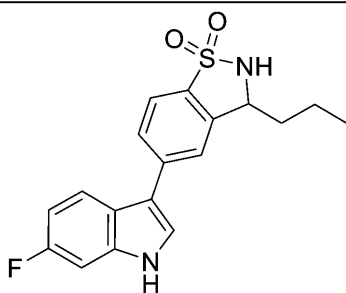
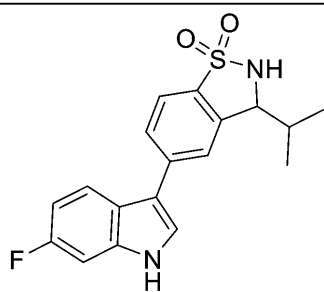
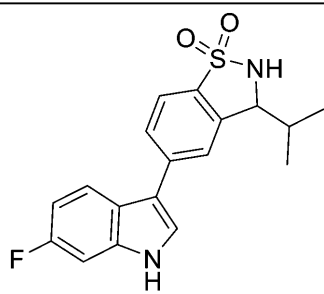
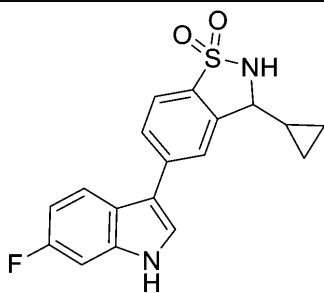
【表 1 - 1】

化合物-IUPAC 名	構造	
(+)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾチアゾール 1,1-ジオキシド		10
(-)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾチアゾール 1,1-ジオキシド		20
(+)-3-エチル-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		
(-)-3-エチル-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-1,1-ジオキシド		30
5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-1,1-ジオキシド		40

【 0 0 4 5 】



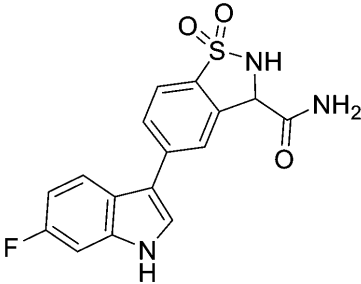
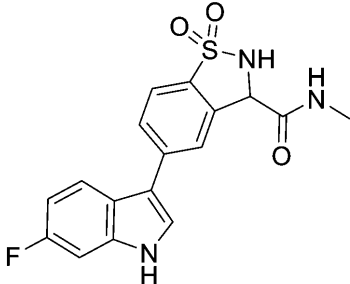
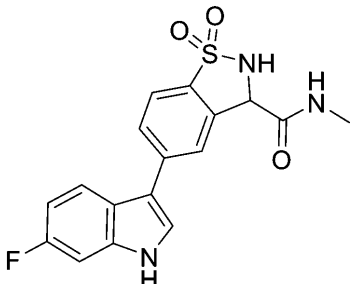
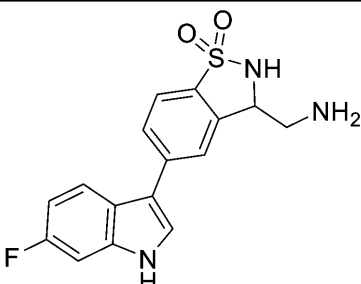
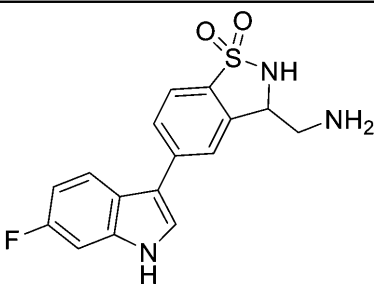
【表 1 - 2】

化合物-IUPAC 名	構造	
(+)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-プロピル-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		10
(-)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-プロピル-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-1,1-ジオキシド		20
(+)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-イソプロピル-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		
(-)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-イソプロピル-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		30
(+)-3-シクロプロピル-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		40

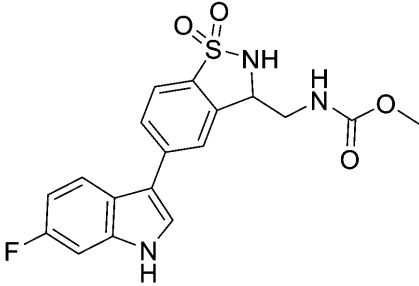
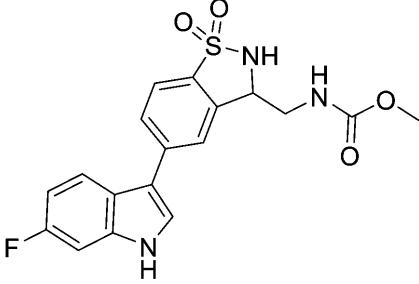
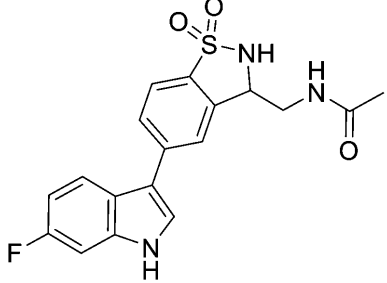
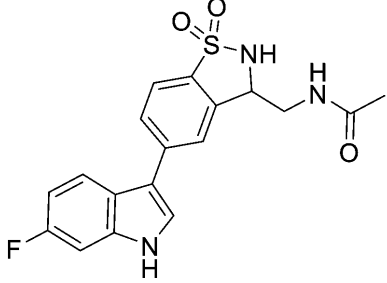
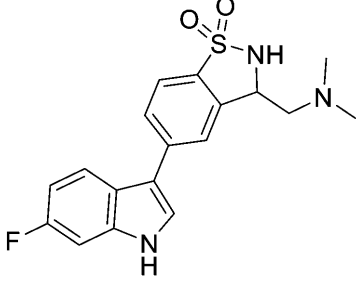
【表 1 - 3】

化合物-IUPAC 名	構造	
(-)-3-シクロプロピル-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		10
(-)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		20
(+)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		20
メチル 5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-カルボキシレート 1,1-ジオキシド		30
(-)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド		40

【表 1 - 4】

化合物-IUPAC 名	構造	
(+)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド		10
(-)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)- <i>N</i> -メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド		20
(+)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)- <i>N</i> -メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド		30
(+)-3-(アミノメチル)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		40
(-)-3-(アミノメチル)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		

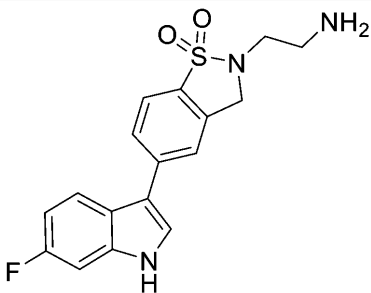
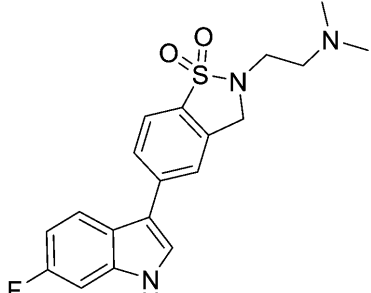
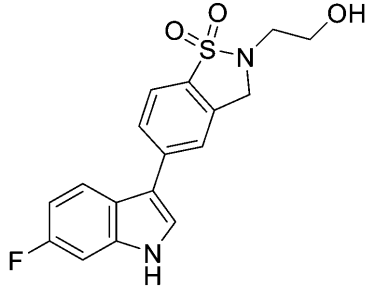
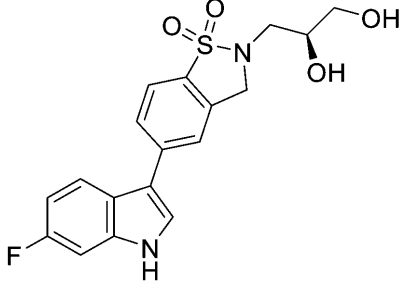
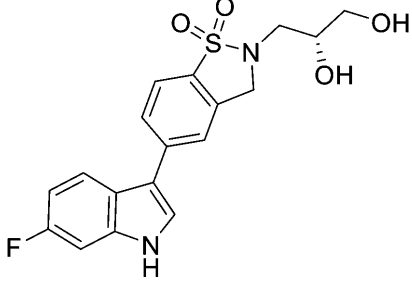
【表 1 - 5】

化合物-IUPAC 名	構造	
(-)-メチル((5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)メチル)カルバメート		10
(+)-メチル((5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)メチル)カルバメート		20
(-)- <i>N</i> -((5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)メチル)アセトアミド		
(+)- <i>N</i> -((5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)メチル)アセトアミド		30
(-)-3-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		40

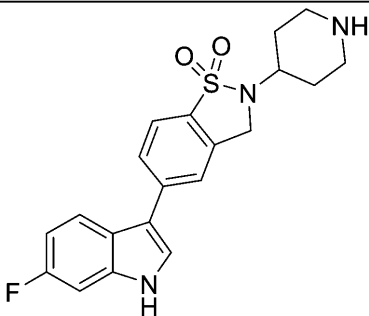
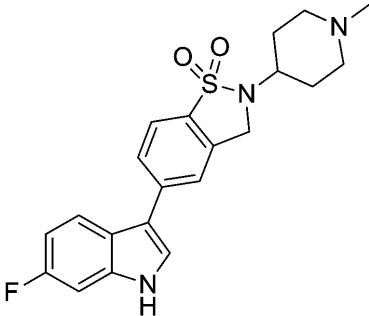
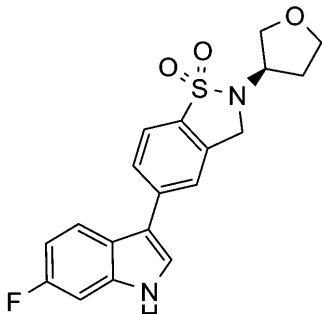
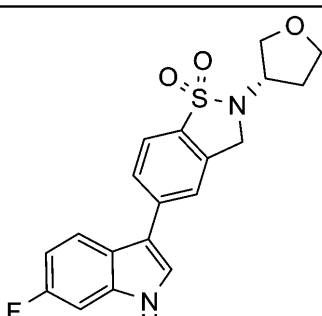
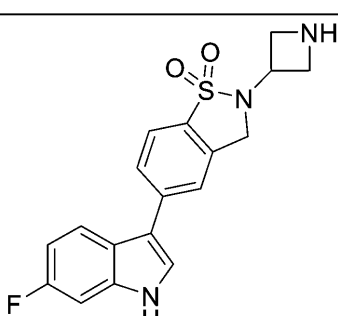
【表 1 - 6】

化合物-IUPAC 名	構造	
(+)-3-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		10
(+)- <i>N</i> -((5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)メチル)- <i>N</i> -メチルアセトアミド		20
(-)- <i>N</i> -((5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)メチル)- <i>N</i> -メチルアセトアミド		30
(-)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		40
(+)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		

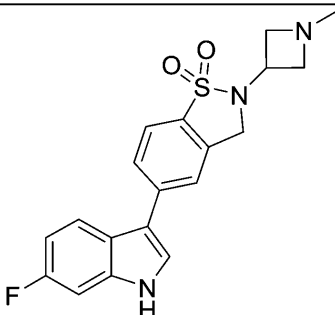
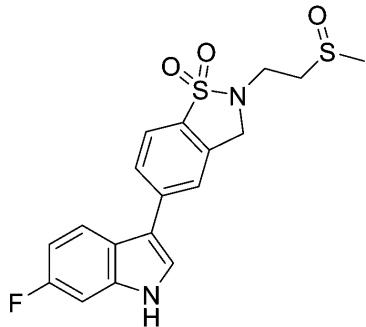
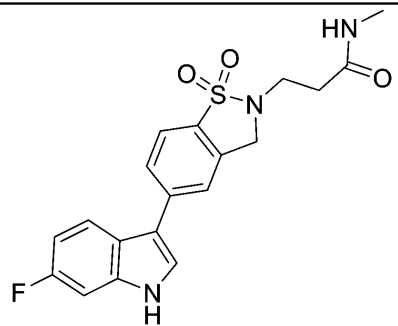
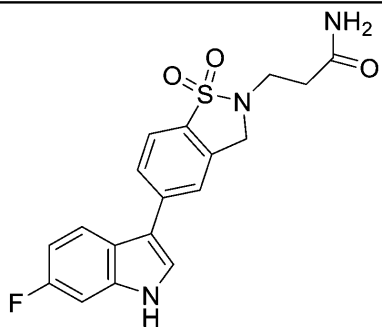
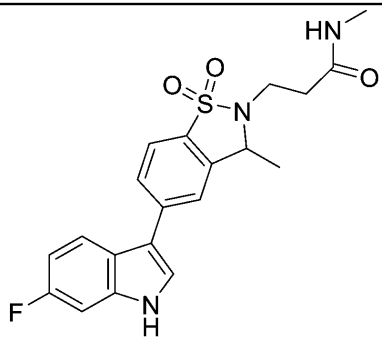
【表 1 - 7】

化合物-IUPAC 名	構造	
2-(2-アミノエチル)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		10
2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		20
5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2-(2-ヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		
( <i>S</i> )-2-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		30
( <i>R</i> )-2-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		40

【表 1 - 8】

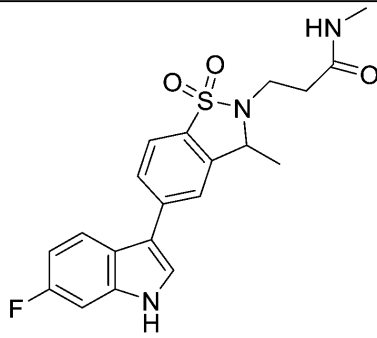
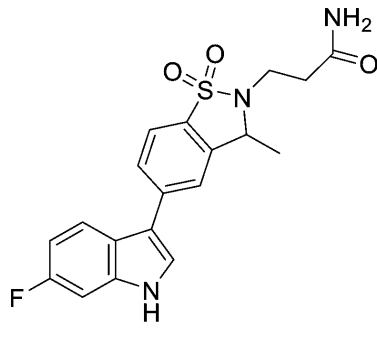
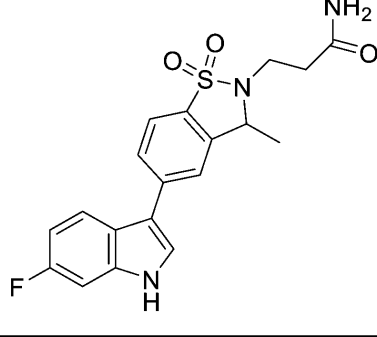
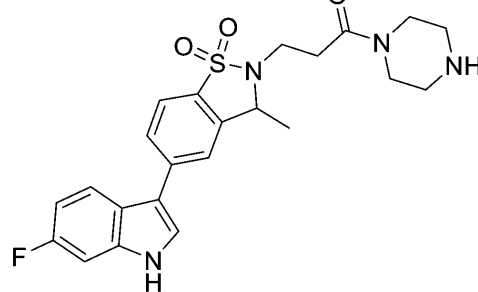
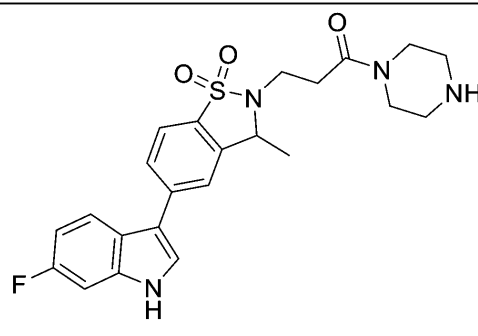
化合物-IUPAC 名	構造
5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド	
5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド	
( <i>R</i> )-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド	
( <i>S</i> )-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド	
2-(アゼチジン-3-イル)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド	

【表 1 - 9】

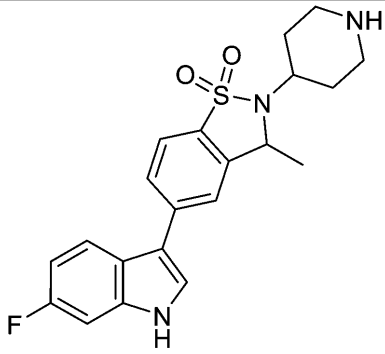
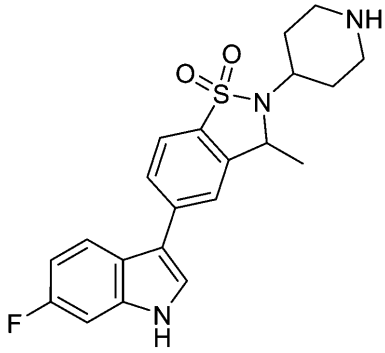
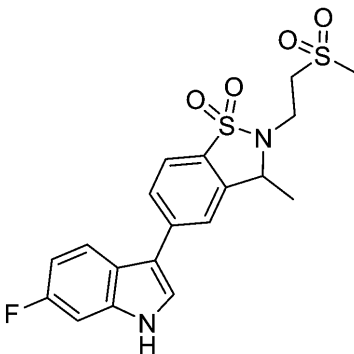
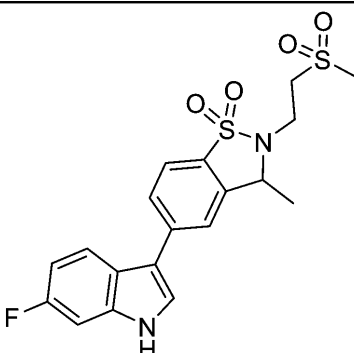
化合物-IUPAC 名	構造	
5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		10
(+)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2-(2-(メチルスルフィニル)エチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		20
3-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)- <i>N</i> -メチルプロパンアミド		30
3-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)プロパンアミド		40
(+)-3-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)- <i>N</i> -メチルプロパンアミド		



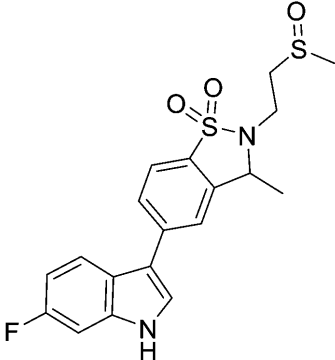
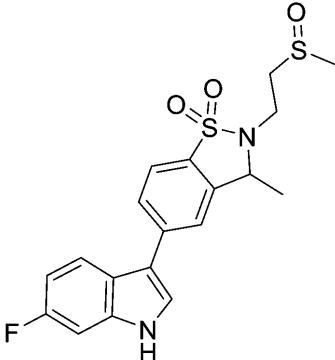
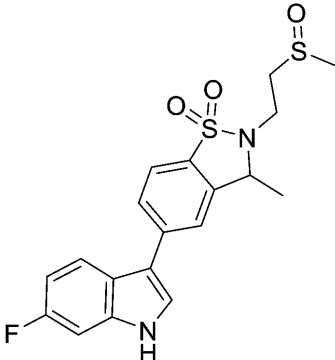
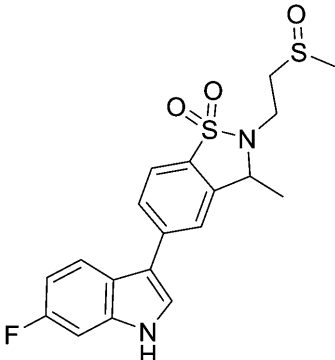
【表 1 - 10】

化合物-IUPAC 名	構造	
(-)-3-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)- <i>N</i> -メチルプロパンアミド		10
(+)-3-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)プロパンアミド		20
(-)-3-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)プロパンアミド		30
(+)-3-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)-1-(ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン		40
(-)-3-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)-1-(ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン		

【表 1 - 1 1】

化合物-IUPAC 名	構造	
(-)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		10
(+)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		20
(+)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-2-(2-(メチルスルホニル)エチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		30
(-)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-2-(2-(メチルスルホニル)エチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		40

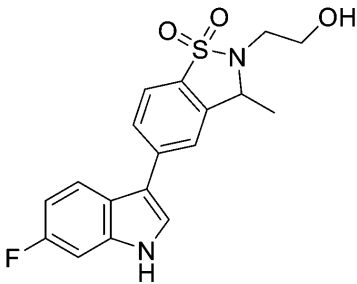
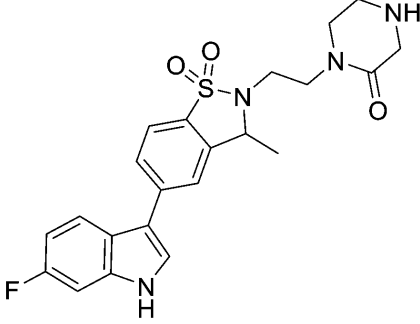
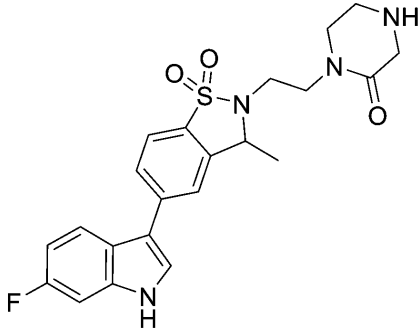
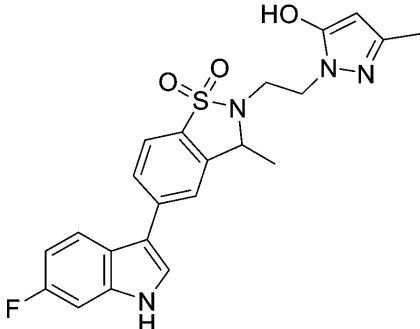
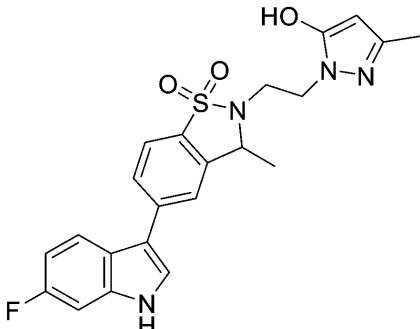
【表 1 - 1 2】

化合物-IUPAC 名	構造	
(+)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-2-(2-(メチルスルフィニル)エチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		10
(-)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-2-(2-(メチルスルフィニル)エチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		20
(-)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-2-(2-(メチルスルフィニル)エチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		30
(+)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-2-(2-(メチルスルフィニル)エチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		40

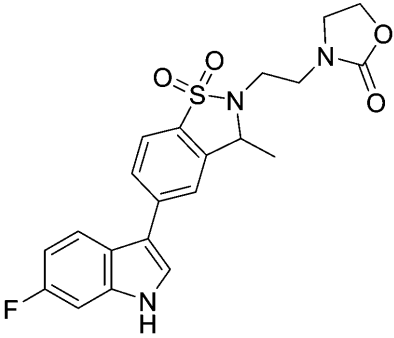
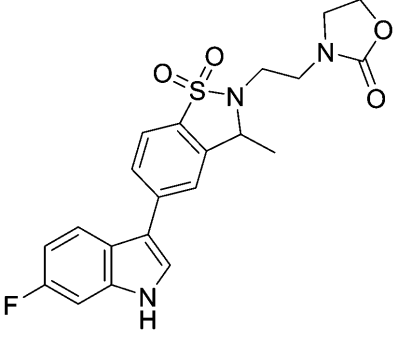
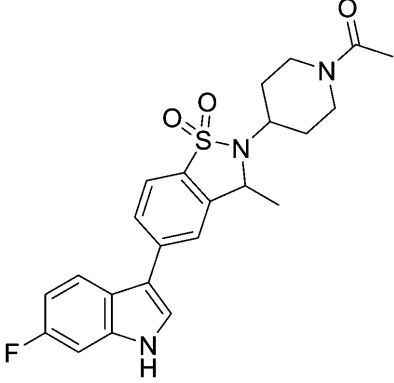
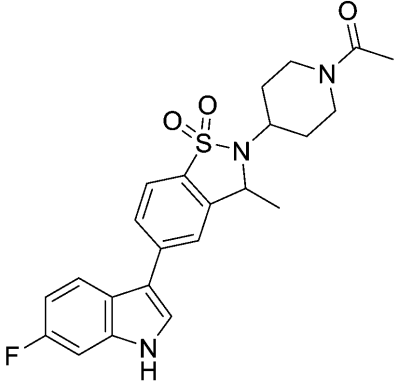
【表 1 - 13】

化合物-IUPAC 名	構造	
(-)-2-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)- <i>N</i> -メチルエタン-1-スルホンアミド		10
(+)-2-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)- <i>N</i> -メチルエタン-1-スルホンアミド		20
(+)-2-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)エタン-1-スルホンアミド		30
(-)-2-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)エタン-1-スルホンアミド		
(+)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		40

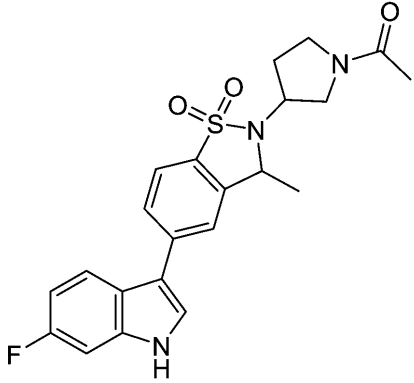
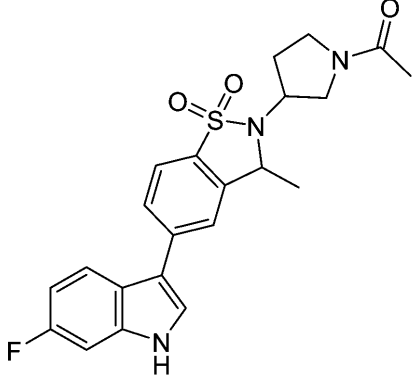
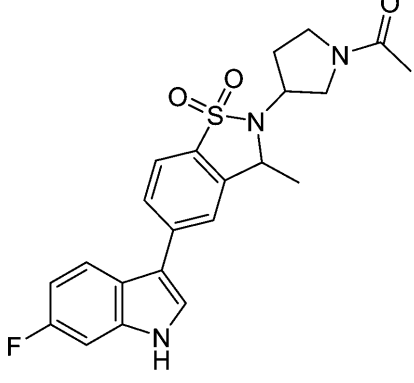
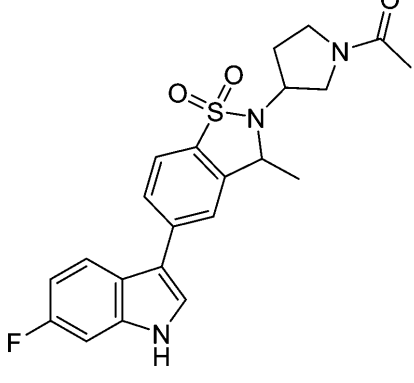
【表 1 - 1 4】

化合物-IUPAC 名	構造	
(-)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		10
(-)-1-(2-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)エチル)ピペラジン-2-オン		20
(+)-1-(2-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)エチル)ピペラジン-2-オン		30
(+)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2-(2-(5-ヒドロキシ-3-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル)エチル)-3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		40
(-)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2-(2-(5-ヒドロキシ-3-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル)エチル)-3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		

【表 1 - 15】

化合物-IUPAC 名	構造	
(+)-3-(2-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)エチル)オキサゾリジン-2-オン		10
(-)-3-(2-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)エチル)オキサゾリジン-2-オン		20
(+)-1-(4-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン		30
(-)-1-(4-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン		40

【表 1 - 1 6】

化合物—IUPAC 名	構造
(+)-1-(3-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
(+)-1-(3-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
(-)-1-(3-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン	
(-)-1-(3-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン	

10

20

30

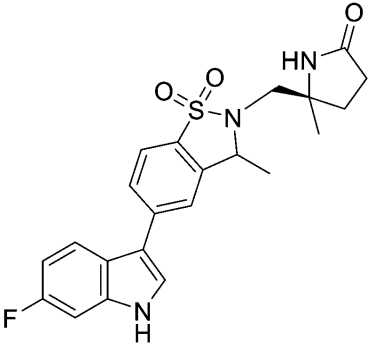
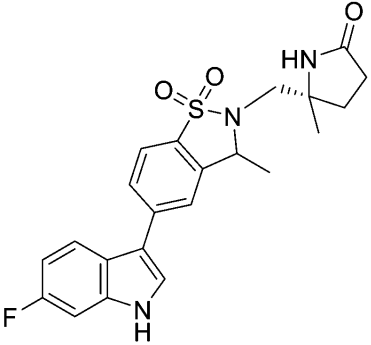
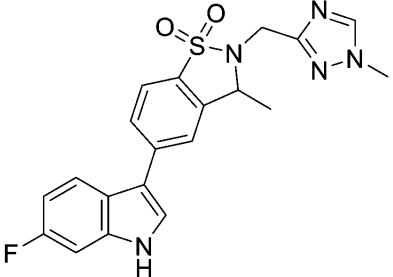
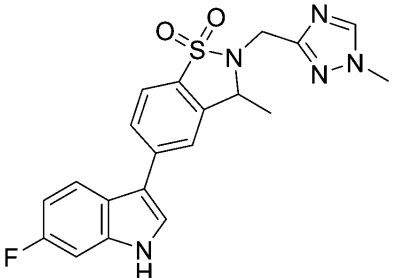
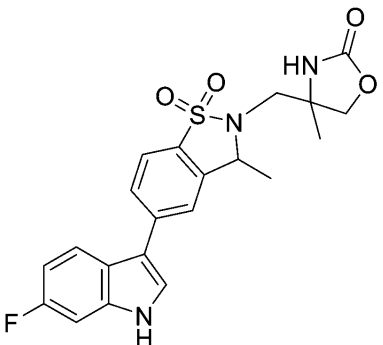
40

【表 1 - 17】

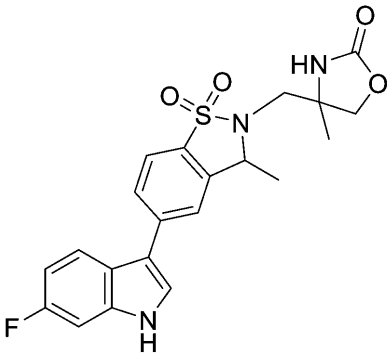
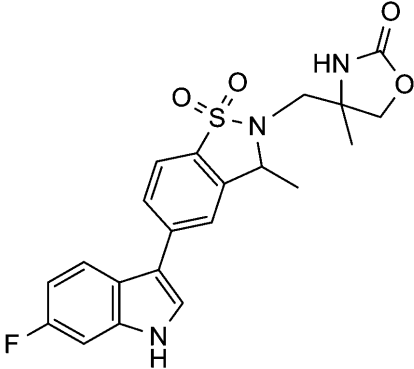
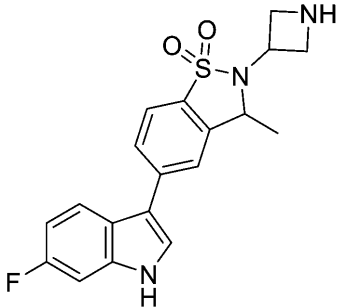
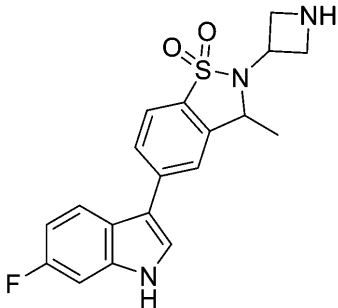
化合物-IUPAC 名	構造	
(-)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-2-(ピペリジン-4-イルメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		10
(+)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-2-(ピペリジン-4-イルメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		20
(-)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-2-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		
(+)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-2-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		30
(+)-(5 <i>S</i> )-5-((5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)メチル)-5-メチルピロリジン-2-オン		40



【表 1 - 18】

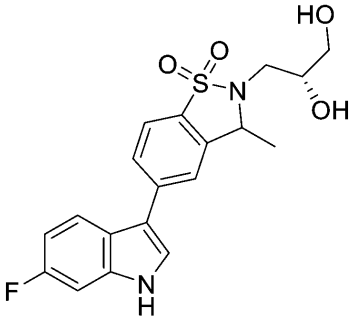
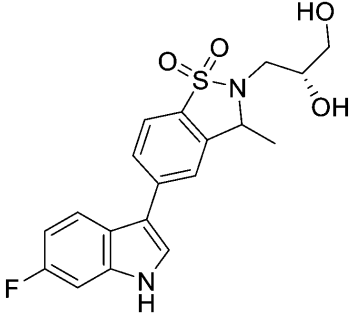
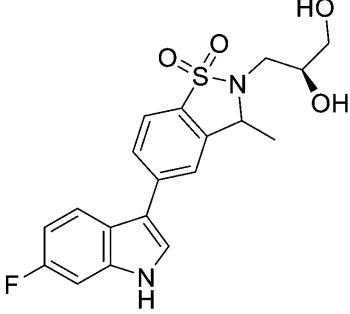
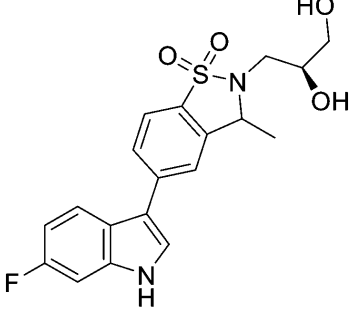
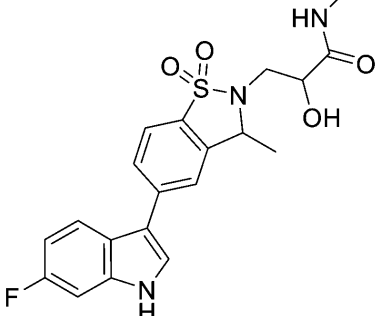
化合物—IUPAC 名	構造
(+)-(5S)-5-((5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)メチル)-5-メチルピロリジン-2-オン	
(-)-(5R)-5-((5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)メチル)-5-メチルピロリジン-2-オン	
(-)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-2-((1-メチル-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド	
(+)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-2-((1-メチル-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド	
: (-)-4-((5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)メチル)-4-メチルオキサゾリジン-2-オン	

【表 1 - 19】

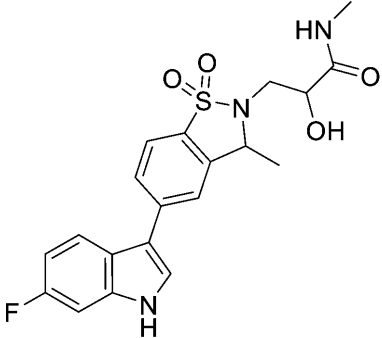
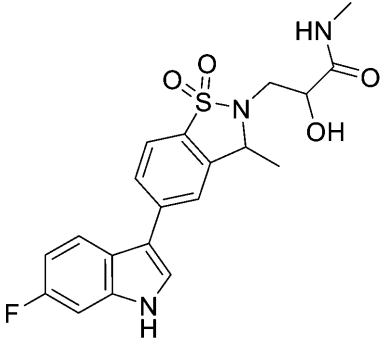
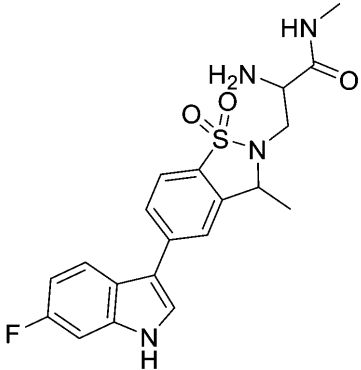
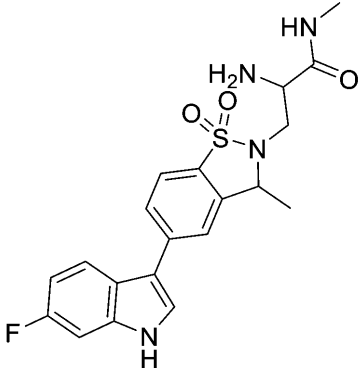
化合物-IUPAC 名	構造	
(+)-4-((5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)メチル)-4-メチルオキサゾリジン-2-オン		10
(+)-4-((5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)メチル)-4-メチルオキサゾリジン-2-オン		20
(-)-2-(アゼチジン-3-イル)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		30
(+)-2-(アゼチジン-3-イル)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		40

【 0 0 6 3 】

【表 1 - 2 0】

化合物-IUPAC 名	構造	
(-)-2-(( <i>R</i> )-2,3-ジヒドロキシプロピル)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		10
(+)-2-(( <i>R</i> )-2,3-ジヒドロキシプロピル)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		20
(-)-2-(( <i>S</i> )-2,3-ジヒドロキシプロピル)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		30
(+)-2-(( <i>S</i> )-2,3-ジヒドロキシプロピル)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		40
(+)-3-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)-2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド		

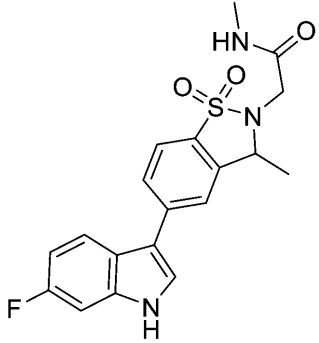
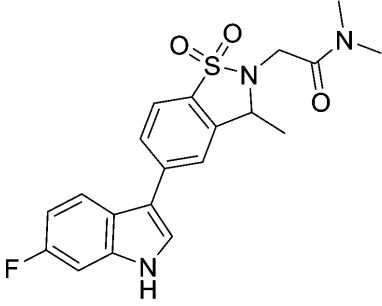
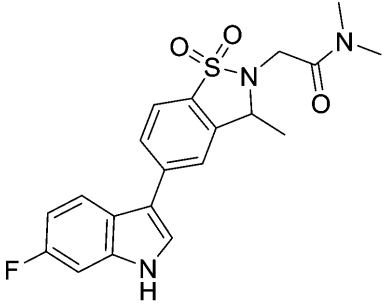
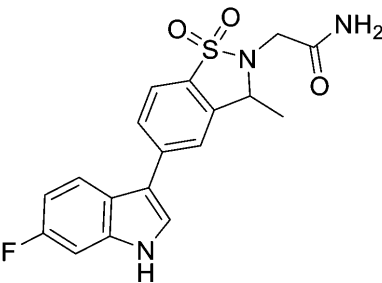
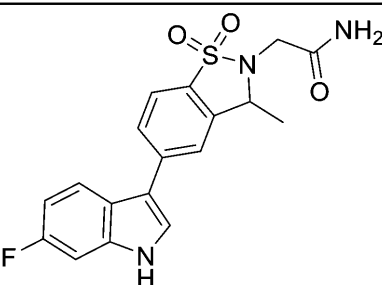
【表 1 - 2 1】

化合物—IUPAC 名	構造	
(-)-3-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)-2-ヒドロキシ- <i>N</i> -メチルプロパンアミド		10
(+)-3-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)-2-ヒドロキシ- <i>N</i> -メチルプロパンアミド		20
(-)-2-アミノ-3-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)- <i>N</i> -メチルプロパンアミド		30
(+)-2-アミノ-3-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)- <i>N</i> -メチルプロパンアミド		40

【表 1 - 2 2】

化合物-IUPAC 名	構造
(+)-3-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)-2-メトキシ- <i>N</i> -メチルプロパンアミド	
(-)-3-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)-2-メトキシ- <i>N</i> -メチルプロパンアミド	
(-)-エチル(2-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)エチル)カルバメート	
(+)-エチル(2-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)エチル)カルバメート	
(-)-2-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)- <i>N</i> -メチルアセトアミド	

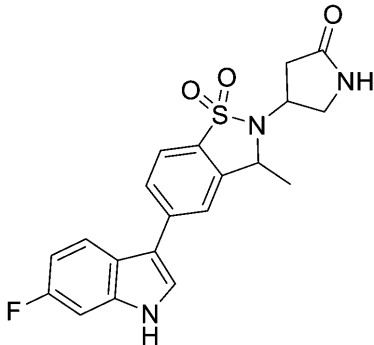
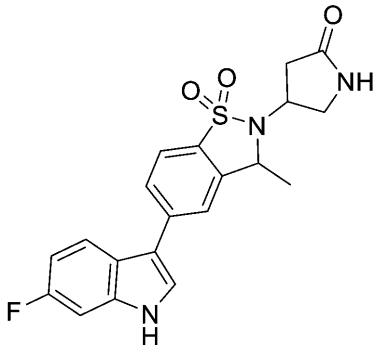
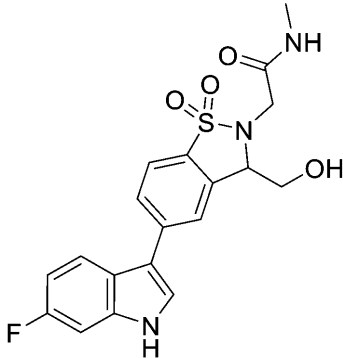
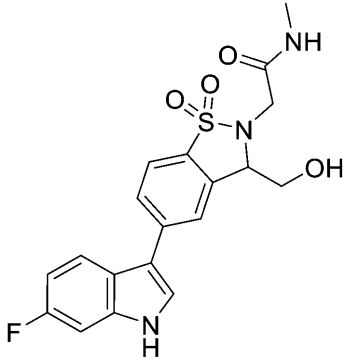
【表 1 - 2 3】

化合物—IUPAC 名	構造	
(+)-2-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)- <i>N</i> メチルアセトアミド		10
(-)-2-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)- <i>N,N</i> -ジメチルアセトアミド		20
(+)-2-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)- <i>N,N</i> -ジメチルアセトアミド		30
(+)-2-(5-(6-フルオロインドリン-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)アセトアミド		
(-)-2-(5-(6-フルオロインドリン-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)アセトアミド		40

【表 1 - 2 4】

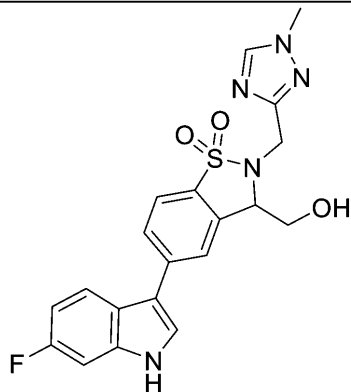
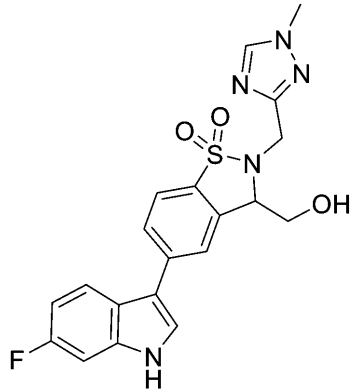
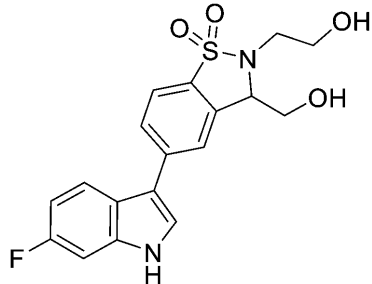
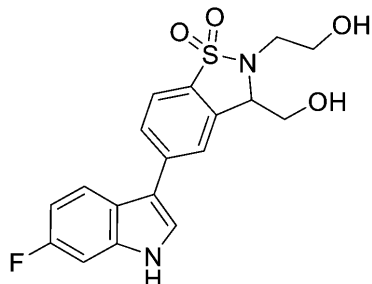
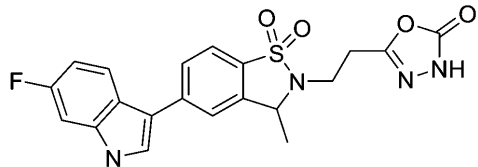
化合物-IUPAC 名	構造	
(-)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-2-(2-モルホリノエチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		10
(+)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-2-(2-モルホリノエチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		20
(-)-4-(-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)ピペリジン-2-オン		30
(+)-4-(( <i>S</i> )-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)ピペリジン-2-オン		40

【表 1 - 2 5】

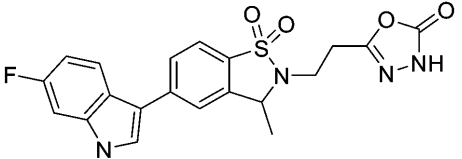
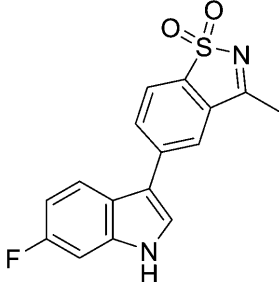
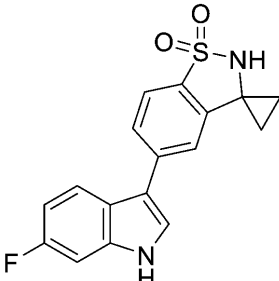
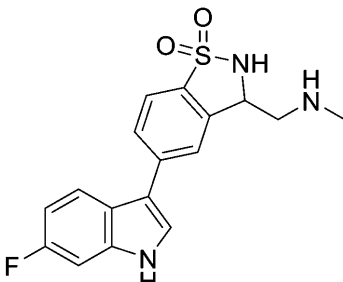
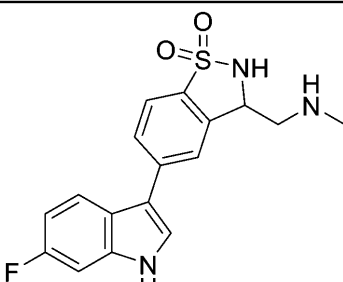
化合物-IUPAC 名	構造	
(+)-4-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)ピロリジン-2-オン		10
(-)-4-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)ピロリジン-2-オン		20
(-)-2-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)- <i>N</i> -メチルアセトアミド		30
(+)-2-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)- <i>N</i> -メチルアセトアミド		40



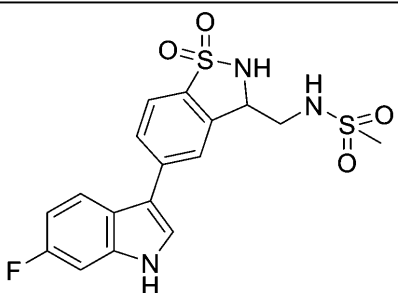
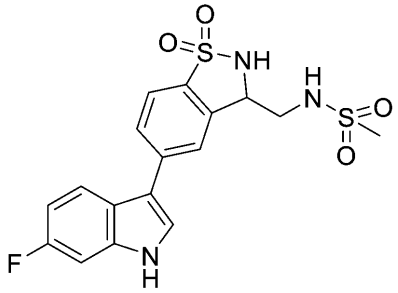
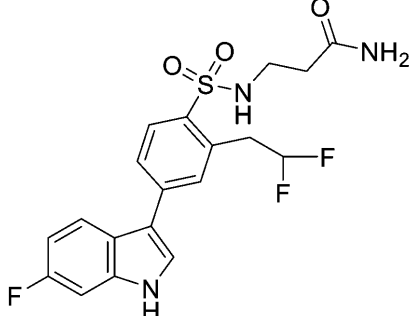
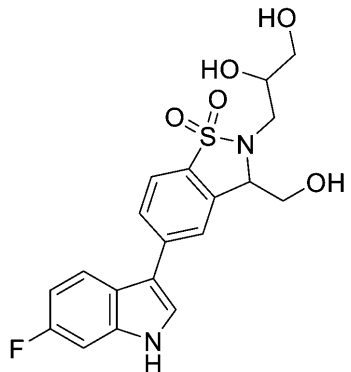
【表 1 - 2 6】

化合物—IUPAC 名	構造	
(-)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-((1-メチル-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		10
(+)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-((1-メチル-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		20
(+)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2-(2-ヒドロキシエチル)-3-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		30
(-)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2-(2-ヒドロキシエチル)-3-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		40
(-)-5-(2-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)エチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3 <i>H</i> )-オン		

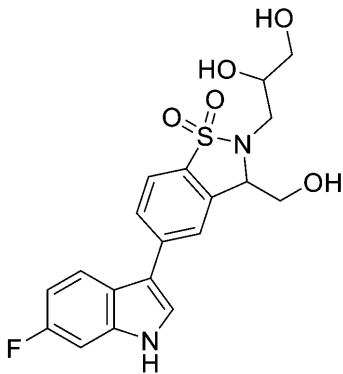
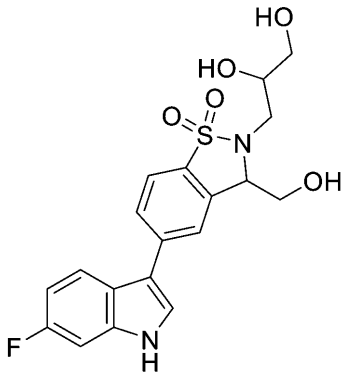
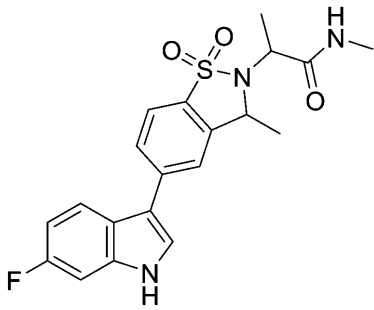
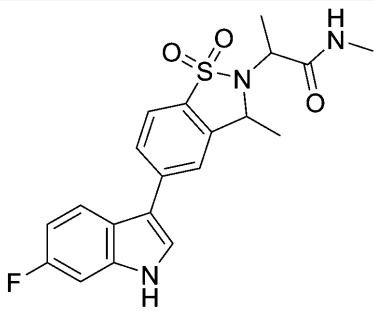
【表 1 - 27】

化合物—IUPAC 名	構造	
(+)-5-(2-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)エチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3 <i>H</i> )-オン		10
5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチルベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		
5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-2 <i>H</i> -スピロ[ベンゾ[d]イソチアゾール-3,1'-シクロプロパン]1,1-ジオキシド		20
5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-((メチルアミノ)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		30
(+)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-((メチルアミノ)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		40

【表 1 - 2 8】

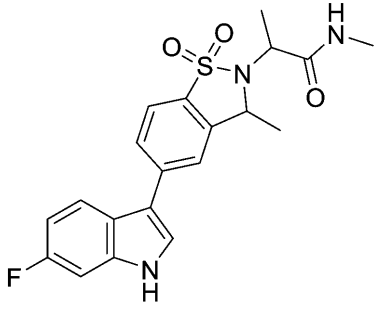
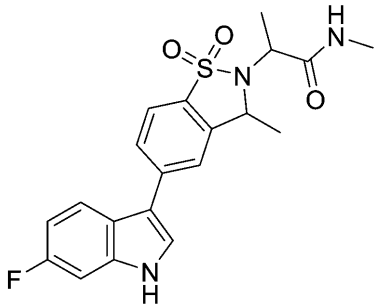
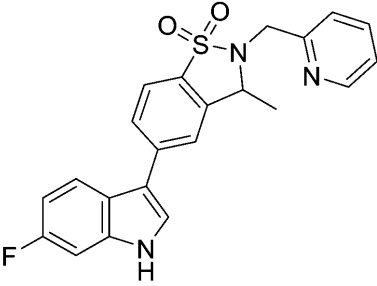
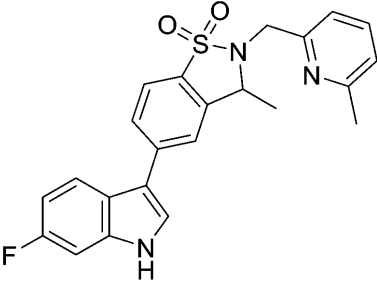
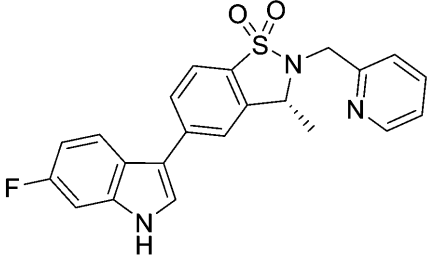
化合物—IUPAC 名	構造
(-)- <i>N</i> -((5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)メチル)メタンスルホンアミド	
(+)- <i>N</i> -((5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)メチル)メタンスルホンアミド	
3-((2-(2,2-ジフルオロエチル)-4-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)フェニル)スルホンアミド)プロパンアミド	
(-)-2-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド	

【表 1 - 2 9】

化合物—IUPAC 名	構造	
(-)-2-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[ <i>d</i> ]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		10
(+) -2-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[ <i>d</i> ]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		20
(-)-2-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[ <i>d</i> ]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)- <i>N</i> -メチルプロパンアミド		30
(+) -2-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[ <i>d</i> ]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)- <i>N</i> -メチルプロパンアミド		40

【 0 0 7 3 】

【表 1 - 3 0】

化合物-IUPAC 名	構造	
2-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[ <i>d</i> ]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)- <i>N</i> -メチルプロパンアミド		10
(-)-2-(5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[ <i>d</i> ]イソチアゾール-2(3 <i>H</i> )-イル)- <i>N</i> -メチルプロパンアミド		20
5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-2-(ピリジン-2-イルメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[ <i>d</i> ]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		
5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-2-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[ <i>d</i> ]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		30
( <i>R</i> )-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-2-(ピリジン-2-イルメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[ <i>d</i> ]イソチアゾール 1,1-ジオキシド		40

【表 1 - 3 1】

化合物-IUPAC 名	構造
(R)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-2-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド	
(R)-5-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-3-イル)-3-メチル-2-((2-メチル-2 <i>H</i> -テトラゾール-5-イル)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド	

10

または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物である。一実施形態では、鏡像異性体である化合物が選択される。別の実施形態では、塩である化合物が選択される。別の実施形態では、溶媒和物である化合物が選択される。さらに別の実施形態では、表 1、すなわち遊離塩基（非塩）である式 I（またはその下位式）の化合物が選択される。また、所与の式の塩、鏡像異性体の塩、およびそのような塩の溶媒和物も本明細書に含まれる。

20

## 【0075】

表 1 の化合物は、ChemBioDraw（登録商標）Ultra バージョン 12.0（PerkinElmer）を使用して命名した。

## 【0076】

式 I およびその下位式の化合物は、不斉中心を含んでいる場合があり、したがって、異なる立体異性体として存在する場合がある。それに応じて、本発明は、考えられるすべての立体異性体を包含し、ラセミ化合物だけでなく、個々の鏡像異性体およびその非ラセミ混合物も包含する。化合物が単一鏡像異性体として所望されるとき、単一鏡像異性体は、それぞれ当業界で知られているとおりの立体特異的合成、最終生成物もしくは好都合ないずれかの中間体の分割、またはキラルクロマトグラフィー法によって、取得することができる。最終生成物、中間体、または出発材料の分割は、当業界で知られている適切などんな方法によって実施してもよい。

30

## 【0077】

本発明の化合物は、「薬学的に許容できる塩」の形態でよい。式 I の化合物の薬学的に許容できる塩には、その酸付加塩および塩基塩が含まれる。適切な酸付加塩は、非毒性の塩を形成する酸から形成される。例としては、酢酸塩、ラクチン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ラウリン酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、炭酸水素塩／炭酸塩、硫酸水素塩／硫酸塩、ホウ酸塩、カムシル酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンダール酸塩（mandalate）、酒石酸水素塩、メチル臭化物、臭化物、メチル硝酸塩、エデト酸カルシウム、粘液酸塩、ナブシル酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、ブチル（N）オレイン酸塩、エデト酸塩、エストール酸塩、パントテン酸塩、ポリガラクロン酸塩、サリチル酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニ

40

50

ル酸塩、硫酸塩、ヘキシルロソルシン酸塩 (hexylrosorcinate)、次酢酸塩、ヒドラバミン、ヒドロキシナフタロ酸塩 (hydroxynaphthalate)、エトール酸塩 (etolate)、トリエチオジド (triethiodide)、吉草酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、2-ナプシル酸塩 (2-napsylate)、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロト酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩/リン酸水素塩/リン酸二水素塩、ピログルタミン酸塩、糖酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、およびキシノホ酸塩 (xinofoate) が挙げられる。適切な塩基塩は、非毒性の塩を形成する塩基から形成される。例としては、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオールアミン、グリシン、リシン、マグネシウム、メグルミン、オールアミン、オルニチン、N, N-ジベンジエテレンジアミン (N, N-dibenzylethylenediamine)、ピペラジン、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン、水酸化テトラメチルアンモニウム、メチルグルカミン、アンモニウム塩、カリウム、ナトリウム、トロメタミン、2- (ジエチルアミノ) エタノール、エタノールアミン、モルホリン、4- (2-ヒドロキシエチル) -モルホリン、および亜鉛塩が挙げられる。酸および塩基の半塩、たとえば、半硫酸塩および半カルシウム塩を形成してもよい。好ましい薬学的に許容できる塩としては、塩酸塩/塩化物、臭化水素酸塩/臭化物、硫酸水素塩/硫酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、および酢酸塩が挙げられる。

#### 【0078】

本発明の化合物が酸性基および塩基性基を含有しているとき、本発明の化合物は、分子内塩を形成する場合もあり、そのような化合物は、本発明の範囲内である。本発明の化合物が、水素供与ヘテロ原子 (たとえばNH) を含有しているとき、本発明は、前記水素原子が分子内の塩基性基または原子へと移動することにより形成される塩および/または異性体も包含する。

#### 【0079】

式Iの化合物の薬学的に許容できる塩は、

- (i) 式Iの化合物を所望の酸と反応させることによる方法、
  - (ii) 式Iの化合物を所望の塩基と反応させることによる方法、
  - (iii) 式Iの化合物の適切な前駆体から、酸もしくは塩基に不安定な保護基を除去する、または適切な環状前駆体、たとえば、ラクトンもしくはラクタムを、所望の酸を使用して開環することによる方法、または
  - (iv) 式Iの化合物のある塩を、適切な酸との反応によって、もしくは適切なイオン交換カラムによって、別の塩に変換することによる方法
- の1つまたは複数によって、調製することができる。

#### 【0080】

これらの反応はすべて、通常は溶液中で実施される。塩は、溶液から沈殿する場合があり、濾過によって収集することができるか、または溶媒の蒸発によって回収してもよい。塩のイオン化の程度は、完全なイオン化からほとんどイオン化していない程度まで様々となりうる。

#### 【0081】

本発明の化合物は、上で規定したとおりの薬学的に許容できる塩の形態で投与することができる。これらの塩は、たとえば、遊離酸を適切な有機または無機塩基と反応させることによる標準手順によって調製することができる。アミノなどの塩基性基が存在する場合には、酸性塩、すなわち、塩酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、パルモ酸塩 (palmoate) などを、剤形として使用することができる。

#### 【0082】

また、アルコール基が存在する場合では、薬学的に許容できるエステル、たとえば、酢酸エステル、マレイン酸エステル、ピバロイルオキシメチルなど、および溶解性または加水分解特性を加減することが当業界で知られているエステルを用いて、持効性またはプロドラッグ製剤として使用することができる。

【 0 0 8 3 】

製造方法

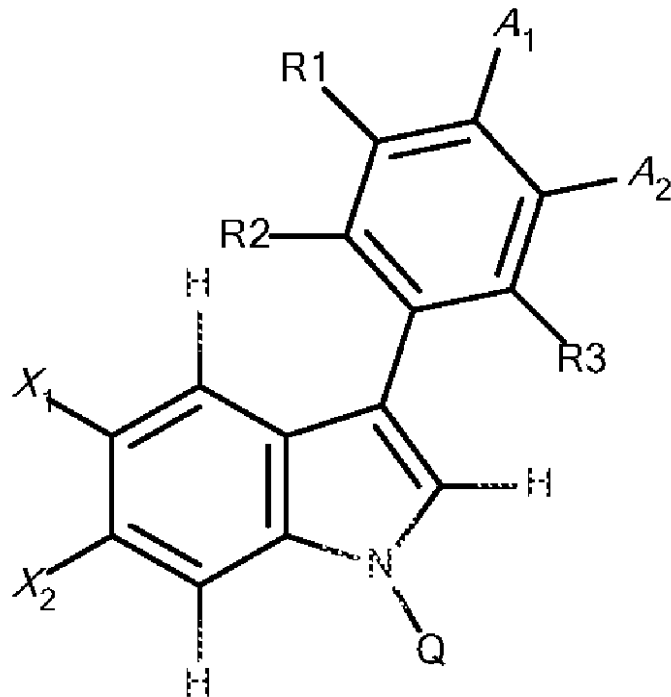
式 I の化合物は、当業者に知られている反応を用いた異なる方法によって調製することができる。

【 0 0 8 4 】

本発明はさらに、式 I の化合物

【 0 0 8 5 】

【 化 8 】



I

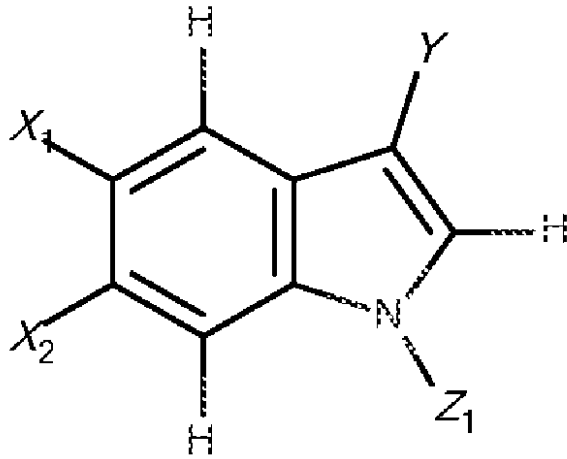
ならびに薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物 [ 式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、および  $Q$  は、式 I において規定するとおりである ] の製造のための第 1 の方法であって、

( a 1 ) 式 ( i ) の化合物

【 0 0 8 6 】



【化 9】



10

(i)

〔式中、

X<sup>1</sup> および X<sup>2</sup> は、式 I において規定するとおりであり、

20

Z<sup>1</sup> は、Q、またはアミノ保護基、たとえば、アリールスルホニル、tert-ブトキシカルボニル、メトキシメチル、para-メトキシベンジル、ベンジル、もしくは当業者に知られている適切な他のいずれかの保護基を表し、

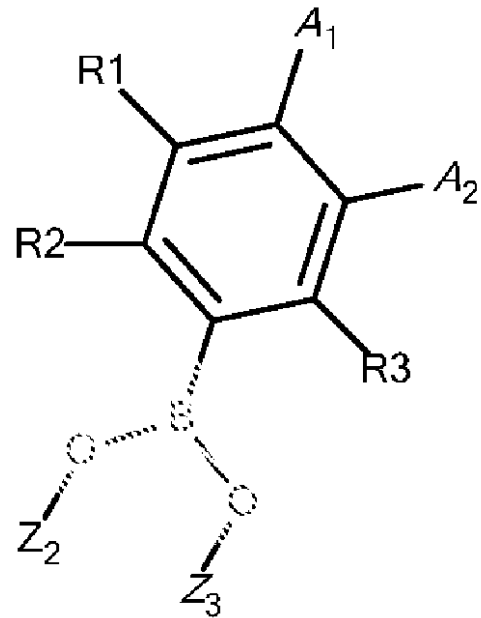
Y は、ハロゲン（好ましくは、ヨウ素、臭素、または塩素）、1～6 個の炭素原子を有するアルキルスルホニルオキシ（好ましくは、メチルスルホニルオキシまたはトリフルオロメチルスルホニルオキシ）、または 6～10 個の炭素原子を有するアリールスルホニルオキシ（好ましくは、フェニル-または p-トリルスルホニルオキシ）、または当業者に知られているいずれかの脱離基を表す〕を、

式 (ii) の化合物

【0087】

30

【化 1 0】



10

(ii)

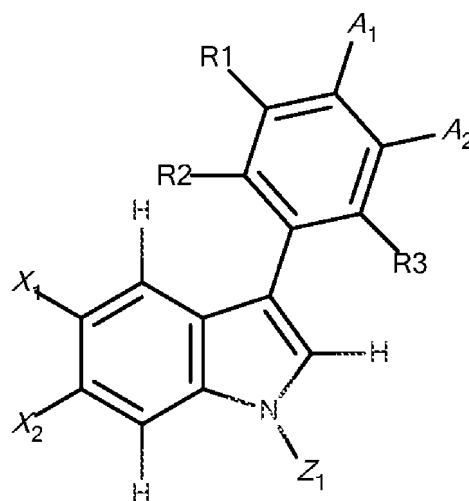
20

[ 式中、  
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、およびA<sup>3</sup>は、式Iにおいて規定するとおりであり、  
Z<sup>2</sup>およびZ<sup>3</sup>は、Hまたはアルキル基を表し、Z<sup>2</sup>およびZ<sup>3</sup>は、環を形成している可能性  
がある ] と反応させて、  
式 ( i i i ) の化合物

【 0 0 8 8 】

【化 1 1】

30



40

(iii)

[ 式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、およびZ<sup>1</sup>は、上で規定したとおり  
である ] を取得するステップと、  
( b 1 ) Z<sup>1</sup>がQでない場合は、式 ( i i i ) の化合物のインドールアミンを脱保護し  
て、式Iの化合物を得るステップと

50

を含む方法に関する。

【0089】

一実施形態によれば、ステップ(a1)は、これらに限定されないがX-Phos、S-Phos、P(oTol)<sub>3</sub>、PPh<sub>3</sub>、BINAP、P(tBu)<sub>3</sub>、または当業者に知られている適切な他のいずれかのホスフィン配位子などの追加の配位子の存在下または非存在下で、これらに限定されないがPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、ジクロロビス-(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)または1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-ジクロロパラジウム(II)、Pd(OAc)<sub>2</sub>、またはPd/Cなどの触媒を用いて、または用いずに実施することができる。

【0090】

一実施形態によれば、ステップ(a1)は、これらに限定されないがK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>などの塩基の存在下で実施することができる。

【0091】

一実施形態によれば、ステップ(a1)は、これらに限定されないが、ジオキサン、THF、DMF、水、またはこれらの混合物などの適切な溶媒の存在下で、好ましくは、ジオキサンまたはTHFと水の混合物中で実施することができる。

【0092】

一実施形態によれば、ステップ(a1)は、マイクロ波照射を用いて、または用いずに、20～約180の範囲の温度で、10分～数時間の範囲の期間、たとえば、10分～24時間実施することができる。

【0093】

一実施形態によれば、脱保護(b1)は、Z<sup>1</sup>基の性質に応じて、これらに限定されないが、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどの塩基での処理によって行うことができる。一実施形態によれば、脱保護は、これらに限定されないが、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、THF、DMF、ジオキサン、水、またはこれらの混合物などの適切な溶媒の存在下または非存在下で行うことができる。一実施形態によれば、脱保護は、20～100の範囲の温度、好ましくは約85で、数時間、たとえば、1時間～24時間行うことができる。

【0094】

代替の実施形態によれば、脱保護(b1)は、Z<sup>1</sup>基の性質に応じて、これらに限定されないが、HCl、TFA、HF、HBrなどの強酸の存在下で行うことができる。一実施形態によれば、脱保護は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、THF、DMF、ジオキサン、水、またはこれらの混合物などの適切な溶媒の存在下または非存在下で行うことができる。一実施形態によれば、脱保護は、約20～約100の間の温度で、10分～数時間の間からなる期間、たとえば、10分～24時間行うことができる。

【0095】

また、式Iの化合物

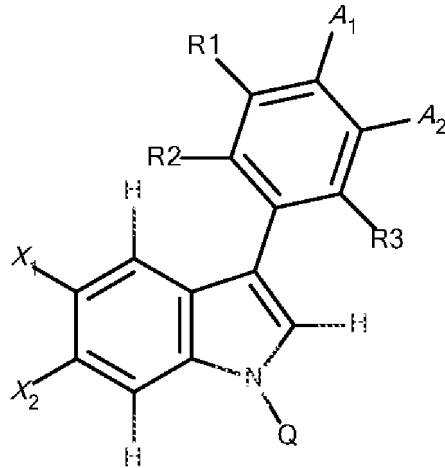
【0096】

10

20

30

## 【化 1 2】



10

I

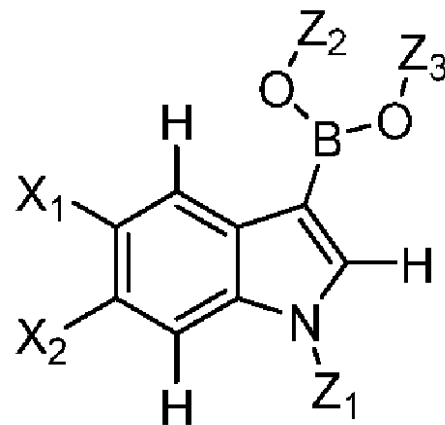
ならびに薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物〔式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、および $Q$ は、式 I において規定するとおりである〕の製造の第 2 の方法であって、

(a 2) 式 (iv) の化合物

20

【0097】

【化 1 3】



30

(iv)

〔式中、

$X^1$  および  $X^2$  は、式 I において規定するとおりであり、

$Z^1$  は、 $Q$ 、またはアミノ保護基、たとえば、アリールスルホニル、tert-ブトシカルボニル、メトキシメチル、para-メトキシベンジル、ベンジル、もしくは当業者に知られている適切な他のいずれかの保護基を表し、

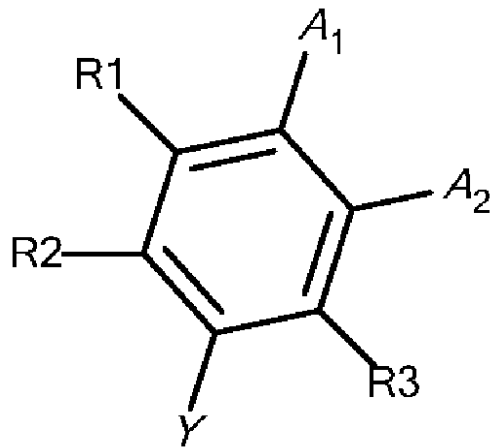
40

$Z^2$  および  $Z^3$  は、H またはアルキル基を表し、 $Z^2$  および  $Z^3$  は、環を形成している可能性がある〕を、

式 (v) の化合物

【0098】

【化 1 4】



10

(v)

〔式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、A<sup>1</sup>、およびA<sup>2</sup>は、式Iにおいて規定するとおりであり、

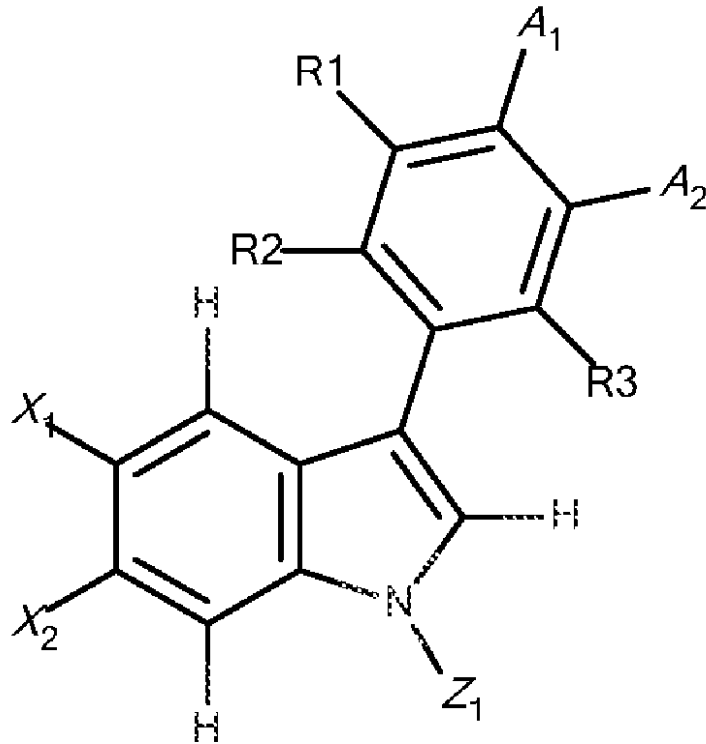
Yは、ハロゲン（好ましくは、ヨウ素、臭素、または塩素）、1～6個の炭素原子を有するアルキルスルホニルオキシ（好ましくは、メチルスルホニルオキシまたはトリフルオロメチルスルホニルオキシ）、または6～10個の炭素原子を有するアリールスルホニルオキシ（好ましくは、フェニル-またはp-トリルスルホニルオキシ）、または当業者に知られているいずれかの脱離基を表す〕と反応させて、

20

式(vi)の化合物

【0099】

【化 15】



(vi)

[ 式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、および $Z^1$ は、上で規定したとおりである ] を取得するステップと、

( b 2 )  $Z^1$  が Q でない場合には、式 ( x i i ) の化合物のインドールアミンを脱保護して、式 I ( またはその下位式 ) の化合物を得るステップとを含む方法も提供される。

【 0 1 0 0 】

一実施形態によれば、ステップ ( a 2 ) は、これらに限定されないが X - P h o s 、 S - P h o s 、 P ( o T o l ) <sub>3</sub> 、 P P h <sub>3</sub> 、 B I N A P 、 P ( t B u ) <sub>3</sub> 、または当業者に知られている適切な他のいずれかのホスフィン配位子などの追加の配位子の存在下または非存在下で、これらに限定されないが P d <sub>2</sub> ( d b a ) <sub>3</sub> 、 P d ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> 、ジクロロビス - ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( I I ) または 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン - ジクロロパラジウム ( I I ) 、 P d ( O A c ) <sub>2</sub> 、または P d / C などの触媒を用いて、または用いずに実施することができる。

【 0 1 0 1 】

一実施形態によれば、ステップ ( a 2 ) は、これらに限定されないが K <sub>3</sub> P O <sub>4</sub> 、 K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 、 N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> などの塩基の存在下で実施することができる。

【 0 1 0 2 】

一実施形態によれば、ステップ ( a 2 ) は、これらに限定されないが、ジオキサン、T H F 、 D M F 、水、またはこれらの混合物などの適切な溶媒の存在下で、好ましくは、ジオキサンまたは T H F と水の混合物中で実施することができる。

【 0 1 0 3 】

一実施形態によれば、ステップ ( a 2 ) は、マイクロ波照射を用いて、または用いずに、20 ~ 約 180 の範囲の温度で、10分 ~ 数時間の範囲の期間、たとえば、10分 ~ 24時間実施することができる。

【 0 1 0 4 】

一実施形態によれば、脱保護ステップ ( b 2 ) は、脱保護 ( b 1 ) について上述した条件において実施することができる。

【 0 1 0 5 】

一般に、個々のいずれかの式 ( I ) の化合物の合成経路は、各分子の特定の置換基、および必要な中間体の入手しやすさに応じて決まり、このような要素もまた、当業者に認識されている。

【 0 1 0 6 】

さらなる一般法によれば、式 I の化合物は、当業者によく知られている適切な相互変換技術を用いて、式 I の代替化合物に変換することができる。

【 0 1 0 7 】

式 I および関連式の化合物は、加溶媒分解または水素化分解剤での処理によって、式 I の化合物をその官能基誘導体の 1 つから遊離させることによりさらに取得することができる。

【 0 1 0 8 】

加溶媒分解または水素化分解のための好ましい出発材料は、1 つまたは複数の遊離アミノおよび / またはヒドロキシル基に代えて、対応する保護されたアミノおよび / またはヒドロキシル基を含有する以外は式 I および関連式と一致するもの、好ましくは、N 原子に結合した H 原子に代えてアミノ保護基を有するもの、特に、HN 基に代えて  $R^* - N$  基 [ 式中、 $R^*$  は、アミノ保護基を意味する ] を有するもの、および / またはヒドロキシル基の H 原子に代えてヒドロキシル保護基を有するもの、たとえば、 $-COOH$  基に代えて  $-COOR^{**}$  基 [ 式中、 $R^{**}$  は、ヒドロキシル保護基を意味する ] を有する以外は式 I と一致するものである。

【 0 1 0 9 】

出発材料の分子中に ( 同一または異なる ) 複数の保護されたアミノおよび / またはヒドロキシル基が存在することもありうる。存在する保護基が互いに異なっていれば、多くの場合、それらを選択的に切り離すことができる。

【 0 1 1 0 】

用語「アミノ保護基」は、一般用語で知られており、化学反応に対してアミノ基を保護する ( ブロックする ) のに適するが、分子中の他の場所で所望の化学反応が実施された後に容易に除去される基に関する。このような基の典型的なものは、特に、非置換または置換アシル、アリール、アラルコキシメチル、またはアラルキル基である。アミノ保護基は、所望の反応 ( または反応順序 ) の後に除去されるので、さらに、その種類および大きさは決定的に重要ではないが、1 ~ 20 個、特に 1 ~ 8 個の炭素原子を有するものが好ましい。用語「アシル基」は、本方法に関連して、最も広い意味で理解される。この用語は、脂肪族、芳香脂肪族 ( *araliphatic* )、芳香族、またはヘテロ環式のカルボン酸またはスルホン酸から誘導されるアシル基、特に、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、とりわけ、アラルコキシカルボニル基を包含する。このようなアシル基の例は、アセチル、プロピオニル、およびブチリルなどのアルカノイル ; フェニルアセチルなどのアラルカノイル ; ベンゾイルおよびトリルなどのアロイル ; POA などのアリールオキシアルカノイル ; メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル、BOC ( *tert* - ブトキシカルボニル )、および 2 - ヨードエトキシカルボニルなどのアルコキシカルボニル ; CBZ ( 「カルボベンゾキシ」 )、4 - メトキシベンジルオキシカルボニル、および Fmoc などのアラルコキシカルボニル ; ならびに Mtr などのアリールスルホニルである。好ましいアミノ保護基は、BOC および Mtr、CBZ、Fmoc、ベンジルおよびアセチルである。

【 0 1 1 1 】

用語「ヒドロキシル保護基」は、同じく一般用語で知られており、化学反応に対してヒドロキシル基を保護するのに適するが、分子中の他の場所で所望の化学反応が実施された後に容易に除去される基に関する。このような基の典型的なものは、上で言及した非置換または置換アリール、アラルキル、またはアシル基、さらにまたアルキル基である。所望

10

20

30

40

50

の化学反応または反応順序の後にやはり除去されるので、ヒドロキシル保護基の性質および大きさは決定的に重要ではなく、1～20個、特に1～10個の炭素原子を有する基が好ましい。ヒドロキシル保護基の例は、特に、ベンジル、4-メトキシベンジル、p-ニトロベンゾイル、p-トルエンスルホニル、tert-ブチル、およびアセチルであり、ベンジルおよびtert-ブチルが特に好ましい。

#### 【0112】

式Iおよび関連式の化合物は、使用した保護基に応じて、たとえば、塩酸、過塩素酸、もしくは硫酸などの強無機酸、トリクロロ酢酸、TFAなどの強有機カルボン酸、またはベンゼン-もしくはp-トルエンスルホン酸などのスルホン酸を用いて、その官能基誘導体から遊離させる。追加の不活性溶媒の存在が考えられるが、必ずしも必要とは限らない。適切な不活性溶媒は、好ましくは、有機、たとえば、酢酸などのカルボン酸、テトラヒドロフランまたはジオキサンなどのエーテル、DMFなどのアミド、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素、さらにまた、メタノール、エタノール、またはイソプロパノールなどのアルコール、および水である。上で言及した溶媒の混合物はさらに適する。TFAは、別の溶媒を加えずに過剰に使用することが好ましく、過塩素酸は、酢酸と70%過塩素酸の9:1の比の混合物の形で使用することが好ましい。切断のための反応温度は、約0～約50の間、好ましくは15～30の間(室温)であることが有利である。

10

#### 【0113】

BOC、OtBu、およびMtr基は、たとえば、好ましくは、15～30において、ジクロロメタン中TFAを使用するか、またはジオキサン中およそ3～5NのHClを使用して切り離すことができ、Fmoc基は、15～30で、ジメチルアミン、ジエチルアミン、またはピペリジンのおよそ5～50%のDMF中の溶液を使用して切り離すことができる。

20

#### 【0114】

水素化分解によって除去することができる保護基(たとえば、CBZ、ベンジル、またはアミノ基のそのオキサジアゾール誘導体からの遊離)は、たとえば、触媒(たとえば、炭素などに担持されていることが有利な、パラジウムなどの貴金属触媒)の存在下、水素での処理によって切り離すことができる。ここでの適切な溶媒は、上で示したもの、特に、たとえば、メタノールもしくはエタノールなどのアルコール、またはDMFなどのアミドである。水素化分解は、約0～100の間の温度、および約1～200バールの間の圧力、好ましくは、20～30、および1～10バールで一般に実施される。CBZ基の水素化分解は、たとえば、20～30において、メタノール中5～10%のPd/Cで、またはメタノール/DMF中のPd/Cで(水素の代わりに)ギ酸アンモニウムを使用すると、好結果が得られる。

30

#### 【0115】

適切な不活性溶媒の例は、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエン、もしくはキシレンなどの炭化水素;トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、テトラクロロメタン、トリフルオロメチルベンゼン、クロロホルム、もしくはジクロロメタンなどの塩素化炭化水素;メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノール、もしくはtert-ブタノールなどのアルコール;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、もしくはジオキサンなどのエーテル;エチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテルもしくはエチレングリコールジメチルエーテル(ジグリム)などのグリコールエーテル;アセトンもしくはブタノンなどのケトン;アセトアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン(NMP)、もしくはジメチルホルムアミド(DMF)などのアミド;アセトニトリルなどのニトリル;ジメチルスルホキシド(DMSO)などのスルホキシド;二硫化炭素;ギ酸もしくは酢酸などのカルボン酸;ニトロメタンもしくはニトロベンゼンなどのニトロ化合物;酢酸エチルなどのエステル、または前記溶媒の混合物である。

40

#### 【0116】

エステルは、たとえば、水、水/THF、水/THF/エタノール、または水/ジオキ

50



サン中にて、 $0 \sim 100$  の間の温度で、 $\text{HCl}$ 、 $\text{H}_2\text{SO}_4$  を使用して、または  $\text{LiOH}$ 、 $\text{NaOH}$ 、もしくは  $\text{KOH}$  を使用して加水分解することができる。

【0117】

さらに、遊離アミノ基は、有利にはジクロロメタンもしくは  $\text{THF}$  などの不活性溶媒中にて、かつ / またはトリエチルアミンもしくはピリジンなどの塩基の存在下、 $-60 \sim +30$  の間の温度で、アシル塩化物もしくは無水物を使用する従来の方法でアシル化するか、または非置換もしくは置換ハロゲン化アルキルを使用してアルキル化することができる。

【0118】

すべての保護および脱保護法について、Philip J. Kocienski、「Protecting Groups」、Georg Thieme Verlag Stuttgart、ニューヨーク、1994、ならびにTheodora W. GreeneおよびPeter G. M. Wuts、「Protective Groups in Organic Synthesis」、Wiley Interscience、第3版 1999を参照されたい。

【0119】

実施例の部において記載する反応スキームは、例示にすぎず、決して本発明を限定すると解釈すべきでない。

【0120】

適用例

式 I（その下位式、たとえば、式 Ia、Ib、および II を含む）の化合物または薬学的に許容できる鏡像異性体、塩、および溶媒和物は、医薬組成物または調製物における活性成分として有用である。一実施形態では、化合物は、 $\text{TDO2}$  阻害剤として使用される。

【0121】

したがって、特に好ましい実施形態では、限定はせずに上記表 1 の化合物を含めて、式 I および下位式の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物を、 $\text{TDO2}$  阻害剤として使用する。

【0122】

したがって、別の態様では、これらの化合物またはその鏡像異性体、塩、および溶媒和物を、 $\text{TDO2}$  阻害剤などの医薬活性成分の合成において使用する。

【0123】

一実施形態では、式 I および下位式の化合物、特に上記表 1 の化合物、または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物を、免疫認識およびがん細胞の破壊を増進するのに使用する。

【0124】

式 I および下位式の化合物は、医薬として、詳細には、がんの予防および / または治療において有用である。

【0125】

一実施形態では、本明細書に記載の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物は、がん、パーキンソン病、アルツハイマー病、およびハンチントン病などの神経変性障害、 $\text{HCV}$  および  $\text{HIV}$  などの慢性ウイルス感染症、うつ病、ならびに肥満の治療および / または予防において使用するためのものである。

【0126】

また、がん、パーキンソン病、アルツハイマー病、およびハンチントン病などの神経変性障害、 $\text{HCV}$  および  $\text{HIV}$  などの慢性ウイルス感染症、うつ病、ならびに肥満の治療または予防のための方法であって、治療有効量の本発明による化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物を、それを必要とする哺乳動物種に投与するステップを含む方法も提供される。

【0127】

様々ながんが当業界で知られている。がんは、転移性でも非転移性でもよい。がんは、家族性でも散发性でもよい。一部の実施形態では、がんは、白血病および多発性骨髄腫からなる群から選択される。本発明の方法を使用して治療することができるさらなるがんとして、たとえば、良性および悪性の固形腫瘍ならびに良性および悪性の非固形腫瘍が挙げられる。

【0128】

固形腫瘍の例としては、これらに限定されないが、胆道がん、脳腫瘍（神経膠芽腫および髄芽細胞腫を含む）、乳がん、子宮頸がん、絨毛癌、結腸がん、子宮内膜がん、食道がん、胃がん、上皮内新生物（ボーエン病およびページェット病を含む）、肝臓がん、肺がん、神経芽細胞腫、口腔がん（扁平上皮癌を含む）、卵巣がん（上皮細胞、間質細胞、胚細胞、および間葉細胞から生じるものを含む）、膵臓がん、前立腺がん、直腸がん、腎がん（腺癌およびウィルムス腫瘍を含む）、肉腫（平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、および骨肉腫を含む）、皮膚がん（黒色腫、カポジ肉腫、基底細胞がん、および扁平上皮がんを含む）、胚腫瘍（germinal tumor）を含む精巣がん（精上皮腫、ならびに奇形腫および絨毛癌などの非精上皮腫）、間質性腫瘍、胚細胞腫瘍、および甲状腺がん（甲状腺腺癌および髄様癌を含む）が挙げられる。

10

【0129】

非固形腫瘍の例としては、これに限定されないが、血液腫瘍が挙げられる。本明細書で使用する場合、血液腫瘍とは、リンパ性障害、骨髄性障害、およびAIDSと関連する白血病を包含する専門用語である。

20

【0130】

リンパ性障害には、これらに限定されないが、急性リンパ球性白血病および慢性リンパ球増殖性障害（たとえば、リンパ腫、骨髄腫、および慢性リンパ性白血病）が含まれる。リンパ腫としては、たとえば、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、およびリンパ球性リンパ腫が挙げられる。慢性リンパ性白血病としては、たとえば、T細胞慢性リンパ性白血病およびB細胞慢性リンパ性白血病が挙げられる。

【0131】

本発明はまた、患者においてがんの発症を遅らせるための方法であって、薬学的有効量の式Iの化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物の、それを必要とする患者への投与を含む方法を提供する。

30

【0132】

患者は、温血動物、より好ましくはヒトであることが好ましい。

【0133】

本発明の化合物は、がんの治療および/または予防においてとりわけ有用である。

【0134】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、がんの治療および/または予防においてとりわけ有用である。

【0135】

本発明は、がんを治療および/または予防するための医薬の製造のための、式Iの化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物の使用をさらに提供する。

40

【0136】

本発明の別の特色によれば、そのような治療を必要とする患者、好ましくは温血動物、好ましくは哺乳動物、さらにより好ましくはヒトにおいてTDO2活性を調節するための方法であって、前記患者に有効量の本発明の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物を投与するステップを含む方法が提供される。

【0137】

別の実施形態では、本発明は、がんの治療および/または予防において使用するための、式I（またはその下位式）の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物の使用を提供する。一実施形態では、がんは、膀胱癌である。別の実施形

50

態では、がんは、肝癌である。別の実施形態では、がんは、黒色腫である。別の実施形態では、がんは、中皮腫である。別の実施形態では、がんは、神経芽細胞腫である。別の実施形態では、がんは、肉腫である。別の実施形態では、がんは、乳癌である。さらに別の実施形態では、がんは、白血病である。別の実施形態では、がんは、腎細胞癌である。別の実施形態では、がんは、結腸直腸癌である。さらに別の実施形態では、がんは、頭頸部癌である。別の実施形態では、がんは、肺癌である。さらに別の実施形態では、がんは、脳腫瘍である。別の実施形態では、がんは、神経膠芽腫である。さらに別の実施形態では、がんは、星状細胞腫である。別の実施形態では、がんは、骨髄腫である。さらに別の実施形態では、がんは、膵臓癌である。

【0138】

10

別の実施形態では、本発明は、神経変性障害の治療において使用するための、式I（またはその下位式）の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物の使用を提供する。一実施形態では、障害は、パーキンソン病である。別の実施形態では、障害は、アルツハイマー病である。別の実施形態では、障害は、ハンチントン病である。

【0139】

さらに別の実施形態では、HCVおよびHIVなどの慢性ウイルス感染症の治療における式I（またはその下位式）の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物の使用が提供される。

【0140】

20

別の実施形態では、うつ病の治療における式I（またはその下位式）の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物の使用が提供される。

【0141】

別の実施形態では、肥満の治療における式I（またはその下位式）の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物の使用が提供される。

【0142】

このような治療において使用するために、本明細書で提供される化合物は、次のとおり

【0143】

製剤

30

本発明は、式Iおよび/もしくはその下位式の1種もしくは複数の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物と、少なくとも1種の薬学的に許容できる担体、希釈剤、賦形剤、および/または佐剤とを含む医薬組成物も提供する。上で指摘したとおり、本発明は、活性成分としての本発明の化合物、薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物に加えて、追加の治療剤および/または活性成分を含有する医薬組成物も包含する。

【0144】

本発明の別の目的は、少なくとも1種の本発明の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物を活性成分として含む医薬である。

【0145】

40

本発明の別の特色によれば、そのような治療を必要とする患者においてTDO2活性を調節するための医薬の製造のための式Iの化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物の使用であって、前記患者に有効量の本発明の化合物または薬学的に許容できるその鏡像異性体、塩、および溶媒和物を投与することを含む使用が提供される。

【0146】

一般に、医薬として使用するために、本発明の化合物は、少なくとも1種の本発明の化合物と、少なくとも1種の薬学的に許容できる担体、希釈剤、賦形剤、および/または佐剤と、場合により、1種または複数の別の薬学的に活性のある化合物とを含む医薬調製物として製剤することができる。

50

## 【0147】

非限定的な例によって、このような製剤は、経口投与、非経口投与（静脈内、筋肉内、もしくは皮下注射、または静脈内注入によるものなど）、局所投与（眼を含む）、吸入、皮膚パッチ、植込錠、坐剤による投与などに適する形態にすることができる。このような適切な投与形態（投与方式に応じて固体、半固体、または液体の場合がある）、ならびにその調製において使用する方法、ならびに担体、希釈剤、および賦形剤は、当業者には明白となり、Remington's Pharmaceutical Sciencesの最新版が参照される。

## 【0148】

このような調製物の一部の好ましいが非限定的な例として、錠剤、丸剤、粉末、口中錠、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル、懸濁液、乳濁液、溶液、シロップ、エアロゾル、軟膏、クリーム、ローション、軟および硬ゼラチンカプセル剤、坐剤、滴剤、滅菌注射溶液、ならびにボーラスとしての投与および/または継続的な投与のための（通常は使用前に復元される）包装された滅菌粉末が挙げられ、これらは、それ自体がこのような製剤に適する担体、賦形剤、および希釈剤、たとえば、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、セルロース、（滅菌）水、メチルセルロース、ヒドロキシ安息香酸メチルおよびプロピル、タルク、ステアリン酸マグネシウム、食用油、植物油、および鉱油、またはこれらの適切な混合物を用いて製剤することができる。製剤は、医薬製剤中に一般に使用される他の物質、たとえば、滑沢剤、湿潤剤、乳化および懸濁化剤、分散剤、崩壊剤、増量剤、充填剤、保存剤、甘味剤、着香剤、流動性調整剤（flow regulator）、離型剤などを場合により含有してよい。組成物は、その中に含有されている活性化合物の急速、持続、または遅延放出が実現されるように製剤してもよい。

## 【0149】

一実施形態では、式I、その下位式の少なくとも1種の化合物またはその鏡像異性体、塩、もしくは溶媒和物は、約0.01mg/kg～約600mg/kgの範囲の量、または約1mg～約500mgの用量で対象に送達される。しかし、たとえば、治療する適応症、ならびに/または患者の年齢および体重などの要素を考慮に入れて、より多いまたは少ない量を選択してもよい。

## 【0150】

本発明の医薬調製物は、単位剤形であることが好ましく、たとえば、箱、ブリスター、バイアル、ボトル、サシェ、アンプル、または適切な他のいずれかの単一用量もしくは多用量保持器もしくは容器（適切にラベルが貼られることがある）に、場合により、製品情報および/または使用説明が収載されている1つまたは複数の折込み印刷物と共に、適切に包装することができる。

## 【0151】

本発明の活性化合物は、予防または治療される状態、および投与経路に応じて、1回の日用量として、日用量を1回もしくは複数に分けて、または、たとえば点滴注入を使用して本質的に継続して投与することができる。

## 【0152】

定義

本明細書で使用する場合、以下の用語は、次の意味を有する。

基が置換されていてもよい場合では、そのような基は、1つまたは複数の置換基、好ましくは、1、2、または3つの置換基で置換されていてもよい。置換基は、これらに限定されないが、たとえば、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、アミド、カルボキシ、アミノ、シアノ、ハロアルコキシ、およびハロアルキルを含む群から選択することができる。ある特定の実施形態では、基の同じ原子上に1つを超える置換基があってもよい（たとえば、NまたはCにおけるジメチル置換）。他の実施形態では、実施例において記載

および/または例示するものなどの他の置換基を選択してもよい。

【0153】

用語「ハロゲン」とは、フルオロ(F)、クロロ(Cl)、ブロモ(Br)、またはヨード(I)を意味する。

【0154】

以下の定義は、本明細書に記載の化合物に関連して使用される。一般に、所与の基に存在する炭素原子の数は、「 $C_x \sim C_y$ 」と示し、 $x$ および $y$ は、それぞれ下限および上限である。本明細書における定義で使用する炭素数は、炭素主鎖および炭素分枝を指すが、アルコキシ置換などの置換基の炭素原子は含まない。別段指摘しない限り、本明細書で明示的に定義されない置換基の命名は、官能基の末端部に続いて、結合点の方へと、近接する官能基を、左から右に命名することにより決定される。本明細書で使用する場合、「置換されていてもよい」とは、置換されていてもよい基の少なくとも1個の水素原子が置き換えられていることを意味する。

10

【0155】

用語「アルキル」とは、それだけで、または別の置換基の一部として、式 $C_nH_{2n+1}$ （式中、 $n$ は、1以上の数である）のヒドロカルビルラジカルを指す。アルキル基は、1~10個の炭素（両端の数を含む）を含有する場合がある、すなわち、C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、またはC10、すなわちC1~C10アルキル。ある特定の実施形態では、本発明のアルキル基は、1~6個の炭素原子、好ましくは1~4個の炭素原子、より好ましくは1~3個の炭素原子を含む。アルキル基は、直鎖状でも分枝状でもよく、本明細書で示すとおり置換されていてもよい。適切なアルキル基としては、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $i$ -プロピル、 $n$ -ブチル、 $i$ -ブチル、 $s$ -ブチル、および $t$ -ブチル、ペンチルおよびその異性体（たとえば、 $n$ -ペンチル、 $iso$ -ペンチル）、ならびにヘキシルおよびその異性体（たとえば、 $n$ -ヘキシル、 $iso$ -ヘキシル）が挙げられる。

20

【0156】

用語「ハロアルキル」とは、単独または複合語で、1個または複数の水素が上で定義したとおりのハロゲンで置き換えられている、上で定義したとおりの意味を有するアルキルラジカルを指す。このようなハロアルキルラジカルの非限定的な例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。一例では、ハロアルキルは、少なくとも1個のハロゲンで置換されているC1~C6アルキル基である。別の例では、ハロアルキルは、少なくとも1個のハロゲンで置換されているC1~C4アルキル基である。各ハロゲン置換は、独立に選択されていてもよい。

30

【0157】

本明細書で使用する用語「シクロアルキル」とは、環状アルキル基、すなわち、1つまたは2つの環状構造を有する一価の飽和または不飽和ヒドロカルビル基である。シクロアルキルには、単環式または二環式ヒドロカルビル基が含まれる。シクロアルキル基は、環中に3個以上の炭素原子を含んでよく、一般に、本発明によれば、3~10個、より好ましくは3~8個の炭素原子、さらにより好ましくは3~6個の炭素原子を含む。シクロアルキル基の例としては、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられ、シクロプロピルが特に好ましい。

40

【0158】

用語「ヘテロ原子」とは、硫黄、窒素、または酸素原子を指す。

【0159】

シクロアルキル基の少なくとも1個の炭素原子がヘテロ原子で置き換えられている場合、結果として生じる環を、本明細書では「ヘテロシクリル」と呼ぶ。

【0160】

本明細書で使用する用語「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環」とは、それだけで、または別の基の一部として、少なくとも1つの含炭素原子環中に少なくとも1個のヘテロ原子を有する完全飽和または部分不飽和の非芳香族環式基（たとえば、3~7員単環式、7

50

～ 1 1 員二環式、または合計 3 ～ 1 0 個の環原子を含有する)を指す。ヘテロ原子を含有するヘテロ環式基の各環は、窒素、酸素、および/または硫黄原子から選択される 1、2、3、または 4 個のヘテロ原子を有する場合があります、窒素および硫黄ヘテロ原子は、場合により酸化していてもよく、窒素ヘテロ原子は、場合により四級化されていてもよい。ヘテロ環は、3 ～ 7 個(両端の数を含む)またはその間の整数の炭素原子を含有していてもよい。ヘテロ環式基の炭素原子のいずれかが、オキソで置換されている場合がある(たとえば、ピペリドン、ピロリジノン)。ヘテロ環式基は、原子価の点で可能な場合、環または環系のいずれのヘテロ原子または炭素原子で結合していてもよい。多環ヘテロ環の環は、縮合し、架橋し、かつ/または 1 個もしくは複数のスピロ原子を介して連結していてもよい。一実施形態では、ヘテロ環は、4、5、または 6 員環であり、その主鎖における 1、2、または 3 個のヘテロ原子は、1 個または複数の N または O から選択される。一実施形態では、ヘテロ環は、3 個の N を有する 5 員環である。本明細書で使用する場合、ヘテロ原子の数が指定されているとき、ヘテロ環主鎖の残りの環員は、C 原子である。非限定的な例示的なヘテロ環式基として、ピペリジニル、アゼチジニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、イミダゾリニル、モルホリニル、オキサタニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロキノリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホン、ピロリジニルが挙げられる。

#### 【 0 1 6 1 】

本明細書で使用する用語「アリール」とは、単一の環(すなわちフェニル)、または縮合し合った(たとえば、ナフチル)もしくは共有結合によって連結した複数の芳香族環を有し、通常は 5 ～ 1 2 個、好ましくは 6 ～ 1 0 個の原子を含有し、少なくとも 1 つの環は芳香族である、多価不飽和芳香族ヒドロカルビル基を指す。芳香族環は、それに縮合した 1 ～ 2 つの追加の環(シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールのいずれか)を場合により含んでもよい。アリールは、本明細書において列挙する炭素環(含炭素環)系の、部分的に水素化された誘導体も包含するものとする。アリールの非限定的な例は、フェニル、ピフェニリル、ピフェニレニルナフタレニル、インデニルを含む。

#### 【 0 1 6 2 】

本明細書で使用する用語「ヘテロアリール」とは、それだけで、または別の基の一部として、これらに限定されないが、5 ～ 1 2 個の炭素原子の芳香族環、または縮合し合い、もしくは共有結合によって連結している 1 ～ 2 つの環を含有し、通常は 5 ～ 6 個の原子を含有し、その少なくとも 1 つが芳香族である環系であって、これらの環の 1 つもしくは複数における 1 個もしくは複数の炭素原子が、酸素、窒素、および/もしくは硫黄原子により置き換えられている環系を指し、窒素および硫黄ヘテロ原子は、場合により酸化していてもよく、窒素ヘテロ原子は、場合により四級化されていてもよい。このような環は、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル環に縮合していてもよい。このようなヘテロアリールの非限定的な例としては、ピリダジニル、ピリジニル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、オキサトリアゾリル、チアトリアゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、オキサジニル、ジオキシニル、チアジニル、トリアジニル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニルが挙げられる。

#### 【 0 1 6 3 】

用語「アリールアルキル」とは、いずれかの - アルキル - アリール基を指す。用語「アルキルアリール」とは、いずれかの - アリール - アルキル基を指す。

#### 【 0 1 6 4 】

用語「ヘテロアリールアルキル」とは、いずれかの - アルキル - ヘテロアリール基を指

す。用語「アルキルヘテロアリール」とは、いずれかの - ヘテロアリール - アルキル基を指す。

【0165】

用語「アルコキシ」とは、いずれかの O - アルキル基を指す。用語「ハロアルコキシ」とは、いずれかの O - ハロアルキル基を指す。

【0166】

用語「オキソ」とは、= O 部分を指す。

【0167】

用語「アミノ」とは、- NH<sub>2</sub> 基、または 1 個もしくは 2 個の水素原子が有機脂肪族もしくは芳香族基によって置換されることによりそれから誘導されるいずれかの基を指す。- NH<sub>2</sub> から誘導される基は、モノアルキルアミノおよびジアルキルアミノを含む、「アルキルアミノ」基、すなわち、N - アルキル基であることが好ましい。用語「アミノ」の限定されない例として、NH<sub>2</sub>、NHMe もしくは NMe<sub>2</sub>、NHCOOH、NHCOOCH<sub>3</sub>、NHCOCH<sub>3</sub>、または N(CH<sub>3</sub>)COCH<sub>3</sub> が挙げられる。

【0168】

用語「アミノ保護基」とは、アミン官能基のための保護基を指す。好ましい実施形態によれば、アミノ保護基は、アリールスルホニル、tert - ブトキシカルボニル、メトキシメチル、para - メトキシベンジル、またはベンジルを含む群の中で選択される。

【0169】

用語「脱離基」とは、ヘテロリティックな結合開裂において一対の電子と共に離れる分子断片を指す。好ましい実施形態によれば、脱離基は、ハロゲン、好ましくは、ヨウ素、臭素、もしくは塩素；1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルスルホニルオキシ、好ましくは、メチルスルホニルオキシもしくはトリフルオロメチルスルホニルオキシ；または 6 ~ 10 個の炭素原子を有するアリールスルホニルオキシ、好ましくは、フェニル - もしくは p - トリルスルホニルオキシを含む群の中で選択される。

【0170】

用語「溶媒和物」は、本明細書では、化学量論量または化学量論量未満の 1 種または複数の薬学的に許容できる溶媒分子、たとえばエタノールを含有する本発明における化合物を記載するのに使用する。通常、溶媒和物は、化合物の生理活性または毒性を著しくは変化させず、そのため、本明細書で規定するとおりの式 I およびその下位式の非溶媒和物化合物の薬理学的同等物として機能しうる。本明細書で使用する用語「溶媒和物」とは、本発明の化合物の溶媒分子との組合せ、物理的会合、および / または溶媒和である。この物理的会合には、水素結合を始めとする、様々な度合いのイオン結合および共有結合が関与する。ある特定の例では、1 種または複数の溶媒分子が結晶質固体の結晶格子に組み込まれているときなどに、溶媒和物を単離することができる。したがって、「溶媒和物」は、溶液相および単離可能な両方の溶媒和物を包含する。「溶媒和物」は、式 I の化合物の塩の溶媒和物を包含する場合がある。

【0171】

用語「水和物」とは、溶媒分子が水であり、nH<sub>2</sub>O（式中、n は、塩の式単位あたりの水分子の数である）を含有する無機塩となりうる場合を指す。n は、1/2、1 1/2、または 1 ~ 10 の整数でありうる。水を失った水和物

【0172】

本発明の化合物には、そのすべての多形体および晶癖を含めた、上で規定したとおりの式 I の化合物、そのプロドラッグおよびプロドラッグ、ならびに同位体標識された式 I の化合物が含まれる。

【0173】

本発明は、一般に、式 I の化合物の薬学的に許容できるすべてのプロドラッグおよびプロドラッグも包含する。

【0174】

本明細書で使用する用語「プロドラッグ」とは、その in vivo 生体変換産物が生

10

20

30

40

50

物学的活性薬物を生じる、たとえばエステルなどの、式 I の化合物の薬理的に許容できる誘導体を意味する。プロドラッグは、一般に、向上した生物学的利用能を特徴とし、*in vivo* で生物学的活性化合物へと容易に代謝される。

【0175】

本明細書で使用する用語「ブレドラッグ」とは、薬物種を形成するように修飾される、いずれかの化合物を意味し、修飾は、身体内部または外部で、また薬物の投与が指示されている身体領域にブレドラッグが到達する前または後に、起きうる。

【0176】

用語「患者」とは、医療を受けるのを待っているもしくは受けている、または医療処置の対象である / となる、温血動物、より好ましくはヒトを指す。

10

【0177】

用語「ヒト」とは、両方の性別および発達のいずれかの段階（すなわち、新生児、小児、少年、青年、成人）の対象を指す。

【0178】

本明細書で使用する用語「治療する」、「治療すること」、および「治療」とは、状態もしくは疾患および / またはそれに伴う症状を緩和、軽減、または抑止することを包含するものとする。

【0179】

本明細書で使用する用語「予防する」、「予防すること」、および「予防」とは、状態もしくは疾患および / またはそれに伴う症状の発症を遅らせ、または妨げて、患者が状態もしくは疾患に見舞われないようにするか、または患者が状態もしくは疾患に見舞われるリスクを低減する方法を指す。

20

【0180】

本明細書で使用する用語「治療有効量」（またはより簡潔に「有効量」）とは、活性薬剤または活性成分の、それが投与される患者において所望の治療または予防効果を得るのに十分な量を意味する。

【0181】

用語「投与」またはその変形（たとえば「投与すること」）とは、状態、症状、または疾患が治療または予防される患者に、活性薬剤または活性成分を、単独または薬学的に許容できる組成物の一部として提供することを意味する。

30

【0182】

「薬学的に許容できる」とは、医薬組成物の成分が、互いに共存でき、かつその患者にとって有害でないことを意味する。

【0183】

本明細書で使用する用語「医薬ビヒクル」とは、薬学的に活性のある薬剤を製剤および / または投与する溶媒または希釈剤として使用される担体または不活性媒体を意味する。医薬ビヒクルの非限定的な例として、クリーム、ゲル、ローション、溶液、およびリポソームが挙げられる。

【0184】

語「comprise」、「comprises」、および「comprising」（含む）は、排他的でなく包含的に解釈される。語「consist」、「consisting」（なる）、およびその変形は、包含的でなく排他的に解釈される。

40

【0185】

本明細書で使用する場合、用語「約」とは、別段指定しない限り、言及したものからの 10 % の変動性を意味する。

【実施例】

【0186】

本発明は、以下の実施例を参照することでより深く理解される。これらの実施例は、本発明の特定の実施形態を代表するものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

【0187】

50



## I. 化学実施例

以下に記載する実施例で提供する質量分析(MS)データは、次のとおりに取得した。  
質量スペクトル: LC/MS Agilent 6110 (電子スプレーイオン化、ESI) または Waters Acquity SQD (ESI)。

## 【0188】

以下に記載する実施例において提供するNMRデータは、次のとおりに取得した。Bruker Ultrashield (商標) 400 PLUS および Bruker Fourier 300 MHz。TMSを内部標準として使用した。

## 【0189】

マイクロ波化学反応は、Biotageの単一モードマイクロ波反応器 Initiator Microwave System EUにおいて実施した。

## 【0190】

分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)精製は、別段報告しない限り、Xbridge (商標) Prep C18 OBDカラム 19×150mm 5μmを備えた Watersの質量式自動精製 Fractionlynxで実施した。すべてのHPLC精製を、CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (5mM)、CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA (0.1%)、またはCH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O (0.1%)の勾配で実施した。

## 【0191】

以下の略語が本明細書で使用され、示される定義を有する。ACNは、アセトニトリルであり、DMSOは、ジメチルスルホキシドであり、DCMは、ジクロロメタンであり、DIPEAは、ジイソプロピルエチルアミンであり、DMFは、N,N-ジメチルホルムアミドであり、dppfは、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンであり、EtOHは、エタノールであり、HATUは、2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートメタンアミニウムであり、Hzは、ヘルツであり、KOAcは、酢酸カリウムであり、MeOHは、メタノールであり、MeNH<sub>2</sub>は、メチルアミドであり、BH<sub>3</sub>MeSは、ジメチルスルフィドボランである。BuOKは、カリウムtert-ブトキシドである。MeIは、ヨウ化メチルである。MHzは、メガヘルツであり、mMは、ミリモル濃度であり、mLは、ミリリットルであり、minは、分であり、molは、モルであり、M<sup>+</sup>は、分子イオンであり、[M+H]<sup>+</sup>は、プロトン化分子イオンであり、Nは、規定度であり、NMRは、核磁気共鳴であり、PEは、石油エーテル(petroleum ether)であり、EAは、酢酸エチルである。Ph<sub>3</sub>は、トリフェニルホスフィンであり、psiは、重量ポンド毎平方インチであり、PPMは、百万分率であり、qd poは、経口で毎日进行を意味し、rtは、室温であり、RTは、保持時間であり、TLCは、薄層クロマトグラフィーであり、TFAは、トリフルオロ酢酸であり、TEAは、トリメチルアミンであり、SFCは、超臨界流体クロマトグラフィーである。LCMS(LC-MSも)は、液体クロマトグラフィー-質量分析である。HPLCは、高速液体クロマトグラフィーである。TBAFは、フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウムである。AIBNは、アゾビスイソブチロニトリルであり、BNSは、ベンゼンスルホン酸であり、TBDPSCIは、tert-ブチルジフェニルクロロシランである。

## 【0192】

中間体1: tert-ブチル 6-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート  
ステップ1: tert-ブチル 6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート

6-フルオロ-1H-インドール(10.0g、74.0mmol)のDCM(200mL)中の溶液に、(Boc)<sub>2</sub>O(19.4g、88.9mmol)、TEA(11.2g、15.4mmol)、およびDMAP(1.81g、14.8mmol)を加えた。反応液を18で18時間攪拌した。混合物をHCl水溶液(1M、100mL)およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して、17.4gの粗生成物を

10

20

30

40

50

得、これを精製せずに次のステップに使用した。

【0193】

ステップ2: tert - ブチル 3 - ブロモ - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

tert - ブチル 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート (17.4 g、74.0 mmol) の DCM (200 mL) 中の溶液に、NBS (15.8 g、88.8 mmol) を加えた。反応液を 40 で 6 時間撹拌した。混合物を水およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 10:1) によって精製して、表題化合物を白色の固体として得た。

10

【0194】

ステップ3: tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

tert - ブチル 3 - ブロモ - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート (10.0 g、32.0 mmol) のジオキサン (150 mL) 中の溶液に、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ (1, 3, 2 - ジオキサボロラン) (12.0 g、47.0 mmol)、KOAc (9.30 g、95.0 mmol)、および Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2.30 g、3.10 mmol) を加えた。反応液を 90 で 5 時間撹拌した。溶媒を除去し、DCM (300 mL) を加えた。混合物をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 10:1) によって精製して、表題化合物 (6.00 g、50%) を白色の固体として得た。

20

【0195】

(実施例 1)

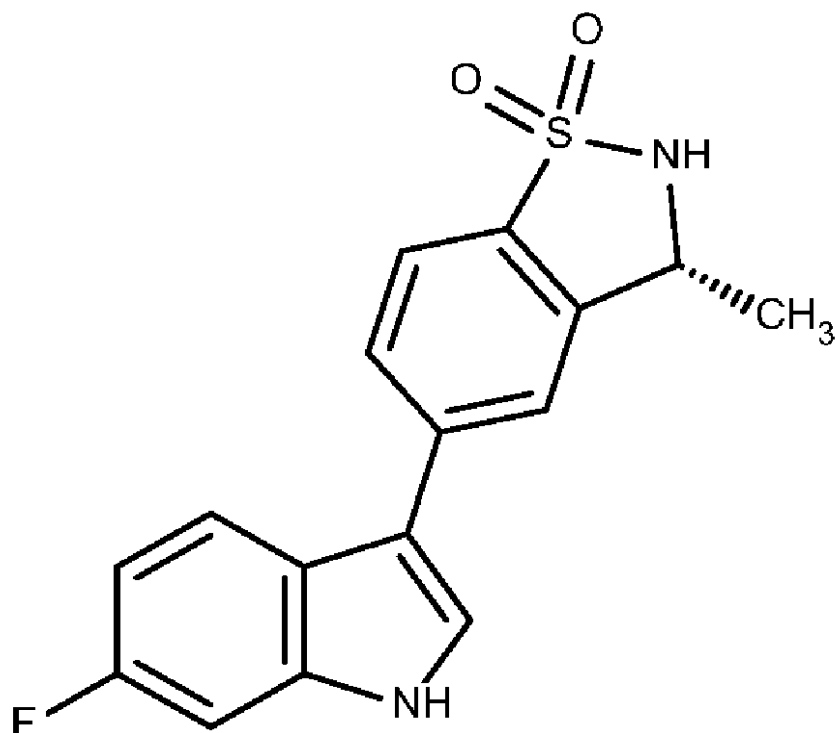
(実施例 1)

(+) - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 2 - ベンゾチアゾール 1, 1 - ジオキシド

【0196】

【化 16】

30



40

50

## ステップ1: 4 - ブロモ - 2 - エチルベンゼンスルホニルアジド

丸底フラスコにおいて4 - ブロモ - 2 - エチルベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (2 g、7.0 mmol) の水 / アセトン (1 : 1、50 mL) 中の溶液を撹拌し、氷浴中で15 ~ 20 分間かけて0 °C に冷却した。塩化スルホニル混合物にアジ化ナトリウム (0.92 g、14.2 mmol) を少量ずつ加えた。淡赤色の溶液を20 °C で3時間撹拌した。反応溶液を真空中にて25 °C で濃縮してアセトンを除去し、粗生成物を、酢酸エチル (3 × 15 mL) を使用して抽出した。次いで、有機相をブライン (10 mL / mmol) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中にて25 °C で濃縮して、表題化合物 (2.0 g、98 %) を油状物として得た。

## 【0197】

## ステップ2: 5 - ブロモ - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド

4 - ブロモ - 2 - エチルベンゼンスルホニルアジド (500 mg、1.72 mmol) および Co (TPP) (116 mg、0.172 mmol) の PhCl (5 mL) 中の溶液を N<sub>2</sub> で3回脱気し、次いで80 ~ 85 °C で24時間撹拌した。追加の Co (TPP) (116 mg、0.172 mmol) を加え、溶液を80 ~ 85 °C で、もう48時間撹拌した。混合物を濃縮乾固し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、石油エーテル / EtOAc = 1 / 5 ~ 1 / 1) によって精製して、粗5 - ブロモ - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [d] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド (380 mg、収率84.1 %) を赤色のゴム質として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.72 - 7.62 (m, 2H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 4.76 (td, J=6.4, 12.3 Hz, 1H), 4.63 (br. s., 1H), 1.63 (d, J=6.5 Hz, 3H).

## 【0198】

ステップ3. tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート:

tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート (524 mg、1.45 mmol)、5 - ブロモ - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド (380 mg、1.45 mmol)、および K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (616 mg、2.9 mmol) のジオキサン (15 mL) および H<sub>2</sub>O (5 mL) 中の明るい白色の懸濁液に、窒素雰囲気下で Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (106 mg、0.145 mmol) を加え、次いで、懸濁液を100 °C で18時間撹拌した。反応混合物を EtOAc (60 mL) および水 (20 mL) で希釈した。層を分離し、次いで、水層を EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL × 2) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗 tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート (604 mg) を黒色の固体として得、これをそれ以上精製せずに次のステップに使用した。

## 【0199】

ステップ4: 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 2 - ベンゾチアゾール 1, 1 - ジオキシド

tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート (0.604 g、1.45 mmol) の DCM (6 mL) 中の黄色の溶液に、0 °C で TFA (3 mL) を加えた。加えた後、黒色の溶液を20 °C で2時間撹拌した。黒色の溶液を濃縮し、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 mL) で処理し、DCM (10 mL × 5) で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物 (0.5 g) を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、DCM / EtOAc = 10 / 1 ~ 3 / 1) によって精製して、ラセミの5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル

10

20

30

40

50

- 2, 3 - ジヒドロ - 1, 2 - ベンゾチアゾール 1, 1 - ジオキシド (0.18 g、収率 45%) を黒色の固体として得た。150 mg のラセミ生成物を分取キラル SFC によって分離して、最初の溶出ピークとしての (+) - 5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 2 - ベンゾチアゾール 1, 1 - ジオキシド (70 mg、47%) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d = 11.67

(br. s., 1H), 8.02 - 7.68 (m, 6H), 7.27 (dd, J=2.3, 10.0 Hz, 1H), 7.02 (dt, J=2.5, 9.3 Hz, 1H), 4.90 - 4.67 (m, 1H), 1.54 (d, J=6.5 Hz, 3H); LC-MS:m/z

316.9 (M+H)<sup>+</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>

+27.0° (c=2 mg/ml, EtOH).

10

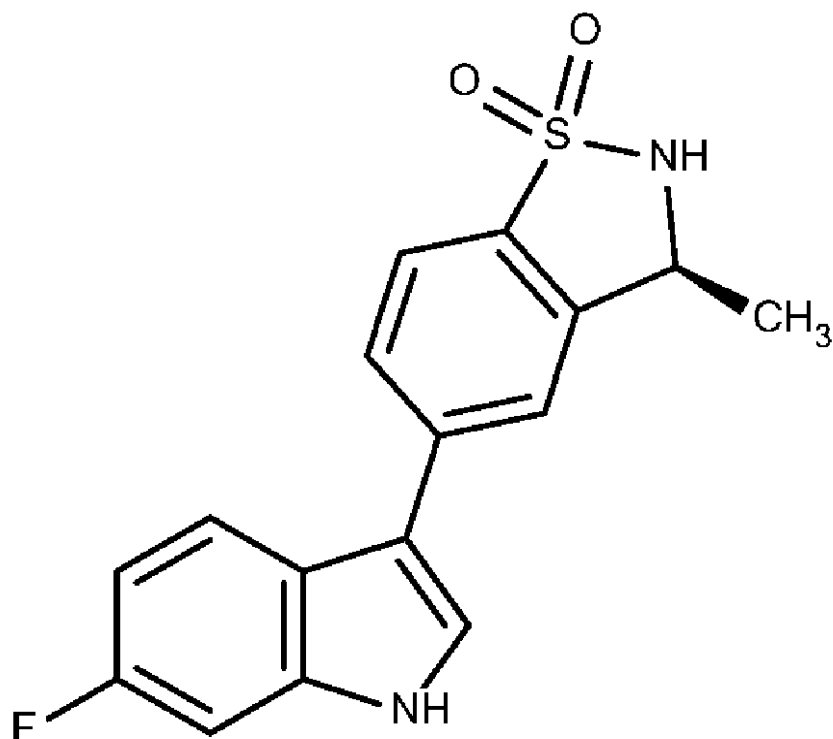
【0200】

(実施例 2)

(-) - 5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 2 - ベンゾチアゾール 1, 1 - ジオキシド

【0201】

【化 17】



20

30

表題化合物は、実施例 111 について記載するキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして得られた (70 mg、47%、黄色の固体)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d = 11.67 (br. s., 1H), 8.05 - 7.69 (m, 6H), 7.27 (dd, J=2.0, 10.0 Hz, 1H), 7.11 - 6.86 (m, 1H), 4.91 - 4.64 (m, 1H), 1.54 (d, J=6.5 Hz, 3H); LC-MS:m/z 316.9 (M+H)<sup>+</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -43.8° (c=1.3 mg/ml, EtOH).

40

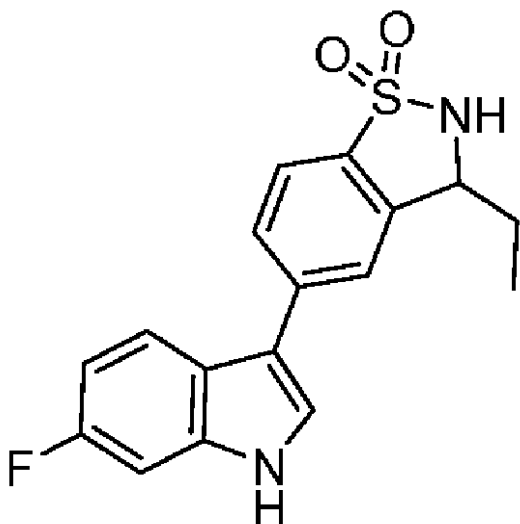
【0202】

(実施例 3)

(+) - 3 - エチル - 5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]-イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド

【0203】

## 【化 18】



10

## ステップ 1 : 1 - ブロモ - 3 - プロピルベンゼン

1 - (3 - ブロモフェニル) プロパン - 1 - オン (5000 mg、23.5 mmol) および KOH (3.95 g、70.4 mmol) の (CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub> (28 mL) 中の懸濁液に、N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O (4.15 g、70.4 mmol) を加えた。混合物を N<sub>2</sub> 雰囲気下にて 200 ° で 4 時間、次いで 140 ° で 16 時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、1 M HCl (500 mL) (pH 3 ~ 4) で失活させ、次いで石油エーテル (150 mL) で抽出した。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、次いで無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル) によって精製して、1 - ブロモ - 3 - プロピルベンゼン (4.0 g、86 %) を透明な油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <sup>T</sup>M [ μ ] 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 1.69 - 1.61 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

20

## 【0204】

## ステップ 2 : 4 - ブロモ - 2 - プロピルベンゼン - 1 - スルホニルクロリド

100 mL の丸底フラスコを N<sub>2</sub> でパージし、1 - ブロモ - 3 - プロピルベンゼン (2 g、10 mmol) およびクロロホルム (25 mL) を装入し、次いで氷浴中で 0 ° に冷却した。クロロスルホン酸 (7.02 g、60.3 mmol) を 10 分かけて滴下し、反応液を 0 ° で 1 時間、次いで 30 ° で 16 時間撹拌した。粗反応液を氷水 (60 mL) 中に慎重に注ぎ、ジクロロメタン (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (60 mL × 3) で洗浄し、次いで Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル) によって精製して、4 - ブロモ - 2 - プロピルベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (1.6 g、53 %) を黄色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <sup>T</sup>M [ μ ] 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 2.1, 8.7 Hz, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 2H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

30

40

## 【0205】

## ステップ 3 : 4 - ブロモ - 2 - プロピルベンゼンスルホニルアジド

4 - ブロモ - 2 - プロピルベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (1.6 g、3.2 mmol) の水 / アセトン (16 mL / 16 mL) 中の溶液を、氷浴中で冷却し、次いで、アジ化ナトリウム (523 mg、8.04 mmol) を少量ずつ加えた。反応液を約 10 ° で 1 時間撹拌し、次いで濃縮し、石油エーテル (30 mL) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、次いで Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4 - ブロモ - 2 - プロピルベンゼンスルホニルアジド (1.6 g、98 %) を透明な油状物として

50

得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $^T M$  [  $\mu$  ] 7.90 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J = 2.0, 8.5$  Hz, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 2H), 1.73 (dd,  $J = 7.5, 15.6$  Hz, 2H), 1.05 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).

# 【 0 2 0 6 】

ステップ4 : 5 - ブロモ - 3 - エチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

4 - ブロモ - 2 - プロピルベンゼンスルホニルアジド ( 1 . 6 3 g、5 . 3 6 mmol ) のクロロベンゼン ( 5 mL ) 中の黄色の溶液に、 $\text{N}_2$  下にて 5 , 1 0 , 1 5 , 2 0 - テトラフェニル - 2 1 H , 2 3 H - ボルフィンコバルト ( I I ) ( 1 8 0 mg、0 . 2 6 8 mmol ) を加えた。反応液を  $\text{N}_2$  で 2 分間スパーキングし、6 4 時間 8 0 に加熱し、次いで濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、1 0 ~ 2 0 % の酢酸エチル / 石油エーテル ) によって精製して、5 - ブロモ - 3 - エチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシドと 6 - ブロモ - 3 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ e ] [ 1 , 2 ] チアジン 1 , 1 - ジオキシドの混合物 ( 1 . 0 g、6 8 % 混合物 ) を黒色のゴム質として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $^T M$  [  $\mu$  ] 7.69 - 7.59 (m, 3H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 4.85 (br s, 1H), 4.71 - 4.56 (m, 1H), 4.45 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.11 - 3.94 (m, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 1H), 1.81 (td,  $J = 7.5, 14.7$  Hz, 1H), 1.40 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.08 - 0.99 (m, 3H).

# 【 0 2 0 7 】

ステップ5 : tert - ブチル 3 - ( 3 - エチル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

5 - ブロモ - 3 - エチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシドと 6 - ブロモ - 3 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ e ] [ 1 , 2 ] チアジン 1 , 1 - ジオキシド ( 6 0 0 mg、2 . 1 7 mmol )、tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 8 7 2 mg、2 . 1 7 mmol )、および  $\text{K}_3\text{PO}_4$  ( 9 2 2 mg、4 . 3 5 mmol ) のジオキサン /  $\text{H}_2\text{O}$  ( 8 mL / 2 mL ) 中の黄色の溶液に、 $\text{N}_2$  下にて 2 5 で、Pd ( dppf )  $\text{Cl}_2$  ( 1 5 3 mg、0 . 2 1 7 mmol ) を加えた。赤色の懸濁液を 8 0 で 2 時間攪拌し、次いで水 ( 1 0 mL ) で希釈し、酢酸エチル ( 1 5 mL  $\times$  2 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 1 0 mL ) で洗浄し、次いで無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、2 0 % の酢酸エチル / 石油エーテル ) によって精製して、tert - ブチル 3 - ( 3 - エチル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレートと tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ e ] [ 1 , 2 ] チアジン - 6 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレートの混合物 ( 5 7 0 mg、6 1 % 混合物 ) をオフホワイト色の固体として得た。

# 【 0 2 0 8 】

ステップ6 : ( + ) 3 - エチル - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

tert - ブチル 3 - ( 3 - エチル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレートおよび tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ e ] [ 1 , 2 ] チアジン - 6 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 5 7 0 mg、1 . 3 2 mmol ) のジクロロメタン ( 1

2 mL) 中の透明な溶液に、トリフルオロ酢酸 (4 mL) を加えた。反応液を 25 で 1 時間攪拌し、次いで濃縮した。残渣を  $\text{NaHCO}_3$  (飽和) で  $\text{pH} > 7$  に中和し、酢酸エチル (30 mL  $\times$  2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、次いで無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、30% の酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、4 種の生成物の混合物を得た。混合物を分取キラル超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) によって分離して、最初の溶出ピークとしての (+) - 3 - エチル - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド (38 mg, 9%) をオフホワイト色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $^T M$  [  $\mu$  ] 11.66 (br s, 1H), 7.98 - 7.82 (m, 5H), 7.81 - 7.73 (m, 1H), 7.2

10

6 (dd,  $J = 2.3, 10.0$  Hz, 1H), 7.01 (dt,  $J = 2.4, 9.2$  Hz, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 1H), 0.95 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H); LC-MS:  $m/z$ , 331.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; [  $\eta$  ] $^{20}_D$  +43.8 $^\circ$  ( $c = 0.95$  mg/mL, メタノール).

【0209】

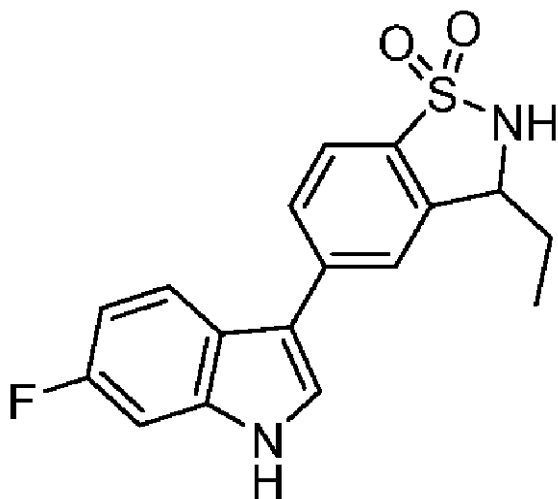
(実施例 4)

(-) - 3 - エチル - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド

【0210】

20

【化 19】



30

表題化合物は、実施例 3 において記載した SFC 精製からの 2 番目の溶出ピークとしてオフホワイト色の固体として単離された (36 mg, 8%)。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $^T M$  [  $\mu$  ] 11.66 (br s, 1H), 8.01 - 7.81 (m, 5H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.2

6

(dd,  $J = 2.3, 9.8$  Hz, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 1H), 4.72 - 4.58 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 1H), 1.75 - 1.58 (m, 1H), 0.95 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H); LC-MS:  $m/z$  330.9 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; [  $\eta$  ] $^{20}_D$  -48 $^\circ$  ( $c = 1.0$  mg/mL, メタノール).

40

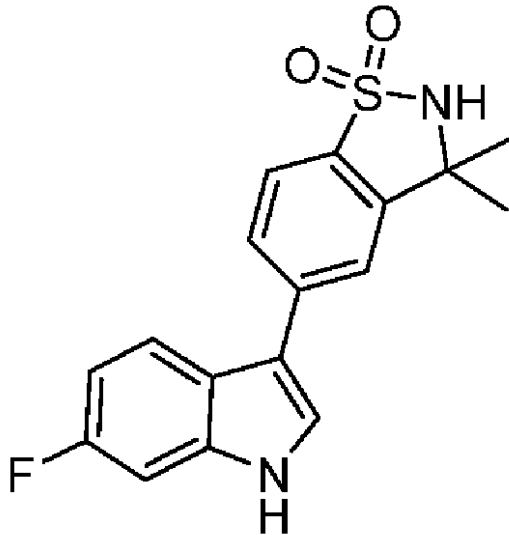
【0211】

(実施例 5)

5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド

【0212】

【化 2 0】



10

実施例 3 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、1 - ブロモ - 3 - イソプロピルベンゼンから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $^T M$  [  $\mu$  ] 11.68 (br s, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 3H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.75 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 7.01 (t,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 1.60 (s, 6H); LC-MS:  $m/z$  352.9 ( $M+23$ ) $^+$ .

20

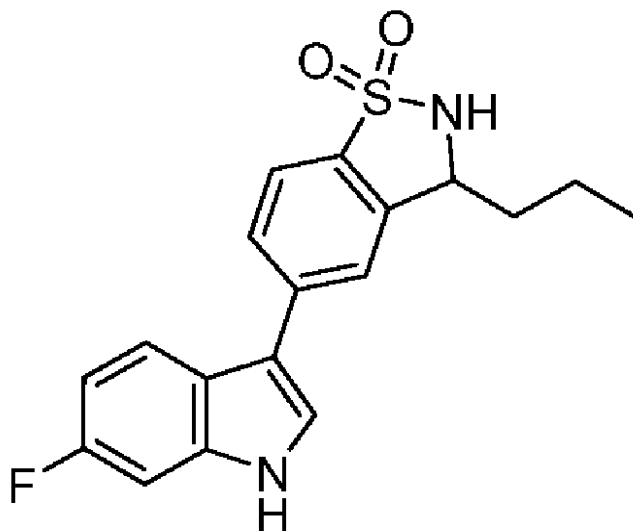
【 0 2 1 3 】

( 実施例 6 )

( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - プロピル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

【 0 2 1 4 】

【化 2 1】



30

40

実施例 3 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、1 - ブロモ - 3 - プチルベンゼンから出発して、表題化合物が最初の溶出ピークとして灰色の固体として得られた。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $^T M$  [  $\mu$  ] 7.92 - 7.81 (m, 2H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.16 (dd,  $J$  = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 6.95 (dt,  $J$  = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.74 (dd,  $J$  = 3.5, 9.0 Hz, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 1H), 1.82 - 1.69 (m, 1H), 1.63 - 1.48 (m, 2H), 1.01 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H); LC-MS:  $m/z$  344.9 ( $M+H$ ) $^+$ ; [  $\alpha$  ] $^{20}_D$

50



+34.8 ° (c=2.3mg/ml, メタノール).

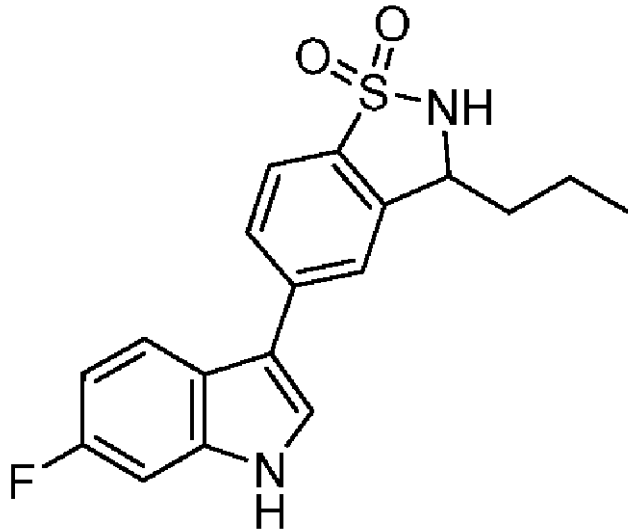
【 0 2 1 5 】

( 実施例 7 )

( - ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - プロピル - 2 , 3 -  
ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

【 0 2 1 6 】

【 化 2 2 】



10

20

実施例 3 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、1 - ブロモ - 3 - ブチルベンゼンから出発して、表題化合物が 2 番目の溶出ピークとして灰色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 2.4, 9.7 Hz, 1H), 6.94 (dt, J = 2.5, 9.2 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 3.4, 8.9 Hz, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 3H), LC-MS: m/z 344.9 (M+H)<sup>+</sup>; [  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>20</sup>

-36.4 ° (c=2.5mg/ml, メタノール).

30

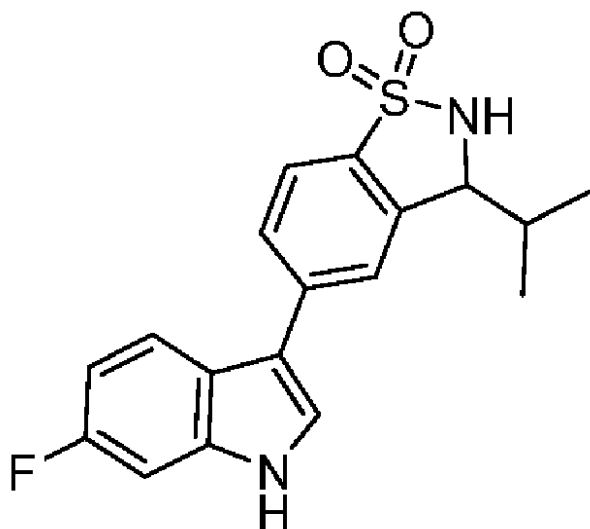
【 0 2 1 7 】

( 実施例 8 )

( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 2 ,  
3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

【 0 2 1 8 】

## 【化 23】



10

## ステップ 1 : 4 - ブロモ - 2 - イソブチルベンゼンスルホンアミド

4 - ブロモ - 2 - イソブチルベンゼン - 1 - スルホニルクロリド ( 1 0 0 0 m g 、 3 . 2 1 m m o l ) および  $\text{NH}_4\text{OH}$  ( 5 m L ) の無水ジクロロメタン ( 5 0 m L ) 中の黄色の溶液を、25 で 2 時間撹拌した。この反応液を  $\text{H}_2\text{O}$  ( 1 0 m L ) で希釈し、層を分離した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いで、カラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル / 酢酸エチル = 6 / 1 ~ 3 / 1 ) によって精製して、4 - ブロモ - 2 - イソブチルベンゼンスルホンアミド ( 9 0 0 m g 、 9 6 % ) を褐色の固体として得た。

20

## 【 0 2 1 9 】

## ステップ 2 : 4 - ブロモ - 2 - ( 1 - ブロモ - 2 - メチルプロピル ) ベンゼンスルホンアミド

4 - ブロモ - 2 - イソブチルベンゼンスルホンアミド ( 2 0 0 m g 、 0 . 6 8 4 m m o l ) 、 N - ブロモスクシンアミド ( N B S ) ( 1 4 6 m g 、 0 . 8 2 0 m m o l ) 、 およびアゾビスイソブチロニトリル ( A I B N ) ( 1 1 m g 、 0 . 0 7 m m o l ) の  $\text{CCl}_4$  ( 1 0 m L ) 中の黄色の溶液を、70 で 1 2 時間撹拌した。この反応液を  $\text{H}_2\text{O}$  ( 1 0 m L ) で希釈し、層を分離した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いで、カラムクロマトグラフィー (  $\text{SiO}_2$  、石油エーテル / 酢酸エチル = 6 / 1 ~ 3 / 1 ) によって精製して、4 - ブロモ - 2 - ( 1 - ブロモ - 2 - メチルプロピル ) ベンゼンスルホンアミド ( 2 5 0 m g 、 9 8 % ) を褐色の固体として得た。

30

## 【 0 2 2 0 】

## ステップ 3 : 5 - ブロモ - 3 - イソプロピル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

4 - ブロモ - 2 - ( 1 - ブロモ - 2 - メチルプロピル ) ベンゼンスルホンアミド ( 3 5 0 m g 、 0 . 9 4 3 m m o l ) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 2 6 1 m g 、 1 . 8 9 m m o l ) の  $\text{H}_2\text{O}$  / アセトン ( 5 m L / 1 0 m L ) 中の黄色の溶液を、50 で 1 2 時間撹拌し、次いで濃縮し、酢酸エチル ( 2 0 m L  $\times$  3 ) で抽出した。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いで、カラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル / 酢酸エチル = 5 / 1 ) によって精製して、5 - ブロモ - 3 - イソプロピル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 2 0 0 m g 、 8 5 % ) を黄色のゴム質として得た。

40

## 【 0 2 2 1 】

ステップ 4 : tert - ブチル 3 - ( 4 - ( 2 - ( 3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

50

5 - ブロモ - 3 - イソプロピル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 4 0 0 m g 、 2 . 2 1 m m o l ) 、 t e r t - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 4 9 8 m g 、 1 . 3 8 m m o l ) 、 および  $K_3PO_4$  ( 5 8 6 m g 、 2 . 7 6 m m o l ) のジオキサン /  $H_2O$  ( 1 2 m L / 4 m L ) 中の溶液に、 $N_2$  下にて 2 8 ° で、 $Pd(dppf)Cl_2$  ( 1 0 1 m g 、 0 . 1 3 8 m m o l ) を加えた。赤色の懸濁液を 8 0 ° で 1 6 時間攪拌し、次いで水 ( 8 m L ) で希釈し、酢酸エチル ( 1 5 m L × 3 ) で抽出した。合わせた有機層を無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、5 ~ 3 0 % の酢酸エチル / 石油エーテル ) によって精製して、t e r t - ブチル 3 - ( 4 - ( 2 - ( 3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 3 0 0 m g 、 2 4 % ) を黄色のゴム質として得た。

#### 【 0 2 2 2 】

ステップ 5 : ( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ - [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

t e r t - ブチル 3 - ( 4 - ( 2 - ( 3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 3 0 0 m g 、 0 . 6 7 5 m m o l ) のトリフルオロ酢酸およびジクロロメタン ( 5 m L / 5 m L ) 中の赤色の溶液を、 $N_2$  雰囲気下にて 2 0 ° で 1 時間攪拌した。黄色の懸濁液を濃縮し、次いで、 $NaHCO_3$  水溶液 ( 1 0 m L ) で希釈し、酢酸エチル ( 2 0 m L × 3 ) で抽出した。合わせた有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (  $SiO_2$ 、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 1 ~ 酢酸エチル / メタノール = 1 0 / 1 ) および分取 H P L C によって精製して、ラセミの 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 3 0 m g 、 1 3 % ) を白色の固体として得た。ラセミ生成物を分取キラル S F C によって分離して、最初の溶出ピークとしての ( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 1 0 m g 、 4 % ) を淡黄色の固体として得た。 $^1H$  NMR ( 400 MHz, MeOD )  $^T M$  [  $\mu$  ] 7.95 - 7.83 ( m , 2H ) , 7.80 - 7.75 ( m , 2H ) , 7.69 ( s , 1H ) , 7.18 ( dd , J = 2.4 , 9.7 Hz , 1H ) , 6.97 ( dt , J = 2.4 , 9.2 Hz , 1H ) , 4.77 ( d , J = 3.0 Hz , 1H ) , 2.48 - 2.30 ( m , 1H ) , 1.18 ( d , J = 7.0 Hz , 3H ) , 0.78 ( d , J = 6.8 Hz , 3H ) ; LC-MS: m/z 344.9 ( M + Na )  $^+$  ; [  $\alpha$  ]  $^{20}_D$  +35.3 ° ( メタノール , 0.001 g/mL ) .

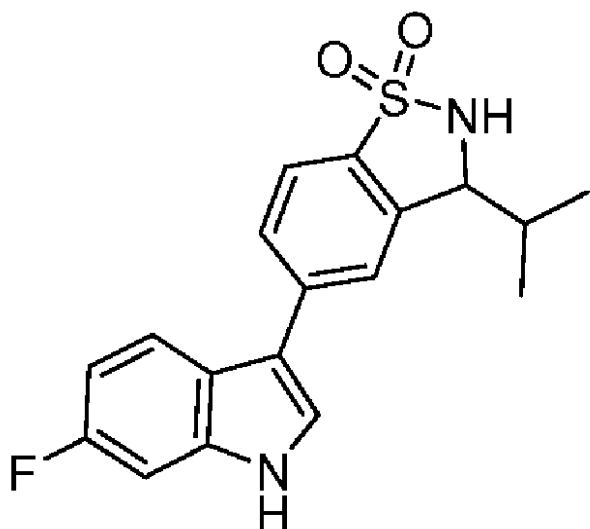
#### 【 0 2 2 3 】

( 実施例 9 )

( - ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - イソプロピル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ - [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

#### 【 0 2 2 4 】

## 【化 2 4】



10

表題化合物は、実施例 8 において記載した精製からの 2 番目の溶出ピークとして淡黄色の固体として得られた。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $^T M$  [  $\mu$  ] 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.80 - 7.75 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 2.4, 9.4 Hz, 1H), 6.97 (dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC-MS: m/z 344.9 (M+H) $^+$ ; [  $\alpha$  ] $^{20}_D$  -25 $^\circ$  (メタノール, 0.001 g/mL).

20

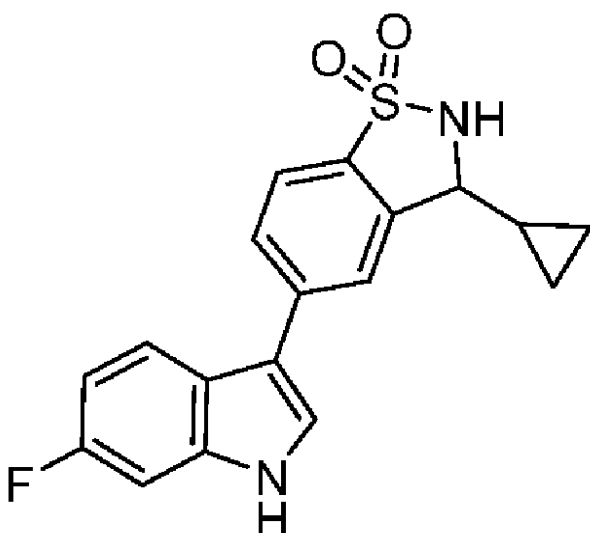
## 【 0 2 2 5】

( 実施例 1 0 )

( + ) - 3 - シクロプロピル - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

## 【 0 2 2 6】

## 【化 2 5】



30

40

ステップ 1 : 5 - ブロモ - 3 - シクロプロピルベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

5 - ブロモベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 ( 2 H ) - オン 1 , 1 - ジオキシド ( 5 0 0 m g 、 1 . 9 1 m m o l ) の無水 T H F ( 5 . 0 m L ) 中の溶液の真空排気および窒素再充填を 4 サイクル行い、次いで、シクロプロピルマグネシウムブロミド ( T H F 中 0 . 5 M 、 1 5 . 3 m L ) をゆっくりと加えた。反応液を 2 時間 4 0  $^\circ\text{C}$  に加熱し、次いで冷

50

却し、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液（飽和）（15 mL）および 2 M  $\text{HCl}$ （0.5 mL）で失活させた。反応液を  $\text{EtOAc}$ （20 mL  $\times$  3）で抽出し、合わせた有機層を水（15 mL）で洗浄し、次いで濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、4～50%の  $\text{EtOAc}$  / 石油エーテル）によって精製して、5 - ブロモ - 3 - シクロプロピルベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド（270 mg、50%）を白色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $^T M$  [  $\mu$  ] 8.62 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 1.47 (qd,  $J = 3.6$ , 7.7 Hz, 2H), 1.34 (五重線,  $J = 3.9$  Hz, 2H).

#### 【0227】

ステップ2：5 - ブロモ - 3 - シクロプロピル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド

5 - ブロモ - 3 - シクロプロピルベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド（344 mg、0.35 mmol）の  $\text{MeOH}$ （12 mL）中の透明な溶液に、15 で  $\text{NaBH}_4$ （68 mg、1.8 mmol）を加えた。反応液を15 で1.5時間攪拌し、次いで水（1.5 mL）で失活させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、4～50%の  $\text{EtOAc}$  / 石油エーテル）によって精製して、5 - ブロモ - 3 - シクロプロピル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド（222 mg、64%）を黄色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) [ppm] 8.16 (br s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 4.22 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 1.13 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 0.71 - 0.60 (m, 2H), 0.48 - 0.35 (m, 2H)

#### 【0228】

ステップ3：tert - ブチル 3 - (3 - シクロプロピル - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d] - イソチアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート

5 - ブロモ - 3 - シクロプロピル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド（267 mg、0.93 mmol）、tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート（351 mg、0.97 mmol）、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ （69 mg、0.09 mmol）、および  $\text{K}_3\text{PO}_4$ （590 mg、2.78 mmol）の1, 4 - ジオキサン（9 mL）中の混合物を、窒素で1分間スパーズングし、次いで85 で2.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、5～60%の  $\text{EtOAc}$  / 石油エーテル）によって精製して、tert - ブチル 3 - (3 - シクロプロピル - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート（330 mg、81%）を黄色のゴム質として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $^T M$  [  $\mu$  ] 8.12 - 8.05 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 3H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.26 (dt,  $J = 2.5$ , 9.0 Hz, 1H), 4.32 (dd,  $J = 4.5$ , 7.5 Hz, 1H), 1.75 - 1.59 (m, 8H), 1.28 - 1.19 (m, 1H), 0.76 - 0.57 (m, 2H), 0.52 - 0.36 (m, 2H); LC-MS:  $m/z$  443.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 【0229】

ステップ4：(+) - 3 - シクロプロピル - 5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ - [d]イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド

tert - ブチル 3 - (3 - シクロプロピル - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート（330 mg、0.75 mmol）の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ （8.0 mL）中の黄色の溶液に、18 で  $\text{TFA}$ （4.0 mL）を加えた。反応液を3時間攪拌し、次いで濃縮し、 $\text{DCM}$ （50 mL）に溶解し直した。溶液を  $\text{NaHCO}_3$ （飽和）（15 mL）で中和し、層を分離した。水層をジクロロメタン（ $\text{DCM}$ ）（20 mL  $\times$  2）で逆抽出し、

10

20

30

40

50

合わせた有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、10～65%のEtOAc/石油エーテル）によって精製して、ラセミの3-シクロプロピル-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール1,1-ジオキシド(190mg、74%)を黄色のゴム質として得た。鏡像異性体を分取キラルSFCによって分離して、最初の溶出ピークとしての(+)-3-シクロプロピル-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール1,1-ジオキシド(55mg、29%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.68 (br s, 1H), 8.01 - 7.83 (m, 5H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.02 (dt, J = 2.5, 9.3 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 4.0, 7.5 Hz, 1H), 1.26 - 1.13 (m, 1H), 0.78 - 0.59 (m, 2H), 0.52 - 0.37 (m, 2H); LC-MS: m/z 343.1 (M+H)<sup>+</sup>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +39.55° (c= 0.0015 g/mL, MeOH).

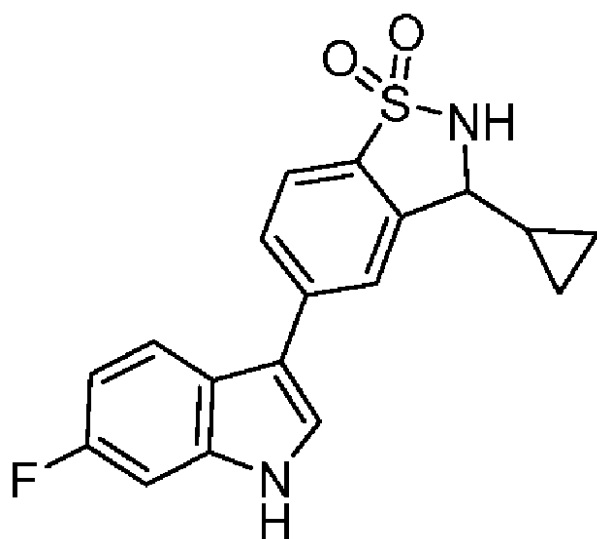
【0230】

(実施例11)

(-)-3-シクロプロピル-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール1,1-ジオキシド

【0231】

【化26】



表題化合物は、実施例10について記載したキラル分離からの2番目の溶出ピークとして白色の固体として得られた(60mg、32%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.68 (br s, 1H), 8.00 - 7.85 (m, 5H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.27 (dd, J=2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 1.25 - 1.13 (m, 1H), 0.77 - 0.59 (m, 2H), 0.52 - 0.37 (m, 2H); LC-MS: m/z 343.1 (M+H)<sup>+</sup>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -33.46° (c= 0.0017 g/mL, MeOH).

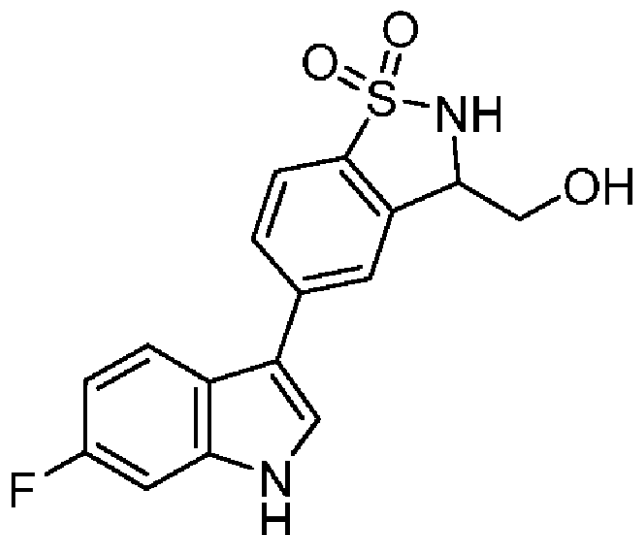
【0232】

(実施例12)

(-)-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール1,1-ジオキシド

【0233】

## 【化 27】



10

ステップ 1 : メチル 2 - ( 2 - ( アジドスルホニル ) - 5 - ブロモフェニル ) アセテート

メチル 2 - ( 5 - ブロモ - 2 - ( クロロスルホニル ) フェニル ) アセテート ( 10 g、4.6 mmol ) のアセトン ( 100 mL ) および H<sub>2</sub>O ( 50 mL ) 中の黄色の溶液を、氷浴中で冷却し、次いで、アジ化ナトリウム ( 3 g、46 mmol ) を少量ずつ加えた。反応液を 0 で 1 時間攪拌し、次いで濃縮し、MTBE ( 3 × 50 mL ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 10 mL ) で洗浄し、次いで Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、0 ~ 10 % の酢酸エチル / 石油エーテル ) によって精製して、メチル 2 - ( 2 - ( アジドスルホニル ) - 5 - ブロモフェニル ) アセテート ( 6 g、59 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, MeOD )<sup>T M</sup> [ μ ] 7.89 - 8.01 ( m, 1 H ), 7.59 - 7.70 ( m, 2 H ), 4.05 ( s, 2 H ), 3.75 ( s, 3 H ).

20

## 【 0 2 3 4 】

30

ステップ 2 : メチル 5 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - カルボキシレート 1 , 1 - ジオキシド

メチル 2 - ( 2 - ( アジドスルホニル ) - 5 - ブロモフェニル ) アセテート ( 6 g、19 mmol ) のクロロベンゼン ( 15 mL ) 中の溶液に、N<sub>2</sub> 下にて 5 , 10 , 15 , 20 - テトラフェニル - 21 H , 23 H - ポルフィンコバルト ( II ) ( 654 mg、0.974 mmol ) を加えた。褐色の懸濁液を N<sub>2</sub> で 2 分間スパーキングし、18 時間 80 に加熱した。反応液を周囲温度に冷却し、濃縮し、次いで、カラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、0 ~ 30 % の酢酸エチル / 石油エーテル ) によって精製して、メチル 5 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - カルボキシレート 1 , 1 - ジオキシド ( 3.5 g、59 % ) を淡褐色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> )<sup>T M</sup> [ μ ] 7.86 ( s, 1 H ), 7.64 - 7.75 ( m, 1 H ), 7.58 - 7.63 ( m, 1 H ), 5.48 - 5.53 ( br, 1 H ), 5.26 ( d, 1 H ), 3.97 ( s, 3 H ).

40

## 【 0 2 3 5 】

ステップ 3 : 5 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - カルボン酸 1 , 1 - ジオキシド

メチル 5 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - カルボキシレート 1 , 1 - ジオキシド ( 2.5 g、8.2 mmol ) の THF ( 25 mL ) 中の溶液に、LiOH · H<sub>2</sub>O ( 857 mg、20.4 mmol ) の水 ( 25 mL ) 中の溶液を加えた。反応液を周囲温度で 10 分間攪拌し、次いで濃縮してテトラヒドロフラン ( TH

50

F) を除去し、メチル *tert*-ブチルエーテル (MTBE) (2 × 50 mL) で洗浄した。水相を 2 N HCl で pH 2 に酸性化し、MTBE (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-ブロモ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-カルボン酸 1,1-ジオキシド (1.8 g、76%) を淡褐色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) <sup>T</sup>M [ μ ] 8.00 (s, 1 H), 7.84 (dd, J = 8.28, 1.00 Hz, 1 H), 7.69 - 7.76 (m, 1 H), 5.38 (s, 1 H)。

#### 【0236】

ステップ4: 5-ブロモ-3-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド

5-ブロモ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-カルボン酸 1,1-ジオキシド (1.0 g、3.4 mmol) の乾燥 THF (20 mL) 中の溶液に、0 で BH<sub>3</sub>·Me<sub>2</sub>S (2.1 g、27 mmol) を滴下した。反応液を周囲温度で4時間攪拌し、次いで、氷水 (50 mL) 中に慎重に注ぎ (気体放出)、MTBE (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 10% のメタノール/ジクロロメタン) によって精製して、5-ブロモ-3-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド (650 mg、68%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) <sup>T</sup>M [ μ ] 7.88 (d, J = 0.75 Hz, 1 H), 7.75 - 7.82 (m, 1 H), 7.64 - 7.73 (m, 1 H), 4.69 (t, J = 5.77 Hz, 1 H), 3.73 - 3.87 (m, 2 H)。

#### 【0237】

ステップ5: *tert*-ブチル 6-フルオロ-3-(3-(ヒドロキシメチル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート

5-ブロモ-3-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド (550 mg、1.98 mmol) および *tert*-ブチル 6-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート (929 mg、2.57 mmol) のジオキサン (10 mL) 中の溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1290 mg、3.96 mmol) および Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (145 mg、0.198 mmol) を加えた。淡褐色の溶液を N<sub>2</sub> で2分間スパーキングし、密閉し、80 で2時間攪拌した。反応液を周囲温度に冷却し、次いで濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 45% の酢酸エチル/石油) によって精製して、*tert*-ブチル 6-フルオロ-3-(3-(ヒドロキシメチル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート (500 mg、59%) を淡黄色のゴム質として得た。

#### 【0238】

ステップ6: (-)-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド ラセミの *tert*-ブチル 6-フルオロ-3-(3-(ヒドロキシメチル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート (200 mg) をキラル SFC によって精製して、2種の鏡像異性体を得た。ピーク1 (100 mg、0.231 mmol) のメタノール (5 mL) 中の溶液に、0 で HCl / メタノール (10 mL、4 M) を加えた。反応液を周囲温度に温め、2時間攪拌し、次いで濃縮した。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、(-)-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド (45 mg、59%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <sup>T</sup>M [ μ ] 11.57 - 11.75 (m, 1 H), 7.85 - 8.00 (m, 5 H), 7.77 - 7.83 (m, 1 H),



7.27 (dd,  $J = 9.91, 2.38$  Hz, 1 H), 7.02 (td,  $J = 9.29, 2.51$  Hz, 1 H), 5.25 (t,  $J = 5.52$  Hz, 1 H), 4.67 (t,  $J = 5.90$  Hz, 1 H), 3.61 - 3.80 (m, 2 H); LC-MS:  $m/z$  (M+Na)<sup>+</sup> 354.9;  $[\alpha]^{20}_D$  -40.3° ( $c = 2.2$  mg/ml, DMSO) .

【 0 2 3 9 】

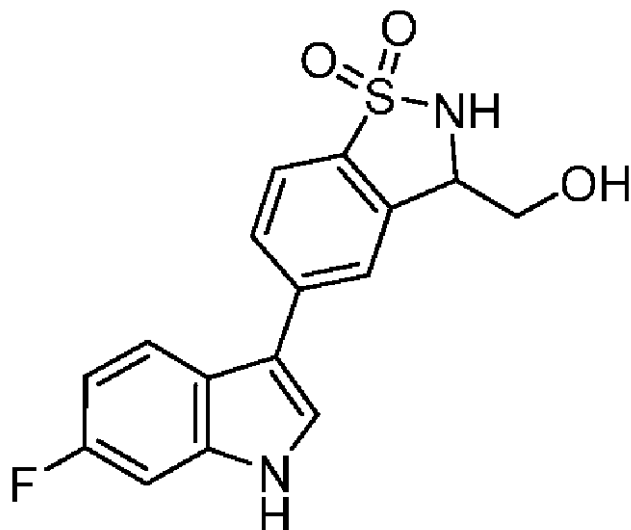
( 実施例 1 3 )

( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

【 0 2 4 0 】

【 化 2 8 】

10



20

実施例 1 2 に記載のキラル分離からの 2 番目のピーク ( 1 0 0 m g 、 0 . 2 3 1 m m o l ) のメタノール ( 5 m L ) 中の溶液に、0 で H C l / メタノール ( 1 0 m L 、 4 M ) を加えた。反応液を周囲温度に温め、2 時間攪拌し、次いで濃縮した。粗生成物を分取 H P L C によって精製して、( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 3 6 m g 、 4 7 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\tau^M$  [  $\mu$  ] 11.57 - 11.75 (m, 1 H), 7.85 - 8.00 (m, 5 H), 7.77 - 7.83 (m, 1 H),

30

7.27 (dd,  $J = 9.91, 2.38$  Hz, 1 H), 7.02 (td,  $J = 9.29, 2.51$  Hz, 1 H), 5.25 (t,  $J = 5.52$  Hz, 1 H), 4.67 (t,  $J = 5.90$  Hz, 1 H), 3.61 - 3.80 (m, 2 H); LC-MS:  $m/z$  (M+Na)<sup>+</sup> 354.9;  $[\alpha]^{20}_D$  +37.3° ( $c=3$  mg/ml, DMSO) .

【 0 2 4 1 】

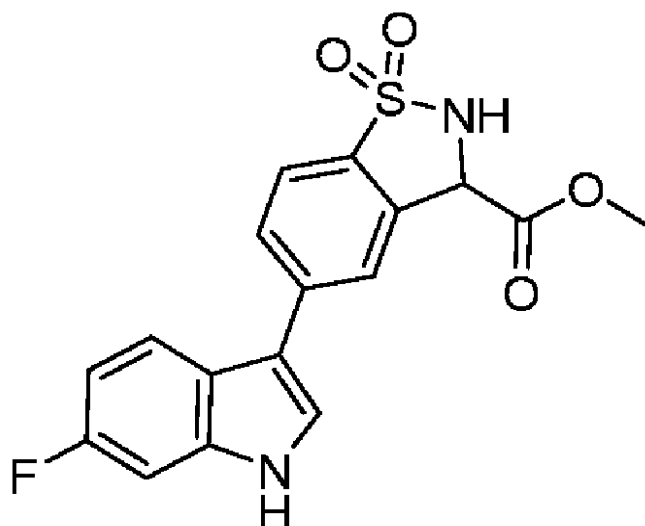
( 実施例 1 4 )

メチル 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - カルボキシレート 1 , 1 - ジオキシド

40

【 0 2 4 2 】

## 【化 29】



10

ステップ1：メチル 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - カルボキシレート 1 , 1 - ジオキシド

バイアルに、メチル 5 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - カルボキシレート 1 , 1 - ジオキシド ( 実施例 12、ステップ 2、200 mg、0.653 mmol )、tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 236 mg、0.653 mmol )、および Pd ( Amphos ) Cl<sub>2</sub> を加えた。混合物に覆いを被せ、次いで、真空排気および N<sub>2</sub> 再充填を 2 サイクル行った。トルエン ( 13 mL ) を加えた後、CsF ( 469 mg、3.27 mmol、水中 1 M ) を加え、反応液を 17 時間 70 ° に加熱した。粗反応液を EtOAc ( 20 mL ) および水 ( 5 mL ) で希釈し、次いで、層を分離した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - カルボキシレート 1 , 1 - ジオキシド ( 180 mg、60 % ) を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> )<sup>T M</sup> [ μ ] 7.93 - 8.01 ( m, 1 H ), 7.90 ( d, J=8.53 Hz, 2 H ), 7.82 - 7.86 ( m, 1 H ), 7.79 ( s, 1 H ), 7.65 ( dd, J=8.78, 5.27 Hz, 1 H ), 7.10 ( d, J=2.51 Hz, 1 H ), 5.48 ( d, J=4.02 Hz, 1 H ), 5.36 ( d, J=4.27 Hz, 1 H ), 3.96 ( s, 3 H ), 1.67 - 1.77 ( m, 9 H )

20

30

## 【 0 2 4 3 】

ステップ2：メチル 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - カルボキシレート 1 , 1 - ジオキシド

メチル 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - カルボキシレート 1 , 1 - ジオキシド ( 180 mg、0.391 mmol ) の乾燥 DCM ( 2 mL ) 中の溶液に、HCl / MeOH ( 10 mL、4 M ) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌し、次いで濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、ラセミのメチル 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - カルボキシレート 1 , 1 - ジオキシド ( 120 mg、85 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> )<sup>T M</sup> [ μ ] 11.71 ( br s, 1 H ), 8.36 - 8.62 ( m, 1 H ), 7.81 - 8.05 ( m, 5 H ), 7.29 ( dd, J=9.79, 2.26 Hz, 1 H ), 6.95 - 7.10 ( m, 1 H ), 5.59 ( br s, 1 H ), 3.78 ( s, 3 H ) .; LC-MS: m/z 383.0 ( M+Na )<sup>+</sup>.

40

50

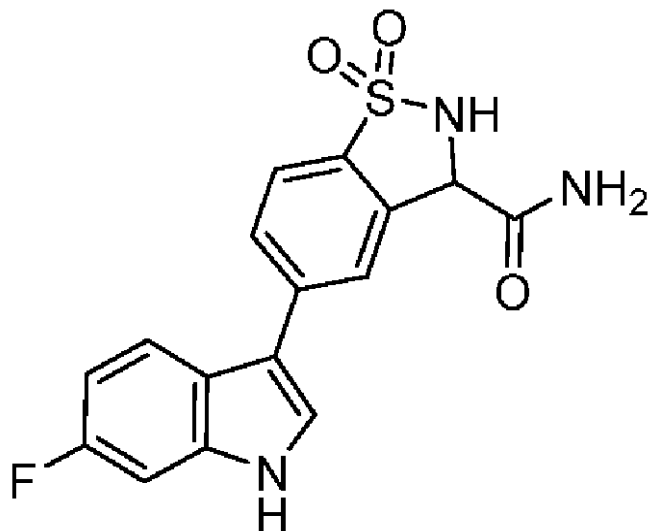
【 0 2 4 4 】

( 実施例 1 5 )

( - ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ  
[ d ] - イソチアゾール - 3 - カルボキサミド 1 , 1 - ジオキシド

【 0 2 4 5 】

【 化 3 0 】



ステップ 1 : tert - ブチル 3 - ( 3 - カルバモイル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 ,  
3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール  
- 1 - カルボキシレート

メチル 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール  
- 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - カルボキシレート  
1 , 1 - ジオキシド ( 1 5 0 m g 、 0 . 3 2 6 m m o l ) の E t O H ( 1 5 m L ) 中  
の溶液を、 - 3 0 ° にて N H <sub>3</sub> ガスで 1 0 分間スパーキングした。反応液を密閉し、室温  
で 1 8 時間攪拌し、次いで濃縮して、tert - ブチル 3 - ( 3 - カルバモイル - 1 ,  
1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フル  
オロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 1 5 0 m g 、 1 0 0 % ) を淡黄色の固  
体として得た。

【 0 2 4 6 】

ステップ 2 : 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロ  
ベンゾ [ d ] - イソチアゾール - 3 - カルボキサミド 1 , 1 - ジオキシド

tert - ブチル 3 - ( 3 - カルバモイル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロ  
ベンゾ [ d ] - イソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カ  
ルボキシレート ( 1 5 0 m g 、 0 . 3 3 7 m m o l ) の E t O A c ( 2 m L ) 中の溶液に  
、 0 ° で H C l / E t O A c ( 1 0 m L 、 4 M ) を加えた。反応液を室温で 1 8 時間攪拌  
し、次いで濃縮し、N a H C O <sub>3</sub> ( 飽和 ) ( 1 0 m L ) で中和した。層を分離し、有機相  
を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物をラセミ混合物とし  
て得た。鏡像異性体を分取キラル S F C によって分離して、最初の溶出ピークとしての 5  
- ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソ  
チアゾール - 3 - カルボキサミド 1 , 1 - ジオキシド ( 2 4 m g 、 2 1 % ) を黄色の固  
体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) T M [ μ ] 11.71 ( br s , 1 H ) , 8.23 (

d , J=5.02 Hz , 1 H ) , 8.03 ( s , 1 H ) , 7.88 -  
7.95 ( m , 3 H ) , 7.79 - 7.86 ( m , 1 H ) , 7.65 ( s , 2 H ) , 7.29 ( dd , J=9.79 , 2.26 Hz ,  
1 H ) , 7.04 ( td , J=9.22 , 2.38 Hz , 1 H ) , 5.19 ( d , J=5.02 Hz , 1 H ) , LC-MS:  
m/z 367.9 ( M+Na )<sup>+</sup> ; [ α ]<sub>D</sub><sup>20</sup>  
-31.83 ° ( c= 0.004 g/mL , DMSO ) .

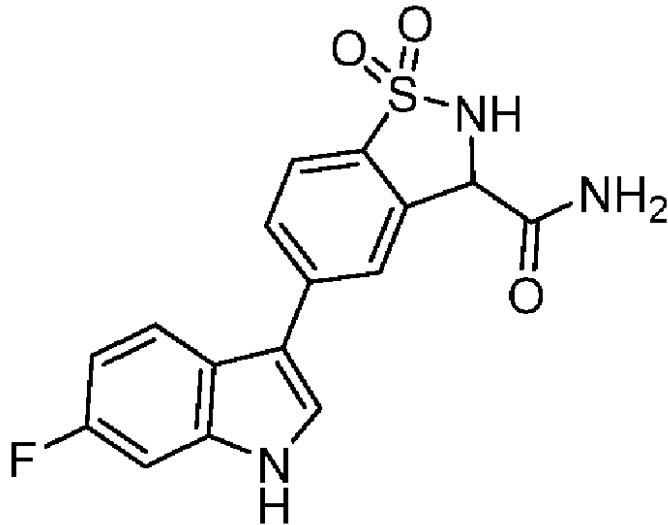
【 0 2 4 7 】

( 実施例 1 6 )

( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ  
[ d ] - イソチアゾール - 3 - カルボキサミド 1 , 1 - ジオキシド

【 0 2 4 8 】

【 化 3 1 】



10

20

表題化合物は、実施例 1 5 について記載したキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして白色の固体として得られた ( 2 5 m g 、 2 1 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) [ppm] 11.71 (br s, 1 H), 8.23 (d,  $J=5.02$  Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.88 - 7.95 (m, 3 H), 7.79 - 7.86 (m, 1 H), 7.65 (s, 2 H), 7.29 (dd,  $J=9.79$ , 2.26 Hz, 1 H), 7.04 (td,  $J=9.22$ , 2.38 Hz, 1 H), 5.19 (d,  $J=5.02$  Hz, 1 H); LC-MS:  $m/z$  368 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ; [  $\alpha$  ] $^{20}_{\text{D}}$  +33.66  $^\circ$  ( $c=0.004$  g/mL,  $\text{DMSO}$ ).

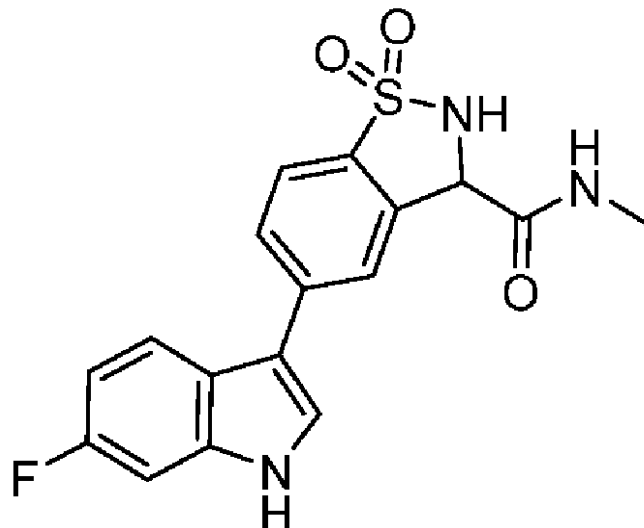
【 0 2 4 9 】

( 実施例 1 7 )

( - ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - N - メチル - 2 , 3 - ジ  
ヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - カルボキサミド 1 , 1 - ジオキシド

【 0 2 5 0 】

【 化 3 2 】



40

メチル 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インド

50

ール - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - カルボキシレート 1, 1 - ジオキシド ( 120 mg、0.261 mmol ) の MeNH<sub>2</sub> / EtOH ( 5 mL、30% ) 中の溶液を、室温で 16 時間撹拌した。反応液を濃縮して、表題化合物をラセミ混合物として得た。鏡像異性体を分取キラル SFC によって分離して、最初の溶出ピークとしての 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - N - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキシド ( 38 mg、41% ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ppm] 11.71 (br s, 1 H), 8.37 (d, J=5.52 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=4.77 Hz, 1 H), 8.00 - 8.08 (m, 1 H), 7.80 - 7.96 (m, 4 H), 7.29 (dd, J=9.79, 2.51 Hz, 1 H), 7.06 (td, J=9.22, 2.38 Hz, 1 H), 5.23 (d, J=5.02 Hz, 1 H), 2.67 (d, J=4.52 Hz, 3 H); LC-MS m/z S 381.9 (M+Na)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -59.38° (c=0.0035 g/mL, DMSO).

10

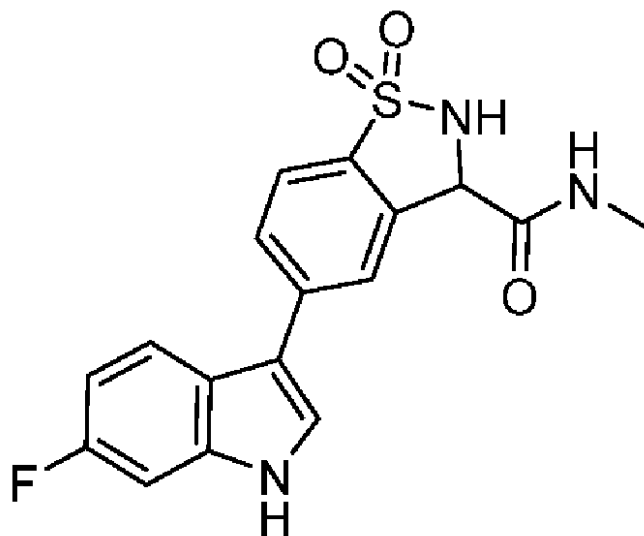
【 0 2 5 1 】

( 実施例 18 )

( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - N - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキシド

【 0 2 5 2 】

【 化 3 3 】



20

30

表題化合物は、実施例 17 について記載したキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして白色の固体として得られた ( 35 mg、37% )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ppm] 11.71 (br s, 1 H), 8.37 (d, J=5.52 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=4.77 Hz, 1 H), 8.00 - 8.08 (m, 1 H), 7.80 - 7.96 (m, 4 H), 7.29 (dd, J=9.79, 2.51 Hz, 1 H), 7.06 (td, J=9.22, 2.38 Hz, 1 H), 5.23 (d, J=5.02 Hz, 1 H), 2.67 (d, J=4.52 Hz, 3 H); LC-MS: m/z 381.9 (M+Na)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +76.85° (c=0.0036 g/mL, DMSO).

40

【 0 2 5 3 】

( 実施例 19 )

( + ) - 3 - ( アミノメチル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド

【 0 2 5 4 】

NC(CN1C(=O)C(=O)N1)c2ccc(cc2-c3c[nH]c4cc(F)ccc34)S(=O)(=O)O

4 - ブロモ - 2 - ( 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド ) - エチル ) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド ( 5 g 、 13 mmol ) の DCM ( 50 mL ) 中の冷却した ( 氷浴 ) 溶液に、tert - ブチルアミン ( 4.0 mL 、 38 mmol ) を滴下した。反応液を氷浴の中で 10 分間攪拌し、次いで濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、5 - ブロモ - 2 - ( N - ( tert - ブチル ) スルファモイル ) フェネチルアセテート ( 5 g 、 92 % ) を淡黄色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [

ppm] 9.45 (t, J=5.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.53 (d, J=2.0 Hz, 1H), 3.54 (q, J=6.3 Hz, 2H), 3.21 (t, J=6.7 Hz, 2H), 1.13 (s, 9H).

【0257】

ステップ4: N - (2 - ブロモ - 2 - (5 - ブロモ - 2 - (N - (tert - ブチル) スルファモイル) - フェニル) エチル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド

N - (5 - ブロモ - 2 - (N - (tert - ブチル) スルファモイル) フェネチル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド (12 g、28 mmol)、NBS (7.4 g、42 mmol)、および AIBN (2.3 g、14 mmol) の CCl<sub>4</sub> (350 mL) 中の溶液を、80 で16時間攪拌し、次いで濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、N - (2 - ブロモ - 2 - (5 - ブロモ - 2 - (N - (tert - ブチル) スルファモイル) - フェニル) エチル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド (3.8、27%) を黄色のゴム質として得、6.9 g の出発材料を回収した。

10

【0258】

ステップ5: N - ((5 - ブロモ - 2 - (tert - ブチル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 3 - イル) メチル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド

N - (2 - ブロモ - 2 - (5 - ブロモ - 2 - (N - (tert - ブチル) スルファモイル) - フェニル) エチル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド (3.8 g、7.4 mmol) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.1 g、15 mmol) の DMF (60 mL) 中の混合物を、2時間80 に加熱し、次いで水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (25 mL x 2) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (10 mL x 3) で洗浄し、次いで Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、N - ((5 - ブロモ - 2 - (tert - ブチル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 3 - イル) メチル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド (4.2 g、100%) を黄色のゴム質として得た。

20

【0259】

ステップ6: tert - ブチル 3 - (2 - (tert - ブチル) - 1, 1 - ジオキシド - 3 - ((2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド) - メチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート

N - ((5 - ブロモ - 2 - (tert - ブチル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 3 - イル) メチル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド (4.2 g、9.8 mmol)、tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート (3.5 g、9.8 mmol)、および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.4 mg、20 mmol) のジオキサン (60 mL) および H<sub>2</sub>O (15 mL) 中の懸濁液に、PdCl<sub>2</sub> (dppf) (0.72 g、0.98 mmol) を加えた。反応液を N<sub>2</sub> 雰囲気下にて80 で1.5時間攪拌し、次いで濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert - ブチル 3 - (2 - (tert - ブチル) - 1, 1 - ジオキシド - 3 - ((2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド) - メチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート (2.9 g、51%) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 9.37 (t, J=6.1 Hz, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.25 (dt, J=2.5, 9.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J=2.4, 6.4 Hz, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 1.66 (s, 9H), 1.51 (s, 9H).

30

40

【0260】

ステップ7: キラルな 3 - (アミノメチル) - 2 - (tert - ブチル) - 5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド

50

tert - ブチル 3 - ( 2 - ( tert - ブチル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセトアミド ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 500 mg、0.857 mmol ) の MeOH ( 6 mL ) および H<sub>2</sub>O ( 3 mL ) 中の溶液に、NaOH ( 69 mg、1.7 mmol ) を加えた。反応液を 50 で 9 時間攪拌し、次いで EtOAc / MeOH ( 10 / 1 : 30 mL ) で希釈した。層を分離し、有機相をブライン ( 10 mL ) で洗浄し、次いで無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、ラセミの 3 - ( アミノメチル ) - 2 - ( tert - ブチル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 262 mg、79 % ) を淡黄色のゴム質として得た。鏡像異性体を分取キラル SFC によって分離して、ピーク 1 ( 112 mg、33.1 % ) およびピーク 2 ( 105 mg、31.6 % ) をそれぞれ黄色のゴム質として得た。

#### 【 0261 】

ステップ 8 : ( + ) - 3 - ( アミノメチル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

キラルな 3 - ( アミノメチル ) - 2 - ( tert - ブチル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 100 mg、0.19 mmol ) ( ステップ 7、ピーク 1 ) の HCl / MeOH ( 10 mL ) 中の溶液を、30 で 16 時間攪拌した。反応液を濃縮し、分取 HPLC によって精製して、( + ) - 3 - ( アミノメチル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 75 mg、88 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, MeOD ) [ ppm ] 7.98 ( dd, J=1.0, 8.3 Hz, 1H ), 7.95 - 7.89 ( m, 2H ), 7.84 ( d, J=8.0 Hz, 1H ), 7.73 ( s, 1H ), 7.18 ( dd, J=2.3, 9.8 Hz, 1H ), 6.96 ( dt, J=2.5, 9.2 Hz, 1H ), 5.03 ( dd, J=3.5, 8.8 Hz, 1H ), 3.56 ( dd, J=3.6, 13.2 Hz, 1H ), 3.28 - 3.21 ( m, 1H ); LC-MS: m/z 353.9 ( M + Na )<sup>+</sup>; [  $\alpha$  ]<sup>20</sup><sub>D</sub> +84.38 ° ( c= 0.0035 g/mL, MeOH ).

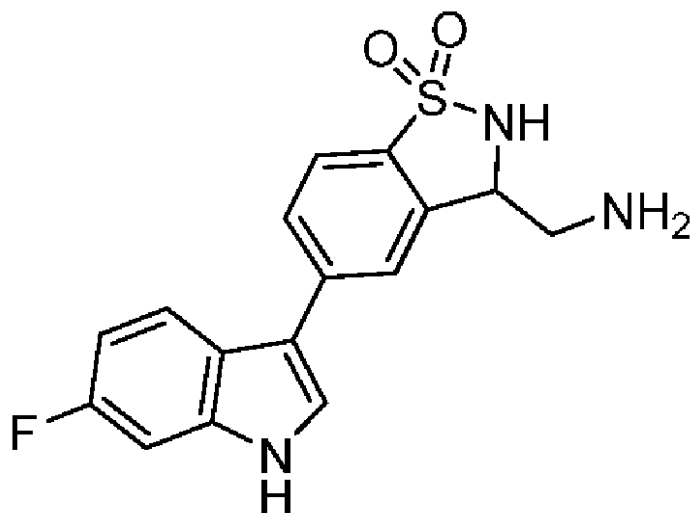
#### 【 0262 】

( 実施例 20 )

( - ) - 3 - ( アミノメチル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

#### 【 0263 】

#### 【 化 35 】



キラル - 3 - ( アミノメチル ) - 2 - ( tert - ブチル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 -



ジオキシド (100 mg、0.19 mmol) (実施例 19、ステップ 7、ピーク 2) の HCl (g) / MeOH (10 mL) 中の溶液を、30 で 16 時間撹拌した。反応液を濃縮し、分取 HPLC によって精製して、(-)-3-(アミノメチル)-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド (72 mg、84%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) [ppm] 8.01 - 7.96 (m, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.84 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.18 (dd, J=2.3, 9.5 Hz, 1H), 6.96 (dt, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 5.03 (dd, J=3.5, 8.8 Hz, 1H), 3.56 (dd, J=3.5, 13.1 Hz, 1H), 3.24 (dd, J=8.8, 13.1 Hz, 1H); LC-MS: m/z 353.9 (M + H)<sup>+</sup>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -65.21° (c= 0.0035 g/mL, MeOH).

10

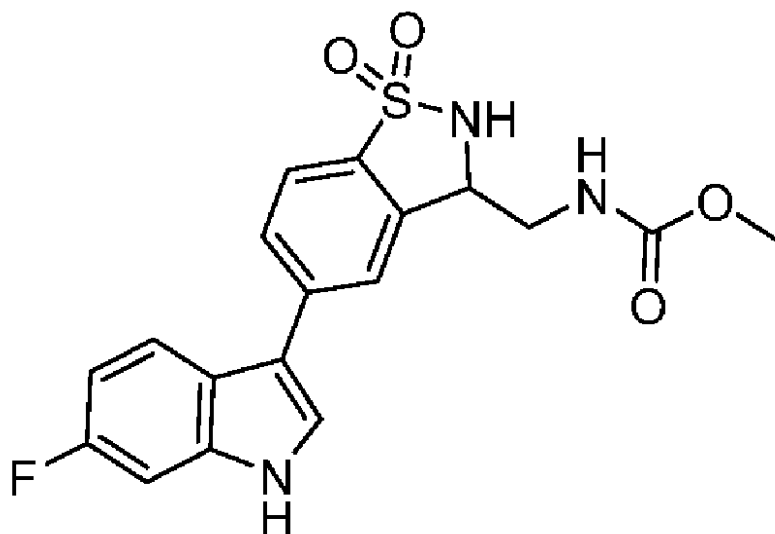
【0264】

(実施例 21)

(-)-メチル ((5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)メチル)カルバメート

【0265】

【化36】



20

30

ステップ 1: メチル ((2-(tert-ブチル)-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)メチル)カルバメート

3-(アミノメチル)-2-(tert-ブチル)-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド (300 mg、0.774 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (200 mg、1.55 mmol) の DCM (5 mL) 中の溶液に、5 でカルボノクロリド酸メチル (81 mg、0.852 mmol) を加えた。反応液を 30 分間撹拌し、次いで EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、次いで無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗メチル ((2-(tert-ブチル)-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)メチル)カルバメート (320 mg、収率 93%) をオフホワイト色の固体として得た。

40

【0266】

ステップ 2: (-)-メチル ((5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)メチル)カルバメート

メチル ((2-(tert-ブチル)-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3

50

-イル)-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)メチル)カルバメート(320 mg、0.718 mmol)およびTFA(8 mL)のDCM(5 mL)中の溶液を、50℃で3時間撹拌した。反応液を濃縮し、NaHCO<sub>3</sub>(飽和)で中和し、次いでEtOAc(20 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(15 mL)で洗浄し、次いで無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を分取HPLCによって精製して、100 mgのラセミ生成物を得た。鏡像異性を分取キラルSFCによって分離して、最初の溶出ピークとしての(-)-メチル((5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)メチル)カルバメート(33 mg、12%)をオフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) [ppm] 7.97 - 7.88 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.16 (dd, J=2.4, 9.7 Hz, 1H), 6.95 (dt, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.87 - 4.82 (m, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 4H), 3.50 (dd, J=7.0, 14.1 Hz, 1H); LC-MS: m/z, 411.9 (M+Na)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -85° (c= 1 mg/mL, MeOH).

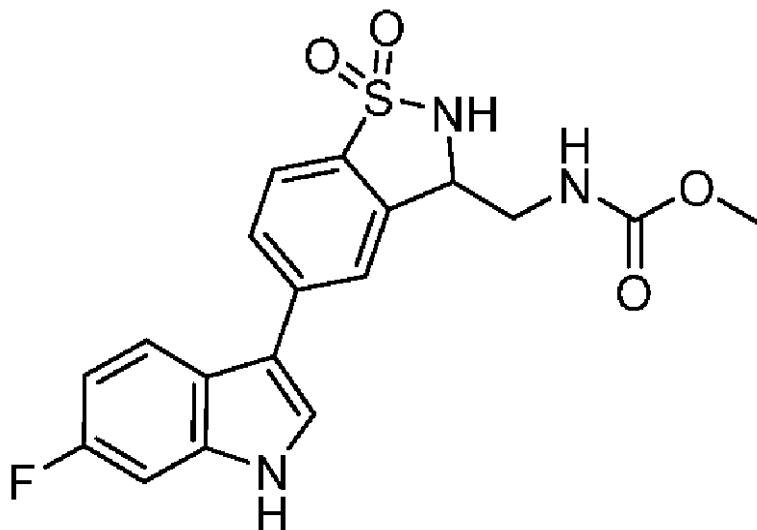
【0267】

(実施例22)

(+)-メチル((5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)メチル)カルバメート

【0268】

【化37】



表題化合物は、実施例21について記載したキラル分離からの2番目の溶出ピークとしてオフホワイト色の固体として得られた(37 mg、13%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) [ppm] 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.16 (dd, J=2.4, 9.7 Hz, 1H), 6.95 (dt, J=2.5, 9.2 Hz, 1H), 4.85 (d, J=5.8 Hz, 1H), 3.69 - 3.59 (m, 4H), 3.50 (dd, J=6.9, 14.2 Hz, 1H); LC-MS: m/z, 411.8 (M+Na)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +89° (c= 1 mg/mL, MeOH).

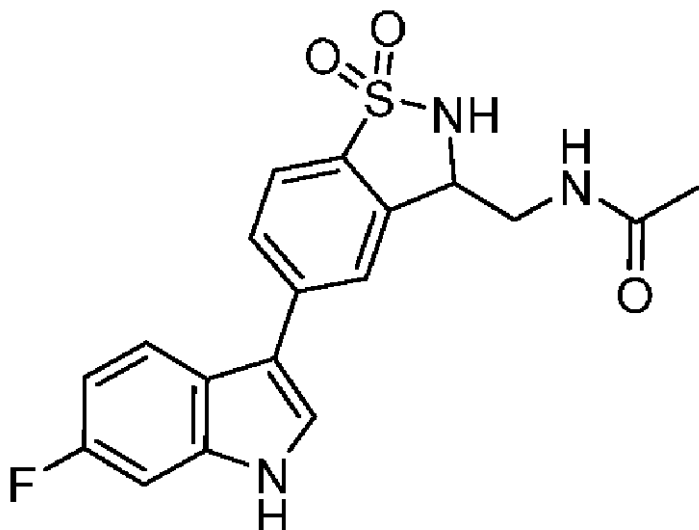
【0269】

(実施例23)

(-)-N-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)メチル)アセトアミド

【0270】

## 【化 3 8】



10

ステップ1：N - ( ( 2 - ( tert - ブチル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - イル ) メチル ) アセトアミド

3 - ( アミノメチル ) - 2 - ( tert - ブチル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 100 mg、0.258 mmol ) の DCM ( 5 mL ) および DIPEA ( 0.09 mL、0.52 mmol ) 中の冷却した ( 氷浴 ) 溶液に、塩化アセチル ( 22 mg、0.28 mmol ) の DCM ( 2 mL ) 中の溶液を滴下した。反応液を室温で 30 分間攪拌し、次いで濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物をラセミ混合物として得た。鏡像異性体を分取キラル SFC によって分離して、最初の溶出ピークの表題化合物 ( ピーク 1、37 mg、23 % ) および 2 番目の溶出ピーク ( ピーク 2、25 mg、収率 23 % ) を白色のゴム質として得た。

20

## 【 0 2 7 1 】

ステップ2：( - ) - N - ( ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - イル ) メチル ) アセトアミド

30

キラル - N - ( ( 2 - ( tert - ブチル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - イル ) メチル ) アセトアミド ( ステップ 1、ピーク 1、25 mg、0.07 mmol ) の HCl ( g ) / MeOH ( 5 mL ) 中の溶液を、30 で 18 時間攪拌した。反応液を濃縮し、分取 TLC によって精製して、( - ) - N - ( ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - イル ) メチル ) アセトアミド ( 11 mg、44 % ) を白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, MeOD) [ppm] 7.97 - 7.86 (m, 3H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.68 (m,

40

1H), 7.16 (dd, J=2.3, 9.5 Hz, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 4.91 - 4.88 (m, 1H), 3.81 (dd, J=4.1, 13.9 Hz, 1H), 3.52 (dd, J=6.7, 13.9 Hz, 1H), 1.94 (s, 3H)

LC-MS: m/z 373.9 (M +H)<sup>+</sup>; [  $\alpha$  ]<sup>20</sup><sub>D</sub>

-67.65° (c= 0.00136 g/mL, MeOH).

## 【 0 2 7 2 】

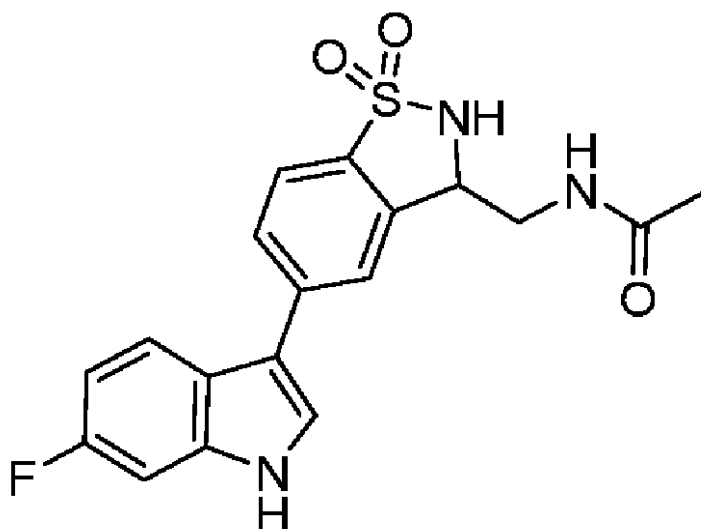
( 実施例 2 4 )

( + ) - N - ( ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - イル ) メチル ) アセトアミド

## 【 0 2 7 3 】

50

## 【化 3 9】



10

キラルな N - ( ( 2 - ( t e r t - ブチル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - イル ) メチル ) アセトアミド ( 実施例 2 3 、 ステップ 1 、 ピーク 2 、 3 7 m g 、 0 . 0 9 m m o l ) の H C l / M e O H ( 5 m L ) 中の溶液を、 3 0 ° で 7 時間攪拌した。反応液を濃縮し、分取 T L C によって精製して、 ( + ) - N - ( ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - イル ) メチル ) アセトアミド ( 2 7 m g 、 8 3 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, MeOD) [ppm] 7.94 - 7.87 (m, 3H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.16 (dd, J=2.3, 9.8 Hz, 1H), 6.95 (dt, J=2.5, 9.2 Hz, 1H), 4.91 - 4.88 (m, 1H), 3.80 (dd, J=4.1, 13.9 Hz, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 1.94 (s, 3H) LC-MS: m/z 395.9 (M +Na)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +81.67° (c= 0.0024 g/mL, MeOH) .

20

## 【 0 2 7 4 】

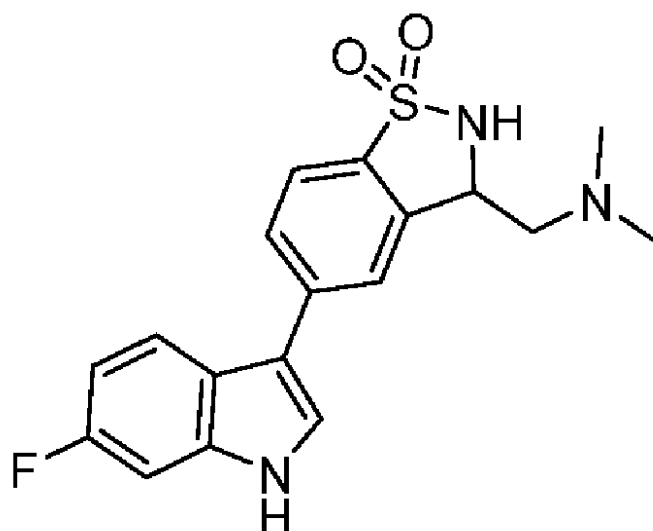
30

( 実施例 2 5 )

( - ) - 3 - ( ( ジメチルアミノ ) メチル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

## 【 0 2 7 5 】

## 【化 4 0】



40

50

ステップ1: 2 - (tert - ブチル) - 3 - ( (ジメチルアミノ) メチル) - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

tert - ブチル 3 - ( 2 - ( tert - ブチル) - 1 , 1 - ジオキシド - 3 - ( ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド) メチル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 1 . 9 g、3 . 3 mmol ) の MeOH ( 20 mL ) および H<sub>2</sub>O ( 12 mL ) 中の溶液に、NaOH ( 260 mg、6 . 51 mmol ) を加えた。反応液を 65 ° で 30 時間攪拌し、次いで水 ( 20 mL ) で希釈し、EtOAc ( 50 mL × 2 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 50 mL ) で洗浄し、次いで無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、2 - ( tert - ブチル) - 3 - ( (ジメチルアミノ) メチル) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 1 . 1 g、87% ) をオフホワイト色の固体として得た。

【 0 2 7 6 】

ステップ2: 2 - ( tert - ブチル) - 3 - ( (ジメチルアミノ) メチル) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

3 - ( アミノメチル) - 2 - ( tert - ブチル) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 200 mg、0 . 516 mmol ) の MeOH ( 5 mL ) 中の溶液に、室温でホルムアルデヒド ( 水中 37%、209 mg、2 . 58 mmol ) を加えた。反応液を 15 分間攪拌し、次いで、NaBH<sub>3</sub>CN ( 49 mg、0 . 77 mmol ) を加えた後、AcOH ( 31 mg、0 . 52 mmol ) を加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌し、次いで EtOAc ( 20 mL × 2 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 15 mL ) で洗浄し、次いで無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗 2 - ( tert - ブチル) - 3 - ( (ジメチルアミノ) メチル) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 200 mg、93% ) を黄色の油状物として得た。

【 0 2 7 7 】

ステップ3: ( - ) - 3 - ( (ジメチルアミノ) メチル) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

2 - ( tert - ブチル) - 3 - ( (ジメチルアミノ) メチル) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 200 mg、0 . 481 mmol ) および TFA ( 5 mL ) の DCM ( 5 mL ) 中の溶液を、30 ° で 2 時間、次いで 50 ° で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、次いで NaHCO<sub>3</sub> ( 飽和 ) で中和し、EtOAc ( 30 mL × 2 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 15 mL ) で洗浄し、次いで無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を分取 HPLC によって精製して、表題化合物をラセミ混合物として得た。鏡像異性体を分取キラル SFC によって分離して、最初の溶出ピークとしての ( - ) - 3 - ( (ジメチルアミノ) メチル) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 26 mg、15% ) を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, MeOD) [ppm] 7.90 - 7.83 (m, 3H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.16 (dd, J=2.3, 9.5 Hz, 1H), 6.94 (dt, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.86 (dd, J=4.5, 9.3 Hz, 1H), 2.84 (dd, J=4.3, 12.8 Hz, 1H), 2.70 (dd, J=9.3, 12.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 6H); LC-MS: m/z, 359.9 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -270.66° (c= 1 mg/mL, MeOH).

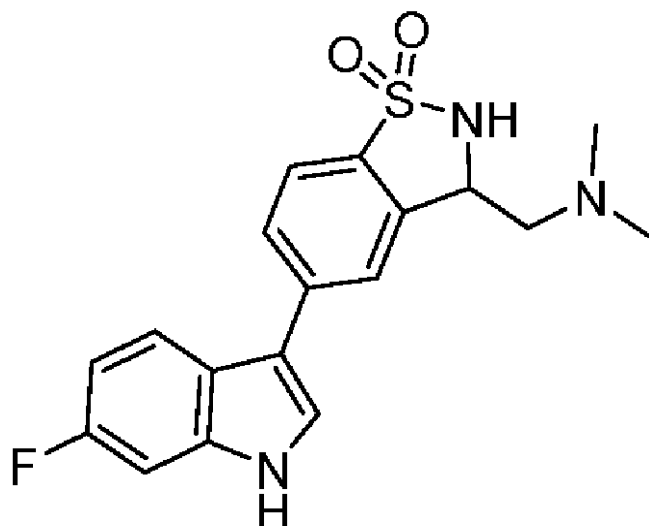
【 0 2 7 8 】

(実施例 26)

(+) - 3 - ( (ジメチルアミノ)メチル) - 5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 2,3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1 - ジオキシド

【0279】

【化41】



10

20

表題化合物は、実施例 25 について記載したキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして白色の固体として得られた (25 mg、14%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) [ppm] 7.92 - 7.81 (m, 3H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.15 (dd, J=2.3, 9.8 Hz, 1H), 6.94 (dt, J=2.3, 9.2 Hz, 1H), 4.83 (dd, J=4.5, 9.0 Hz, 1H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.66 (dd, J=9.0, 12.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 6H); LC-MS: m/z, 359.7 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +31° (c= 1 mg/mL, MeOH).

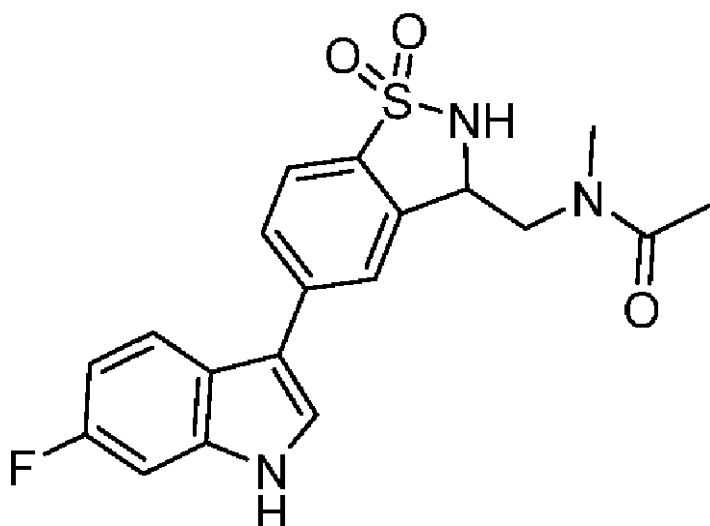
【0280】

(実施例 27)

(+) - N - ( (5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 1,1 - ジオキシド - 2,3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール - 3 - イル)メチル) - N - メチルアセトアミド

【0281】

【化42】



40

ステップ1: tert - ブチル 3 - (2 - (tert - ブチル) - 1,1 - ジオキシ

50

ド - 3 - ( ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - メチルアセトアミド ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

tert - ブチル 3 - ( 2 - ( tert - ブチル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 3 - ( ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 430 mg、0.737 mmol ) の DMF ( 5 mL ) 中の溶液に、NaH ( 35 mg、0.88 mmol、鉱油中 60 % 分散液 ) を加えた。懸濁液を 10 で 5 分間攪拌し、次いでヨウ化メチル ( MeI ) ( 523 mg、3.68 mmol ) を加え、攪拌を 10 で 16 時間継続した。反応液を NH<sub>4</sub>Cl ( 飽和 ) ( 15 mL ) で失活させ、EtOAc ( 30 mL × 2 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 15 mL × 3 ) で洗浄し、次いで無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗 tert - ブチル 3 - ( 2 - ( tert - ブチル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 3 - ( ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 500 mg、> 100 % ) を黄色の油状物として得た。

#### 【 0282 】

ステップ 2 : 2 - ( tert - ブチル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - ( ( メチルアミノ ) - メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

tert - ブチル 3 - ( 2 - ( tert - ブチル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 3 - ( ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセトアミド ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 500 mg、0.837 mmol ) の MeOH ( 10 mL ) および H<sub>2</sub>O ( 6 mL ) 中の溶液に、NaOH ( 100 mg、2.51 mmol ) を加えた。反応液を 60 で 16 時間攪拌し、次いで水 ( 20 mL ) で希釈し、EtOAc ( 50 mL × 3 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 50 mL ) で洗浄し、次いで無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗 2 - ( tert - ブチル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - ( ( メチルアミノ ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 330 mg、98 % ) をオフホワイト色の固体として得た。

#### 【 0283 】

ステップ 3 : N - ( ( 2 - ( tert - ブチル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - イル ) メチル ) - N - メチルアセトアミド

2 - ( tert - ブチル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - ( ( メチルアミノ ) - メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 180 mg、0.448 mmol ) および DIPEA ( 0.148 mL、0.897 mmol ) の DCM ( 5 mL ) 中の溶液に、塩化アセチル ( 38.7 mg / 0.0351 mL、0.493 mmol ) の DCM ( 1 mL ) 中の溶液を滴下した。反応液を 10 で 1 時間攪拌し、次いで濃縮し、水 ( 10 mL ) で希釈し、DCM ( 20 mL × 3 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 10 mL ) で洗浄し、次いで無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N - ( ( 2 - ( tert - ブチル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - イル ) メチル ) - N - メチルアセトアミド ( 220 mg、> 100 % ) をオフホワイト色の固体として得た。

#### 【 0284 】

ステップ 4 : ( + ) - N - ( ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - イル ) メチル ) - N - メチルアセトアミド

10

20

30

40

50

N - ( ( 2 - ( tert - ブチル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - イル ) メチル ) - N - メチルアセトアミド ( 220 mg、0.496 mmol ) の TFA ( 10 mL ) 中の溶液を、50 で 32 時間撹拌した。反応液を濃縮し、次いで NaHCO<sub>3</sub> ( 飽和 ) ( 10 mL ) で中和し、EtOAc ( 20 mL × 3 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 20 mL ) で洗浄し、次いで無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物 ( 200 mg ) を得た。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、ラセミの N - ( ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - イル ) メチル ) - N - メチルアセトアミド ( 54 mg、収率 28% ) を無色の油状物として得た。鏡像異性体を分取キラル SFC によって分離して、最初の溶出ピークとしての ( + ) - N - ( ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - イル ) メチル ) - N - メチルアセトアミド ( 18 mg、33% ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> )

[ppm] 11.68 (br s, 1H), 8.20 - 7.76 (m, 6H), 7.34 - 7.21 (m, 1H), 7.02 (t, J=9.3 Hz, 1H), 4.96 (br s, 1H), 4.04 - 3.48 (m, 2H), 3.09 - 2.89 (m, 3H), 2.02 (d, J=3.8 Hz, 3H); LC-MS: m/z, 388.1 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +35° (c= 2 mg/mL, DMSO).

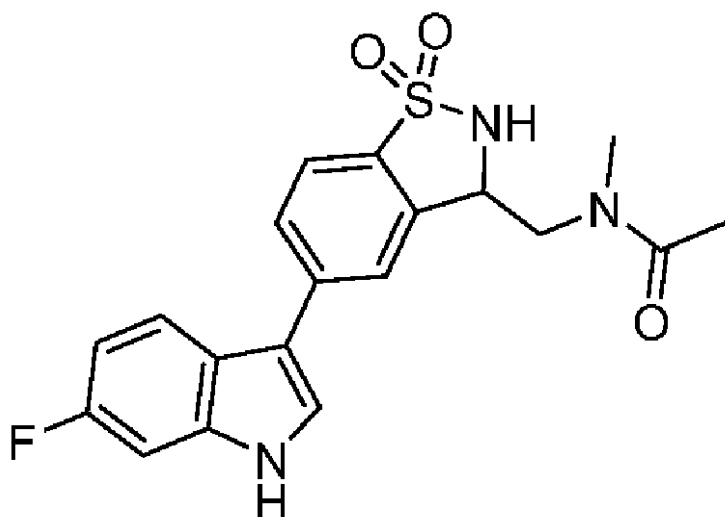
【 0285 】

( 実施例 28 )

( - ) - N - ( ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - イル ) メチル ) - N - メチルアセトアミド

【 0286 】

【 化 43 】



表題化合物は、実施例 27 について記載したキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして白色の固体として得られた ( 18 mg、33% )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ppm] 11.68 (br s, 1H), 8.18 - 7.78 (m, 6H), 7.27 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.02 (t, J=9.2 Hz, 1H), 4.97 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.05 - 3.48 (m, 2H), 3.08 - 2.91 (m, 3H), 2.02 (d, J=4.8 Hz, 3H); LC-MS: m/z, 387.9 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -30.5° (c= 2 mg/mL, DMSO).

【 0287 】

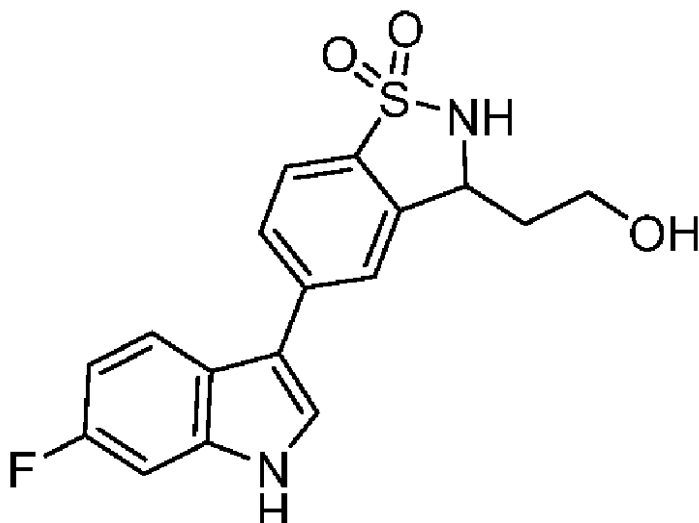
( 実施例 29 )

( - ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシエ



【 0 2 8 8 】

【化 4 4】



10

3 - ( 3 - プロモフェニル ) プロパン酸 ( 8 . 0 g 、 3 5 m m o l ) の無水 T H F ( 1 0 m L ) 中の冷却した ( 氷浴 ) 溶液に、窒素雰囲気下にて付加漏斗で B H <sub>3</sub> - T H F ( 0 0 m L 、 1 . 0 M ) を加えた。反応液を 0 で 1 時間、次いで還流状態で 1 6 時間攪した。反応液を H C l ( 3 7 m L 、 2 M ) で慎重に失活させ、次いで濃縮して T H F を去した。懸濁液を D C M ( 3 0 0 m L ) で希釈し、次いで濾過して固体を除去した。層分離し、有機相を水 ( 5 0 m L ) およびブライン ( 5 0 m L ) で洗浄し、次いで無水 N<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、3 - ( 3 - プロモフェニル ) プロパン - 1 - ール ( 9 . 8 g 、 > 1 0 0 % ) を黄色の油状物として得、これをそれ以上精製せずに次ステップに使用した。

20

【 0 2 8 9 】

30

3 - ( 3 - プロモフェニル ) プロパン - 1 - オール ( 4 . 5 g 、 1 6 m m o l ) の D C M ( 5 0 m L ) 中の溶液に、 A c <sub>2</sub> O ( 1 . 9 5 g 、 1 9 . 1 m m o l ) 、 E t <sub>3</sub> N ( 4 . 8 3 g 、 4 7 . 7 m m o l ) 、 および D M A P ( 9 7 m g 、 0 . 7 9 m m o l ) を加えた。反応液を 1 6 で 3 0 分間攪拌し、次いで水 ( 1 0 m L ) で失活させ、層を分離した。有機相を水 ( 2 0 m L ) およびブライン ( 2 0 m L ) で洗浄し、次いで無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗油状物をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、 0 ~ 5 0 % の石油エーテル中 E t O A c ) によって精製して、 3 - ( 3 - プロモフェニル ) プロピルアセテート ( 4 . 0 g 、 9 8 % ) を黄色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 M H z , DMSO-d<sub>6</sub> ) [ppm] 7.43 ( s , 1H ) , 7.38 ( td , J=1.9 , 7.3 H z , 1H ) , 7.27 - 7.21 ( m , 2H ) , 3.98 ( t , J=6.5 H z , 2H ) , 2.65 - 2.61 ( m , 2H ) , 1.99 ( s , 3H ) , 1.90 - 1.80 ( m , 2H ) .

40

【 0 2 9 0 】

ステップ 3 : 3 - ( 5 - プロモ - 2 - ( クロロスルホニル ) フェニル ) プロピルアセテート

3 - ( 3 - プロモフェニル ) プロピルアセート ( 3 . 8 g、1 5 m m o l ) の  $\text{CHCl}_3$  ( 5 0 m L ) 中の冷却した溶液に、付加漏斗でクロロスルホン酸 ( 1 7 . 2 g、1 4 8 m m o l ) を滴下した。反応液を 1 4 で 3 時間攪拌し、次いで氷 ( 2 0 0 g ) 中に注ぎ、 $\text{DCM}$  ( 5 0 m L  $\times$  3 ) で抽出した。合わせた有機層を水 ( 5 0 m L )、 $\text{NaHCO}_3$  ( 飽和 ) ( 5 0 m L )、水 ( 5 0 m L )、およびブライン ( 5 0 m L ) で洗浄し、次いで無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー

50

によって精製して、3 - (5 - ブロモ - 2 - (クロロスルホニル)フェニル)プロピルアセテート (2.2 g, 42%) を黄色の油状物として得た。

【0291】

ステップ4: 3 - (5 - ブロモ - 2 - (N - (tert - ブチル)スルファモイル)フェニル)プロピルアセテート

3 - (5 - ブロモ - 2 - (クロロスルホニル)フェニル)プロピルアセテート (1.7 g, 8.0 mmol) のDCM (30 mL) 中の溶液に、t - BuNH<sub>2</sub> (1.2 g, 16 mmol) を加えた。反応液を14 で30分間攪拌し、次いで水 (15 mL) で失活させ、濃縮してDCMを除去した。残渣をEtOAc (20 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を水 (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、次いで無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、3 - (5 - ブロモ - 2 - (N - (tert - ブチル)スルファモイル)フェニル)プロピルアセテート (2.4 g, 81%) を黄色の油状物として得、これをそれ以上精製せずに次のステップに使用した。

【0292】

ステップ5: 3 - ブロモ - 3 - (5 - ブロモ - 2 - (N - (tert - ブチル)スルファモイル)フェニル)プロピルアセテート

3 - (5 - ブロモ - 2 - (N - (tert - ブチル)スルファモイル)フェニル)プロピルアセテート (2.4 g, 6.118 mmol) のCCl<sub>4</sub> (40 mL) 中の溶液に、NBS (1.2 g, 6.73 mmol) およびAIBN (502 mg, 3.06 mmol) を加えた。反応液を窒素雰囲気下にて80 で6時間攪拌し、次いで水 (20 mL) で失活させた。層を分離し、有機相を水 (20 mL × 2) およびブライン (20 mL) で洗浄し、次いで無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、3 - ブロモ - 3 - (5 - ブロモ - 2 - (N - (tert - ブチル)スルファモイル)フェニル)プロピルアセテート (3.0 g, >100%) を褐色の油状物として得た。

【0293】

ステップ6: 2 - (5 - ブロモ - 2 - (tert - ブチル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 3 - イル) エチルアセテート

3 - ブロモ - 3 - (5 - ブロモ - 2 - (N - (tert - ブチル)スルファモイル) - フェニル)プロピルアセテート (1.7 g, 3.5 mmol) のMeCN (20 mL) 中の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (968 mg, 7.00 mmol) を加えた。反応液を40 で16時間攪拌し、次いで水 (15 mL) で失活させ、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、次いで無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、2 - (5 - ブロモ - 2 - (tert - ブチル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 3 - イル) エチルアセテート (580 mg, 42%) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm] 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.56 - 7.54 (m, 1H), 4.82 (t, J=4.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.23 (m, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 2.34 - 2.30 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

【0294】

ステップ7: tert - ブチル 3 - (3 - (2 - アセトキシエチル) - 2 - (tert - ブチル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート

2 - (5 - ブロモ - 2 - (tert - ブチル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 3 - イル) エチルアセテート (580 mg, 1.49 mmol)、tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート (448 mg, 1.63 mmol)、PdCl<sub>2</sub> (dppf) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (111 mg, 0.149 mmol)、およびK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (946 mg, 4.46 mmol) の1, 4 -

ジオキサン ( 1 0 m L ) および水 ( 2 . 5 m L ) 中の溶液を、窒素で 1 分間スパーキングし、次いで 8 0 ° で 1 6 時間撹拌した。粗反応液を E t O A c ( 1 5 m L × 3 ) で抽出し、合わせた有機層を水 ( 1 5 m L ) およびブライン ( 1 5 m L ) で洗浄し、次いで無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、0 ~ 4 0 % の石油エーテル中 E t O A c ) によって精製して、tert - ブチル 3 - ( 3 - ( 2 - アセトキシエチル ) - 2 - ( tert - ブチル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 4 6 0 m g 、 5 7 % ) を黄色のゴム質として得た。

#### 【 0 2 9 5 】

ステップ 8 : 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - イル ) エチルアセテート tert - ブチル 3 - ( 3 - ( 2 - アセトキシエチル ) - 2 - ( tert - ブチル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 6 6 0 m g 、 1 . 2 1 m m o l ) の T F A ( 6 m L ) 中の冷却した ( 氷浴 ) 溶液を、6 0 ° で 3 時間撹拌した。反応液を濃縮し、次いで D C M ( 6 0 m L ) で希釈し、 $\text{NaHCO}_3$  ( 飽和 ) ( 2 0 m L ) で中和した。層を分離し、有機相を水 ( 2 0 m L ) およびブライン ( 2 0 m L ) で洗浄し、次いで無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - イル ) エチルアセテート ( 2 8 0 m g 、 6 0 % ) を白色の固体として得た。

#### 【 0 2 9 6 】

ステップ 9 : ( - ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - イル ) エチルアセテート ( 2 8 0 m g 、 0 . 7 2 1 m m o l ) の T H F ( 2 0 m L ) および水 ( 1 0 m L ) 中の溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  ( 1 5 1 m g 、 3 . 6 0 m m o l ) を加えた。反応液を 5 0 ° で 2 時間撹拌し、次いで D C M ( 2 0 m L × 3 ) で抽出した。水相を凍結乾燥し、次いで D C M / M e O H ( 4 0 m L / 4 m L ) に溶解させ、濾過した。濾液を濃縮して、ラセミの 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 1 9 0 m g 、 7 6 % ) を白色の固体として得た。鏡像異性体を分取キラル S F C によって分離して、最初の溶出ピークとしての ( - ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 5 4 m g 、 2 8 % ) を白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) [ppm] 11.68 (br s, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 2H), 7.88 - 7.77 (m, 4H), 7.26 (dd,  $J=2.4$ , 9.9 Hz, 1H), 7.01 (dt,  $J=2.4$ , 9.2 Hz, 1H), 4.81 - 4.74 (m, 1H), 4.70 (t,  $J=4.9$  Hz, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 1H); LC-MS:  $m/z$  347.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; [  $\alpha$  ] $^{20}_{\text{D}}$  -46.89° (c=1.045 mg/mL, MeOH).

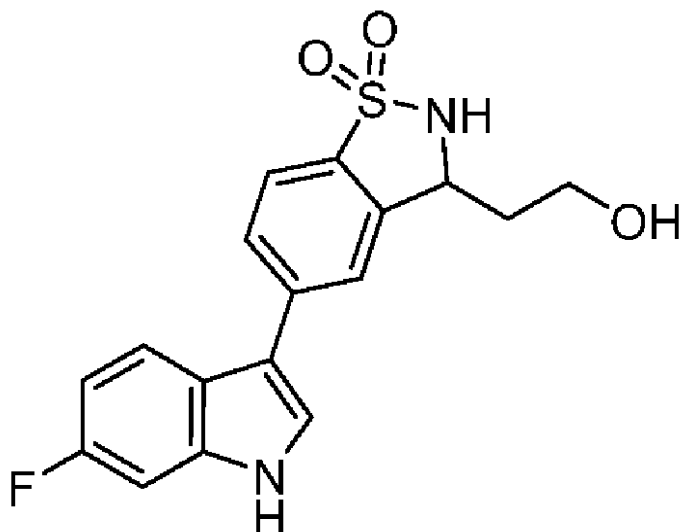
#### 【 0 2 9 7 】

( 実施例 3 0 )

( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

#### 【 0 2 9 8 】

## 【化 4 5】



10

ステップ 1 : ( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

表題化合物は、実施例 29 について記載したキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして白色の固体として得られた ( 58 mg、31% )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.68 (br s, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 2H), 7.89 - 7.76 (m, 4H), 7.26 (dd, J=2.4, 9.9 Hz, 1H), 7.01 (dt, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.77 (dd, J=3.0, 9.5 Hz, 1H), 4.70 (br s, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.77 (dt, J=5.0, 9.2 Hz, 1H); LC-MS: m/z 346.9 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +44.1° (c=1.155 mg/mL, MeOH).

20

## 【 0 2 9 9 】

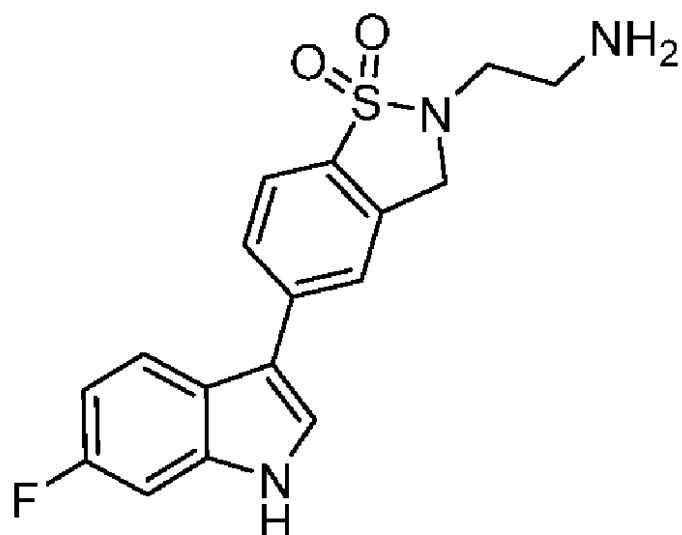
( 実施例 31 )

2 - ( 2 - アミノエチル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

30

## 【 0 3 0 0 】

## 【化 4 6】



40

ステップ 1 : 4 - ブロモ - 2 - メチルベンゼン - 1 - スルホニルクロリド

1 - ブロモ - 3 - メチルベンゼン ( 40 g、230 mmol ) の CHCl<sub>3</sub> ( 400 mL ) 中の無色の溶液に、0 にて付加漏斗で 80 分かけてクロロスルホン酸 ( 164 g、

50

1400 mmol)を加えた。得られる褐色の溶液を0 で4時間攪拌し、次いで氷(400 g)中に注ぎ、ジクロロメタン(150 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を水(150 mL×2)およびブライン(150 mL)で洗浄し、次いで無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4-プロモ-2-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド(45 g、71%)を白色の固体として得、これをそれ以上精製せずに次のステップに使用した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm] 7.93 (dd, J = 1.3, 8.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H).

#### 【0301】

ステップ2: 4-プロモ-2-メチルベンゼンスルホンアミド

10

4-プロモ-2-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド(45 g、170 mmol)の1,4-ジオキサン(350 mL)中の黄色の溶液に、0 にて付加漏斗でNH<sub>4</sub>OH(350 mL、28% w/v)を加えた。反応液を24 で10時間攪拌し、次いで濃縮した。得られる固体を水(50 mL)で洗浄し、次いでエーテルで摩砕した。懸濁液を濾過し、アセトン/石油エーテル(100 mL/250 mL)で再結晶させて、4-プロモ-2-メチルベンゼンスルホンアミド(39 g、94%)を白色の結晶質固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm] 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 - 4.46 (m, 1H), 4.83 (br s, 2H), 2.67 (s, 3H).

#### 【0302】

20

ステップ3: 5-プロモベンゾ[d]イソチアゾール-3(2H)-オン 1,1-ジオキシド

磁気攪拌棒および内部温度計を備えた500 mLの三口丸底フラスコに、H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub>(46.3 g、203 mmol)のMeCN(350 mL)中の溶液を装入した。白色の懸濁液を23 で1時間攪拌し、次いで、CrO<sub>3</sub>(254 mg、2.54 mmol)を加えた後、Ac<sub>2</sub>O(20.7 g、203 mmol)を加えた。反応液を0 に冷却し、0 で15分間、次いで室温で16時間攪拌しながら、4-プロモ-2-メチルベンゼンスルホンアミド(6.35 g、25.4 mmol)を加えた。得られる黄色の懸濁液を濾過し、水(300 mL)で洗浄した。白色の固体を乾燥させて、5-プロモベンゾ[d]イソチアゾール-3(2H)-オン 1,1-ジオキシド(5.6 g、84%)を白色の固体として得、これをそれ以上精製せずに次のステップに使用した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 8.23 - 8.01 (m, 3H), 7.08 (br s, 1H).

30

#### 【0303】

ステップ4: 5-プロモ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド

5-プロモベンゾ[d]イソチアゾール-3(2H)-オン 1,1-ジオキシド(7.5 g、29 mmol)の乾燥THF(160 mL)中の冷却した(氷浴)白色の懸濁液に、BH<sub>3</sub>・MeS(10 M、14.3 mL、143 mmol)をゆっくりと加えた。反応液を75 で2時間攪拌し、次いで、氷浴中に保ったまま、HCl(2 M、150 mL)でゆっくりと失活させた。混合物を1時間攪拌し、次いで濃縮し、ジクロロメタン(100 mL×4)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-プロモ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド(6.6 g、92%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 7.91 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 4.39 (d, J = 5.0 Hz, 2H). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm] 7.67 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.52 (s, 2H).

40

#### 【0304】

ステップ5: tert-ブチル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート

50

Boc<sub>2</sub>O (21.8 g、0.1 mol) のジクロロメタン (20 mL) 中の無色の溶液に、0 で、エタノールアミン (6.71 g、0.11 mol) を15分かけて少量ずつ加えた。反応液を28 で16時間攪拌し、次いで水 (20 mL) で失活させ、ジクロロメタン (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、次いで無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、tert-ブチル (2-ヒドロキシエチル) カルバメート (17 g、100%) を透明な油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm] 5.23 (br s, 1H), 3.63 - 3.61 (m, 2H), 3.23 (br s, 2H), 1.41 (s, 9H).

#### 【0305】

ステップ6: 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) エチルメタンスルホネート

tert-ブチル (2-ヒドロキシエチル) カルバメート (10.0 g、62.0 mmol) およびEt<sub>3</sub>N (9.48 mL、68.2 mmol) の乾燥ジクロロメタン (200 mL) 中の冷却した (氷浴) 溶液に、MsCl (8.53 g、74.4 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 中の溶液を30分かけて滴下した。反応液を0 で1時間攪拌し、次いで濃縮した。粗残渣を酢酸エチル (100 mL) および水 (60 mL) で希釈した。有機層を5% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗油状物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 50% の酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) エチルメタンスルホネート (9.3 g、収率62%) を無色の液体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm] 5.03 (br s, 1H), 4.26 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).

#### 【0306】

ステップ7: tert-ブチル (2 - (5 - ブロモ - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [d] イソチアゾール - 2 (3H) - イル) エチル) カルバメート

5 - ブロモ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド (500 mg、2.02 mmol) およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (557 mg、4.03 mmol) のDMF (8 mL) 中の白色の懸濁液を、27 で1時間攪拌し、次いで、2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) エチルメタンスルホネート (723 mg、3.02 mmol) のDMF (2 mL) 中の溶液をゆっくりと加えた。反応液をN<sub>2</sub>で1分間スパージングし、80 で16時間攪拌した。反応液を周囲温度に冷却し、水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (25 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL × 2) で洗浄し、次いで無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。黄色の粗固体をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 50% の酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、tert-ブチル (2 - (5 - ブロモ - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [d] イソチアゾール - 2 (3H) - イル) エチル) カルバメート (656 mg、83%) を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm] 8.02 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).

#### 【0307】

ステップ8: tert-ブチル 3 - (2 - (2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート

tert-ブチル (2 - (5 - ブロモ - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [d] イソチアゾール - 2 (3H) - イル) エチル) カルバメート (800 mg、2.04 mmol)、tert-ブチル 6 - フルオロ - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート (1.1 g、2.5 mmol)、PdCl<sub>2</sub> (dppf) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (153 mg、0.204 mmol)

1)、および  $K_3PO_4$  (1.3 g、6.1 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (16 mL) および水 (4 mL) 中の黄色の溶液を、 $N_2$  で 1 分間スパージングし、80 で 16 時間撹拌した。粗反応液を濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 50 % の酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、tert - ブチル 3 - (2 - (2 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート (830 mg、74 %) を黄色の油状物として得た。LC-MS:  $m/z$  568.1 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

#### 【0308】

ステップ 9: 2 - (2 - アミノエチル) - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド  
tert - ブチル 3 - (2 - (2 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート (330 mg、0.61 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 中の冷却した (氷浴) 黄色の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を滴下した。反応液を周囲温度で 1 時間撹拌し、次いで水性  $NH_3 / H_2O$  (5 mL) で失活させ、ジクロロメタン (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、次いで濾過し、濃縮した。粗固体を分取 HPLC によって精製して、2 - (2 - アミノエチル) - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド (24 mg、20 %) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) [ppm] 11.74 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 5H), 7.27 (dd,  $J$  = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.01 (dt,  $J$  = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.33 - 3.31 (m, 2H), 2.98 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 2H); LC-MS:  $m/z$  368.0 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

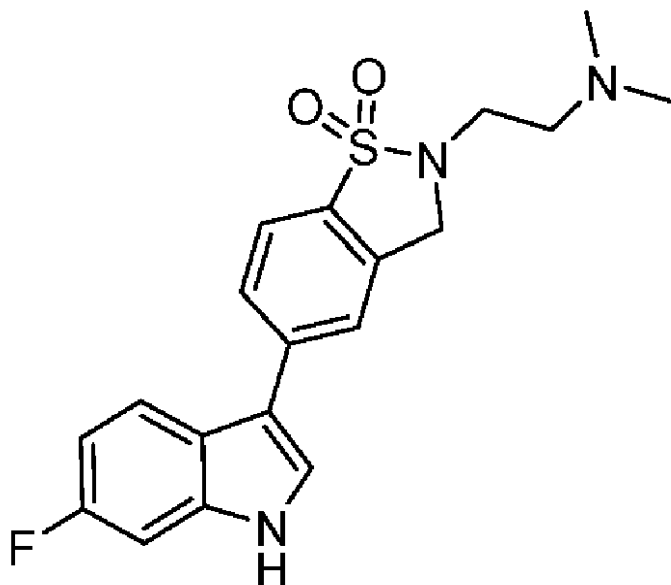
#### 【0309】

(実施例 32)

2 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド

#### 【0310】

【化 47】



ステップ 1: 2 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド

2 - (2 - アミノエチル) - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2

、3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1-ジオキシド (210 mg、0.608 mmol) のメタノール (10 mL) 中の白色の溶液に、27 でホルムアルデヒド (247 mg、1.22 mmol、水中37%) を加えた。反応液を27 で30分間攪拌し、次いで氷浴中で冷却し、 $\text{NaBH}_4$  (46 mg、1.22 mmol) を加えた。反応液を16時間攪拌し、次いで水 (10 mL) で希釈し、ジクロロメタン (20 mL  $\times$  3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、次いで無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を分取HPLCによって精製して、2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1-ジオキシド (11 mg、5%) を白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) [ppm] 11.67 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 - 7.84 (m, 4H), 7.26 (dd,  $J = 2.3, 9.8$  Hz, 1H), 7.01 (dt,  $J = 2.3, 9.3$  Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.30 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.60 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.24 (s, 6H); LC-MS:  $m/z$  374.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

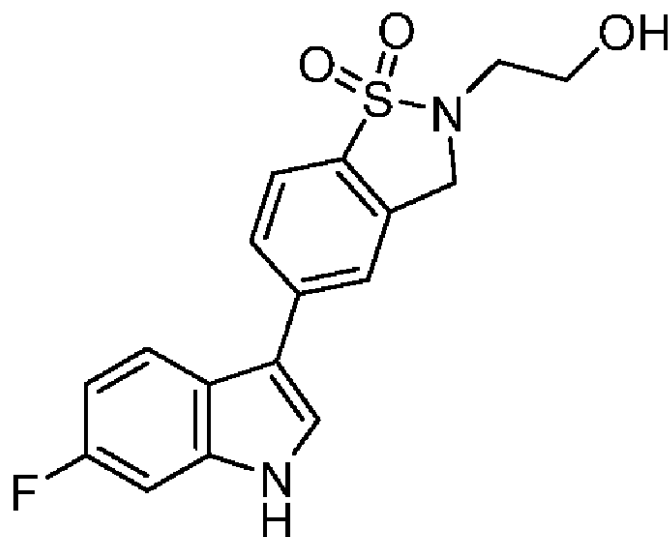
【0311】

(実施例33)

5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-(2-ヒドロキシエチル)-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1-ジオキシド

【0312】

【化48】



ステップ1: 5-ブromo-2-(2-ヒドロキシエチル)-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1-ジオキシド

5-ブromo-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1-ジオキシド (300 mg、1.21 mmol)、2-ブromoエタノール (227 mg、1.81 mmol)、および $\text{K}_2\text{CO}_3$  (334 mg、0.242 mmol) のDMF (5 mL) 中の溶液を、 $\text{N}_2$  雰囲気下にて80 で16時間攪拌した。反応液を水 (10 mL) で失活させ、酢酸エチル (15 mL  $\times$  3) で抽出した。合わせた有機層を水 (15 mL) およびブライン (15 mL) で洗浄し、次いで無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。黄色の粗油状物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0~50%の酢酸エチル/石油エーテル) によって精製して、5-ブromo-2-(2-ヒドロキシエチル)-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1-ジオキシド (249 mg、70%) を白色の固体として得た。

【0313】

ステップ2: tert-ブチル 6-フルオロ-3-(2-(2-ヒドロキシエチル)-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)-1



H - インドール - 1 - カルボキシレート

5 - ブロモ - 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 2 4 9 m g 、 0 . 8 5 2 m m o l ) 、 t e r t - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 3 0 8 m g 、 0 . 8 5 2 m m o l ) 、 P d C l <sub>2</sub> ( d p p f ) C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 6 4 m g 、 0 . 0 9 m m o l ) 、 および K <sub>3</sub> P O <sub>4</sub> ( 5 4 3 m g 、 2 . 5 6 m m o l ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 8 m L ) および水 ( 2 m L ) 中の溶液を、N<sub>2</sub> で 1 分間スパーキングし、次いで 8 0 ° で 1 6 時間撹拌した。粗反応混合物を酢酸エチル ( 1 5 m L × 3 ) で抽出した。合わせた有機層を水 ( 1 5 m L ) およびブライン ( 1 5 m L ) で洗浄し、次いで無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、0 ~ 1 0 0 % の酢酸エチル / 石油エーテル ) によって精製して、t e r t - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 2 9 0 m g 、 7 6 % ) を黄色の固体として得た。LC-MS: m/z 447.2 (M+H)<sup>+</sup>.

10

【 0 3 1 4 】

ステップ 3 : 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) エチルアセテート

t e r t - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 2 9 0 m g 、 0 . 5 5 m m o l ) の酢酸エチル ( 3 m L ) 中の冷却した ( 氷浴 ) 溶液に、H C l ( 酢酸エチル中 4 M 、 6 m L ) をゆっくりと加えた。黄色の溶液を 1 7 ° で 1 2 時間撹拌した。反応液を氷浴中で再冷却し、次いでトリフルオロ酢酸 ( 3 m L ) を加え、反応液を周囲温度で 2 時間撹拌した。反応を水 ( 5 m L ) で失活させ、濃縮し、得られる溶液の pH を N a H C O <sub>3</sub> ( 飽和 ) ( 1 5 m L ) で 8 に調整した。水溶液をジクロロメタン ( 1 5 m L × 3 ) で抽出した。合わせた有機層を水 ( 1 5 m L ) およびブライン ( 1 5 m L ) で洗浄し、次いで無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) エチルアセテート ( 2 5 1 m g 、 > 1 0 0 % ) が褐色の固体として単離された。LC-MS: m/z 389.1 (M+H)<sup>+</sup>.

20

30

【 0 3 1 5 】

ステップ 4 : 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) エチルアセテート ( 2 5 1 m g 、 0 . 5 2 m m o l ) の T H F ( 4 m L ) 中の冷却した ( 氷浴 ) 溶液に、L i O H · H <sub>2</sub> O ( 5 4 m g 、 1 . 3 m m o l ) の水 ( 2 m L ) 中の溶液をゆっくりと加えた。反応液を 5 0 ° で 3 時間撹拌し、次いで濃縮し、ジクロロメタン ( 1 5 m L ) で抽出した。有機相を無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を分取 H P L C によって精製して、5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 8 4 m g 、 4 7 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ppm] 11.66 (br s, 1H), 7.96 (dd, J = 5.3, 8.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.84

40

(m, 4H), 7.26 (dd, J = 2.4, 9.9 Hz, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 4.94 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.71 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 5.8 Hz, 2H);

LC-MS: m/z 347.1 (M+H)<sup>+</sup>.

【 0 3 1 6 】

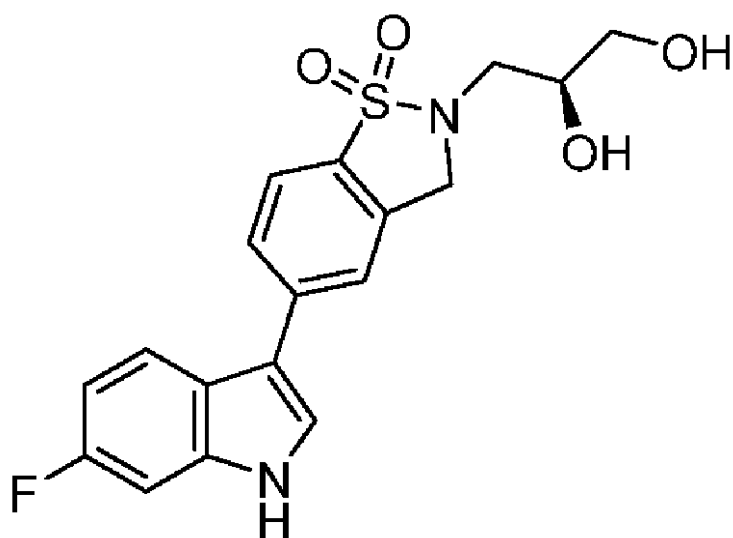
( 実施例 3 4 )

( S ) - 2 - ( 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

50

【 0 3 1 7 】

【 化 4 9 】



ステップ 1 : ( S ) - 5 - ブロモ - 2 - ( ( 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

5 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 600 mg、1.5 mmol )、( R ) - 4 - ( クロロメチル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン ( 328 mg、2.2 mmol )、および  $K_2CO_3$  ( 501 mg、3.63 mmol ) の DMF ( 10 mL ) 中の溶液を、 $N_2$  雰囲気下にて 80 で 50 時間撹拌した。反応液を水 ( 10 mL ) で失活させ、酢酸エチル ( 15 mL  $\times$  3 ) で抽出した。合わせた有機層を水 ( 10 mL ) およびブライン ( 10 mL  $\times$  3 ) で洗浄し、次いで無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。褐色の粗油状物をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、0 ~ 30 % の酢酸エチル / 石油エーテル ) によって精製して、( S ) - 5 - ブロモ - 2 - ( ( 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 220 mg、42 % ) を黄色の油状物として得た。

【 0 3 1 8 】

ステップ 2 : ( S ) - tert - ブチル 3 - ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

( S ) - 5 - ブロモ - 2 - ( ( 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) - メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 220 mg、0.607 mmol )、tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 219 mg、0.61 mmol )、 $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$  ( 45 mg、0.06 mmol )、および  $K_3PO_4$  ( 387 mg、1.82 mmol ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 8 mL ) および水 ( 2 mL ) 中の溶液を、 $N_2$  で 1 分間スパージングした。反応液を 80 で 16 時間撹拌し、次いで濃縮し、カラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、0 ~ 50 % の酢酸エチル / 石油エーテル ) によって精製して、( S ) - tert - ブチル 3 - ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H インドール - 1 - カルボキシレート ( 416 mg、> 100 % ) を褐色の油状物として得、これをそれ以上精製せずに次のステップに使用した。

LC-MS: m/z 539.1 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【 0 3 1 9 】

ステップ 3 : ( S ) - 2 - ( 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

( S ) - tert - ブチル 3 - ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 4 1 6 m g 、 0 . 8 1 m m o l ) のジクロロメタン ( 4 m L ) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 ( 2 m L ) を加えた。反応液を 1 6 で 1 時間攪拌し、次いで濃縮した。NH<sub>3</sub> - H<sub>2</sub>O ( 0 . 5 m L ) を加えて粗固体を pH 7 に中和し、次いで分取 H P L C によって精製して、( S ) - 2 - ( 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 4 5 m g 、 2 7 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.67 (br s, 1H), 7.97 (dd, J = 5.3, 9.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 4H), 7.26 (dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.68 - 4.53 (m, 2H), 3.79 - 3.76 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 3H), 3.04 (dd, J = 7.5, 14.1 Hz, 1H); LC-MS: m/z 377.0 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -4.91° (c=1.0189 mg/ml, メタノール).

10

## 【 0 3 2 0 】

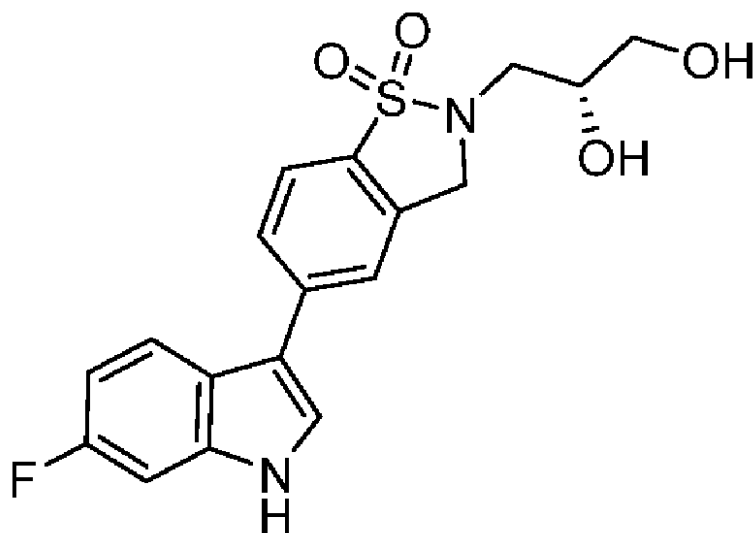
( 実施例 3 5 )

( R ) - 2 - ( 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

## 【 0 3 2 1 】

【 化 5 0 】

20



30

実施例 3 4 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、( S ) - 4 - ( クロロメチル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソランを使用して、表題化合物が白色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.68 (br s, 1H), 8.10 - 7.75 (m, 5H), 7.27 (dd, J = 2.3, 9.8

Hz, 1H), 7.07 - 6.95 (m, 1H), 5.06 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.71 - 4.64 (m, 1H), 4.60 - 4.53 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 3H), 3.05 (dd, J = 7.5, 14.1 Hz, 1H); LCMS: m/z 399.0 (M+Na)<sup>+</sup>;

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +3.51° (c=1.14 mg/ml, メタノール).

## 【 0 3 2 2 】

( 実施例 3 6 )

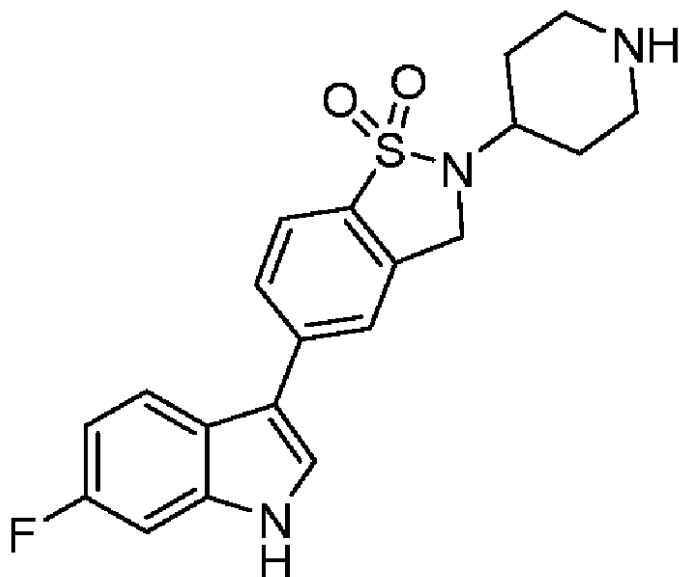
5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) -

50

2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド

【 0 3 2 3 】

【 化 5 1 】



10

ステップ 1 : tert - ブチル 4 - ( ( メチルスルホニル ) オキシ ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

20

tert - ブチル 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 10 g、50 mmol ) のジクロロメタン ( 100 mL ) 中の冷却した ( 氷浴 ) 溶液に、トリエチルアミン ( 14 mL、99 mmol ) および塩化メタンスルホニル ( 6.8 g、60 mmol ) を加えた。反応液を周囲温度に温め、1 時間攪拌し、次いで水 ( 50 mL ) で失活させ、ジクロロメタン ( 50 mL × 2 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 50 mL ) で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、tert - ブチル 4 - ( ( メチルスルホニル ) オキシ ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 15 g、収率 > 100 % ) を淡黄色の固体として得、これをそれ以上精製せずに次のステップで使用した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) [ ppm ] 4.90 - 4.86 ( m, 1H ), 3.73 - 3.67 ( m, 2H ), 3.33 - 3.27 ( m, 2H ), 3.04 ( s, 3H ), 1.99 - 1.94 ( m, 2H ), 1.85 - 1.79 ( m, 2H ), 1.46 ( s, 9H ).

30

【 0 3 2 4 】

ステップ 2 : tert - ブチル 4 - ( 5 - ブロモ - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボキシレート

5 - ブロモ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド ( 1.0 g、1.5 mmol ) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 411 mg、2.97 mmol ) の DMF ( 20 mL ) 中の混合物を、27 °C で 30 分間攪拌し、次いで tert - ブチル 4 - ( ( メチルスルホニル ) オキシ ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 498 mg、1.78 mmol ) を加えた。反応液を 3 回真空排気および N<sub>2</sub> 再充填し、次いで 80 °C で 16 時間攪拌した。反応液を水 ( 30 mL ) で失活させ、酢酸エチル ( 30 mL × 5 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 20 mL × 3 ) で洗浄し、次いで無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、0 ~ 40 % の酢酸エチル / 石油エーテル ) によって精製して、tert - ブチル 4 - ( 5 - ブロモ - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 600 mg、収率 34.5 % ) を白色の固体として得た。LC-MS: m/z 454.8 ( M+Na )<sup>+</sup>.

40

【 0 3 2 5 】

ステップ 3 : tert - ブチル 3 - ( 2 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチア

50

ゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

tert - ブチル 4 - ( 5 - プロモ - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 4 0 5 m g 、 1 . 2 5 m m o l ) 、 tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 4 9 7 m g 、 1 . 3 8 m m o l ) 、  $PdCl_2(dppf)$   $CH_2Cl_2$  ( 9 3 . 5 m g 、 0 . 1 2 5 m m o l ) 、 および  $K_3PO_4$  ( 7 9 7 m g 、 3 . 7 6 m m o l ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 8 . 0 m L ) および水 ( 2 . 0 m L ) 中の黄色の溶液を、 $N_2$  で 1 分間スパーキングし、次いで 8 0 で 4 時間撹拌した。反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィ ( シリカゲル、0 ~ 4 0 % の酢酸エチル / 石油エーテル ) によって精製して、tert - ブチル 3 - ( 2 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 4 9 8 m g 、 6 8 % ) を淡黄色の固体として得た。 $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $CDCl_3$  ) [ ppm ] 7.96 ( d , J = 11.3 Hz, 1H ) , 7.88 ( d , J = 8.0 Hz, 1H ) , 7.78 -

10

7.78 ( m , 2H ) , 7.67 - 7.62 ( m , 2H ) , 7.11 - 7.06 ( m , 1H ) , 4.46 ( s , 2H ) , 4.24 - 4.18 ( m , 2H ) , 3.89 - 3.83 ( m , 1H ) , 2.94 - 2.88 ( m , 2H ) , 2.08 ( d , J = 13.6 Hz, 2H ) , 1.87 - 1.77 ( m , 2H ) , 1.71 ( s , 9H ) , 1.48 ( m , 9H ) ; LC-MS: m/z 608.0 ( M+Na )<sup>+</sup>.

【 0 3 2 6 】

ステップ 4 : 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

20

tert - ブチル 3 - ( 2 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 4 0 0 m g 、 0 . 6 8 3 m m o l ) の酢酸エチル ( 6 m L ) 中の淡黄色の溶液に、トリフルオロ酢酸 ( 3 m L ) を加えた。反応液を 3 2 で 2 時間撹拌し、次いでメタノール ( 1 0 m L ) で希釈し、氷浴中で冷却し、 $NH_3 \cdot H_2O$  ( 1 0 m L ) で処理した。黄色の溶液を濃縮し、分取 HPLC によって精製して、5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 7 8 m g 、 2 7 % ) を白色の固体として得た。 $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $DMSO-d_6$  ) [ ppm ] 11.70 ( br s , 1H ) , 8.32 ( br s , 1H ) , 7.97 - 7.82 ( m , 5H ) , 7.27 ( dd , J = 2.3 , 9.8 Hz, 1H ) , 7.01 ( dt , J = 2.4 , 9.2 Hz, 1H ) , 4.54 ( s , 2H ) , 3.76 - 3.69 ( m , 1H ) , 3.19 ( d , J = 11.5 Hz, 2H ) , 2.987 - 2.81 ( m , 2H ) , 2.00 - 1.85 ( m , 4H ) ; LC-MS: m/z 385.9 ( M+H )<sup>+</sup>.

30

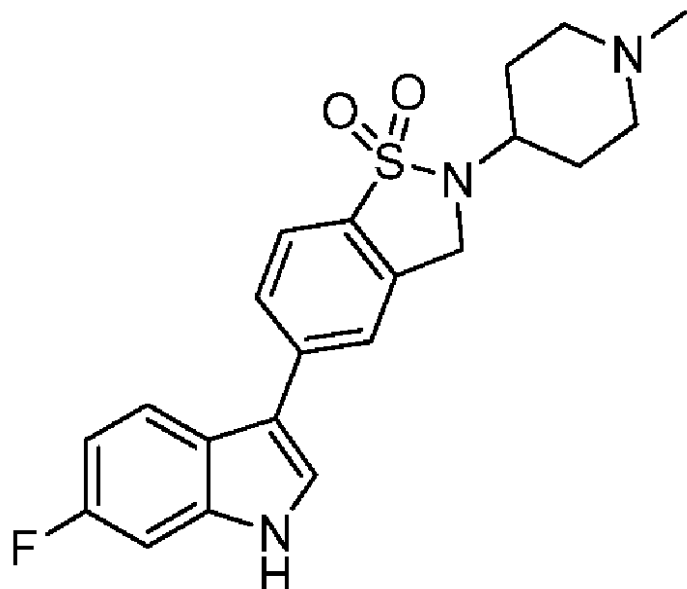
【 0 3 2 7 】

( 実施例 3 7 )

5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

【 0 3 2 8 】

【化 5 2】



10

5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( ピペリジン - 4 - イル )  
 - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 1 7 0 m g 、 0  
 . 4 4 1 m m o l ) 、ホルムアルデヒド ( 水中 4 0 % ) ( 4 6 m g 、 0 . 5 7 m m o l )  
 、および  $\text{CH}_3\text{COOH}$  ( 2 滴 ) のジクロロメタン ( 3 m L ) 中の黄色の溶液を、0 で  
 1 5 分間攪拌し、次いで、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  ( 1 0 0 m g 、 0 . 4 7 2 m m o l ) を  
 ジクロロメタン ( 2 m L ) 中の懸濁液として加えた。懸濁液を 0 で 1 時間攪拌し、次い  
 で水 ( 5 m L ) で失活させ、ジクロロメタン ( 1 0 m L  $\times$  3 ) で抽出した。有機層をブラ  
 イン ( 5 m L ) で洗浄し、次いで無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗固  
 体を分取 H P L C によって精製して、5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル )  
 - 2 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチア  
 ザール 1 , 1 - ジオキシド ( 4 0 m g 、 2 3 % ) を白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 4 0  
 0 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) [ ppm ] 11.67 ( br s, 1H ), 7.97 - 7.81 ( m, 5H ), 7.26 ( dd, J = 2.  
 3, 9.8

20

Hz, 1H ), 7.01 ( dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H ), 4.53 ( s, 2H ), 2.85 ( d, J = 12.0 Hz,  
 1H ), 2.20 ( s, 3H ), 1.99 - 1.88 ( m, 4H ), 1.23 ( br s, 4H ); LC-MS: m/z 399.9 (  $\text{M}+\text{H}$  )<sup>+</sup>

30

【 0 3 2 9 】

( 実施例 3 8 )

( R ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( テトラヒドロフラ  
 ン - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

【 0 3 3 0 】

O=C1C(=O)N(C1c2ccc(cc2)C3=CC=C(C=C3)c4ccccc4)C5=CC=C(C=C5)S(=O)(=O)N[C@H]6CCOC6O=C1C(=O)N(C1c2ccc(cc2)S(=O)(=O)N[C@H]3CCOC3)c4c[nH]c5cc(F)ccc45

実施例 36 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、(R) - (+) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフランから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) [ppm] 11.67 (br s, 1H), 7.99 - 7.82 (m, 5H), 7.26 (dd, J = 2.5, 10.0 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 2.3, 9.2 Hz, 1H), 4.60 - 4.51 (m, 2H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 2H), 3.82 (dd, J = 6.0, 9.5 Hz, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H); LC-MS: m/z 394.8 (M+Na)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -27.36° (c = 0.95 mg/mL, DMSO).

【 0 3 3 3 】

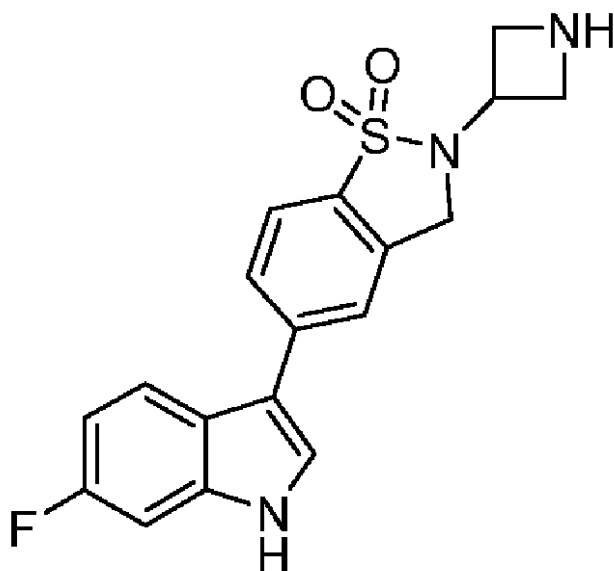
( 実施例 4 0 )

2 - ( アゼチジン - 3 - イル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

10

【 0 3 3 4 】

【 化 5 5 】



20

実施例 3 6 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、N - B o c - 3 - O H - アゼチジンを使用して、表題化合物が白色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) [ppm] 11.77 (br s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 5H), 7.28 (dd, J = 2.1, 9.9 Hz, 1H), 7.02 (dt, J = 2.3, 9.3 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.14 (br s, 4H); LC-MS: m/z 357.9 (M+H)<sup>+</sup>.

30

【 0 3 3 5 】

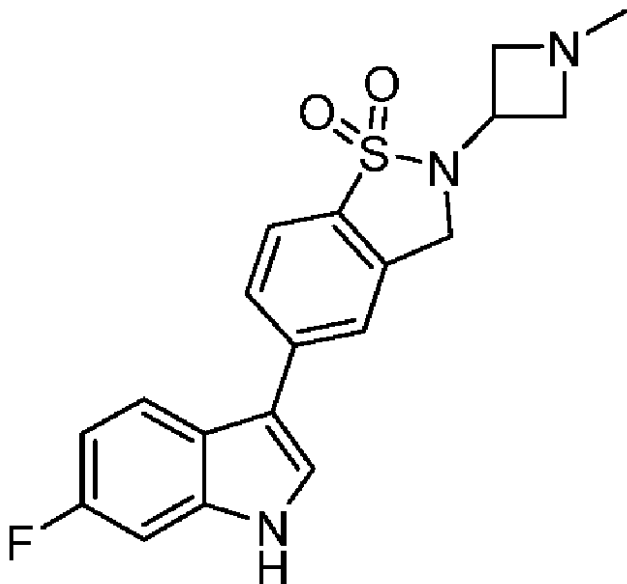
( 実施例 4 1 )

5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - メチルアゼチジン - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

【 0 3 3 6 】



## 【化 5 6】



ステップ 1 : 5 - ( 6 - フルオロ - 1 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - メチルアゼチジン - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

2 - ( アゼチジン - 3 - イル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 150 mg、0.318 mmol ) のメタノール ( 5 mL ) 中の溶液に、周囲温度でホルムアルデヒド ( 水中 37%、129 mg、1.59 mmol ) を加えた。反応液を 27 °C で 15 分間攪拌し、次いで氷浴中で冷却し、 $\text{NaBH}_3\text{CN}$  ( 30 mg、0.477 mmol ) を加えた。反応液をゆっくりと 27 °C に温め、12 時間攪拌し、次いで水 ( 4 mL ) で希釈し、ジクロロメタン ( 10 mL  $\times$  3 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 10 mL ) で洗浄し、次いで無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して、5 - ( 6 - フルオロ - 1 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - メチルアゼチジン - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 134 mg、> 100% ) を黄色の固体として得た。

## 【 0 3 3 7 】

ステップ 2 : 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - メチルアゼチジン - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

5 - ( 6 - フルオロ - 1 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - メチルアゼチジン - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 124 mg、0.309 mmol ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 5 mL ) 中の冷却した ( 氷浴 ) 黄色の溶液に、 $\text{NH}_3 / \text{H}_2\text{O}$  ( 2.5 mL ) をゆっくりと加えた。反応液を 27 °C で 48 時間攪拌し、次いでジクロロメタン ( 15 mL  $\times$  3 ) で抽出した。合わせた有機層を水 ( 10 mL ) およびブライン ( 10 mL ) で洗浄し、次いで無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。黄色の粗油状物を分取 TLC ( シリカゲル、10% のジクロロメタン中メタノール ) によって精製して、5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( 1 - メチルアゼチジン - 3 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 30 mg、26% ) を白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz, MeOD ) [ppm] 7.91 - 7.87 ( m, 2H), 7.84 ( s, 1H), 7.77 ( d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H),

7.68 ( s, 1H), 7.16 ( dd,  $J$  = 2.3, 9.5 Hz, 1H), 6.95 ( dt,  $J$  = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.56 ( s, 2H), 4.27 - 4.22 ( m, 1H), 3.73 - 3.69 ( m, 2H), 3.55 - 3.51 ( m, 2H), 2.44 ( s, 3H); LC-MS:  $m/z$  371.9 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

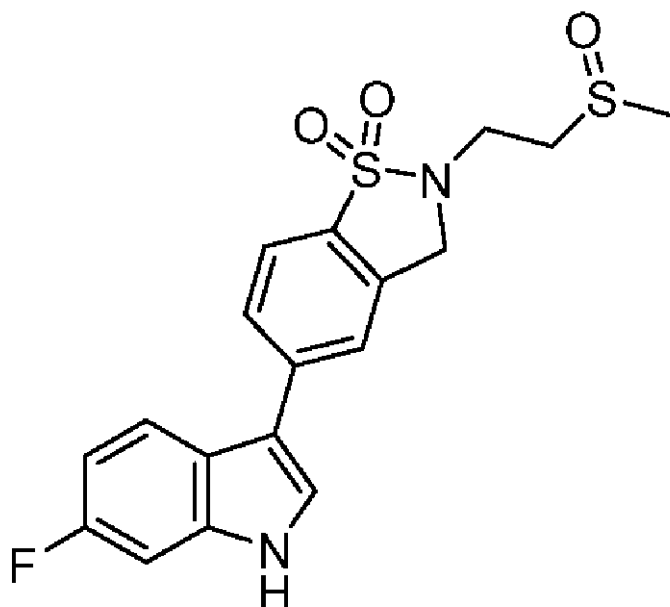
## 【 0 3 3 8 】

( 実施例 4 2 )

( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( 2 - ( メチルスルフィニル ) エチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

## 【 0 3 3 9 】

【 化 5 7 】



ステップ 1 : 5 - ブロモ - 2 - ( 2 - ( メチルチオ ) エチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

5 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 1 0 0 0 m g 、 4 . 0 3 m m o l ) 、 ( 2 - クロロエチル ) ( メチル ) スルファン ( 8 9 2 m g 、 8 . 0 6 m m o l ) 、 および  $K_2CO_3$  ( 1 1 1 0 m g 、 8 . 0 6 m m o l ) の D M F ( 1 0 m L ) 中の溶液を、 3 回真空排気および  $N_2$  再充填し、次いで 8 5 ° で 7 時間 30 攪拌した。反応液を水 ( 3 0 m L ) で希釈し、酢酸エチル ( 3 0 m L × 3 ) で抽出した。合わせた有機層を水 ( 3 0 m L × 2 ) およびブライン ( 3 0 m L × 3 ) で洗浄し、次いで無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、 0 ~ 5 0 % の酢酸エチル / 石油エーテル ) によって精製して、 5 - ブロモ - 2 - ( 2 - ( メチルチオ ) エチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 1 . 3 g 、 4 3 % ) を濃黄色の油状物として得た。 $^1H$  NMR ( 400 MHz, DMSO- $d_6$  ) [ ppm ] 7.90 ( d, J = 0.8 Hz, 1H ), 7.86 - 7.84 ( m, 1H ), 7.81 - 7.79 ( m, 1H ), 4.54 ( s, 2H ), 3.41 ( t, J = 8.0 Hz, 2H ), 2.79 ( t, J = 8.0 Hz, 2H ), 2.12 ( s, 3H ).

## 【 0 3 4 0 】

ステップ 2 : 5 - ブロモ - 2 - ( 2 - ( メチルスルフィニル ) エチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

5 - ブロモ - 2 - ( 2 - ( メチルチオ ) エチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 1 0 0 0 m g 、 3 . 1 0 3 m m o l ) の無水ジクロロメタン ( 5 0 m L ) 中の黄色の溶液に、 - 2 5 ° で、 m e t a - クロロペルオキシ安息香酸 ( m - C P B A ) ( 6 3 0 m g 、 3 . 1 0 m m o l ) を加えた。黄色の懸濁液を 3 0 分間攪拌し、次いで  $H_2O$  ( 2 5 m L × 3 ) で洗浄した。層を分離し、有機相を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、 0 ~ 5 % のメタノール / ジクロロメタン ) によって精製して、 5 - ブロモ - 2 - ( 2 - ( メチルスルフィニル ) エチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 50

- ジオキシド ( 6 5 2 m g、6 2 % ) を黄色の固体として得た。LC-MS: m/z 359.7 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### 【 0 3 4 1 】

ステップ 3 : t e r t - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( 2 - ( メチルスルフィニル ) エチル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

5 - プロモ - 2 - ( 2 - ( メチルスルフィニル ) エチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 8 5 7 m g、2 . 5 3 m m o l )、t e r t - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 1 1 0 0 m g、3 . 0 4 m m o l )、P d C l <sub>2</sub> ( d p p f ) C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 1 8 9 m g、0 . 0 2 5 m m o l )、および K <sub>3</sub> P O <sub>4</sub> ( 1 6 1 0 m g、7 . 6 0 m m o l ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 1 0 m L ) および水 ( 3 m L ) 中の黄色の混合物を、N <sub>2</sub> で 1 分間スパーミングした。反応液を 8 0 で 3 時間攪拌し、次いで酢酸エチル ( 2 5 m L × 3 ) で抽出した。合わせた有機層を水 ( 2 0 m L ) およびブライン ( 2 5 m L ) で洗浄し、次いで無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、0 ~ 5 % のメタノール / ジクロロメタン ) によって精製して、t e r t - ブチル - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( 2 - ( メチルスルフィニル ) エチル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 1 . 3 3 g、7 9 % ) を黒色の油状物として得た。LC-MS: m/z 493.0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【 0 3 4 2 】

ステップ 4 : ( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( 2 - ( メチルスルフィニル ) - エチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

t e r t - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( 2 - ( メチルスルフィニル ) エチル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 1 . 3 g、2 . 0 m m o l ) のジクロロメタン ( 1 6 m L ) 中の溶液に、0 でトリフルオロ酢酸 ( 8 m L ) を加えた。黒色の溶液を 2 6 で 1 6 時間攪拌し、次いで濃縮し、酢酸エチル ( 1 0 m L ) および N a H C O <sub>3</sub> ( 飽和 ) ( 2 0 m L ) で希釈した。層を分離し、水相を酢酸エチル ( 2 0 m L × 3 ) で逆抽出した。合わせた有機層を水 ( 2 0 m L ) およびブライン ( 2 0 m L ) で洗浄し、次いで無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、0 ~ 1 0 % のメタノール / ジクロロメタン ) によって精製して、ラセミの 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( 2 - ( メチルスルフィニル ) エチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 4 5 0 m g、5 7 % ) を黄色の固体として得た。LC-MS: m/z 392.9 (M+H)<sup>+</sup>, 414.8 (M+Na)<sup>+</sup>. ラセミ生成物を分取キラル S F C によって分離して、最初の溶出ピークとしての ( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( 2 - ( メチルスルフィニル ) エチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 6 8 m g、2 6 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ppm] 11.69 (br s, 1H), 7.98 - 7.87 (m, 5H), 7.27 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.62 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 3.07 - 3.04 (m, 1H), 2.65 (s, 3H); LC-MS: m/z 393.1 (M+H)<sup>+</sup>;

[ <sup>20</sup>D ] +18.5 ° ( c=1.515 mg/ml, DMSO ).

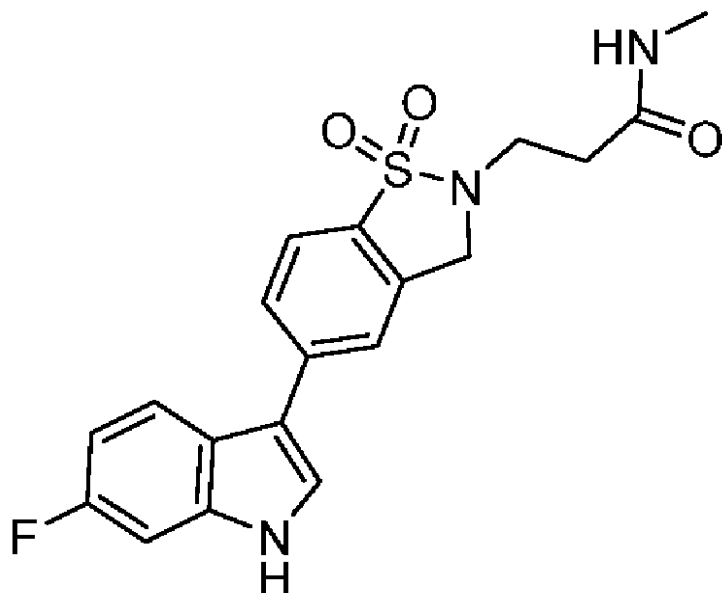
#### 【 0 3 4 3 】

( 実施例 4 3 )

3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルプロパンアミド

#### 【 0 3 4 4 】

## 【化 5 8】



ステップ1：エチル3-(5-ブromo-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)プロパノエート

5-ブromo-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド(800mg、1.9mmol)のDMF(20mL)中の溶液に、エチル3-ブromoプロパノエート(420mg、2.32mmol)および $K_2CO_3$ (535mg、3.87mmol)を加え、次いで、混合物を $N_2$ で1分間スパーキングし、80℃で16時間撹拌した。粗反応液を酢酸エチル(20mL)および水(20mL)で希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチル(30mL×2)で逆抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL×2)で洗浄し、次いで $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、2~20%の酢酸エチル/石油エーテル)によって精製して、エチル3-(5-ブromo-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)プロパノエート(530mg、79%)を灰色の固体として得た。

## 【0345】

ステップ2：tert-ブチル 3-(2-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート

エチル3-(5-ブromo-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)プロパノエート(530mg、1.52mmol)、tert-ブチル 6-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(605mg、1.67mmol)、および $K_3PO_4$ (646mg、3.04mmol)のジオキサン/ $H_2O$ (12mL/4mL)中の黄色の溶液に、 $N_2$ 下にて25℃で、 $Pd(dppf)Cl_2$ (111mg、0.152mmol)を加えた。反応液を90℃に加熱し、14時間撹拌し、次いで酢酸エチル(40mL)で希釈した。層を分離し、有機相を $H_2O$ (10mL)およびブライン(15mL×2)で洗浄した。有機層を無水 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、10~60%の酢酸エチル/石油エーテル)によって精製して、tert-ブチル 3-(2-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート(220mg、29%)を黄色のゴム質として、およびエチル3-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)プロパノエート(360mg、収率60%)を黄色のゴム質として得た。

## 【0346】

ステップ 3 : 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルプロパンアミド  
tert - ブチル 3 - ( 2 - ( 3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル ) - 1 , 1 - ジオ  
キシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1  
H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 220 mg、0.438 mmol ) の MeNH  
<sub>2</sub> / EtOH ( 30 % w / w、10 mL ) 中の黄色の溶液を、封管において 100 °C で 1  
4 時間撹拌した。反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、20 ~ 10  
0 % の酢酸エチル / 石油エーテル ) に続いて分取 HPLC によって精製して、3 - ( 5 -  
( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] - イ  
ソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルプロパンアミド ( 58 mg、34 % ) を  
白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ppm] 11.68 (br s, 1H), 8.01  
- 7.81 (m, 6H), 7.26 (dd, J = 2.5, 9.8  
Hz, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.45 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.60 (d,  
J = 4.5 Hz, 3H), 2.56 - 2.51 (m, 2H); LC-MS: m/z 410.0 (M+Na)<sup>+</sup>.

10

【 0 3 4 7 】

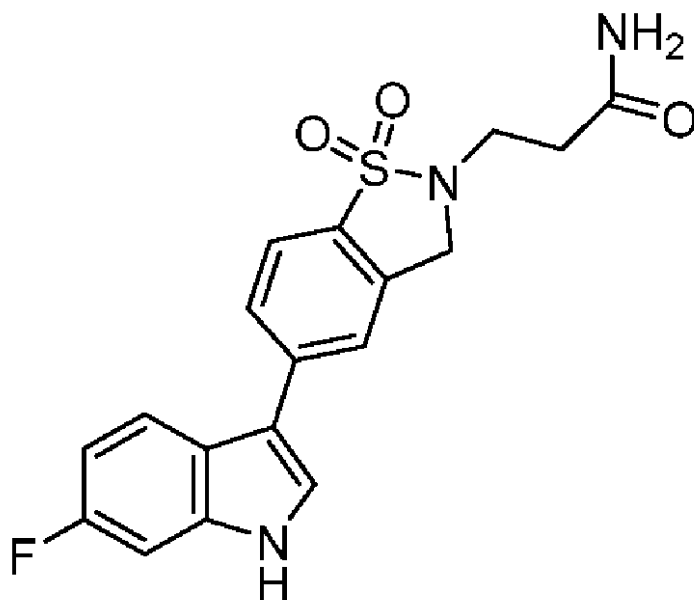
( 実施例 4 4 )

3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ  
[ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) プロパンアミド

【 0 3 4 8 】

【 化 5 9 】

20



30

実施例 4 3 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、3 - ( 5 - ブロモ - 1 , 1 -  
ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) プロパンアミドを使用して  
、表題化合物が灰色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ppm] 11.68  
(br s, 1H), 8.06 - 7.77 (m, 5H), 7.48 (br s, 1H), 7.26  
(d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.10 - 6.88 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.44 (t, J = 6.8 Hz,  
2H), 2.58 - 2.52 (m, 2H); LC-MS: m/z、396.0 (M+Na)<sup>+</sup>.

40

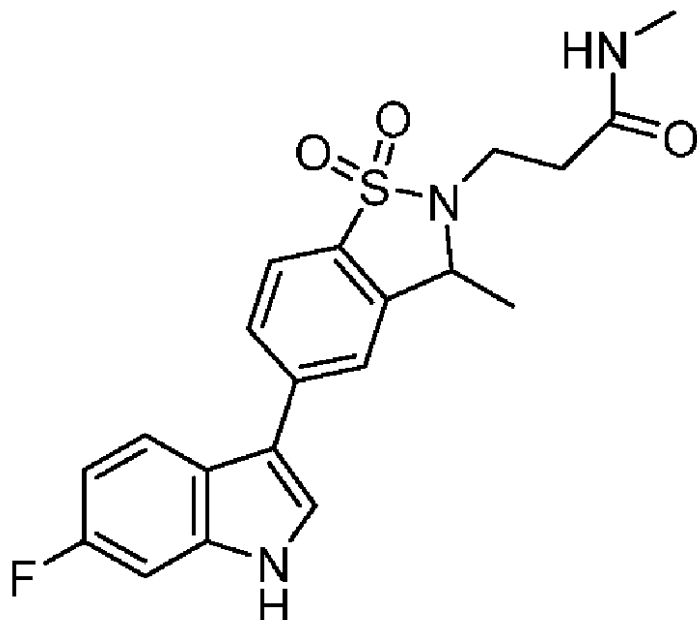
【 0 3 4 9 】

( 実施例 4 5 )

( + ) - 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 ,  
1 - ジオキシドベンゾ [ d ] - イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルプロパ  
ンアミド

【 0 3 5 0 】

## 【化 6 0】



10

ステップ1：エチル 3 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ]  
イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) プロパノエート :

20

5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジ  
オキシド ( 1 . 5 g 、 5 . 7 m m o l ) 、 エチル 3 - ブロモプロパノエート ( 1 . 2 4 g  
、 6 . 8 7 m m o l ) 、 および  $K_2CO_3$  ( 1 . 5 8 g 、 1 1 . 4 m m o l ) の DMF ( 1 5 m L )  
中の黄色の混合物を、 $N_2$  で 1 分間スパーキングし、80 で 1 6 時間撹拌し  
た。反応混合物を酢酸エチル ( 5 0 m L ) および水 ( 1 0 m L ) で希釈した。層を分離し  
、水層を酢酸エチル ( 2 0 m L  $\times$  2 ) で逆抽出した。合わせた有機層をブライン ( 1 0 m  
L ) で洗浄し、次いで  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロ  
マトグラフィー ( シリカゲル、5 ~ 5 0 % の酢酸エチル / 石油エーテル ) によって精製し  
て、エチル 3 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾ  
ール - 2 ( 3 H ) - イル ) プロパノエート ( 1 . 6 g 、 7 7 % ) を黒色の固体として得た

30

## 【 0 3 5 1 】

ステップ2：tert - ブチル 3 - ( 4 - ( 2 - ( 3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール  
- 5 - イル ) フェニル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

エチル 3 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] - イソチアゾ  
ール - 2 ( 3 H ) - イル ) プロパノエート ( 8 0 0 m g 、 2 . 2 1 m m o l ) 、 tert  
- ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサ  
ボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 8 0 1 m g 、 2 . 2  
1 m m o l ) 、 および  $K_3PO_4$  ( 9 3 8 m g 、 4 . 4 2 m m o l ) のジオキサン /  $H_2$   
O ( 1 2 m L / 4 m L ) 中の黄色の溶液に、 $N_2$  下にて 2 8 で、 $Pd(dppf)Cl_2$   
( 1 6 2 1 m g 、 0 . 2 2 1 m m o l ) を加えた。得られる赤色の懸濁液を 8 0 で 1  
6 時間撹拌し、次いで水 ( 8 m L ) で希釈し、酢酸エチル ( 1 5 m L  $\times$  3 ) で抽出した。  
合わせた有機層を無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料をカラムクロ  
マトグラフィー ( シリカゲル、5 ~ 3 0 % の酢酸エチル / 石油エーテル ) によって精製し  
て、tert - ブチル 3 - ( 4 - ( 2 - ( 3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル ) - 3 -  
メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル )  
フェニル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 5 0 0 m g 、  
3 8 % ) を黄色のゴム質として得た。

40

## 【 0 3 5 2 】

50

ステップ 3 : ( + ) - 3 - ( 5 - ( 4 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) フェニル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルプロパンアミド

tert - ブチル 3 - ( 4 - ( 2 - ( 3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 500 mg、0 . 84 mmol ) の MeNH<sub>2</sub> / EtOH ( 30 % w / w、40 mL ) 中の黄色の溶液を、封管において 50 で 3 時間撹拌した。粗反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1 ~ 3 / 1 ) によって精製して、ラセミの 3 - ( 5 - ( 4 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) フェニル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルプロパンアミド ( 300 mg、58 % ) を赤色のゴム質として得た。ラセミ材料を分取キラル SFC によって分離して、最初の溶出ピークとしての ( + ) - 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルプロパンアミド ( 90 mg、27 % ) を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) [ ppm ] 8.63 ( br s, 1H ), 7.86 - 7.71 ( m, 3H ), 7.57 ( s, 1H ), 7.42 ( d, J = 2.3 Hz, 1H ), 7.16 ( dd, J = 2.3, 9.3 Hz, 1H ), 7.01 ( dt, J = 2.3, 9.2 Hz, 1H ), 6.07 ( br s, 1H ), 4.50 ( q, J = 6.1 Hz, 1H ), 3.80 - 3.61 ( m, 2H ), 2.84 - 2.61 ( m, 5H ), 1.59 ( d, J = 6.5 Hz, 3H ); LC-MS: m/z 401.9 ( M+H )<sup>+</sup>; [ <sup>20</sup>D ] +6.7 ° ( c=0.0015 g/mL, メタノール ).

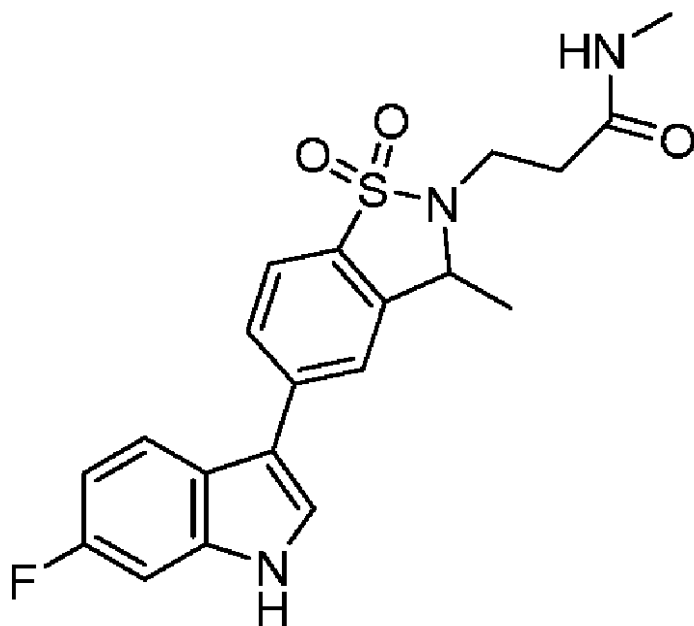
【 0 3 5 3 】

( 実施例 4 6 )

( - ) - 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルプロパンアミド

【 0 3 5 4 】

【 化 6 1 】



表題化合物は、実施例 4 5 について記載したキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして淡黄色の固体として単離された ( 100 mg、30 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> )

[ ppm ] 8.61 ( br s, 1H ), 7.89 - 7.70 ( m, 3H ), 7.57 ( s, 1H ), 7.42 ( d, J = 2.5 Hz, 1H ), 7.16 ( dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H ), 7.01 ( dt, J = 2.4, 9.1 Hz, 1H ), 6.07 ( d, J = 4.3 Hz, 1H ), 4.50 ( d, J = 6.5 Hz, 1H ), 3.84 - 3.59 ( m, 2H ),

2.91 - 2.59 (m, 5H), 1.59 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC-MS: m/z 401.9 (M+H)<sup>+</sup>;  
 $[\alpha]_D^{20}$  -10.9° (c=0.0011 g/mL, メタノール).

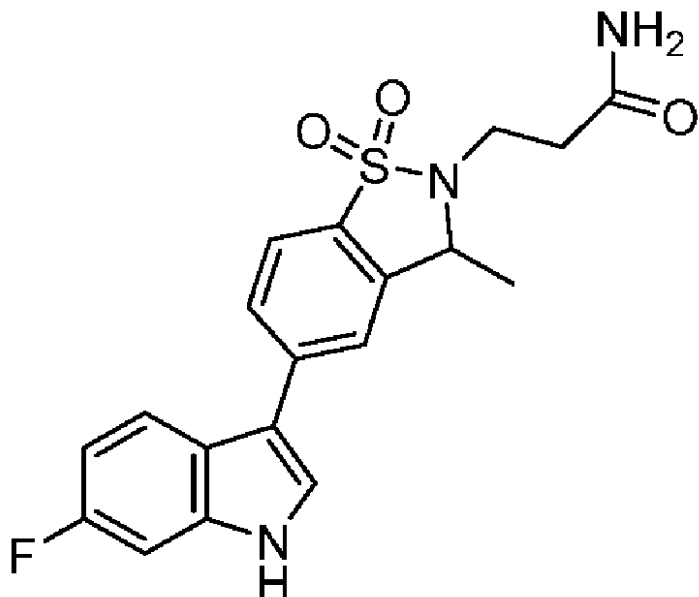
【0355】

(実施例47)

(+)-3-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)プロパンアミド

【0356】

【化62】



ステップ1: 1-tert-ブチル 2-メチル 4-((4-ブロモフェニル)スルホニル)ピペラジン-1,2-ジカルボキシレート

ピペラジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 2-メチルエステル (977 mg, 4.0 mmol) の DCM (20 mL) 中の撹拌した 0 の溶液に、4-ブロモ-ベンゼンスルホニルクロリド (1.02 mg, 4.0 mmol) を加えた。次いで、TEA (404 mg, 4.0 mmol) を滴下し、混合物を室温で1時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 20/1 ~ 5/1) によって精製して、1.66 g (90%) の表題化合物を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm] 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.89-4.60

(m, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 4.04-3.82 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76-3.61 (m, 1H), 3.35-3.11 (m, 1H), 2.51 (dd, J = 11.6, 4.0 Hz, 1H), 2.33 (td, J = 11.6, 4.0 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H).

【0357】

ステップ2: tert-ブチル 4-((4-ブロモフェニル)スルホニル)-2-(ヒドロキシメチル)-ピペラジン-1-カルボキシレート

4-(4-ブロモ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 2-メチルエステル (1.66 g, 3.59 mmol) の無水 THF (20 mL) 中の撹拌した 0 の溶液に、LiAlH<sub>4</sub> (137 mg, 3.59 mmol) を加えた。混合物を室温で1時間撹拌した後、これを EtOAc (100 mL) および水 (0.5 mL) で希釈した。有機混合物を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 5/1 ~ 3/1) によって精製して、910 mg (58%) の表題化合物を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm] 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.28-4.20

(m, 1H), 4.04-3.93 (m, 1H), 3.91-3.71 (m, 3H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.19-3.09 (m,



1H), 2.44-2.27 (m, 2H), 1.99 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H).

【0358】

ステップ3: tert-ブチル 3-(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(ヒドロキシメチル)-ピペラジン-1-イル)スルホニル)フェニル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート

4-(4-ブromo-ベンゼンスルホニル)-2-ヒドロキシメチル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (120 mg、0.277 mmol)、6-フルオロ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (中間体1、100 mg、0.277 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (114 mg、0.831 mmol)、および Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (20 mg、0.028 mmol) のジオキサン/水 (10 mL / 2 mL) 中の混合物を、N<sub>2</sub> 下にて 90 ° で 4 時間撹拌した。混合物を冷却し、EtOAc (60 mL) で希釈した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 5 / 1 ~ 3 / 1) によって精製して、120 mg (74 %) の表題化合物を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm] 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.81-7.74 (m, 3H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.08 (td, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.95-3.79 (m, 2H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.17 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.49 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 2.41 (td, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 2.02 (brs, 1H), 1.70 (s, 9H), 1.42 (s, 9H).

【0359】

ステップ4: (4-(4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)フェニル)スルホニル)ピペラジン-2-イル)メタノール

3-[4-(4-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシメチル-ピペラジン-1-スルホニル)-フェニル]-6-フルオロ-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (120 mg、0.204 mmol) の無水 DCM (5 mL) 中の撹拌した溶液に、0 ° で TFA (3 mL) を滴下した。混合物を室温で 3 時間撹拌した後、EtOAc (60 mL) および TEA (5 mL) を加えた。混合物を水 (20 mL) およびブライン (20 mL x 2) で洗浄した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取 HPLC (添加剤としての NH<sub>3</sub> H<sub>2</sub>O) によって精製して、36 mg (46 %) の表題化合物を白色の固体として得た。C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S+H<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup> についての LC-MS: 計算値: 390.1; 実測値: 390.1.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm]

11.67 (brs, 1H), 7.99-7.91 (m, 4H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.45 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.27-3.16 (m, 1H), 2.91 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.89 (t, J = 10.8 Hz, 1H).

【0360】

ステップ5: tert-ブチル 3-(4-(2-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-3-メチル-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)フェニル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート

上記ステップ1~4に記載の一般法に従いながら、1-tert-ブチル 3-メチルピペラジン-1, 3-ジカルボキシレートから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S-H<sup>-</sup>[M-H]<sup>-</sup> についての LC-MS: 計算値: 388.1; 実測値: 388.1.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm]

11.66 (br s, 1H), 7.95-7.91 (m, 4H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.76 (br s, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 3.37-3.29 (m, 2H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.71-2.68 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 2H).

## 【 0 3 6 1 】

ステップ 6 : *tert* - ブチル 3 - ( 4 - ( 2 - ( 3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( ステップ 5、500 mg、1.2 mmol ) の  $\text{NH}_3 / \text{EtOH}$  ( 30 % w / w、30 mL ) 中の黄色の溶液を、封管において 80 で 14 時間攪拌した。反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (  $\text{SiO}_2$ 、石油エーテル / 酢酸エチル = 2 / 1 ~ 1 / 4 ) によって精製して、ラセミの 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) プロパンアミド ( 170 mg、52 % ) を赤色の固体として得た。ラセミ材料を分取キラル SFC によって分離して、最初の溶出ピークとしての ( + ) - 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) プロパンアミド ( 90 mg、27 % ) を淡黄色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ) [ ppm ] 11.70 ( br s, 1H ), 8.11 - 7.80 ( m, 5H ), 7.48 ( br s, 1H ), 7.31 - 7.24 ( m, 1H ), 7.02 ( d,  $J = 2.0$  Hz, 1H ), 6.95 ( br s, 1H ), 4.67 ( d,  $J = 6.5$  Hz, 1H ), 3.60 - 3.43 ( m, 2H ), 2.64 - 2.53 ( m, 2H ), 1.56 ( d,  $J = 6.5$  Hz, 3H ); LC-MS:  $m/z$  409.9 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ; [  $\alpha$  ] $^{20}_{\text{D}}$  +2.0 (  $c=0.002$  g/mL,  $\text{DMSO}$  ).

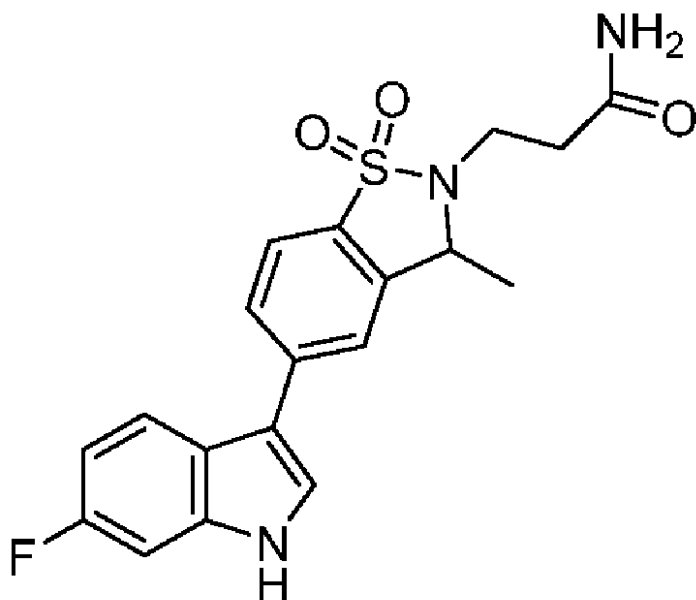
## 【 0 3 6 2 】

( 実施例 48 )

( - ) - 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) プロパンアミド

## 【 0 3 6 3 】

## 【 化 6 3 】



表題化合物は、実施例 47 について記載したキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして淡黄色の固体として得られた ( 80 mg、24 % ) 。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ) [ ppm ] 11.70 ( br s, 1H ), 7.98 - 7.82 ( m, 5H ), 7.48 ( br s, 1H ), 7.28 ( dd,  $J = 2.4, 9.9$  Hz, 1H ), 7.02 ( dt,  $J = 2.4, 9.2$  Hz, 1H ), 6.95 ( br s, 1H ), 4.67 ( q,  $J = 6.7$  Hz, 1H ), 3.57 - 3.46 ( m, 2H ), 2.64 - 2.54 ( m, 2H ), 1.56 ( d,  $J = 6.3$  Hz, 3H ); LC-MS:  $m/z$  409.9 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ; [  $\alpha$  ] $^{20}_{\text{D}}$  -2.14 (  $c=0.0014$  g/mL,  $\text{DMSO}$  ).

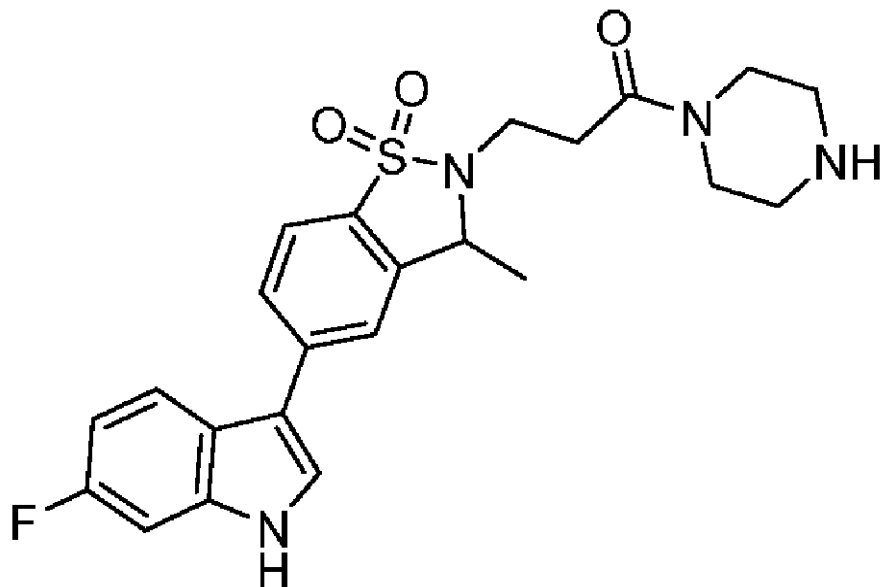
## 【 0 3 6 4 】

(実施例 49)

(+) - 3 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - ベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル) - 1 - (ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン

【 0 3 6 5 】

【 化 6 4 】



10

20

ステップ 1 : 3 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル) プロパン酸

*tert* - ブチル 3 - (2 - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 2 1 0 m g 、 0 . 3 5 4 m m o l ) の T H F ( 5 m L ) および  $H_2O$  ( 5 m L ) 中の黄色の溶液に、  $LiOH \cdot H_2O$  ( 4 7 m g 、 1 . 1 m m o l ) を加えた。反応液を 28 °C で 18 時間攪拌し、次いで濃縮し、 $H_2O$  ( 5 m L ) で希釈した。得られる溶液を 1 N  $HCl$  で pH 6 に調整し、次いで酢酸エチル中 5 % メタノール ( 1 0 m L  $\times$  3 ) で抽出した。合わせた有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗 3 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル) プロパン酸 ( 2 0 2 m g 、 > 1 0 0 % ) を黄色のゴム質として得、これを次のステップにそのまま使用した。

30

【 0 3 6 6 】

ステップ 2 : *tert* - ブチル 4 - (3 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル) プロパノイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

3 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル) プロパン酸 ( 2 0 0 m g 、 0 . 3 5 4 m m o l ) 、 *tert* - ブチル ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 1 3 2 m g 、 0 . 7 0 8 m m o l ) 、 および D I P E A ( 0 . 1 2 3 m L 、 0 . 7 0 8 m m o l ) の乾燥 DMF ( 5 m L ) 中の黄色の懸濁液を、 28 °C で 10 分間攪拌し、次いで H A T U ( 2 0 2 m g 、 0 . 5 3 1 m m o l ) を加えた。反応液を 28 °C で 6 時間攪拌し、濃縮し、次いで  $H_2O$  ( 1 0 m L ) で希釈し、酢酸エチル ( 1 0 m L  $\times$  3 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 5 m L ) で洗浄し、次いで無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、 1 0 ~ 6 0 % の酢酸エチル / 石油エーテル ) によって精製して、 1 1 0 m g をラセミ混合物として得た。ラセミ生成物をキラル S F C によって精製して、 ( + ) *tert* - ブチル 4 - (3 - (5 - (6

40

50

-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)プロパノイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(合計46mg、17%)を黄色の油状物として、および(-)tert-ブチル4-(3-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)プロパノイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(31mg、収率17%)を黄色の油状物として得た。

【0367】

ステップ3: (+)-3-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-1-(ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン

10

(+)-tert-ブチル4-(3-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)プロパノイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(46mg、0.08mmol)のジクロロメタン(5mL)中の溶液に、HCl(g)/酢酸エチル(4N)(5mL)を加えた。反応液を28で5時間撹拌し、次いで濃縮して固体を得、これを酢酸エチル(10mL)で洗浄した。固体を乾燥させて、(+)-3-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-1-(ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン(42mg、100%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.75 (br s, 1H), 9.25 (br s, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 4H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 2.4, 9.9 Hz, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 1H), 4.76 - 4.68 (m, 1H), 3.69 (br s, 4H), 3.59 - 3.49 (m, 2H), 3.13 - 3.02 (m, 4H), 2.90 - 2.76 (m, 2H), 1.55 (d, J = 6.3 Hz, 3H); LCMS: m/z 479.0 (M+Na)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +2.67° (c=1.5

20

mg/mL, メタノール).

【0368】

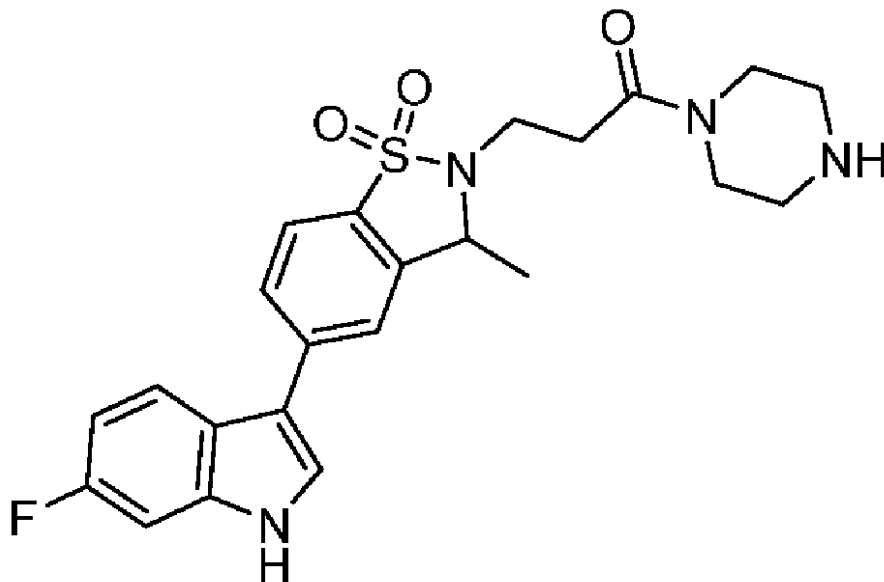
(実施例50)

(-)-3-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-1-(ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン

30

【0369】

【化65】



40

(-)-tert-ブチル4-(3-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-

50

イル)プロパノイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(45 mg、0.08 mmol)のジクロロメタン(5 mL)中の溶液に、HCl(g)/酢酸エチル(4 N)(5 mL)を加えた。反応液を28 で5時間攪拌し、次いで濃縮して固体を得、これを酢酸エチル(10 mL)で洗浄した。固体を乾燥させて、(-)-3-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-1-(ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン(40 mg、100%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.76 (br s, 1H), 9.30 (br s, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 4H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 2.4, 9.9 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.72 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.70 (br s, 4H), 3.62 - 3.49 (m, 2H), 3.16 - 3.00 (m, 4H), 2.93 - 2.73 (m, 2H), 1.56 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC-MS: m/z 479.1 (M+Na)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -2.67° (c=1.3 mg/ml, メタノール).

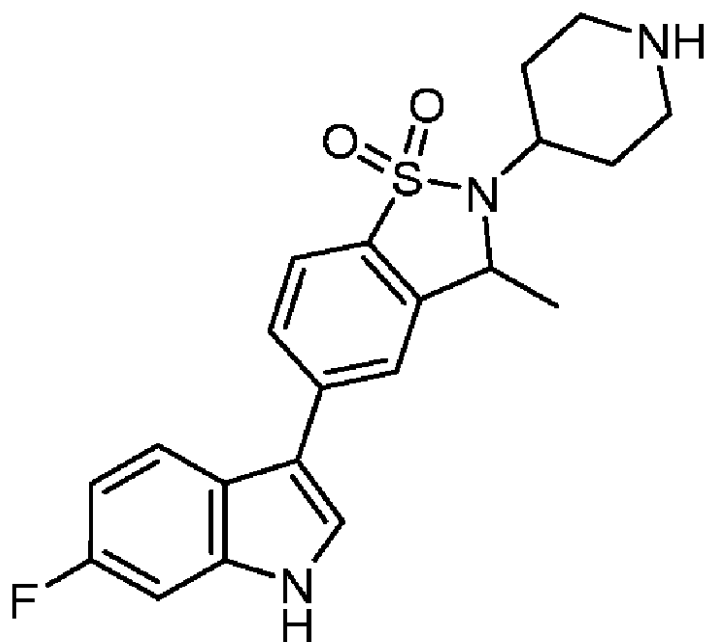
【0370】

(実施例51)

(-)-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド

【0371】

【化66】



ステップ1: tert-ブチル 4-(5-ブromo-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

5-ブromo-3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド(400 mg、1.53 mmol)、tert-ブチル 4-(メチルスルホニル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(853 mg、3.05 mmol)、およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(211 mg、1.53 mmol)のDMF(5 mL)中の褐色の懸濁液を、80 で18時間攪拌した。反応液を周囲温度に冷却し、次いで水(100 mL)中に注ぎ、酢酸エチル(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(2×10 mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、0~20%の酢酸エチル/石油エーテル)によって精製して、tert-ブチル 4-(5-ブromo-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(250 mg、37%)を淡黄色の固体として得た。

## 【 0 3 7 2 】

ステップ2: tert - ブチル 4 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド  
ベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート  
tert - ブチル 4 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ]  
- イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 2 0 0 m g  
、 0 . 4 4 9 m m o l ) および tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5  
- テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 1 -  
カルボキシレート ( 2 1 1 m g 、 0 . 5 8 4 m m o l ) のジオキサン ( 5 m L ) 中の溶液  
に、 $K_3PO_4$  水溶液 ( 水中 2 M 、 1 9 1 m g 、 0 . 8 9 8 m m o l ) および  $Pd(dppf)_2Cl_2$  ( 3 3 m g 、 0 . 0 4 5 m m o l ) を加えた。反応溶液を  $N_2$  で 2 分間ス  
パーキングし、密閉し、8 0 で 3 時間攪拌した。粗反応液を周囲温度に冷却し、濃縮し  
、次いでカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、0 ~ 2 0 % の酢酸エチル / 石油エーテ  
ル ) によって精製して、tert - ブチル 3 - ( 2 - ( 1 - ( tert - ブトキシカル  
ボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロ  
ベンゾ [ d ] ソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボ  
キシレート ( 2 1 0 m g 、 8 2 % ) を淡黄色のゴム質として得た。LCMS ( M + Na , 622 ) .

10

## 【 0 3 7 3 】

ステップ3: ( - ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチ  
ル - 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1  
、1 - ジオキシド

20

ラセミの tert - ブチル 3 - ( 2 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリ  
ジン - 4 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] ソ  
チアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボン酸 ( 1 5 0 m  
g 、 0 . 2 5 m m o l ) をキラル SFC によって分離して、2 つのピークを得た。第 1 のピー  
ク ( 6 5 m g 、 0 . 1 1 m m o l ) をジクロロメタン ( 5 m L ) および HCl / 酢酸エ  
チル ( 4 M 、 1 0 m L ) に溶解させ、次いで、周囲温度で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮  
し、分取 HPLC によって精製して、( - ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール -  
3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ]  
イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 1 0 m g 、 2 1 % ) を得た。 $^1H$  NMR ( 400 MHz,  
DMSO- $d_6$  ) [ ppm ] 11.66 - 11.87 ( m , 1 H ) , 8.63 - 9.08 ( m , 1 H ) , 7.88 - 8.02 ( m ,  
4 H ) , 7.75 - 7.86 ( m , 1 H ) , 7.29 ( dd , J = 9.79 , 2.26 Hz , 1 H ) , 6.98 - 7.07 ( m ,  
1 H ) , 4.90 ( q , J = 6.53 Hz , 1 H ) , 3.91 ( t , J = 11.17 Hz , 1 H ) , 3.29 ( br s , 2  
H ) , 3.05 ( br s , 2 H ) , 2.06 - 2.33 ( m , 4 H ) , 1.61 ( d , J = 6.53 Hz , 3 H ) ; LC-MS:  
m/z 399.9 ( M + 1 )  $^+$  ; [  $^{20}_D$  ]  
-8.79 ° ( c = 1.1 mg/ml , DMSO ) .

30

## 【 0 3 7 4 】

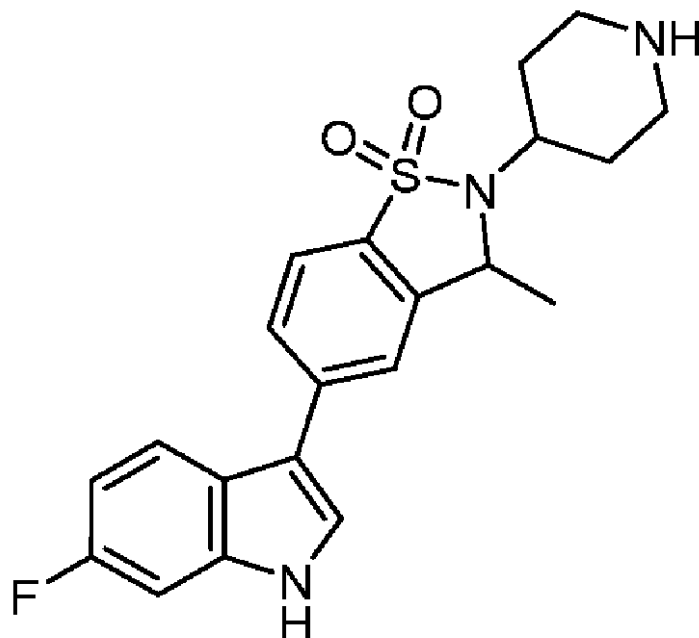
( 実施例 5 2 )

( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( ピペ  
リジン - 4 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシ  
ド

40

## 【 0 3 7 5 】

【化 6 7】



10

実施例 5 1 に記載のキラル分離からの 2 番目のピーク ( 7 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l ) をジクロロメタン ( 5 m L ) に溶解させ、次いで 0 ° に冷却し、H C l / 酢酸エチル ( 1 0 m L 、 4 M ) を滴下した。反応液を周囲温度で 4 時間攪拌し、濃縮し、分取 H P L C によって精製して、( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 1 0 m g 、 2 4 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) [ppm] 11.79 (br s, 1 H), 8.79 - 9.21 (m, 1 H), 7.87 - 7.98 (m, 4 H), 7.78 - 7.86 (m, 1 H), 7.29 (dd, *J* = 9.79, 2.26 Hz, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 4.90 (q, *J* = 6.53 Hz, 1 H), 3.91 (t, *J* = 11.17 Hz, 1 H), 3.33 (br s, 2 H), 3.05 (br s, 2 H), 2.00 - 2.40 (m, 4 H), 1.62 (d, *J* = 6.53 Hz, 3 H); LC-MS: *m/z* 399.9 (*M*+1)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +8.1° (*c*=0.9 mg/ml, DMSO).

30

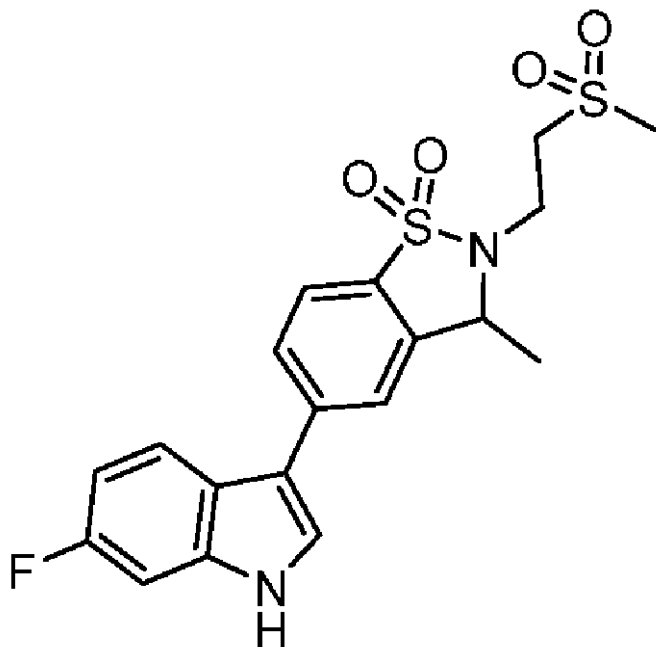
【 0 3 7 6】

( 実施例 5 3 )

( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

【 0 3 7 7】

## 【化 6 8】



10

ステップ 1 : 5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - ( 2 - ( メチルチオ ) エチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

20

5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 4 0 0 m g 、 1 . 5 3 m m o l ) 、 ( 2 - クロロエチル ) ( メチル ) スルファン ( 1 6 9 m g 、 1 . 5 3 4 m m o l ) 、 および  $K_2CO_3$  ( 4 2 2 m g 、 3 . 0 5 m m o l ) の DMF ( 5 m L ) 中の赤色の溶液を、3 回真空排気および  $N_2$  再充填し、次いで 8 5 で 1 4 時間撹拌した。反応液を酢酸エチル ( 5 0 m L ) で希釈し、 $H_2O$  ( 1 0 m L  $\times$  3 ) で洗浄した。有機相を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗 5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - ( 2 - ( メチルチオ ) エチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 5 1 3 m g 、 1 0 0 % ) を赤色のゴム質として得た。

30

## 【 0 3 7 8 】

ステップ 2 : 5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - ( 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - ( 2 - ( メチルチオ ) エチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 5 1 3 m g 、 1 . 5 3 m m o l ) および Oxone ( 9 3 8 m g 、 1 . 5 3 m m o l ) の THF /  $H_2O$  ( 1 0 m L / 2 ) 中の赤色の溶液を、2 5 で 1 時間撹拌した。反応液を酢酸エチル ( 5 0 m L ) で希釈し、 $H_2O$  ( 1 0 m L  $\times$  3 ) で洗浄した。合わせた有機抽出物を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (  $SiO_2$  、 / 酢酸エチル / 石油エーテル = 1 / 5 ~ 1 / 1 ) によって精製して、5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - ( 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 4 0 0 m g 、 7 1 % ) を赤色の固体として得た。

40

## 【 0 3 7 9 】

ステップ 3 : tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 3 - メチル - 2 - ( 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - ( 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 3 9 4 m g 、 1 . 0 9 m m o l ) 、 tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 4 0 0 m

50



g、1.09 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (80 mg、0.11 mmol)、および $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (710 mg、2.18 mmol) のジオキサン (8 mL) および $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL) 中の黄色の溶液を、 $\text{N}_2$  雰囲気下にて85 で14時間撹拌した。得られる黒色の溶液を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、ブライン (20 mL) で洗浄した。有機相を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗tert-ブチル 6-フルオロ-3-(3-メチル-2-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレートを得た。

#### 【0380】

ステップ4: (+)-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-2-(2-(メチルスルホニル)エチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド

10

粗tert-ブチル 6-フルオロ-3-(3-メチル-2-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート (570 mg、1.09 mmol) のトリフルオロ酢酸/ジクロロメタン (5 mL / 5 mL) 中の赤色の溶液を、 $\text{N}_2$  雰囲気下にて20 で2時間撹拌した。得られる黄色の懸濁液を濃縮し、 $\text{NaHCO}_3$  (飽和) (10 mL) で中和し、次いでジクロロメタン (20 mL  $\times$  3) で抽出した。合わせた有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、石油エーテル/酢酸エチル = 1 / 1 ~ 1 / 4) によって精製して、ラセミ生成物 (150 mg) を赤色の固体として得た。ラセミ混合物を分取キラルSFCによって分離して、最初の溶出ピークとしての(+)-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-2-(2-(メチルスルホニル)エチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド (65 mg、14%) を淡黄色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) [ppm] 11.72 (br s, 1H), 8.11 - 7.75 (m, 5H), 7.28 (dd,  $J = 2.3, 9.8$

20

Hz, 1H), 7.03 (dt,  $J = 2.5, 9.3$  Hz, 1H), 4.80 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.85 - 3.52 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 1.60 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H); LC-MS:  $m/z$  444.8 ( $\text{M}+\text{Na}$ )+;  $[\alpha]_D^{20} +0.67^\circ$  ( $c=0.0035$  g/mL,  $\text{DMSO}$ ).

#### 【0381】

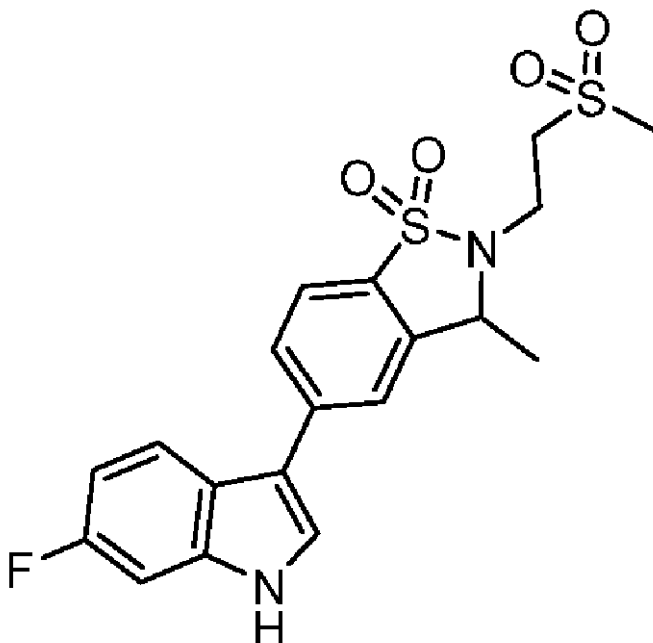
30

(実施例54)

(-)-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-2-(2-(メチルスルホニル)エチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド

#### 【0382】

【化 6 9】



10

表題化合物は、実施例 5 3 に記載したキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして淡黄色の固体として単離された (30 mg、7%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 1.72 (br s, 1H), 8.09 - 7.83 (m, 5H), 7.28 (dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.03 (dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.80 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.84 - 3.50 (m, 4H), 3.16 - 3.05 (m, 3H), 1.60 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC-MS: m/z 444.8 (M+Na)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -1.62° (c=0.0036 g/mL, DMSO).

20

【0383】

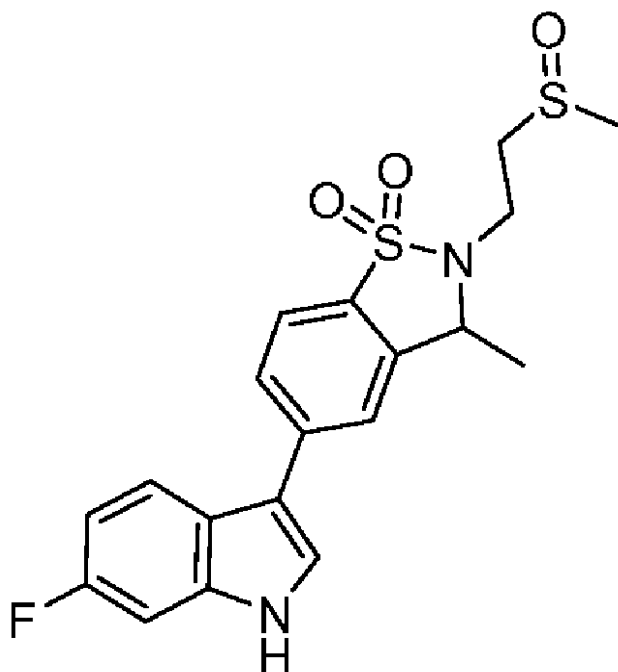
(実施例 5 5)

(+)-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-2-(2-(メチルスルフィニル)エチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド

30

【0384】

## 【化 70】



10

ステップ 1 : 5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - ( 2 - ( メチルスルフィニル ) エチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

20

5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - ( 2 - ( メチルチオ ) エチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 1 . 0 5 g 、 3 . 1 2 m m o l ) の無水ジクロロメタン ( 5 0 m L ) 中の黄色の溶液に、 - 2 5 で、m - C P B A ( 6 3 4 m g 、 3 . 1 2 m m o l ) を加えた。黄色の懸濁液を - 2 5 で 1 時間攪拌し、次いで  $H_2O$  ( 1 0 m L  $\times$  2 ) で洗浄した。層を分離し、有機相を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料をカラムクロマトグラフィー (  $SiO_2$  、石油エーテル / 酢酸エチル = 6 / 1 ~ 3 / 1 ) によって精製して、5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - ( 2 - ( メチルスルフィニル ) エチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 1 . 0 g 、 9 1 % ) を黄色のゴム質として得た。

30

## 【 0 3 8 5 】

ステップ 2 : tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 3 - メチル - 2 - ( 2 - ( メチルスルフィニル ) エチル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 5 1 3 m g 、 1 . 4 2 m m o l ) 、 5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - ( 2 - ( メチルスルフィニル ) エチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 5 0 0 m g 、 1 . 4 2 m m o l ) 、  $PdCl_2(dppf)$  ( 1 0 4 m g 、 0 . 1 4 2 m m o l ) 、および  $Cs_2CO_3$  ( 9 2 5 m g 、 2 . 8 4 m m o l ) のジオキサン ( 8 m L ) および  $H_2O$  ( 2 m L ) 中の黄色の溶液を、 $N_2$  雰囲気下にて 8 5 で 1 4 時間攪拌した。得られる黒色の溶液を酢酸エチル ( 5 0 m L ) で希釈し、ブライン ( 2 0 m L ) で洗浄した。有機層を無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗 tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 3 - メチル - 2 - ( 2 - ( メチルスルフィニル ) エチル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレートを赤色のゴム質として得、これを精製せずに次のステップで使用した。

40

## 【 0 3 8 6 】

ステップ 3 : ( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( 2 - ( メチルスルフィニル ) エチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチ

50

アゾール 1, 1 - ジオキシド

tert - ブチル 3 - ( 4 - ( N - ( 3 - アミノ - 3 - オキソプロピル ) スルファモイル ) - 3 - イソブチルフェニル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 719 mg、1.42 mmol ) のトリフルオロ酢酸 / ジクロロメタン ( 5 mL / 5 mL ) 中の赤色の溶液を、N<sub>2</sub> 雰囲気下にて 20 で 1 時間撹拌した。黄色の懸濁液を濃縮し、NaHCO<sub>3</sub> ( 飽和 ) ( 10 mL ) で中和し、酢酸エチル ( 20 mL × 3 ) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 1 ~ 酢酸エチル / メタノール = 10 / 1 ) に続いて分取 HPLC によって精製して、ラセミの 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( 2 - ( メチルスルフィニル ) エチル ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシドを赤色の固体として得た。ジアステレオ異性体の混合物を分取キラル SFC によって分離して、最初の溶出ピークとしての ( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( 2 - ( メチルスルフィニル ) エチル ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド ( 40 mg、24 % ) を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) [ppm] 8.63 (br s, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 2.3, 9.2 Hz, 1H), 4.68 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.01 - 3.90 (m, 1H), 3.87 - 3.74 (m, 1H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 3.09 (td, J = 5.8, 13.2 Hz, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 3H), 1.65 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC-MS: m/z 428.8 (M+Na)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +25.1° (c= 0.0016 g/mL, メタノール).

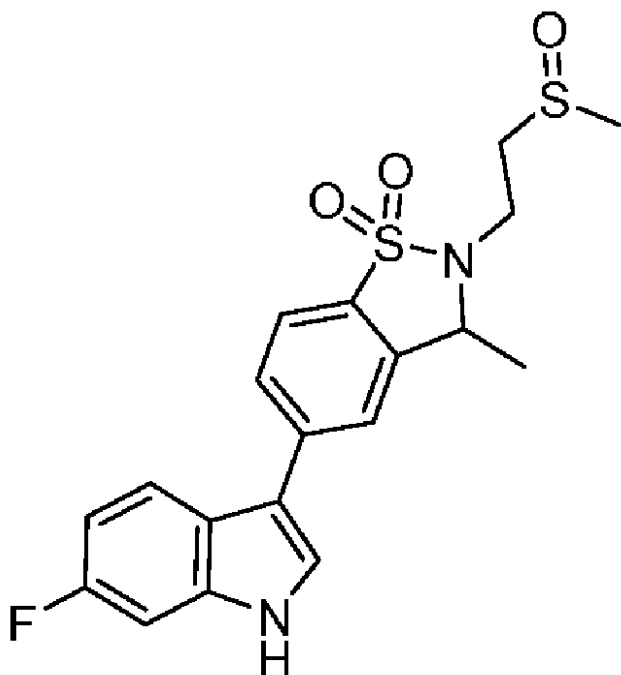
【 0 3 8 7 】

( 実施例 5 6 )

( - ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( 2 - ( メチルスルフィニル ) エチル ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド

【 0 3 8 8 】

【 化 7 1 】



表題化合物は、実施例 5 5 に記載したキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして淡黄色の固体として得られた ( 40 mg、24 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) [ppm] 8.5

6 (br s, 1H), 7.87 - 7.73 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 2.3, 9.3 Hz, 1H), 7.02 (dt, J = 2.4, 9.1 Hz, 1H), 4.70 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 3.82 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.43 - 3.32 (m, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.66 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC-MS: m/z 428.8 (M+Na)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -20° (c= 0.0016 g/mL, メタノール).

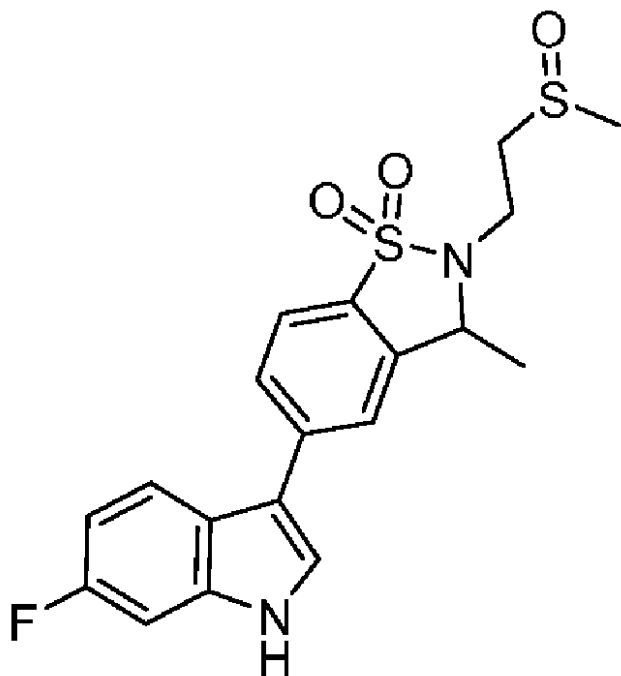
【 0 3 8 9 】

( 実施例 5 7 )

( - ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( 2 - ( メチルスルフィニル ) エチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

【 0 3 9 0 】

【 化 7 2 】



表題化合物は、実施例 5 5 に記載したキラル分離からの 3 番目の溶出ピークとして淡黄色の固体として得られた ( 4 0 m g 、 2 4 % ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm] 8.56 (br s, 1H), 7.88 - 7.72 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 2.3, 9.3 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 2.3, 9.2 Hz, 1H), 4.52 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.38 (ddd, J = 6.0, 10.3, 13.3 Hz, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC-MS: m/z 428.8 (M+Na)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -10° (c=0.0019 g/mL, メタノール).

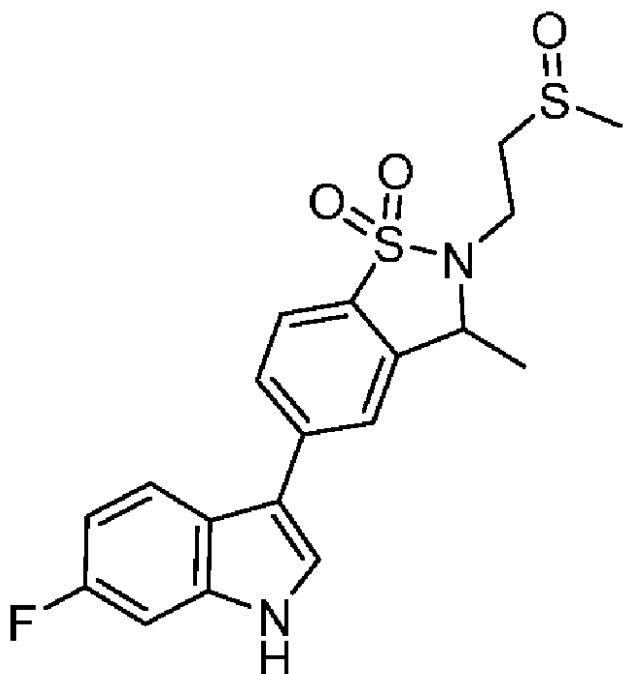
【 0 3 9 1 】

( 実施例 5 8 )

( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( 2 - ( メチルスルフィニル ) エチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

【 0 3 9 2 】

## 【化 7 3】



10

表題化合物は、実施例 5 5 に記載したキラル分離からの 4 番目の溶出ピークとして淡黄色の固体として得られた (40 mg、24%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm] 8.61 - 8.49 (m, 1H), 7.89 - 7.72 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 2.3, 9.3 Hz, 1H), 7.02 (dt, J = 2.3, 9.2 Hz, 1H), 4.52 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 1H), 3.38 (ddd, J = 6.0, 10.3, 13.6 Hz, 1H), 3.02 - 2.95 (m, 1H), 2.72 - 2.65 (m, 3H), 1.71 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC-MS: m/z 428.8 (M+Na)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +0.67° (c=0.0015 g/mL, メタノール).

20

## 【0393】

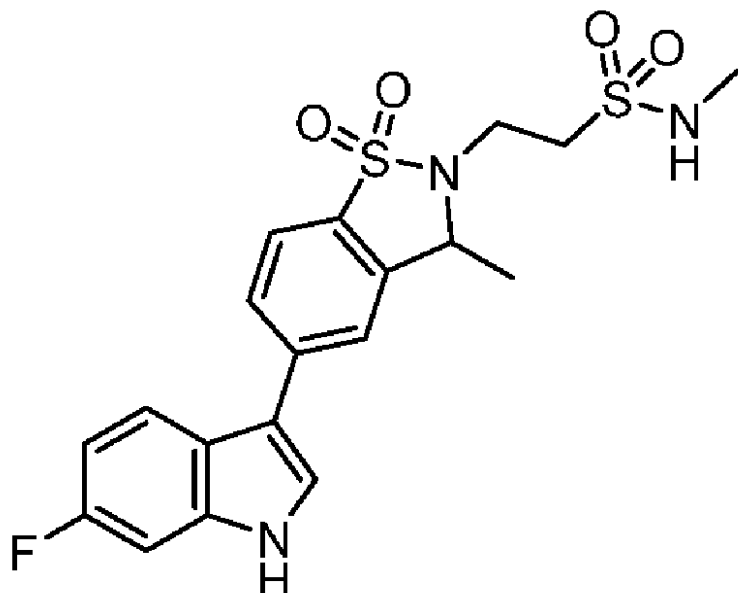
(実施例 59)

(-) - 2 - (5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール - 2 (3H) - イル) - N - メチルエタン - 1 - スルホンアミド

30

## 【0394】

## 【化 7 4】



10

ステップ 1 : 2 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] - イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) エタンスルホニルクロリド

20

5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 5 0 0 m g 、 1 . 9 m m o l ) 、 2 - クロロエタンスルホニルクロリド ( 9 3 3 m g 、 5 . 7 2 m m o l ) 、 および  $K_2CO_3$  ( 1 0 5 0 m g 、 7 . 6 3 m m o l ) の  $MeCN$  ( 1 5 m L ) 中の赤色の溶液を、3 回真空排気および  $N_2$  再充填し、次いで 8 5 で 4 8 時間撹拌した。2 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] - イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) エタンスルホニルクロリドの黄色の懸濁液をそのまま次のステップで使用した。

## 【 0 3 9 5 】

ステップ 2 : 2 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルエタンスルホンアミド

30

2 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) エタンスルホニルクロリドの懸濁液 ( ステップ 1 ) を 2 5 に冷却し、 $H_2O$  中  $MeNH_2$  ( 1 0 m L ) を加えた。反応液を 2 5 で 4 時間撹拌し、次いで酢酸エチル ( 5 0 m L ) で希釈し、 $H_2O$  ( 1 0 m L  $\times$  3 ) で洗浄した。有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いで、カラムクロマトグラフィー (  $SiO_2$  、石油エーテル / 酢酸エチル = 3 / 1 ~ 1 / 1 ) によって精製して、粗 2 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルエタンスルホンアミド ( 2 7 0 m g 、 3 7 % ) を赤色のゴム質として得た。

## 【 0 3 9 6 】

ステップ 3 : tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 3 - メチル - 2 - ( 2 - ( N - メチルスルファモイル ) エチル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

40

tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 2 5 4 m g 、 0 . 7 0 4 m m o l ) 、 2 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルエタンスルホンアミド ( 2 7 0 m g 、 0 . 7 0 4 m m o l ) 、  $PdCl_2(dppf)$  ( 5 1 . 5 m g 、 0 . 0 7 0 4 m m o l ) 、 および  $Cs_2CO_3$  ( 4 5 9 m g 、 1 . 4 1 m m o l ) のジオキサン ( 8 m L ) および  $H_2O$  ( 2 m L ) 中の黄色の溶液を、 $N_2$  雰囲気下にて 8 5 で 1 4 時間撹拌した。得られる黒色の溶液を酢酸エチル ( 5 0 m L ) で希釈し、ブライン ( 2 0 m L ) で洗

50

浄した。有機相を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗tert-ブチル 6-フルオロ-3-(3-メチル-2-(2-(N-メチルスルファモイル)エチル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレートを赤色のゴム質として得、これを精製せずに次のステップで利用した。

【0397】

ステップ4: (-)-2-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-N-メチルエタン-1-スルホンアミド

tert-ブチル 6-フルオロ-3-(3-メチル-2-(2-(N-メチルスルファモイル)エチル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート (378 mg, 0.703 mmol) のトリフルオロ酢酸/ジクロロメタン (5 mL / 5 mL) 中の赤色の溶液を、 $\text{N}_2$  雰囲気下にて 20 ° で 1 時間撹拌した。黄色の懸濁液を濃縮し、 $\text{NaHCO}_3$  (飽和) (10 mL) で中和し、次いで酢酸エチル (20 mL  $\times$  3) で抽出した。合わせた有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、石油エーテル/酢酸エチル = 1 / 1 ~ 1 / 4) によって精製して、鏡像異性体の混合物を得た。ラセミ混合物を分取キラル SFC によって分離して、最初の溶出ピークとしての (-)-2-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-N-メチルエタン-1-スルホンアミド (20 mg, 7%) を淡黄色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD) [ppm] 7.96 - 7.86 (m, 2H), 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.18 (dd,  $J$  = 2.4, 9.7 Hz, 1H), 6.97 (dt,  $J$  = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.77 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 3.89 - 3.71 (m, 2H), 3.63 - 3.47 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.66 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H); LC-MS:  $m/z$  459.9 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ;  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  -1.33 ° ( $c=0.003$  g/mL, メタノール)

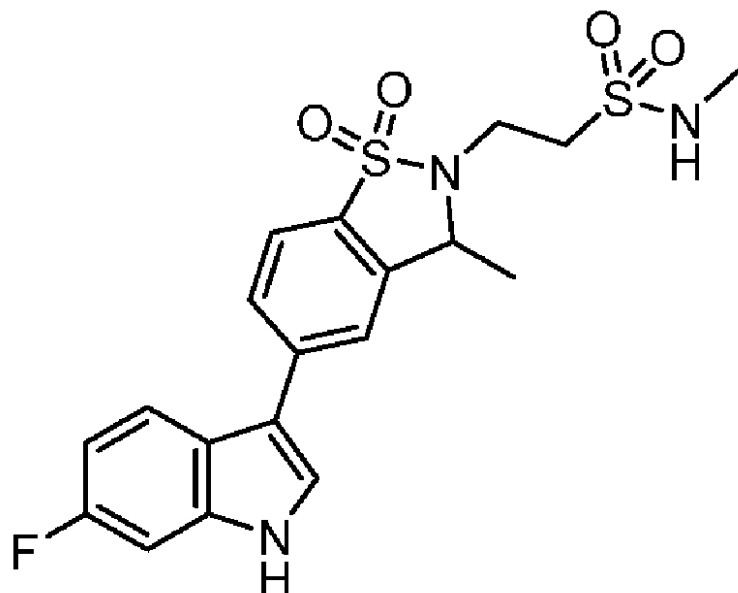
【0398】

(実施例 60)

(+)-2-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-N-メチルエタン-1-スルホンアミド

【0399】

【化 75】



表題化合物は、実施例 59 に記載したキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして淡黄



色の固体として得られた (20 mg、7%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) [ppm] 7.95 - 7.86 (m, 2H), 7.85 - 7.80 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 2.4, 9.7 Hz, 1H), 6.97 (dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.90 - 3.71 (m, 2H), 3.65 - 3.48 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.67 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC-MS: m/z 459.9(M+Na)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +0.42° (c=0.004 g/mL, メタノール)。

【0400】

(実施例61)

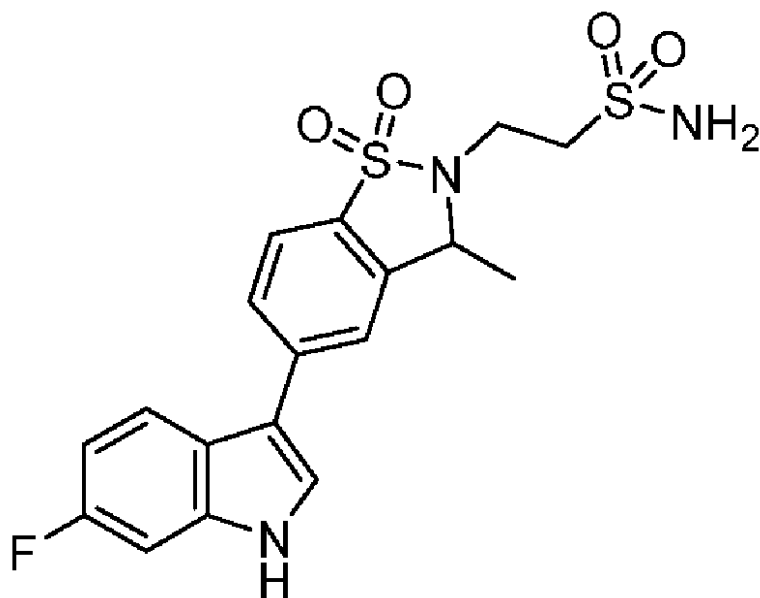
(+)-2-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)エタン-1-スルホン

10

アミド

【0401】

【化76】



20

ステップ1: 2-(5-ブromo-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)エタンスルホンアミド

30

2-(5-ブromo-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)エタンスルホニルクロリド(737 mg、1.9 mmol)のMeCN(15 mL)中の懸濁液を、25 に冷却し、NH<sub>4</sub>OH(5 mL)を加えた。攪拌を25 で4時間継続し、次いで、反応液を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、H<sub>2</sub>O(10 mL×3)で洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いで、カラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、石油エーテル/酢酸エチル=3/1~1/1)によって精製して、2-(5-ブromo-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)エタンスルホンアミド(280 mg、40%)を赤色のゴム質として得た。

40

【0402】

ステップ2: tert-ブチル 6-フルオロ-3-(3-メチル-1,1-ジオキシド-2-(2-スルファモイルエチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート

tert-ブチル 6-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(275 mg、0.760 mmol)、2-(5-ブromo-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)エタンスルホンアミド(280 mg、0.758 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(56 mg、0.08 mmol)、およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(495 mg、1.52 mmol)のジオキササン(8 mL)およびH<sub>2</sub>O(2 m

50

L) 中の黄色の溶液を、 $N_2$  雰囲気下にて 85 ° で 14 時間撹拌した。得られる黒色の溶液を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、層を分離した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、次いで無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗 tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2 - (2 - スルファモイルエチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート を赤色のゴム質として得、これを精製せずに次のステップで利用した。

#### 【0403】

ステップ 3 : ( + ) - 2 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [d] イソチアゾール - 2 (3 H) - イル) エタン - 1 - スルホンアミド

10

tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2 - (2 - スルファモイルエチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート (398 mg, 0.76 mmol) のトリフルオロ酢酸 / ジクロロメタン (5 mL / 5 mL) 中の赤色の溶液を、 $N_2$  雰囲気下にて 20 ° で 1 時間撹拌した。反応液を濃縮し、次いで  $NaHCO_3$  (飽和) (10 mL) で中和し、酢酸エチル (20 mL  $\times$  3) で抽出した。合わせた有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いで、カラムクロマトグラフィー ( $SiO_2$ 、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 1 ~ 1 / 4) によって精製して、ラセミ材料 (100 mg) を赤色の固体として得た。鏡像異性体を分取キラル SFC によって分離して、最初の溶出ピークとしての ( + ) - 2 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [d] イソチアゾール - 2 (3 H) - イル) エタン - 1 - スルホンアミド (30 mg, 9 %) を淡黄色の固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD) [ppm] 7.96 - 7.86 (m, 2H), 7.85 - 7.80 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.18 (dd,  $J$  = 2.3, 9.5 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 4.81 - 4.75 (m, 1H), 3.94 - 3.78 (m, 2H), 3.68 - 3.51 (m, 2H), 1.67 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H); LC-MS:  $m/z$ 、445.9 ( $M+Na$ ) $^+$ ; [ $\alpha$ ] $^{20}_D$  +6 ° ( $c=0.002$  g/mL, メタノール)。

20

#### 【0404】

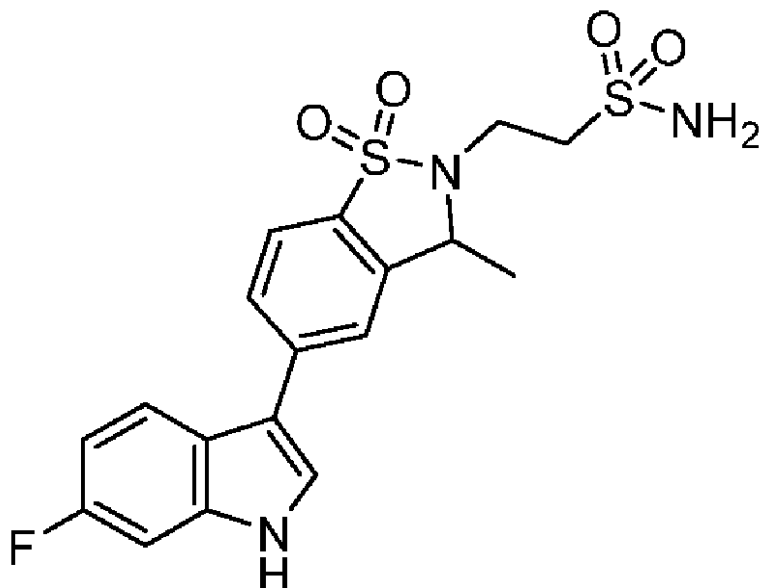
(実施例 62)

30

( - ) - 2 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [d] - イソチアゾール - 2 (3 H) - イル) エタン - 1 - スルホンアミド

#### 【0405】

【化 7 7】



10

表題化合物は、実施例 6 1 に記載したキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして淡黄色の固体として得られた (30 mg、9%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) [ppm] 7.97 - 7.86 (m, 2H), 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 2.4, 9.7 Hz, 1H), 6.97 (dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.78 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.95 - 3.78 (m, 2H), 3.68 - 3.51 (m, 2H), 1.67 (d, J = 6.3 Hz, 3H); LC-MS: m/z 445.9 (M+Na)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -1.33° (c=0.003 g/mL, メタノール)。

20

【0406】

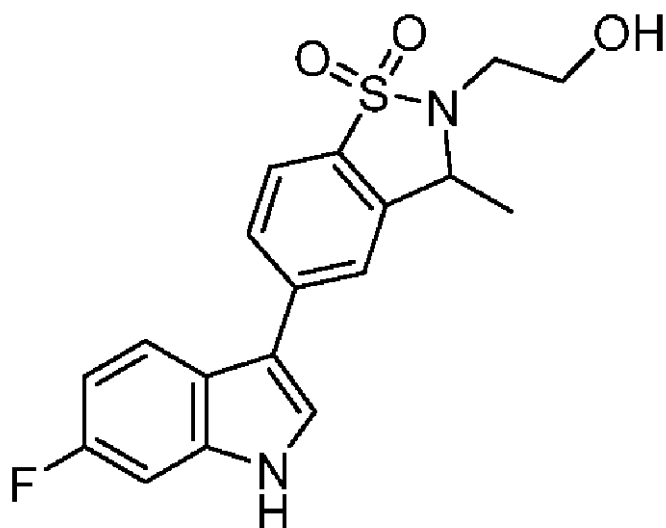
(実施例 6 3)

(+) - 5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド

【0407】

30

【化 7 8】



40

ステップ 1: 5 - ブロモ - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド

5 - ブロモ - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド (500 mg、1.91 mmol)、2 - ブロモエタノール (477 mg、3.82 mmol)

50

81 mmol)、および  $K_2CO_3$  (1050 mg、7.63 mmol) の MeCN (5 mL) 中の赤色の溶液を、3回真空排気および  $N_2$  再充填し、次いで 85 で 48時間 攪拌した。粗反応液を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、 $H_2O$  (10 mL  $\times$  3) で洗浄した。有機相を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して、5 - ブロモ - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド (500 mg、86%) を赤色のゴム質として得た。

#### 【0408】

ステップ2: tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

10

tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート (500 mg、1.38 mmol)、5 - ブロモ - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド (500 mg、1.63 mmol)、 $PdCl_2$  (dppf) (101 mg、0.138 mmol)、および  $CS_2CO_3$  (902 mg、2.77 mmol) のジオキサン (8 mL) および  $H_2O$  (2 mL) 中の黄色の溶液を、 $N_2$  雰囲気下にて 85 で 14時間 攪拌した。得られた黒色の溶液を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、層を分離した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、次いで無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗 tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート を赤色のゴム質として得、これを精製せずに次のステップで使用した。

20

#### 【0409】

ステップ3: (+) - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド

tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート (637 mg、1.38 mmol) のトリフルオロ酢酸 / ジクロロメタン (5 mL / 5 mL) 中の赤色の溶液を、 $N_2$  雰囲気下にて 20 で 1時間 攪拌した。黄色の懸濁液を濃縮し、次いで  $NaHCO_3$  (飽和) (10 mL) で中和し、酢酸エチル (20 mL  $\times$  3) で抽出した。合わせた有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー ( $SiO_2$ 、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 1 ~ 1 / 4) によって精製して、ラセミ生成物 (150 mg) を赤色の固体として得た。鏡像異性体を分取キラル SFC によって分離して、最初の溶出ピークとしての (+) - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド (35 mg、7%) を淡黄色の固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD) [ppm] 7.95 - 7.86 (m, 2H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.18 (dd,  $J$  = 2.3, 9.5 Hz, 1H), 6.97 (dt,  $J$  = 2.1, 9.2 Hz, 1H), 4.80 (q,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 2H), 3.58 - 3.42 (m, 2H), 1.66 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H); LC-MS:  $m/z$  360.9 ( $M+H$ ) $^+$ ; [ $\alpha$ ] $^{20}_D$  +15.7° ( $c$ =0.0021 g/mL, メタノール)。

30

40

#### 【0410】

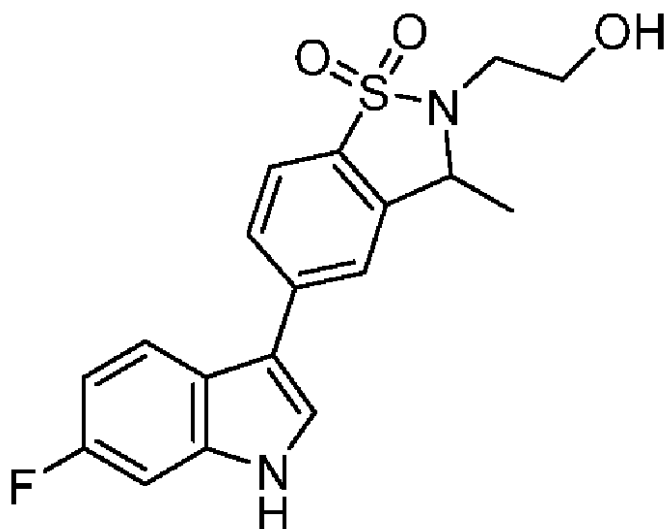
(実施例 64)

(-) - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド

#### 【0411】

50

【化 7 9】



10

表題化合物は、実施例 6 3 に記載したキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして淡黄色の固体として得られた (40 mg、8%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) [ppm] 7.96 - 7.86 (m, 2H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 2.5, 9.5 Hz, 1H), 6.97 (dt, J = 2.3, 9.2 Hz, 1H), 4.84 - 4.77 (m, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 2H), 3.59 - 3.42 (m, 2H), 1.66 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC-MS: m/z 360.9 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -17° (c=0.002 g/mL, メタノール)。

20

【0 4 1 2】

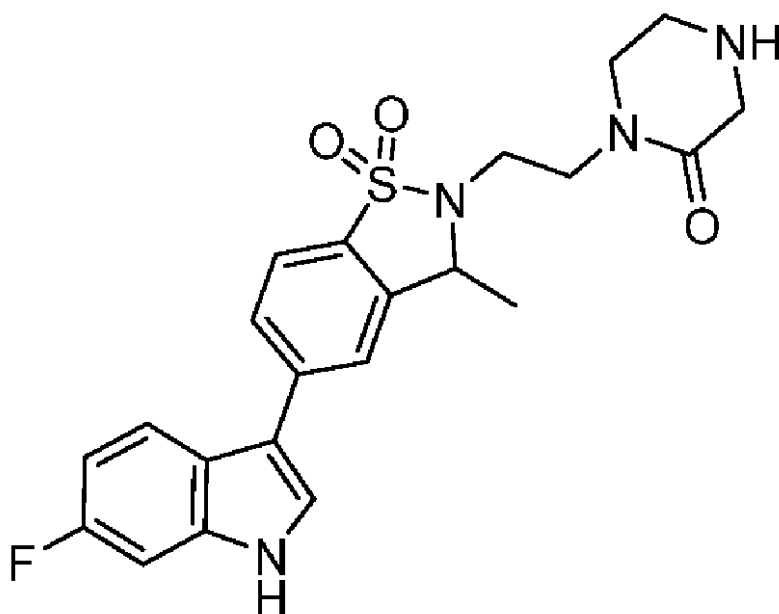
(実施例 6 5)

(-) 1 - (2 - (5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール - 2 (3H) - イル)エチル)ピペラジン - 2 - オン

【0 4 1 3】

【化 8 0】

30



40

ステップ 1: 2 - (5 - ブロモ - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール - 2 (3H) - イル)エチルメタンスルホネート

5 - ブロモ - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[

50

d] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド (900 mg、2.94 mmol) (実施例 173、ステップ 1) および TEA (892 mg、8.82 mmol) の DCM (10 ml) 中の溶液に、メタンスルホニルクロリド (MsCl (673 mg、5.88 mmol)) を加えた。反応液を 20 で 16 時間攪拌し、次いで水 (100 ml) 中に注ぎ、DCM (100 ml × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 ml) で洗浄し、次いで無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗 2 - (5 - ブロモ - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール - 2 (3H) - イル)エチルメタンスルホネート (1.1 g) を黄色の油状物として得、これをそれ以上精製せずに次のステップにそのまま使用した。

#### 【0414】

10

ステップ 2: tert - ブチル 4 - (2 - (5 - ブロモ - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール - 2 (3H) - イル)エチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキシレート

2 - (5 - ブロモ - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール - 2 (3H) - イル)エチルメタンスルホネート (1.5 g、3.9 mmol) および t - BuOK (876 mg、7.81 mmol) の DMF (30 ml) 中の懸濁液に、tert - ブチル 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキシレート (938 mg、4.68 mmol) を加えた。反応液を 80 で 16 時間攪拌し、次いで水 (100 ml) 中に注ぎ、EtOAc (100 ml × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 ml × 3) で洗浄し、次いで無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、tert - ブチル 4 - (2 - (5 - ブロモ - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール - 2 (3H) - イル)エチル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキシレート (1800 mg、粗生成物) を黄色の油状物として得、これをそれ以上精製せずに次のステップに使用した。

20

#### 【0415】

ステップ 3: tert - ブチル 3 - (2 - (2 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル)エチル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート

tert - ブチル (3 - (5 - ブロモ - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール - 2 (3H) - イル) - 1 - (メチルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル)カルバメート (1.8 g、3.7 mmol) および tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート (1.5 g、4.1 mmol) のジオキサン / 水 (20 ml / 6 ml) 中の懸濁液に、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (270 mg、0.369 mmol) および K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.6 g、7.4 mmol) を加えた。反応液を 80 で 16 時間攪拌し、次いで濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル / 酢酸エチル (PE / EA) = 4 / 1) に続いて分取 HPLC によって精製して、表題化合物をラセミ混合物 (400 mg) として得た。鏡像異性体を分取キラル SFC によって分離して、最初の溶出ピークとしてのキラルな tert - ブチル 3 - (2 - (2 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル)エチル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート (200 mg) を白色の固体として、および 2 番目の溶出ピークとしてのキラルな tert - ブチル 3 - (2 - (2 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) - エチル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート (200 mg) を白色の固体として得た。

30

40

#### 【0416】

ステップ 4: ( - ) 1 - (2 - (5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル)

50

- 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) エチル ) ピペラジン - 2 - オン

tert - ブチル 3 - ( 2 - ( 2 - ( 4 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル ) エチル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 300 mg、0.467 mmol ) ( ステップ 3、ピーク 1 ) の HCl / EA ( 10 ml ) 中の溶液を、20 で 36 時間撹拌した。反応液を濃縮し、乾燥させて、( - ) 1 - ( 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) エチル ) ピペラジン - 2 - オン ( 154 mg、75% ) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ ppm ] 12.00 ( br s, 1H ), 10.84 - 10.05 ( m, 1H ), 8.43 - 7.80 ( m, 5H ), 7.29 ( br s, 1H ), 7.23 - 6.94 ( m, 1H ), 4.81 ( br s, 1H ), 3.83 - 3.46 ( m, 10H ), 1.86 - 1.51 ( m, 3H ); LC-MS: m/z 443.1 ( M+H )<sup>+</sup>; [  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -15° ( c= 0.001 g/mL, DMSO ).

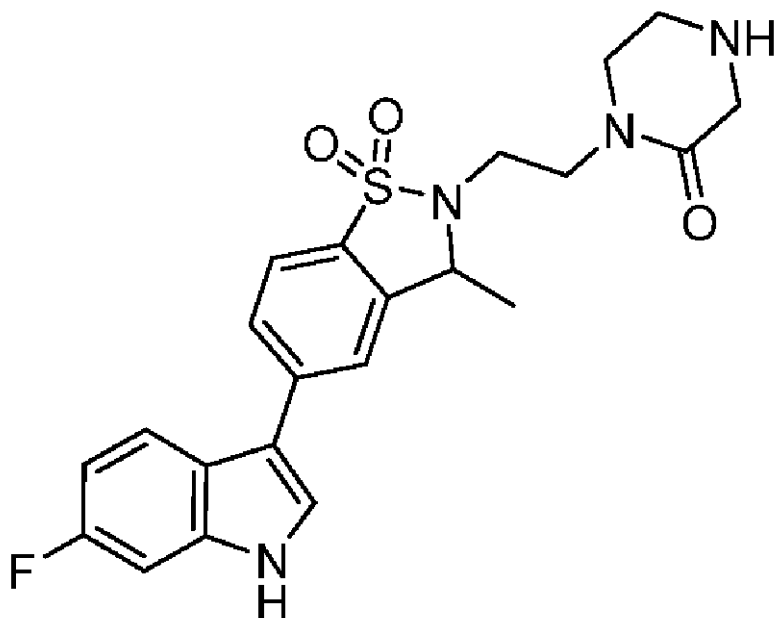
【 0 4 1 7 】

( 実施例 66 )

( + ) 1 - ( 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) エチル ) ピペラジン - 2 - オン

【 0 4 1 8 】

【 化 8 1 】



tert - ブチル 3 - ( 2 - ( 2 - ( 4 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル ) エチル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 300 mg、0.467 mmol ) ( 実施例 176、ステップ 3、ピーク 2 ) の HCl / EA ( 10 ml ) 中の溶液を、20 で 36 時間撹拌した。反応液を濃縮し、乾燥させて、( + ) 1 - ( 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) エチル ) ピペラジン - 2 - オン ( 149 mg、72% ) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> )

[ ppm ] 11.80 ( br s, 1H ), 9.87 ( br s, 1H ), 7.98 - 7.89 ( m, 5H ), 7.28 ( dd, J=2.3, 9.8 Hz, 1H ), 7.01 ( d, J=2.0 Hz, 1H ), 4.80 ( d, J=6.3

Hz, 1H), 3.70 - 3.37 (m, 10H), 1.58 (d, J=6.5 Hz, 3H); LC-MS: m/z 443.0 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> 13° (c= 0.001 g/mL, DMSO).

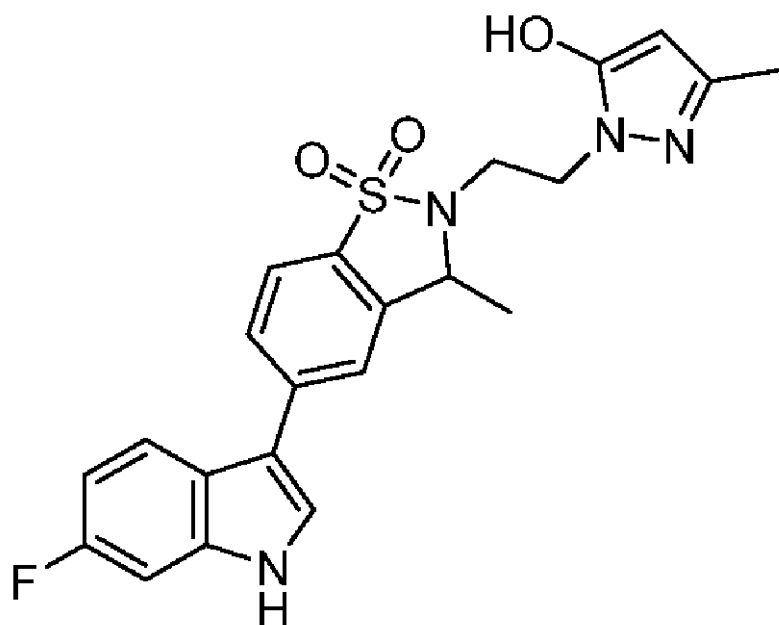
【0419】

(実施例67)

(+)-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-(2-(5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド

【0420】

【化82】



ステップ1: キラルなtert-ブチル 6-フルオロ-3-(3-メチル-2-(2-(メチルスルホニル)-オキシ)エチル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート

キラルなtert-ブチル 6-フルオロ-3-(2-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート (200 mg、0.434 mmol) および DIPEA (112 mg、0.869 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 中の黄色の溶液に、0 で MsCl (74.6 mg、0.651 mmol) を加えた。反応液を25 で2時間攪拌し、次いで濃縮して、キラルなtert-ブチル 6-フルオロ-3-(3-メチル-2-(2-(メチルスルホニル)オキシ)エチル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート (0.23 g、100%) を黄色のゴム質として得、これをそのまま次のステップで使用した。

【0421】

ステップ2: キラルな5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-(2-ヒドラジニルエチル)-3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド

キラルなtert-ブチル 6-フルオロ-3-(3-メチル-2-(2-(メチルスルホニル)オキシ)エチル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート (234 mg、0.434 mmol) の EtOH / NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (10 mL / 2 mL) 中の黄色の溶液を、25 で18時間攪拌した。反応液を濃縮して、キラルな5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-(2-ヒドラジニルエチル)-3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド (163 mg、100%) を



黄色のゴム質として得、これをそのまま次のステップで使用した。

【 0 4 2 2 】

ステップ 3 : ( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( 2 - ( 5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) エチル ) - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

キラルな 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( 2 - ヒドラジニルエチル ) - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 1 6 3 m g 、 0 . 4 3 5 m m o l ) およびアセト酢酸エチル ( 5 7 m g 、 0 . 4 4 m m o l ) の E t O H ( 1 0 m L ) 中の黄色の溶液を、 2 5 で 1 4 時間攪拌した。反応液を濃縮し、分取 H P L C によって精製して、 ( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( 2 - ( 5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) エチル ) - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 7 5 m g 、 3 9 % ) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ppm] 11.70 (br s, 1H), 10.86 (br s, 1H), 8.06 - 7.79 (m, 5H), 7.27 (dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.02 (dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.88 - 4.58 (m, 1H), 4.21 - 3.74 (m, 2H), 3.70 - 3.45 (m, 2H), 2.15 - 1.94 (m, 3H), 1.68 - 1.36 (m, 3H); LC-MS: m/z 440.9 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +2.2° (c=0.005 g/mL, DMSO).

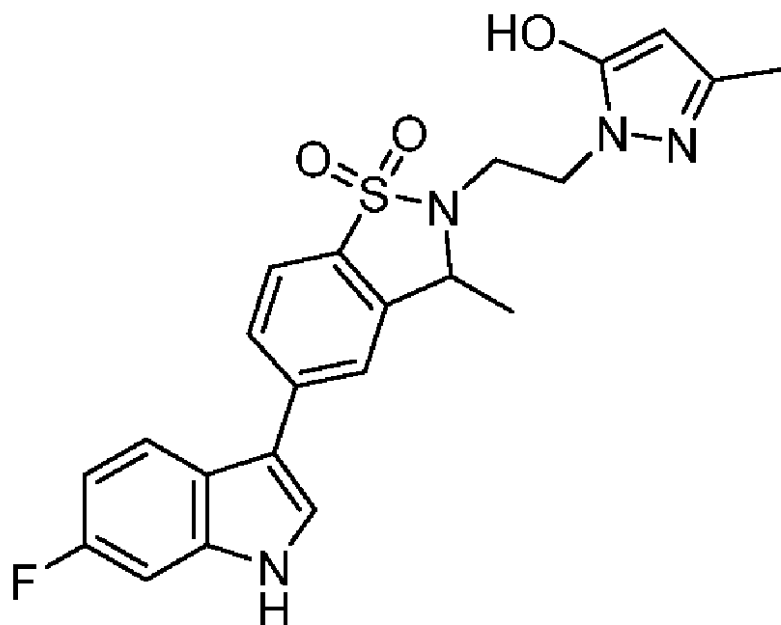
【 0 4 2 3 】

( 実施例 6 8 )

( - ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 - ( 2 - ( 5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) エチル ) - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

【 0 4 2 4 】

【 化 8 3 】



実施例 6 7 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、キラルな t e r t - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 3 - メチル - 2 - ( 2 - ( ( メチルスルホニル ) オキシ ) - エチル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレートから出発して、表題化合物が黄色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ppm] 11.70 (br s, 1H), 10.86 (br s, 1H), 8.06 - 7.79 (m, 5H), 7.27 (dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.02 (dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.88 - 4.58 (m, 1H), 4.21 - 3.74 (m, 2H), 3.70 - 3.45 (m, 2H), 2.15 - 1.94 (m, 3H),

1.68 - 1.36 (m, 3H); LC-MS: m/z 440.9 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -2° (c=0.003 g/mL, DMSO).

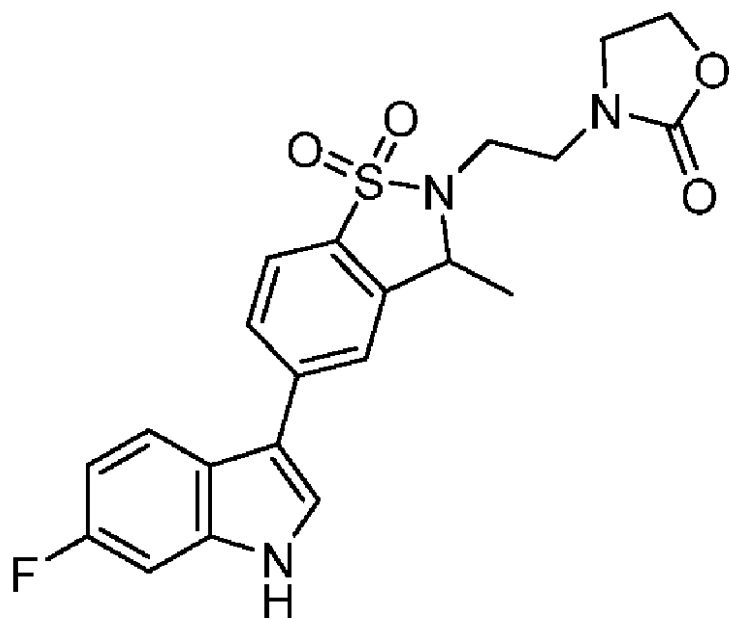
【0425】

(実施例69)

(+)-3-(2-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)エチル)オキサゾリジン-2-オン

【0426】

【化84】



ステップ1: 2-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)エチルメタンスルホネート 3-(2-ヒドロキシエチル)オキサゾリジン-2-オン (3.0 g、23 mmol) および Et<sub>3</sub>N (2.55 g、25.2 mmol) の乾燥ジクロロメタン (50 mL) 中の冷却した (氷浴) 溶液に、MscI (3.14 g、27.5 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中の溶液を15分かけて滴下した。反応液を0で2時間攪拌し、次いで水 (25 mL) で希釈した。層を分離し、有機層をNaHCO<sub>3</sub>水溶液 (15 mL × 3)、水 (15 mL)、およびブライン (15 mL) で洗浄した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)エチルメタンスルホネート (3.0 g、63%) を黄色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm] 4.41 - 4.35 (m, 4H), 3.74 - 3.61 (m, 4H), 3.06 (s, 3H).

【0427】

ステップ2: 3-(2-(5-ブromo-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)エチル)オキサゾリジン-2-オン

5-ブromo-3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド (500 mg、1.91 mmol) のDMF (10 mL) 中の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (527 mg、3.81 mmol) を加えた。反応液を周囲温度で30分間攪拌し、次いで2-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)エチルメタンスルホネート (649 mg、2.48 mmol) を加え、攪拌を80で16時間継続した。黒色の混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (25 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL × 2) およびブライン (20 mL × 2) で洗浄し、次いで無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗油状物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、50~100%の酢酸エチル/石油エーテル) によって精製して、3-(2-(5-ブromo-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)エチル)オキサゾリジン-2-オン (418 mg、58%) を褐色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (40

0 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) [ppm] 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 4.72 - 4.69 (m, 1H), 4.36 - 4.31 (m, 2H), 3.83 - 3.73 (m, 2H), 3.68 - 3.64 (m, 2H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 1.57 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H); LC-MS:  $m/z$  398.7 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>.

# 【 0 4 2 8 】

ステップ 3 : tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 - ( 2 - ( 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル ) エチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

3 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) エチル ) オキサゾリジン - 2 - オン ( 400 mg、0.85 mmol )、tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 484 mg、0.938 mmol )、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 63.7 mg、0.0853 mmol )、および  $\text{K}_3\text{PO}_4$  ( 543 mg、2.56 mmol ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 8 mL ) および水 ( 2 mL ) 中の黄色の混合物を、 $\text{N}_2$  で 1 分間スパーキングし、次いで 80 で 16 時間撹拌した。反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、0 ~ 80 % の酢酸エチル / 石油エーテル ) によって精製して、tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 - ( 2 - ( 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル ) エチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 280 mg、62 % ) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) [ppm] 7.98 - 7.96 (m, 1H), 7.88 - 7.86 (m, 1H), 7.79 - 7.77 (m, 2H),

7.66 (dd,  $J = 5.4, 8.7$  Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.09 (dt,  $J = 2.4, 9.0$  Hz, 1H), 4.83 - 4.78 (m, 1H), 4.39 - 4.33 (m, 2H), 3.90 - 3.78 (m, 2H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 3.54 - 3.47 (m, 2H), 1.72 (s, 9H), 1.64 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  530.0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 552.0 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>.

# 【 0 4 2 9 】

ステップ 4 : ( + ) - 3 - ( 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) エチル ) オキサゾリジン - 2 - オン

tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 - ( 2 - ( 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル ) エチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 280 mg、0.529 mmol ) のジクロロメタン ( 5 mL ) 中の冷却した ( 氷浴 ) 黄色の溶液に、トリフルオロ酢酸 ( 2 mL ) をゆっくりと加えた。反応液を 27 で 1 時間撹拌し、次いで濃縮し、 $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$  ( 5 mL ) で中和した ( pH = 7 ~ 8 )。混合物をジクロロメタン ( 15 mL x 3 ) で抽出し、合わせた有機層をブライン ( 15 mL ) で洗浄し、次いで無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。黄色の粗固体をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、0 ~ 5 % のメタノール / ジクロロメタン ) によって精製して、ラセミの 3 - ( 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) エチル ) オキサゾリジン - 2 - オン ( 220 mg、97 % ) を黄色の固体として得た。鏡像異性体を分取キラル  $\text{SF}_6$  によって分離して、最初の溶出ピークとしての ( + ) - 3 - ( 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) エチル ) オキサゾリジン - 2 - オン ( 36 mg、22 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) [ppm] 11.69 (br s, 1H), 7.96 - 7.84 (m, 5H), 7.27 (dd,  $J = 2.3, 9.8$

Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 4.78 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 3.53 - 3.50 (m, 2H), 3.43 - 3.40 (m, 2H), 1.57 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H); LC-MS:  $m/z$  430.0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>; [  $\alpha$  ]<sup>20</sup><sub>D</sub>

+16.0 ° (c=1 mg/ml, メタノール).

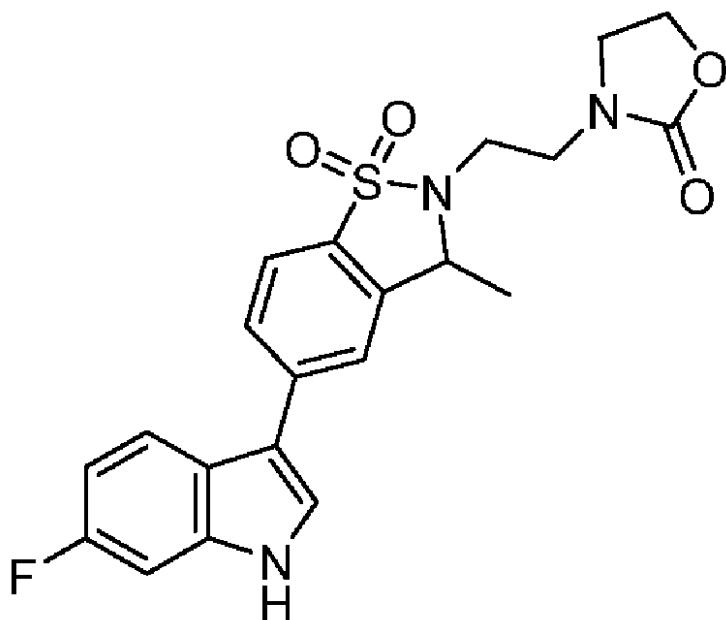
【 0 4 3 0 】

( 実施例 7 0 )

( - ) - 3 - ( 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) エチル ) オキサゾリジン - 2 - オン

【 0 4 3 1 】

【 化 8 5 】



10

20

表題化合物は、実施例 6 9 に記載したキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして白色の固体として得られた ( 3 3 m g 、 2 0 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) [ppm] 11.69 (br s, 1H), 7.84 - 7.96 (m, 5H), 7.27 (dd,  $J$  = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 4.78 (q,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 2H), 3.72 - 3.60 (m, 2H), 3.53 - 3.50 (m, 2H), 3.43 - 3.38 (m, 2H), 1.57 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H); LC-MS:  $m/z$  429.9 ( $M+H$ ) $^+$ ; [  $\alpha$  ] $^{20}_D$  -46.0 ° (c=1 mg/ml, メタノール).

30

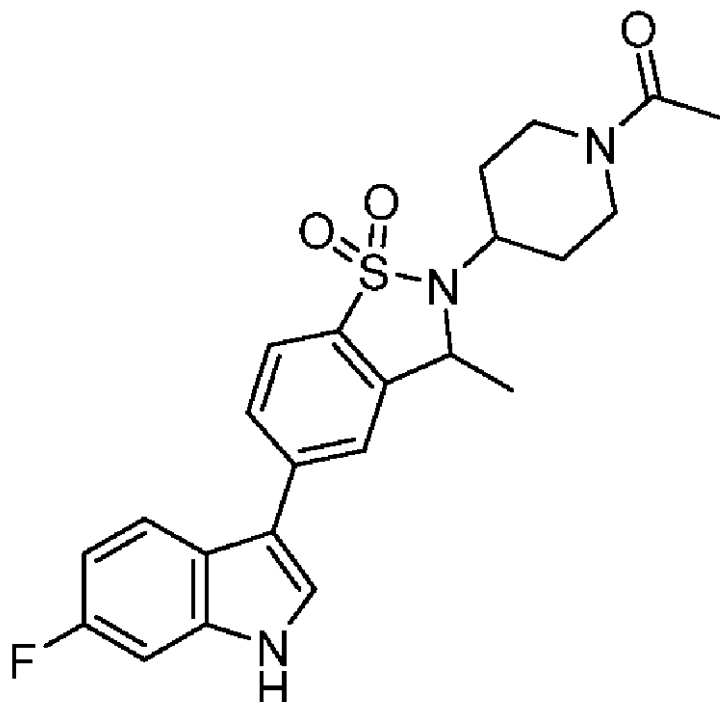
【 0 4 3 2 】

( 実施例 7 1 )

( + ) - 1 - ( 4 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) エタノン

【 0 4 3 3 】

## 【化 8 6】



ステップ1: tert - ブチル 4 - ( (メチルスルホニル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

tert - ブチル 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 10 g、50 mmol ) およびトリエチルアミン ( 14 mL、99 mmol ) のジクロロメタン ( 100 mL ) 中の0 の透明な溶液に、塩化メタンスルホニル ( 6.8 g、60 mmol ) を滴下した。反応液を周囲温度に温め、2時間攪拌し、次いでNaHCO<sub>3</sub> ( 飽和 ) ( 50 mL ) で失活させた。層を分離し、水相をジクロロメタン ( 50 mL × 2 ) で抽出した。合わせた有機層を水 ( 50 mL ) およびブライン ( 50 mL ) で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、tert - ブチル 4 - ( (メチルスルホニル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 14 g、> 100% ) を淡黄色の固体として得、これをそれ以上精製せずに次のステップに使用した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) [ppm] 4.91 - 4.85 ( m, 1H ), 3.73 - 3.67 ( m, 2H ), 3.33 - 3.27 ( m, 2H ), 3.04 ( s, 3H ), 1.99 - 1.94 ( m, 2H ), 1.83 - 1.79 ( m, 2H ), 1.46 ( s, 9H ).

## 【 0 4 3 4 】

ステップ2: tert - ブチル 4 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

5 - ブロモ - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド ( 500 mg、1.91 mmol )、tert - ブチル 4 - ( (メチルスルホニル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 799 mg、2.86 mmol )、およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 527 mg、3.81 mmol ) のDMF ( 10 mL ) 中の溶液を、N<sub>2</sub> 雰囲気下にて80 で19時間攪拌した。反応液を周囲温度に冷却し、水 ( 30 mL ) で失活させ、酢酸エチル ( 30 mL × 3 ) で抽出した。合わせた有機層を水 ( 30 mL × 2 ) およびブライン ( 30 mL × 2 ) で洗浄し、次いで無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、0 ~ 20% の酢酸エチル / 石油エーテル ) によって精製して、tert - ブチル 4 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 400 mg、47% ) を黒色の油状物として得た。LC-MS: m/z 467.0 ( M+Na )<sup>+</sup>.

## 【 0 4 3 5 】

ステップ3: 5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 2, 3 - ジヒ

ドロベンゾ[ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド

tert - ブチル 4 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ[ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 800 mg、1.1 mmol ) の酢酸エチル ( 5 mL ) 中の冷却した ( 氷浴 ) 溶液に、HCl ( 酢酸エチル中 4 M、10 mL ) をゆっくりと加えた。反応液を 21 で 16 時間攪拌し、次いで濃縮し、水 ( 8 mL ) および酢酸エチル ( 8 mL ) で希釈した。層を分離し、水相を酢酸エチル ( 8 mL × 3 ) で洗浄し、次いで凍結乾燥して、5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド ( 230 mg、56% ) を黄色の固体として得た。LC-MS: m/z 364.9 (M+H)<sup>+</sup>.

【 0436 】

ステップ 4: 1 - ( 4 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ[ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) エタノン

5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド ( 230 mg、0.54 mmol ) のジクロロメタン ( 5 mL ) 中の黄色の溶液に、トリエチルアミン ( 163 mg、0.224 mL、1.61 mmol ) を加えた。反応液を 21 で 15 分間攪拌し、次いで無水酢酸 ( 66 mg、0.06 mL、0.64 mmol ) を滴下した。反応液を 21 で 2 時間攪拌し、次いで NaHCO<sub>3</sub> ( 飽和 ) ( 10 mL ) で失活させ、ジクロロメタン ( 10 mL × 3 ) で抽出した。合わせた有機層を水 ( 10 mL ) およびブライン ( 10 mL ) で洗浄し、次いで無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、ラセミの 1 - ( 4 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ[ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) エタノン ( 480 mg、収率 > 100% ) を褐色の固体として得、これをそれ以上精製せずに次のステップに使用した。LC-MS: m/z 408.9 (M+Na)<sup>+</sup>.

【 0437 】

ステップ 5: tert - ブチル 3 - ( 2 - ( 1 - アセチルピペリジン - 4 - イル ) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

1 - ( 4 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ[ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) エタノン ( 280 mg、0.723 mmol )、tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 261 mg、0.723 mmol )、PdCl<sub>2</sub> ( dppf ) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 54 mg、0.07 mmol )、および K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ( 460 mg、2.17 mmol ) の 1, 4 - ジオキサン ( 6 mL ) および水 ( 1.5 mL ) 中の溶液を、N<sub>2</sub> で 1 分間スパーキングした。反応液を 80 で 16 時間攪拌し、次いで酢酸エチル ( 20 mL × 3 ) で抽出した。合わせた有機層を水 ( 20 mL ) およびブライン ( 20 mL ) で洗浄し、次いで無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗 tert - ブチル 3 - ( 2 - ( 1 - アセチルピペリジン - 4 - イル ) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレートを得、これをそれ以上精製せずに次のステップに使用した。LC-MS: m/z 542.2 (M+H)<sup>+</sup>.

【 0438 】

ステップ 6: ( + ) - 1 - ( 4 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ[ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) エタノン

tert - ブチル 3 - ( 2 - ( 1 - アセチルピペリジン - 4 - イル ) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 410 mg、0.53 mmol ) の酢酸エチル ( 8 mL ) 中の冷却した ( 氷浴 ) 溶液に、HCl ( 酢酸エチル中 4 M、8 mL ) をゆっくりと加えた。反応液を 21 で 16 時間攪拌し、次いで NaHCO<sub>3</sub> ( 飽和 ) ( 6 mL ) で中和し ( pH = 7 ~ 8 )、酢酸エチル ( 10 mL × 3 ) で抽出した。合わ

10

20

30

40

50

せた有機層を水 ( 1 0 m L ) およびブライン ( 1 0 m L ) で洗浄し、次いで無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗油状物をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、0 ~ 5 % のメタノール / ジクロロメタン ) によって精製して、ラセミの 1 - ( 4 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) エタノン ( 2 2 0 m g 、 9 4 % ) を褐色の固体として得た。LC-MS:  $m/z$  442.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>; 464.2 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>. 鏡像異性体を分取キラル SFC によって分離して、最初の溶出ピークとしての ( + ) - 1 - ( 4 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) エタノン ( 3 5 m g 、 2 0 % ) を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ) [ppm] 11.68 (br s, 1H), 7.95 - 7.79 (m, 5H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 4.93 - 4.90 (m, 1H), 4.47 (t,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 3.82 - 3.79 (m, 1H), 3.17 - 3.13 (m, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.98 - 1.68 (m, 4H), 1.56 (d,  $J = 4.5$  Hz, 3H); LC-MS:  $m/z$  442.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>;  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +60.9^\circ$  ( $c=1.05$  mg/ml, メタノール).

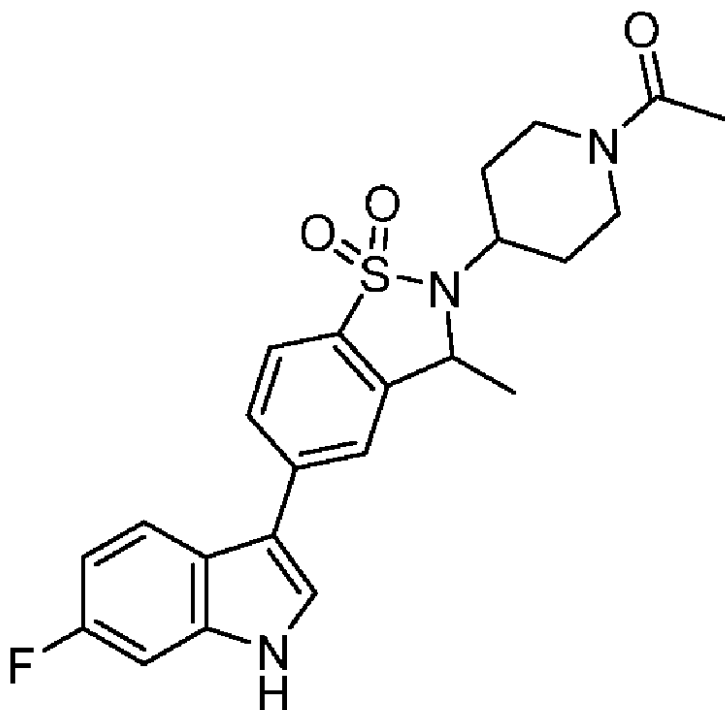
【 0 4 3 9 】

( 実施例 7 2 )

( - ) - 1 - ( 4 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) エタノン

【 0 4 4 0 】

【 化 8 7 】



表題化合物は、実施例 7 1 に記載したキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして淡黄色の固体として得られた ( 5 0 m g 、 2 8 % ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ) [ppm] 11.68 (br s, 1H), 7.95 - 7.79 (m, 5H), 7.27 (dd,  $J = 2.3, 9.8$  Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 4.91 (q,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.47 (t,  $J = 13.1$  Hz, 1H), 3.90 - 3.88 (m, 1H), 3.80 - 3.76 (m, 1H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.02 (d,  $J = 2.5$  Hz, 3H), 1.99 - 1.68 (m, 4H), 1.56 (dd,  $J = 2.4, 6.4$  Hz, 3H); LC-MS:  $m/z$  442.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>;  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -43.7^\circ$  ( $c=1.03$  mg/ml, メタノール).

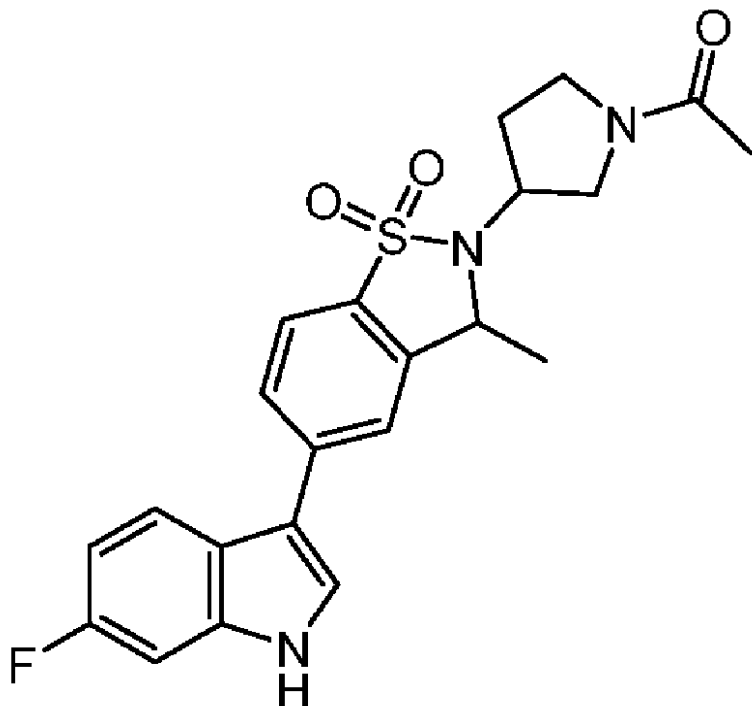
【 0 4 4 1 】

(実施例 73)

(+) - 1 - (3 - (5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1,1 - ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール - 2(3H) - イル)ピロリジン - 1 - イル)エタノン (ピーク 1)

【0442】

【化88】



10

20

実施例 71 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、tert - ブチル 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシレートから出発して、表題化合物が最初の溶出ピークとして白色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.70 (s., 1H), 7.96 - 7.89 (m, 4H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.01 (dt, J = 2.1, 9.1 Hz, 1H), 4.92 - 4.84 (m, 1H), 4.23 - 4.05 (m, 1H), 3.92 - 3.78 (m, 1H), 3.71 - 3.25 (m, 3H), 2.47 - 2.27 (m, 2H), 1.97 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.57 (dd, J = 6.5, 9.8 Hz, 3H); LC-MS: m/z 428.1 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +1.9° (c=1.04 mg/ml, DMSO).

30

【0443】

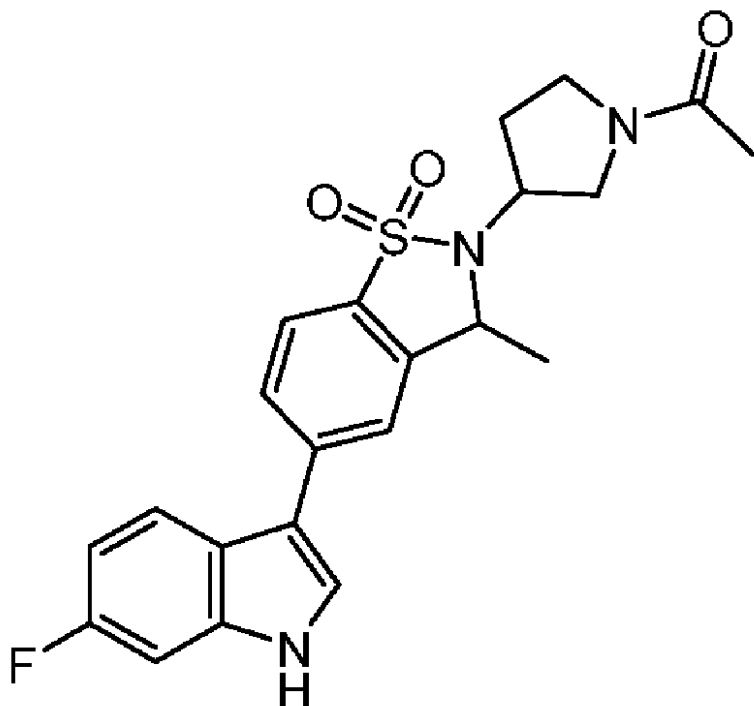
(実施例 74)

(+) - 1 - (3 - (5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1,1 - ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール - 2(3H) - イル)ピロリジン - 1 - イル)エタノン

【0444】



## 【化 8 9】



10

20

表題化合物は、実施例 7 3 におけるキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして白色の固体として得られた ( 4 8 m g 、 6 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ) [ppm] 11.69 ( br s, 1H ), 7.96 - 7.89 ( m, 4H ), 7.84 - 7.83 ( m, 1H ), 7.27 ( dd,  $J = 2.3, 9.8$  Hz, 1H ), 7.02 ( dt,  $J = 2.3, 9.3$  Hz, 1H ), 4.93 - 4.81 ( m, 1H ), 4.22 - 4.06 ( m, 1H ), 3.83 - 3.23 ( m, 4H ), 2.39 - 2.17 ( m, 2H ), 1.96 ( d,  $J = 1.3$  Hz, 3H ), 1.61 - 1.50 ( m, 3H ); LC-MS:  $m/z$  428.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; [  $^20_D$  +5.88  $^\circ$  (  $c = 1.02$  mg/ml, DMSO ).

## 【 0 4 4 5 】

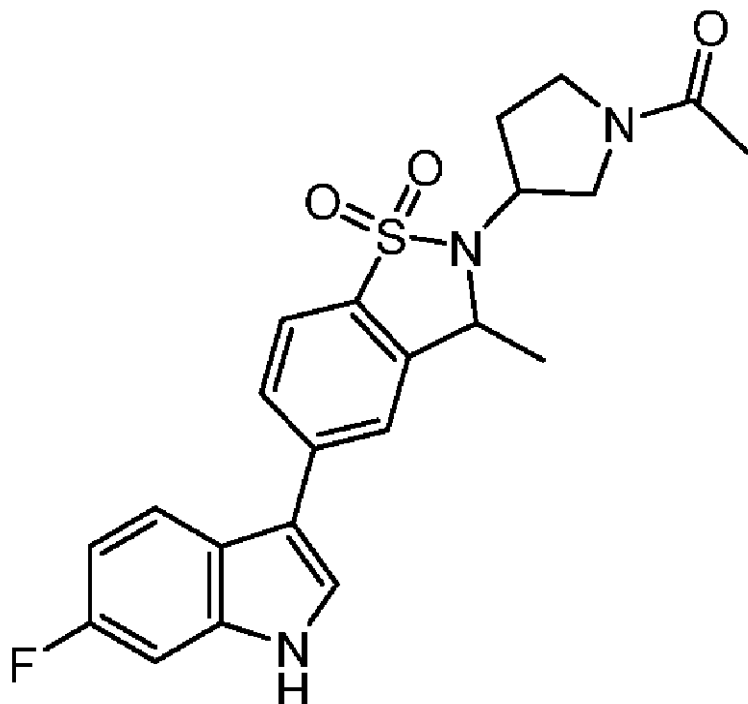
( 実施例 7 5 )

30

( - ) - 1 - ( 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) エタノン

## 【 0 4 4 6 】

【化 9 0】



表題化合物は、実施例 7 3 におけるキラル分離からの 3 番目の溶出ピークとして白色の固体として得られた (52 mg, 6%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.69 (br s, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 4H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.01 (dt, J = 2.3, 9.2 Hz, 1H), 4.92 - 4.84 (m, 1H), 4.23 - 4.05 (m, 1H), 3.92 - 3.78 (m, 1H), 3.72 - 3.25 (m, 3H), 2.39 - 2.22 (m, 2H), 1.97 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.57 (dd, J = 6.5, 9.5 Hz, 3H); LC-MS: m/z 428.1 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -1.90° (c=1.05 mg/ml, DMSO)。

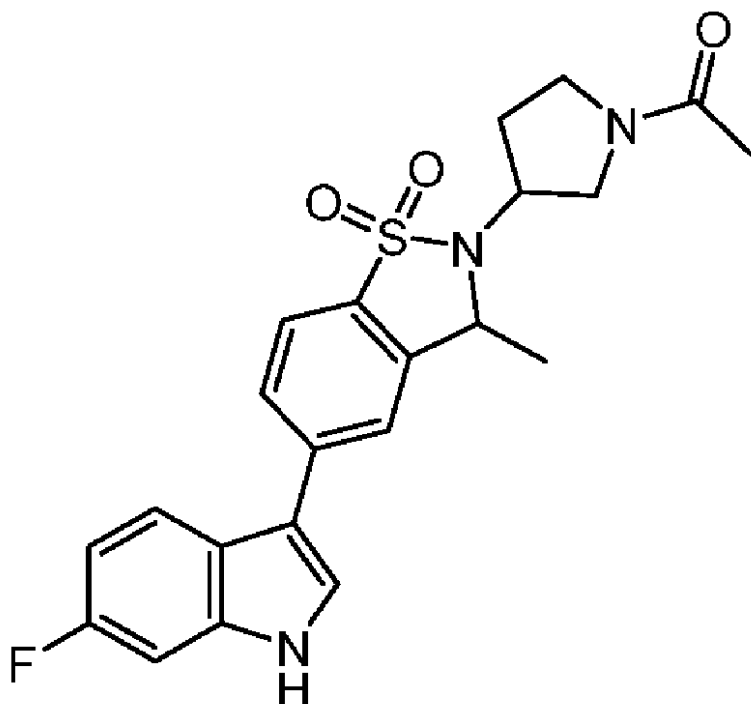
【 0 4 4 7 】

( 实施例 7 6 )

( - ) - 1 - ( 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) エタノン

【 0 4 4 8 】

【化 9 1】



表題化合物は、実施例 7 3 におけるキラル分離からの 4 番目の溶出ピークとして白色の固体として得られた (100 mg、12%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.70 (br s, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 4H), 7.85 - 7.83 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.02 (dt, J = 2.3, 9.3 Hz, 1H), 4.95 - 4.87 (m, 1H), 4.22 - 4.04 (m, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 1H), 3.67 - 3.45 (m, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 2.44 - 2.17 (m, 2H), 1.96 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.56 (dd, J = 6.7, 7.9 Hz, 3H); LC-MS: m/z 428.1 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -4.0° (c=1.00 mg/ml, DMSO).

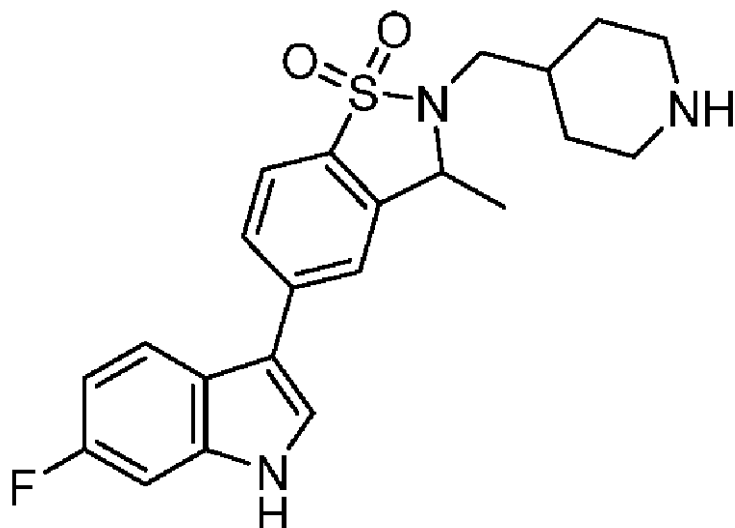
【0449】

(実施例 7 7)

(-) 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 2 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド

【0450】

【化 9 2】



実施例 69 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、N - B O C - 4 - ピペリジンメタノールから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.77 (br s, 1H), 8.95 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.00 - 7.79 (m, 4H), 7.28 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.65 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.34 - 3.19 (m, 3H), 3.08 (dd, J = 8.8, 14.3 Hz, 1H), 2.96 - 2.78 (m, 2H), 2.09 - 1.89 (m, 3H), 1.56 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.48 - 1.30 (m, 2H); LCMS: m/z 414.0 (M+H)<sup>+</sup>, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -9.2° (c=0.4 mg/ml, DMSO).

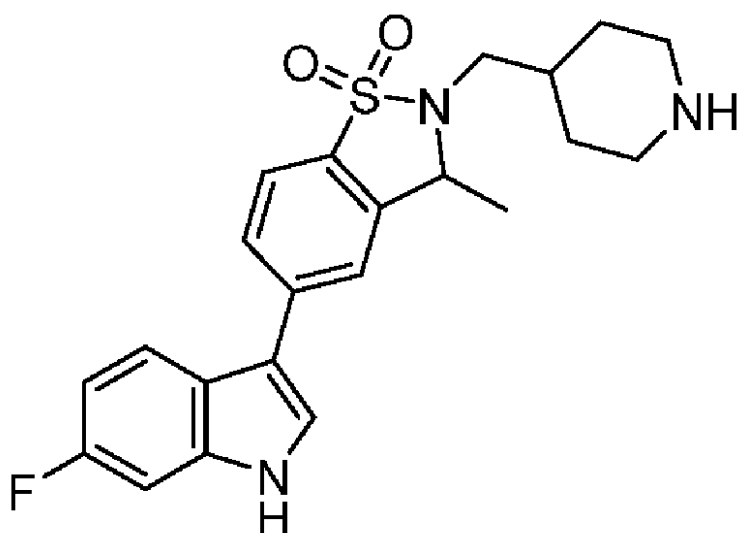
【 0 4 5 1 】

( 実施例 7 8 )

( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( ピペリジン - 4 - イルメチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

【 0 4 5 2 】

【 化 9 3 】



表題化合物は、実施例 78 におけるキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.76 (br s, 1H), 8.89 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 4H), 7.27 (dd, J = 2.4, 9.9 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 2.3, 9.3 Hz, 1H), 4.65 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.34 - 3.19 (m, 3H), 3.11 - 3.05 (m, 1H), 2.95 - 2.79 (m, 2H), 2.11 - 1.86 (m, 3H), 1.56 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.46 - 1.31 (m, 2H); LCMS: m/z 414.0 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +33.3° (c=0.4 mg/ml, DMSO).

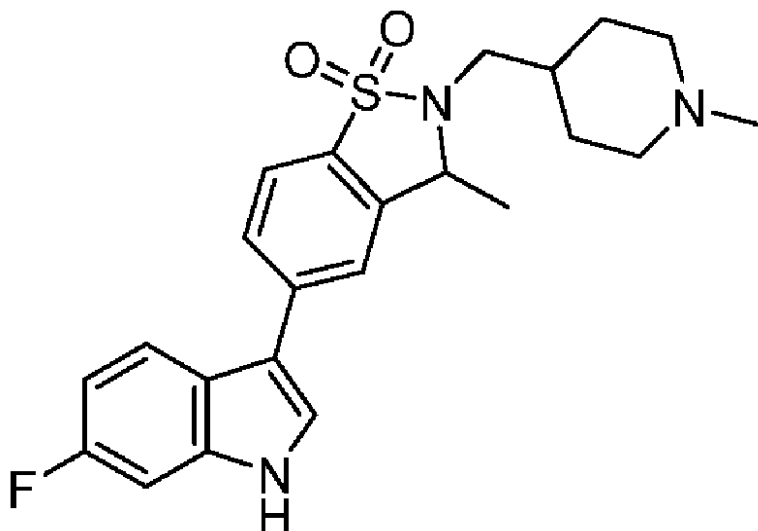
【 0 4 5 3 】

( 実施例 7 9 )

( - ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

【 0 4 5 4 】

## 【化 9 4】



10

5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( ピペリジン - 4 - イルメチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 100 mg、0.242 mmol ) のメタノール ( 5 ml ) 中の白色の溶液に、25 でホルムアルデヒド ( 水中 37 %、98.1 mg、1.21 mmol ) を加えた。反応液を 25 で 15 分間攪拌し、次いで氷浴中で冷却し、NaBH<sub>3</sub>CN ( 23 mg、0.36 mmol ) を加えた。反応液を 25 に温め、1 時間攪拌し、次いで濃縮して、ラセミの 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシドを得た。鏡像異性体を分取キラル SFC によって分離して、最初の溶出ピークとしての表題化合物 ( 46 mg、44 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ ppm ] 11.70 ( br s, 1H ), 7.96 - 7.81 ( m, 5H ), 7.27 ( dd, J = 2.5, 9.8

20

Hz, 1H ), 7.01 ( dt, J = 2.5, 9.3 Hz, 1H ), 4.62 ( q, J = 6.4 Hz, 1H ), 3.20 ( dd, J = 5.9, 14.2 Hz, 1H ), 3.03 ( dd, J = 8.9, 13.9 Hz, 1H ), 2.86 ( br s, 2H ), 2.24 ( s, 3H ), 2.07 - 1.95 ( m, 2H ), 1.86 - 1.69 ( m, 3H ), 1.54 ( d, J = 6.5 Hz, 3H ), 1.32 - 1.17 ( m, 2H ); LCMS: m/z 428.1 ( M+H )<sup>+</sup>; [ α ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -8.3 ° ( c=1.8 mg/ml, DMSO ).

30

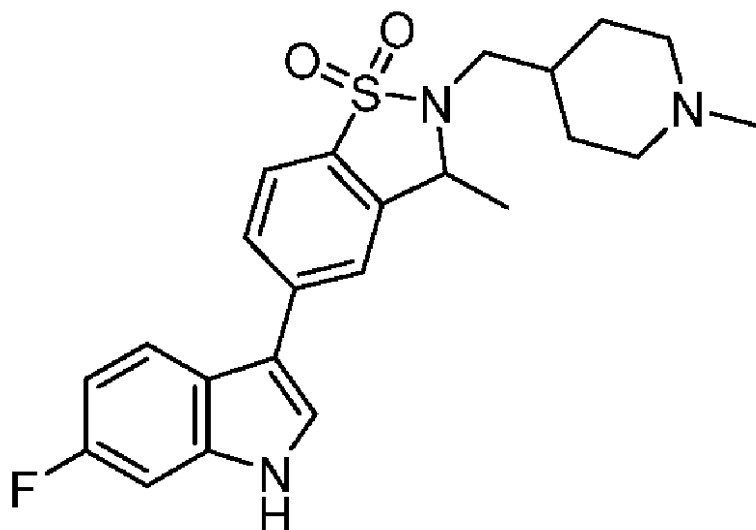
## 【 0 4 5 5 】

( 実施例 80 )

( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

## 【 0 4 5 6 】

【化 9 5】



10

表題化合物は、実施例 79 に記載した分離からの 2 番目の溶出ピークとして白色の固体として得られた (42 mg、41%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.70 (br s, 1H), 7.98 - 7.79 (m, 5H), 7.26 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 5.4, 14.4 Hz, 1H), 3.09 - 2.98 (m, 1H), 2.84 (br s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.99 (q, J = 11.5 Hz, 2H), 1.86 - 1.66 (m, 3H), 1.54 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.31 - 1.16 (m, 2H); LCMS: m/z 428.1 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +7.1° (c=0.7 mg/ml, DMSO).

20

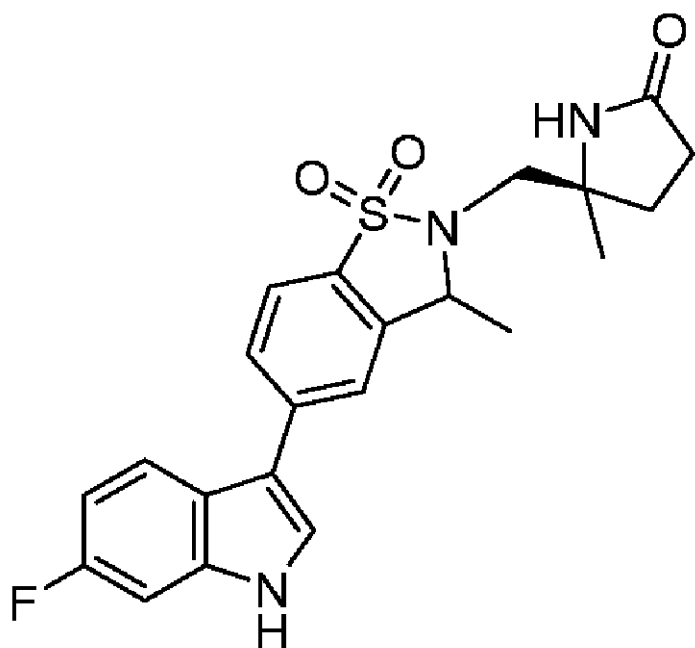
【0457】

(実施例 81)

(+)-(5S)-5-((5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキソベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)メチル)-5-メチルピロリジン-2-オン

【0458】

【化 9 6】



40

実施例 69 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、(S)-5-(ヒドロキシメ

50

チル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - オンから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.70 (br s, 1H), 7.99 - 7.86 (m, 5H), 7.76 (s, 1H), 7.27

(dd, J = 2.5, 9.8 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 2.1, 9.2 Hz, 1H), 4.79 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.24 - 3.17 (m, 1H), 2.30 - 2.14 (m, 3H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.56 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.28 (s, 3H); LCMS: m/z 427.9 [M+H]<sup>+</sup>,

LCMS: m/z 428.1 (M+H)<sup>+</sup>, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>

+1.6° (c=4.2 mg/ml, DMSO).

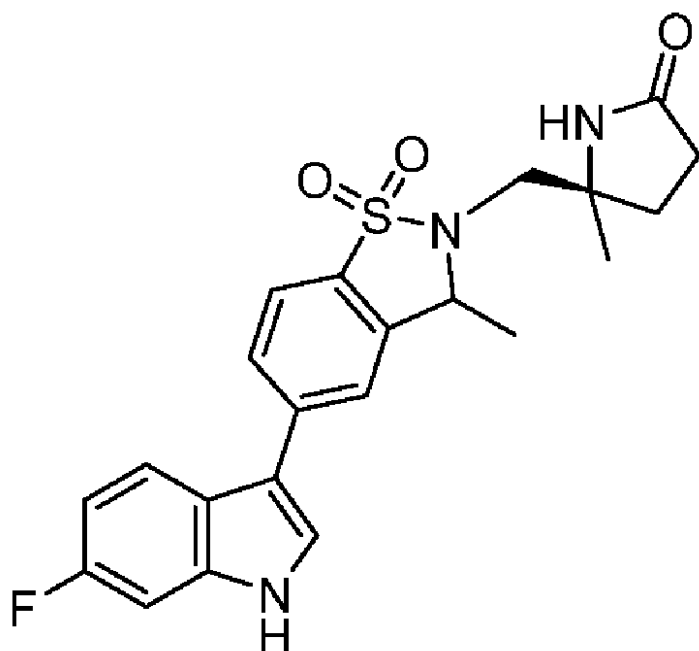
【0459】

(実施例82)

(+) - (5S) - 5 - ((5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1,1 - ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール - 2(3H) - イル)メチル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - オン

【0460】

【化97】



表題化合物は、実施例81におけるキラル分離からの2番目の溶出ピークとして得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.70 (br s, 1H), 7.97 - 7.85 (m, 5H), 7.69 (s, 1H), 7.27

(dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 2.3, 9.3 Hz, 1H), 4.83 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.55 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H); LCMS: m/z 427.9 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>

+24.7° (c=3.0 mg/ml, DMSO).

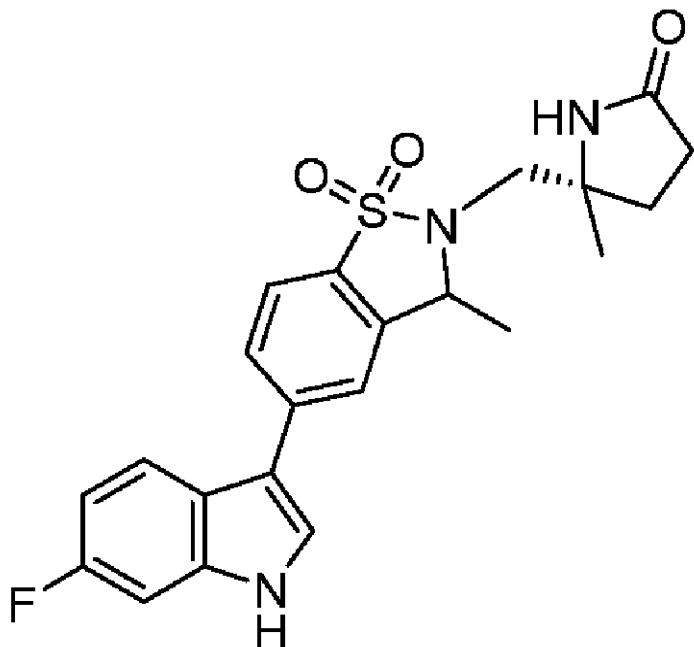
【0461】

(実施例83)

(-) - (5R) - 5 - ((5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1,1 - ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール - 2(3H) - イル)メチル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - オン

【0462】

【化 9 8】



10

実施例 69 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、(R)-5-((ヒドロキシメ  
チル)-5-メチルピロリジン-2-オンから出発して、表題化合物が白色の固体として  
得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 1.24 - 1.34 (s, 3 H), 1.57 (d, J =  
6.53 Hz, 3 H), 1.71 - 1.83  
(m, 1 H), 2.14 - 2.31 (m, 3 H), 3.16 - 3.32 (m, 2 H), 4.79 (q, J = 6.44 Hz, 1  
H), 7.02 (td, J = 9.29, 2.51 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J = 9.79, 2.26 Hz, 1 H), 7.72  
- 7.78 (m, 1 H), 7.84 - 8.03 (m, 5 H), 11.70 (br s, 1 H); LC-MS: m/z 427.9  
(M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -7.52° (c=0.62 mg/ml, DMSO).

20

【0463】

(実施例 84)

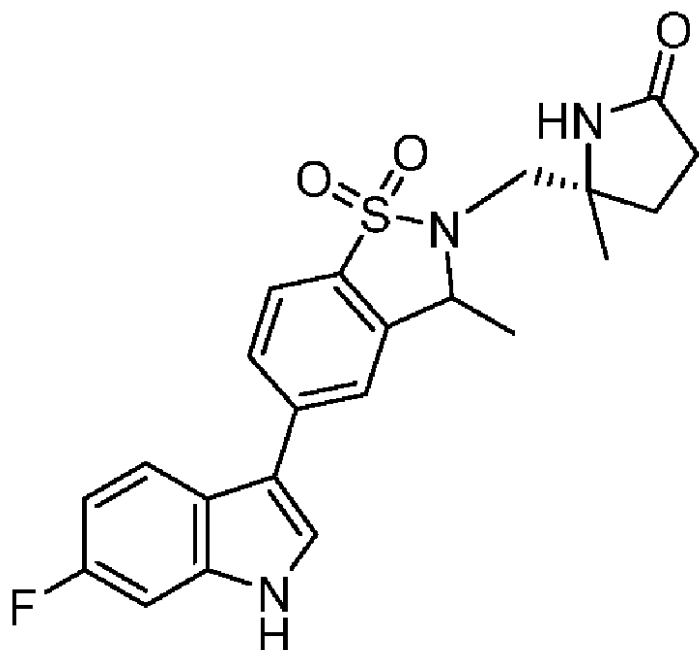
(-)-(5R)-5-((5-((6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-  
メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)メチル)-  
5-メチルピロリジン-2-オン

30

【0464】



【化 9 9】



10

表題化合物は、実施例 8 3 のキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 1.24 - 1.34 (s, 3 H), 1.57 (d, J = 6.53 Hz, 3 H), 1.71 - 1.83 (m, 1 H), 2.14 - 2.31 (m, 3 H), 3.16 - 3.32 (m, 2 H), 4.79 (q, J = 6.44 Hz, 1 H), 7.02 (td, J = 9.29, 2.51 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J = 9.79, 2.26 Hz, 1 H), 7.72 - 7.78 (m, 1 H), 7.84 - 8.03 (m, 5 H), 11.70 (br s, 1 H); LCMS m/z 427.9 (M+1)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -97.3° (c=0.5 mg/ml, DMSO).

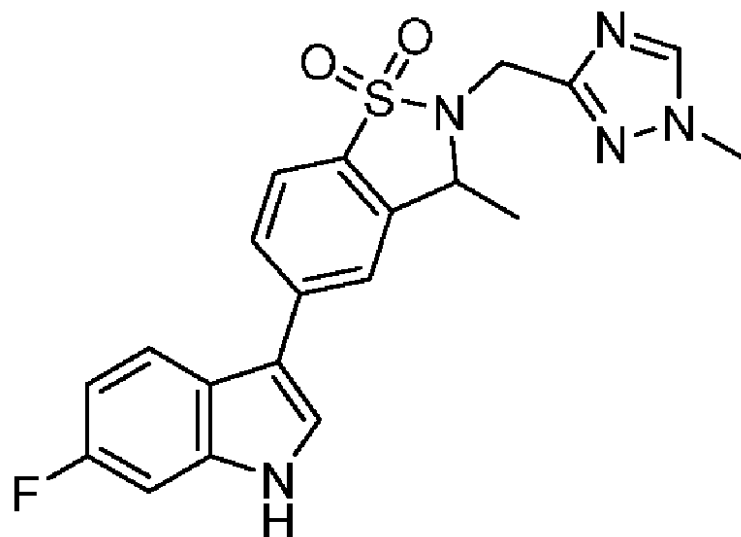
【0 4 6 5】

( 実施例 8 5 )

( - ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

【0 4 6 6】

【化 1 0 0】



40

実施例 6 9 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) メタノールから出発して、表題化合物が白色の固体とし

50

て得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.69 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.98 - 7.83 (m, 5H), 7.26 (dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.00 (dt, J = 2.5, 9.3 Hz, 1H), 4.86 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC-MS: m/z 411.8 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -15° (c = 1.3 mg/mL, メタノール).

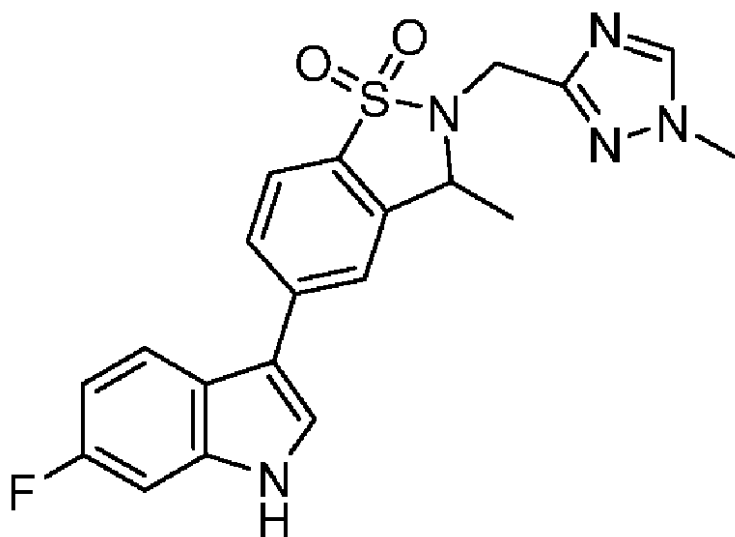
【 0 4 6 7 】

( 実施例 8 6 )

( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド 10

【 0 4 6 8 】

【 化 1 0 1 】



20

表題化合物は、実施例 8 5 について記載したキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.69 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.98 - 7.84 (m, 5H), 7.27 (dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.00 (dt, J = 2.5, 9.3 Hz, 1H), 4.86 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC-MS: m/z 412.0 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +9° (c = 1.3 mg/mL, メタノール).

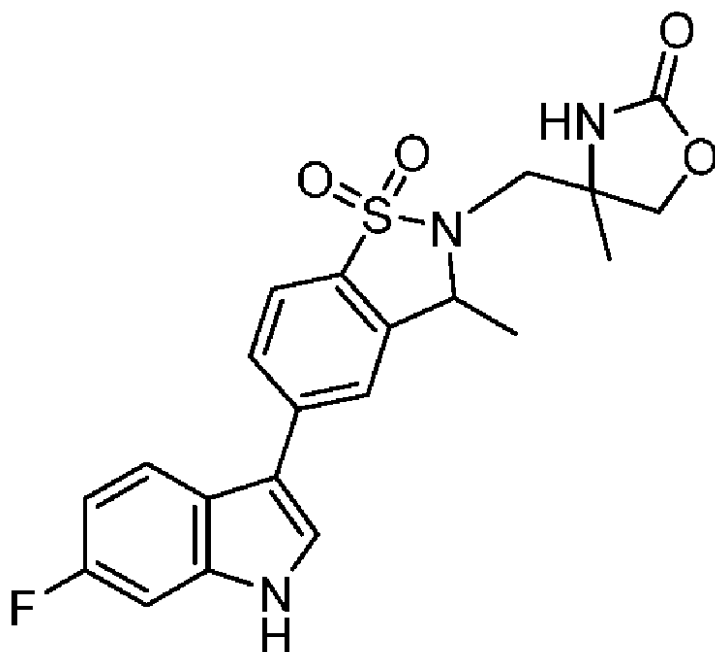
【 0 4 6 9 】

( 実施例 8 7 )

( - ) - 4 - ( ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) メチル ) - 4 - メチルオキサゾリジン - 2 - オン 40

【 0 4 7 0 】

【化 1 0 2】



10

実施例 69 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、4 - ( ヒドロキシメチル ) - 4 - メチルオキサゾリジン - 2 - オンから出発して、表題化合物が最初の溶出ピークとして白色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.70 (br s, 1H), 7.97 - 7.85 (m, 5H), 7.79 (s, 1H), 7.27 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.28 (s, 1H), 1.56 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H); LC-MS: m/z 429.9 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -45° (c=1.3 mg/mL, メタノール).

20

【 0 4 7 1】

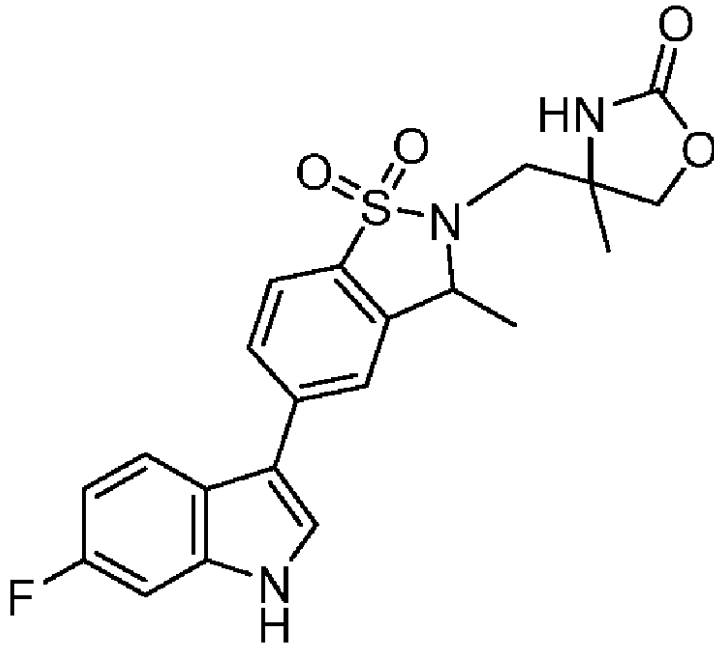
( 実施例 8 8 )

( - ) - 4 - ( ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) メチル ) - 4 - メチルオキサゾリジン - 2 - オン

30

【 0 4 7 2】

## 【化 1 0 3】



10

表題化合物は、実施例 87 におけるキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして白色の  
 固体として得られた (50 mg、25%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.71  
 (br s, 1H), 7.99 - 7.85 (m, 6H), 7.26 (d, J = 10.0 Hz,  
 1H), 7.01 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.87 - 4.79 (m, 1H), 4.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H),  
 4.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.29 (s, 1H), 1.57 (d, J = 6.5 Hz, 3H),  
 1.35 (s, 3H); LC-MS: m/z 429.9 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>  
 -2.38° (c = 1.4 mg/mL, メタノール)。

20

## 【0473】

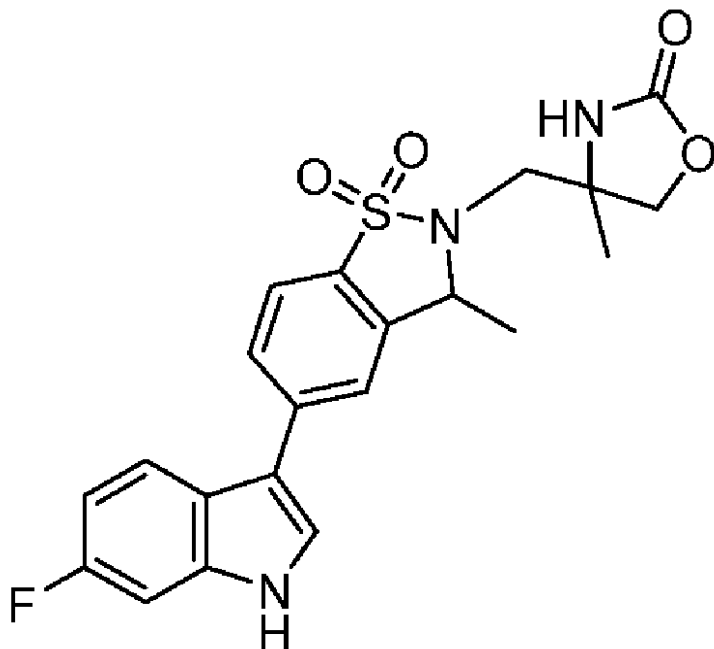
(実施例 89)

(+) - 4 - ( (5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1  
 , 1 - ジオキシドベンゾ [d] イソチアゾール - 2 (3H) - イル) メチル ) - 4 - メチ  
 ルオキサゾリジン - 2 - オン

30

## 【0474】

## 【化 1 0 4】



10

表題化合物は、実施例 87 におけるキラル分離からの 3 番目の溶出ピークとして白色の  
 固体として得られた (23 mg、12%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.70  
 (br s, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 5H), 7.80 (s, 1H), 7.27  
 (dd, J = 2.4, 9.7 Hz, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 4.93 - 4.85 (m, 1H), 4.34 (d, J  
 = 8.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 2H), 1.56 (d, J = 6.3  
 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H); LC-MS: m/z 430.0 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +50° (c = 1.2  
 mg/mL, メタノール)。

20

## 【0475】

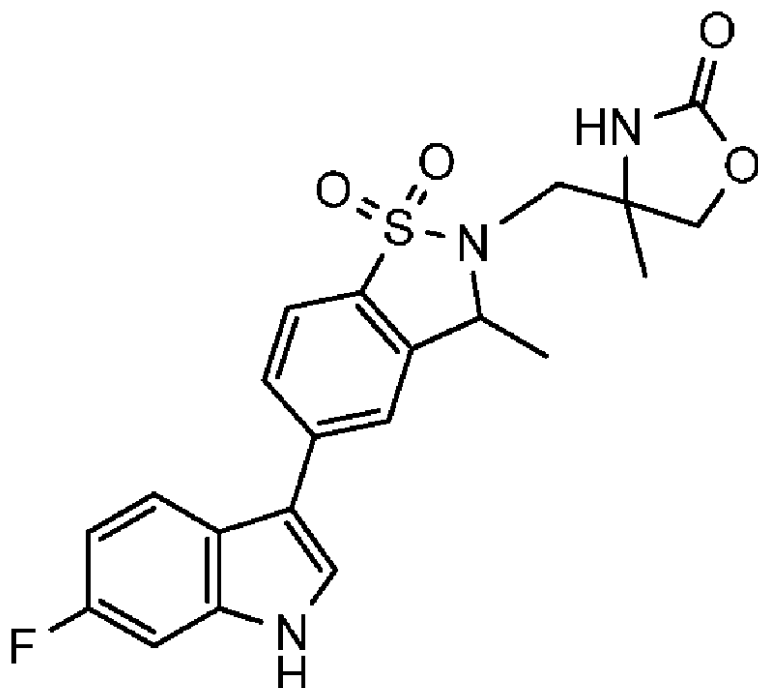
(実施例 90)

(+) - 4 - ((5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1  
 , 1 - ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール - 2 (3H) - イル)メチル) - 4 - メチ  
 ルオキサゾリジン - 2 - オン

30

## 【0476】

【化 1 0 5】



10

20

表題化合物は、実施例 87 におけるキラル分離からの 4 番目の溶出ピークとして白色の固体として得られた (23 mg、収率 12%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 1.70 (br s, 1H), 8.01 - 7.85 (m, 6H), 7.27 (dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 2.3, 9.2 Hz, 1H), 4.83 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.41 - 3.38 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.36 (s, 3H); LC-MS: m/z 430.0 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +2.86° (c = 1.4 mg/mL, メタノール).

【0477】

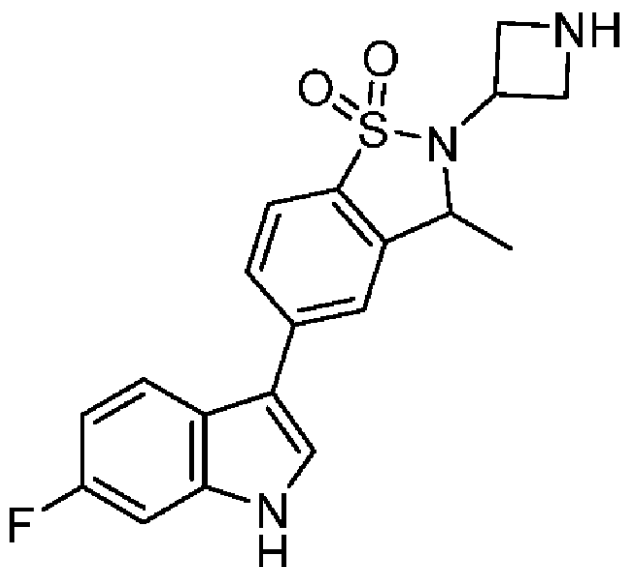
(実施例 91)

(-) - 2 - (アゼチジン - 3 - イル) - 5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド

30

【0478】

【化 1 0 6】



40

50

実施例 69 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、N - B o c - 3 - O H - アゼチジンから出発して、表題化合物が、キラル分離における最初の溶出ピークとして白色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.71 (br s, 1H), 7.99 - 7.87 (m, 4H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.28 (dd, J = 2.0, 10.0 Hz, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 1H), 4.78 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.32 (br s, 1H), 4.22 - 3.69 (m, 3H), 3.61 (br s, 2H), 1.54 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC-MS: m/z 393.9 (M+Na)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -35.3° (c = 1.1 mg/mL, メタノール).

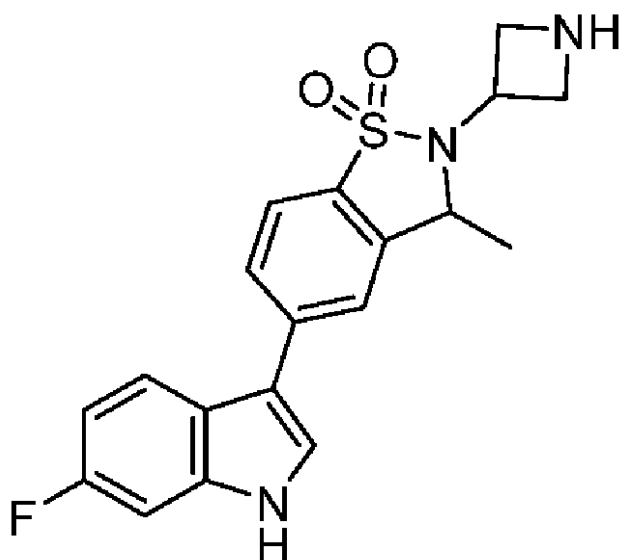
【 0 4 7 9 】

( 実施例 9 2 )

( + ) - 2 - ( アゼチジン - 3 - イル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

【 0 4 8 0 】

【 化 1 0 7 】



表題化合物は、実施例 91 におけるキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして白色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) [ppm] 7.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 5.3, 8.8 Hz, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 6.96 (dt, J = 2.5, 9.3 Hz, 1H), 4.80 - 4.74 (m, 1H), 4.74 - 4.69 (m, 1H), 4.68 - 4.62 (m, 2H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 1.62 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC-MS: m/z 394.0 (M+Na)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +7.5° (c = 1.07 mg/mL, メタノール).

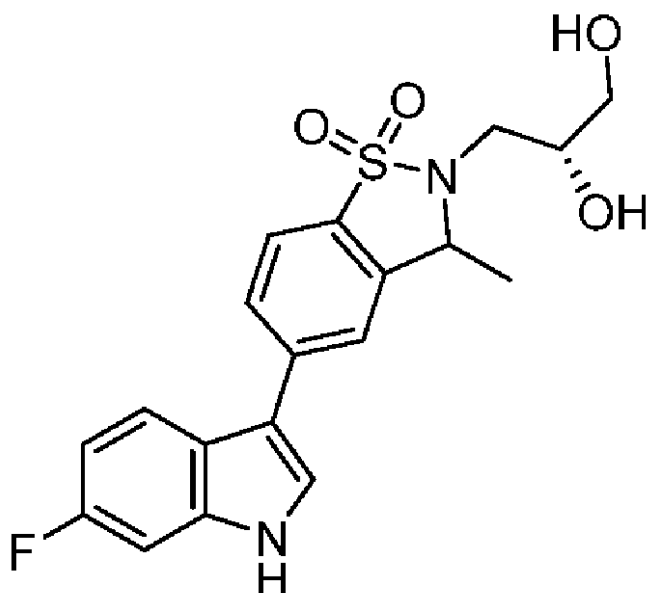
【 0 4 8 1 】

( 実施例 9 3 )

( - ) - 2 - ( ( R ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

【 0 4 8 2 】

## 【化 108】



ステップ1：5 - ブロモ - 2 - ( ( ( R ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチル ) - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 500 mg、1.91 mmol )、( S ) - 4 - ( クロロメチル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン ( 287 mg、1.91 mmol )、および  $K_2CO_3$  ( 527 mg、3.81 mmol ) の DMF ( 6 ml ) 中の懸濁液を、90 で48時間攪拌した。反応液を25 に冷却し、水 ( 100 ml ) 中に注ぎ、次いで酢酸エチル ( 25 ml  $\times$  3 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 15 ml  $\times$  2 ) で洗浄し、次いで無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、30 % の石油エーテル / 酢酸エチル ) によって精製して、表題化合物 ( 234 mg、54 % ) を得た。

## 【0483】

ステップ2：tert - ブチル 3 - ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

5 - ブロモ - 2 - ( ( 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチル ) - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 234 mg、0.622 mmol )、tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 385 mg、0.746 mmol )、および  $Cs_2CO_3$  ( 405 mg、1.24 mmol ) のジオキサン ( 9 ml ) および  $H_2O$  ( 3 ml ) 中の懸濁液に、 $PdCl_2(dppf)$  ( 46 mg、0.06 mmol ) を加えた。反応液を  $N_2$  雰囲気下にて80 で6時間攪拌し、次いで固体を濾別した。濾液を濃縮して、粗 tert - ブチル 3 - ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレートを得、これをそれ以上精製せずに次のステップで使用した。

## 【0484】

ステップ3：( - ) - 2 - ( ( R ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド



tert - ブチル 3 - ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 320 mg、0.602 mmol ) のジクロロメタン ( 10 ml ) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 ( 5 ml ) を加えた。反応液を 30 で 2 時間攪拌し、次いで濃縮した。残渣を酢酸エチル ( 20 ml ) および H<sub>2</sub>O ( 15 ml ) で希釈した。混合物を NaHCO<sub>3</sub> ( 飽和 ) で pH 7 に中和した。層を分離し、有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール = 1 / 0 ~ 5 / 1 ) および分取 HPLC によって精製して、ラセミの 2 - ( ( R ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシドを得た。鏡像異性体を分取キラル SFC によって分離して、最初の溶出ピークとしての表題化合物 ( 20 mg、9% ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, MeOD ) [ ppm ] 7.92 - 7.85 ( m, 2H ), 7.83 - 7.78 ( m, 2H ), 7.69 ( s, 1H ), 7.16 ( dd, J = 2.4, 9.7 Hz, 1H ), 6.95 ( dt, J = 2.5, 9.2 Hz, 1H ), 4.77 - 4.73 ( m, 1H ), 4.60 ( br s, 1H ), 4.04 - 3.97 ( m, 1H ), 3.71 - 3.53 ( m, 3H ), 1.65 ( d, J = 6.3 Hz, 3H ); LC-MS: m/z 390.9 ( M+H )<sup>+</sup>; [  $\alpha$  ]<sup>20</sup><sub>D</sub> -26.4 ° ( c=0.43 mg/ml, DMSO ).

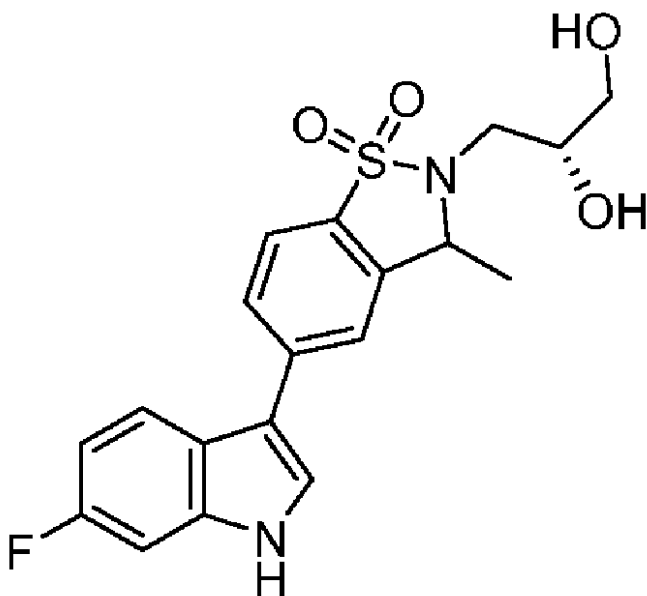
【 0 4 8 5 】

( 実施例 9 4 )

( + ) - 2 - ( ( R ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

【 0 4 8 6 】

【 化 1 0 9 】



表題化合物は、実施例 9 3 におけるキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして白色の固体として得られた ( 40 mg、18% ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, MeOD ) [ ppm ] 7.92 - 7.84 ( m, 2H ), 7.82 - 7.78 ( m, 2H ), 7.68 ( s, 1H ), 7.16 ( dd, J = 2.4, 9.7 Hz, 1H ), 6.95 ( dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H ), 4.60 ( br s, 1H ), 4.08 - 4.01 ( m, 1H ), 3.68 - 3.59 ( m, 2H ), 3.52 ( dd, J = 5.4, 14.7 Hz, 1H ), 3.39 - 3.33 ( m, 1H ), 1.65 ( d, J = 6.5 Hz, 3H ); LC-MS: m/z 390.9 ( M+H )<sup>+</sup>, [  $\alpha$  ]<sup>20</sup><sub>D</sub> = +36.1 ° ( c=0.61 mg/ml, DMSO ).

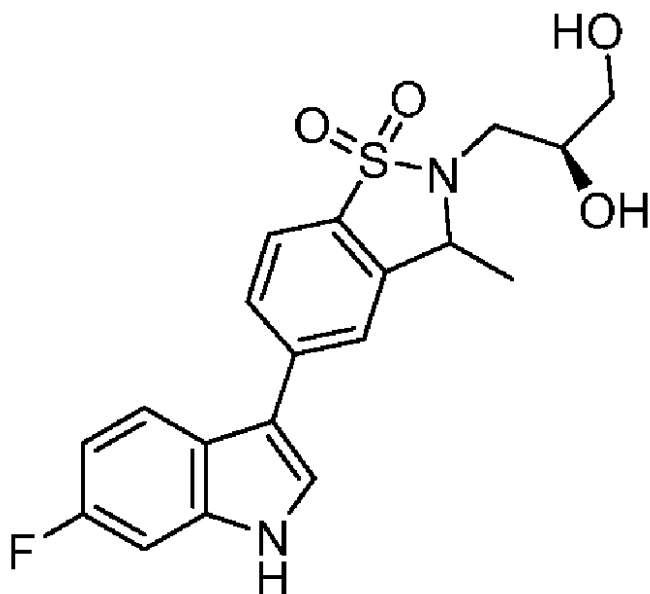
【 0 4 8 7 】

( 実施例 9 5 )

( - ) - 2 - ( ( S ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

【 0 4 8 8 】

【 化 1 1 0 】



10

20

実施例 9 3 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、( R ) - ( + ) - 4 - ( クロロメチル ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソランから出発して、表題化合物が、キラル分離における最初の溶出ピークとして白色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.69 (br s, 1H), 7.99 - 7.82 (m, 5H), 7.27 (dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 2.3, 9.2 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.93 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 3H), 3.19 - 3.06 (m, 1H), 1.56 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC-MS: m/z 390.9 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -16° (c = 1.0 mg/mL, DMSO).

30

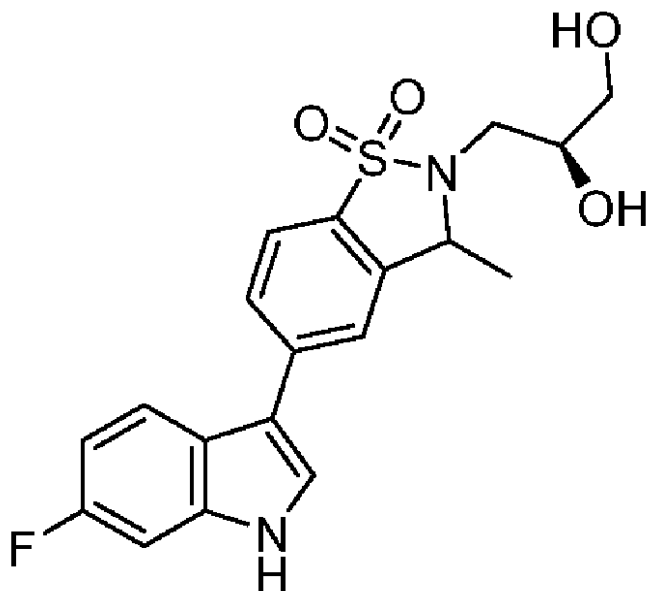
【 0 4 8 9 】

( 実施例 9 6 )

( + ) - 2 - ( ( S ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

【 0 4 9 0 】

【化 1 1 1】



10

表題化合物は、実施例 9 5 におけるキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして黄色の固体として得られた (65 mg、32%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.69 (br s, 1H), 7.99 - 7.81 (m, 5H), 7.27 (dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 2.5, 9.3 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.75 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.45 - 3.40 (m, 3H), 3.19 - 3.06 (m, 1H), 1.56 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC-MS: m/z 390.9; (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +9.5° (c = 1.05 mg/mL, DMSO).

20

【0491】

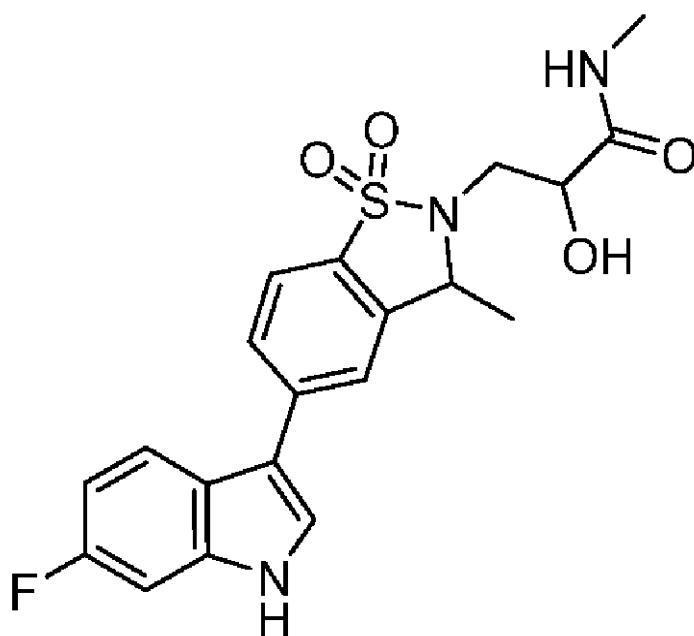
(実施例 97)

(+) - 3 - (5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール - 2(3H) - イル) - 2 - ヒドロキシ - N - メチルプロパンアミド

【0492】

30

【化 1 1 2】



40

ステップ 1 : メチル オキシラン - 2 - カルボキシレート

8%のNaOCl水溶液(300mL)に0 でアクリル酸メチル(19g、220m

50

mol)を加えた。二相性混合物を0 で30分間激しく攪拌し、次いで2時間40 に温めた。反応液を25 に冷却し、次いでジクロロメタン(200 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗メチル オキシラン - 2 - カルボキシレート(9 g、39%)を透明な油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm] 3.79 (s, 3H), 3.46 (dd, J = 2.6, 4.1 Hz, 1H), 3.02 - 2.90 (m, 2H).

#### 【0493】

ステップ2: メチル3 - (5 - ブロモ - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ[d] イソチアゾール - 2 (3H) - イル) - 2 - ヒドロキシプロパノエート

5 - ブロモ - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド(3 g、11 mmol)、メチル オキシラン - 2 - カルボキシレート(8.2 g、80 mmol)、およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(11 g、34 mmol)のDMF(30 mL)中の懸濁液を、80 で16時間攪拌した。反応液を冷却し、水(100 mL)で希釈し、酢酸エチル(150 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(200 mL×3)で洗浄し、次いで無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、30%の酢酸エチル/石油エーテル)によって精製して、メチル3 - (5 - ブロモ - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ[d] イソチアゾール - 2 (3H) - イル) - 2 - ヒドロキシプロパノエート(1.5 g、36%)を黒色の油状物として得た。

#### 【0494】

ステップ3: 3 - (5 - ブロモ - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ[d] イソチアゾール - 2 (3H) - イル) - 2 - ヒドロキシ - N - メチルプロパンアミド

メチル3 - (5 - ブロモ - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ[d] イソチアゾール - 2 (3H) - イル) - 2 - ヒドロキシプロパノエート(1.5 g、4.1 mmol)のMeNH<sub>2</sub>(EtOH中30%、30 mL)中の黄色の溶液を、50 で3時間攪拌した。反応液を濃縮して、粗3 - (5 - ブロモ - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ[d] イソチアゾール - 2 (3H) - イル) - 2 - ヒドロキシ - N - メチルプロパンアミド(1.8 g、>100%)を黒色の油状物として得、これを次のステップにそのまま使用した。

#### 【0495】

ステップ4: tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (メチルアミノ) - 3 - オキソプロピル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d] イソチアゾール - 5 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート

3 - (5 - ブロモ - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ[d] イソチアゾール - 2 (3H) - イル) - 2 - ヒドロキシ - N - メチルプロパンアミド(600 mg、1.65 mmol)、tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート(895 mg、2.48 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(121 mg、0.165 mmol)、およびK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(701 mg、3.30 mmol)をジオキサン(12 mL)およびH<sub>2</sub>O(4 mL)中の懸濁液を、N<sub>2</sub>雰囲気下にて80 で2時間攪拌した。反応液を水(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(20 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、次いで無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル)によって精製して、tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (メチルアミノ) - 3 - オキソプロピル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d] イソチアゾール - 5 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート(390 mg、46%)を黄色の固体として得た。

#### 【0496】

ステップ5: (+) - 3 - (5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 3

10

20

30

40

50

- メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチルプロパンアミド

tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - ( メチルアミノ ) - 3 - オキソプロピル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 390 mg、0.754 mmol ) およびトリフルオロ酢酸 ( 2 mL ) のジクロロメタン ( 10 mL ) 中の溶液を、N<sub>2</sub> 雰囲気下にて 20 ° で 2 時間撹拌した。反応液を濃縮し、次いで

10

カラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、酢酸エチル ) によって精製して、ジアステレオ異性体の混合物を得た。ジアステレオ異性体を分取キラル SFC によって分離して、最初の溶出ピークとしての ( + ) - 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチルプロパンアミド ( 30 mg、10% ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ppm] 11.68 (br s, 1H), 8.02 - 7.82 (m, 6H), 7.27 (dd, J = 2.5, 9.8

Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.97 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 2.6, 15.4 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.53 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC-MS: m/z 440.0 (M+Na)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>

+20.3 ° (c= 4 mg/mL, DMSO).

20

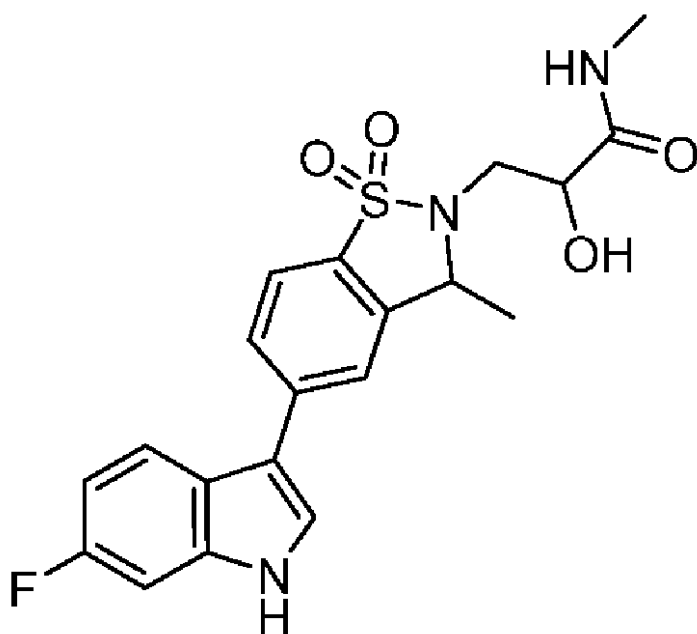
【 0 4 9 7 】

( 実施例 9 8 )

( - ) - 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチルプロパンアミド

【 0 4 9 8 】

【 化 1 1 3 】



30

40

表題化合物は、実施例 9 7 に記載したキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして白色の固体として得られた ( 30 mg、10% ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ppm] 11.69 (br s, 1H), 8.03 - 7.79 (m, 6H), 7.27 (dd, J = 2.3, 9.8

Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 2.5, 9.3 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.98 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 1H), 3.69 (dd, J = 2.9, 15.2 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 8.5, 15.1 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.53 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC-MS: m/z 440.2 (M+Na)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>

50

-8 ° (c=1 mg/ml, DMSO).

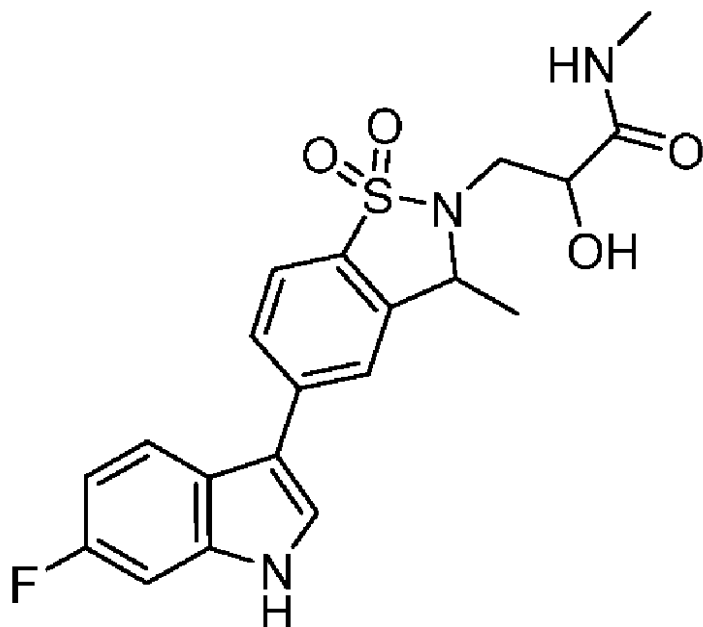
【 0 4 9 9 】

( 実施例 9 9 )

( + ) - 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 ,  
1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - 2 - ヒドロキシ - N  
- メチルプロパンアミド

【 0 5 0 0 】

【 化 1 1 4 】



表題化合物は、実施例 9 7 に記載したキラル分離からの 3 番目の溶出ピークとして白色  
の固体として得られた ( 3 3 m g 、 1 0 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) [ppm] 11.  
69 (br s, 1H), 8.04 - 7.80 (m, 6H), 7.27 (dd,  $J$  = 2.5, 9.8  
Hz, 1H), 7.01 (dt,  $J$  = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 5.94 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 4.74 (q,  $J$  =  
6.3 Hz, 1H), 4.18 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 3.66 (dd,  $J$  = 3.3, 14.6 Hz, 1H), 3.27  
(dd,  $J$  = 7.5, 14.6 Hz, 1H), 2.63 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 3H), 1.56 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H);  
LC-MS:  $m/z$  440.0 ( $M+\text{Na}$ ) $^+$ ; [  $\alpha$  ] $^{20}_D$   
+19.25 ° (c=4 mg/ml, DMSO).

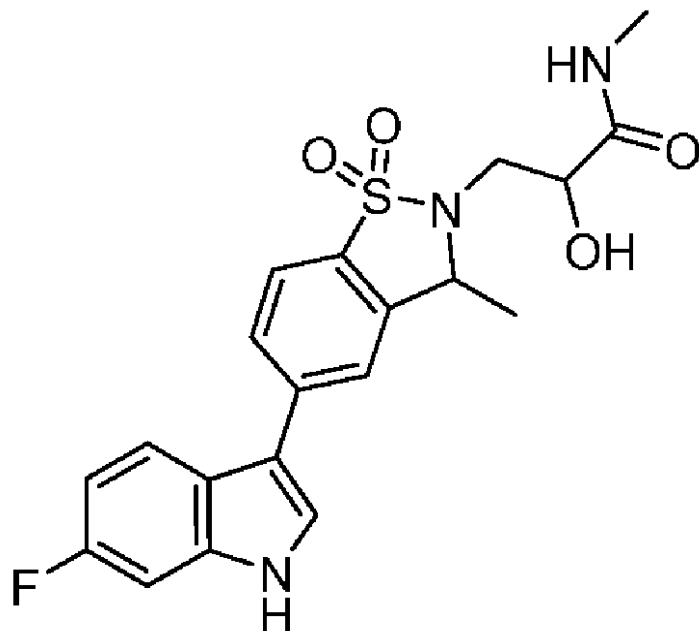
【 0 5 0 1 】

( 実施例 1 0 0 )

( - ) - 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 ,  
1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - 2 - ヒドロキシ - N  
- メチルプロパンアミド

【 0 5 0 2 】

【化 1 1 5】



10

表題化合物は、実施例 9 7 に記載したキラル分離からの 4 番目の溶出ピークとして白色の固体として得られた ( 3 3 m g 、 1 0 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) [ppm] 11.68 (br s, 1H), 8.00 - 7.78 (m, 6H), 7.27 (dd,  $J = 2.4$ , 9.9Hz, 1H), 7.01 (dt,  $J = 2.4$ , 9.3 Hz, 1H), 5.95 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.74 (q,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.17 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.64 (dd,  $J = 3.4$ , 14.7 Hz, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.62 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 1.55 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H); LC-MS:  $m/z$  440.0 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ; [  $\alpha$  ] $^{20}_{\text{D}}$  -7 ° (c=4 mg/ml,  $\text{DMSO}$ ) .

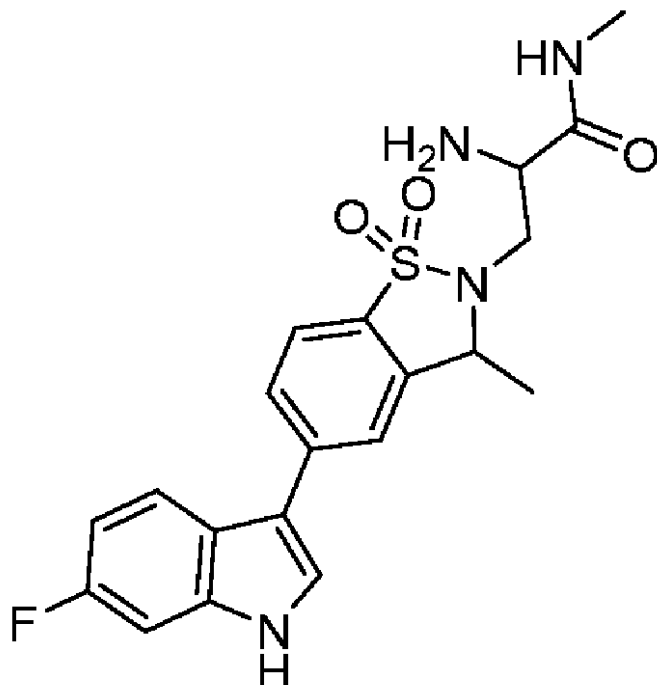
【 0 5 0 3 】

( 実施例 1 0 1 )

( - ) - 2 - アミノ - 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルプロパンアミド

【 0 5 0 4 】

## 【化 1 1 6】



10

20

ステップ1：5 - ブロモ - 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

メチル 3 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 , 1 ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - 2 - ヒドロキシプロパノエート ( 実施例 2 0 7 、 5 0 0 m g 、 1 . 3 8 m m o l ) および T E A ( 4 1 8 m g 、 4 . 1 3 m m o l ) の D C M ( 1 0 m l ) 中の溶液に、M s C l ( 3 1 5 m g 、 2 . 7 5 m m o l ) を加えた。反応液を 2 0 で 1 6 時間攪拌し、次いで水 ( 1 0 m l ) 中に注ぎ、D C M ( 1 0 × 2 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 1 0 m l ) で洗浄し、次いで無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗 5 - ブロモ - 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシドを黄色の油状物として得、これを

30

## 【 0 5 0 5 】

ステップ2：2 - アジド - 3 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルプロパンアミド

メチル 3 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 , 1 ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - 2 - ヒドロキシプロパノエート ( 6 0 0 m g 、 1 . 3 6 m m o l ) の D M F ( 1 0 m l ) 中の溶液に、N a N <sub>3</sub> ( 1 0 6 m g 、 1 . 2 0 m m o l ) を加えた。反応液を 8 0 で 1 6 時間攪拌し、次いで水 ( 2 0 m l ) 中に注ぎ、D C M ( 2 0 m l × 2 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 2 0 m l ) で洗浄し、次いで無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗 2 - アジド - 3 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルプロパンアミド ( 4 5 0 m g ) を黄色の油状物として得、これをそれ以上精製せずに次のステップにそのまま使用した。

40

## 【 0 5 0 6 】

ステップ3：tert - ブチル ( 3 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - 1 - ( メチルアミノ ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル ) カルバメート

メチル 2 - アジド - 3 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) プロパノエート ( 4 5 0 m g 、 1 . 1 6 m m o l ) および P P h <sub>3</sub> ( 1 2 1 0 m g 、 4 . 6 2 m m o l ) の T H F ( 2 0 m l ) および水 ( 0

50



5 ml) 中の溶液を、60 で16時間撹拌した。得られる黄色の溶液に、TEA (468 mg、4.63 mmol) および (Boc)<sub>2</sub>O (757 mg、3.47 mmol) を加えた。反応液を20 で16時間撹拌し、次いで水 (50 ml) 中に注ぎ、EtOAc (50 ml x 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 ml) で洗浄し、次いで無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル (3- (5-ブロモ-3-メチル-1, 1-ジオキシドベンゾ [d] イソチアゾール-2 (3H) -イル) -1- (メチルアミノ) -1-オキソプロパニル) カルバメート (250 mg、47%) を黄色の固体として得た。

【0507】

ステップ4: キラルな tert-ブチル 3- (2- (2- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -3- (メチルアミノ) -3-オキソプロピル) -3-メチル-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール-5-イル) -6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート

tert-ブチル (3- (5-ブロモ-3-メチル-1, 1-ジオキシドベンゾ [d] イソチアゾール-2 (3H) -イル) -1- (メチルアミノ) -1-オキソプロパニル) カルバメート (200 mg、0.433 mmol) および tert-ブチル 6-フルオロ-3- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-インドール-1-カルボキシレート (172 mg、0.476 mmol) のジオキサン/水 (8 ml / 3 ml) 中の懸濁液に、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (32 mg、0.04 mmol) および K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (184 mg、0.865 mmol) を加えた。反応液を80 で2時間撹拌し、次いで濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 3- (2- (2- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -3- (メチルアミノ) -3-オキソプロピル) -3-メチル-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール-5-イル) -6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート (270 mg) をジアステレオ異性体の混合物として得た。混合物を分取キラルSFCによって精製して、ピーク1 (60 mg)、ピーク2 (60 mg)、ピーク3 (30 mg)、およびピーク4 (40 mg) の4種の生成物をそれぞれ黄色の固体として得た。

【0508】

ステップ5: (-) -2-アミノ-3- (5- (6-フルオロ-1H-インドール-3-イル) -3-メチル-1, 1-ジオキシドベンゾ [d] イソチアゾール-2 (3H) -イル) -N-メチルプロパンアミド

tert-ブチル 3- (2- (2- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -3- (メチルアミノ) -3-オキソプロピル) -3-メチル-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール-5-イル) -6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート (ピーク1、60 mg、0.097 mmol) のHCl/EtOAc (3 ml) 中の溶液を、20 で20時間撹拌した。反応液を濃縮し、次いで分取HPLCによって精製して、(-) 2-アミノ-3- (5- (6-フルオロ-1H-インドール-3-イル) -3-メチル-1, 1-ジオキシドベンゾ [d] イソチアゾール-2 (3H) -イル) -N-メチルプロパンアミド (14 mg、34%) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.77 (br s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 8.42 (br s, 2H), 7.99 -

7.88 (m, 4H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 4.76 - 4.68 (m, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 2.69 (d, J=4.5 Hz, 3H), 2.54 (s, 1H), 1.61 (d, J=6.3 Hz, 3H); LC-MS: m/z 439.1 (M+Na)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -4.09° (c= 0.001 g/mL, DMSO).

【0509】

(実施例102)

(+) -2-アミノ-3- (5- (6-フルオロ-1H-インドール-3-イル) -3-メチル-1, 1-ジオキシドベンゾ [d] イソチアゾール-2 (3H) -イル) -N-メ

10

20

30

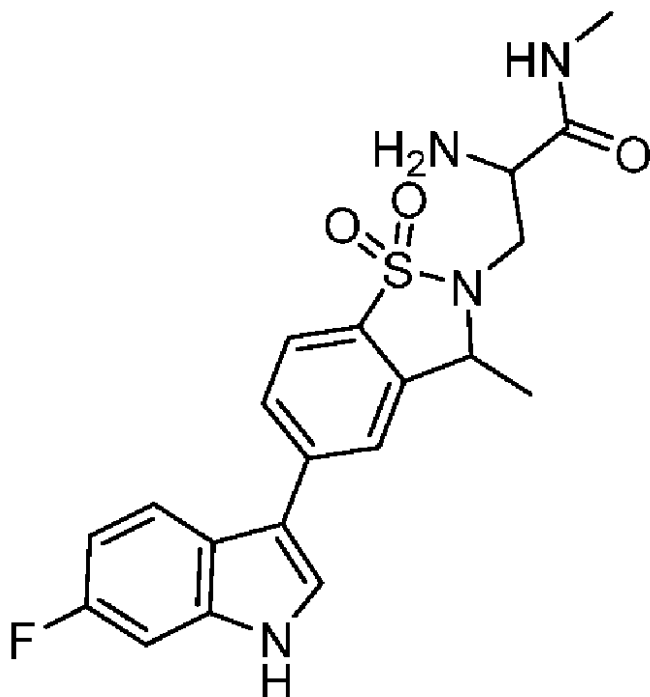
40

50

チルプロパンアミド

【 0 5 1 0 】

【 化 1 1 7 】



10

20

tert - ブチル 3 - ( 2 - ( 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 3 - ( メチルアミノ ) - 3 - オキソプロピル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 60 mg、0.097 mmol ) ( 実施例 211、ステップ 4、ピーク 2 ) の HCl / EA ( 3 ml ) 中の溶液を、20 で 20 時間攪拌した。反応液を濃縮し、次いで分取 HPLC によって精製して、( + ) - 2 - アミノ - 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルプロパンアミド ( 9 mg、23 % ) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ ppm ] 11.77 ( br s, 1H ), 8.69 ( br s, 1H ), 8.42 ( br s, 2H ), 7.99 - 7.88 ( m, 4H ), 7.33 - 7.26 ( m, 1H ), 7.06 - 6.99 ( m, 1H ), 4.76 - 4.68 ( m, 1H ), 4.06 - 3.98 ( m, 1H ), 3.70 - 3.62 ( m, 1H ), 3.60 - 3.53 ( m, 1H ), 2.69 ( d, J = 4.5 Hz, 3H ), 2.54 ( s, 1H ), 1.61 ( d, J = 6.3 Hz, 3H ); LC-MS: m/z 439.0 ( M+Na )<sup>+</sup>; [ <sup>20</sup>D ] 0.8 ° ( c = 0.0075 g/mL, DMSO ).

30

【 0 5 1 1 】

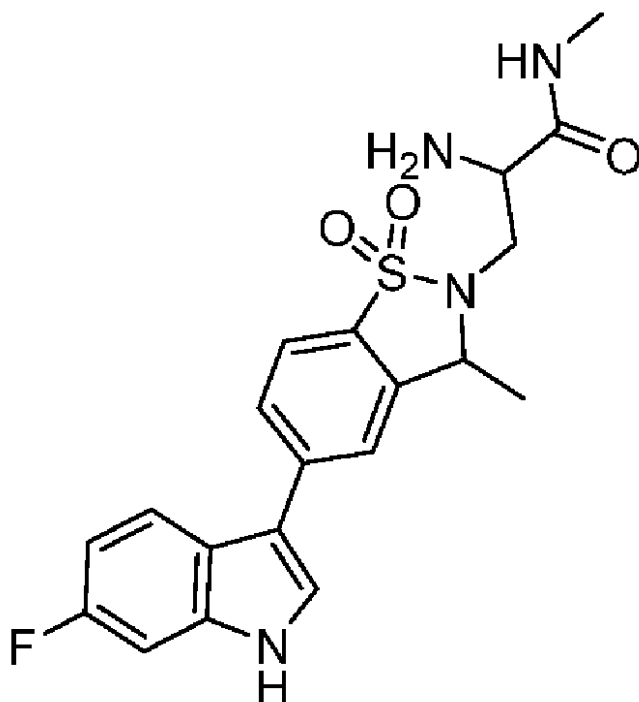
( 実施例 103 )

( - ) - 2 - アミノ - 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルプロパンアミド

40

【 0 5 1 2 】

## 【化 1 1 8】



tert - ブチル 3 - ( 2 - ( 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 3 - ( メチルアミノ ) - 3 - オキソプロピル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 30 mg、0 . 05 mmol ) ( 実施例 101、ステップ 4、ピーク 3 ) の HCl / EA ( 3 ml ) 中の溶液を、20 で 20 時間攪拌した。反応液をもう 16 時間攪拌し、次いで濃縮し、分取 HPLC によって精製して、( - ) - 2 - アミノ - 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルプロパンアミド ( 7 mg、36 % ) を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ppm] 11.81 (br s, 1H), 8.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.61 - 8.45 (m, 2H), 8.00 - 7.86 (m, 5H), 7.27 (s, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 4.94 - 4.86 (m, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.73 - 3.57 (m, 2H), 2.66 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.54 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC-MS: m/z 438.9 (M+Na)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -21° (c= 0.001 g/mL, DMSO).

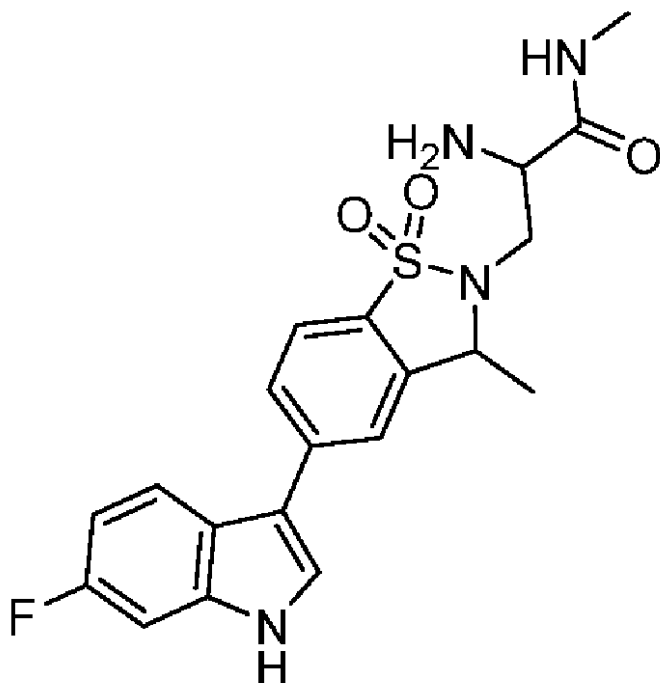
## 【 0 5 1 3 】

( 実施例 104 )

( + ) 2 - アミノ - 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルプロパンアミド

## 【 0 5 1 4 】

【化 1 1 9】



10

20

tert - ブチル 3 - ( 2 - ( 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 3 - ( メチルアミノ ) - 3 - オキソプロピル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - カルボキシレート ( 40 mg、0.07 mmol ) ( 実施例 101、ステップ 4、ピーク 4 ) の HCl / EA ( 3 mL ) 中の溶液を、20 で 20 時間撹拌した。反応液をもう 16 時間撹拌し、次いで濃縮し、分取 HPLC によって精製して、( + ) - 2 - アミノ - 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルプロパンアミド ( 12 mg、43 % ) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ ppm ] 1.80 ( s, 1H ), 8.72 - 8.63 ( m, 1H ), 8.50 ( br s, 2H ), 7.99 - 7.87 ( m, 5H ), 7.32 - 7.26 ( m, 1H ), 7.06 - 6.99 ( m, 1H ), 4.93 - 4.84 ( m, 1H ), 4.06 - 3.97 ( m, 1H ), 3.73 - 3.58 ( m, 2H ), 2.67 ( d, J=4.5 Hz, 3H ), 1.54 ( d, J=6.5 Hz, 3H ); LC-MS: m/z 438.9 ( M+Na )<sup>+</sup>; [  $\alpha$  ]<sup>20</sup><sub>D</sub> +10.67 ° ( c= 0.001 g/mL, DMSO ).

30

【 0 5 1 5 】

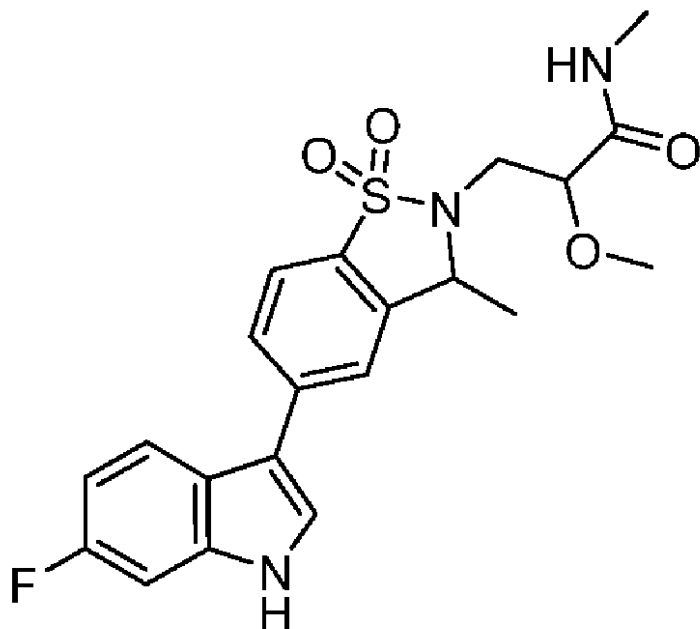
( 実施例 105 )

( + ) - 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - 2 - メトキシ - N - メチルプロパンアミド

【 0 5 1 6 】

40

## 【化 1 2 0】



10

ステップ 1 : N - 2 , 2 - トリメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキサミド  
メチル 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキシレート ( 5 . 0 g  
、 3 1 m m o l ) の E t O H ( 5 0 m L ) 中の溶液に、 M e N H <sub>2</sub> ( E t O H 中 3 0 % 、  
9 . 7 g 、 9 4 m m o l ) を加えた。反応液を 2 5 ° で 1 6 時間攪拌し、次いで濃縮した  
。残渣を M e N H <sub>2</sub> ( E t O H 中 3 0 % 、 3 0 m L ) に溶解させ、次いで封管に移し、 5 0 °  
で 3 時間攪拌した。粗反応液を水 ( 2 0 m L ) で希釈し、酢酸エチル ( 4 0 m L × 2 )  
で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 2 0 m L ) で洗浄し、次いで無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub>  
で乾燥させ、濾過し、濃縮して、 N , 2 , 2 - トリメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4  
- カルボキサミド ( 2 . 5 g 、 5 0 % ) を黄色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, C  
DCl<sub>3</sub>) [ppm] 6.60 (br s, 1H), 4.49 (dd, J = 5.5, 7.5 Hz, 1H), 4.29 (t, J =  
8.3 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 5.3, 8.8 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 1.49 (s,  
3H), 1.39 (s, 3H).

30

## 【 0 5 1 7】

ステップ 2 : 2 , 3 - ジヒドロキシ - N - メチルプロパンアミド

N , 2 , 2 - トリメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボキサミド ( 2 . 5 g 、 1  
6 m m o l ) のジクロロメタン ( 4 0 m L ) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 ( 2 0 m L )  
を加えた。反応液を 2 5 ° で 2 時間攪拌し、次いで濃縮して、 2 , 3 - ジヒドロキシ - N  
- メチルプロパンアミド ( 2 g 、 > 1 0 0 % ) を黒色の油状物として得、これを次のステ  
ップにそのまま使用した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm] 4.13 - 4.01 (m, 1H), 3.  
82 - 3.63 (m, 2H), 2.78 (s, 3H).

## 【 0 5 1 8】

ステップ 3 : 3 - ( ( t e r t - ブチルジフェニルシリル ) オキシ ) - 2 - ヒドロキシ  
- N - メチルプロパンアミド

40

2 , 3 - ジヒドロキシ - N - メチルプロパンアミド ( 2 . 0 g 、 1 7 m m o l ) の D M  
F ( 2 0 m L ) 中の溶液に、イミダゾール ( 3 . 5 g 、 5 2 m m o l ) および t e r t -  
ブチルジフェニルシリルクロリド ( T B D P S C l ) ( 7 . 1 g 、 2 6 m m o l ) を加え  
た。反応液を 2 5 ° で 1 6 時間攪拌し、次いで水 ( 6 0 m L ) で希釈し、酢酸エチル ( 1  
0 0 m L × 2 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 1 5 0 m L × 3 ) で洗浄し、次  
いで無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー  
( シリカゲル、 4 0 % の酢酸エチル / 石油エーテル ) によって精製して、 3 - ( ( t e  
r t - ブチルジフェニルシリル ) オキシ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチルプロパンアミド  
( 2 . 2 g 、 収率 3 6 % ) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm]

50

7.64 (dd,  $J = 1.4, 7.9$  Hz, 4H), 7.49 - 7.36 (m, 6H), 6.77 (br s, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 3.90 (dd,  $J = 2.8, 5.8$  Hz, 2H), 3.25 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 2.87 (d,  $J = 5.0$  Hz, 3H), 1.08 (s, 9H).

【0519】

ステップ4: 3 - ((tert - ブチルジフェニルシリル)オキシ) - 2 - メトキシ - N - メチルプロパンアミド

3 - ((tert - ブチルジフェニルシリル)オキシ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチルプロパンアミド (2.2 g、6.2 mmol) の無水THF (20 mL) 中の黄色の溶液に、MeI (4.4 g、31 mmol) および  $\text{Ag}_2\text{O}$  (11.4 g、49.2 mmol) を加えた。反応液を25℃で16時間攪拌し、次いで封管に移し、MeI (20 g、141 mmol) を加えた。反応液を密閉し、40℃で16時間攪拌した。得られる黄色の懸濁液を濾過し、濾液を濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 ~ 50% の酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、3 - ((tert - ブチルジフェニルシリル)オキシ) - 2 - メトキシ - N - メチルプロパンアミド (1.5 g、収率 6%) を黄色の油状物として得た。

【0520】

ステップ5: 3 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - N - メチルプロパンアミド

3 - ((tert - ブチルジフェニルシリル)オキシ) - 2 - メトキシ - N - メチルプロパンアミド (2.2 g、5.92 mmol) の無水THF (10 mL) 中の黄色の溶液に、テトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) (THF 中 1 M、23.7 mL、23.7 mmol) を加えた。反応液を25℃で16時間攪拌し、次いで水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (40 mL  $\times$  3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、次いで無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 ~ 80% の酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、3 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - N - メチルプロパンアミド (300 mg、38%) を黄色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) [ppm] 6.71 (br s, 1H), 3.87 - 3.82 (m, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.33 - 3.20 (m, 1H), 2.86 (d,  $J = 5.0$  Hz, 3H).

【0521】

ステップ6: 2 - メトキシ - 3 - (メチルアミノ) - 3 - オキソプロピルメタンスルホネート

3 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - N - メチルプロパンアミド (370 mg、2.78 mmol) の無水ジクロロメタン (10 mL) 中の黄色の溶液に、DIEA (718 mg、5.56 mmol) および  $\text{MsCl}$  (477 mg、4.17 mmol) を加えた。反応液を25℃で1時間攪拌し、次いで濃縮し、水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (10 mL  $\times$  3) で抽出した。合わせた有機層を水 (10 mL) で洗浄し、次いで無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗 2 - メトキシ - 3 - (メチルアミノ) - 3 - オキソプロピルメタンスルホネート (350 mg、60%) を黄色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) [ppm] 6.73 (br s, 1H), 4.60 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 4.4, 11.2$  Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.88 (d,  $J = 5.2$  Hz, 3H).

【0522】

ステップ7: 3 - (5 - ブロモ - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール - 2 (3H) - イル) - 2 - メトキシ - N - メチルプロパンアミド

5 - ブロモ - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド (434 mg、1.7 mmol)、2 - メトキシ - 3 - (メチルアミノ) - 3 - オキソプロピルメタンスルホネート (350 mg、1.66 mmol)、および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (458 mg、3.31 mmol) のDMSO (10 mL) 中の溶液を、80℃で2時間攪拌した。粗反応液をブライン (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (30 mL  $\times$  2) で

抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL × 3) で洗浄し、次いで無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル) によって精製して、3 - (5 - ブロモ - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [d] イソチアゾール - 2 (3H) - イル) - 2 - メトキシ - N - メチルプロパンアミド (130 mg、収率 21%) を黒色の油状物として得た。

#### 【0523】

ステップ 8: tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (2 - (2 - メトキシ - 3 - (メチルアミノ) - 3 - オキソプロピル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート

10

3 - (5 - ブロモ - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [d] イソチアゾール - 2 (3H) - イル) - 2 - メトキシ - N - メチルプロパンアミド (200 mg、0.530 mmol)、tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート (249 mg、0.689 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (39 mg、0.05 mmol)、および  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (225 mg、1.06 mmol) のジオキサン (8 mL) および  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL) 中の赤色の懸濁液を、 $\text{N}_2$  雰囲気下にて 80 で 2 時間撹拌した。混合物を水 (15 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、次いで無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、80 ~ 100% の酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (2 - (2 - メトキシ - 3 - (メチルアミノ) - 3 - オキソプロピル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート (220 mg、収率 78%) を黒色の油状物として得た。

20

#### 【0524】

ステップ 9: (+) - 3 - (5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [d] イソチアゾール - 2 (3H) - イル) - 2 - メトキシ - N - メチルプロパンアミド

tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (2 - (2 - メトキシ - 3 - (メチルアミノ) - 3 - オキソプロピル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート (220 mg、0.414 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を加えた。反応液を 20 で 16 時間撹拌し、次いで濃縮し、 $\text{NaHCO}_3$  (飽和) で pH 7 に中和した。混合物を酢酸エチル (40 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、80% ~ 100% の酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、ジアステレオ異性体の混合物 (150 mg) を得た。ジアステレオ異性体を分取キラル  $\text{SF}_6$  によって分離して、最初の溶出ピークとしての (+) - 3 - (5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [d] イソチアゾール - 2 (3H) - イル) - 2 - メトキシ - N - メチルプロパンアミド (28 mg、16%) をオフホワイト色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) [ppm] 11.68 (br s, 1H), 8.10 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.00 - 7.82 (m,

30

5H), 7.27 (dd,  $J = 2.4, 9.9$  Hz, 1H), 7.01 (dt,  $J = 2.4, 9.1$  Hz, 1H), 4.81 (q,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 3.93 (dd,  $J = 3.8, 7.8$  Hz, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.44 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.65 (d,  $J = 4.5$  Hz, 3H), 1.54 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H); LC-MS:  $m/z$  432.1(M+H) $^+$ ; [ $\alpha$ ] $^{20}_D$  +6.75° (c = 4 mg/mL,  $\text{DMSO}$ ).

40

#### 【0525】

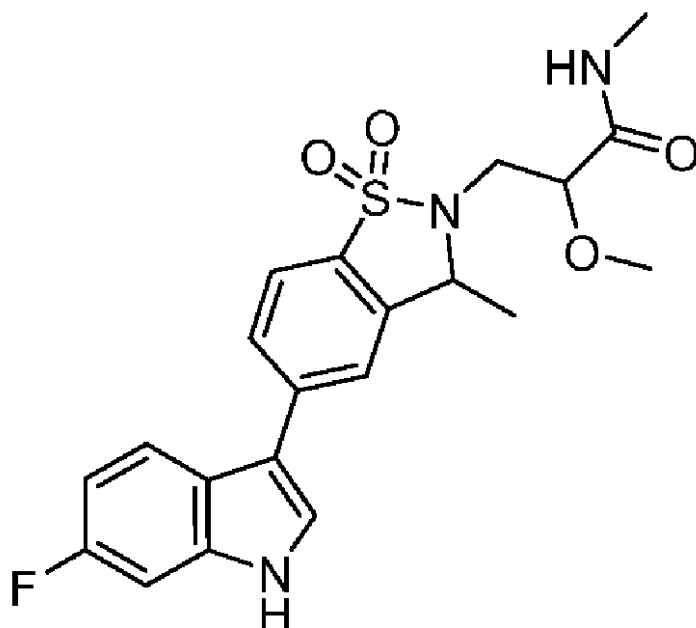
(実施例 106)

50

( - ) - 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 ,  
1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - 2 - メトキシ - N -  
メチルプロパンアミド

【 0 5 2 6 】

【 化 1 2 1 】



10

20

表題化合物は、実施例 1 0 5 に記載したキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとしてオフホワイト色の固体として得られた ( 2 1 m g 、 1 2 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  )

[ppm] 11.69 (br s, 1H), 8.10 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.05 - 7.76 (m, 5H), 7.27 (dd,  $J = 2.4, 9.9$  Hz, 1H), 7.01 (dt,  $J = 2.4, 9.2$  Hz, 1H), 4.81 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.94 (dd,  $J = 3.5, 7.8$  Hz, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 1H), 3.43 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.65 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 1.54 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H); LC-MS:  $m/z$  432.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; [  $\alpha$  ] $^{20}_{\text{D}}$  -7 ° (c=4 mg/ml, DMSO) .

30

【 0 5 2 7 】

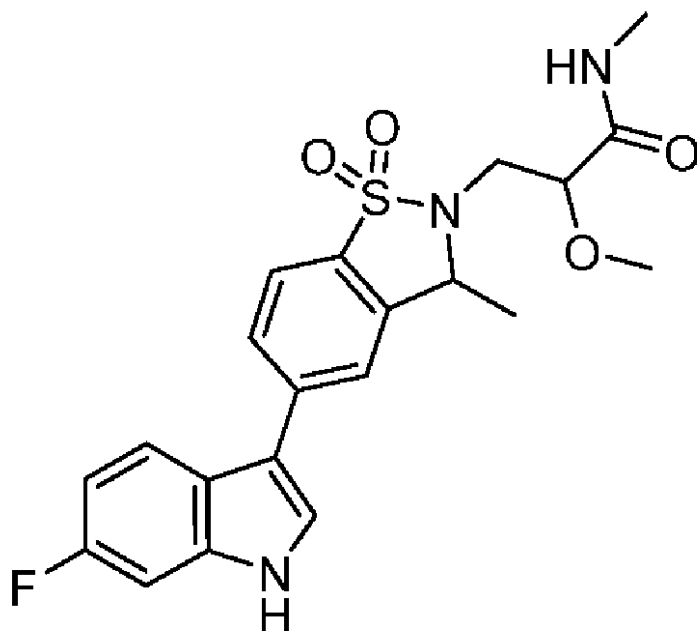
( 実施例 1 0 7 )

( + ) - 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 ,  
1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - 2 - メトキシ - N -  
メチルプロパンアミド

【 0 5 2 8 】



【化 1 2 2】



10

表題化合物は、実施例 1 0 5 に記載したキラル分離からの 3 番目の溶出ピークとしてオ  
フホワイト色の固体として得られた ( 2 1 m g 、 1 2 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  )  
[ppm] 11.68 (br s, 1H), 8.06 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.99 - 7.81 (m,  
5H), 7.27 (dd,  $J = 2.3, 9.8$  Hz, 1H), 7.01 (dt,  $J = 2.5, 9.3$  Hz, 1H), 4.71 (q,  $J$   
 $= 6.3$  Hz, 1H), 3.90 (dd,  $J = 3.5, 7.3$  Hz, 1H), 3.62 (dd,  $J = 3.5, 15.1$  Hz, 1H),  
3.43 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.64 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 1.54 (d,  $J =$   
6.5 Hz, 3H); LC-MS:  $m/z$  432.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; [  $^20_D$   
+3.25  $^\circ$  (c=4 mg/ml, DMSO) .

20

【 0 5 2 9】

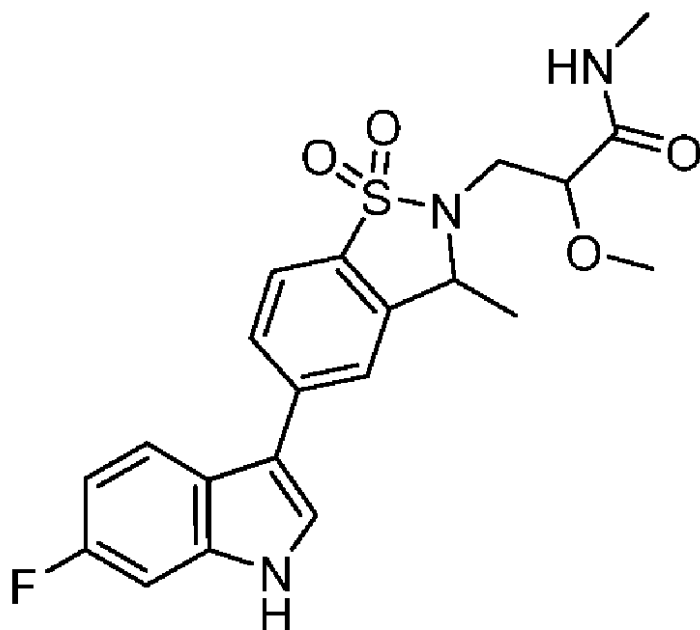
( 実施例 1 0 8 )

( - ) - 3 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 ,  
1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - 2 - メトキシ - N -  
メチルプロパンアミド

30

【 0 5 3 0】

## 【化 1 2 3】



10

表題化合物は、実施例 1 0 5 に記載したキラル分離からの 4 番目の溶出ピークとしてオフホワイト色の固体として得られた ( 1 1 m g 、 6 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ) [ppm] 11.68 (br s, 1H), 8.06 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.98 - 7.81 (m, 5H), 7.27 (dd,  $J = 2.3, 9.8$  Hz, 1H), 7.01 (dt,  $J = 2.4, 9.2$  Hz, 1H), 4.71 (q,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 3.90 (dd,  $J = 3.4, 7.4$  Hz, 1H), 3.62 (dd,  $J = 3.6, 14.9$  Hz, 1H), 3.48 - 3.47 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.64 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 1.54 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H); LC-MS:  $m/z$ , 432.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ;  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  -4.75 $^\circ$  (c=4 mg/ml, DMSO).

20

## 【 0 5 3 1】

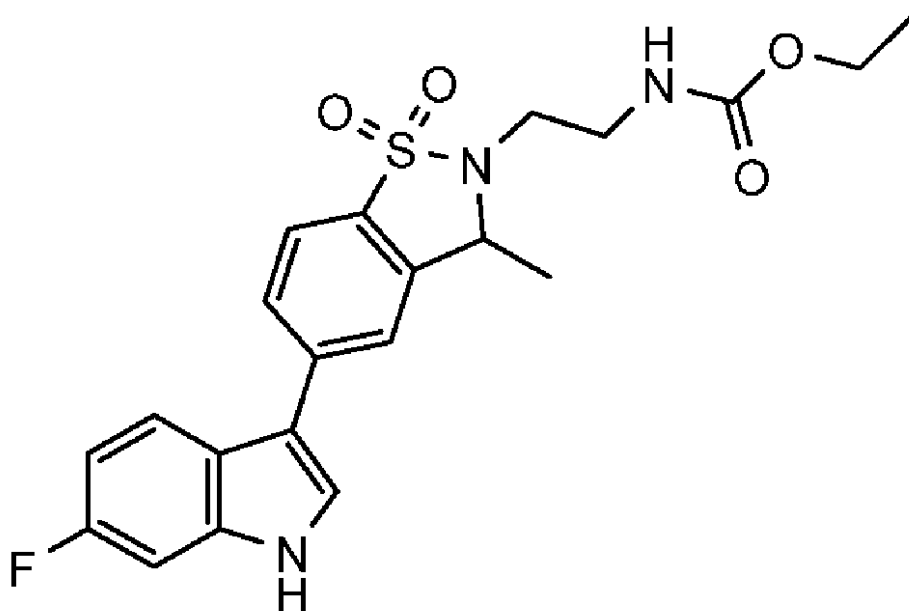
( 実施例 1 0 9 )

( - ) - エチル ( 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) エチル ) カ

30

## 【 0 5 3 2】

## 【化 1 2 4】



40

50

ステップ1: *tert*-ブチル (2-(5-ブロモ-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ-[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)エチル)カルバメート

5-ブロモ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾチアゾール 1,1-ジオキシド (300 mg、1.14 mmol)、*tert*-ブチル *n*-(2-プロモエチル)カルバメート (282 mg、1.26 mmol)、および  $K_2CO_3$  (316 mg、2.29 mmol) の DMF (5.7 mL) 中の混合物を、 $N_2$  で1分間スパーキングし、次いで 80 で16時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル (10 mL) および水 (10 mL) で希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチル (10 mL  $\times$  2) で抽出した。合わせた有機層を  $NaHCO_3$  (飽和) (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、次いで乾燥させ ( $Na_2SO_4$ )、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、4~60%の酢酸エチル/石油エーテル) によって精製して、*tert*-ブチル (2-(5-ブロモ-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ-[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)エチル)-カルバメート (410 mg、88%) を黄色のゴム質として得た。LC-MS:  $m/z$  428.8 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

#### 【0533】

ステップ2: *tert*-ブチル 3-(2-(2-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-3-メチル-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ-[d]イソチアゾール-5-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート  
*tert*-ブチル (2-(5-ブロモ-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ-[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)エチル)カルバメート (300 mg、0.74 mmol)、*tert*-ブチル 6-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート (382 mg、0.74 mmol)、 $PdCl_2(dppf)$ - $CH_2Cl_2$  (55.3 mg、0.074 mmol)、および  $K_3PO_4$  (471 mg、2.22 mmol) の 1,4-ジオキサン (7.4 mL) 中の褐色の混合物を、 $N_2$  で1分間スパーキングし、次いで 80 で5時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、4~60%の酢酸エチル/石油エーテル) によって精製して、*tert*-ブチル 3-(2-(2-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-3-メチル-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ-[d]イソチアゾール-5-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート (367 mg、87%) を黄色のゴム質として得た。LC-MS:  $m/z$  582.0 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

#### 【0534】

ステップ3: 2-(2-アミノエチル)-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ-[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド

*tert*-ブチル 3-(2-(2-(*tert*-ブトキシカルボニル)-アミノ)エチル)-3-メチル-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ-[d]イソチアゾール-5-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート (245 mg、0.44 mmol) の  $CH_2Cl_2$  (5 mL) 中の黄色の溶液に、0 でトリフルオロ酢酸 (3 mL) を加えた。反応溶液を 25 で3時間撹拌し、メタノールで希釈し、濃縮して、粗 2-(2-アミノエチル)-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ-[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド (288 mg、100%) を黄色の固体として得、これをそのまま次のステップで使用した。

#### 【0535】

ステップ4: エチル 3-(2-(2-(エトキシカルボニル)アミノ)エチル)-3-メチル-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ-[d]イソチアゾール-5-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート

2-(2-アミノエチル)-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ-[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド (157

10

20

30

40

50

mg、0.44 mmol)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL)中の冷却した(氷浴)溶液に、 $\text{Et}_3\text{N}$  (0.183 mL、1.31 mmol)を加えた後、クロロギ酸エチル (110 mg、1.01 mmol)を加えた。反応液を25℃に温め、3時間撹拌した。反応溶液を水 (10 mL)で失活させ、酢酸エチル (10 mL  $\times$  2)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、4~100%の酢酸エチル/石油エーテル)によって精製して、エチル 3-(2-(2-(エトキシカルボニル)アミノ)-エチル)-3-メチル-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート (174 mg、79%)を黄色の固体として得た。LC-MS: m/z 526.0 (M+Na)<sup>+</sup>.

# 【0536】

10

ステップ5: (-)-エチル (2-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)エチル)カルバメート

エチル 3-(2-(2-(エトキシカルボニル)アミノ)エチル)-3-メチル-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート (174 mg、0.35 mmol)の $\text{EtOH}$  (8 mL)中の黄色の混合物に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (95.5 mg、0.69 mmol)を加えた。反応混合物を25℃で3時間撹拌した。粗反応液を濾過し、メタノールで洗浄し、次いで濃縮した。粗残渣をカラム(シリカゲル、5~100%の酢酸エチル/石油エーテル)で精製して、ラセミのエチル (2-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)エチル)カルバメート (74 mg、50%)を黄色の固体として得た。鏡像異性体を分取キラルSFCによって分離して、最初の溶出ピークとしての(-)-エチル (2-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)エチル)カルバメート (15 mg、15%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) [ppm] 7.93 - 7.84 (m, 2H), 7.83 - 7.77 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.16

20

(dd, J = 2.0, 9.5 Hz, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 4.73 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.08 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 4H), 1.62 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LC-MS: m/z 432.0 (M+H)<sup>+</sup>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -5° (c = 1.2 mg/mL, メタノール).

30

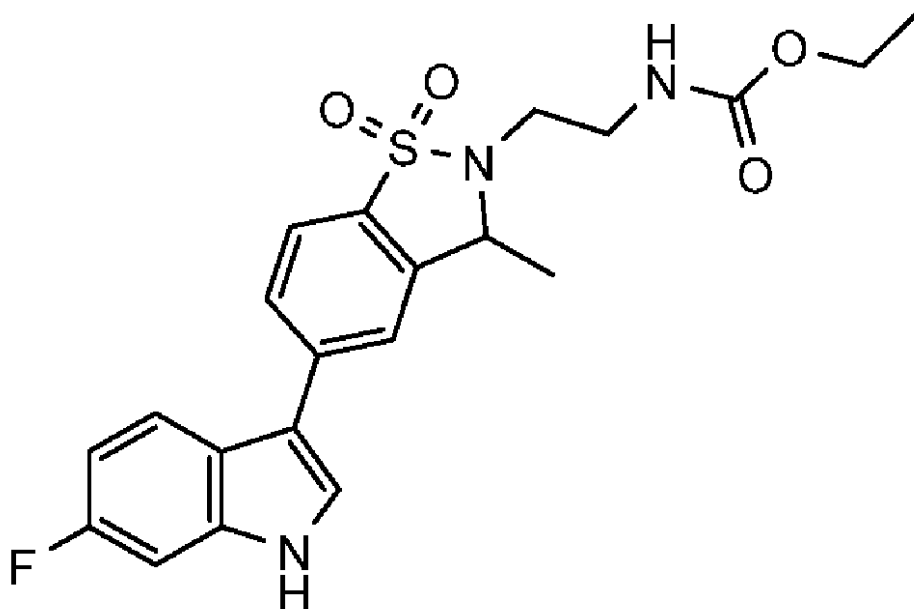
# 【0537】

(実施例110)

(+)-エチル (2-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)エチル)カルバメート

# 【0538】

【化 1 2 5】



10

表題化合物は、実施例 1 0 9 に記載したキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして白色の固体として得られた ( 2 5 m g 、 2 4 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz, MeOD) [ppm] 7.92 - 7.82 (m, 2H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.16 (dd,  $J = 2.0, 10.0$  Hz, 1H), 6.94 (dt,  $J = 2.0, 9.3$  Hz, 1H), 4.71 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.08 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.48 - 3.41 (m, 4H), 1.61 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.22 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H); LC-MS:  $m/z$  432.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ;  $[\alpha]_D^{20} +5.56^\circ$  ( $c = 3.6$  mg/mL, メタノール)。

【 0 5 3 9 】

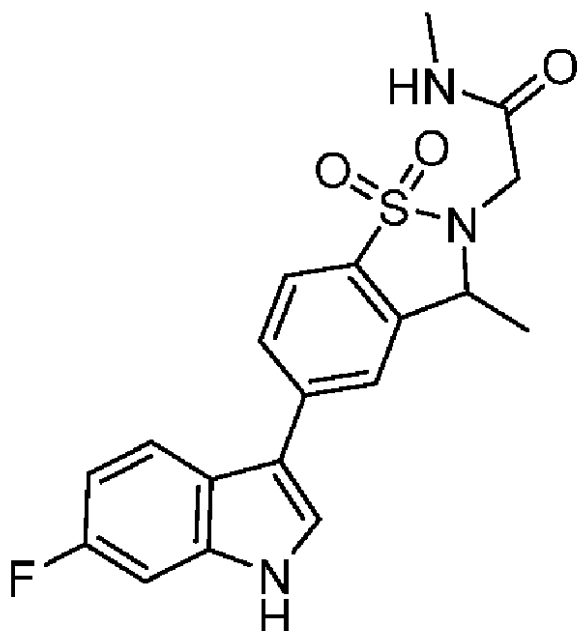
( 実施例 1 1 1 )

( - ) - 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルアセトアミド

30

【 0 5 4 0 】

【化 1 2 6】



40

ステップ 1 : tert - ブチル 2 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベ

50

ンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) アセテート

5 - プロモ - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 1 , 1 - ジオキシド ( 1 . 2 g 、 4 . 6 m m o l ) の D M F ( 2 0 m L ) 中の褐色の溶液に、tert - ブチル 2 - プロモアセテート ( 1 . 1 g 、 5 . 5 m m o l ) および  $K_2CO_3$  ( 1 . 27 g 、 9 . 16 m m o l ) を加え、次いで、反応液を  $N_2$  で 1 分間スパーキングし、80 で 16 時間撹拌した。反応液を酢酸エチル ( 20 m L ) および水 ( 20 m L ) で希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチル ( 30 m L × 2 ) で逆抽出した。合わせた有機層をブライン ( 10 m L × 2 ) で洗浄し、次いで  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、2 ~ 20 % の酢酸エチル / 石油エーテル ) によって精製して、tert - ブチル 2 - ( 5 - プロモ - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) アセテート ( 1 . 38 g 、 80 % ) を黒色の固体として得た。

【 0 5 4 1 】

ステップ 2 : tert - ブチル 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) アセテート

tert - ブチル 2 - ( 5 - プロモ - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) アセテート ( 1 . 38 g 、 3 . 67 m m o l ) 、 tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 1 . 57 g 、 3 . 70 m m o l ) 、 および  $K_3PO_4$  ( 1 . 43 g 、 6 . 72 m m o l ) のジオキサン /  $H_2O$  ( 30 m L / 10 m L ) 中の黒色の溶液に、 $N_2$  下にて 28 で  $Pd(dppf)Cl_2$  ( 246 m g 、 0 . 336 m m o l ) を加えた。反応液を 90 で約 6 時間撹拌し、次いで酢酸エチル ( 40 m L ) で希釈した。層を分離し、有機層を  $H_2O$  ( 10 m L ) およびブライン ( 15 m L × 2 ) で洗浄し、次いで無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、10 ~ 40 % の酢酸エチル / 石油エーテル ) によって精製して、tert - ブチル 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) アセテート ( 597 m g 、 収率 38 % ) を黄色のゴム質として得た。

【 0 5 4 2 】

ステップ 3 : 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) 酢酸

tert - ブチル 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) アセテート ( 597 m g 、 1 . 39 m m o l ) のトリフルオロ酢酸 ( 12 m L ) 中の黄色の溶液を、25 で 7 1 時間撹拌した。反応液を濃縮して、粗 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) 酢酸 ( 560 m g 、 > 100 % ) を緑色の固体として得、これを次のステップにそのまま使用した。

【 0 5 4 3 】

ステップ 4 : ( - ) - 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルアセトアミド

2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) 酢酸 ( 175 m g 、 0 . 467 m m o l ) 、メタンアミン  $HCl$  塩 ( 97 m g 、 0 . 94 m m o l ) 、 および  $DIPPEA$  ( 0 . 326 m L 、 1 . 87 m m o l ) の乾燥  $DMF$  ( 5 m L ) 中の溶液を、25 で 5 分間撹拌し、次いで  $HATU$  ( 267 m g 、 0 . 701 m m o l ) を加えた。反応液を 25 で 3 時間撹拌し、次いで酢酸エチル ( 30 m L ) で希釈し、水 ( 10 m L ) および

10

20

30

40

50

ブライン ( 1 0 m L ) で洗浄した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、3 0 ~ 1 0 0 % の酢酸エチル / 石油エーテル ) によって精製して、ラセミ生成物 ( 1 3 5 m g ) を得た。鏡像異性体を分取キラル S F C によって分離して、最初の溶出ピークとしての ( - ) - 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルアセトアミド ( 2 9 m g 、収率 1 6 % ) を白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) [ ppm ] 11.70 ( br s, 1H ), 8.04 - 7.82 ( m, 6H ), 7.27 ( dd,  $J = 2.3, 9.8$  Hz, 1H ), 7.01 ( dt,  $J = 2.4, 9.2$  Hz, 1H ), 4.92 ( d,  $J = 6.5$  Hz, 1H ), 3.96 - 3.80 ( m, 2H ), 2.63 ( d,  $J = 4.5$  Hz, 3H ), 1.54 ( d,  $J = 6.5$  Hz, 3H ); LC-MS:  $m/z$  409.9 (  $\text{M}+\text{Na}$  )<sup>+</sup>; [  $\alpha$  ]<sup>20</sup><sub>D</sub> -7.11 ° (  $c=1.97$  mg/ml,  $\text{DMSO}$  ).

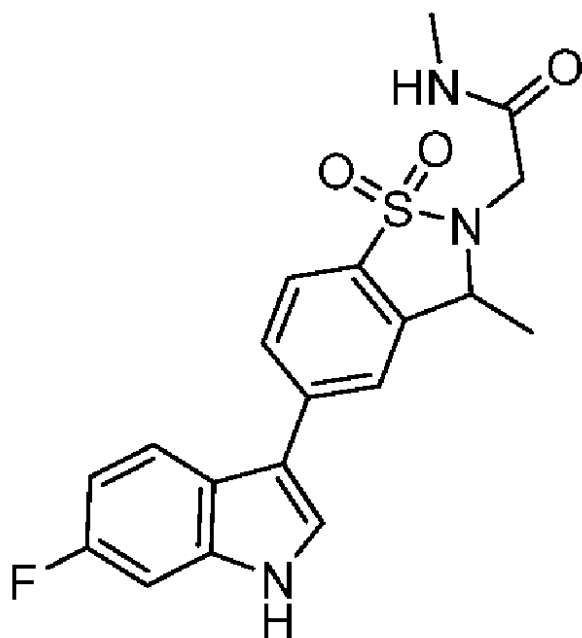
【 0 5 4 4 】

( 実施例 1 1 2 )

( + ) - 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N - メチルアセトアミド

【 0 5 4 5 】

【 化 1 2 7 】



表題化合物は、実施例 1 1 1 に記載したキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして白色の固体として得られた ( 1 6 m g 、 9 % ) 。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) [ ppm ] 11.70 ( br s, 1H ), 8.09 - 7.80 ( m, 6H ), 7.27 ( dd,  $J = 2.4, 9.9$  Hz, 1H ), 7.01 ( dt,  $J = 2.5, 9.2$  Hz, 1H ), 4.92 ( d,  $J = 6.5$  Hz, 1H ), 3.89 ( d,  $J = 3.3$  Hz, 2H ), 2.63 ( d,  $J = 4.8$  Hz, 3H ), 1.54 ( d,  $J = 6.5$  Hz, 3H ); LCMS:  $m/z$  409.8 (  $\text{M}+\text{Na}$  )<sup>+</sup>; [  $\alpha$  ]<sup>20</sup><sub>D</sub> +9.32 ° (  $c=2.11$  mg/ml,  $\text{DMSO}$  ).

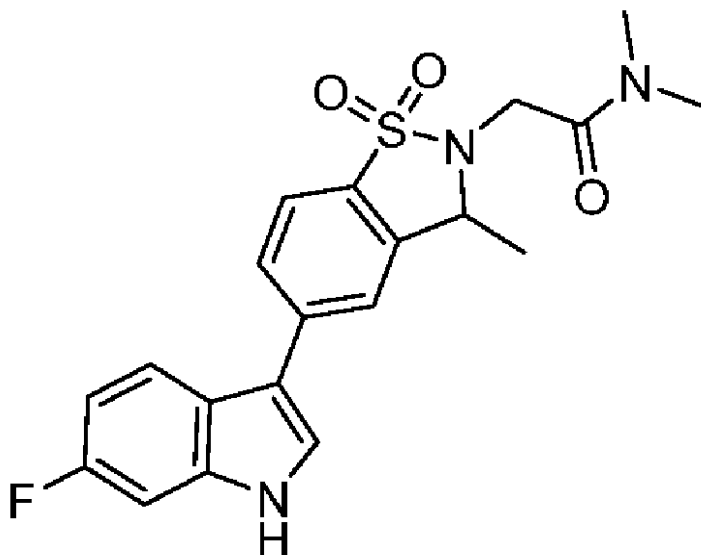
【 0 5 4 6 】

( 実施例 1 1 3 )

( - ) - 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N , N - ジメチルアセトアミド

【 0 5 4 7 】

## 【化 1 2 8】



10

2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジ  
 オキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) 酢酸 ( 2 6 0 m g 、 0 . 2 6  
 0 m m o l ) およびジメチルアミン H C l 塩 ( 4 2 m g 、 0 . 5 1 m m o l ) の乾燥 D M  
 F ( 5 m L ) 中の冷却した ( 氷浴 ) 溶液に、D I P E A ( 1 3 3 m g 、 1 . 0 3 m m o l  
 ) を加えた。反応液を氷浴中で 5 分間攪拌し、次いで H A T U ( 1 4 7 m g 、 0 . 3 8 5  
 m m o l ) を加え、攪拌を 2 5 で 2 時間継続した。反応液を酢酸エチル ( 1 0 m L ) お  
 よび H <sub>2</sub> O ( 2 0 m L ) で希釈し、次いで層を分離した。水相を酢酸エチル ( 1 0 m L ×  
 3 ) で逆抽出し、合わせた有機層を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣  
 をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、1 ~ 5 % のメタノール / ジクロロメタン ) に  
 よって精製し、分取 T L C ( 酢酸エチル ) によってさらに精製して、ラセミの 2 - ( 5 -  
 ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベン  
 ゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N , N - ジメチルアセトアミド ( 7 6 m  
 g 、 7 4 % ) を黄色のゴム質として得た。鏡像異性体を S F C によって分離して、最初の  
 溶出ピークとしての ( - ) 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) -  
 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N  
 , N - ジメチルアセトアミド ( 1 9 m g 、 2 8 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0  
 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) [ p p m ] 11.69 ( b r s , 1 H ) , 8.03 - 7.78 ( m , 5 H ) , 7.27 ( d d , J = 2.  
 0 , 9.8

20

30

H z , 1 H ) , 7.01 ( d t , J = 2.3 , 9.3 H z , 1 H ) , 4.98 ( q , J = 6.4 H z , 1 H ) , 4.31 - 4.06  
 ( m , 2 H ) , 3.08 - 2.99 ( m , 3 H ) , 2.84 ( s , 3 H ) , 1.50 ( d , J = 6.8 H z , 3 H ) ; LC-MS:  
 m / z 424.1 ( M + N a ) <sup>+</sup> ; [ α ] <sub>D</sub><sup>20</sup>  
 -30.7 ° ( c = 2.9 m g / m l , D M S O ) .

## 【 0 5 4 8 】

( 実施例 1 1 4 )

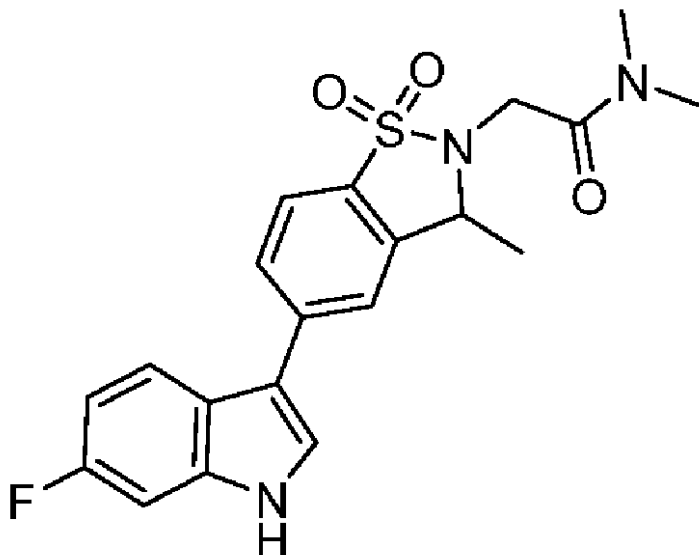
40

( + ) 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 -  
 ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - N , N - ジメチルアセ  
 トアミド

## 【 0 5 4 9 】



【化 1 2 9】



10

表題化合物は、実施例 1 1 3 に記載したキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして白色の固体として得られた (10 mg、15%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 1.69 (br s, 1H), 8.00 - 7.82 (m, 5H), 7.27 (dd, J = 2.0, 9.8 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 2.3, 9.3 Hz, 1H), 4.96 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.31 - 4.06 (m, 2H), 3.08 - 2.99 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LCMS: m/z 424.0 (M+Na)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +21.9° (c=2.55 mg/ml, DMSO).

20

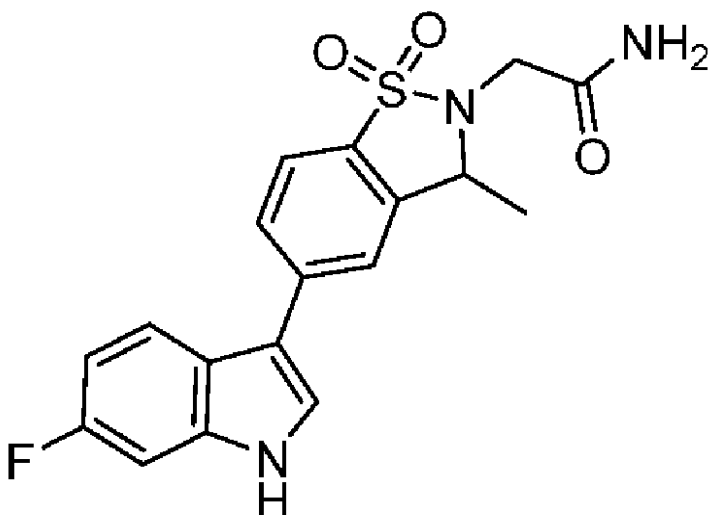
【0550】

(実施例 1 1 5)

(+) 2 - (5 - (6 - フルオロインドリン - 3 - イル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール - 2 (3H) - イル) アセトアミド

【0551】

【化 1 3 0】



30

40

2 - (5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール - 2 (3H) - イル) 酢酸 (300 mg、0.30 mmol)、NH<sub>4</sub>Cl 固体 (32 mg、0.59 mmol)、および DIPEA (153 mg、1.19 mmol) の乾燥 DMF (5 mL) 中の淡緑色の溶液を、25 で 3 分間攪拌し、次いで HATU (169 mg、0.445 mmol) を加えた。反応液を 25 で 3 時間攪拌し、次いで酢酸エチル (10 mL) および H<sub>2</sub>O (20 mL) で希釈した。層を分離し、水相を酢酸エチル (10 mL × 3) で逆抽出した。合わせた有機層を Na

50

$\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、50～100%の石油エーテル/酢酸エチル）によって精製して、ラセミ生成物を得た。鏡像異性体を分取キラルSFCによって分離して、最初の溶出ピークとしての2-（5-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2（3H）-イル）アセトアミド（17mg、28%）を白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR（400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ） [ppm] 11.70 (br s, 1H), 7.99 - 7.83 (m, 5H), 7.45 (br s, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 2H), 7.07 - 6.96 (m, 1H), 4.96 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 2H), 1.54 (d, J = 6.3 Hz, 3H); LCMS: m/z 396.1 (M+Na) $^+$ ; [  $\alpha$  ] $^{20}_{\text{D}}$  +12.2° (c=2.45 mg/ml, DMSO).

10

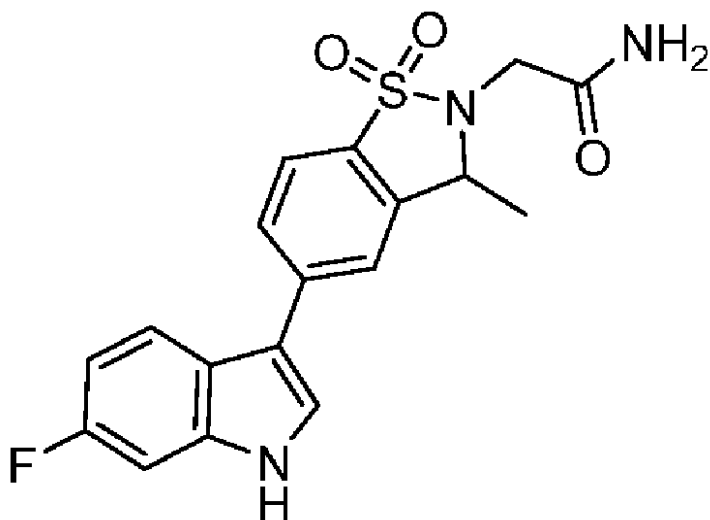
【0552】

(実施例116)

(-)-2-（5-（6-フルオロインドリン-3-イル）-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2（3H）-イル）アセトアミド

【0553】

【化131】



20

30

表題化合物は、実施例115に記載したキラル分離からの2番目の溶出ピークとして白色の固体として得られた（18mg、30%）。 $^1\text{H}$  NMR（400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ） [ppm] 11.69 (br s, 1H), 8.00 - 7.82 (m, 5H), 7.44 (br s, 1H), 7.34 - 7.19 (m, 2H), 7.01 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.96 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 2H), 1.54 (d, J = 6.3 Hz, 3H); LCMS: m/z 396.1 (M+Na) $^+$ ; [  $\alpha$  ] $^{20}_{\text{D}}$  -13.6° (c=2.55mg/ml, DMSO).

【0554】

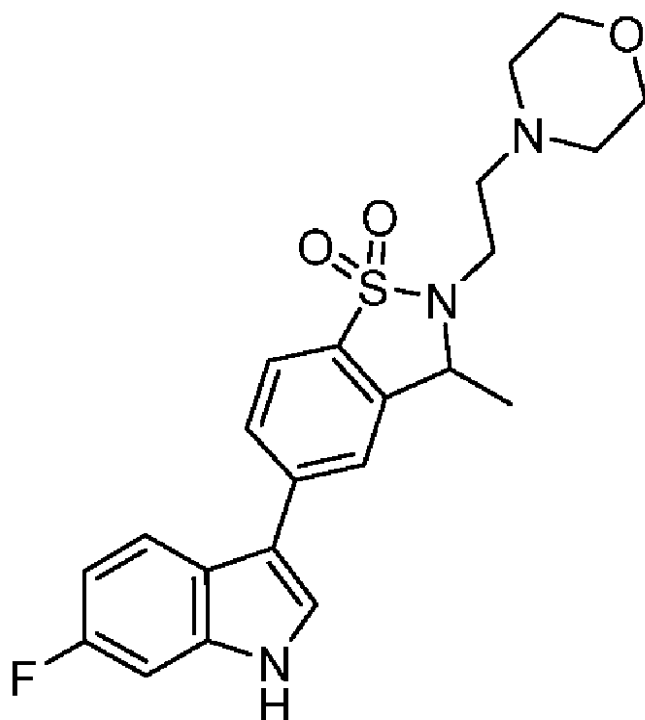
(実施例117)

(-)-5-（6-フルオロ-1H-インドール-3-イル）-3-メチル-2-（2-モルホリノエチル）-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド

40

【0555】

## 【化 1 3 2】



10

20

## ステップ 1 : 2 - クロロ - 1 - モルホリノエタノン

2 - クロロアセチルクロリド ( 1 . 0 g 、 8 . 8 m m o l ) およびモルホリン ( 7 7 1 m g 、 8 . 8 5 m m o l ) の無水ジクロロメタン ( 1 0 m L ) 中の溶液に、トリエチルアミン ( 1 . 3 4 g 、 1 3 . 3 m m o l ) を加えた。反応液を 2 5 ° で 1 時間攪拌し、次いで濃縮し、カラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、3 0 % の酢酸エチル / 石油エーテル ) によって精製して、2 - クロロ - 1 - モルホリノエタノン ( 1 . 1 g 、 9 6 % ) を黄色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) [ppm] 4.07 (s, 2H), 3.72 (td, J = 4.9, 10.0 Hz, 4H), 3.67 - 3.60 (m, 2H), 3.59 - 3.48 (m, 2H).

30

## 【 0 5 5 6 】

ステップ 2 : 2 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - 1 - モルホリノエタノン

5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 3 0 0 m g 、 1 . 1 4 m m o l ) 、 2 - クロロ - 1 - モルホリノエタノン ( 2 2 5 m g 、 1 . 3 7 m m o l ) 、 および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 3 1 6 m g 、 2 . 2 9 m m o l ) の DMSO ( 5 m L ) 中の溶液を、8 0 ° で 1 8 時間攪拌した。得られる懸濁液をブライン ( 2 0 m L ) で希釈し、酢酸エチル ( 2 0 m L × 2 ) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、5 0 ~ 1 0 0 % の酢酸エチル / 石油エーテル ) によって精製して、2 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - 1 - モルホリノエタノン ( 2 7 0 m g 、 収率 6 1 % ) を黄色の油状物として得た。

40

## 【 0 5 5 7 】

ステップ 3 : 5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - ( 2 - モルホリノエチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ - [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

2 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) - 1 - モルホリノエタノン ( 2 7 0 m g 、 0 . 6 9 4 m m o l ) の無水 THF ( 1 0 m L ) 中の溶液に、BH<sub>3</sub> - THF ( 2 . 7 7 m L 、 2 . 7 7 m m o l ) を加えた。反応液を 3 0 ° で 4 8 時間攪拌し、次いで追加の BH<sub>3</sub> - THF ( 2 . 7 7 m L 、 2 . 7 7 m m o l ) を加え、攪拌を 7 0 ° で 1 6 時間継続した。反応液を 2 N HCl

50

で失活させ、40 で1時間攪拌し、次いで水(10 mL)で希釈し、固体 $\text{NaHCO}_3$ でpH7に中和した。混合物を酢酸エチル(20 mL x 2)で抽出し、合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル)によって精製して、5 - プロモ - 3 - メチル - 2 - (2 - モルホリノエチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド(250 mg、96%)を黄色の油状物として得た。

#### 【0558】

ステップ4: tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (3 - メチル - 2 - (2 - モルホリノエチル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

5 - プロモ - 3 - メチル - 2 - (2 - モルホリノエチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド(250 mg、0.666 mmol)、tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート(361 mg、0.799 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (39 mg、0.05 mmol)、および $\text{K}_3\text{PO}_4$ (226 mg、1.07 mmol)のジオキサン(8 mL)および $\text{H}_2\text{O}$ (2 mL)中の赤色の懸濁液を、 $\text{N}_2$ 雰囲気下にて80 で2時間攪拌した。得られる混合物を水(15 mL)で希釈し、酢酸エチル(20 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(15 mL)で洗浄し、次いで無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、80%の酢酸エチル/石油エーテル)によって精製して、tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (3 - メチル - 2 - (2 - モルホリノエチル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート(180 mg、64%)を黄色の油状物として得た。

#### 【0559】

ステップ5: (-) - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 2 - (2 - モルホリノエチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド

tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (3 - メチル - 2 - (2 - モルホリノエチル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート(180 mg、0.340 mmol)のジクロロメタン(8 mL)中の黄色の溶液に、トリフルオロ酢酸(2 mL)を加えた。反応液を25 で1時間攪拌し、次いで濃縮し、 $\text{NaHCO}_3$ (飽和)でpH7に中和した。混合物を酢酸エチル(30 mL x 2)で抽出し、合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、3%のメタノール/ジクロロメタン)によって精製して、ラセミ生成物(130 mg)を黄色の油状物として得た。鏡像異性体を分取キラルSFCによって分離して、最初の溶出ピークとしての(-) - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 2 - (2 - モルホリノエチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド(40 mg、27%)をオフホワイト色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) [ppm] 11.68 (br s, 1H), 7.99 - 7.79 (m, 5H), 7.27 (dd, J = 2.5, 9.8

Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.78 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.58 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.38 - 3.31 (m, 2H), 2.73 - 2.55 (m, 2H), 2.46 (d, J = 5.8 Hz, 4H), 1.55 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC-MS: m/z, 430.1 (M+H)<sup>+</sup>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -3.6° (c=1.1mg/mL, メタノール)。

#### 【0560】

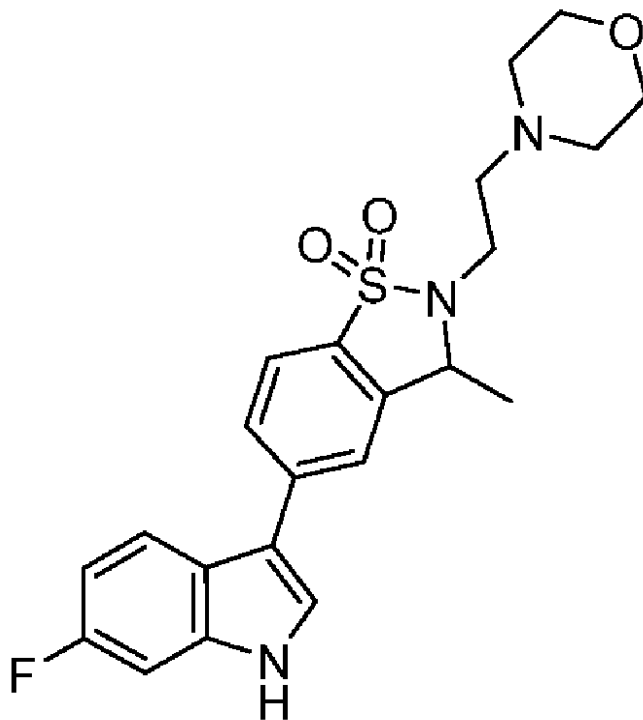
(実施例118)

(+) - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 2 - (2 - モルホリノエチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1 - ジオキシ

ド

【 0 5 6 1 】

【 化 1 3 3 】



10

20

表題化合物は、実施例 1 1 7 に記載したキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとしてオフホワイト色の固体として得られた ( 4 5 m g 、 3 1 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  )

[ppm] 11.69 (br s, 1H), 8.02 - 7.79 (m, 5H), 7.27 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 7.01 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.78 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 3.58 (br s, 4H), 3.35 - 3.26 (m, 2H), 2.70 - 2.55 (m, 2H), 2.49 - 2.37 (m, 4H), 1.55 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H); LC-MS:  $m/z$  430.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ );  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  +4.6° ( $c = 1.3\text{mg/mL}$ , メタノール)。

30

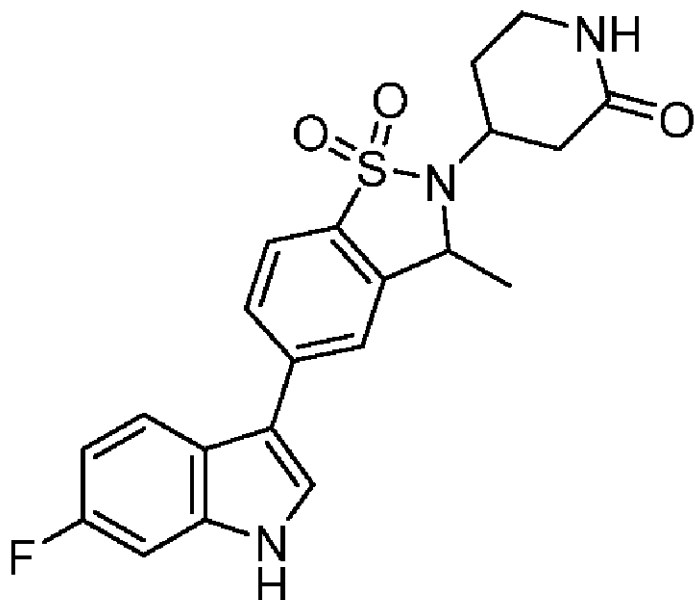
【 0 5 6 2 】

( 実施例 1 1 9 )

( - ) - 4 - ( - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピペリジン - 2 - オン

【 0 5 6 3 】

## 【化 1 3 4】



10

ステップ1：4 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピペリジン - 2 - オン

20

5 , 6 - ジヒドロピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 5 0 0 m g 、 5 . 1 5 m m o l ) のメタノール ( 1 5 m l ) 中の溶液に、5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 2 . 7 g 、 1 0 m m o l ) および  $Cs_2CO_3$  ( 1 . 6 8 g 、 5 . 1 5 m m o l ) を加えた。反応液を 5 5 で 2 日間攪拌し、次いで濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、酢酸エチル / メタノール = 1 / 0 ~ 2 0 / 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 4 7 5 m g 、 1 3 % ) を黄色の油状物として得た。

## 【 0 5 6 4 】

ステップ2：tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 - ( 2 - オキソピペリジン - 4 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

30

4 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピペリジン - 2 - オン ( 4 7 5 m g 、 1 . 3 2 m m o l ) 、 tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 6 3 7 m g 、 1 . 5 9 m m o l ) 、 および  $Cs_2CO_3$  ( 8 6 2 m g 、 0 . 3 3 4 m m o l ) のジオキサン ( 1 0 m l ) および  $H_2O$  ( 3 m l ) 中の懸濁液に、 $PdCl_2(dppf)$  ( 9 6 . 7 m g 、 0 . 1 3 2 m m o l ) を加えた。反応液を  $N_2$  雰囲気下にて 8 5 で 1 . 5 時間攪拌し、次いで濃縮し、カラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、酢酸エチル / メタノール = 1 / 0 ~ 1 0 / 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 3 3 8 m g 、 1 4 % ) を褐色の油状物として得た。

40

## 【 0 5 6 5 】

ステップ3：( - ) - 4 - ( - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピペリジン - 2 - オン

tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 - ( 2 - オキソピペリジン - 4 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 2 3 5 m g 、 0 4 5 8 m m o l ) の  $HCl$  / メタノール ( 2 0 m l 、 4 M ) 中の溶液を、2 0 で 6 時間攪拌した。反応液を濃縮し、ジアステレオ異性体の混合物を分取キラル  $SFC$  によって分離した。表題化合物

50

が最初の溶出ピークとして白色の固体として得られた ( 25 mg、13.2% )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) [ppm] 7.91 - 7.85 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 2.3, 9.5 Hz, 1H), 6.95 (dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.96 - 4.91 (m, 1H), 4.17 - 4.05 (m, 1H), 3.48 - 3.33 (m, 2H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.83 - 2.70 (m, 1H), 2.33 - 2.18 (m, 2H), 1.65 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC-MS: m/z 435.9 (M+Na)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -5.6° (c=3.3 mg/ml, メタノール)。

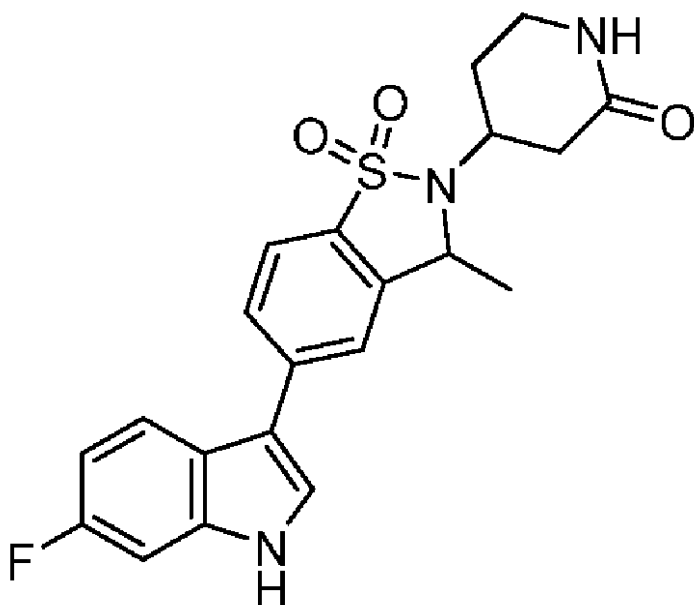
【0566】

(実施例120)

(+)-4-( (S)-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)ピペリジン-2-オン

【0567】

【化135】



表題化合物は、実施例119に記載したキラル分離からの2番目の溶出ピークとして白色の固体として得られた (15 mg、8%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) [ppm] 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 6.95 (dt, J = 2.3, 9.2 Hz, 1H), 4.94 - 4.90 (m, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 3.46 - 3.34 (m, 2H), 2.93 - 2.77 (m, 2H), 2.38 - 2.30 (m, 2H), 1.65 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC-MS: m/z 436.0 (M+Na)<sup>+</sup>;

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +4.8° (c=4.2 mg/ml, メタノール)。

【0568】

(実施例121)

(+)-4-( (S)-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)ピペリジン-2-オン

【0569】

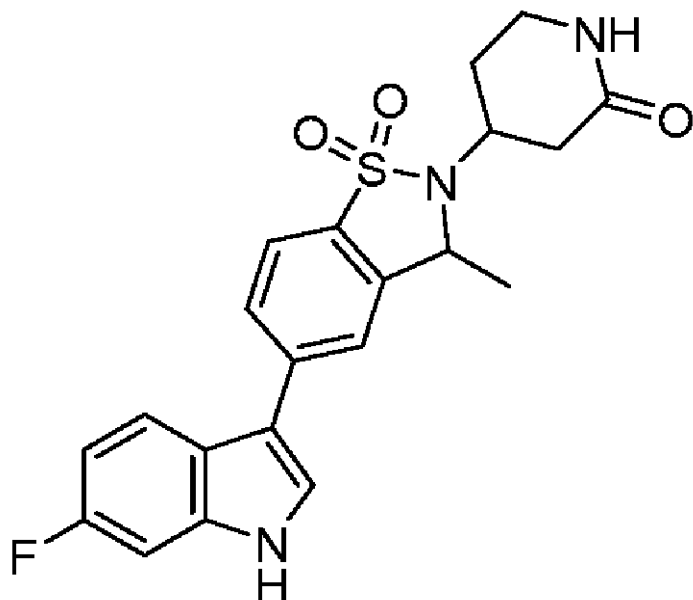
10

20

30

40

## 【化 1 3 6】



表題化合物は、実施例 1 1 9 に記載したキラル分離からの 3 番目の溶出ピークとして白色の固体として得られた (6 mg、7%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) [ppm] 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 2.1, 9.7 Hz, 1H), 6.95 (dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 1H), 3.48 - 3.34 (m, 2H), 2.92 - 2.77 (m, 2H), 2.39 - 2.27 (m, 2H), 1.65 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC-MS: m/z 435.9 (M+Na)<sup>+</sup> ;

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +3.7° (c=3.9 mg/ml, メタノール).

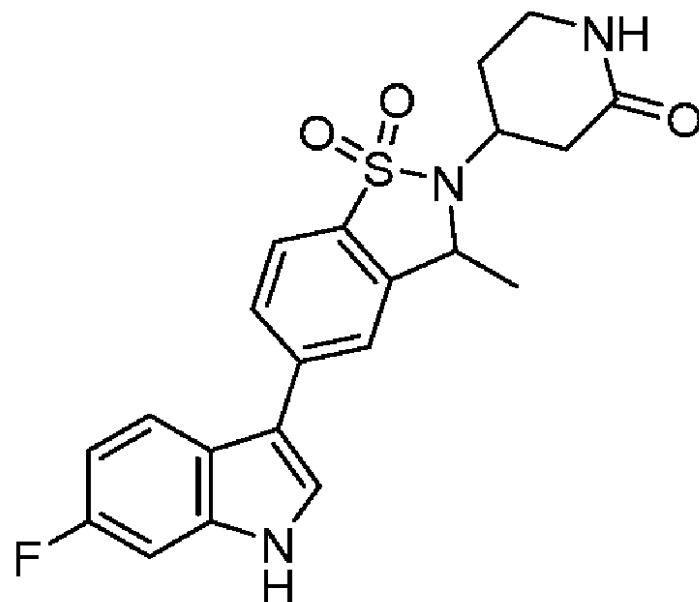
## 【0 5 7 0】

(実施例 1 2 2)

(-) - 4 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 (3 H) - イル) ピペリジン - 2 - オン

## 【0 5 7 1】

## 【化 1 3 7】



表題化合物は、実施例 1 1 9 に記載したキラル分離からの 4 番目の溶出ピークとしてオフホワイト色の固体として得られた (36 mg、45%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)



[ppm] 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 2.1, 9.7 Hz, 1H), 6.95 (dt, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.96- 4.91 (m, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 3.46 - 3.34 (m, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.30 - 2.23 (m, 2H), 1.65 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC-MS: m/z 435.9 (M+23)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -3.4° (c=3.6 mg/ml, メタノール).

【0572】

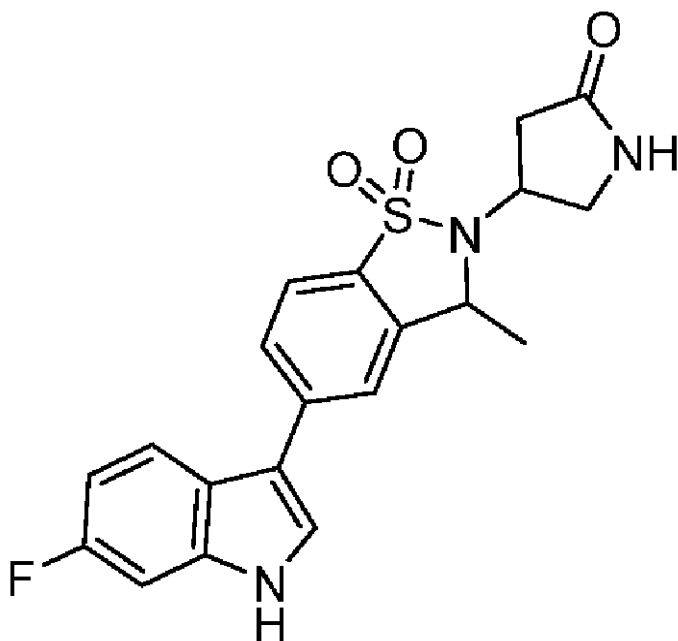
(実施例123)

(+) 4 - (5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール - 2 (3H) - イル)ピロリジン - 2 - オン

10

【0573】

【化138】



20

ステップ1: 5 - オキソピロリジン - 3 - イルメタンスルホネート

30

4 - ヒドロキシ - 2 - ピロリドン (1.0 g、9.9 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (33.0 mL) 中の冷却した (氷浴) 懸濁液に、Et<sub>3</sub>N (1.52 mL、10.9 mmol) を加えた後、MsCl (0.84 mL、10.9 mmol) をゆっくりと加えた。氷浴を取り外し、反応液を1時間撹拌した。粗反応液を濃縮して、5 - オキソピロリジン - 3 - イルメタンスルホネート (1.8 g、100%) を黄色の固体として得、これをそれ以上精製せずに次のステップでそのまま使用した。

【0574】

ステップ2: 4 - アジドピロリジン - 2 - オン

5 - オキソピロリジン - 3 - イルメタンスルホネート (6.0 g、33 mmol) の DMF (111 mL) 中の溶液に、NaN<sub>3</sub> (6.5 g、100 mmol) を加えた。反応液を60℃で18時間加熱し、次いで冷却し、EtOAc (400 mL) で希釈した。溶液をNaHCO<sub>3</sub> (飽和) で洗浄し、EtOAc (200 mL × 2) でさらに抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL × 2) で洗浄し、次いで無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、いくらかのEtOAcが残存する形で濃縮した。混合物をTHF (150 mL) で希釈し、PPh<sub>3</sub> (13.1 g、50.1 mmol、1.5当量) および水 (50 mL) を25℃で加えた。反応液を65℃で18時間加熱し、次いで濃縮し、2M HClでpH 1に酸性化した。水相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL × 3) で洗浄し、次いで濃縮して、4 - アミノピロリジン - 2 - オン (959 mg、21%) を褐色のゴム質として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 8.43 (br s, 2H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 3.55 (dd, J = 7.0, 11.0

40

50

Hz, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 3.25 (dd, J = 3.3, 10.8 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 8.3, 17.3 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 4.0, 17.1 Hz, 1H).

【0575】

ステップ3: 4 - ブロモ - 2 - エチル - N - (5 - オキソピロリジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド

4 - アミノピロリジン - 2 - オン (959 mg, 7.02 mmol) の水 (1.0 mL) 中の黄色の溶液に、15 で、THF (34 mL)、DIPEA (4.3 mL, 25 mmol)、および 4 - ブロモ - 2 - エチルベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (3.9 g, 14 mmol) を加えた。反応液を 15 で 4.5 時間攪拌し、次いで EtOAc (20 mL) および水 (10 mL) で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc (40 mL × 2) で逆抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL × 2) および NaHCO<sub>3</sub> (飽和) (20 mL × 1) で洗浄し、次いで Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、4 - ブロモ - 2 - エチル - N - (5 - オキソピロリジン - 3 - イル) ベンゼン - スルホンアミド (685 mg, 28%) を黄色の固体として得た。

【0576】

ステップ4: 4 - ブロモ - 2 - (1 - ブロモエチル) - N - (5 - オキソピロリジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド

4 - ブロモ - 2 - エチル - N - (5 - オキソピロリジン - 3 - イル) ベンゼン - スルホンアミド (841 mg, 2.42 mmol)、NBS (560 mg, 3.15 mmol, 1.3 当量)、および AIBN (199 mg, 1.21 mmol, 0.5 当量) の CCl<sub>4</sub> (48.4 mL) 中の黄色の懸濁液を、70 で 3 時間加熱した。反応液を濃縮し、EtOAc (20 mL) および水 (15 mL) で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc (15 mL × 2) で逆抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、4 - ブロモ - 2 - (1 - ブロモエチル) - N - (5 - オキソピロリジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド (814 mg, 79%) を黄色の固体として得た。

【0577】

ステップ5: 4 - (5 - ブロモ - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [d] イソチアゾール - 2 (3H) - イル) ピロリジン - 2 - オン

4 - ブロモ - 2 - (1 - ブロモエチル) - N - (5 - オキソピロリジン - 3 - イル) ベンゼン - スルホンアミド (814 mg, 1.91 mmol) のアセトン (35 mL) 中の混合物に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (528 mg, 3.82 mmol) および水 (3.4 mL) を加えた。反応液を 15 時間 50 に加熱し、次いで濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、4 - (5 - ブロモ - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [d] イソチアゾール - 2 (3H) - イル) ピロリジン - 2 - オン (470 mg, 71%) を黄色の固体として得た。

【0578】

ステップ6: tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2 - (5 - オキソピロリジン - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート

4 - (5 - ブロモ - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [d] イソチアゾール - 2 (3H) - イル) ピロリジン - 2 - オン (457 mg, 1.32 mmol)、tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート (478 mg, 1.32 mmol)、PdCl<sub>2</sub> (dppf) (99 mg, 0.13 mmol)、および K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (562 mg, 2.65 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (13 mL) および水 (0.5 mL) 中の混合物を、窒素で 60 秒間スパーキングし、次いで 85 で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、tert - ブチル 6

10

20

30

40

50

-フルオロ-3-(3-メチル-1,1-ジオキシド-2-(5-オキソピロリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]-イソチアゾール-5-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(476mg、72%)を黄色のゴム質として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 8.13 (s, 1H), 8.02 - 7.80 (m, 6H), 7.25 (d, J=9.5 Hz, 1H),

4.88 (br s, 1H), 4.47 (br s, 1H), 3.17 (d, J=5.0 Hz, 2H), 2.71 - 2.56 (m, 2H), 1.66 (s, 9H), 1.58 (br s, 3H); LC-MS: m/z 522.0 (M+Na)<sup>+</sup>.

# 【0579】

ステップ7: (+)-4-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)ピロリジン-2-オン

tert-ブチル 6-フルオロ-3-(3-メチル-1,1-ジオキシド-2-(5-オキソピロリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(330mg、0.66mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10.0mL)中の冷却した(氷浴)溶液に、TFA(4.0mL)を加えた。反応液を5で4時間攪拌し、次いで濃縮した。粗残渣をNaHCO<sub>3</sub>(飽和)で中和し、DCMで希釈した。層を分離し、水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL×2)で逆抽出した。合わせた有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、4-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)ピロリジン-2-オン(183mg、69%)をジアステレオ異性体の混合物として得た。混合物を分取キラルSFCによって分離して、最初の溶出ピークとしての(+)-4-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシド-ベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)ピロリジン-2-オン(30mg、16.0%)を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.72 (br s, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 4H), 7.86 - 7.80 (m, 2H),

7.27 (dd, J = 2.5, 9.5 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 2.5, 9.3 Hz, 1H), 4.86 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 4.46 (td, J = 6.9, 14.3 Hz, 1H), 3.66 - 3.54 (m, 2H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.55 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC-MS: m/z 421.9 (M+Na)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +4.62° (c= 0.00087 g/mL, MeOH).

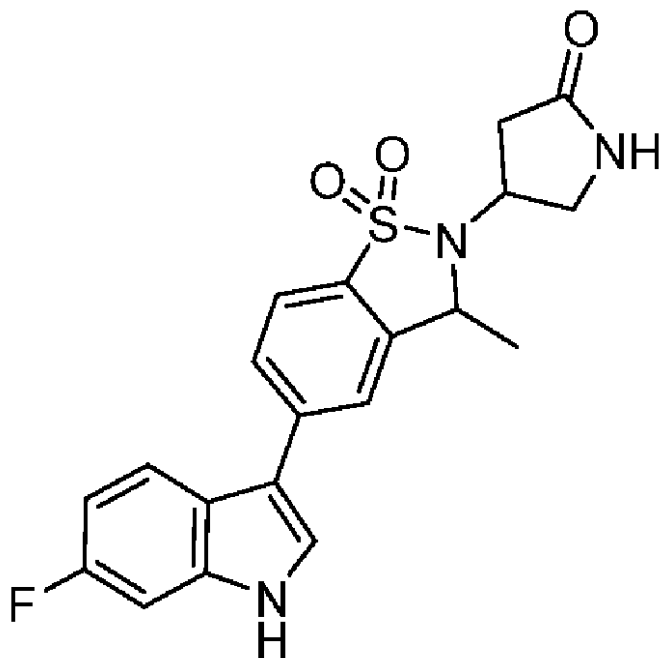
# 【0580】

(実施例124)

(-)-4-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシド-ベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)ピロリジン-2-オン

# 【0581】

【化 1 3 9】



10

表題化合物は、実施例 1 2 3 について記載したキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして黄色の固体として得られた (25 mg、14%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.70 (br s, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 4H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 2.5, 9.3 Hz, 1H), 4.86 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.46 (td, J = 7.1, 14.4 Hz, 1H), 3.66 - 3.54 (m, 2H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 2.55 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC-MS: m/z 421.9 (M+Na); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -30.00° (c= 0.00067 g/mL, MeOH).

20

【0582】

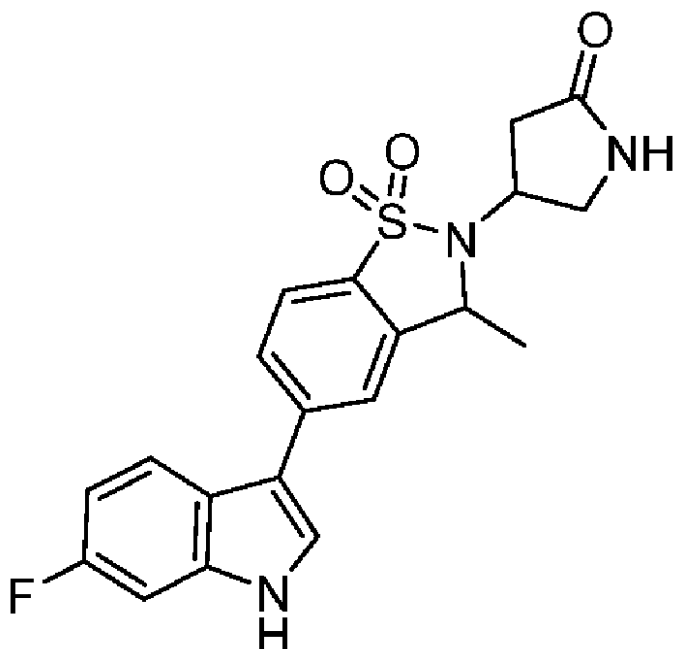
(実施例 125)

(-) - 4 - (5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - ベンゾ[d]イソチアゾール - 2(3H) - イル)ピロリジン - 2 - オン

30

【0583】

【化 1 4 0】



10

表題化合物は、実施例 1 2 3 について記載したキラル分離からの 3 番目の溶出ピークとして黄色の固体として得られた ( 2 5 m g 、 1 4 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ) [ ppm ] 11.72 ( br s, 1H ), 8.00 - 7.81 ( m, 6H ), 7.28 ( d,  $J = 8.0$  Hz, 1H ), 7.02 ( dt,  $J = 2.5, 9.3$  Hz, 1H ), 4.86 ( q,  $J = 6.5$  Hz, 1H ), 4.46 ( td,  $J = 7.1, 14.4$  Hz, 1H ), 3.72 - 3.65 ( m, 1H ), 3.48 ( dd,  $J = 5.5, 10.0$  Hz, 1H ), 2.65 - 2.53 ( m, 2H ), 1.59 ( d,  $J = 6.5$  Hz, 3H ); LC-MS:  $m/z$  421.9 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ; [  $^20_D$  ] -10.00  $^\circ$  (  $c = 0.001$  g/mL, MeOH ).

20

【 0 5 8 4 】

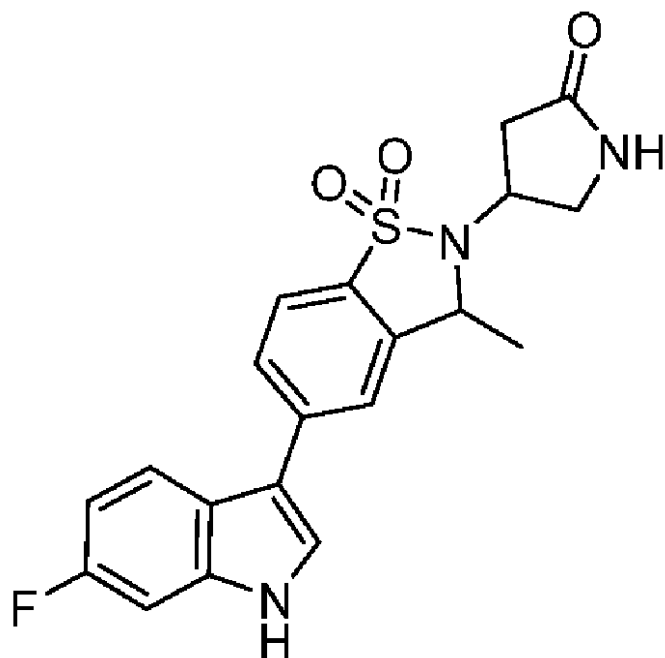
( 実施例 1 2 6 )

( + ) - 4 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) ピロリジン - 2 - オン

30

【 0 5 8 5 】

【化 1 4 1】



40

50

表題化合物は、実施例 1 2 3 について記載したキラル分離からの 4 番目の溶出ピークとして黄色の固体として得られた (35 mg、19%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.70 (br s, 1H), 8.00 - 7.80 (m, 6H), 7.27 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.93 - 4.81 (m, 1H), 4.53 - 4.38 (m, 1H), 3.67 - 3.53 (m, 2H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.55 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC-MS: m/z 421.9 (M+Na)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +12.50° (c= 0.00080 g/mL, MeOH).

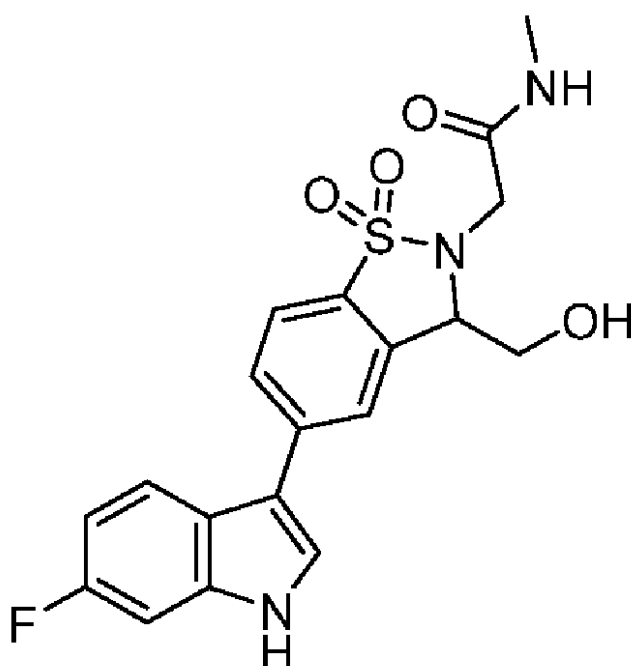
【0586】

(実施例 1 2 7)

(-) - 2 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 1, 1 - ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール - 2 (3 H) - イル) - N - メチルアセトアミド

【0587】

【化 1 4 2】



ステップ 1: tert - ブチル 3 - (2 - (2 - エトキシ - 2 - オキシエチル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート (実施例 1 1 2、500 mg、0.462 mmol) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (192 mg、1.39 mmol) の DMF (5 mL) 中の懸濁液に、エチル 2 - ブロモアセテート (232 mg、1.39 mmol) を滴下した。反応液を室温で 15 時間 40 攪拌し、次いで水 (50 mL) 中に注ぎ、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert - ブチル 3 - (2 - (2 - エトキシ - 2 - オキシエチル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート (450 mg、78%) を黄色のゴム質として得た。

【0588】

ステップ 2: tert - ブチル 3 - (2 - (2 - エトキシ - 2 - オキシエチル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート (100 50

mg、0.193 mmol) (ステップ1) の  $\text{MeNH}_2 / \text{EtOH}$  (30%、5 mL) 中の溶液を、室温で16時間撹拌した。反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物をラセミ混合物として得た。鏡像異性体を分取キラルSFCによって分離して、最初の溶出ピークとしての(-)-2-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-N-メチルアセトアミド(28 mg、18%)を白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) [ppm] 11.70 (br s, 1 H), 7.85 - 80.6 (m, 6 H), 7.28 (dd,  $J=9.91$ , 2.38 Hz, 1 H), 7.02 (td,  $J=9.22$ , 2.38 Hz, 1 H), 5.25 - 5.40 (m, 1 H), 4.85 (t,  $J=4.14$  Hz, 1 H), 3.77 - 4.14 (m, 4 H), 2.59 - 2.74 (m, 3 H); LCMS:  $m/z$  404.0 (M+H) $^+$ ; [ $\alpha$ ] $^{20}_{\text{D}}$  -4.54° (c= 0.0022 g/mL,  $\text{DMSO}$ ).

10

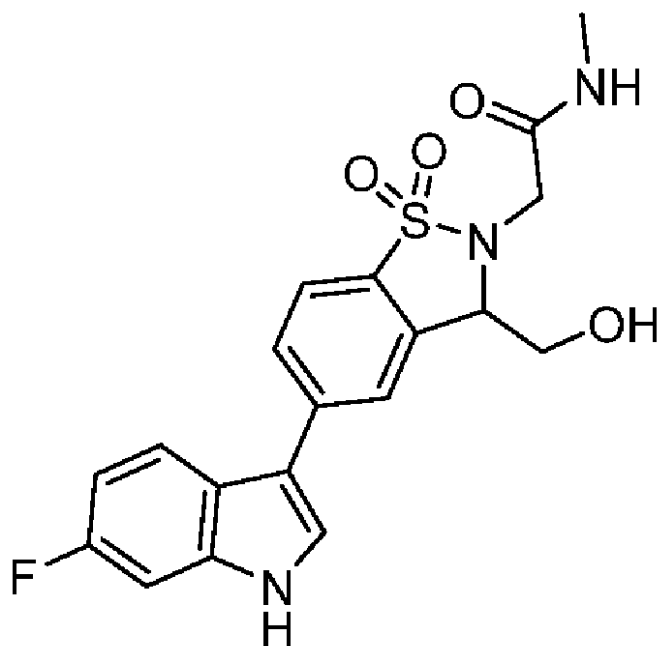
【0589】

(実施例128)

(+)-2-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)-N-メチルアセトアミド

【0590】

【化143】



20

30

表題化合物は、実施例127に記載したキラル分離からの2番目の溶出ピークとして白色の固体として得られた(33 mg、21%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) [ppm] 11.70 (br s, 1 H), 7.85 - 80.6 (m, 6 H), 7.28 (dd,  $J=9.91$ , 2.38 Hz, 1 H), 7.02 (td,  $J=9.22$ , 2.38 Hz, 1 H), 5.25 - 5.40 (m, 1 H), 4.85 (t,  $J=4.14$  Hz, 1 H), 3.77 - 4.14 (m, 4 H), 2.59 - 2.74 (m, 3 H); LCMS:  $m/z$  404.1 (M+H) $^+$ ; [ $\alpha$ ] $^{20}_{\text{D}}$  +7.42° (c= 0.0035 g/mL,  $\text{DMSO}$ ).

40

【0591】

(実施例129)

(-)-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-((1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド

【0592】

CN1C=NC2=C1S(=O)(=O)C2c3ccc(cc3C4=Cc5cc(F)ccc5N4)C(CO)N1

(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール(400 mg、3.54 mmol)およびDIEA(0.98 mL、7.1 mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(35 mL)中の冷却した(氷浴)溶液に、MsCl(0.41 mL、5.3 mmol)を加えた。反応液を室温で3時間攪拌し、次いでNaHCO<sub>3</sub>(飽和)(20 mL)で失活させた。層を分離し、水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15 mL×2)で逆抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL×2)で洗浄し、次いで無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチルメタンスルホネート(650 mg、96%)を黄色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm] 8.05 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.09 (s, 3H).

tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 2 0 0 m g 、 0 . 4 6 m m o l ) 、 ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) メチルメタンスルホネート ( 1 3 3 m g 、 0 . 6 9 m m o l ) 、 および  $K_2CO_3$  ( 1 2 8 m g 、 0 . 9 2 m m o l ) の DMF ( 2 . 3 m L ) 中の混合物を、窒素で 3 0 秒間スパーミングし、次いで 7 0 ° で 1 2 時間加熱した。反応液を EtOAc ( 1 0 m L ) および水 ( 1 0 m L ) で希釈し、層を分離した。水層を EtOAc ( 1 0 m L × 2 ) で逆抽出し、合わせた有機層をブライン ( 1 0 m L × 2 ) で洗浄し、次いで無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - ( ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) メチル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 1 9 6 m g 、 8 0 % ) を黄色のゴム質として得た。



。

## 【 0 5 9 4 】

ステップ 3 : ( - ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - ( ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - ( ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) メチル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 196 mg、0.37 mmol ) の EtOH ( 5 mL ) および CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 2 mL ) 中の溶液に、MeNH<sub>2</sub> / EtOH ( 25%、5.0 mL、32 mmol ) を加えた。反応液を 15 で 15 時間攪拌し、次いで濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - ( ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 75 mg、47% ) をラセミ混合物として得た。鏡像異性体を分取キラル SFC によって分離して、最初の溶出ピークとしての ( - ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - ( ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 15 mg、20% ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) [ ppm ] 11.72 - 11.65 ( m, 1H ), 8.47 ( s, 1H ), 7.99 - 7.82 ( m, 5H ), 7.27 ( dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 1H ), 7.01 ( dt, J = 2.5, 9.3 Hz, 1H ), 5.35 ( t, J = 6.0 Hz, 1H ), 4.85 ( t, J = 4.0 Hz, 1H ), 4.57 ( q, J = 16.2 Hz, 2H ), 4.00 - 3.86 ( m, 2H ), 3.85 ( s, 3H ); LC-MS: m/z 427.9 ( M+H )<sup>+</sup>; [  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -100.91 ° ( c= 0.00073 g/mL, MeOH ).

## 【 0 5 9 5 】

( 実施例 130 )

( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - ( ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

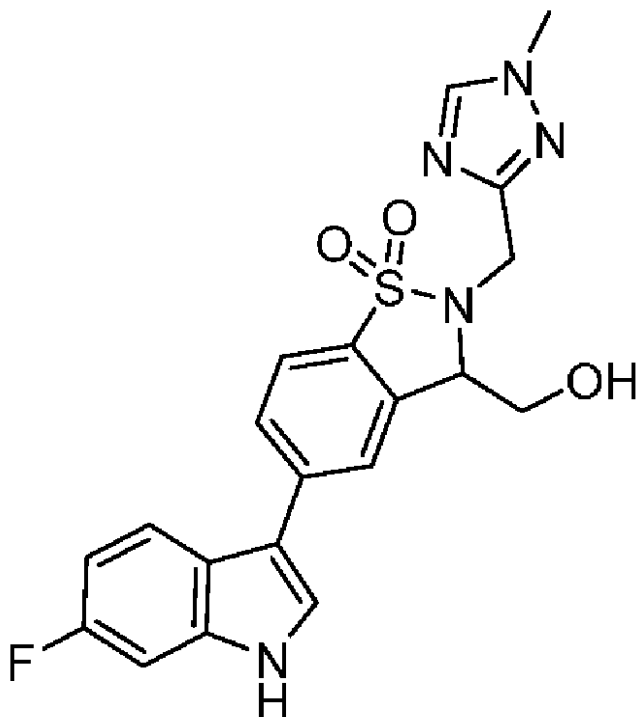
## 【 0 5 9 6 】

10

20

30

【化 1 4 5】



10

20

表題化合物は、実施例 1 2 9 について記載したキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして白色の固体として得られた (20 mg、27%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.68 (br s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.00 - 7.81 (m, 5H), 7.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 2.5, 9.3 Hz, 1H), 5.36 (br s, 1H), 4.85 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.56 (q, J = 16.6 Hz, 2H), 4.01 - 3.86 (m, 2H), 3.86 - 3.83 (m, 3H); LC-MS: m/z 449.9 (M+Na)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +27.27° (c= 0.00073 g/mL, MeOH).

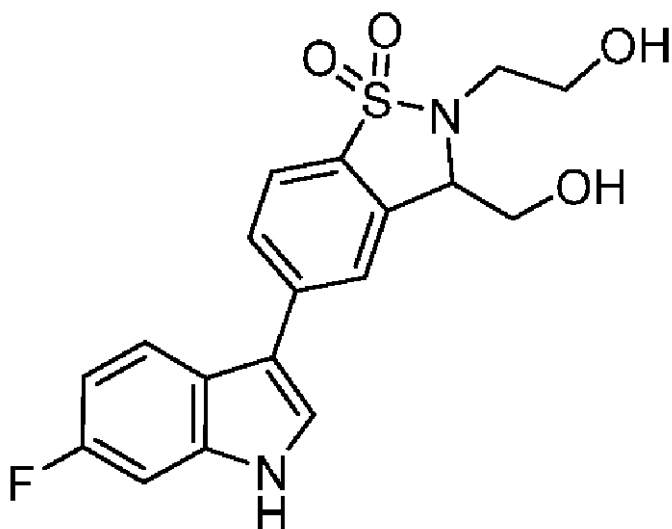
【0 5 9 7】

(実施例 1 3 1)

(+) - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド

【0 5 9 8】

【化 1 4 6】



40

50

ステップ1: *tert*-ブチル 3-(2-(2-(*tert*-ブトキシ)-2-オキソエチル)-3-(ヒドロキシメチル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート

*tert*-ブチル 6-フルオロ-3-(3-(ヒドロキシメチル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート (500 mg, 1.16 mmol) (実施例122) および  $K_2CO_3$  (192 mg, 1.39 mmol) の DMF (10 mL) 中の黄色の懸濁液に、20 で *tert*-ブチルプロモアセテート (271 mg, 1.39 mmol) を加えた。反応液を 25 で 2 時間攪拌し、次いで水 (20 mL) 中に注ぎ、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル 3-(2-(2-(*tert*-ブトキシ)-2-オキソエチル)-3-(ヒドロキシメチル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート (540 mg, 収率 85%) を黄色のゴム質として得た。

#### 【0599】

ステップ2: 2-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)酢酸

*tert*-ブチル 3-(2-(2-(*tert*-ブトキシ)-2-オキソエチル)-3-(ヒドロキシメチル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート (540 mg, 0.84 mmol) の TFA (20 mL) 中の溶液を、30 で 18 時間攪拌し、次いで濃縮して、粗 2-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)酢酸 (360 mg) を得、これを次のステップにそのまま使用した。

#### 【0600】

ステップ3: (+)-5-(2-((3-フルオロフェニル)アミノ)ビニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)-3-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド

粗 2-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)酢酸 (310 mg, 0.794 mmol) の THF (3 mL) 中の溶液を、氷浴中で 5 分間攪拌し、次いで  $BH_3 \cdot DMS$  (0.5 mL, 10 M, 5 mmol) をゆっくりと加えた。反応液を室温に温め、4 時間攪拌した。追加の  $BH_3 \cdot DMS$  (1.0 mL, 1.0 mmol) をゆっくりと加え、反応液を室温で 14 時間攪拌した。粗反応液を氷浴中で冷却し、次いで、気体放出が止むまで  $NH_4Cl$  (飽和) でゆっくりと失活させた。混合物を EtOAc (20 mL) および  $NH_4Cl$  (飽和) (10 mL) で希釈し、次いで層を分離した。水層を EtOAc (10 mL × 3) で逆抽出し、次いで、合わせた有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、ラセミの 5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-(2-ヒドロキシエチル)-3-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシドを白色の固体として得た。鏡像異性体を分取キラル SFC によって分離して、最初の溶出ピークとしての (+)-5-(2-((3-フルオロフェニル)アミノ)ビニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)-3-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド (41 mg, 14%) を淡黄色の固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) [ppm] 11.73 - 11.63 (m, 1H), 7.91 (s, 5H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 5.20 - 5.13 (m, 1H), 5.03 - 4.96 (m, 1H), 4.76 - 4.69 (m,

7.06 - 6.97 (m, 1H), 5.20 - 5.13 (m, 1H), 5.03 - 4.96 (m, 1H), 4.76 - 4.69 (m,

1H), 3.96 - 3.81 (m, 2H), 3.70 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.35 - 3.29 (m, 1H); LCMS: m/z 399.0 (M+Na)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +2.33° (c=0.0018 g/mL, MeOH).

【0601】

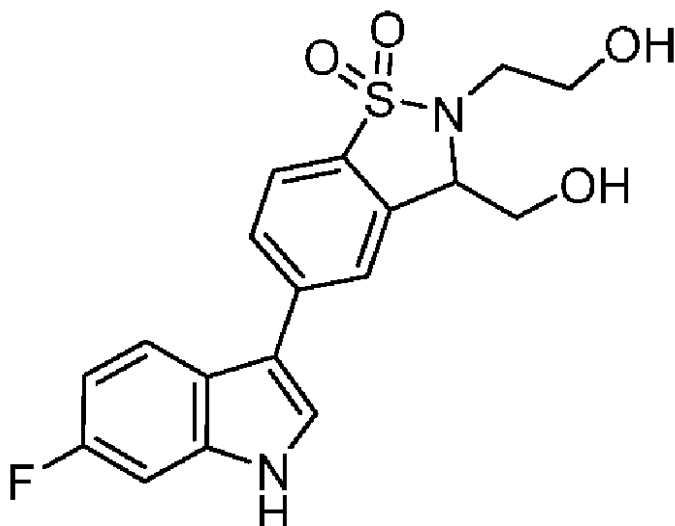
(実施例132)

(-)-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2-(2-ヒドロキシエチル)-3-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-1,1-ジオキシド

【0602】

【化147】

10



20

表題化合物は、実施例131について記載したキラル分離からの2番目の溶出ピークとして白色の固体として得られた(45 mg、15%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.68 (br s, 1H), 8.02 - 7.87 (m, 4H), 7.87 - 7.79 (m, 1H), 7.27 (dd, J=2.1, 9.9 Hz, 1H), 7.01 (dt, J=2.3, 9.2 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.99 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.97 - 3.81 (m, 2H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 3.35 - 3.28 (m, 1H); LC-MS: m/z, 399.0 (M+Na)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -1.72° (c=0.0018 g/mL, MeOH).

30

【0603】

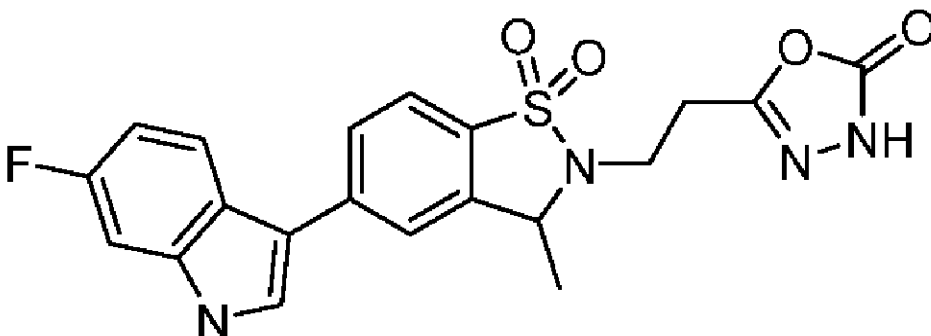
(実施例133)

(-)-5-(2-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)エチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン

【0604】

【化148】

40



ステップ1: 3-(5-ブromo-3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチ

50

アゾール - 2 ( 3 H ) - イル) プロパンヒドラジド

エチル 3 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] - イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル) プロパノエート ( 6 0 0 m g , 1 . 6 6 m m o l ) の E t O H / N H <sub>2</sub> N H <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O ( 1 0 m L / 2 m L ) 中の黄色の溶液を、25 で 1 4 時間攪拌し、次いで濃縮して、3 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル) プロパンヒドラジド ( 5 7 0 m g , 9 9 % ) を黄色のゴム質として得た。

【 0 6 0 5 】

ステップ 2 : 5 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル) エチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オン

10

3 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル) プロパンヒドラジド ( 5 0 0 m g , 1 . 4 4 m m o l ) の D C E ( 3 0 m L ) 中の溶液に、0 でトリホスゲン ( 2 1 3 m g , 0 . 7 1 8 m m o l ) を加えた。反応液を 8 0 に加熱し、2 時間攪拌し、次いでジクロロメタン ( 5 0 m L ) で希釈し、N a H C O <sub>3</sub> ( 飽和 ) ( 1 0 m L ) で洗浄した。有機相を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー ( D C M / メタノール = 1 2 0 / 1 ~ 1 0 / 1 ) によって精製して、5 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル) エチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オン ( 4 8 4 m g , 9 0 % ) を黄色の固体として得た。

20

【 0 6 0 6 】

ステップ 3 : ( - ) - 5 - ( 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル) エチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オン

5 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル) エチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オン ( 5 5 2 m g , 1 . 4 8 m m o l ) 、 t e r t - ブチル 6 - フルオロ - 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート ( 5 3 3 m g , 1 . 4 8 m m o l ) 、 および K <sub>3</sub> P O <sub>4</sub> ( 6 2 6 m g , 2 . 9 5 m m o l ) のジオキサン / H <sub>2</sub> O ( 1 2 m L / 4 m L ) 中の溶液に、28 で P d ( d p p f ) C l <sub>2</sub> ( 1 0 8 m g , 0 . 1 4 8 m m o l ) を加えた。反応液を 8 0 で 1 6 時間攪拌し、次いで水 ( 8 m L ) で希釈し、酢酸エチル ( 1 5 m L × 3 ) で抽出した。合わせた有機層を無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、5 0 ~ 1 0 0 % の酢酸エチル / 石油エーテル ) によって精製して、ラセミの 5 - ( 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル) エチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オン ( 1 5 0 m g , 2 4 % ) を黄色の固体として得た。鏡像異性体を分取キラル S F C によって分離して、最初の溶出ピークとしての ( - ) - 5 - ( 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル) エチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オン ( 4 5 m g , 7 % ) を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, MeOD ) [ppm] 7.90 (d, J = 1.3Hz, 2H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.70 (s, 1H),

30

7.18 (dd, J = 2.4, 9.7Hz, 1H), 6.97 (dt, J = 2.4, 9.2Hz, 1H), 4.75 (d, J = 6.3Hz, 1H), 3.75 (d, J = 2.5Hz, 2H), 3.08 (t, J = 6.9Hz, 2H), 1.64 (d, J = 6.5Hz, 3H); LC-MS: m/z 428.9 (M+H)<sup>+</sup>; [  $\alpha$  ]<sup>20</sup><sub>D</sub>

-4.67° (c=0.0015 g/mL, メタノール)。

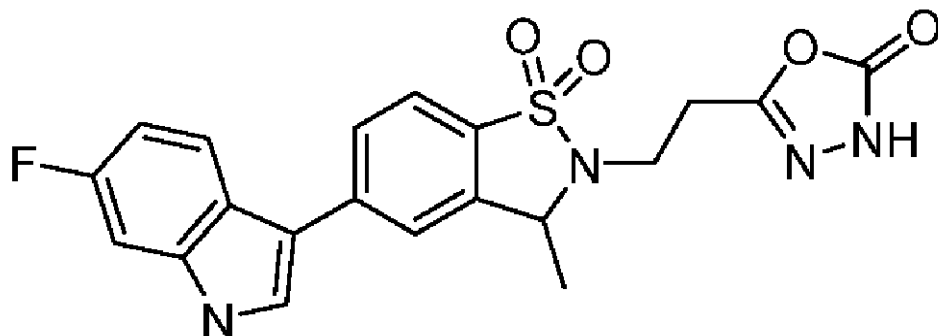
【 0 6 0 7 】

( 実施例 1 3 4 )

( + ) - 5 - ( 2 - ( 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル

50

- 1, 1 - ジオキシドベンゾ [ d ] イソチアゾール - 2 ( 3 H ) - イル ) エチル ) - 1 ,  
3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オン  
【 0 6 0 8 】  
【 化 1 4 9 】

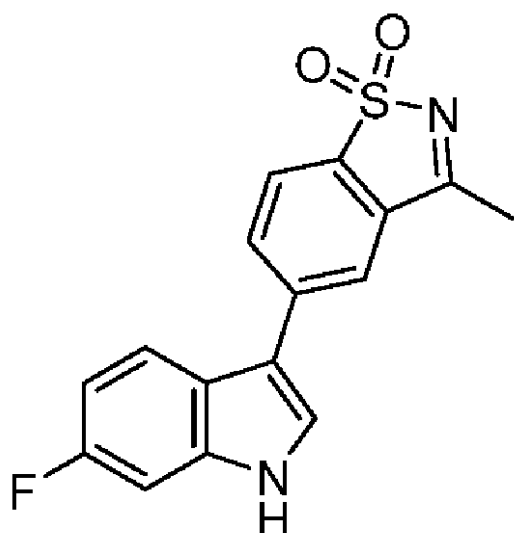


10

表題化合物は、実施例 1 3 3 について記載したキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして淡黄色の固体として得られた ( 4 5 m g 、 7 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz, MeOD) [ ppm ] 7.94 - 7.85 ( m, 2H ), 7.84 - 7.77 ( m, 2H ), 7.70 ( s, 1H ), 7.18 ( dd,  $J = 2.4, 9.7\text{Hz}$ , 1H ), 6.97 ( dt,  $J = 2.5, 9.2\text{Hz}$ , 1H ), 4.75 ( d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H ), 3.75 ( dt,  $J = 2.6, 6.8\text{Hz}$ , 2H ), 3.07 ( t,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 2H ), 1.64 ( d,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 3H ); LC-MS:  $m/z$  428.9 (  $\text{M}+\text{H}^+$  ); [  $\alpha$  ]  $^{20}_{\text{D}}$  +5.63  $^\circ$  (  $c=0.0015$  g/mL, メタノール ) .

20

【 0 6 0 9 】  
( 実施例 1 3 5 )  
5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチルベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド  
【 0 6 1 0 】  
【 化 1 5 0 】



30

40

ステップ 1 : 5 - ブロモ - 3 - メチルベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

5 - ブロモベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 ( 2 H ) - オン 1 , 1 - ジオキシド ( 1 0 g 、 3 8 m m o l ) の無水 T H F ( 1 9 1 m L ) 中の溶液に、0 で臭化メチルマグネシウム ( Et <sub>2</sub> O 中 3 M 、 3 8 . 2 m L ) を滴下した。反応液を室温に温め、4 時間攪拌し、次いで 0 に冷却した。6 M H C l ( 6 5 m L ) をゆっくりと加え、混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、次いで濃縮した。得られる固体を水 ( 2 0 0 m L ) で希釈し、濾過した。濾過ケーキを水 ( 2 0 0 m L ) で洗浄し、次いで乾燥させて、5 - ブロモ - 3 - メチ

50

ルベンゾ[*d*]イソチアゾール 1,1-ジオキシド (7.5 g、76%) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) [ppm] 8.32 (s, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 2H), 2.71 (s, 3H).

【0611】

ステップ2: 5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-3-メチルベンゾ[*d*]イソチアゾール 1,1-ジオキシド

5-ブロモ-3-メチルベンゾ[*d*]イソチアゾール 1,1-ジオキシド (200 mg、0.54 mmol)、*tert*-ブチル 6-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1*H*-インドール-1-カルボキシレート (194 mg、0.538 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mg、0.03 mmol)、およびK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (228 mg、1.08 mmol) の1,4-ジオキサン (8 mL) および水 (2 mL) 中の混合物を、窒素で1分間スパーミングした。反応液を80 で32時間攪拌し、次いで水 (2 mL) で希釈し、80 でさらに16時間攪拌した。混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーに続いて分取HPLC精製によって精製して、*tert*-ブチル 6-フルオロ-3-(3-メチル-1,1-ジオキシドベンゾ[*d*]イソチアゾール-5-イル)-1*H*-インドール-1-カルボキシレート (17 mg、収率10%) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, アセトニトリル-*d*<sub>3</sub>) [ppm] 9.81 (br s, 1H), 8.12

- 8.05 (m, 2H), 8.00 - 7.90 (m, 2H), 7.74 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J*=2.4, 9.9 Hz, 1H), 7.03 (dt, *J*=2.3, 9.3 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 315.0 (*M*+*H*)<sup>+</sup>

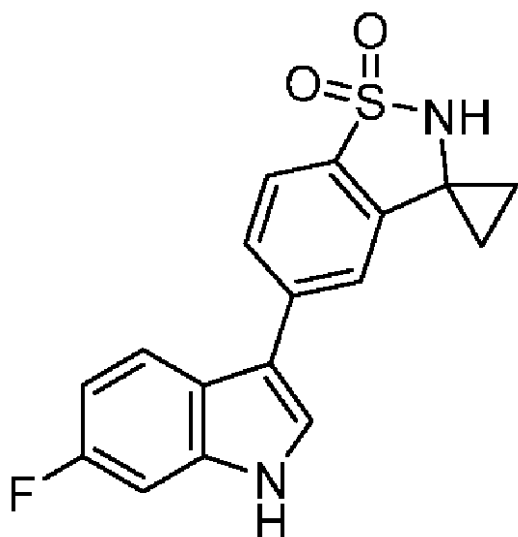
【0612】

(実施例136)

5-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-2*H*-スピロ[ベンゾ[*d*]イソチアゾール-3,1'-シクロプロパン] 1,1-ジオキシド

【0613】

【化151】



ステップ1: 1-(3-クロロフェニル)シクロプロパンアミン

3-ブロモベンゾニトリル (10 g、55 mmol) およびTi(O-*i*Pr)<sub>4</sub> (17.2 g、18 mL、60.4 mmol) のTHF (100 mL) 中の溶液に、-78 でEtMgBr (40.3 mL、121 mmol、THF中3M) を滴下した。反応液を1時間かけてゆっくりと室温に温め、次いでBF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (13.9 mL、110 mmol) を加えた。攪拌を16時間継続し、次いで、反応液を1N HCl (150 mL) で失活させた。混合物を10% NaOH (200 mL) で中和し、EtOAc (300 mL) で抽出した。有機溶液をそのまま次のステップに使用した。

## 【 0 6 1 4 】

ステップ2: *tert*-ブチル (1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)カルバメート

1-(3-ブロモフェニル)シクロプロパンアミン(12 g、55 mmol)のEtOAc(300 mL)中の溶液に、Boc<sub>2</sub>O(18 g、83 mmol)およびTEA(17 g、165 mmol)を加えた。反応液を10 で16時間攪拌し、次いで濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル (1-(3-ブロモフェニル)シクロプロピル)-カルバメート(1.8 g、11%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm] 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 5.25 (br s, 1H), 1.52 - 1.37 (m, 9H), 1.33 - 1.18 (m, 4H).

10

## 【 0 6 1 5 】

ステップ3: 2-(1-アミノシクロプロピル)-4-クロロベンゼン-1-スルホニルクロリド

*tert*-ブチル (1-(3-ブロモフェニル)シクロプロピル)カルバメート(1.8 g、5.8 mmol)のクロロホルム(20 mL)中の冷却した(氷浴)溶液に、クロロスルホン酸(4.0 g、35 mmol)を加えた。反応液を氷浴中で16時間攪拌し、次いで氷水(50 mL)で失活させ、濾過した。濾過ケーキを水(15 mL)およびDCM(20 mL)で洗浄して、副生成物の2-(1-アミノシクロプロピル)-4-ブロモベンゼンスルホン酸(900 mg、53%)をオフホワイト色の固体として得た。得られる濾液をDCM(50 mL × 2)で抽出し、合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-(1-アミノシクロプロピル)-4-ブロモベンゼン-1-スルホニルクロリド(1 g、56%)を黒色の油状物として得、これを精製せずに次のステップにそのまま使用した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 8.60 (br s, 3H), 7.88 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.36 - 7.21 (m, 1H), 1.40 - 1.17 (m, 4H); LCMS, m/z, 292.1 (M+H)<sup>+</sup>.

20

## 【 0 6 1 6 】

ステップ4: 5-クロロ-2H-スピロ[ベンゾ[d]イソチアゾール-3, 1'-シクロプロパン] 1, 1-ジオキシド

2-(1-アミノシクロプロピル)-4-クロロベンゼン-1-スルホニルクロリド(1.0 g、3.2 mmol)およびNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.0 g、9.7 mmol)のアセトン(30 mL)および水(30 mL)中の混合物を、10 で2時間攪拌した。反応液を濃縮してアセトンを除去し、水溶液をEtOAc(50 mL × 2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10 mL)で洗浄し、次いで無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、5-プロモ-2H-スピロ[ベンゾ[d]イソチアゾール-3, 1'-シクロプロパン] 1, 1-ジオキシド(40 mg、0.3%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm] 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.08 d, J=0.8 Hz, 1H), 5.03 (br s, 1H), 1.64 - 1.59 (m, 2H), 1.33 (d, J=2.0 Hz, 2H).

30

## 【 0 6 1 7 】

ステップ5: *tert*-ブチル 3-(1, 1-ジオキシド-2H-スピロ[ベンゾ[d]イソチアゾール-3, 1'-シクロプロパン]-5-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート

5-プロモ-2H-スピロ[ベンゾ[d]イソチアゾール-3, 1'-シクロプロパン] 1, 1-ジオキシド(40 mg、0.15 mmol)、*tert*-ブチル 6-フルオロ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(79 mg、0.22 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 mg、0.01 mmol)、およびK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(62 mg、0.29 mmol)の1, 4-ジオキサン(3 mL)および水(1 mL)中の混合物を、窒素で1分間スパーミングした。反応液を80 で2時間攪拌し、次いで水(5 mL

40

50



で希釈し、EtOAc (15 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、次いで無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 3-(1,1-ジオキシド-2H-スピロ[ベンゾ[d]イソチアゾール-3,1'-シクロプロパン]-5-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート (20 mg、32%) を黄色の油状物として得た。

【0618】

ステップ6: 5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2H-スピロ[ベンゾ[d]-イソチアゾール-3,1'-シクロプロパン] 1,1-ジオキシド

tert-ブチル 3-(1,1-ジオキシド-2H-スピロ[ベンゾ[d]イソチアゾール-3,1'-シクロプロパン]-5-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート (20 mg、0.05 mmol) およびTFA (2 mL) のDCM (4 mL) 中の溶液を、5 で1時間撹拌した。反応液を濃縮し、NaHCO<sub>3</sub> (飽和) (5 mL) で中和し、次いでEtOAc (15 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、次いで無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2H-スピロ[ベンゾ[d]イソチアゾール-3,1'-シクロプロパン] 1,1-ジオキシド (10 mg、65%) をオフホワイト色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, アセトニトリル-d<sub>3</sub>) [ppm] 9.70 (br s, 1H), 7.86 (dd, J=5.3, 8.8 Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.63 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25 (dd, J=2.4, 9.9 Hz, 1H), 6.98 (dt, J=2.5, 9.3 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 1.50 - 1.46 (m, 2H), 1.44 - 1.40 (m, 2H); LC-MS: m/z 329.0 (M+H)<sup>+</sup>.

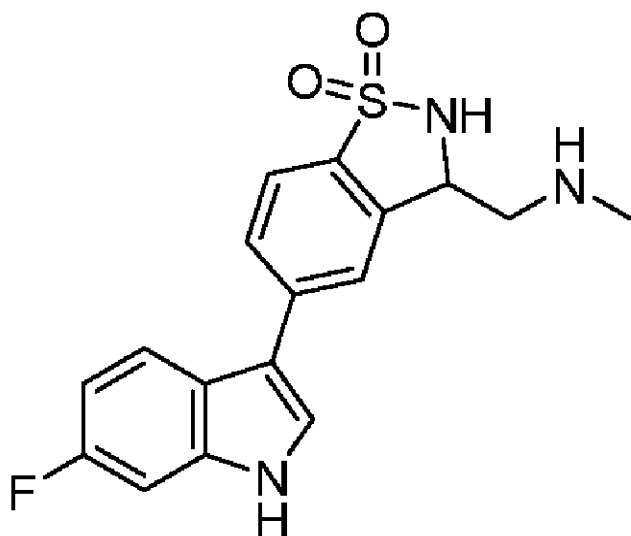
【0619】

(実施例137)

5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-((メチルアミノ)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド

【0620】

【化152】



ステップ1: 5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チオフェン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド

メチル 5-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-カルボキシレート 1,1-ジオキシド (200 mg、0.43 mmol) のMeNH<sub>2</sub>/EtOH (10 mL、EtOH中27%のMeNH<sub>2</sub>) 中の溶液を、室温で2時間撹拌し、次いで濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、5-(6-フルオロ-1H-インドール

- 3 - イル) - N - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - カルボキサミド 1 , 1 - ジオキシド ( 1 4 0 m g 、 8 9 % ) をオフホワイト色の固体として得た。

【 0 6 2 1 】

ステップ 2 : ( - ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - ( ( メチルアミノ ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - N - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - カルボキサミド 1 , 1 - ジオキシド ( 1 2 0 m g 、 0 . 3 3 4 m m o l ) の乾燥 T H F ( 1 2 m L ) 中の溶液に、1 0 で  $BH_3 \cdot Me_2S$  ( 0 . 3 3 4 m L 、 3 . 3 4 m m o l ) を加えた。反応液を 4 0 で 4 時間攪拌し、次いで 1 M H C l ( 1 5 m L ) を滴下し、攪拌を 5 0 で 2 時間継続した。粗反応液を固体  $NaHCO_3$  で中和し、E t O A c ( 3 0 m L x 2 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 1 0 m L ) で洗浄し、次いで無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物をラセミ混合物として得た。鏡像異性体を分取キラル S F C によって分離して、最初の溶出ピークとしての ( - ) - 2 - ( t e r t - ブチル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - ( ( メチルアミノ ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド ( 1 2 m g 、 1 0 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, MeOD) [ppm] 8.00 - 7.89 (m, 3H), 7.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H),

7.18 (dd, J=2.3, 9.5 Hz, 1H), 6.96 (dt, J=2.5, 9.2 Hz, 1H), 5.14 - 5.07 (m, 1H), 3.64 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.27 (br s, 1H), 2.81 (s, 3H); LC-MS: m/z 346.0 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> -74 ° (c= 0.002 g/mL, MeOH).

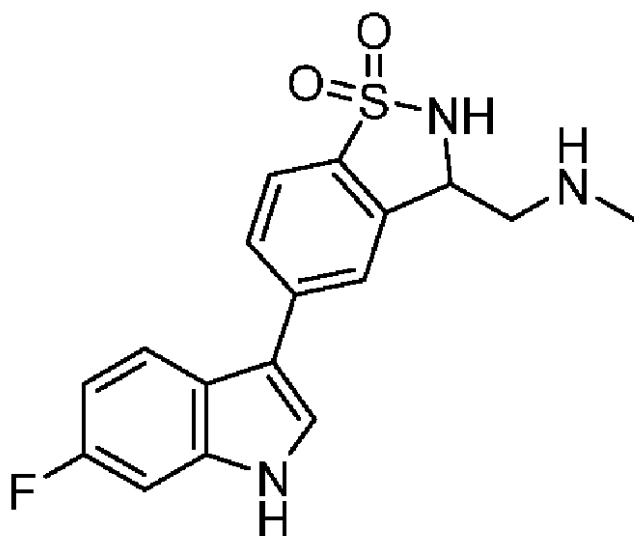
【 0 6 2 2 】

( 実施例 1 3 8 )

( + ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - ( ( メチルアミノ ) メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

【 0 6 2 3 】

【 化 1 5 3 】



表題化合物は、実施例 1 3 7 について記載したキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして白色の固体として得られた ( 9 m g 、 収率 8 % ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, MeOD) [ppm] 8.03 - 7.89 (m, 3H), 7.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.20 (dd, J=2.4, 9.7 Hz, 1H), 6.98 (dt, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 5.14 (dd, J=3.5, 9.5 Hz, 1H), 3.67 (dd, J=3.5, 13.1 Hz, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 2.83 (s, 3H);

LC-MS:  $m/z$  346.0 (M+H)<sup>+</sup>;  $[\alpha]^{20}_D = +60.75^\circ$  ( $c = 0.004$  g/mL, MeOH).

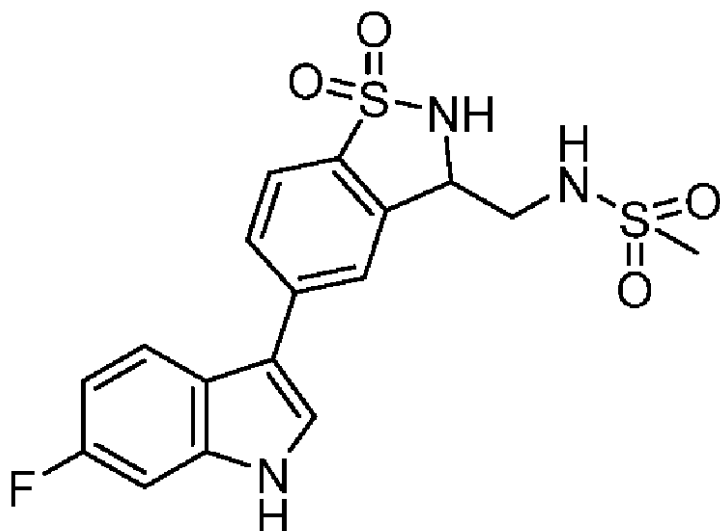
【0624】

(実施例139)

(-)-N-((5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)メチル)メタンスルホンアミド

【0625】

【化154】



10

20

ステップ1: キラルなN-((2-(tert-ブチル)-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)メチル)メタンスルホンアミド

3-(アミノメチル)-2-(tert-ブチル)-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド (250 mg, 0.645 mmol) および DIPEA (0.213 mL, 1.29 mmol) の DCM (15 mL) 中の冷却した (氷浴) 溶液に、MSCl (0.06 mL, 0.62 mmol) を滴下した。反応液を 20 で 8 時間攪拌し、次いで水 (15 mL) で希釈した。層を分離し、有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物をラセミ混合物 (290 mg, 97%) として得た。ラセミの N-((2-(tert-ブチル)-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)メチル)メタンスルホンアミドを分取キラル SFC によって精製して、2 種の鏡像異性体であるピーク 1 (146 mg) およびピーク 2 (146 mg) を得た。

30

【0626】

ステップ2: (-)-N-((5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)メチル)メタンスルホンアミド

40

キラルな N-((2-(tert-ブチル)-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)メチル)メタンスルホンアミド (ステップ1、ピーク1、146 mg, 0.314 mmol) の DCM (5 mL) 中の溶液に、HCl / MeOH (20 mL) を加えた。反応液を 30 で 16 時間攪拌し、次いで濃縮し、分取 HPLC によって精製して、(-)-N-((5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)メチル)メタンスルホンアミド (70 mg, 55%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.70 (br s, 1H), 8.05 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=5.3, 8.8

50

Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 3H), 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.39 (t, J=6.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=2.4, 9.9 Hz, 1H), 6.99 (dt, J=2.5, 9.3 Hz, 1H), 4.76 (q, J=5.6 Hz, 1H), 3.46 - 3.40 (m, 1H), 3.34 - 3.28 (m, 1H), 2.96 (s, 3H); LCMS: m/z 409.8 [M+H]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -72.3° (c=4.64 mg/ml, DMF).

【0627】

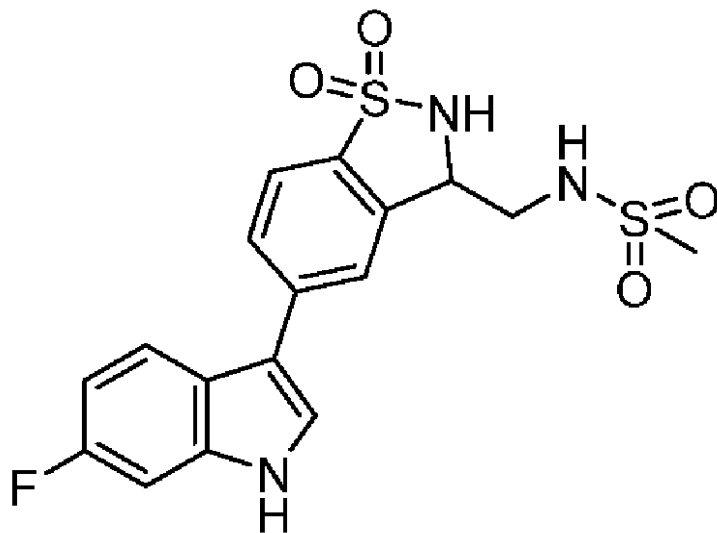
(実施例140)

(+)-N-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)メチル)メタンスルホンアミド

【0628】

【化155】

10



20

キラルなN-(2-(tert-ブチル)-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)メチル)メタンスルホンアミド(実施例139、ステップ1、ピーク2、146 mg、0.314 mmol)のDCM(5 ml)中の溶液に、HCl/MeOH(20 ml)を加えた。反応液を30℃で16時間攪拌し、次いで濃縮し、分取HPLCによって精製して、(+)-N-(5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)メチル)メタンスルホンアミド(70 mg、55%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.70 (br s, 1H), 8.05 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, J=5.3, 8.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 2H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.39 (t, J=6.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.00 (dt, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.77 (q, J=5.9 Hz, 1H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 3.32 (d, J=7.0 Hz, 1H), 2.99 - 2.94 (m, 3H); LCMS: m/z 409.8 [M+H]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +37.3° (c=1.84 mg/ml, DMF).

30

40

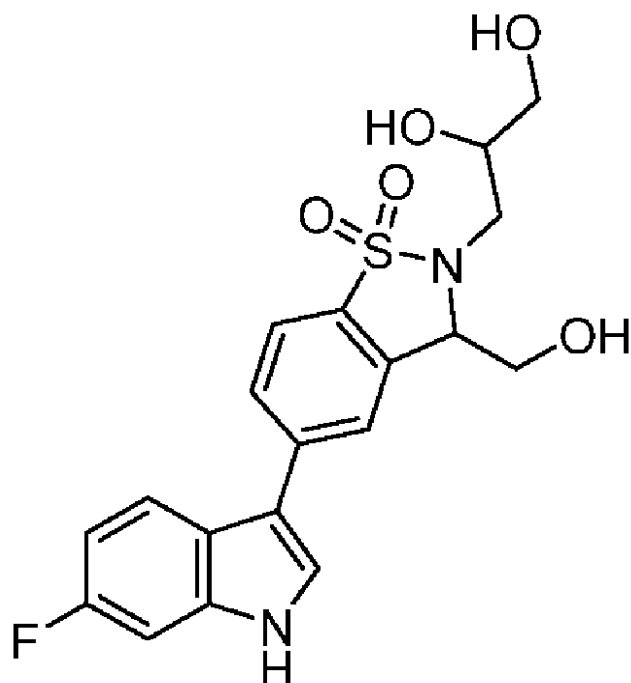
【0629】

(実施例141)

(+)-2-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-1,1-ジオキシド

【0630】

## 【化 1 5 6】



10

20

ステップ 1 : ( 5 - ブロモ - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - イル ) メチルアセテート

( 5 - ブロモ - 2 - ( tert - ブチル ) - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - イル ) メチルアセテート ( 1 . 9 g 、 5 . 1 mmol ) の TFA ( 25 mL ) 中の溶液を、30 で 24 時間攪拌し、次いで濃縮し、EtOAc ( 50 mL ) で希釈した。混合物を NaHCO<sub>3</sub> ( 飽和 ) ( 10 mL ) およびブライン ( 10 mL × 2 ) で洗浄し、次いで Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗 5 - ブロモ - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - イル ) メチルアセテート ( 1 . 70 g 、 100 % ) を黄色のゴム質として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) [ppm] 7.75 - 7.62 ( m, 3H ), 5.33 ( d, J=4.5 Hz, 1H ), 4.98 - 4.86 ( m, 1H ), 4.57 ( dd, J=4.3, 11.5 Hz, 1H ), 4.27 - 4.21 ( m, 1H ), 2.14 - 2.08 ( m, 3H ).

30

## 【 0 6 3 1】

ステップ 2 : ( 2 - アリル - 5 - ブロモ - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - イル ) メチルアセテート

( 5 - ブロモ - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ - [ d ] イソチアゾール - 3 - イル ) メチルアセテート ( 800 mg 、 2 . 50 mmol ) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1 . 0 g 、 7 . 5 mmol ) の DMF ( 8 mL ) 中の懸濁液に、室温で 3 - ブロモプロパ - 1 - エン ( 363 mg 、 3 . 0 mmol ) を加えた。反応液を 25 で 1 時間攪拌し、次いで水 ( 10 mL ) 中に注ぎ、EtOAc ( 3 × 15 mL ) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、( 2 - アリル - 5 - ブロモ - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - イル ) メチルアセテート ( 620 mg 、 69 % ) を黄色のゴム質として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) [ppm] 7.75 - 7.62 ( m, 3H ), 6.00 - 5.85 ( m, 1H ), 5.42 ( s, 1H ), 5.37 ( s, 1H ), 5.32 ( d, J=1.0 Hz, 1H ), 5.34 ( s, 1H ), 4.67 - 4.62 ( m, 1H ), 4.61 - 4.54 ( m, 1H ), 4.30 ( d, J=4.5 Hz, 1H ), 4.15 - 4.11 ( m, 1H ), 4.15 - 4.07 ( m, 1H ), 3.95 ( dd, J=0.8, 8.0 Hz, 1H ), 2.09 - 2.05 ( m, 3H ).

40

## 【 0 6 3 2】

ステップ 3 : ( 5 - ブロモ - 1 , 1 - ジオキシド - 2 - ( オキシラン - 2 - イルメチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - イル ) メチルアセテート

50

(2 - アリル - 5 - ブロモ - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ - [d] イソチアゾール - 3 - イル) メチルアセテート (420 mg、1.17 mmol) の DCM (15 mL) 中の溶液に、m - CPBA (947 mg、4.66 mmol) を 2 回に分けて加えた。反応液を 30 で 18 時間攪拌し、次いで DCM (10 mL) で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> (飽和) (5 mL)、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (5 mL)、およびブライン (5 mL) で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィー (0 ~ 40 % の EA / PE) によって精製して、(5 - ブロモ - 1, 1 - ジオキシド - 2 - (オキシラン - 2 - イルメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 3 - イル) メチルアセテート (260 mg、59 %) を白色の固体として得た。

#### 【0633】

ステップ 4 : (5 - ブロモ - 2 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 3 - イル) メチルアセテート

(5 - ブロモ - 1, 1 - ジオキシド - 2 - (オキシラン - 2 - イルメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 3 - イル) メチルアセテート (260 mg、0.55 mmol) のジオキサン (4 mL) 中の溶液に、15 で H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (4 mL) を加えた。反応液を 60 に加熱し、6 時間攪拌し、次いで NaHCO<sub>3</sub> (飽和) (6 mL) で失活させた。混合物を EA (15 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗 5 - ブロモ - 2 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 3 - イル) メチルアセテート (230 mg) を黄色のゴム質として得、これをそのまま次のステップで使

#### 【0634】

ステップ 5 : tert - ブチル 3 - (3 - (アセトキシメチル) - 2 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート

tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート (211 mg、0.583 mmol)、(5 - ブロモ - 2 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ - [d] イソチアゾール - 3 - イル) メチルアセテート (230 mg、0.583 mmol)、および K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (248 mg、1.17 mmol) のジオキサン / H<sub>2</sub>O (8 mL / 2 mL) 中の溶液に、20 で Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (43 mg、0.06 mmol) を加えた。反応液を 90 で 6 時間攪拌し、次いで H<sub>2</sub>O (5 mL) で希釈し、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、tert - ブチル 3 - (3 - (アセトキシメチル) - 2 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート (376 mg) を黄色の油状物として得、これをそのまま次のステップで使用した。

#### 【0635】

ステップ 6 : 2 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド

tert - ブチル 3 - (3 - (アセトキシメチル) - 2 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート (320 mg、0.583 mmol) の MeNH<sub>2</sub> / EtOH (30 %、10 mL) 中の溶液を、封管において 60 で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物をジアステレオ異性体の混合物として得た。ジアステレオ異性体を分取キラル SFC によって分離して、最初の溶出ピークとしての (+) - 2 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 3 - (ヒドロキシ

10

20

30

40

50

メチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド ( 2.6 mg、1.1 %) を褐色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) [ppm] 7.95 - 7.85 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.16 (dd, J=2.1, 9.7 Hz, 1H), 6.94 (dt, J=2.3, 9.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.13 - 3.97 (m, 3H), 3.74 - 3.62 (m, 2H), 3.60 - 3.46 (m, 2H); LCMS: m/z 407.0 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +12° (c=2.0 mg/ml, MeOH).

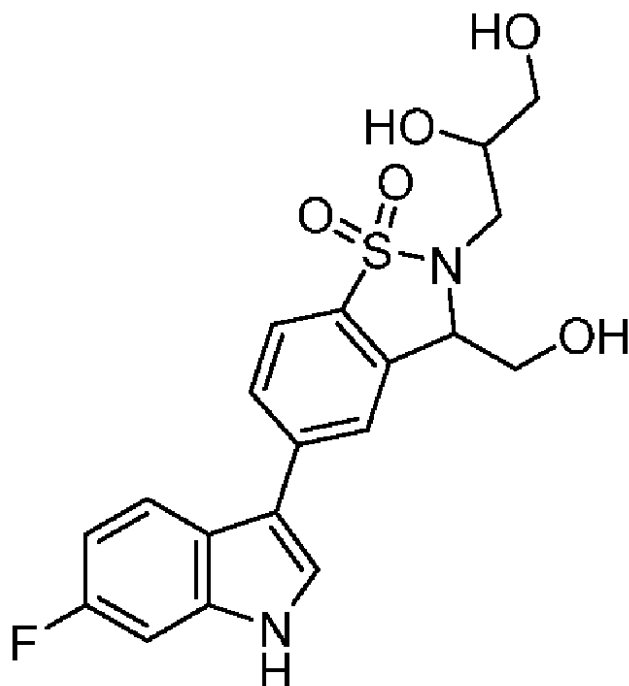
【0636】

(実施例 142)

(-) - 2 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド

【0637】

【化157】



表題化合物は、実施例 141 について記載したキラル分離からの 2 番目の溶出ピークとして黄色の固体として得られた (1.8 mg、8 % )。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) [ppm] 7.94 - 7.85 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 4.69 - 4.63 (m, 1H), 4.14 - 4.00 (m, 3H), 3.81 (dd, J=3.5, 14.8 Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 1H); LCMS: m/z 407.0 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -10° (c=2.2 mg/ml, MeOH).

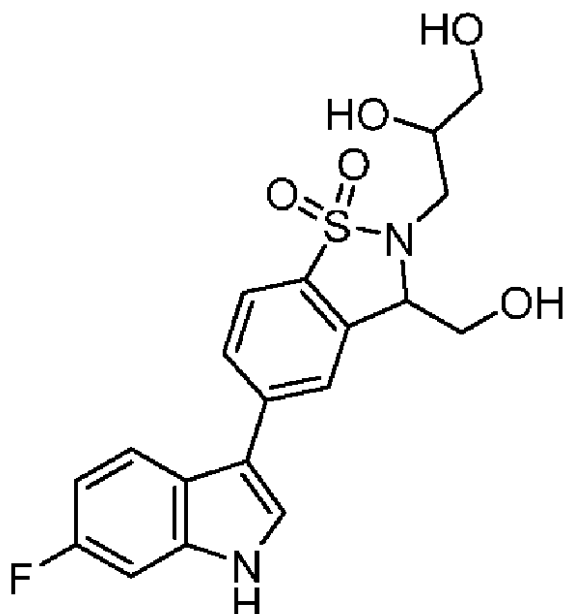
【0638】

(実施例 143)

(-) - 2 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[ d ] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド

【0639】

【化 1 5 8】



10

表題化合物は、実施例 1 4 1 について記載したキラル分離からの 3 番目の溶出ピークとして灰色の固体として得られた ( 1 5 m g 、 6 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz, MeOD) [ppm] 7.93 - 7.86 ( m, 3H), 7.80 ( d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.68 ( s, 1H), 7.22 - 7.12 ( m, 1H), 6.99 - 6.89 ( m, 1H), 4.80 ( t,  $J=4.1$  Hz, 1H), 4.06 ( d,  $J=4.0$  Hz, 3H), 3.75 - 3.61 ( m, 2H), 3.60 - 3.42 ( m, 2H); LCMS:  $m/z$  407.0 ( $M+H$ ) $^+$ ;  $[\alpha]_D^{20}$  -15 $^\circ$  (  $c=5.0$  mg/ml, MeOH);

20

【 0 6 4 0 】

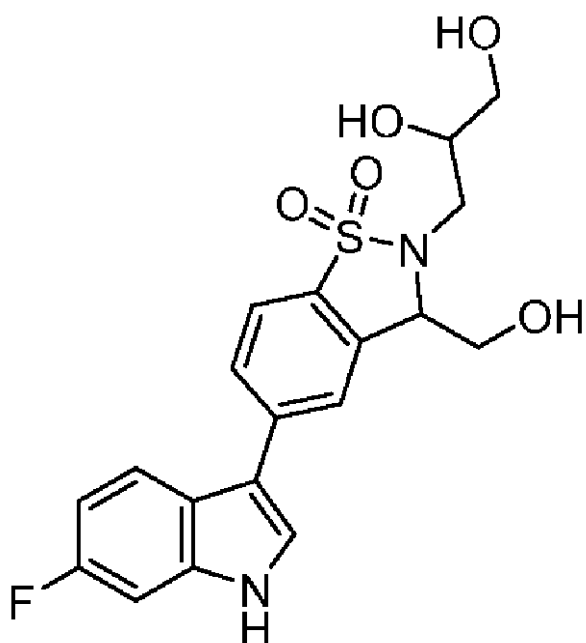
( 実施例 1 4 4 )

( + ) - 2 - ( 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキソド

【 0 6 4 1 】

30

【化 1 5 9】



40

表題化合物は、実施例 1 4 1 について記載したキラル分離からの 4 番目の溶出ピークとして灰色の固体として得られた ( 2 0 m g 、 8 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz, MeOD) [ppm]

50



7.94 - 7.86 (m, 3H), 7.80 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H),  
7.16 (dd, J=2.1, 9.7 Hz, 1H), 6.95 (dt, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.66 (t, J=4.3 Hz,  
1H), 4.11 - 4.01 (m, 3H), 3.81 (dd, J=3.5, 15.1 Hz, 1H), 3.63 (dd, J=5.1, 11.2  
Hz, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 1H); LCMS: m/z 407.0 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +19.5° (c=2.0  
mg/ml, MeOH).

【0642】

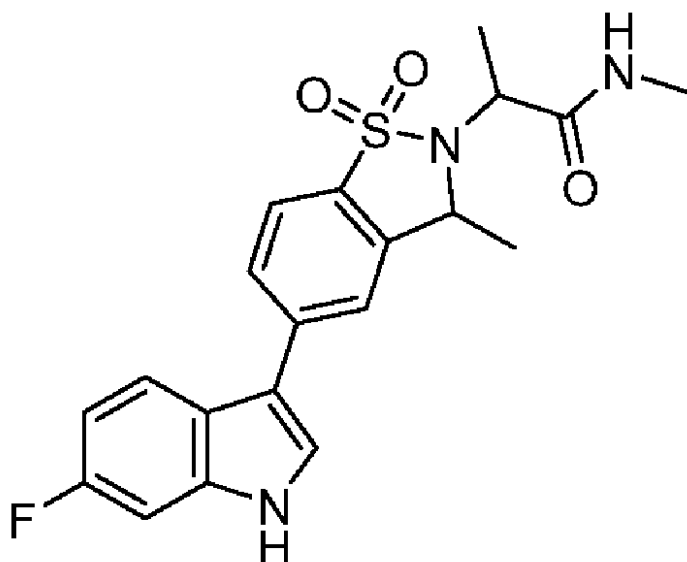
(実施例145)

(-) - 2 - (5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1,  
1 - ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール - 2(3H) - イル) - N - メチルプロパン  
アミド

10

【0643】

【化160】



20

ステップ1: エチル 2 - (5 - ブロモ - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ - [d]  
]イソチアゾール - 2(3H) - イル)プロパノエート

5 - ブロモ - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1 - ジ  
オキシド (1.2 g, 4.1 mmol) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.7 g, 12 mmol) の  
DMF (20 mL) 中の懸濁液に、エチル 2 - ブロモプロパノエート (1.1 g, 6.2  
mmol) を加えた。反応液を 1 時間攪拌し、次いで EtOAc (60 mL) で希釈し、  
H<sub>2</sub>O (10 mL × 2) および ブライン (10 mL × 2) で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>S  
O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いで、カラムクロマトグラフィーによって精製して  
、粗エチル 2 - (5 - ブロモ - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾ  
ール - 2(3H) - イル)プロパノエート (1.2 g, 80%) を黄色のゴム質として得  
た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm] 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 4.85 (d,  
J=6.8 Hz, 1H),

30

4.34 (q, J=7.3 Hz, 1H), 4.20 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.74 - 1.68 (m, 3H), 1.57 (d,  
J=6.5 Hz, 3H), 1.23 (t, J=7.2 Hz, 3H); LCMS: m/z、385.9  
(M+Na)<sup>+</sup>.

40

【0644】

ステップ2: tert - ブチル 3 - (2 - (1 - エトキシ - 1 - オキソプロパン - 2  
- イル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾ  
ール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート

tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2  
- ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート (1.2 g  
、3.3 mmol)、エチル 2 - (5 - ブロモ - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ  
[d]イソチアゾール - 2(3H) - イル)プロパノエート (1.2 g、3.3 mmol

50

)、および  $K_3PO_4$  (1.4 g、6.6 mmol) のジオキサン /  $H_2O$  (25 mL / 5 mL) 中の溶液に、 $Pd(dppf)Cl_2$  (240 mg、0.328 mmol) を加えた。反応液を 90 で 16 時間攪拌し、次いで  $H_2O$  (20 mL) で希釈し、 $EtOAc$  (20 mL  $\times$  3) で抽出した。合わせた有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗 tert - ブチル 3 - (2 - (1 - エトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート (1.8 g、> 100%) を淡黄色の油状物として得、これをそのまま次のステップで使用した。

#### 【0645】

ステップ 3 : 2 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [d] イソチアゾール - 2 (3 H) - イル) - N - メチルプロパンアミド

tert - ブチル 3 - (2 - (1 - エトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート (1.7 g、3.3 mmol) の  $MeNH_2 / EtOH$  (30%、30 mL) 中の溶液を、60 で 4 時間攪拌し、次いで濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物をジアステレオ異性体の混合物として得た。ジアステレオ異性体を分取キラル  $SFC$  によって分離して、最初の溶出ピークとしての ( - ) - 2 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [d] イソチアゾール - 2 (3 H) - イル) - N - メチルプロパンアミド (106 mg、8%) を白色の固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) [ppm] 11.71 - 11.64 (m, 1H), 7.97 - 7.84 (m, 5H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 1H), 5.41 - 5.33 (m, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 2.54 (d,  $J=4.8$  Hz, 3H), 1.62 - 1.48 (m, 6H); LCMS:  $m/z$  402.0 ( $M+H$ ) $^+$ ;  $[ \alpha ]_D^{20} -13.5^\circ$  ( $c=2.0$  mg/mL, MeOH).

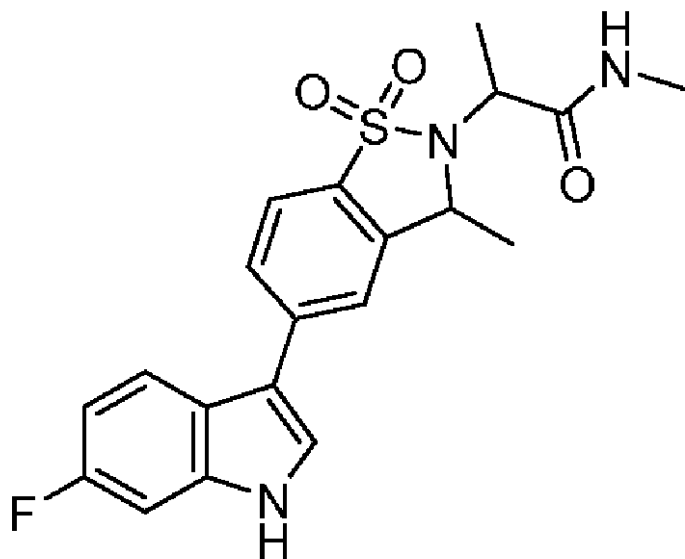
#### 【0646】

(実施例 146)

(+) - 2 - (5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ [d] イソチアゾール - 2 (3 H) - イル) - N - メチルプロパンアミド

#### 【0647】

#### 【化161】



表題化合物は、実施例 145 について記載したキラル分離からの 2 番目の溶出ピークと

して白色の固体として得られた (60 mg、5%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.69 (br s, 1H), 7.98 - 7.83 (m, 6H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 4.94 - 4.87 (m, 1H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 2.64 (d, J=4.5 Hz, 3H), 1.50 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.40 (d, J=7.0 Hz, 3H); LCMS: m/z 402.0 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +13.5° (c=2.0 mg/ml, MeOH).

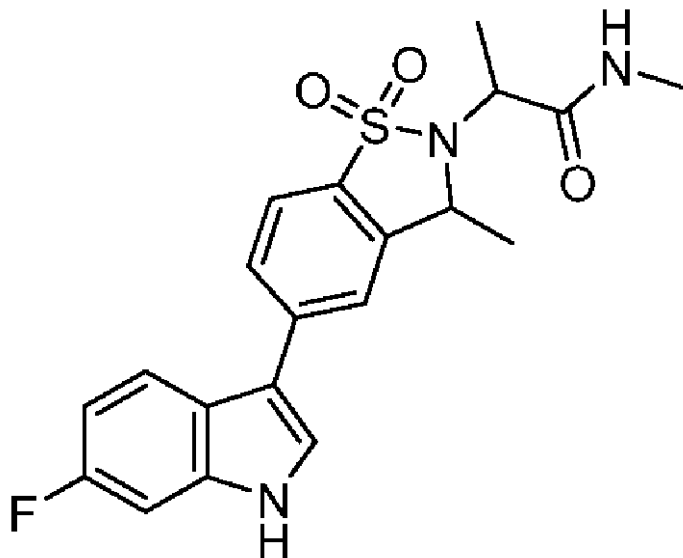
【0648】

(実施例 147)

2 - (5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール - 2 (3H) - イル) - N - メチルプロパンアミド

【0649】

【化162】



表題化合物は、実施例 145 について記載したキラル分離からの 3 番目の溶出ピークとして白色の固体として得られた (93 mg、7%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.68 (br s, 1H), 7.97 - 7.85 (m, 5H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.27 (dd, J=2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.37 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.34 (d, J=7.3 Hz, 1H), 2.54 (d, J=4.5 Hz, 3H), 1.55 (dd, J=7.0, 12.3 Hz, 6H); LCMS: m/z、402.0 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +12.17° (c=2.0 mg/ml, MeOH).

【0650】

(実施例 148)

(-) - 2 - (5 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール - 2 (3H) - イル) - N - メチルプロパンアミド

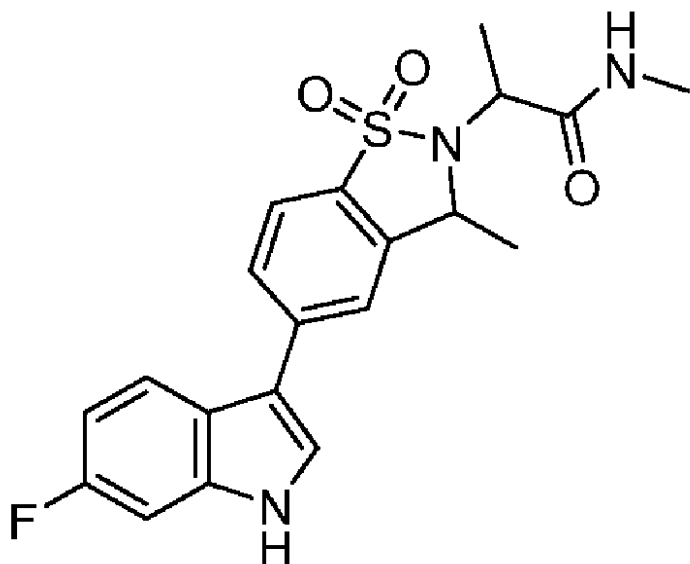
【0651】

10

20

30

【化 1 6 3】



10

表題化合物は、実施例 1 4 5 について記載したキラル分離からの 4 番目の溶出ピークとして白色の固体として得られた (215 mg、16%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.70 (br s, 1H), 8.00 - 7.83 (m, 6H), 7.27 (dd, J=1.9, 9.9 Hz, 1H), 7.01 (dt, J=2.1, 9.2 Hz, 1H), 4.91 (q, J=6.4 Hz, 1H), 4.32 (q, J=6.8 Hz, 1H), 2.64 (d, J=4.8 Hz, 3H), 1.50 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.40 (d, J=7.0 Hz, 3H); LCMS: m/z 402.0 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -9.33° (c=2.0 mg/ml, MeOH).

20

【0 6 5 2】

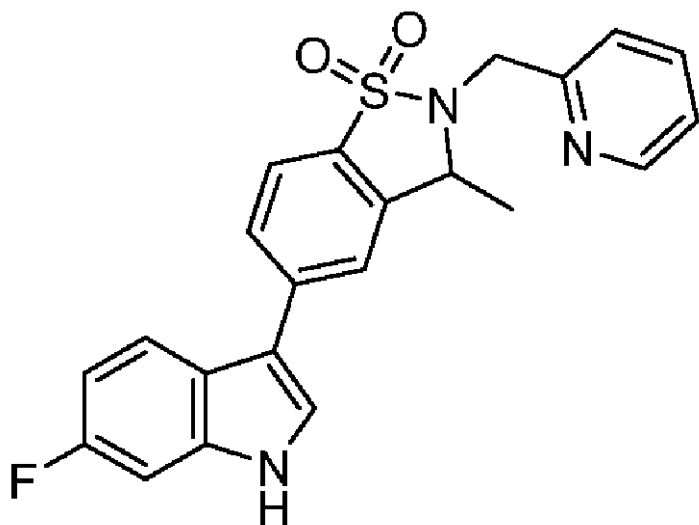
(実施例 1 4 9)

5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-3-メチル-2-(ピリジン-2-イルメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド

【0 6 5 3】

【化 1 6 4】

30



40

ステップ 1: tert-ブチル 6-フルオロ-3-(3-メチル-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート

5-プロモ-3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド (726 mg、2.77 mmol)、tert-ブチル 6-フルオロ-3-(

50

4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート (1000 mg、2.77 mmol)、および  $K_3PO_4$  (1210 mg、5.54 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (13.8 mL、 $c = 0.2 M$ ) および水 (4.6 mL、0.6 M) 中の混合物に、 $N_2$  下で、 $Pd(dppf)Cl_2$  (158 mg、0.19 mmol) を加えた。加えた後、紫色の溶液を 70 で 2 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc で希釈し、 $NH_4Cl$  (飽和) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (15 ~ 60% の EtOAc / ヘプタン) によって精製して、tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート (910 mg、79%) を黄色の固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) [ppm] 8.11 (s, 1 H), 7.83 - 7.98 (m, 6 H), 7.18 - 7.32 (m, 1 H), 4.79 (dd,  $J=6.42$ , 4.59 Hz, 1 H), 1.68 (s, 9 H), 1.55 (d,  $J=6.72$  Hz, 3 H); LC-MS:  $m/z$  417 (M+H) $^+$ .

#### 【0654】

ステップ 2: tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート (30.1 mg、0.07 mmol) および 2 - (クロロメチル) ピリジン HCl (18.5 mg、0.11 mmol) のジオキサン (0.69 mL、0.21 M) および DMF (0.69 mL、 $c = 0.21 M$ ) 中の混合物に、室温で、THF 中のカリウム t - ブトキシド (0.18 mL、1.0 M) を滴下した。混合物を室温で 5 分間撹拌し、次いで 80 に加熱し、1.5 時間撹拌した。反応混合物を濾過し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート (18 mg、収率 55%) を得た。

#### 【0655】

ステップ 3: 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド

tert - ブチル 6 - フルオロ - 3 - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート (18.0 mg、0.036 mmol) の DCM (0.0709 mL、 $c = 0.5 M$ ) 中の溶液に、ジオキサン中の HCl (0.177 mL、4.0 M) を加えた。反応混合物を 30 で終夜撹拌し、次いで濃縮して、5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド (15.7 mg、収率 100%) を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD) [ppm] 8.83 (d,  $J=5.01$  Hz, 1 H), 8.60 - 8.70 (m, 1 H), 8.26 (d,  $J=8.07$  Hz, 1 H), 8.05 (t,  $J=6.72$  Hz, 1 H), 7.94 - 7.99 (m, 1 H), 7.84 - 7.91 (m, 3 H), 7.73 (s, 1 H), 7.18 (dd,  $J=9.66$ , 2.32 Hz, 1 H), 6.96 (td,  $J=9.20$ , 2.38 Hz, 1 H), 4.94 - 5.11 (m, 2 H), 4.84 (d,  $J=6.60$  Hz, 1 H), 1.69 (d,  $J=6.48$  Hz, 3 H); LC-MS:  $m/z$  408 (M+H) $^+$ .

#### 【0656】

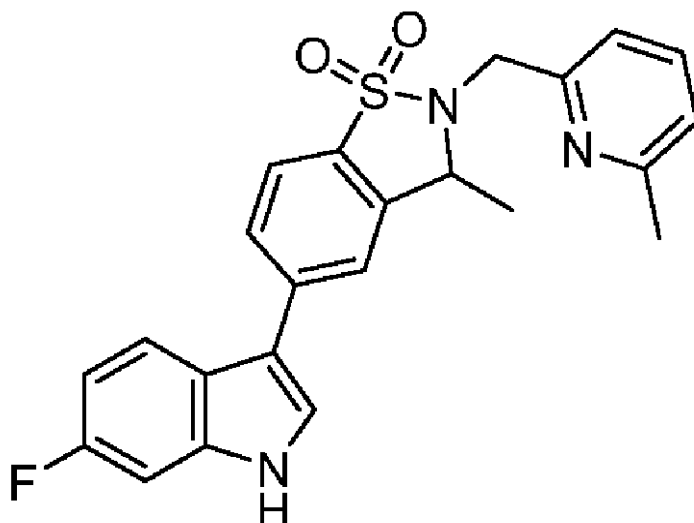
(実施例 150)

5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 2 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル)メチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール 1, 1

- ジオキシド

【 0 6 5 7 】

【 化 1 6 5 】



10

実施例 1 4 9 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、2 - ( クロロメチル ) - 6 -  
- メチルピリジンから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400  
MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm] 11.72 (br. s., 1 H), 8.12 (br. s., 1 H), 7.89 - 8.00 (m,  
5  
H), 7.66 (br. s., 1 H), 7.55 (br. s., 1 H), 7.28 (dd, J=9.84, 2.38 Hz, 1 H),  
7.02 (td, J=9.26, 2.38 Hz, 1 H), 4.67 - 4.89 (m, 3 H), 2.66 (br. s., 3 H), 1.54  
(d, J=6.48 Hz, 3 H); LC-MS: m/z 422 (M+H)<sup>+</sup>.

20

【 0 6 5 8 】

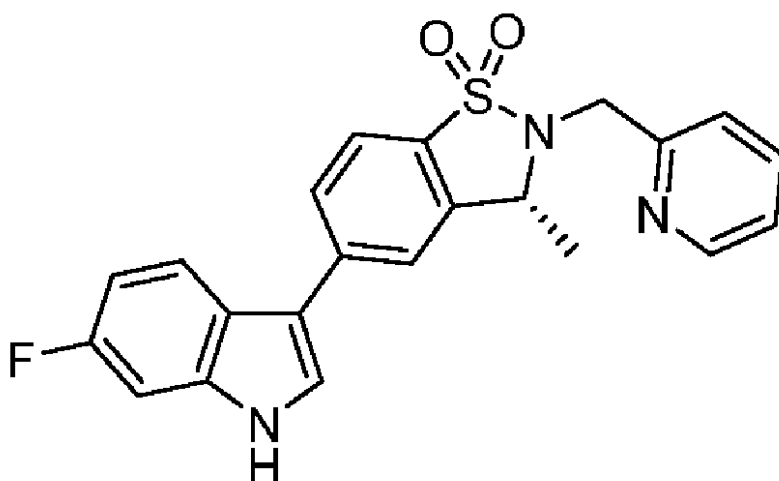
( 実施例 1 5 1 )

( R ) - 5 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3 - メチル - 2 - ( ピリ  
ジン - 2 - イルメチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] イソチアゾール 1 , 1 - ジオ  
キシド

30

【 0 6 5 9 】

【 化 1 6 6 】



40

ステップ 1 : ( 3 R ) - 5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 2 - ベンゾ  
チアゾール 1 , 1 - ジオキシド

ギ酸ノトリエチルアミン ( 1 0 . 0 mL、5 : 2 ) の溶液を、室温で、5 - ブロモ - 1  
, 2 - ベンゾチアゾール - 3 ( 2 H ) - オン 1 , 1 - ジオキシド ( 5 . 0 g、1 9 . 2

50

mmol) および  $\text{RuCl}(\text{p-シメン})[(\text{R}, \text{R})-\text{Ts-DPEN}]$  (122 mg、0.19 mmol) の溶液に加え、淡い琥珀色の溶液が得られた。反応液を終夜撹拌した。溶媒を除去し、琥珀色の油状物を、200 mL の 50% 飽和  $\text{NaHCO}_3$  に加えた。水層を  $\text{EtOAc}$  (3 × 150 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して黄褐色の固体を得た。黄褐色の固体を 50 mL の MTBE で摩砕して、表題化合物 (2 g、40%、96% ee) を白色の固体として得た。濾液を濃縮し、2 mL の MTBE で再び摩砕してオフホワイト色の固体を得、これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、30% のヘプタン -  $\text{EtOAc}$ ) によってさらに精製して、表題化合物 (1 g、20%、96% ee) を白色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) [ppm] 8.01 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.68 - 7.81 (m, 2 H), 4.70 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 1.47 (d, J = 6.7 Hz, 3 H); LC-MS: m/z 262 / 264 (M+H)<sup>+</sup>;  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +42.9^\circ$  (c=0.2, MeOH),  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +30.3^\circ$  (c=0.4,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### 【0660】

ステップ2: tert-ブチル (R)-6-フルオロ-3-(3-メチル-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート

(R)-5-ブロモ-3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド (890 mg、3.4 mmol)、tert-ブチル 6-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート (1230 mg、3.4 mmol)、および  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (1340 mg、6.1 mmol) の 1,4-ジオキサン (17.0 mL、0.2 M) および脱イオン水 (5.7 mL、0.6 M) 中の溶液に、 $\text{N}_2$  下にて  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (194 mg、0.24 mmol) を加えた。加えた後、赤色の溶液を 70 ° で 2.2 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、 $\text{EtOAc}$  で希釈し、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (飽和) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (10 ~ 55% の  $\text{EtOAc}$  / ヘプタン) によって精製して、tert-ブチル (R)-6-フルオロ-3-(3-メチル-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート (1213 mg、84%) を黄色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) [ppm] 8.11 (s, 1 H), 7.84 - 7.98 (m, 6 H), 7.20 - 7.31 (m, 1 H), 4.79 (dd, J=6.42, 4.46 Hz, 1 H), 1.67 (s, 9 H), 1.55 (d, J=6.72 Hz, 3 H); LC-MS: m/z 417 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【0661】

ステップ3: tert-ブチル (R)-6-フルオロ-3-(3-メチル-1,1-ジオキシド-2-(ピリジン-2-イル-メチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート

tert-ブチル (R)-6-フルオロ-3-(3-メチル-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート (60.0 mg、0.144 mmol) および 2-(クロロメチル)-ピリジン  $\text{HCl}$  (42.5 mg、0.26 mmol) のジオキサン (0.69 mL、0.21 M) および DMF (0.69 mL、c = 0.21 M) 中の混合物に、室温で、THF 中のカリウム t-ブトキシド (0.26 mL) (1.0 M) を滴下した。混合物を室温で 5 分間撹拌し、次いで 1.5 時間 80 ° に加熱した。反応混合物を濾過し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル (R)-6-フルオロ-3-(3-メチル-1,1-ジオキシド-2-(ピリジン-2-イルメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート (30 mg、40%) を得た。

#### 【0662】

10

20

30

40

50

ステップ4: (R) - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 2 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル)メチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド

EtOAc (0.2 mL) 中の tert - ブチル (R) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ - [d] イソチアゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート (29 mg, 0.06 mmol) を、ジオキサン中の HCl (0.31 mL) (4.0 M) で処理した。反応液を 30 で終夜撹拌した。溶媒を除去し、残渣を分取 HPLC によって精製して、(R) - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 2 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル)メチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド (19 mg, 77%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\tau$  M [  $\mu$  ] 8.54 (br. s., 1 H), 7.76 - 7.96 (m, 5 H), 7.63 - 7.74 (m, 2 H), 7.33 - 7.42 (m, 1 H), 7.15 (dd, J=9.60, 2.26 Hz, 1 H), 6.94 (td, J=9.23, 2.32 Hz, 1 H), 4.65 - 4.74 (m, 2 H), 4.55 - 4.65 (m, 1 H), 1.53 (d, J=6.48 Hz, 3 H); LC-MS: m/z 408 (M+H)<sup>+</sup>.

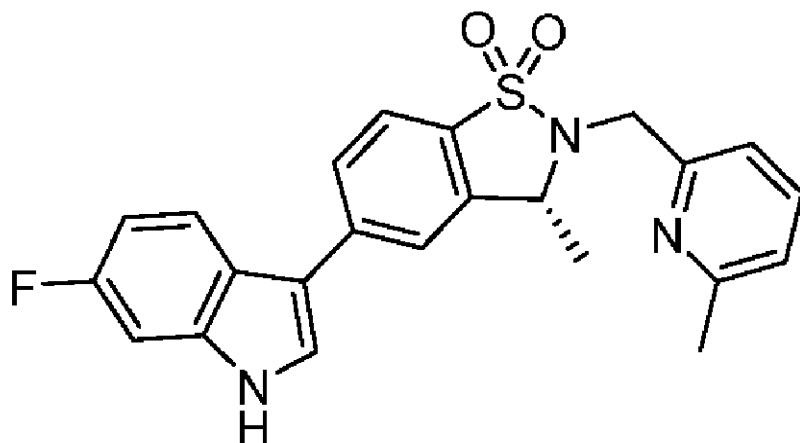
【0663】

(実施例 152)

(R) - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 2 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル)メチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド

【0664】

【化167】



実施例 151 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、2 - (クロロメチル) - 6 - メチルピリジンから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\tau$  M [  $\mu$  ] 7.95 - 8.01 (m, 1 H), 7.87 - 7.94 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.71 -

7.81 (m, 2 H), 7.54 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=7.70 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J=9.72, 2.26 Hz, 1 H), 6.99 (td, J=9.17, 2.32 Hz, 1 H), 4.67 - 4.79 (m, 2 H), 4.54 - 4.64 (m, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 1.58 (d, J=6.48 Hz, 3 H); LC-MS: m/z 422 (M+H)<sup>+</sup>.

【0665】

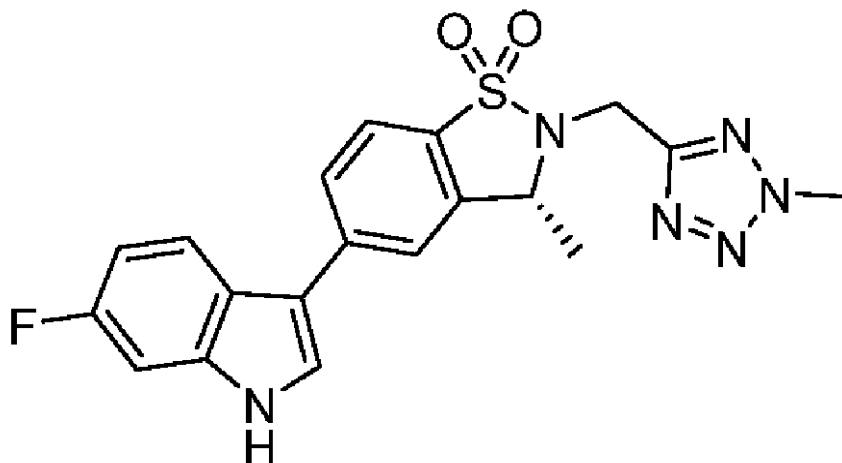
(実施例 153)

(R) - 5 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3 - メチル - 2 - ((2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル)メチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド

【0666】



## 【化 1 6 8】



10

実施例 1 5 1 で概略を述べたとおりの一般法に従いながら、5 - ( クロロメチル ) - 2 - メチル - 2 H - テトラゾールから出発して、表題化合物が白色の固体として得られた。  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $^T M$  [  $\mu$  ] 7.76 - 7.95 (m, 4 H), 7.68 (s, 1 H), 7.16 (dd, J=9.66, 2.32 Hz, 1 H), 6.95 (td, J=9.20, 2.38 Hz, 1 H), 4.84 - 4.91 (m, 1 H), 4.81 (s, 2 H), 4.37 (s, 3 H), 1.66 (d, J=6.48 Hz, 3 H); LC-MS: m/z 413 (M+H) $^+$ .

20

## 【 0 6 6 7】

## I . 生物学実施例

## II . 1 . T D O 2 酵素活性を明らかにする検定

式 I、その下位式の化合物、ならびにその鏡像異性体、塩、および溶媒和物は、ヒト T D O 2 の酵素活性を阻害するのに有用である。

## 【 0 6 6 8】

T D O 2 活性を測定するために、D o l u s i c ら、J . M e d . C h e m .、2 0 1 1、5 4、5 3 2 0 ~ 5 3 3 に記載されている手順を適合させており、反応混合物は、試験濃度の本発明の化合物を含まずに、または含み、リン酸カリウム緩衝液 ( 5 0 m M、p H 7 . 5 )、アスコルビン酸 ( 0 . 2 5 M )、メチレンブルー ( 0 . 1 2 5  $\mu$  M )、カタラーゼ ( 4 0 単位 / m L、ウシ肝臓由来、S i g m a )、およびヒト組換え T D O 2 酵素 ( D o l u s i c ら、J . M e d . C h e m .、2 0 1 1、5 4、5 3 2 0 ~ 5 3 3 4 に記載のとおり調製したもの、0 . 9  $\mu$  g ) を含有する ( 最終濃度 ) ( 合計体積 1 1 2 . 5  $\mu$  L )。反応は、室温で、3 7 . 5  $\mu$  L の L - T r p ( 最終濃度 1 m M ) を加えることにより開始した。反応は、室温で 1 時間実施し、3 0  $\mu$  L の 3 0 % ( w / v ) トリクロロ酢酸を加えて停止させる。

30

## 【 0 6 6 9】

N - ホルミルキヌレニンをキヌレニンに変換するために、反応混合物を 6 5  $^{\circ}\text{C}$  で 3 0 分間インキュベートする。次いで、1 5 0  $\mu$  L の反応混合物を 2 . 5 % ( w / v ) の酢酸中 4 - ( ジメチルアミノ ) - ベンズアルデヒド 1 2 0  $\mu$  L と混合し、室温で 5 分間インキュベートする。4 8 0 n m での吸光度を測定することにより、キヌレニン濃度を求める。検量線は、純粋なキヌレニンを用いて作成した。1 0 段階の一連の濃度の本発明の化合物を使用して、上述のとおり T D O 2 活性を測定する。P r i s m ( 商標 ) ソフトウェア ( G r a p h P a d S o f t w a r e , I n c . ) を標準のパラメーターを用いながら使用して、データを適合させた。

40

## 【 0 6 7 0】

一実施形態では、I C  $_{50}$  が 2 0 0 0 n M 未満である化合物、好ましくは、I C  $_{50}$  が 1 0 0 0 n M 未満である化合物が選択される。

## 【 0 6 7 1】

## II . 2 . T D O 2 活性を明らかにする細胞検定

50

## II. 2. a A172細胞

式Iの化合物は、A172細胞などの、TDO2を恒常的に発現する細胞において、ヒトTDO2の活性を阻害する。A172は、ヒト脳神経膠芽腫細胞由来の細胞株である。この細胞は、American Type Culture Collection (ATCC (登録商標)) からCRL-1620 (商標) として入手可能である。

## 【0672】

検定 (Pilotte ら、Proc Natl Acad Sci USA、2012、109 (7)、2497~502 から適合させた) は、hTDO2を自然に発現するヒト神経膠芽腫A172細胞 (Tilman ら、Mol Cancer、2007、17 (6)、80 に記載のとおり調製した) を200  $\mu$ Lの最終体積中に $1.25 \times 10^4$ 細胞/ウェルの濃度で播種した96ウェル平底プレートにおいて実施した。TDOを求めるために、2%のFBSおよび2%のペニシリン/ストレプトマイシンを補充したIMDM (Invitrogen) 中にて、異なる濃度の本発明の化合物の存在下、細胞を37、5%CO<sub>2</sub>で終夜インキュベートした。

10

## 【0673】

次いで、プレートを1000 rpmで5分間遠心分離し、上清100  $\mu$ Lをコニカルプレートに集め、30  $\mu$ Lの30%TCAを加え、3000  $\times$  gで10分間さらに遠心分離した。上清100  $\mu$ Lを、2% (w/v) の酢酸中4- (ジメチルアミノ) - ベンズアルデヒド100  $\mu$ Lを入れた平底プレートに集め、室温で5分間インキュベートした。480 nmでの吸光度を測定することにより、キヌレニン濃度を求めた。検量線は、純粋なキヌレニンを用いて作成した。10段階の一連の濃度の本発明の化合物を使用して、上述のとおりTDO活性を測定した。Prism (商標) ソフトウェア (GraphPad Software, Inc.) を標準のパラメーターを用いながら使用して、データを適合させた。

20

## 【0674】

上で言及した検定で求められる、ヒト脳神経膠芽腫細胞における代表的な化合物の生物学的活性を、以下の表にまとめる。

## 【0675】

【表 2 - 1】

実施例	hTDO2 A172 IC <sub>50</sub> (nM)
1	27
2	110
3	64
4	272
5	96
6	367
7	1448
8	47
9	82
10	240
11	103
12	74
13	43
14	8087
15	2070
16	1377
17	10000
18	4995
19	311
20	430
21	156
22	647
23	1018

【表 2 - 2】

実施例	hTDO2 A172 IC <sub>50</sub> (nM)
24	255
25	4975
26	437
27	226
28	505
29	126
30	34
31	221
32	230
33	89
34	103
35	119
36	192
37	196
38	380
39	342
40	859
41	433
42	142
43	136
44	255
45	71
46	328

10

20

30

40

【表 2 - 3】

実施例	hTDO2 A172 IC <sub>50</sub> (nM)
47	199
48	77
49	91
50	336
51	186
52	563
53	70
54	233
55	76
56	306
57	61
58	267
59	425
60	133
61	309
62	67
63	70
64	322
65	546
66	244
67	9505
68	3455
69	264

10

20

30

40

【表 2 - 4】

実施例	hTDO2 A172 IC <sub>50</sub> (nM)
70	50
71	342
72	64
73	246
74	254
75	49
76	61
77	415
78	174
79	258
80	56
81	473
82	61
83	152
84	389
85	57
86	97
87	313
88	68
89	58
90	358
91	260
92	27

【表 2 - 5】

実施例	hTDO2 A172 IC <sub>50</sub> (nM)
93	269
94	39
95	114
96	30
97	33
98	115
99	180
100	33
101	366
102	114
103	413
104	120
105	188
106	507
107	499
108	93
109	345
110	157
111	45
112	142
113	59
114	239
115	88

10

20

30

40

【表 2 - 6】

実施例	hTDO2 A172 IC <sub>50</sub> (nM)
116	26
117	308
118	191
119	390
120	91
121	348
122	54
123	501
124	68
125	505
126	77
127	87
128	79
129	39
130	112
131	182
132	81
133	383
134	53
135	183
136	233
137	66
138	234

10

20

30

40



【表 2 - 7】

実施例	hTDO2 A172 IC <sub>50</sub> (nM)
139	520
140	285
141	830
142	124
143	342
144	190
145	92
146	54
147	59
148	265
149	397

10

20

30

## 【0682】

一実施形態では、IC<sub>50</sub>が1000nM未満である化合物が選択される。別の実施形態では、IC<sub>50</sub>が300nM未満である化合物が選択される。

## 【0683】

II.3. TDO2 in vivo活性を明らかにする薬力学検定：マウスにおける血中トリプトファンレベルの上昇

40

本発明の化合物は、マウス血液中のトリプトファンの量を増加させるその能力について評価することができる。簡潔に述べると、雌のBALB/cマウス(7~8週齢)を、経管栄養による経口経路によって、異なる用量(30、60、および100mg/kg)の本発明の化合物の1種の0.5%のヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)K4M(4000mPa·s(cPs)、Methocell(商標)、Dow chemical)/0.25%のTween(登録商標)20(Sigma Aldrich)中の懸濁液、またはピヒクル対照(0.5%のHPMC K4M/0.25%のTween 20)のいずれかで処置する(投与体積5mL/kg、1群あたり10匹のマウス)。2時間後、血液を採取し、血漿を準備し、LC-MS-MS(HPLCカラム Uni

50

son UK - Phenyl、 $75 \times 4.6$ 、 $3 \mu\text{m}$ 、流量  $0.8 \text{ mL / 分}$ 、 $95\%$ の水 +  $0.1\%$ ギ酸 /  $5\%$ のアセトニトリル +  $0.1\%$ ギ酸から  $5\%$ の水 +  $0.1\%$ ギ酸 /  $95\%$ のアセトニトリル +  $0.1\%$ ギ酸への8分間の勾配、保持時間  $2.4$ 分；AB SciexのAPI 4000 MS - MSシステム、ESI + モード、親イオン  $205.1$ 、娘イオン  $146.1$  ) によって、トリプトファンの存在量を求める。

【0684】

本明細書で引用したすべての文書、ならびに、2015年3月17日出願の優先権出願 PCT / IB 2015 / 051957、および2015年8月10日出願の米国仮出願第 62 / 203,032号を、参照により本明細書に援用する。本発明について特定の実施形態に関連して記載してきたが、本発明の真意から逸脱することなく、変更を加えてもよいことは理解されよう。そのような変更は、添付の特許請求の範囲の範囲内にあるものとする。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	31/14 (2006.01)	A 6 1 P	31/14
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 P	31/18
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02

(74)代理人 100174447

弁理士 龍田 美幸

(72)発明者 サッシャ ニンコヴィッチ

アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州 ラ・ホーヤ市 ノッティンガム・プレイス 8  
9 0 2

(72)発明者 ステファノ クロシグナニ

ベルギー国 1 4 0 0 ニベル、アリー・デ・ラ・センス・ドゥ・コロンビエ 2 7

(72)発明者 ステファニー アン スケイルズ

アメリカ合衆国 9 2 1 0 7 カリフォルニア州 サンディエゴ市 ナラガンセット・アヴェニュー  
4 8 4 5 # 2

(72)発明者 インドラワン ジェームズ マケルピン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州 サンディエゴ市 カラブリア・コート 7 1 9  
0 ユニット シー

(72)発明者 マイケル レイモンド コリンズ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 8 カリフォルニア州 サンディエゴ市 キャンピロ・ドライヴ 1 7  
3 3 0

(72)発明者 アンドレアス マデルナ

アメリカ合衆国 9 2 0 2 6 カリフォルニア州 エスコンディード市 ウッドランド・ハイツ・  
グレン 1 9 8 1

(72)発明者 マーティン ワイセス

アメリカ合衆国 9 2 0 7 5 カリフォルニア州 ソラナ・ビーチ市 ノース・グラナドス・アヴ  
ェニュー 7 5 6

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 7 / 0 2 5 8 6 8 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 6 / 0 3 4 4 1 9 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 4 / 0 9 4 4 0 9 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 5 / 1 4 0 7 1 7 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C 0 7 D 4 1 7 / 0 4

C 0 7 D 4 1 7 / 1 4

A 6 1 K 3 1 / 4 2 8 ~ 5 3 7 7

A 6 1 P 3 / 0 4

A 6 1 P 2 5 / 0 0 ~ 2 8

A 6 1 P 3 1 / 1 4

A 6 1 P 3 1 / 1 8

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 2

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )