

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-531902

(P2018-531902A)

(43) 公表日 平成30年11月1日 (2018.11.1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 209/46 (2006.01)	C07D 209/46 C S P	4 C 0 6 3
A61P 31/04 (2006.01)	A61P 31/04	4 C 0 7 1
C07D 495/04 (2006.01)	C07D 495/04 1 O 3	4 C 0 8 6
A61K 31/407 (2006.01)	A61K 31/407	4 C 2 0 4
A61K 31/4035 (2006.01)	A61K 31/4035	4 H 0 5 0
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 119 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2018-511143 (P2018-511143)
 (86) (22) 出願日 平成28年8月26日 (2016. 8. 26)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年3月23日 (2018. 3. 23)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2016/070203
 (87) 国際公開番号 W02017/036968
 (87) 国際公開日 平成29年3月9日 (2017. 3. 9)
 (31) 優先権主張番号 PCT/EP2015/069757
 (32) 優先日 平成27年8月28日 (2015. 8. 28)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 517248845
 イドーシア ファーマシューティカルズ
 リミテッド
 I D O R S I A P H A R M A C E U T I
 C A L S L T D
 スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘー
 ゲンハイマーマットゥエーグ 9 1
 H E G E N H E I M E R M A T T W E G
 9 1, 4 1 2 3 A L L S C H W I L,
 S W I T Z E R L A N D
 (74) 代理人 100090398
 弁理士 大淵 美千栄
 (74) 代理人 100090387
 弁理士 布施 行夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗菌性縮合ピロリジン-2-オン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、式 I の抗菌性化合物

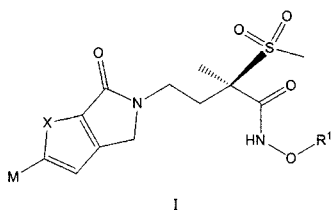
(式中、Xは、硫黄又はCH=CHを表し；

R¹は、H、PO₃H₂、SO₃H、ホスホノオキシメ
 チル又は基-CO-R² (R²は特許請求の範囲に定義
 した通りである。)を表し；

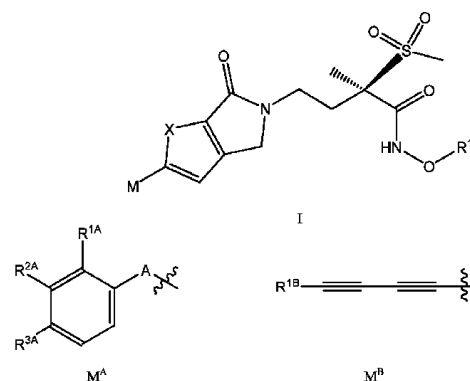
Mは、下記の基M^A及びM^Bの1つである (式中、Aは
 、結合又はC≡Cを表し、R^{1A}、R^{2A}、R^{3A}及び
 R^{1B}は、特許請求の範囲に定義した通りである。))
 ；

及びその塩に関する。

【化1】



1



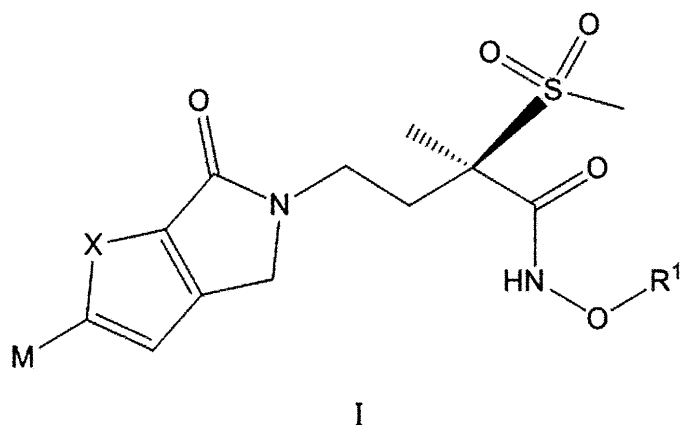
【化2】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物又はその塩：

【化 1】



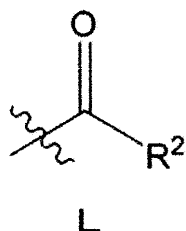
10

式中、

X は、硫黄又は $\text{CH}=\text{CH}$ を表し；

R^1 は、H、 PO_3H_2 、 SO_3H 、ホスホノオキシメチル又は下記の基 L を表し：

【化 2】



20

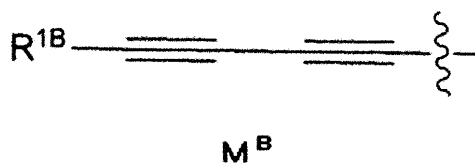
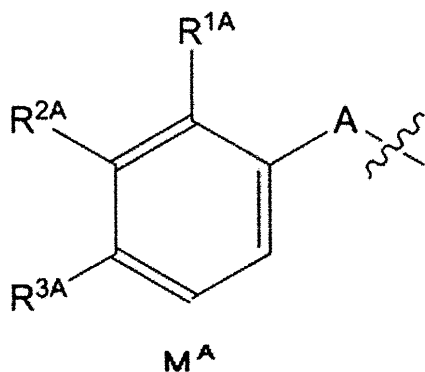
(式中、 R^2 は、 (C_1-C_4) アルキルアミノ (C_1-C_4) アルキル、ジ (C_1-C_4) アルキルアミノ (C_1-C_4) アルキル、ホスホノオキシ (C_1-C_4) アルキル、ホスホノオキシメトキシ、2- (ホスホノオキシ- (C_1-C_4) アルキル) -フェニル、[2- (ホスホノオキシ- (C_1-C_4) アルキル) -フェニル] - (C_1-C_4) アルキル又は (2- (ホスホノオキシ) -フェニル) - (C_1-C_4) アルキルを表す。)

30

；

M は、下記の基 M^A 及び M^B の 1 つである：

【化 3】



40

(式中、A は、結合又は $\text{C}\equiv\text{C}$ を表し；

R^{1A} は、H 又はハロゲンを表し；

R^{2A} は、H 又はハロゲンを表し；

R^{3A} は、H、 (C_1-C_3) アルコキシ、ヒドロキシ (C_2-C_4) アルコキシ、ヒド

50

ロキシ ($C_1 - C_4$) アルキル、1, 2-ジヒドロキシエチル、(3-フルオロアゼチジン-1-イル) メチル、3-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル) アゼチジン-3-イル、3-フルオロ-1-メチル-アゼチジン-3-イル、(4-ヒドロキシ-3-フルオロピペリジン-1-イル) メチル、(4-ヒドロキシ-3, 3-ジフルオロピペリジン-1-イル) メチル、(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) メチル、3-(ω -ヒドロキシ ($C_2 - C_4$) アルキル) -アゼチジン-1-イル、1-(オキセタン-3-イル) アゼチジン-3-イル、1-(オキセタン-3-イルメチル) アゼチジン-3-イル又は(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) メチルを表し；

R^{1B} は、アミノ ($C_1 - C_3$) アルキル、1-アミノ-シクロプロパ-1-イル、トランス-2-(2-ジメチルアミノアセトキシメチル) -シクロプロパ-1-イル、1-(2-ジメチルアミノアセトキシメチル) -シクロプロパ-1-イル、1-(3-ヒドロキシアゼチジン) -1-カルボニルオキシメチル、1-ヒドロキシメチル-シクロプロパ-1-イル、トランス-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパ-1-イル、1-フルオロ-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパ-1-イル、2-フルオロ-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパ-1-イル、1-{ [(2-(ホスホノオキシ- ($C_1 - C_4$) アルキル) -フェニル) - ($C_1 - C_4$) アルキル] カルボニルオキシメチル} シクロプロパ-1-イル、1-{ [2-(ホスホノオキシ- ($C_1 - C_4$) アルキル) -フェニル] カルボニルオキシメチル} シクロプロパ-1-イル、1-{ [(2-ホスホノオキシ-フェニル) - ($C_1 - C_4$) アルキル] カルボニルオキシメチル} シクロプロパ-1-イル、トランス-2-{ [(2-(ホスホノオキシ- ($C_1 - C_4$) アルキル) -フェニル) - ($C_1 - C_4$) アルキル] カルボニルオキシメチル} シクロプロパ-1-イル、トランス-2-{ [2-(ホスホノオキシ- ($C_1 - C_4$) アルキル) -フェニル] カルボニルオキシメチル} シクロプロパ-1-イル、トランス-2-{ [(2-ホスホノオキシ-フェニル) - ($C_1 - C_4$) アルキル] カルボニルオキシメチル} シクロプロパ-1-イル、2-フルオロ-2-{ [(2-(ホスホノオキシ- ($C_1 - C_4$) アルキル) -フェニル) - ($C_1 - C_4$) アルキル] カルボニルオキシメチル} シクロプロパ-1-イル、2-フルオロ-2-{ [2-(ホスホノオキシ- ($C_1 - C_4$) アルキル) -フェニル] カルボニルオキシメチル} シクロプロパ-1-イル、2-フルオロ-2-(ホスホノオキシメチル) -シクロプロパ-1-イル、1-メチル-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパ-1-イル、2-ヒドロキシメチル-2-メチルシクロプロパ-1-イル、1-(2-ヒドロキシアセチル) -アゼチジン-3-イル、トランス-(cis-3, 4-ジヒドロキシ) -シクロペンタ-1-イル、2-(1, 2-ジヒドロキシエチル) シクロプロパ-1-イル、1-(ジメチルアミノ) シクロプロパ-1-イル、2-(モルフォリノメチル) シクロプロパ-1-イル、2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル) メチル) シクロプロピル、N-($C_1 - C_4$) アルキル-アゼチジン-3-イル、N-($C_3 - C_6$) シクロアルキル-アゼチジン-3-イル、3-フルオロ-1-メチル-アゼチジン-3-イル、1-(メチルアミノ) シクロプロパ-1-イル、N-(ω -ヒドロキシ ($C_2 - C_4$) アルキル) -アゼチジン-3-イル、2-(ヒドロキシメチル) -1-メチルアゼチジン-3-イル、N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) アゼチジン-3-イル、N-(ω -ハロ ($C_2 - C_4$) アルキル) -アゼチジン-3-イル、1-(3-ヒドロキシプロピルオキシカルボニル) -アゼチジン-3-イル、2-(フルオロメチル) -1-メチルアゼチジン-3-イル、N-(3-ヒドロキシシクロブチル) アゼチジン-3-イル、N-(オキセタン-3-イルメチル) アゼチジン-3-イル、N-(3-ヒドロキシアゼチジン-3-イルメチル) アゼチジン-3-イル、N-(テトラヒドロフラン-3-イル) アゼチジン-3-イル、N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アゼチジン-3-イル、トランス-2-ヒドロキシメチル-1-メチルアゼチジン-4-イル、(5-ヒドロキシメチル) -1-メチルピロリジン-3-イル、4-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル又は1-(オキセタン-3-イル) -アゼチジン-3-イルを表す。) 。

10

20

30

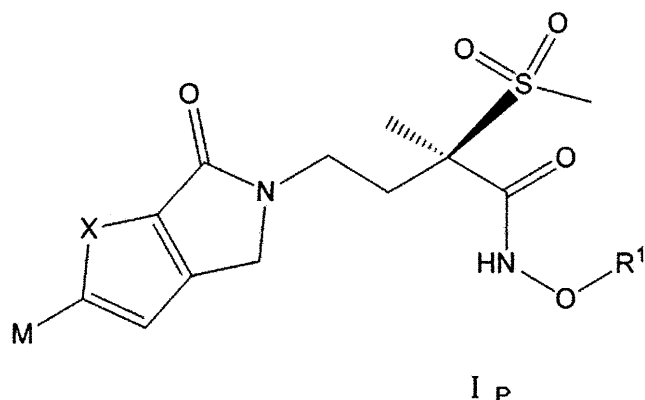
40

50

【請求項 2】

式 I_P の化合物でもある、請求項 1 に記載の式 I の化合物又はその塩：

【化 4】



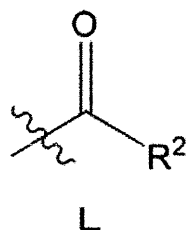
10

式中、

X は、硫黄又は $\text{CH}=\text{CH}$ を表し；

R^1 は、H、 PO_3H_2 、 SO_3H 、ホスホノオキシメチル又は下記の基 L を表し：

【化 5】



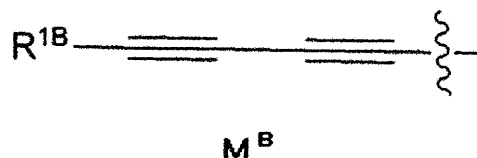
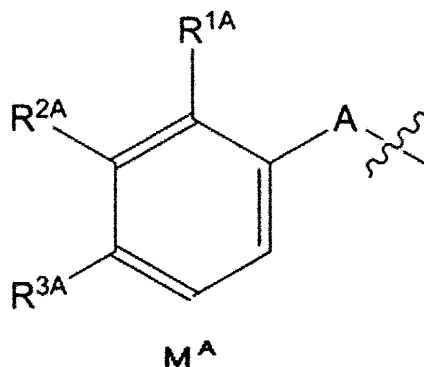
20

(式中、 R^2 は、 (C_1-C_4) アルキルアミノ (C_1-C_4) アルキル、ジ (C_1-C_4) アルキルアミノ (C_1-C_4) アルキル、ホスホノオキシ (C_1-C_4) アルキル、ホスホノオキシメトキシ、2- $(\text{ホスホノオキシ}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル)-フェニル、 $[2-(\text{ホスホノオキシ}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル)-フェニル]- (C_1-C_4) アルキル又は $(2-(\text{ホスホノオキシ})-\text{フェニル})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキルを表す。)

30

M は、下記の基 M^A 及び M^B の 1 つである：

【化 6】



40

(式中、A は、結合又は $\text{C}\equiv\text{C}$ を表し；

R^{1A} は、H 又はハロゲンを表し；

R^{2A} は、H 又はハロゲンを表し；

R^{3A} は、 (C_1-C_3) アルコキシ、ヒドロキシ (C_2-C_4) アルコキシ、ヒドロキシ (C_1-C_4) アルキル、1, 2-ジヒドロキシエチル、 $(3\text{-フルオロアゼチジン-1-イル})$ メチル、 $3\text{-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-イル}$

50

、3-フルオロ-1-メチル-アゼチジン-3-イル、(4-ヒドロキシ-3-フルオロピペリジン-1-イル)メチル、(4-ヒドロキシ-3, 3-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル、(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メチル、3-(ω -ヒドロキシ(C_2-C_4)アルキル)-アゼチジン-1-イル又は(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチルを表し；

R^{1B} は、アミノ(C_1-C_3)アルキル、1-アミノ-シクロプロパ-1-イル、トランス-2-(2-ジメチルアミノアセトキシメチル)-シクロプロパ-1-イル、1-(2-ジメチルアミノアセトキシメチル)-シクロプロパ-1-イル、1-(3-ヒドロキシアゼチジン)-1-カルボニルオキシメチル、1-ヒドロキシメチル-シクロプロパ-1-イル、トランス-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパ-1-イル、1-フルオロ-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパ-1-イル、2-フルオロ-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパ-1-イル、1-{[(2-(ホスホノオキシ-(C_1-C_4)アルキル)-フェニル)-(C_1-C_4)アルキル]カルボニルオキシメチル}シクロプロパ-1-イル、1-{[2-(ホスホノオキシ-(C_1-C_4)アルキル)-フェニル]カルボニルオキシメチル}シクロプロパ-1-イル、1-{[(2-ホスホノオキシ-フェニル)-(C_1-C_4)アルキル]カルボニルオキシメチル}シクロプロパ-1-イル、トランス-2-{[(2-(ホスホノオキシ-(C_1-C_4)アルキル)-フェニル)-(C_1-C_4)アルキル]カルボニルオキシメチル}シクロプロパ-1-イル、トランス-2-{[2-(ホスホノオキシ-(C_1-C_4)アルキル)-フェニル]カルボニルオキシメチル}シクロプロパ-1-イル、トランス-2-{[(2-ホスホノオキシ-フェニル)-(C_1-C_4)アルキル]カルボニルオキシメチル}シクロプロパ-1-イル、2-フルオロ-2-{[(2-(ホスホノオキシ-(C_1-C_4)アルキル)-フェニル)-(C_1-C_4)アルキル]カルボニルオキシメチル}シクロプロパ-1-イル、2-フルオロ-2-{[2-(ホスホノオキシ-(C_1-C_4)アルキル)-フェニル]カルボニルオキシメチル}シクロプロパ-1-イル、2-フルオロ-2-{[(2-ホスホノオキシ-フェニル)-(C_1-C_4)アルキル]カルボニルオキシメチル}シクロプロパ-1-イル、2-フルオロ-2-(ホスホノオキシメチル)-シクロプロパ-1-イル、1-メチル-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパ-1-イル、2-ヒドロキシメチル-2-メチルシクロプロパ-1-イル、1-(2-ヒドロキシアセチル)-アゼチジン-3-イル、トランス-(cis-3, 4-ジヒドロキシ)-シクロペンタ-1-イル、2-(1, 2-ジヒドロキシエチル)シクロプロパ-1-イル、1-(ジメチルアミノ)シクロプロパ-1-イル、2-(モルフォリノメチル)シクロプロパ-1-イル、N-(C_1-C_4)アルキル-アゼチジン-3-イル、N-(C_3-C_6)シクロアルキル-アゼチジン-3-イル、3-フルオロ-1-メチル-アゼチジン-3-イル、1-(メチルアミノ)シクロプロパ-1-イル、N-(ω -ヒドロキシ(C_2-C_4)アルキル)-アゼチジン-3-イル、4-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル又は1-(オキセタン-3-イル)-アゼチジン-3-イルを表す。)

【請求項3】

Xが硫黄を表す；請求項1又は2に記載の化合物又はその塩。

【請求項4】

Xが $CH=CH$ を表す；請求項1又は2に記載の化合物又はその塩。

【請求項5】

R^1 がHを表す；請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

【請求項6】

Mが基 M^A を表す；請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

【請求項7】

Aが結合を表す；請求項6に記載の化合物又はその塩。

【請求項8】

Aが $C\equiv C$ を表す；請求項6に記載の化合物又はその塩。

【請求項9】

10

20

30

40

50

R^{1A}がHを表す；請求項6～8のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

【請求項10】

R^{1A}がハロゲンを表す；請求項6～8のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

【請求項11】

R^{1A}がフッ素を表す；請求項10に記載の化合物又はその塩。

【請求項12】

R^{2A}がHを表す；請求項6～11のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

【請求項13】

R^{3A}が、(C₁ - C₃) アルコキシ又は(3-フルオロアゼチジン-1-イル) メチルを表す；請求項4～12のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

10

【請求項14】

R^{3A}がヒドロキシ(C₁ - C₄) アルキルを表す；請求項4～12のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

【請求項15】

Mが基M^Bを表す；請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

【請求項16】

R^{1B}が、1-アミノ-シクロプロパー-1-イル、トランス-2-(2-ジメチルアミノアセトキシメチル)-シクロプロパー-1-イル、cis-2-フルオロ-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパー-1-イル、cis-2-フルオロ-2-(ホスホノオキシメチル)-シクロプロパー-1-イル、1-ヒドロキシメチル-シクロプロパー-1-イル、トランス-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパー-1-イル又はN-(C₁ - C₄) アルキル-アゼチジン-3-イルを表す；請求項15に記載の化合物又はその塩。

20

【請求項17】

R^{1B}が、トランス-(cis-3, 4-ジヒドロキシ)-シクロペンター-1-イル、1-(3-ヒドロキシアゼチジン)-1-カルボニルオキシメチル、N-(ω-ヒドロキシ(C₂ - C₄) アルキル)-アゼチジン-3-イル又は1-(メチルアミノ)シクロプロパー-1-イルを表す；請求項15に記載の化合物又はその塩。

【請求項18】

Xが、硫黄又はCH=CHを表し；

R¹がHを表し；

30

Mが、M^A又はM^Bを表す(式中、Aは結合又はC≡Cを表し、

R^{1A}は、H又はハロゲンを表し、

R^{2A}はHを表し、

R^{3A}は、(C₁ - C₃) アルコキシ、(3-フルオロアゼチジン-1-イル) メチル又はヒドロキシ(C₁ - C₄) アルキルを表し；

R^{1B}は、1-アミノ-シクロプロパー-1-イル、トランス-(cis-3, 4-ジヒドロキシ)-シクロペンター-1-イル、トランス-2-(2-ジメチルアミノアセトキシメチル)-シクロプロパー-1-イル、cis-2-フルオロ-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパー-1-イル、cis-2-フルオロ-2-(ホスホノオキシメチル)-シクロプロパー-1-イル、1-(3-ヒドロキシアゼチジン)-1-カルボニルオキシメチル、N-(ω-ヒドロキシ(C₂ - C₄) アルキル)-アゼチジン-3-イル、1-ヒドロキシメチル-シクロプロパー-1-イル、トランス-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパー-1-イル、1-(メチルアミノ)シクロプロパー-1-イル、N-(C₁ - C₄) アルキル-アゼチジン-3-イル又は1-(オキセタン-3-イル)-アゼチジン-3-イルを表す。)；

40

請求項1に記載の化合物又はその塩。

【請求項19】

下記からなる群より選択される、請求項1又は2に記載の化合物又はそのような化合物の塩；

(2R)-N-ヒドロキシ-4-(2-((4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン

50

－2－イル) フェニル) エチニル) －6－オキソ－4, 6－ジヒドロ－5H－チエノ [2, 3－c] ピロール－5－イル) －2－メチル－2－(メチルスルフォニル) ブタンアミド;

(2R)－N－ヒドロキシ－4－(2－((1－(ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブター1, 3－ジイン－1－イル) －6－オキソ－4, 6－ジヒドロ－5H－チエノ [2, 3－c] ピロール－5－イル) －2－メチル－2－(メチルスルフォニル) ブタンアミド;

(2R)－N－ヒドロキシ－4－(2－((1R, 2R)－2－(ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブター1, 3－ジイン－1－イル) －6－オキソ－4, 6－ジヒドロ－5H－チエノ [2, 3－c] ピロール－5－イル) －2－メチル－2－(メチルスルフォニル) ブタンアミド;

(2R)－4－(2－(2－フルオロ－4－メトキシフェニル) －6－オキソ－4, 6－ジヒドロ－5H－チエノ [2, 3－c] ピロール－5－イル) －N－ヒドロキシ－2－メチル－2－(メチルスルフォニル) ブタンアミド;

(2R)－4－(2－((1－アミノシクロプロピル) ブター1, 3－ジイン－1－イル) －6－オキソ－4, 6－ジヒドロ－5H－チエノ [2, 3－c] ピロール－5－イル) －N－ヒドロキシ－2－メチル－2－(メチルスルフォニル) ブタンアミド;

(2R)－4－(2－((1R, 2R)－2－フルオロ－2－(ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブター1, 3－ジイン－1－イル) －6－オキソ－4, 6－ジヒドロ－5H－チエノ [2, 3－c] ピロール－5－イル) －N－ヒドロキシ－2－メチル－2－(メチルスルフォニル) ブタンアミド;

(2R)－N－ヒドロキシ－2－メチル－4－(2－((1－(メチルアミノ) シクロプロピル) ブター1, 3－ジイン－1－イル) －6－オキソ－4, 6－ジヒドロ－5H－チエノ [2, 3－c] ピロール－5－イル) －2－(メチルスルフォニル) ブタンアミド;

(3R)－5－(5－(4－(ヒドロキシアミノ) －3－メチル－3－(メチルスルフォニル) －4－オキソブチル) －6－オキソ－5, 6－ジヒドロ－4H－チエノ [2, 3－c] ピロール－2－イル) ペンター2, 4－ジイン－1－イル 3－ヒドロキシアゼチジン－1－カルボキシレート;

(2R)－N－ヒドロキシ－2－メチル－4－(5－((1－(メチルアミノ) シクロプロピル) ブター1, 3－ジイン－1－イル) －1－オキソイソインドリン－2－イル) －2－(メチルスルフォニル) ブタンアミド;

(2R)－N－ヒドロキシ－2－メチル－4－(5－((1－メチルアゼチジン－3－イル) ブター1, 3－ジイン－1－イル) －1－オキソイソインドリン－2－イル) －2－(メチルスルフォニル) ブタンアミド;

(3R)－5－(2－(4－(ヒドロキシアミノ) －3－メチル－3－(メチルスルフォニル) －4－オキソブチル) －1－オキソイソインドリン－5－イル) ペンター2, 4－ジイン－1－イル 3－ヒドロキシアゼチジン－1－カルボキシレート;

(2R)－4－(5－(2－フルオロ－4－メトキシフェニル) －1－オキソイソインドリン－2－イル) －N－ヒドロキシ－2－メチル－2－(メチルスルフォニル) ブタンアミド;

(2R)－N－ヒドロキシ－2－メチル－4－(2－((1－メチルアゼチジン－3－イル) ブター1, 3－ジイン－1－イル) －6－オキソ－4, 6－ジヒドロ－5H－チエノ [2, 3－c] ピロール－5－イル) －2－(メチルスルフォニル) ブタンアミド;

(2R)－N－ヒドロキシ－4－(5－((1－(ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブター1, 3－ジイン－1－イル) －1－オキソイソインドリン－2－イル) －2－メチル－2－(メチルスルフォニル) ブタンアミド;

(2R)－4－(5－((1－アミノシクロプロピル) ブター1, 3－ジイン－1－イル) －1－オキソイソインドリン－2－イル) －N－ヒドロキシ－2－メチル－2－(メチルスルフォニル) ブタンアミド;

(2R)－4－(2－((4－((3－フルオロアゼチジン－1－イル) メチル) フェニ

10

20

30

40

50

ル) エチニル) - 6 - オキソ - 4, 6 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 5 - イル) - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルフォニル) ブタンアミド ;

(2 R) - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルフォニル) - 4 - (2 - ((1 - (オキセタン - 3 - イル) アゼチジン - 3 - イル) ブタ - 1, 3 - ジイン - 1 - イル) - 6 - オキソ - 4, 6 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 5 - イル) ブタンアミド ;

リン酸二水素 ((1 R, 2 R) - 1 - フルオロ - 2 - ((5 - ((3 R) - 4 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 3 - (メチルスルフォニル) - 4 - オキソブチル) - 6 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 2 - イル) ブタ - 1, 3 - ジイン - 1 - イル) シクロプロピル) メチル ;

(2 R) - N - ヒドロキシ - 4 - (2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) アゼチジン - 3 - イル) ブタ - 1, 3 - ジイン - 1 - イル) - 6 - オキソ - 4, 6 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 5 - イル) - 2 - メチル - 2 - (メチルスルフォニル) ブタンアミド ;

(2 R) - 4 - (5 - (((1 R, 2 R) - 2 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1, 3 - ジイン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルフォニル) ブタンアミド ;

(2 R) - N - ヒドロキシ - 4 - (2 - (((1 S, 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1, 3 - ジイン - 1 - イル) - 6 - オキソ - 4, 6 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 5 - イル) - 2 - メチル - 2 - (メチルスルフォニル) ブタンアミド ;

((1 S, 2 S) - 2 - ((5 - ((3 R) - 4 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 3 - (メチルスルフォニル) - 4 - オキソブチル) - 6 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 2 - イル) ブタ - 1, 3 - ジイン - 1 - イル) シクロプロピル) メチル ジメチルグリシネート ; 及び

(2 R) - 4 - (2 - (((1 S, 3 R, 4 S) - 3, 4 - ジヒドロキシシクロペンチル) ブタ - 1, 3 - ジイン - 1 - イル) - 6 - オキソ - 4, 6 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 5 - イル) - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルフォニル) ブタンアミド。

【請求項 20】

下記からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物又はそのような化合物の塩 :

(2 R) - 4 - (2 - (((1 S, 2 S) - 2 - ((2 R) - 1, 2 - ジヒドロキシエチル) シクロプロピル) ブタ - 1, 3 - ジイン - 1 - イル) - 6 - オキソ - 4, 6 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 5 - イル) - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルフォニル) ブタンアミド ;

(2 R) - 4 - (2 - ((1 - (2 - フルオロエチル) アゼチジン - 3 - イル) ブタ - 1, 3 - ジイン - 1 - イル) - 6 - オキソ - 4, 6 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 5 - イル) - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルフォニル) ブタンアミド ;

(R) - N - ヒドロキシ - 4 - (2 - ((1 - イソプロピルアゼチジン - 3 - イル) ブタ - 1, 3 - ジイン - 1 - イル) - 6 - オキソ - 4, 6 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 5 - イル) - 2 - メチル - 2 - (メチルスルフォニル) ブタンアミド ;

(2 R) - N - ヒドロキシ - 4 - (2 - ((1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アゼチジン - 3 - イル) ブタ - 1, 3 - ジイン - 1 - イル) - 6 - オキソ - 4, 6 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 5 - イル) - 2 - メチル - 2 - (メチルスルフォニル) ブタンアミド ;

(2 R) - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルフォニル) - 4 - (2 - ((4 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) アゼチジン - 3 - イル) フェニル) エチニル) - 6 - オキソ - 4, 6 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 5 - イル) ブタン

10

20

30

40

50

アミド；

(2R)－N－ヒドロキシ－2－メチル－2－(メチルスルフォニル)－4－(6－オキソ－2－((1－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)アゼチジン－3－イル)ブタ－1, 3－ジイン－1－イル)－4, 6－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3－c]ピロール－5－イル)ブタンアミド；

(2R)－N－ヒドロキシ－2－メチル－2－(メチルスルフォニル)－4－(2－((1－(オキセタン－3－イルメチル)アゼチジン－3－イル)ブタ－1, 3－ジイン－1－イル)－6－オキソ－4, 6－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3－c]ピロール－5－イル)ブタンアミド；

(2R)－N－ヒドロキシ－2－メチル－2－(メチルスルフォニル)－4－(2－((4－(1－(オキセタン－3－イル)アゼチジン－3－イル)フェニル)エチニル)－6－オキソ－4, 6－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3－c]ピロール－5－イル)ブタンアミド；

(2R)－4－(2－((1S, 2S)－2－((3－フルオロアゼチジン－1－イル)メチル)シクロプロピル)ブタ－1, 3－ジイン－1－イル)－6－オキソ－4, 6－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3－c]ピロール－5－イル)－N－ヒドロキシ－2－メチル－2－(メチルスルフォニル)ブタンアミド；

(2R)－N－ヒドロキシ－4－(2－((1－((1s, 3s)－3－ヒドロキシシクロブチル)アゼチジン－3－イル)ブタ－1, 3－ジイン－1－イル)－6－オキソ－4, 6－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3－c]ピロール－5－イル)－2－メチル－2－(メチルスルフォニル)ブタンアミド；

(2R)－N－ヒドロキシ－4－(2－((1－((1r, 3r)－3－ヒドロキシシクロブチル)アゼチジン－3－イル)ブタ－1, 3－ジイン－1－イル)－6－オキソ－4, 6－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3－c]ピロール－5－イル)－2－メチル－2－(メチルスルフォニル)ブタンアミド；

(2R)－N－ヒドロキシ－4－(5－((4－(2－ヒドロキシエチル)フェニル)エチニル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)－2－メチル－2－(メチルスルフォニル)ブタンアミド；

3－ヒドロキシプロピル (2R)－3－((5－(4－(ヒドロキシアミノ)－3－メチル－3－(メチルスルフォニル)－4－オキソブチル)－6－オキソ－5, 6－ジヒドロ－4H－チエノ[2, 3－c]ピロール－2－イル)ブタ－1, 3－ジイン－1－イル)アゼチジン－1－カルボキシレート；

(2R)－N－ヒドロキシ－4－(2－((2R, 3R)－2－(ヒドロキシメチル)－1－メチルアゼチジン－3－イル)ブタ－1, 3－ジイン－1－イル)－6－オキソ－4, 6－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3－c]ピロール－5－イル)－2－メチル－2－(メチルスルフォニル)ブタンアミド；

(2R)－N－ヒドロキシ－4－(2－((3R, 5R)－5－(ヒドロキシメチル)－1－メチルピロリジン－3－イル)ブタ－1, 3－ジイン－1－イル)－6－オキソ－4, 6－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3－c]ピロール－5－イル)－2－メチル－2－(メチルスルフォニル)ブタンアミド；

(2R)－N－ヒドロキシ－2－メチル－2－(メチルスルフォニル)－4－(6－オキソ－2－((1－((3R)－テトラヒドロフラン－3－イル)アゼチジン－3－イル)ブタ－1, 3－ジイン－1－イル)－4, 6－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3－c]ピロール－5－イル)ブタンアミド；

(2R)－N－ヒドロキシ－2－メチル－2－(メチルスルフォニル)－4－(6－オキソ－2－((1－((3S)－テトラヒドロフラン－3－イル)アゼチジン－3－イル)ブタ－1, 3－ジイン－1－イル)－4, 6－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3－c]ピロール－5－イル)ブタンアミド；

(2R)－N－ヒドロキシ－4－(2－((1－((3－ヒドロキシオキセタン－3－イル)メチル)アゼチジン－3－イル)ブタ－1, 3－ジイン－1－イル)－6－オキソ－

10

20

30

40

50

4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド;

(2R)-N-ヒドロキシ-4-(2-((2R, 4R)-4-(ヒドロキシメチル)-1-メチルアゼチジン-2-イル)ブタ-1, 3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド;

(2R)-4-(2-((2S, 3S)-2-(フルオロメチル)-1-メチルアゼチジン-3-イル)ブタ-1, 3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピロール-5-イル)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド; 及び

(2R)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)-4-(6-オキソ-2-(フェニルエチニル)-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピロール-5-イル)ブタンアミド。

【請求項 21】

医薬としての、請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

有効成分としての請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、少なくとも 1 種の治療上不活性な賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 23】

細菌感染症の予防又は治療のための、請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 24】

グラム陰性菌感染症の予防又は治療のための、請求項 23 に記載の化合物又は薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗菌性縮合ピロリジン-2-オン誘導体、それらを含む医薬組成物、及び細菌感染症の治療のための医薬の製造におけるこれらの化合物の使用に関する。これらの化合物は、特にグラム陰性好気性及び嫌気性菌等の多様なヒト及び動物の病原体に対して有用な抗菌剤である。本発明の化合物は、任意で、細菌感染に有効な 1 又は 2 種以上の治療薬と組み合わせて、当該治療薬と同時に又は逐次に用いることができる。

【背景技術】

【0002】

抗生剤の広範な使用は、微生物に対して選択的進化圧を与え、遺伝子ベースの耐性機構を生じさせてきた。現代の医療及び社会経済的挙動は、例えば人工関節内に病原菌が緩やかに増殖する状況を作り出したり、また例えば免疫障害を有する患者などの長期間に渡る保有宿主を支援するなどして、耐性獲得の問題を悪化させている。

【0003】

病院内では、主な感染症の原因である、*Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pneumoniae*、*Enterococcus* spp.、*Klebsiella pneumoniae* 等の *Enterobacteriaceae*、*Acinetobacter baumannii* 及び *Pseudomonas aeruginosa* の益々多数の株が多剤耐性となっていることから、その治療が不可能ではなくとも困難となっている。これは、特にグラム陰性生物に当てはまる。当該分野では、数十年に渡って新規な薬剤が承認されておらず、また開発パイプラインが全くないように思われるため、厄介な状況になりつつある。

【0004】

従って、耐性グラム陰性菌、特に第 3 世代のセファロスポリン及びカルバペネムに耐性

10

20

30

40

50

の *Klebsiella pneumonia* 並びに多剤耐性の *Pseudomonas aeruginosa* 及び *Acinetobacter baumannii* に対処できる新規な抗菌性化合物が、医学上大いに必要とされている。既存の種類の抗菌剤に対する交差耐性の問題に対処する方法の一つとして、新たな標的の阻害がある。これに関しては、リポ多糖（グラム陰性菌外膜の主構成成分）の生合成における必須酵素である LpxC が注目されており、最近では LpxC 阻害剤に関する特許出願が幾つか公開されている。

【0005】

例えば、WO2011/045703、WO2011/073845、WO2012/120397、WO2012/137094、WO2012/137099、WO2013/170165 及び WO2015/066413 には、単環式芳香又はヘテロ芳香環系に結合した N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド側鎖を有する抗菌性化合物が記載されている。

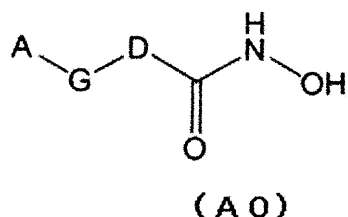
10

【0006】

さらに、WO2013/170165 には、特に、式 (A0) の抗菌性化合物が記載されている

【0007】

【化1】



20

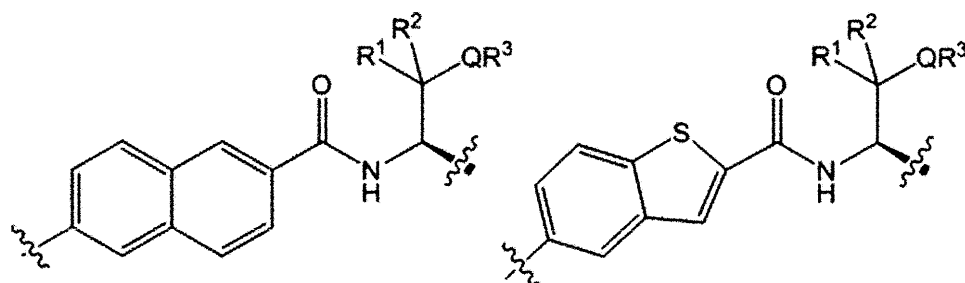
【0008】

式中、Aは、少なくとも1個の置換基がヒドロキシである置換されたアルキル基であるか、又はAは、少なくとも1個の置換基がヒドロキシ若しくはヒドロキシアルキルである置換されたシクロアルキル基であり；Gは、少なくとも1つの炭素-炭素二重若しくは三重結合及び／又はフェニル環を含む基であり；Dは、下記から選択される基を表す：

30

【0009】

【化2】



40

【0010】

(式中、Qは、O又はNR (Rは、H又は未置換の (C₁-C₃) アルキルである。) であり；R¹ 及び R² は、H及び置換された若しくは未置換の (C₁-C₃) アルキルからなる群より独立に選択されるか、又はR¹ 及び R² は、それらが結合する炭素原子と一緒に未置換の (C₃-C₄) シクロアルキル基又は4～6員の未置換のヘテロ環基を形成し；R³ は、水素、置換された又は未置換の (C₁-C₃) アルキル、置換された又は未置換のシクロアルキル、置換された又は未置換のシクロアルキルアルキル、置換された又は未置換のアリール、置換された又は未置換のアリールアルキル、置換された又は未置換のヘテロシクリル、置換された又は未置換のヘテロシクリルアルキル、置換された又は未

50

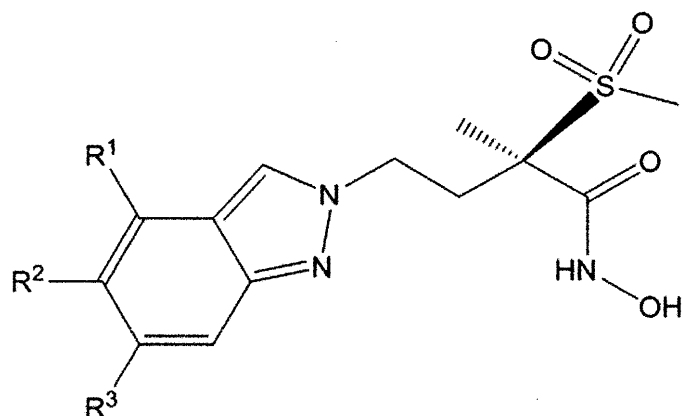
置換のヘテロアリール及び置換された又は未置換のヘテロアリールアルキルからなる群より選択される。) 。

【 0 0 1 1 】

WO 2 0 1 5 / 0 3 6 9 6 4 において、我々は、一般式 (A 1) の抗菌性 2 H - インドゾール誘導体について報告している。

【 0 0 1 2 】

【 化 3 】



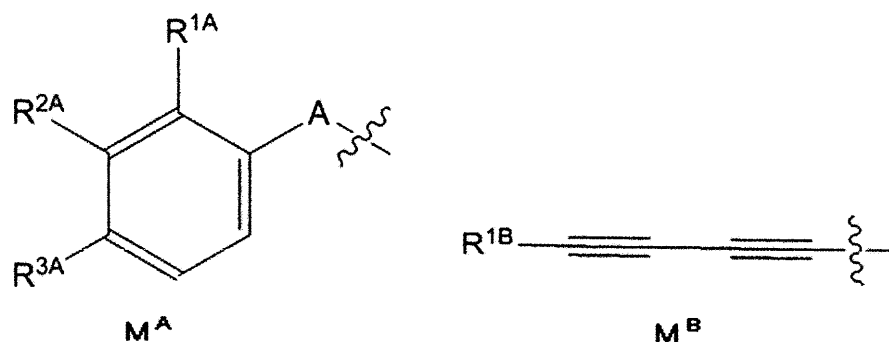
(A 1)

【 0 0 1 3 】

式中、 R^1 は、H又はハロゲンであり； R^2 は、 $(C_3 - C_4)$ アルキニルオキシ又は基Mであり； R^3 は、H又はハロゲンであり；Mは、下記の基 M^A 及び M^B の1つである：

【 0 0 1 4 】

【 化 4 】



【 0 0 1 5 】

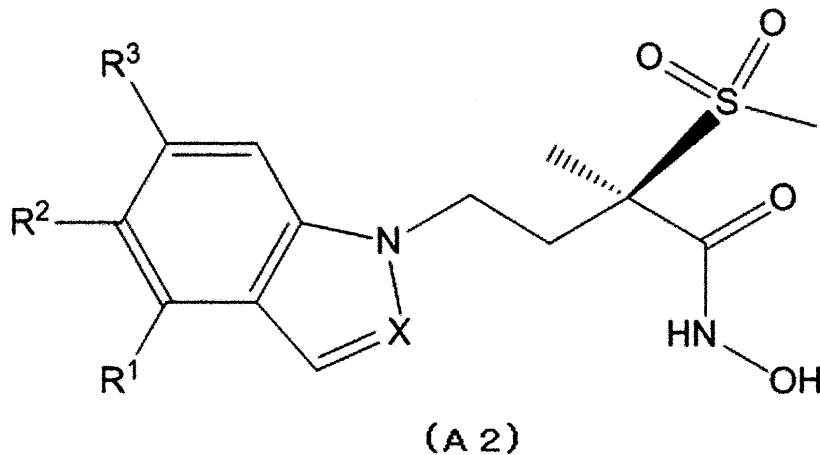
(式中、Aは、結合、 CH_2CH_2 、 $CH=CH$ 又は $C\equiv C$ であり； R^{1A} は、H又はハロゲンを表し； R^{2A} は、H、アルコキシ又はハロゲンを表し； R^{3A} は、H、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、チオアルコキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、1-ヒドロキシメチル-シクロプロパー-1-イル、トランス-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパー-1-イル、1, 2-ジヒドロキシエチル、3-ヒドロキシオキセタン-3-イル、3-(ヒドロキシアルキル)オキセタン-3-イル、3-アミノオキセタン-3-イル、3-(ジアルキルアミノ)オキセタン-3-イル、3-ヒドロキシチエタン-3-イル、モルフォリン-4-イルアルコキシ、モルフォリン-4-イルアルキル、オキサゾール-2-イル又は[1, 2, 3] トリアゾール-2-イルを表し； R^{1B} は、3-ヒドロキシオキセタン-3-イル、3-ヒドロキシチエタン-3-イル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、トランス-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパー-1-イル又は4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルを表す。) 。

【0016】

WO2015/091741において、我々は、一般式(A2)の抗菌性1H-インダゾール誘導体について報告している。

【0017】

【化5】



10

【0018】

式中、

20

Xは、N又はCHを表し；

R¹は、H又はハロゲンを表し；

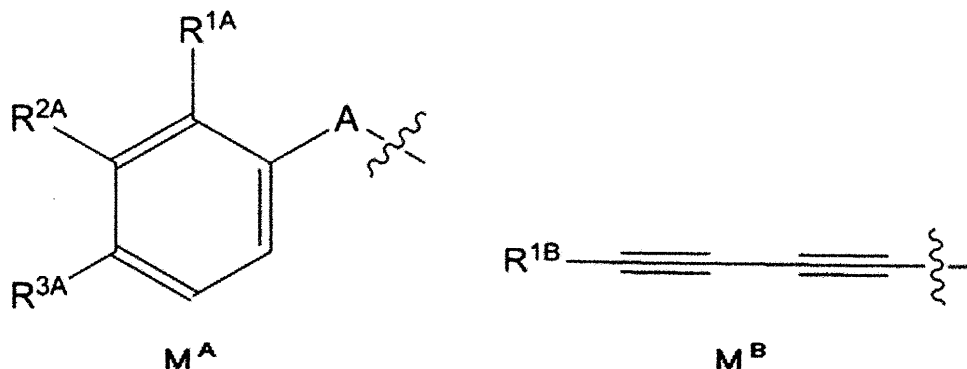
R²は、(C₃ - C₄)アルキニルオキシ又は基Mを表し；

R³は、H又はハロゲンを表し；

Mは、下記の基M^A及びM^Bの1つである；

【0019】

【化6】



30

【0020】

(式中、Aは、結合、CH₂CH₂、CH=CH又はC≡Cを表し；

40

R^{1A}は、H又はハロゲンを表し；

R^{2A}は、H、(C₁ - C₃)アルコキシ又はハロゲンを表し；

R^{3A}は、H、(C₁ - C₃)アルコキシ、ヒドロキシ(C₁ - C₄)アルコキシ、(C₁ - C₃)チオアルコキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、ヒドロキシ(C₁ - C₄)アルキル、2-ヒドロキシアセタミド、1-ヒドロキシメチル-シクロプロパー1-イル、トランス-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパー1-イル、1,2-ジヒドロキシエチル、3-ヒドロキシオキセタン-3-イル、3-(ヒドロキシ(C₁ - C₃)アルキル)オキセタン-3-イル、3-アミノオキセタン-3-イル、3-ヒドロキシチエタン-3-イル、モルフォリン-4-イル(C₂ - C₃)アルコキシ、モルフォリン-4-イル-(C₁ - C₂)アルキル、オキサゾール-2-イル又は[1, 2, 3]トリアゾール-

50

2-イルを表し；

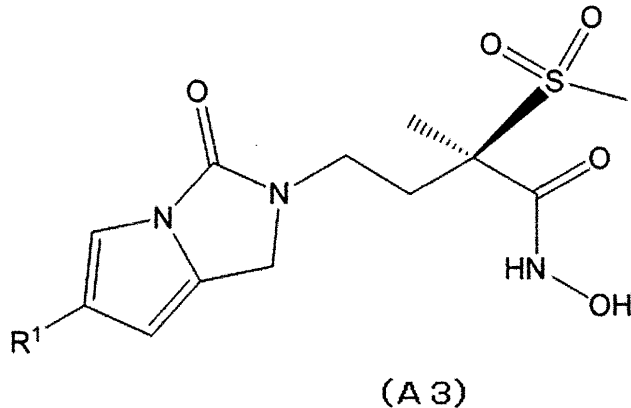
R^{1B} は、3-ヒドロキシオキセタン-3-イル、3-ヒドロキシチエタン-3-イル、ヒドロキシ(C_1-C_3)アルキル、アミノ(C_1-C_3)アルキル、1-ヒドロキシメチル-シクロプロパ-1-イル又はトランス-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパ-1-イルを表す。)

【0021】

WO2015/132228において、我々は、一般式(A3)の抗菌性1,2-ジヒドロ-3H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-3-オン誘導体について報告している。

【0022】

【化7】

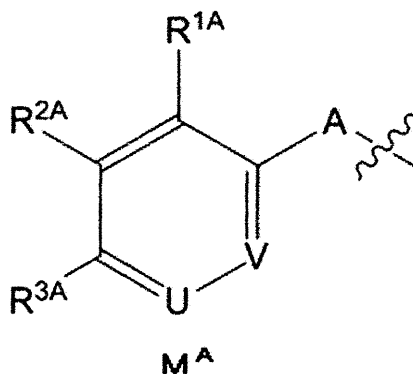


【0023】

式中、 R^1 は基Mであり；Mは、下記の基 M^A 及び M^B の1つである：

【0024】

【化8】



【0025】

(式中、Aは、結合、 $CH=CH$ 又は $C\equiv C$ であり；Uは、N又はCHであり；Vは、N又はCHであり； R^{1A} は、H又はハロゲンであり； R^{2A} は、H、(C_1-C_3)アルコキシ又はハロゲンであり； R^{3A} は、H、(C_1-C_3)アルコキシ、ヒドロキシ(C_2-C_4)アルコキシ、(C_1-C_3)アルコキシ(C_1-C_3)アルコキシ、(C_1-C_3)チオアルコキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、ヒドロキシ(C_1-C_4)アルキル、(C_1-C_3)アルコキシ(C_1-C_4)アルキル、3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-イン-1-イル、2-ヒドロシアセタミド、(カルバモイルオキシ)メチル、1-ヒドロキシメチル-シクロプロパ-1-イル、1-アミノメチル-シクロプロパ-1-イル、1-(カルバモイルオキシ)メチル-シクロプロパ-1-イル、1-(モルフォリン-4-イル)メチル-シクロプロパ-1-イル、トランス-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパ-1-イル、1,2-ジヒドロキシエチル、3-ヒドロキシオキセタン

ー3-イル、3-（ヒドロキシ（ C_1-C_3 ）アルキル）オキセタン-3-イル、3-アミノオキセタン-3-イル、3-ヒドロキシチエタン-3-イル、モルフォリン-4-イル（ C_2-C_3 ）アルコキシ、[4-N-（ C_1-C_3 ）アルキルピペラジン-1-イル]（ C_1-C_3 ）アルキル、モルフォリン-4-イル-（ C_1-C_2 ）アルキル、[1, 2, 3] トリアゾール-2-イル又は3-[ヒドロキシ（ C_2-C_3 ）アルキル]-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イルであり； R^{1B} は、3-ヒドロキシオキセタン-3-イル、3-ヒドロキシチエタン-3-イル、3-（ヒドロキシ（ C_1-C_3 ）アルキル）オキセタン-3-イル、ヒドロキシ（ C_1-C_3 ）アルキル、1, 2-ジヒドロキシエチル、アミノ（ C_1-C_3 ）アルキル、1-ヒドロキシメチル-シクロプロパー-1-イル、トランス-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパー-1-イル、トランス-（cis-3, 4-ジヒドロキシ）-シクロペンタ-1-イル又は3-ヒドロキシメチルビスクロ[1, 1, 1]ペンタン-1-イルである。）。

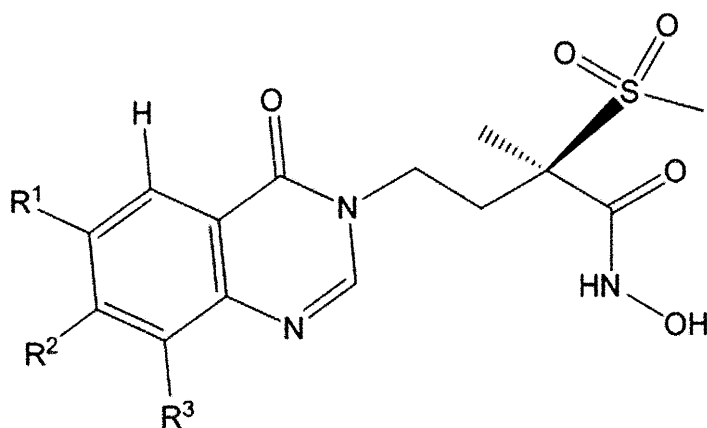
10

【0026】

WO2015/173329において、我々は、一般式（A4）の抗菌性キナゾリン-4（3H）-オン誘導体について報告している。

【0027】

【化9】



20

(A4)

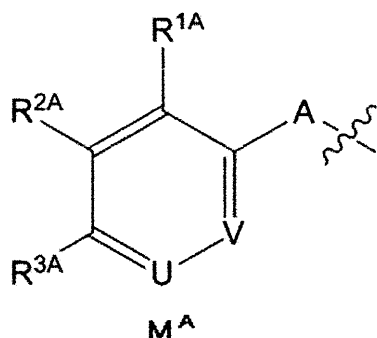
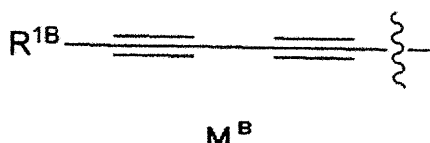
30

【0028】

式中、 R^1 は、H又はハロゲンであり； R^2 は基Mであり； R^3 は、H又はハロゲンであり；Mは、下記の基 M^A 及び M^B の1つである：

【0029】

【化10】

 M^A  M^B

40

【0030】

（式中、Aは、結合又は $C \equiv C$ であり； R^{1A} は、H又はハロゲンであり； R^{2A} は、H、（ C_1-C_3 ）アルコキシ又はハロゲンであり； R^{3A} は、H、（ C_1-C_3 ）アルコキシ、ヒドロキシ（ C_2-C_4 ）アルコキシ、ヒドロキシ（ C_1-C_4 ）アルキル、1

50

、2-ジヒドロキシエチル、ジ(C₁-C₃)アルキルアミノ、1-ヒドロキシメチル-シクロプロパー-1-イル、1-((ジメチルグリシル)オキシ)メチル-シクロプロパー-1-イル、3-ヒドロキシオキセタン-3-イル、モルフォリン-4-イル-(C₁-C₂)アルキル又はモルフォリン-4-イル(C₂-C₃)アルコキシであり；R^{1B}は、ヒドロキシ(C₁-C₃)アルキル、アミノ(C₁-C₃)アルキル、1,2-ジヒドロキシプロパー-3-イル、1-アミノ-シクロプロパー-1-イル、1-ヒドロキシメチル-シクロプロパー-1-イル、トランス-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパー-1-イル、トランス-2-アミノメチル-シクロプロパー-1-イル、トランス-2-ヒドロキシメチル-1-メチル-シクロプロパー-1-イル、トランス-2-ヒドロキシメチル-2-メチル-シクロプロパー-1-イル、1-(1,2-ジヒドロキシエチル)-シクロプロパー-1-イル、トランス-2-(1,2-ジヒドロキシエチル)-シクロプロパー-1-イル、3-ヒドロキシオキセタン-3-イル、3-(ヒドロキシ(C₁-C₃)アルキル)オキセタン-3-イル、3-ヒドロキシチエタン-3-イル、トランス-(cis-3,4-ジヒドロキシ)-シクロペンター-1-イル、3-(2-アミノアセタミド)シクロペンチル又は3-ヒドロキシメチルビスクロ[1,1,1]ペンタン-1-イルである。)

10

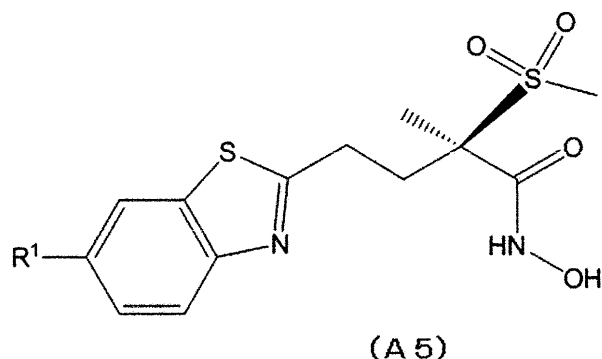
【0031】

WO2016/079688において、我々は、一般式(A5)の抗菌性ベンゾチアゾール誘導体及びその塩について報告している。

【0032】

【化11】

20



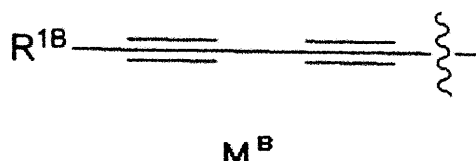
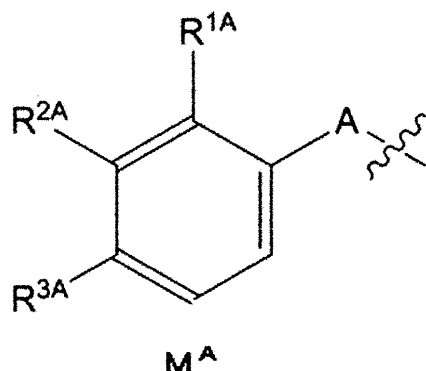
30

【0033】

式中、R¹は基Mであり；Mは、下記の基M^A及びM^Bの1つである：

【0034】

【化12】



40

【0035】

(式中、Aは、結合又はC≡Cを表し；

R^{1A}は、H又はハロゲンであり；

R^{2A}は、H又はハロゲンであり；

R^{3A}は、H、(C₁-C₃)アルコキシ、ヒドロキシ(C₂-C₄)アルコキシ、ヒド

50

ロキシ (C₁ - C₄) アルキル、ジヒドロキシ (C₂ - C₄) アルキル、2-ヒドロキシアセタミド、1-ヒドロキシメチル-シクロプロパン-1-イル、トランス-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパン-1-イル、3-ヒドロキシオキセタン-3-イル、3-(ヒドロキシ (C₁ - C₃) アルキル) オキセタン-3-イル、3-アミノオキセタン-3-イル又は1-アミノシクロプロパン-1-イルであり；

R^{1B} は、ヒドロキシ (C₁ - C₄) アルキル、ジヒドロキシ (C₂ - C₄) アルキル、アミノ (C₁ - C₄) アルキル、ジ (C₁ - C₄) アルキルアミノ (C₁ - C₃) アルキル、1-アミノ-シクロプロパン-1-イル、1-ヒドロキシメチル-シクロプロパン-1-イル、トランス-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパン-1-イル、トランス-2-アミノメチル-シクロプロパン-1-イル、トランス-2-ヒドロキシメチル-1-メチル-シクロプロパン-1-イル、トランス-2-ヒドロキシメチル-2-メチル-シクロプロパン-1-イル、cis-1-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル) シクロプロパン-1-イル、cis-2-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル) シクロプロパン-1-イル、2-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-シクロプロパン-1-イル、1-(ヒドロキシメチル)-シクロブタン-1-イル、cis-3-(ヒドロキシメチル)-1-ヒドロキシ-シクロブタン-1-イル、3-ヒドロキシオキセタン-3-イル、3-ヒドロキシオキセタン-3-イル-(C₁ - C₃) アルキル、3-アミノオキセタン-3-イル、3-ヒドロキシメチル-オキセタン-3-イル、トランス-(cis-3, 4-ジヒドロキシ)-シクロペンタン-1-イル、3-ヒドロキシメチルビスクロ[1, 1, 1]ペンタン-1-イル、4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、(3R, 6S)-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-6-イル、ピペリジン-4-イル、1-(2-ヒドロキシアセチル) ピペリジン-4-イル、3-ヒドロキシチエタン-3-イル、1-(2-ヒドロキシアセチル) アゼチジン-3-イル又は1-グリシルアゼチジン-3-イルである。)

10

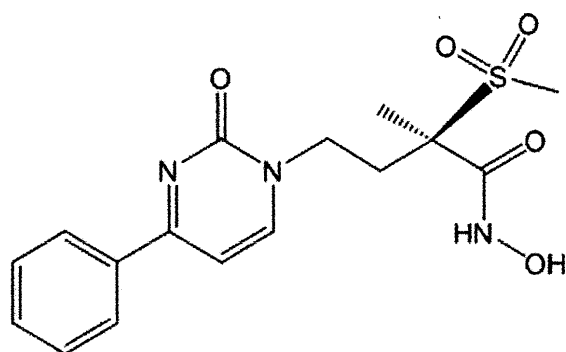
20

【0036】

さらに、Montgomeryら、J. Med. Chem. (2012)、55(4)、1662-1670において、なおさらなるLpxC阻害剤、とりわけ式(A6)の化合物が開示されている：

【0037】

【化13】



(A6)

30

40

【発明の概要】

【0038】

本発明は、新規な抗菌性縮合ピロリジン-2-オン誘導体、すなわち下記の式Iの化合物を提供する。

【0039】

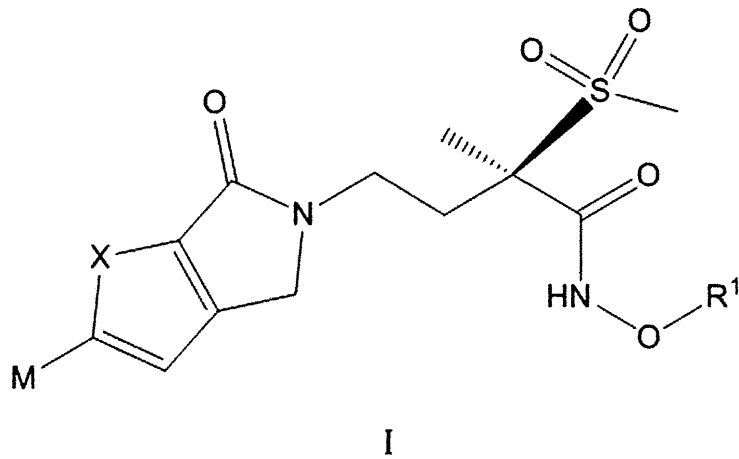
以下に、本発明の種々の態様を記載する：

1) 本発明は、式Iの化合物、及び式Iの化合物の塩（特に、薬学的に許容される塩）に関する。

【0040】

50

【化 1 4】



10

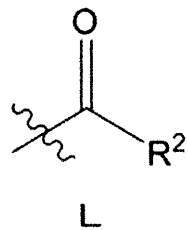
【0041】

式中、

X は、硫黄又は $\text{CH}=\text{CH}$ を表し； R^1 は、 H 、 PO_3H_2 、 SO_3H 、ホスホノオキシメチル又は下記の基 L を表し；

【0042】

【化 1 5】



20

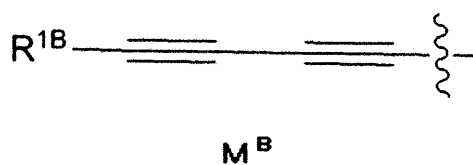
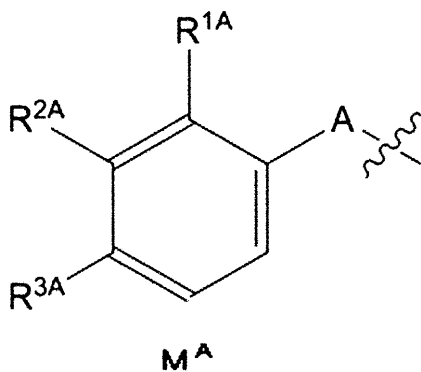
【0043】

(式中、 R^2 は、 (C_1-C_4) アルキルアミノ (C_1-C_4) アルキル、ジ (C_1-C_4) アルキルアミノ (C_1-C_4) アルキル、ホスホノオキシ (C_1-C_4) アルキル、ホスホノオキシメトキシ、2- $(\text{ホスホノオキシ}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル)-フェニル、 $[2-(\text{ホスホノオキシ}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル)-フェニル]- (C_1-C_4) アルキル又は $(2-(\text{ホスホノオキシ})-\text{フェニル})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル (特に $2-(2-(\text{ホスホノオキシ})-\text{フェニル})-\text{エチル}$) を表す。)

M は、下記の基 M^A 及び M^B の 1 つである；

【0044】

【化 1 6】



40

【0045】

(式中、A は、結合又は $\text{C}\equiv\text{C}$ を表し；

50

$R^1 A$ は、H又はハロゲン（ハロゲンの場合は、特にフッ素）を表し；

$R^2 A$ は、H又はハロゲンを表し；

$R^3 A$ は、H、 $(C_1 - C_3)$ アルコキシ（特にメトキシ）、ヒドロキシ（ $C_2 - C_4$ ）アルコキシ、ヒドロキシ（ $C_1 - C_4$ ）アルキル（特に1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル）、1, 2-ジヒドロキシエチル、（3-フルオロアゼチジン-1-イル）メチル、3-フルオロ-1-（オキセタン-3-イル）アゼチジン-3-イル、3-フルオロ-1-メチル-アゼチジン-3-イル、（4-ヒドロキシ-3-フルオロピペリジン-1-イル）メチル、（4-ヒドロキシ-3, 3-ジフルオロピペリジン-1-イル）メチル、（3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル）メチル、3-（ ω -ヒドロキシ（ $C_2 - C_4$ ）アルキル）-アゼチジン-1-イル、1-（オキセタン-3-イル）アゼチジン-3-イル、1-（オキセタン-3-イルメチル）アゼチジン-3-イル又は（4-ヒドロキシピペリジン-1-イル）メチルを表し；

$R^1 B$ は、アミノ（ $C_1 - C_3$ ）アルキル、1-アミノ-シクロプロパ-1-イル、トランス-2-（2-ジメチルアミノアセトキシメチル）-シクロプロパ-1-イル、1-（2-ジメチルアミノアセトキシメチル）-シクロプロパ-1-イル、1-（3-ヒドロキシアゼチジン）-1-カルボニルオキシメチル、1-ヒドロキシメチル-シクロプロパ-1-イル、トランス-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパ-1-イル、1-フルオロ-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパ-1-イル、2-フルオロ-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパ-1-イル、1-〔〔2-（ホスホノオキシ-（ $C_1 - C_4$ ）アルキル）-フェニル）-（ $C_1 - C_4$ ）アルキル〕カルボニルオキシメチル〕シクロプロパ-1-イル、1-〔〔2-（ホスホノオキシ-（ $C_1 - C_4$ ）アルキル）-フェニル〕カルボニルオキシメチル〕シクロプロパ-1-イル、1-〔〔2-（ホスホノオキシ-（ $C_1 - C_4$ ）アルキル）-フェニル）-（ $C_1 - C_4$ ）アルキル〕カルボニルオキシメチル〕シクロプロパ-1-イル、トランス-2-〔〔2-（ホスホノオキシ-（ $C_1 - C_4$ ）アルキル）-フェニル）-（ $C_1 - C_4$ ）アルキル〕カルボニルオキシメチル〕シクロプロパ-1-イル、トランス-2-〔〔2-（ホスホノオキシ-（ $C_1 - C_4$ ）アルキル）-フェニル〕カルボニルオキシメチル〕シクロプロパ-1-イル、2-フルオロ-2-〔〔2-（ホスホノオキシ-（ $C_1 - C_4$ ）アルキル）-フェニル）-（ $C_1 - C_4$ ）アルキル〕カルボニルオキシメチル〕シクロプロパ-1-イル、2-フルオロ-2-〔〔2-（ホスホノオキシ-（ $C_1 - C_4$ ）アルキル）-フェニル〕カルボニルオキシメチル〕シクロプロパ-1-イル、2-フルオロ-2-〔〔2-（ホスホノオキシ-（ $C_1 - C_4$ ）アルキル）-フェニル）-（ $C_1 - C_4$ ）アルキル〕カルボニルオキシメチル〕シクロプロパ-1-イル、2-フルオロ-2-（ホスホノオキシメチル）-シクロプロパ-1-イル、1-メチル-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパ-1-イル、2-ヒドロキシメチル-2-メチルシクロプロパ-1-イル、1-（2-ヒドロキシアセチル）-アゼチジン-3-イル、トランス-（cis-3, 4-ジヒドロキシ）-シクロペンタ-1-イル、2-（1, 2-ジヒドロキシエチル）シクロプロパ-1-イル、1-（ジメチルアミノ）シクロプロパ-1-イル、2-（モルフォリノメチル）シクロプロパ-1-イル、2-（（3-フルオロアゼチジン-1-イル）メチル）シクロプロピル、N-（ $C_1 - C_4$ ）アルキル-アゼチジン-3-イル（特に、N-メチルアゼチジン-3-イル）、N-（ $C_3 - C_6$ ）シクロアルキル-アゼチジン-3-イル、3-フルオロ-1-メチル-アゼチジン-3-イル、1-（メチルアミノ）シクロプロパ-1-イル、N-（ ω -ヒドロキシ（ $C_2 - C_4$ ）アルキル）-アゼチジン-3-イル（特に、N-（2-ヒドロキシエチル）アゼチジン-3-イル）、2-（ヒドロキシメチル）-1-メチルアゼチジン-3-イル、N-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）アゼチジン-3-イル、N-（ ω -ハロ（ $C_2 - C_4$ ）アルキル）-アゼチジン-3-イル、1-（3-ヒドロキシプロピルオキシカルボニル）-アゼチジン-3-イル、2-（フルオロメチル）-1-メチルアゼチジン-3-イル、N-（3-ヒドロキシシクロブチル）アゼチジン-3-イル、N-（オキセタン-3-イルメチル）アゼチジン-3-イル、N-（3-ヒドロキシオキセタン-3-イルメ

10

20

30

40

50

チル) アゼチジン-3-イル、N-(テトラヒドロフラン-3-イル) アゼチジン-3-イル、N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アゼチジン-3-イル、トランス-2-ヒドロキシメチル-1-メチルアゼチジン-4-イル、(5-ヒドロキシメチル)-1-メチルピロリジン-3-イル、4-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル又は1-(オキセタン-3-イル)-アゼチジン-3-イルを表す。)

【0046】

フラグメント-CO-NH-O-R¹ (式中、R¹はHではない。)中の基-O-R¹は、-CO-NH-OH基のプロドラッグを表すものとする。さらに、R^{1B}のサブグループ、2-ジメチルアミノアセトキシ、ホスホノオキシ、[(2-(ホスホノオキシ-(C₁-C₄)アルキル)-フェニル)-(C₁-C₄)アルキル]カルボニルオキシ、[2-(ホスホノオキシ-(C₁-C₄)アルキル)-フェニル]カルボニルオキシ及び[(2-ホスホノオキシ-フェニル)-(C₁-C₄)アルキル]カルボニルオキシは、対応するヒドロキシ基のプロドラッグを表すものとする。

10

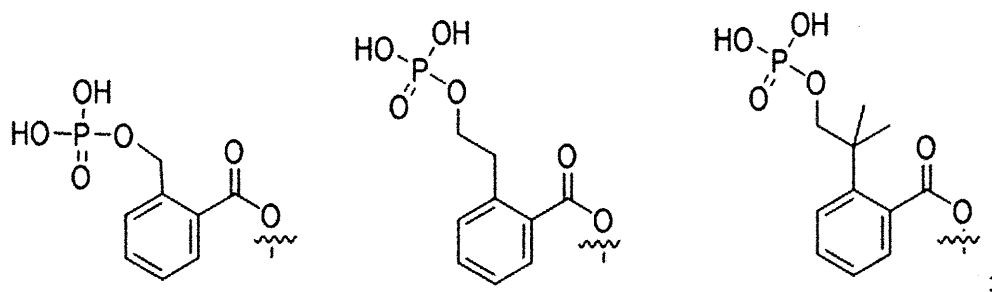
【0047】

特に、

- プロドラッグ基、[2-(ホスホノオキシ-(C₁-C₄)アルキル)-フェニル]カルボニルオキシは、特に：

【0048】

【化17】



20

【0049】

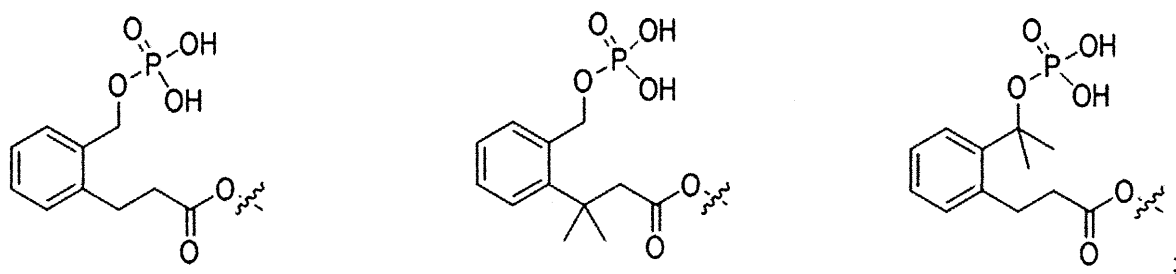
を意味し；

- プロドラッグ基、[(2-(ホスホノオキシ-(C₁-C₄)アルキル)-フェニル)-(C₁-C₄)アルキル]カルボニルオキシは、特に：

30

【0050】

【化18】



40

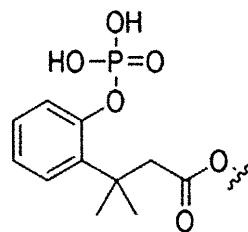
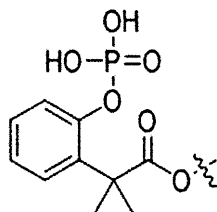
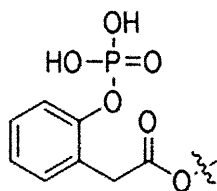
【0051】

を意味し；

- プロドラッグ基、[(2-ホスホノオキシ-フェニル)-(C₁-C₄)アルキル]カルボニルオキシは、特に：

【0052】

【化 19】



を意味する。

【0053】

以下の段落では、本発明の化合物の種々の化学的部分の定義をしており、特段の定義によってより広い又はより狭い定義が与えられない限り、当該定義は、本明細書及び請求項を通じて、一律に適用されることを意図している。

【0054】

「アルキル」又は「アルキル基」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、1～4個の炭素原子を含む、直鎖又は分枝鎖の飽和炭化水素基を意味する。「 $(C_x - y)$ アルキル」(x 及び y は、それぞれ整数である。)という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を含む、直鎖又は分枝鎖の飽和炭化水素基を意味する。例えば、 $(C_1 - 4)$ アルキル基は、1～4個の炭素原子を含む。

【0055】

「シクロアルキル」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、3から6個の炭素原子を含む飽和環式炭化水素基を意味する。「 $(C_x - C_y)$ シクロアルキル」(x 及び y はそれぞれ整数である。)という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を含む、定義したシクロアルキル基を意味する。従って、 $(C_3 - 6)$ シクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルが含まれる。

【0056】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、単独の場合も、又は組み合わされて使用されている場合も、1個の水素原子がヒドロキシ基で置き換えられた、前記部分で定義したアルキル基を意味する。「ヒドロキシ $(C_x - C_y)$ アルキル」(x 及び y はそれぞれ整数である。)という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を含む、定義したヒドロキシアルキル基を意味する。例えば、ヒドロキシ $(C_1 - C_4)$ アルキル基は、1～4個の炭素原子を含む、前記部分で定義したヒドロキシアルキル基である。「 ω -ヒドロキシ $(C_2 - C_4)$ アルキル」という用語は、単独の場合も、又は組み合わされて使用されている場合も、末端炭素原子の1個の水素原子がヒドロキシ基で置き換えられた、2～4個の炭素原子を含む直鎖飽和炭化水素基、すなわち、エチル、 n -プロピル及び n -ブチルを意味する。従って、 ω -ヒドロキシ $(C_2 - C_4)$ アルキルには、2-ヒドロキシーエチル、3-ヒドロキシープロピル及び4-ヒドロキシーブチルが含まれる。

【0057】

「ハロアルキル」という用語は、単独の場合も、又は組み合わされて使用されている場合も、1又は2以上の(場合によってはすべての)水素原子がハロゲン原子で置き換えられた、1～4個の炭素原子を含む、前記部分で定義したアルキル基を意味する。「 $(C_x - C_y)$ ハロアルキル」(x 及び y はそれぞれ整数である。)という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を含む、前記部分で定義したハロアルキル基を意味する。副態様において、「 ω -($C_2 - C_4$) ハロアルキル」基という用語は、単独の場合も、又は組み合わされて使用されている場合も、1、2又は3個の末端水素原子がハロゲン原子で置き換えられた、2～4個の炭素原子のアルキル基を意味する。 ω -($C_2 - C_4$) ハロアルキル基の代表的な例としては、特に、 ω -(C_2) フルオロアルキル基、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル及び2, 2, 2-トリフルオロエチルが挙げられる。好ましくは、置換基 R^{1B} の定義において使用される ω -(C_2) フルオロアルキル基は、2-フルオロエチル及び2, 2, 2-トリフルオロエチル、特に2-フルオロエチルである。

【0058】

「アミノアルキル」という用語は、単独の場合も、又は組み合わせられて使用されている場合も、1個の水素原子がアミノ基で置き換えられた、前記部分で定義したアルキル基を意味する。「アミノ($C_x - C_y$)アルキル」(x 及び y はそれぞれ整数である。)という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を含む、定義したアミノアルキル基を意味する。例えば、アミノ($C_1 - C_3$)アルキル基は、1～3個の炭素原子を含む、前記部分で定義したアミノアルキル基である。

【0059】

「アルキルアミノアルキル」という用語は、単独の場合も、又は組み合わせられて使用されている場合も、アミノ基の1個の水素原子が前記部分で定義した通りのアルキル基で置き換えられた、前記部分で定義したアミノアルキル基を意味する。「($C_{x'} - C_{y'}$)アルキルアミノ($C_x - C_y$)アルキル」(x' 、 x 、 y' 及び y はそれぞれ整数である。)という用語は、 $x' \sim y'$ 個及び $x \sim y$ 個の炭素原子を有する、定義したアルキルアミノアルキル基を意味する。例えば、($C_1 - C_4$)アルキルアミノ($C_1 - C_4$)アルキル基は、2個のアルキル基が互いに独立に1～4個の炭素原子を含む、前記部分で定義したアルキルアミノアルキル基である。

10

【0060】

「ジアルキルアミノアルキル」という用語は、単独の場合も、又は組み合わせられて使用されている場合も、アミノ基の2個の水素原子が独立に前記部分で定義した通りのアルキル基で置き換えられた、前記部分で定義したアミノアルキル基を意味する。「ジ($C_{x'} - C_{y'}$)アルキルアミノ($C_x - C_y$)アルキル」(x' 、 x 、 y' 及び y はそれぞれ整数である。)という用語は、2個の($C_{x'} - C_{y'}$)アルキル基が同一であっても異なってもよい、 $x' \sim y'$ 個及び $x \sim y$ 個の炭素原子を有する、定義したジアルキルアミノアルキル基を意味する。例えば、ジ($C_1 - C_4$)アルキルアミノ($C_1 - C_4$)アルキル基は、3個のアルキル基が互いに独立に1～4個の炭素原子を含む、前記部分で定義したジアルキルアミノアルキル基である。

20

【0061】

「アルコキシ」という用語は、単独の場合も、又は組み合わせられて使用されている場合も、1～4個の炭素原子を含む、直鎖又は分岐鎖アルコキシ基を意味する。「($C_x - C_y$)アルコキシ」(x 及び y はそれぞれ整数である。)という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を含む、前記部分で定義したアルコキシ基を意味する。例えば、($C_1 - C_3$)アルコキシ基は、1～3個の炭素原子を含む。

30

【0062】

「ヒドロキシアルコキシ」という用語は、単独の場合も、又は組み合わせられて使用されている場合も、2～4個の炭素原子を含み、炭素原子のうち1個がヒドロキシ基を担持する、直鎖又は分岐鎖アルコキシ基を意味する。「ヒドロキシ($C_x - C_y$)アルコキシ」(x 及び y はそれぞれ整数である。)という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を含む、前記部分で定義したヒドロキシアルコキシ基を意味する。例えば、ヒドロキシ($C_2 - C_4$)アルコキシ基は、2～4個の炭素原子を含む。

【0063】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を、好ましくはフッ素又は塩素を、そして最も好ましくはフッ素を意味する。

40

【0064】

「キノロン耐性」という用語は、本明細書において用いられる場合、シプロフロキサシンによる最小阻害濃度が16mg/L又はそれより高い菌株を意味する(当該最小阻害濃度は、「Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically」、Approved standard、第7版、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M7-A7、Wayne、PA、USA (200

50

6) に記載の標準法により測定される。) 。

【0065】

「カルバペネム耐性」という用語は、本明細書において用いられる場合、イミペネムによる最小阻害濃度が 16 mg/L 又はそれより高い菌株を意味する (当該最小阻害濃度は、「Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically」、Approved standard、第7版、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M7-A7、Wayne、PA、USA (2006) に記載の標準法により測定される。) 。

10

【0066】

「多剤耐性」という用語は、本明細書において用いられる場合、3つの異なる抗生物質カテゴリーから選択される少なくとも3種の抗生物質化合物に対して、それぞれの臨床的ブレイクポイントを超える最小阻害濃度 (MIC) を示す菌株を意味し、当該3種の異なる抗生物質カテゴリーは、ペニシリン、ペニシリンとベータラクタマーゼ阻害剤の組み合わせ、セファロスポリン、カルバペネム、モノバクタム、フルオロキノロン、アミノグリコシド、ホスホン酸、テトラサイクリン及びポリミキシンから選択される。臨床的ブレイクポイントは、臨床・検査標準協会 (ウェイン、PA、アメリカ合衆国) 発行の入手可能な最新のリストに基づいて定義される。したがって、臨床的ブレイクポイントとはMICの値であり、その値により、ある時間において、対応する抗生物質又は抗生物質の組み合わせによる処理に対して細菌が感受性あるいは耐性のいずれを示すかが判断される。

20

【0067】

式Iの化合物に対する前記又は下記のいかなる言及も、適宜かつ好都合に、そのような式Iの化合物の塩、特に薬学的に許容される塩にも言及しているものと解される。

【0068】

「薬学的に許容される塩」という用語は、対象化合物の所望の生物活性を保持し、かつ最小の望ましくない毒性作用を示す塩を意味する。そのような塩としては、対象化合物中の塩基性基及び／又は酸性基の存在に応じた、無機又は有機の酸及び／又は塩基付加塩が挙げられる。参考としては、例えば、「Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.」、P. Heinrich Stahl、Camille G. Wermuth (Eds.)、Wiley-VCH (2008) ; 及び「Pharmaceutical Salts and Co-crystals」、Johan Wouters and Luc Quere (Eds.)、RSC Publishing (2012) を参照されたい。

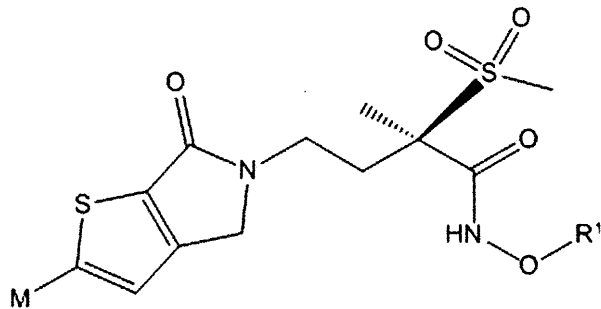
30

【0069】

本明細書において、Xが硫黄を表す式Iの化合物は、下記の式を有し：

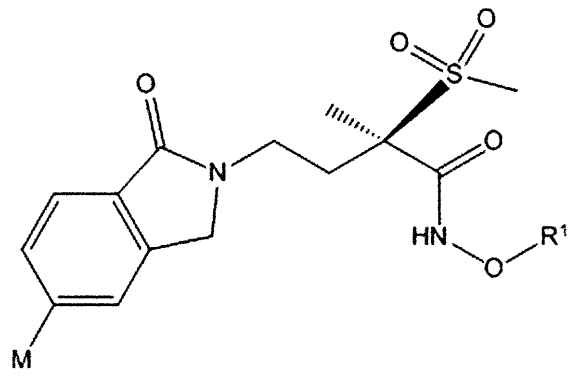
【0070】

【化 2 0】



10

×がCH=CHを表す式 I の化合物は、下記の式を有するものとする：



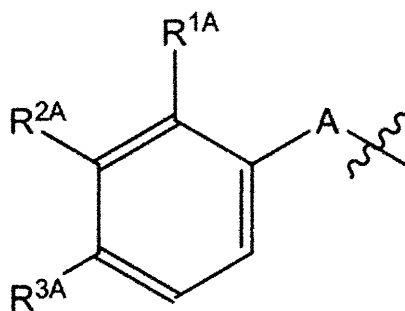
20

【0071】

本明細書において、波線によって中断された結合は、記載されたラジカル、分子の残りの部分への結合点を示す。例えば、下記の基

【0072】

【化 2 1】



30

【0073】

(式中、Aは結合であり、 R^{1A} 及び R^{2A} はいずれもHを表し、 R^{3A} は1, 2-ジヒドロキシエチルを表す。)は、4-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-フェニル基である。

40

【0074】

さらに、本明細書で使用される「室温」という用語は、25℃の温度を意味する。

【0075】

温度に関して使用されていない場合には、数値「X」の前に付される「約」という用語は、本出願において、 $X-10\%X$ から $X+10\%X$ の間、好ましくは $X-5\%X$ から $X+5\%X$ の間を表す。温度の特定の場合には、温度「Y」の前に付される「約」の用語は、本出願において、 $Y-10^{\circ}\text{C}$ から $Y+10^{\circ}\text{C}$ の間、好ましくは $Y-5^{\circ}\text{C}$ から $Y+5^{\circ}\text{C}$ の間を表す。

【0076】

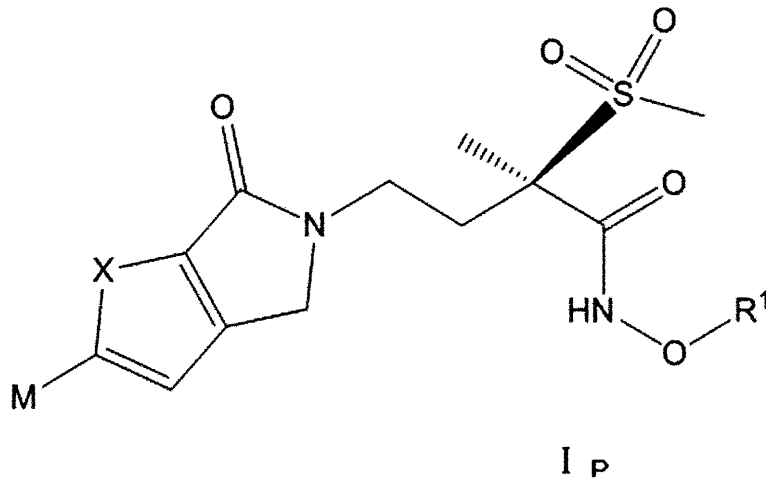
2) 本発明は特に、式 I_p の化合物でもある、態様 1) に従う式 I の化合物、及び式

50

I_P の化合物の塩（特に、薬学的に許容される塩）に関する。

【0077】

【化22】



10

【0078】

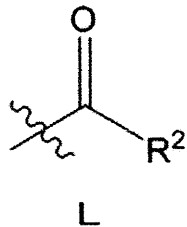
式中、

Xは、硫黄又はCH=CHを表し；

R¹は、H、PO₃H₂、SO₃H、ホスホノオキシメチル又は下記の基Lを表し；

【0079】

【化23】



30

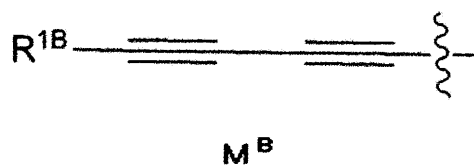
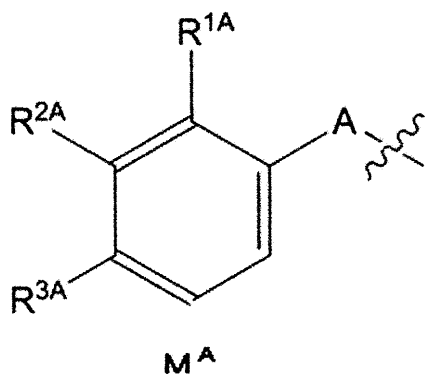
【0080】

（式中、R²は、（C₁－C₄）アルキルアミノ（C₁－C₄）アルキル、ジ（C₁－C₄）アルキルアミノ（C₁－C₄）アルキル、ホスホノオキシ（C₁－C₄）アルキル、ホスホノオキシメトキシ、2－（ホスホノオキシ－（C₁－C₄）アルキル）－フェニル、〔2－（ホスホノオキシ－（C₁－C₄）アルキル）－フェニル〕－（C₁－C₄）アルキル又は（2－（ホスホノオキシ）－フェニル）－（C₁－C₄）アルキル（特に2－（2－（ホスホノオキシ）－フェニル）－エチル）を表す。）；

Mは、下記の基M^A及びM^Bの1つである；

【0081】

【化 2 4】



10

【0082】

(式中、Aは、結合又は $C \equiv C$ を表し；

R^{1A} は、H又はハロゲン（ハロゲンの場合は、特にフッ素）を表し；

R^{2A} は、H又はハロゲンを表し；

R^{3A} は、($C_1 - C_3$)アルコキシ（特にメトキシ）、ヒドロキシ($C_2 - C_4$)アルコキシ、ヒドロキシ($C_1 - C_4$)アルキル（特に1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル）、1, 2-ジヒドロキシエチル、(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル、3-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-イル、3-フルオロ-1-メチル-アゼチジン-3-イル、(4-ヒドロキシ-3, 3-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル、(3-ヒドロシアゼチジン-1-イル)メチル、3-(ω -ヒドロキシ($C_2 - C_4$)アルキル)-アゼチジン-1-イル又は(4-ヒドロシピペリジン-1-イル)メチルを表し；

20

R^{1B} は、アミノ($C_1 - C_3$)アルキル、1-アミノシクロプロパン-1-イル、トランス-2-(2-ジメチルアミノアセトキシメチル)-シクロプロパン-1-イル、1-(2-ジメチルアミノアセトキシメチル)-シクロプロパン-1-イル、1-(3-ヒドロシアゼチジン)-1-カルボニルオキシメチル、1-ヒドロキシメチル-シクロプロパン-1-イル、トランス-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパン-1-イル、1-フルオロ-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパン-1-イル、2-フルオロ-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパン-1-イル、1-{[(2-(ホスホノオキシ($C_1 - C_4$)アルキル)-フェニル)-($C_1 - C_4$)アルキル]カルボニルオキシメチル}シクロプロパン-1-イル、1-{[2-(ホスホノオキシ($C_1 - C_4$)アルキル)-フェニル]カルボニルオキシメチル}シクロプロパン-1-イル、1-{[(2-ホスホノオキシフェニル)-($C_1 - C_4$)アルキル]カルボニルオキシメチル}シクロプロパン-1-イル、トランス-2-{[(2-(ホスホノオキシ($C_1 - C_4$)アルキル)-フェニル)-($C_1 - C_4$)アルキル]カルボニルオキシメチル}シクロプロパン-1-イル、トランス-2-{[2-(ホスホノオキシ($C_1 - C_4$)アルキル)-フェニル]カルボニルオキシメチル}シクロプロパン-1-イル、トランス-2-{[(2-ホスホノオキシフェニル)-($C_1 - C_4$)アルキル]カルボニルオキシメチル}シクロプロパン-1-イル、2-フルオロ-2-{[(2-(ホスホノオキシ($C_1 - C_4$)アルキル)-フェニル)-($C_1 - C_4$)アルキル]カルボニルオキシメチル}シクロプロパン-1-イル、2-フルオロ-2-{[2-(ホスホノオキシ($C_1 - C_4$)アルキル)-フェニル]カルボニルオキシメチル}シクロプロパン-1-イル、2-フルオロ-2-{[(2-ホスホノオキシフェニル)-($C_1 - C_4$)アルキル]カルボニルオキシメチル}シクロプロパン-1-イル、2-フルオロ-2-(ホスホノオキシメチル)-シクロプロパン-1-イル、1-メチル-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパン-1-イル、2-ヒドロキシメチル-2-メチルシクロプロパン-1-イル、1-(2-ヒドロシアセチル)-アゼチジン-3-イル、トランス-(cis-3, 4-ジヒドロキシ)-シクロペンタ-1-イル、2-(1

30

40

50

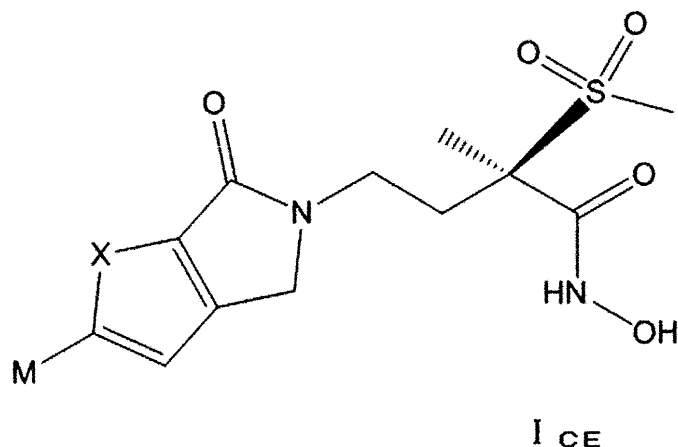
, 2-ジヒドロキシエチル) シクロプロパー-1-イル、1-(ジメチルアミノ) シクロプロパー-1-イル、2-(モルフォリノメチル) シクロプロパー-1-イル、N-(C₁-C₄) アルキル-アゼチジン-3-イル (特にN-メチルアゼチジン-3-イル)、N-(C₃-C₆) シクロアルキル-アゼチジン-3-イル、3-フルオロ-1-メチル-アゼチジン-3-イル、1-(メチルアミノ) シクロプロパー-1-イル、N-(ω-ヒドロキシ(C₂-C₄) アルキル)-アゼチジン-3-イル (特にN-(2-ヒドロキシエチル) アゼチジン-3-イル)、4-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル又は1-(オキセタン-3-イル)-アゼチジン-3-イルを表す。) 。

【0083】

3) 本発明は特に、式 I_{CE} の化合物でもある、態様1) に従う式 I の化合物、及び式 I_{CE} の化合物の塩 (特に、薬学的に許容される塩) に関する。

【0084】

【化25】



【0085】

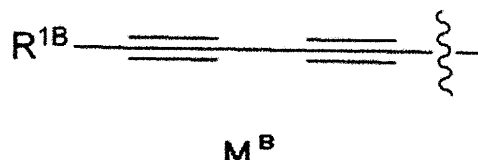
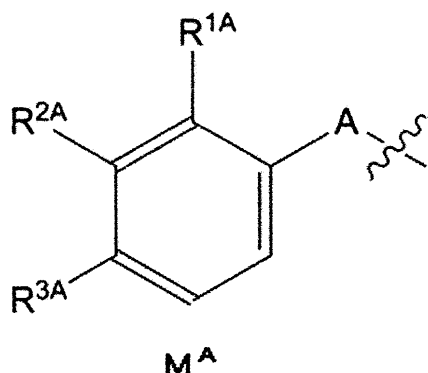
式中、

Xは、硫黄又はCH=CHを表し；

Mは、下記の基M^A及びM^Bの1つである；

【0086】

【化26】



【0087】

(式中、Aは、結合又はC≡Cを表し；

R^{1A}は、H又はハロゲン (ハロゲンの場合は、特にフッ素) を表し；

R^{2A}はHを表し；

R^{3A}は、H、(C₁-C₃) アルコキシ (特にメトキシ)、ヒドロキシ (C₁-C₄) アルキル (特に1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)、(3-フルオロアゼチジン-1-イル) メチル、1-(オキセタン-3-イル) アゼチジン-3-イル又は1

ー（オキセタンー３－イルメチル）アゼチジンー３－イルを表し；

R^{1B}は、１－アミノシクロプロパー１－イル、トランスー２－（２－ジメチルアミノアセトキシメチル）シクロプロパー１－イル、１－（３－ヒドロキシアゼチジン）ー１－カルボニルオキシメチル、１－ヒドロキシメチルシクロプロパー１－イル、トランスー２－ヒドロキシメチルシクロプロパー１－イル、２－フルオロー２－ヒドロキシメチルシクロプロパー１－イル、２－フルオロー２－（ホスホノオキシメチル）シクロプロパー１－イル、トランスー（cisー３，４－ジヒドロキシ）シクロペンター１－イル、２－（１，２－ジヒドロキシエチル）シクロプロパー１－イル、２－（（３－フルオロアゼチジンー１－イル）メチル）シクロプロピル、Nー（C₁ーC₄）アルキルアゼチジンー３－イル（特にNーメチルアゼチジンー３－イル）、１－（メチルアミノ）シクロプロパー１－イル、Nー（ωーヒドロキシ（C₂ーC₄）アルキル）アゼチジンー３－イル（特にNー（２－ヒドロキシエチル）アゼチジンー３－イル）、２－（ヒドロキシメチル）ー１－メチルアゼチジンー３－イル、Nー（２－ヒドロキシー２－メチルプロピル）アゼチジンー３－イル、Nー（ωーハロ（C₂ーC₄）アルキル）アゼチジンー３－イル、１－（３－ヒドロキシプロピルオキシカルボニル）アゼチジンー３－イル、２－（フルオロメチル）ー１－メチルアゼチジンー３－イル、Nー（３－ヒドロキシシクロブチル）アゼチジンー３－イル、Nー（オキセタンー３－イルメチル）アゼチジンー３－イル、Nー（３－ヒドロキシオキセタンー３－イルメチル）アゼチジンー３－イル、Nー（テトラヒドロフランー３－イル）アゼチジンー３－イル、Nー（テトラヒドロー２Hーピランー４－イル）アゼチジンー３－イル、トランスー２－ヒドロキシメチルー１－メチルアゼチジンー４－イル、（５－ヒドロキシメチル）ー１－メチルピロリジンー３－イル又は１－（オキセタンー３－イル）アゼチジンー３－イルを表す。）。

10

20

【００８８】

４） 本発明の別の態様は、Xが硫黄を表す、態様１）～３）の１つに従う式Ⅰの化合物に関する。

【００８９】

５） 本発明の別の態様は、XがCH＝CHを表す、態様１）～３）の１つに従う式Ⅰの化合物に関する。

【００９０】

６） 本発明の別の態様は、R¹がHを表す、態様１）、２）、４）及び５）のいずれか１つに従う式Ⅰの化合物に関する。

30

【００９１】

７） 本発明の別の態様は、Mが基M^Aを表す、態様１）～６）のいずれか１つに従う式Ⅰの化合物に関する。

【００９２】

８） 本発明の別の態様は、Aが結合を表す、態様７）に従う式Ⅰの化合物に関する。

【００９３】

９） 本発明の別の態様は、AがC≡Cを表す、態様７）に従う式Ⅰの化合物に関する。

【００９４】

１０） 本発明の別の態様は、R^{1A}がHを表す、態様７）～９）のいずれか１つに従う式Ⅰの化合物に関する。

40

【００９５】

１１） 本発明の別の態様は、R^{1A}がハロゲンを表す、態様７）～９）のいずれか１つに従う式Ⅰの化合物に関する。

【００９６】

１２） 本発明の別の態様は、R^{1A}がフッ素を表す、態様１１）に従う式Ⅰの化合物に関する。

【００９７】

１３） 本発明の別の態様は、R^{2A}がHを表す、態様７）～１２）のいずれか１つに

50

従う式 I の化合物に関する。

【0098】

14) 本発明の別の態様は、 R^3A が、 $(C_1 - C_3)$ アルコキシ（特にメトキシ）、1-（オキセタン-3-イル）アゼチジン-3-イル、1-（オキセタン-3-イルメチル）アゼチジン-3-イル又は（3-フルオロアゼチジン-1-イル）メチルを表す（特に、 R^3A が、 $(C_1 - C_3)$ アルコキシ（とりわけメトキシ）又は（3-フルオロアゼチジン-1-イル）メチルを表す）、態様7）～13）のいずれか1つに従う式 I の化合物に関する。

【0099】

15) 本発明の別の態様は、 R^3A がヒドロキシ（ $C_1 - C_4$ ）アルキル（特に1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル）を表す、態様7）～13）のいずれか1つに従う式 I の化合物に関する。

【0100】

16) 本発明の別の態様は、Mが基 M^B を表す、態様1）～6）のいずれか1つに従う式 I の化合物に関する。

【0101】

17) 本発明の別の態様は、 R^1B が、1-アミノ-シクロプロパー-1-イル、トランス-2-（2-ジメチルアミノアセトキシメチル）-シクロプロパー-1-イル、cis-2-フルオロ-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパー-1-イル、cis-2-フルオロ-2-（ホスホノオキシメチル）-シクロプロパー-1-イル、1-ヒドロキシメチル-シクロプロパー-1-イル、トランス-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパー-1-イル又はN-（ $C_1 - C_4$ ）アルキル-アゼチジン-3-イル（特にN-メチルアゼチジン-3-イル）を表す、態様16）に従う式 I の化合物に関する。

【0102】

18) 本発明の別の態様は、 R^1B が、トランス-（cis-3, 4-ジヒドロキシ）-シクロペンタ-1-イル、1-（3-ヒドロキシアゼチジン）-1-カルボニルオキシメチル、N-（ ω -ヒドロキシ（ $C_2 - C_4$ ）アルキル）-アゼチジン-3-イル（特にN-（2-ヒドロキシエチル）アゼチジン-3-イル）又は1-（メチルアミノ）シクロプロパー-1-イルを表す、態様16）に従う式 I の化合物に関する。

【0103】

19) 本発明のなお別の態様は、 R^1B が、2-（ヒドロキシメチル）-1-メチルアゼチジン-3-イル、N-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）アゼチジン-3-イル、N-（ ω -ハロ（ $C_2 - C_4$ ）アルキル）-アゼチジン-3-イル、1-（3-ヒドロキシプロピルオキシカルボニル）-アゼチジン-3-イル、N-（3-ヒドロキシシクロブチル）アゼチジン-3-イル又はN-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アゼチジン-3-イルを表す、態様16）に従う式 I の化合物に関する。

【0104】

20) 好ましくは、態様19）に従う式 I の化合物は、 R^1B が、N-（ ω -ハロ（ $C_2 - C_4$ ）アルキル）-アゼチジン-3-イル、N-（3-ヒドロキシシクロブチル）アゼチジン-3-イル又はN-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アゼチジン-3-イルを表す（特に、 R^1B が、N-（2-フルオロエチル）-アゼチジン-3-イル、N-（3-ヒドロキシシクロブチル）アゼチジン-3-イル又はN-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アゼチジン-3-イルを表す）ような化合物である。

【0105】

21) 本発明の別の態様は：

Xが、硫黄又は $CH=CH$ を表し；

R^1 がHを表し；

Mが、 M^A 又は M^B を表す（式中、Aは結合又は $C \equiv C$ を表し、

R^1A は、H又はハロゲン（ハロゲンの場合は、特にフッ素）を表し、

R^2A はHを表し、

10

20

30

40

50

$R^3 A$ は、($C_1 - C_3$) アルコキシ (特にメトキシ)、(3-フルオロアゼチジン-1-イル) メチル又はヒドロキシ ($C_1 - C_4$) アルキル (特に1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル) を表し;

$R^1 B$ は、1-アミノ-シクロプロパン-1-イル、トランス-(cis-3, 4-ジヒドロキシ)-シクロペンタン-1-イル、トランス-2-(2-ジメチルアミノアセトキシメチル)-シクロプロパン-1-イル、cis-2-フルオロ-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパン-1-イル、cis-2-フルオロ-2-(ホスホノオキシメチル)-シクロプロパン-1-イル、1-(3-ヒドロキシアゼチジン)-1-カルボニルオキシメチル、N-(ω -ヒドロキシ ($C_2 - C_4$) アルキル)-アゼチジン-3-イル (特にN-(2-ヒドロキシエチル) アゼチジン-3-イル)、1-ヒドロキシメチル-シクロプロパン-1-イル、トランス-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパン-1-イル、1-(メチルアミノ) シクロプロパン-1-イル、N-($C_1 - C_4$) アルキル-アゼチジン-3-イル (特にN-メチルアゼチジン-3-イル) 又は1-(オキセタン-3-イル)-アゼチジン-3-イルを表す。);

態様1) 又は2) に従う式 I の化合物に関する。

【0106】

22) 本発明のさらなる態様は:

Xが $CH=CH$ を表し;

R^1 がHを表し;

Mが基 M^B を表す (式中、 $R^1 B$ は、1-アミノ-シクロプロパン-1-イル又は1-ヒドロキシメチル-シクロプロパン-1-イルを表す。);

態様1) 又は2) に従う式 I の化合物に関する。

【0107】

23) 本発明の別の態様は:

Xが硫黄を表し;

R^1 がHを表し;

Mが基 M^A 又は M^B を表す (式中、Aは結合又は $C \equiv C$ を表し、

$R^1 A$ はH又はフッ素を表し、

$R^2 A$ はHを表し、

$R^3 A$ は、($C_1 - C_3$) アルコキシ (特にメトキシ) 又は(3-フルオロアゼチジン-1-イル) メチルを表し、

$R^1 B$ は、1-アミノ-シクロプロパン-1-イル、トランス-2-(2-ジメチルアミノアセトキシメチル)-シクロプロパン-1-イル、トランス-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパン-1-イル、2-フルオロ-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパン-1-イル、2-フルオロ-2-(ホスホノオキシメチル)-シクロプロパン-1-イル、2-(1, 2-ジヒドロキシエチル) シクロプロパン-1-イル、N-($C_1 - C_4$) アルキル-アゼチジン-3-イル (特にN-メチルアゼチジン-3-イル)、N-(ω -ハロ ($C_2 - C_4$) アルキル)-アゼチジン-3-イル、2-(フルオロメチル)-1-メチルアゼチジン-3-イル、N-(3-ヒドロキシシクロブチル) アゼチジン-3-イル、N-(テトラヒドロフラン-3-イル) アゼチジン-3-イル又はN-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アゼチジン-3-イルを表す。);

態様1) 又は2) に従う式 I の化合物に関する。

【0108】

24) 本発明の副態様の1つは:

Xが硫黄を表し;

R^1 がHを表し;

Mが基 M^A を表す (式中、Aは結合又は $C \equiv C$ を表し、

$R^1 A$ はH又はフッ素を表し、

$R^2 A$ はHを表し、

$R^3 A$ は、($C_1 - C_3$) アルコキシ (特にメトキシ) 又は(3-フルオロアゼチジン-

10

20

30

40

50

1-イル)メチルを表す。) ;
 態様23)に従う式Iの化合物に関する。

【0109】

25) 本発明の別の副態様は:

Xが硫黄を表し;

R¹がHを表し;

Mが基M^Bを表す(式中、R^{1B}は、1-アミノシクロプロパー1-イル、トランス-2-(2-ジメチルアミノアセトキシメチル)-シクロプロパー1-イル、トランス-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパー1-イル、2-フルオロ-2-ヒドロキシメチル-シクロプロパー1-イル、2-フルオロ-2-(ホスホノオキシメチル)-シクロプロパー1-イル、2-(1,2-ジヒドロキシエチル)シクロプロパー1-イル、N-(C₁-C₄)アルキル-アゼチジン-3-イル(特にN-メチルアゼチジン-3-イル)、N-(ω-ハロ(C₂-C₄)アルキル)-アゼチジン-3-イル、2-(フルオロメチル)-1-メチルアゼチジン-3-イル、N-(3-ヒドロキシシクロブチル)アゼチジン-3-イル、N-(テトラヒドロフラン-3-イル)アゼチジン-3-イル又はN-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アゼチジン-3-イルを表す。);

態様23)に従う式Iの化合物に関する。

【0110】

26) 本発明の別の態様は、同位体標識された、特に²H(デューテリウム)標識された式Iの化合物である、態様1)~25)の1つに定義する式Iの化合物に関し、当該同位体標識された化合物は、1又は2以上の原子が、同じ原子番号を有するが、自然において通常見出される原子量と異なる原子量を有する原子によってそれぞれ置き換えられていることを除いては、態様1)~25)の1つに定義する式Iの化合物と同一である。従って、同位体標識された、特に²H(デューテリウム)標識された式Iの化合物、及びその塩(特に、薬学的に許容される塩)は、本発明の範囲に含まれる。水素をより重い同位体²H(デューテリウム)に置換することにより代謝安定性が増大するため、例えば、in vivoでの半減期が長くなり、必要用量を減らすことができ、又は安全性プロファイルが改善される。本発明の変形例の1つにおいては、式Iの化合物は、同位体標識されていないか、又は、それらは、1若しくは2以上のデューテリウム原子によってのみ標識されている。同位体標識された式Iの化合物は、適切な試薬又は出発物質の適宜な同位体種を用いることを除いては、下記の方法と同様に製造してもよい。

【0111】

27) 本発明の別の態様は、下記からなる群より選択される、態様1)又は2)に従う式Iの化合物及びそのような化合物の塩(特に、薬学的に許容される塩)に関する:

(2R)-N-ヒドロキシ-4-(2-((4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)エチニル)-6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド;及び

(2R)-N-ヒドロキシ-4-(2-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)ブタ-1,3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド。

【0112】

28) 本発明の別の態様は、下記からなる群より選択される、態様1)又は2)に従う式Iの化合物及びそのような化合物の塩(特に、薬学的に許容される塩)に関する:

(2R)-N-ヒドロキシ-4-(2-(((1R,2R)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)ブタ-1,3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド;

(2R)-4-(2-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-6-オキソ-4,6-

ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピロール-5-イル)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド;

(2R)-4-(2-((1-アミノシクロプロピル)ブタ-1, 3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピロール-5-イル)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド;

(2R)-4-(2-(((1R, 2R)-2-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)ブタ-1, 3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピロール-5-イル)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド;

(2R)-N-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2-((1-(メチルアミノ)シクロプロピル)ブタ-1, 3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピロール-5-イル)-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド;

(3R)-5-(5-(4-(ヒドロキシアミノ)-3-メチル-3-(メチルスルフォニル)-4-オキソブチル)-6-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピロール-2-イル)ペンタ-2, 4-ジイン-1-イル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート;

(2R)-N-ヒドロキシ-2-メチル-4-(5-((1-(メチルアミノ)シクロプロピル)ブタ-1, 3-ジイン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド;

(2R)-N-ヒドロキシ-2-メチル-4-(5-((1-メチルアゼチジン-3-イル)ブタ-1, 3-ジイン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド;

(3R)-5-(2-(4-(ヒドロキシアミノ)-3-メチル-3-(メチルスルフォニル)-4-オキソブチル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)ペンタ-2, 4-ジイン-1-イル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート;

(2R)-4-(5-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド;

(2R)-N-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2-((1-メチルアゼチジン-3-イル)ブタ-1, 3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピロール-5-イル)-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド;

(2R)-N-ヒドロキシ-4-(5-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)ブタ-1, 3-ジイン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド;

(2R)-4-(5-((1-アミノシクロプロピル)ブタ-1, 3-ジイン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド;

(2R)-4-(2-((4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)エチニル)-6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピロール-5-イル)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド;

(2R)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)-4-(2-((1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-イル)ブタ-1, 3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピロール-5-イル)ブタンアミド;

リン酸二水素 ((1R, 2R)-1-フルオロ-2-(((5-((3R)-4-(ヒドロキシアミノ)-3-メチル-3-(メチルスルフォニル)-4-オキソブチル)-6-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピロール-2-イル)ブタ-1, 3-ジイン-1-イル)シクロプロピル)メチル(((1R, 2R)-1-fluoro-2-((5-((3R)-4-(hydroxyamino)-3-methyl-

10

20

30

40

50

3-(methylsulfonyl)-4-oxobutyl)-6-oxo-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-2-yl)buta-1,3-dien-1-yl)cyclopropyl)methyl dihydrogen phosphate);

(2R)-N-ヒドロキシ-4-(2-((1-(2-ヒドロキシエチル)アゼチジン-3-イル)ブタ-1,3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド;

(2R)-4-(5-(((1R,2R)-2-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)ブタ-1,3-ジイン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド;

10

(2R)-N-ヒドロキシ-4-(2-(((1S,2S)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)ブタ-1,3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド;

((1S,2S)-2-((5-((3R)-4-(ヒドロシアマミノ)-3-メチル-3-(メチルスルフォニル)-4-オキソブチル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピロール-2-イル)ブタ-1,3-ジイン-1-イル)シクロプロピル)メチルジメチルグリシネート;及び

(2R)-4-(2-(((1S,3R,4S)-3,4-ジヒドロキシシクロペンチル)ブタ-1,3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド。

20

【0113】

29) 本発明のなお別の態様は、下記からなる群より選択される、態様1)に従う式Iの化合物及びそのような化合物の塩(特に、薬学的に許容される塩)に関する:

(2R)-4-(2-(((1S,2S)-2-((2R)-1,2-ジヒドロキシエチル)シクロプロピル)ブタ-1,3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド;

30

(2R)-4-(2-((1-(2-フルオロエチル)アゼチジン-3-イル)ブタ-1,3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド;

(R)-N-ヒドロキシ-4-(2-((1-イソプロピルアゼチジン-3-イル)ブタ-1,3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド;

(2R)-N-ヒドロキシ-4-(2-((1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アゼチジン-3-イル)ブタ-1,3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド;

40

(2R)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)-4-(2-((4-(1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-イル)フェニル)エチニル)-6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)ブタンアミド;

(2R)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)-4-(6-オキソ-2-((1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アゼチジン-3-イル)ブタ-1,3-ジイン-1-イル)-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)ブタンアミド;

(2R)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)-4-(2-((

50

1- (オキセタン-3-イルメチル) アゼチジン-3-イル) ブター-1, 3-ジイン-1-イル) -6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピロール-5-イル) ブタンアミド;

(2R) -N-ヒドロキシ-2-メチル-2- (メチルスルフォニル) -4- (2- (4- (1- (オキセタン-3-イル) アゼチジン-3-イル) フェニル) エチニル) -6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピロール-5-イル) ブタンアミド;

(2R) -4- (2- ((1S, 2S) -2- (3-フルオロアゼチジン-1-イル) メチル) シクロプロピル) ブター-1, 3-ジイン-1-イル) -6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピロール-5-イル) -N-ヒドロキシ-2-メチル-2- (メチルスルフォニル) ブタンアミド;

(2R) -N-ヒドロキシ-4- (2- (1- (1s, 3s) -3-ヒドロキシシクロブチル) アゼチジン-3-イル) ブター-1, 3-ジイン-1-イル) -6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピロール-5-イル) -2-メチル-2- (メチルスルフォニル) ブタンアミド;

(2R) -N-ヒドロキシ-4- (2- (1- (1r, 3r) -3-ヒドロキシシクロブチル) アゼチジン-3-イル) ブター-1, 3-ジイン-1-イル) -6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピロール-5-イル) -2-メチル-2- (メチルスルフォニル) ブタンアミド;

(2R) -N-ヒドロキシ-4- (5- (4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル) エチニル) -1-オキソイソインドリン-2-イル) -2-メチル-2- (メチルスルフォニル) ブタンアミド;

3-ヒドロキシプロピル (2R) -3- (5- (4- (ヒドロキシアミノ) -3-メチル-3- (メチルスルフォニル) -4-オキソブチル) -6-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ [2, 3-c] ピロール-2-イル) ブター-1, 3-ジイン-1-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート;

(2R) -N-ヒドロキシ-4- (2- ((2R, 3R) -2- (ヒドロキシメチル) -1-メチルアゼチジン-3-イル) ブター-1, 3-ジイン-1-イル) -6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピロール-5-イル) -2-メチル-2- (メチルスルフォニル) ブタンアミド;

(2R) -N-ヒドロキシ-4- (2- ((3R, 5R) -5- (ヒドロキシメチル) -1-メチルピロリジン-3-イル) ブター-1, 3-ジイン-1-イル) -6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピロール-5-イル) -2-メチル-2- (メチルスルフォニル) ブタンアミド;

(2R) -N-ヒドロキシ-2-メチル-2- (メチルスルフォニル) -4- (6-オキソ-2- (1- (3R) -テトラヒドロフラン-3-イル) アゼチジン-3-イル) ブター-1, 3-ジイン-1-イル) -4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピロール-5-イル) ブタンアミド;

(2R) -N-ヒドロキシ-2-メチル-2- (メチルスルフォニル) -4- (6-オキソ-2- (1- (3S) -テトラヒドロフラン-3-イル) アゼチジン-3-イル) ブター-1, 3-ジイン-1-イル) -4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピロール-5-イル) ブタンアミド;

(2R) -N-ヒドロキシ-4- (2- (1- (3-ヒドロキシオキセタン-3-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) ブター-1, 3-ジイン-1-イル) -6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピロール-5-イル) -2-メチル-2- (メチルスルフォニル) ブタンアミド;

(2R) -N-ヒドロキシ-4- (2- ((2R, 4R) -4- (ヒドロキシメチル) -1-メチルアゼチジン-2-イル) ブター-1, 3-ジイン-1-イル) -6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピロール-5-イル) -2-メチル-2- (メチルスルフォニル) ブタンアミド;

10

20

30

40

50

(2R) - 4 - (2 - ((2S, 3S) - 2 - (フルオロメチル) - 1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) ブター - 1, 3 - ジイン - 1 - イル) - 6 - オキソ - 4, 6 - ジヒドロ - 5H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 5 - イル) - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルフォニル) ブタンアミド; 及び

(2R) - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - (メチルスルフォニル) - 4 - (6 - オキソ - 2 - (フェニルエチニル) - 4, 6 - ジヒドロ - 5H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 5 - イル) ブタンアミド。

【0114】

30) 本発明はさらに、態様27)に挙げた化合物、態様28)に挙げた化合物及び態様29)に挙げた化合物からなる群より選択される、式Iの化合物に(特に、態様27)に挙げた化合物及び態様28)に挙げた化合物からなる群より選択される、式Iの化合物に)関する。特に、本発明はまた、態様27)に挙げた化合物、態様28)に挙げた化合物及び態様29)に挙げた化合物からなる群より選択される式Iの化合物の群であって、さらに態様1)~25)の1つに該当する当該化合物の群、及びそのような化合物の塩(特に、薬学的に許容される塩)(特に、態様27)に挙げた化合物及び態様28)に挙げた化合物に挙げた化合物からなる群より選択される式Iの化合物であって、さらに態様4)~18)及び21)のいずれか1つと組み合わせた態様2)に該当する当該化合物)に關する。本発明はさらに、態様27)に挙げた化合物、態様28)に挙げた化合物及び態様29)に挙げた化合物からなる群より選択される、式Iのいずれかの個別の化合物、及びそのような個別の化合物の塩(特に、薬学的に許容される塩)に關する。

【0115】

本発明、すなわち、上記態様1)~30)の1つに従う式Iの化合物は、生物学的環境において(すなわち、ホスファターゼ、エステラーゼ、スルファターゼ又は水素ではない基であるR¹を除去することができ、必要に応じて、ヒドロキシプロドラッグ基が基B¹_B中に存在する場合、対応するヒドロキシ基に変換することができるその適宜な等価物のいずれかの存在下において)、特にグラム陰性生物に対して抗菌活性を示し、従って、哺乳類、特にヒトにおける細菌感染症の治療に好適である。当該化合物は、獣医学用途、例えば家畜及びペットにおける感染症の治療などにも用いうる。更に、本化合物は、無機及び有機素材、特にすべてのタイプの有機素材、例えばポリマー、滑沢剤、塗料、繊維、皮革、紙及び木材の保存のための物質を構成するものであってもよい。

【0116】

従って、本化合物は、発酵性又は非発酵性のグラム陰性菌により引き起こされる感染障害、とりわけ感受性及び多剤耐性グラム陰性菌により引き起こされるものの治療又は予防に使用することができる。そのようなグラム陰性菌の例としては、*Acinetobacter baumannii*又は*Acinetobacter haemolyticus*等の*Acinetobacter* spp.、*Actinobacillus actinomycetemcomitans*、*Achromobacter xylosoxidans*又は*Achromobacter faecalis*等の*Achromobacter* spp.、*Aeromonas hydrophila*等の*Aeromonas* spp.、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides theataioatamicron*、*Bacteroides distasonis*、*Bacteroides ovatus*又は*Bacteroides vulgatus*等の*Bacteroides* spp.、*Bartonella henselae*、*Bordetella pertussis*等の*Bordetella* spp.、*Borrelia burgdorferi*等の*Borrelia* spp.、*Brucella melitensis*等の*Brucella* spp.、*Burkholderia cepacia*、*Burkholderia pseudomallei*又は*Burkholderia mallei*等の*Burkholderia* spp.、*Campylobacter jejuni*、*Campylobacter fetus*又は*Campylobacter coli*等の*Campylobacter* spp.、*Ced*

Chlamydia pneumoniae, *Chlamydia trachomatis* 等の *Chlamydia* spp.、*Citrobacter diversus* (koseri) 又は *Citrobacter freundii* 等の *Citrobacter* spp.、*Coxiella burnetii*、*Edwardsiella tarda* 等の *Edwardsiella* spp.、*Ehrlichia chaffeensis*、*Eikenella corrodens*、*Enterobacter cloacae*、*Enterobacter aerogenes*、*Enterobacter agglomerans* 等の *Enterobacter* spp.、*Escherichia coli*、*Francisella tularensis*、*Fusobacterium* spp.、*Haemophilus influenzae* (ベーターラクタマーゼ陽性及び陰性) 又は *Haemophilus ducreyi* 等の *Haemophilus* spp.、*Helicobacter pylori*、*Kingella kingae*、*Klebsiella oxytoca*、*Klebsiella pneumoniae* (現在入手可能なセファロスポリン、セファマイシン、カルバペネム、ベーターラクタム及びベーターラクタム／ベーターラクタマーゼ阻害剤の組み合わせに対する耐性を付与する、基質拡張型ベーターラクタマーゼ (以下、「ESBL」)、カルバペネマーゼ (KPC)、セフォタキシマーゼ-Munich (cefotaximase-Munich) (CTX-M)、メタローベーターラクタマーゼ及び AmpC 型ベーターラクタマーゼをコードする細菌を含む。)、*Klebsiella rhinoscleromatis* 又は *Klebsiella ozaenae* 等の *Klebsiella* spp.、*Legionella pneumophila*、*Mannheimia haemolyticus*、*Moraxella catarrhalis* (ベーターラクタマーゼ陽性及び陰性)、*Morganella morganii*、*Neisseria gonorrhoeae* 又は *Neisseria meningitidis* 等の *Neisseria* spp.、*Pasteurella multocida* 等の *Pasteurella* spp.、*Plesiomonas shigelloides*、*Porphyromonas asaccharolytica* 等の *Porphyromonas* spp.、*Prevotella corporis*、*Prevotella intermedia* 又は *Prevotella endodontalis* 等の *Prevotella* spp.、*Proteus mirabilis*、*Proteus vulgaris*、*Proteus penneri* 又は *Proteus mxyofaciens* 等の *Proteus* spp.、*Porphyromonas asaccharolytica*、*Plesiomonas shigelloides*、*Providencia stuartii*、*Providencia rettgeri* 又は *Providencia alcalifaciens* 等の *Providencia* spp.、*Pseudomonas aeruginosa* (セフトジウム、セフピロム及びセフェピム耐性 *P. aeruginosa*、カルバペネム耐性 *P. aeruginosa* 又はキノロン耐性 *P. aeruginosa* を含む。) 又は *Pseudomonas fluorescens* 等の *Pseudomonas* spp.、*Rickettsia prowazekii*、*Salmonella typhi* 又は *Salmonella paratyphi* 等の *Salmonella* spp.、*Serratia marcescens*、*Shigella flexneri*、*Shigella boydii*、*Shigella sonnei* 又は *Shigella dysenteriae* 等の *Shigella* spp.、*Streptobacillus moniliformis*、*Stenotrophomonas maltophilia*、*Treponema* spp.、*Vibrio cholerae*、*Vibrio parahemolyticus*、*Vibrio vulnificus*、*Vibrio alginolyticus* 等の *Vibrio* spp.、*Yersinia enterocolitica*、*Yersinia pestis* 又は *Yersinia pseudotuberculosis* 等の *Yersinia* spp. が挙げられる。

【0117】

従って、本発明に従う式 I の化合物は、発酵性又は非発酵性のグラム陰性菌により引き起こされる種々の感染症、特に、下記の感染症の治療に有用である：院内感染肺炎（*Legionella pneumophila*、*Haemophilus influenzae*又は*Chlamydia pneumoniae*による感染に関わるもの）；尿路感染症；全身感染症（菌血症及び敗血症）；皮膚軟組織感染（熱傷患者を含む。）；外科感染症；腹腔内感染症；肺感染症（嚢胞性線維症の患者における該疾患を含む。）；*Helicobacter pylori*（及び、それに伴う消化性潰瘍、胃発がん等の消化器系合併症の緩和）；内膜炎；糖尿病性足感染症；骨髓炎；*Haemophilus influenzae*又は*Moraxella catarrhalis*による感染に関連した中耳炎、副鼻腔炎、気管支炎、扁桃炎及び乳突炎；*Actinobacillus haemolyticus*による感染に関連した咽頭炎、リウマチ熱及び糸球体腎炎；*Chlamydia trachomatis*、*Haemophilus ducreyi*、*Treponema pallidum*、*Ureaplasma urealyticum*又は*Neisseria gonorrhoeae*による感染に関連した性感染症；*Borrelia recurrentis*による感染に関連した全身性熱性症候群；*Borrelia burgdorferi*による感染に関連したライム病；*Chlamydia trachomatis*、*Neisseria gonorrhoeae*又は*H. influenzae*による感染に関連した結膜炎、角膜炎、及び涙嚢炎；*Campylobacter jejuni*による感染に関連した胃腸炎；*Bordetella pertussis*による感染に関連した持続性の咳及び*Bacteroides spp.*による感染に関連したガス壊疽。本発明の方法に従って治療又は予防されうる他の細菌感染症及びそのような感染症に関連した障害としては、J. P. Sanfordら、「*The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*」26th Edition、（*Antimicrobial Therapy*、Inc.、1996）が参照される。

10

20

【0118】

上記した感染症及び病原体のリストは、単なる例として解釈されるものであり、限定を意図するものではない。

【0119】

従って、本発明に従う式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩は、医薬の製造のために使用してもよく、細菌感染症の予防又は治療、特に、グラム陰性菌、とりわけ多剤耐性グラム陰性菌による細菌感染症の予防又は治療に適する。

30

【0120】

従って、本発明に従う式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩は、特に医薬の製造のために使用してもよく、*Acinetobacter baumannii*、*Burkholderia spp.*（例えば、*Burkholderia cepacia*）、*Citrobacter spp.*、*Enterobacter aerogenes*、*Enterobacter cloacae*、*Escherichia coli*、*Klebsiella oxytoca*、*Klebsiella pneumoniae*、*Serratia marcescens*、*Stenotrophomonas maltophilia*及び*Pseudomonas aeruginosa*からなる群より選択されるグラム陰性菌により引き起こされる細菌感染症の予防又は治療（特に、*Acinetobacter baumannii*菌、*Escherichia coli*菌、*Klebsiella pneumoniae*菌又は*Pseudomonas aeruginosa*菌により引き起こされる細菌感染症の予防又は治療、とりわけキノロン耐性*Acinetobacter baumannii*菌又はキノロン耐性*Klebsiella pneumoniae*菌により引き起こされる細菌感染症の予防又は治療）に適する。

40

【0121】

本発明に従う式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩は、特に医薬の製造のために

50

使用してもよく、*Citrobacter* spp.、*Enterobacter aerogenes*、*Enterobacter cloacae*、*Escherichia coli*、*Klebsiella oxytoca*、*Klebsiella pneumoniae*、*Serratia marcescens*、*Stenotrophomonas maltophilia*及び*Pseudomonas aeruginosa*菌からなる群より選択されるグラム陰性菌により引き起こされる細菌感染症の（特に、*Klebsiella pneumoniae*及び*Pseudomonas aeruginosa*菌からなる群より選択されるグラム陰性菌により引き起こされる細菌感染症の、とりわけ*Pseudomonas aeruginosa*菌により引き起こされる細菌感染症の）予防又は治療に適する。

10

【0122】

本発明に従う式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩は、特に医薬の製造のために使用してもよく、尿路感染症、（菌血症及び敗血症等の）全身感染症、皮膚軟組織感染（熱傷患者を含む。）、外科感染症、腹腔内感染症及び肺感染症（嚢胞性線維症の患者における該疾患を含む。）から選択される細菌感染症の予防又は治療に適する。

【0123】

本発明に従う式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩は、特に医薬の製造のために使用してもよく、尿路感染症、腹腔内感染症及び肺感染症（嚢胞性線維症の患者における該疾患を含む。）から選択される細菌感染症の予防又は治療に適し、とりわけ尿路感染症及び腹腔内感染症から選択される細菌感染症の予防又は治療に適する。

20

【0124】

さらに、本発明に従う式 I の化合物は、抗菌特性を示し、また、他の抗菌剤のグラム陰性菌の外膜に対する透過性を改善する能力を有する。本化合物を別の抗菌剤と組み合わせて使用すると、用量が減ったり治療期間が短縮したりすることによって副作用が減少する、感染症からの回復が早くなり入院期間が減少する、コントロールされる病原体のスペクトルが広がる、抗生物質に対する耐性獲得の機会が減少する等、更なる利点が得られるかもしれない。本発明に従う式 I の化合物と組み合わせて使用するための抗菌剤は、（アンピシリン、ピペラシリン、ペニシリン G、アモキシシリン又はチカルシリン等の）ペニシリン抗生物質、（セフトリアクソン、セフトアジジム（*cefatazidime*）、セフェピム、セフォタキシム等の）セファロスポリン抗生物質、（イミペネム又はメロペネム等の）カルバペネム抗生物質、（アズトレオナム等の）モノバクタム抗生物質、（シプロフロキサシン、モキシフロキサシン又はレボフロキサシン等の）フルオロキノロン抗生物質、（エリスロマイシン又はアジスロマイシン等の）マクロライド抗生物質、（アミカシン、ゲンタマイシン又はトブラマイシン等の）アミノグリコシド抗生物質、（バンコマイシン又はテイコプラニン等の）グリコペプチド抗生物質、（テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン又はチゲサイクリン）等のテトラサイクリン抗生物質並びにリネゾリド、クリンダマイシン、テラバンシン、ダプトマイシン、ノボビオシン、リファンピシン及びポリミキシンからなる群より選択される。好ましくは、本発明に従う式 I の化合物と組み合わせて使用するための抗菌剤は、バンコマイシン、チゲサイクリン及びリファンピシンからなる群より選択される。

30

40

【0125】

本発明に従う式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩は、さらに、アメリカ疾病予防管理センターにより挙げられた生物学的脅威となるグラム陰性菌病原体（そのような生物学的脅威となるグラム陰性菌病原体は、ウェブサイト <http://www.selectagents.gov/SelectAgentsandToxinsList.html> に記載されている。）、特に *Yersinia pestis*、*Francisella tularensis*（野兎病）、*Burkholderia pseudomallei* 及び *Burkholderia mallei* からなる群より選択されるグラム陰性菌病原体を原因とする感染症の予防又は治療のための医薬の製造に用いてもよく、その予防又は治療（そして特に治療）に好適である。

50

【0126】

従って、本発明の一側面は、細菌感染症（特に、グラム陰性菌、とりわけ多剤耐性グラム陰性菌により引き起こされる前記の感染症の1つ）の予防又は治療のための医薬の製造のための、態様1）～30）の1つに従う式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の使用に関する。本発明の別の側面は、細菌感染症（特に、グラム陰性菌、とりわけ多剤耐性グラム陰性菌により引き起こされる前記の感染症の1つ）の予防又は治療のための、態様1）～30）の1つに従う式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。本発明のなお別の側面は、医薬としての、態様1）～30）の1つに従う式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。本発明のなおさらなる側面は、有効成分としての態様1）～30）の1つに従う式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩と、少なくとも1種の治療上不活性な賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

10

【0127】

ヒトと同様、細菌感染症は、式Iの化合物（又はこれらの薬学的に許容される塩）を用いて、豚、反芻動物、馬、犬、猫及び家禽のような他の種においても治療し得る。

【0128】

本発明はまた、式Iの化合物の薬理的に許容される塩及び組成物及び製剤に関する。

【0129】

本発明の医薬組成物は、有効成分としての式Iの化合物（又はこれらの薬学的に許容される塩）を少なくとも1種と、任意に担体及び／又は希釈剤及び／又はアジュバントとを含み、さらに追加の公知の抗生物質を含んでいてもよい。

20

【0130】

式Iの化合物及びそれらの薬学的に許容される塩は、医薬として、たとえば経腸又は非経口投与のための医薬組成物の形態で使用することができる。

【0131】

医薬組成物の製造は、いずれの当業者にもよく知られた方法により（例えば、Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005)、Part 5、「Pharmaceutical Manufacturing」[Lippincott Williams & Wilkinsより出版]参照。)、上記の式Iの化合物又はこれらの薬学的に許容される塩を、任意にその他の治療的に有益な物質と組み合わせて、適切な無毒の不活性な治療上許容される固体又は液体の担体材料及び必要に応じて、通常の薬学的アジュバントと共に、製剤投与形態とすることにより遂行することができる。

30

【0132】

本発明の別の側面は、薬学的に活性な量の、態様1）～30）の1つに従う式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む、当該患者におけるグラム陰性菌感染症の予防又は治療方法に関する。従って、本発明は、薬学的に活性な量の、態様1）～30）の1つに従う式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む、当該患者におけるグラム陰性菌により引き起こされる細菌感染症の予防又は治療方法（特に、Acinetobacter baumannii菌、Escherichia coli菌、Klebsiella pneumoniae菌又はPseudomonas aeruginosa菌により引き起こされる細菌感染症の予防又は治療方法、とりわけキノロン耐性Acinetobacter baumannii菌又はキノロン耐性Klebsiella pneumoniae菌により引き起こされる細菌感染症の予防又は治療方法）を提供する。

40

【0133】

さらに、本発明の式Iの化合物は、例えば外科器具、カテーテル及び人工移植物から病原菌及び細菌を除去するか、又は部屋若しくは領域を無菌にするための、清浄目的に使用することもできる。その目的のために、式Iの化合物を、溶液中又はスプレー製剤中に含有させることができる。

【0134】

50

従って、本発明は、態様1)に定義する式Iの化合物、又はその従属関係に応じて態様2)～30)のいずれか1つの特徴によりさらに限定されるそのような化合物；それらの薬学的に許容される塩に関する。さらに、本発明は、特に、細菌感染症の予防又は治療のための、とりわけ、グラム陰性菌により引き起こされる細菌感染症の予防又は治療のための（特に、*Acinetobacter baumannii* 菌、*Escherichia coli* 菌、*Klebsiella pneumoniae* 菌又は *Pseudomonas aeruginosa* 菌により引き起こされる細菌感染症の予防又は治療のための、とりわけキノロン耐性 *Acinetobacter baumannii* 菌又はキノロン耐性 *Klebsiella pneumoniae* 菌により引き起こされる細菌感染症の予防又は治療のための）、そのような化合物の医薬としての使用に関する。従って、態様1)に従う式Iの化合物に関して特に下記の態様が可能であり、意図されており、そして個々の形態としてここに具体的に開示される：

1、2+1、3+1、4+1、4+2+1、4+3+1、5+1、5+2+1、5+3+1、6+1、6+2+1、6+4+1、6+4+2+1、6+4+3+1、6+5+1、6+5+2+1、6+5+3+1、7+1、7+2+1、7+3+1、7+4+1、7+4+2+1、7+4+3+1、7+5+1、7+5+2+1、7+5+3+1、7+6+1、7+6+2+1、7+6+4+1、7+6+4+2+1、7+6+4+3+1、7+6+5+1、7+6+5+2+1、7+6+5+3+1、8+7+1、8+7+2+1、8+7+3+1、8+7+4+1、8+7+4+2+1、8+7+4+3+1、8+7+5+1、8+7+5+2+1、8+7+5+3+1、8+7+6+1、8+7+6+2+1、8+7+6+4+1、8+7+6+4+2+1、8+7+6+4+3+1、8+7+6+5+1、8+7+6+5+2+1、8+7+6+5+3+1、9+7+1、9+7+2+1、9+7+3+1、9+7+4+1、9+7+4+2+1、9+7+4+3+1、9+7+5+1、9+7+5+2+1、9+7+5+3+1、9+7+6+1、9+7+6+2+1、9+7+6+4+1、9+7+6+4+2+1、9+7+6+4+3+1、9+7+6+5+1、9+7+6+5+2+1、9+7+6+5+3+1、10+1、10+2+1、10+7+1、10+7+2+1、10+7+3+1、10+7+4+1、10+7+4+2+1、10+7+4+3+1、10+7+5+1、10+7+5+2+1、10+7+5+3+1、10+7+6+1、10+7+6+2+1、10+7+6+4+1、10+7+6+4+2+1、10+7+6+4+3+1、10+7+6+5+1、10+7+6+5+2+1、10+7+6+5+3+1、10+8+7+1、10+8+7+2+1、10+8+7+3+1、10+8+7+4+1、10+8+7+4+2+1、10+8+7+4+3+1、10+8+7+5+1、10+8+7+5+2+1、10+8+7+5+3+1、10+8+7+6+1、10+8+7+6+2+1、10+8+7+6+4+1、10+8+7+6+4+2+1、10+8+7+6+4+3+1、10+8+7+6+5+1、10+8+7+6+5+2+1、10+8+7+6+5+3+1、10+9+7+1、10+9+7+2+1、10+9+7+3+1、10+9+7+4+1、10+9+7+4+2+1、10+9+7+4+3+1、10+9+7+5+1、10+9+7+5+2+1、10+9+7+5+3+1、10+9+7+6+1、10+9+7+6+2+1、10+9+7+6+4+1、10+9+7+6+4+2+1、10+9+7+6+4+3+1、10+9+7+6+5+1、10+9+7+6+5+2+1、10+9+7+6+5+3+1、11+7+1、11+7+2+1、11+7+3+1、11+7+4+1、11+7+4+2+1、11+7+4+3+1、11+7+5+1、11+7+5+2+1、11+7+5+3+1、11+7+6+1、11+7+6+2+1、11+7+6+4+1、11+7+6+4+2+1、11+7+6+4+3+1、11+7+6+5+1、11+7+6+5+2+1、11+7+6+5+3+1、11+8+7+1、11+8+7+2+1、11+8+7+3+1、11+8+7+4+1、11+8+7+4+2+1、11+8+7+4+3+1、11+8+7+5+1、11+8+7+5+2+1、11+8+7+5+3+1、11+8+7+6+1、11+8+7+6+2+1、11+8+7+6+4

10

20

30

40

50

+ 1、1 1 + 8 + 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1 1 + 8 + 7 + 6 + 4 + 3 + 1、1 1 + 8 + 7 +
 6 + 5 + 1、1 1 + 8 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、1 1 + 8 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1、1 1 + 9
 + 7 + 1、1 1 + 9 + 7 + 2 + 1、1 1 + 9 + 7 + 3 + 1、1 1 + 9 + 7 + 4 + 1、1 1
 + 9 + 7 + 4 + 2 + 1、1 1 + 9 + 7 + 4 + 3 + 1、1 1 + 9 + 7 + 5 + 1、1 1 + 9 +
 7 + 5 + 2 + 1、1 1 + 9 + 7 + 5 + 3 + 1、1 1 + 9 + 7 + 6 + 1、1 1 + 9 + 7 + 6
 + 2 + 1、1 1 + 9 + 7 + 6 + 4 + 1、1 1 + 9 + 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1 1 + 9 + 7 +
 6 + 4 + 3 + 1、1 1 + 9 + 7 + 6 + 5 + 1、1 1 + 9 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、1 1 + 9
 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1、1 2 + 1 1 + 7 + 1、1 2 + 1 1 + 7 + 2 + 1、1 2 + 1 1 + 7
 + 3 + 1、1 2 + 1 1 + 7 + 4 + 1、1 2 + 1 1 + 7 + 4 + 2 + 1、1 2 + 1 1 + 7 + 4
 + 3 + 1、1 2 + 1 1 + 7 + 5 + 1、1 2 + 1 1 + 7 + 5 + 2 + 1、1 2 + 1 1 + 7 + 5
 + 3 + 1、1 2 + 1 1 + 7 + 6 + 1、1 2 + 1 1 + 7 + 6 + 2 + 1、1 2 + 1 1 + 7 + 6
 + 4 + 1、1 2 + 1 1 + 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1 2 + 1 1 + 7 + 6 + 4 + 3 + 1、1 2 +
 1 1 + 7 + 6 + 5 + 1、1 2 + 1 1 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、1 2 + 1 1 + 7 + 6 + 5 + 3
 + 1、1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 1、1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 2 + 1、1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 3
 + 1、1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 4 + 1、1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 4 + 2 + 1、1 2 + 1 1 + 8
 + 7 + 4 + 3 + 1、1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 5 + 1、1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 5 + 2 + 1、1
 2 + 1 1 + 8 + 7 + 5 + 3 + 1、1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 1、1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 6
 + 2 + 1、1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 4 + 1、1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1
 2 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 4 + 3 + 1、1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 5 + 1、1 2 + 1 1 + 8
 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1、1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 1
 、1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 2 + 1、1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 3 + 1、1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 4
 + 1、1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 4 + 2 + 1、1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 4 + 3 + 1、1 2 + 1 1
 + 9 + 7 + 5 + 1、1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 5 + 2 + 1、1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 5 + 3 + 1
 、1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 1、1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 2 + 1、1 2 + 1 1 + 9 + 7
 + 6 + 4 + 1、1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 4 + 3
 + 1、1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 5 + 1、1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、1 2 +
 1 1 + 9 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1、
 1 3 + 7 + 1、1 3 + 7 + 2 + 1、1 3 + 7 + 3 + 1、1 3 + 7 + 4 + 1、1 3 + 7 + 4
 + 2 + 1、1 3 + 7 + 4 + 3 + 1、1 3 + 7 + 5 + 1、1 3 + 7 + 5 + 2 + 1、1 3 + 7
 + 5 + 3 + 1、1 3 + 7 + 6 + 1、1 3 + 7 + 6 + 2 + 1、1 3 + 7 + 6 + 4 + 1、1 3
 + 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1 3 + 7 + 6 + 4 + 3 + 1、1 3 + 7 + 6 + 5 + 1、1 3 + 7 +
 6 + 5 + 2 + 1、1 3 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1、1 3 + 8 + 7 + 1、1 3 + 8 + 7 + 2 + 1
 、1 3 + 8 + 7 + 3 + 1、1 3 + 8 + 7 + 4 + 1、1 3 + 8 + 7 + 4 + 2 + 1、1 3 + 8
 + 7 + 4 + 3 + 1、1 3 + 8 + 7 + 5 + 1、1 3 + 8 + 7 + 5 + 2 + 1、1 3 + 8 + 7 +
 5 + 3 + 1、1 3 + 8 + 7 + 6 + 1、1 3 + 8 + 7 + 6 + 2 + 1、1 3 + 8 + 7 + 6 + 4
 + 1、1 3 + 8 + 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1 3 + 8 + 7 + 6 + 4 + 3 + 1、1 3 + 8 + 7 +
 6 + 5 + 1、1 3 + 8 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、1 3 + 8 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1、1 3 + 9
 + 7 + 1、1 3 + 9 + 7 + 2 + 1、1 3 + 9 + 7 + 3 + 1、1 3 + 9 + 7 + 4 + 1、1 3
 + 9 + 7 + 4 + 2 + 1、1 3 + 9 + 7 + 4 + 3 + 1、1 3 + 9 + 7 + 5 + 1、1 3 + 9 +
 7 + 5 + 2 + 1、1 3 + 9 + 7 + 5 + 3 + 1、1 3 + 9 + 7 + 6 + 1、1 3 + 9 + 7 + 6
 + 2 + 1、1 3 + 9 + 7 + 6 + 4 + 1、1 3 + 9 + 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1 3 + 9 + 7 +
 6 + 4 + 3 + 1、1 3 + 9 + 7 + 6 + 5 + 1、1 3 + 9 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、1 3 + 9
 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1、1 3 + 1 0 + 1、1 3 + 1 0 + 2 + 1、1 3 + 1 0 + 7 + 1、1
 3 + 1 0 + 7 + 2 + 1、1 3 + 1 0 + 7 + 3 + 1、1 3 + 1 0 + 7 + 4 + 1、1 3 + 1 0
 + 7 + 4 + 2 + 1、1 3 + 1 0 + 7 + 4 + 3 + 1、1 3 + 1 0 + 7 + 5 + 1、1 3 + 1 0
 + 7 + 5 + 2 + 1、1 3 + 1 0 + 7 + 5 + 3 + 1、1 3 + 1 0 + 7 + 6 + 1、1 3 + 1 0
 + 7 + 6 + 2 + 1、1 3 + 1 0 + 7 + 6 + 4 + 1、1 3 + 1 0 + 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1
 3 + 1 0 + 7 + 6 + 4 + 3 + 1、1 3 + 1 0 + 7 + 6 + 5 + 1、1 3 + 1 0 + 7 + 6 + 5
 + 2 + 1、1 3 + 1 0 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1、1 3 + 1 0 + 8 + 7 + 1、1 3 + 1 0 + 8
 + 7 + 2 + 1、1 3 + 1 0 + 8 + 7 + 3 + 1、1 3 + 1 0 + 8 + 7 + 4 + 1、1 3 + 1 0

10

20

30

40

50

+ 8 + 7 + 4 + 2 + 1、1 3 + 1 0 + 8 + 7 + 4 + 3 + 1、1 3 + 1 0 + 8 + 7 + 5 + 1
 、1 3 + 1 0 + 8 + 7 + 5 + 2 + 1、1 3 + 1 0 + 8 + 7 + 5 + 3 + 1、1 3 + 1 0 + 8
 + 7 + 6 + 1、1 3 + 1 0 + 8 + 7 + 6 + 2 + 1、1 3 + 1 0 + 8 + 7 + 6 + 4 + 1、1
 3 + 1 0 + 8 + 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1 3 + 1 0 + 8 + 7 + 6 + 4 + 3 + 1、1 3 + 1 0
 + 8 + 7 + 6 + 5 + 1、1 3 + 1 0 + 8 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、1 3 + 1 0 + 8 + 7 + 6
 + 5 + 3 + 1、1 3 + 1 0 + 9 + 7 + 1、1 3 + 1 0 + 9 + 7 + 2 + 1、1 3 + 1 0 + 9
 + 7 + 3 + 1、1 3 + 1 0 + 9 + 7 + 4 + 1、1 3 + 1 0 + 9 + 7 + 4 + 2 + 1、1 3 +
 1 0 + 9 + 7 + 4 + 3 + 1、1 3 + 1 0 + 9 + 7 + 5 + 1、1 3 + 1 0 + 9 + 7 + 5 + 2
 + 1、1 3 + 1 0 + 9 + 7 + 5 + 3 + 1、1 3 + 1 0 + 9 + 7 + 6 + 1、1 3 + 1 0 + 9
 + 7 + 6 + 2 + 1、1 3 + 1 0 + 9 + 7 + 6 + 4 + 1、1 3 + 1 0 + 9 + 7 + 6 + 4 + 2 10
 + 1、1 3 + 1 0 + 9 + 7 + 6 + 4 + 3 + 1、1 3 + 1 0 + 9 + 7 + 6 + 5 + 1、1 3 +
 1 0 + 9 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、1 3 + 1 0 + 9 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1、
 1 3 + 1 1 + 7 + 1、1 3 + 1 1 + 7 + 2 + 1、1 3 + 1 1 + 7 + 3 + 1、1 3 + 1 1 +
 7 + 4 + 1、1 3 + 1 1 + 7 + 4 + 2 + 1、1 3 + 1 1 + 7 + 4 + 3 + 1、1 3 + 1 1 +
 7 + 5 + 1、1 3 + 1 1 + 7 + 5 + 2 + 1、1 3 + 1 1 + 7 + 5 + 3 + 1、1 3 + 1 1 +
 7 + 6 + 1、1 3 + 1 1 + 7 + 6 + 2 + 1、1 3 + 1 1 + 7 + 6 + 4 + 1、1 3 + 1 1 +
 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1 3 + 1 1 + 7 + 6 + 4 + 3 + 1、1 3 + 1 1 + 7 + 6 + 5 + 1、
 1 3 + 1 1 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、1 3 + 1 1 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1、1 3 + 1 1 + 8 +
 7 + 1、1 3 + 1 1 + 8 + 7 + 2 + 1、1 3 + 1 1 + 8 + 7 + 3 + 1、1 3 + 1 1 + 8 +
 7 + 4 + 1、1 3 + 1 1 + 8 + 7 + 4 + 2 + 1、1 3 + 1 1 + 8 + 7 + 4 + 3 + 1、1 3 20
 + 1 1 + 8 + 7 + 5 + 1、1 3 + 1 1 + 8 + 7 + 5 + 2 + 1、1 3 + 1 1 + 8 + 7 + 5 +
 3 + 1、1 3 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 1、1 3 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 2 + 1、1 3 + 1 1 +
 8 + 7 + 6 + 4 + 1、1 3 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1 3 + 1 1 + 8 + 7 + 6 +
 4 + 3 + 1、1 3 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 5 + 1、1 3 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、
 1 3 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1、1 3 + 1 1 + 9 + 7 + 1、1 3 + 1 1 + 9 + 7 +
 2 + 1、1 3 + 1 1 + 9 + 7 + 3 + 1、1 3 + 1 1 + 9 + 7 + 4 + 1、1 3 + 1 1 + 9 +
 7 + 4 + 2 + 1、1 3 + 1 1 + 9 + 7 + 4 + 3 + 1、1 3 + 1 1 + 9 + 7 + 5 + 1、1 3
 + 1 1 + 9 + 7 + 5 + 2 + 1、1 3 + 1 1 + 9 + 7 + 5 + 3 + 1、1 3 + 1 1 + 9 + 7 +
 6 + 1、1 3 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 2 + 1、1 3 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 4 + 1、1 3 + 1
 1 + 9 + 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1 3 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 4 + 3 + 1、1 3 + 1 1 + 9 + 30
 7 + 6 + 5 + 1、1 3 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、1 3 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 5 +
 3 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 7 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 7 + 2 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1
 + 7 + 3 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 7 + 4 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 7 + 4 + 2 + 1、1
 3 + 1 2 + 1 1 + 7 + 4 + 3 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 7 + 5 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 +
 7 + 5 + 2 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 7 + 5 + 3 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 7 + 6 + 1、
 1 3 + 1 2 + 1 1 + 7 + 6 + 2 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 7 + 6 + 4 + 1、1 3 + 1 2 +
 1 1 + 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 7 + 6 + 4 + 3 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1
 + 7 + 6 + 5 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 7 + 6
 + 5 + 3 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 2 + 1、1
 3 + 1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 3 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 4 + 1、1 3 + 1 2 + 1 40
 1 + 8 + 7 + 4 + 2 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 4 + 3 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 +
 8 + 7 + 5 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 5 + 2 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 8 + 7 +
 5 + 3 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 2 +
 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 4 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 4 + 2 +
 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 4 + 3 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 5 +
 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 5 +
 3 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 2 + 1、1 3 + 1
 2 + 1 1 + 9 + 7 + 3 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 4 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 9
 + 7 + 4 + 2 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 4 + 3 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7
 + 5 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 5 + 2 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 5 + 3 50

+ 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 2 + 1、1
 3 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 4 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1
 3 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 4 + 3 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 5 + 1、1
 3 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、1 3 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1
 、
 1 4 + 7 + 1、1 4 + 7 + 2 + 1、1 4 + 7 + 3 + 1、1 4 + 7 + 4 + 1、1 4 + 7 + 4
 + 2 + 1、1 4 + 7 + 4 + 3 + 1、1 4 + 7 + 5 + 1、1 4 + 7 + 5 + 2 + 1、1 4 + 7
 + 5 + 3 + 1、1 4 + 7 + 6 + 1、1 4 + 7 + 6 + 2 + 1、1 4 + 7 + 6 + 4 + 1、1 4
 + 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1 4 + 7 + 6 + 4 + 3 + 1、1 4 + 7 + 6 + 5 + 1、1 4 + 7 +
 6 + 5 + 2 + 1、1 4 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1、1 4 + 8 + 7 + 1、1 4 + 8 + 7 + 2 + 1
 、1 4 + 8 + 7 + 3 + 1、1 4 + 8 + 7 + 4 + 1、1 4 + 8 + 7 + 4 + 2 + 1、1 4 + 8
 + 7 + 4 + 3 + 1、1 4 + 8 + 7 + 5 + 1、1 4 + 8 + 7 + 5 + 2 + 1、1 4 + 8 + 7 +
 5 + 3 + 1、1 4 + 8 + 7 + 6 + 1、1 4 + 8 + 7 + 6 + 2 + 1、1 4 + 8 + 7 + 6 + 4
 + 1、1 4 + 8 + 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1 4 + 8 + 7 + 6 + 4 + 3 + 1、1 4 + 8 + 7 +
 6 + 5 + 1、1 4 + 8 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、1 4 + 8 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1、1 4 + 9
 + 7 + 1、1 4 + 9 + 7 + 2 + 1、1 4 + 9 + 7 + 3 + 1、1 4 + 9 + 7 + 4 + 1、1 4
 + 9 + 7 + 4 + 2 + 1、1 4 + 9 + 7 + 4 + 3 + 1、1 4 + 9 + 7 + 5 + 1、1 4 + 9 +
 7 + 5 + 2 + 1、1 4 + 9 + 7 + 5 + 3 + 1、1 4 + 9 + 7 + 6 + 1、1 4 + 9 + 7 + 6
 + 2 + 1、1 4 + 9 + 7 + 6 + 4 + 1、1 4 + 9 + 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1 4 + 9 + 7 +
 6 + 4 + 3 + 1、1 4 + 9 + 7 + 6 + 5 + 1、1 4 + 9 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、1 4 + 9
 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1、1 4 + 1 0 + 1、1 4 + 1 0 + 2 + 1、1 4 + 1 0 + 7 + 1、1
 4 + 1 0 + 7 + 2 + 1、1 4 + 1 0 + 7 + 3 + 1、1 4 + 1 0 + 7 + 4 + 1、1 4 + 1 0
 + 7 + 4 + 2 + 1、1 4 + 1 0 + 7 + 4 + 3 + 1、1 4 + 1 0 + 7 + 5 + 1、1 4 + 1 0
 + 7 + 5 + 2 + 1、1 4 + 1 0 + 7 + 5 + 3 + 1、1 4 + 1 0 + 7 + 6 + 1、1 4 + 1 0
 + 7 + 6 + 2 + 1、1 4 + 1 0 + 7 + 6 + 4 + 1、1 4 + 1 0 + 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1
 4 + 1 0 + 7 + 6 + 4 + 3 + 1、1 4 + 1 0 + 7 + 6 + 5 + 1、1 4 + 1 0 + 7 + 6 + 5
 + 2 + 1、1 4 + 1 0 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1、1 4 + 1 0 + 8 + 7 + 1、1 4 + 1 0 + 8
 + 7 + 2 + 1、1 4 + 1 0 + 8 + 7 + 3 + 1、1 4 + 1 0 + 8 + 7 + 4 + 1、1 4 + 1 0
 + 8 + 7 + 4 + 2 + 1、1 4 + 1 0 + 8 + 7 + 4 + 3 + 1、1 4 + 1 0 + 8 + 7 + 5 + 1
 、1 4 + 1 0 + 8 + 7 + 5 + 2 + 1、1 4 + 1 0 + 8 + 7 + 5 + 3 + 1、1 4 + 1 0 + 8
 + 7 + 6 + 1、1 4 + 1 0 + 8 + 7 + 6 + 2 + 1、1 4 + 1 0 + 8 + 7 + 6 + 4 + 1、1
 4 + 1 0 + 8 + 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1 4 + 1 0 + 8 + 7 + 6 + 4 + 3 + 1、1 4 + 1 0
 + 8 + 7 + 6 + 5 + 1、1 4 + 1 0 + 8 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、1 4 + 1 0 + 8 + 7 + 6
 + 5 + 3 + 1、1 4 + 1 0 + 9 + 7 + 1、1 4 + 1 0 + 9 + 7 + 2 + 1、1 4 + 1 0 + 9
 + 7 + 3 + 1、1 4 + 1 0 + 9 + 7 + 4 + 1、1 4 + 1 0 + 9 + 7 + 4 + 2 + 1、1 4 +
 1 0 + 9 + 7 + 4 + 3 + 1、1 4 + 1 0 + 9 + 7 + 5 + 1、1 4 + 1 0 + 9 + 7 + 5 + 2
 + 1、1 4 + 1 0 + 9 + 7 + 5 + 3 + 1、1 4 + 1 0 + 9 + 7 + 6 + 1、1 4 + 1 0 + 9
 + 7 + 6 + 2 + 1、1 4 + 1 0 + 9 + 7 + 6 + 4 + 1、1 4 + 1 0 + 9 + 7 + 6 + 4 + 2
 + 1、1 4 + 1 0 + 9 + 7 + 6 + 4 + 3 + 1、1 4 + 1 0 + 9 + 7 + 6 + 5 + 1、1 4 +
 1 0 + 9 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、1 4 + 1 0 + 9 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1、1 4 + 1 1 + 7
 + 1、1 4 + 1 1 + 7 + 2 + 1、1 4 + 1 1 + 7 + 3 + 1、1 4 + 1 1 + 7 + 4 + 1、1
 4 + 1 1 + 7 + 4 + 2 + 1、1 4 + 1 1 + 7 + 4 + 3 + 1、1 4 + 1 1 + 7 + 5 + 1、1
 4 + 1 1 + 7 + 5 + 2 + 1、1 4 + 1 1 + 7 + 5 + 3 + 1、1 4 + 1 1 + 7 + 6 + 1、1
 4 + 1 1 + 7 + 6 + 2 + 1、1 4 + 1 1 + 7 + 6 + 4 + 1、1 4 + 1 1 + 7 + 6 + 4 + 2
 + 1、1 4 + 1 1 + 7 + 6 + 4 + 3 + 1、1 4 + 1 1 + 7 + 6 + 5 + 1、1 4 + 1 1 + 7
 + 6 + 5 + 2 + 1、1 4 + 1 1 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1、1 4 + 1 1 + 8 + 7 + 1、1 4 +
 1 1 + 8 + 7 + 2 + 1、1 4 + 1 1 + 8 + 7 + 3 + 1、1 4 + 1 1 + 8 + 7 + 4 + 1、1
 4 + 1 1 + 8 + 7 + 4 + 2 + 1、1 4 + 1 1 + 8 + 7 + 4 + 3 + 1、1 4 + 1 1 + 8 + 7
 + 5 + 1、1 4 + 1 1 + 8 + 7 + 5 + 2 + 1、1 4 + 1 1 + 8 + 7 + 5 + 3 + 1、1 4 +
 1 1 + 8 + 7 + 6 + 1、1 4 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 2 + 1、1 4 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 4

10

20

30

40

50

+ 1、1 4 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1 4 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 4 + 3 + 1、1
 4 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 5 + 1、1 4 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、1 4 + 1 1 + 8
 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1、1 4 + 1 1 + 9 + 7 + 1、1 4 + 1 1 + 9 + 7 + 2 + 1、1 4 +
 1 1 + 9 + 7 + 3 + 1、1 4 + 1 1 + 9 + 7 + 4 + 1、1 4 + 1 1 + 9 + 7 + 4 + 2 + 1
 、1 4 + 1 1 + 9 + 7 + 4 + 3 + 1、1 4 + 1 1 + 9 + 7 + 5 + 1、1 4 + 1 1 + 9 + 7
 + 5 + 2 + 1、1 4 + 1 1 + 9 + 7 + 5 + 3 + 1、1 4 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 1、1 4 +
 1 1 + 9 + 7 + 6 + 2 + 1、1 4 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 4 + 1、1 4 + 1 1 + 9 + 7 + 6
 + 4 + 2 + 1、1 4 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 4 + 3 + 1、1 4 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 5 + 1
 、1 4 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、1 4 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1、
 1 4 + 1 2 + 1 1 + 7 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 7 + 2 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 7 + 3 10
 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 7 + 4 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 7 + 4 + 2 + 1、1 4 + 1 2
 + 1 1 + 7 + 4 + 3 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 7 + 5 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 7 + 5 +
 2 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 7 + 5 + 3 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 7 + 6 + 1、1 4 + 1
 2 + 1 1 + 7 + 6 + 2 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 7 + 6 + 4 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 7
 + 6 + 4 + 2 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 7 + 6 + 4 + 3 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 7 + 6
 + 5 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 7 + 6 + 5 + 3
 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 2 + 1、1 4 + 1 2
 + 1 1 + 8 + 7 + 3 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 4 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 8 +
 7 + 4 + 2 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 4 + 3 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 8 + 7 +
 5 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 5 + 2 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 5 + 3 + 20
 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 2 + 1、1 4
 + 1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 4 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1 4
 + 1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 4 + 3 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 5 + 1、1 4
 + 1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 8 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1、
 1 4 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 2 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1
 + 9 + 7 + 3 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 4 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 4
 + 2 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 4 + 3 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 5 + 1
 、1 4 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 5 + 2 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 5 + 3 + 1、1
 4 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 2 + 1、1 4 + 1 2
 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 4 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1 4 + 1 2 30
 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 4 + 3 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 5 + 1、1 4 + 1 2
 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、1 4 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1、1 4 +
 1 3 + 7 + 1、1 4 + 1 3 + 7 + 2 + 1、1 4 + 1 3 + 7 + 3 + 1、1 4 + 1 3 + 7 + 4
 + 1、1 4 + 1 3 + 7 + 4 + 2 + 1、1 4 + 1 3 + 7 + 4 + 3 + 1、1 4 + 1 3 + 7 + 5
 + 1、1 4 + 1 3 + 7 + 5 + 2 + 1、1 4 + 1 3 + 7 + 5 + 3 + 1、1 4 + 1 3 + 7 + 6
 + 1、1 4 + 1 3 + 7 + 6 + 2 + 1、1 4 + 1 3 + 7 + 6 + 4 + 1、1 4 + 1 3 + 7 + 6
 + 4 + 2 + 1、1 4 + 1 3 + 7 + 6 + 4 + 3 + 1、1 4 + 1 3 + 7 + 6 + 5 + 1、1 4 +
 1 3 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、1 4 + 1 3 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1、1 4 + 1 3 + 8 + 7 + 1
 、1 4 + 1 3 + 8 + 7 + 2 + 1、1 4 + 1 3 + 8 + 7 + 3 + 1、1 4 + 1 3 + 8 + 7 + 4
 + 1、1 4 + 1 3 + 8 + 7 + 4 + 2 + 1、1 4 + 1 3 + 8 + 7 + 4 + 3 + 1、1 4 + 1 3 40
 + 8 + 7 + 5 + 1、1 4 + 1 3 + 8 + 7 + 5 + 2 + 1、1 4 + 1 3 + 8 + 7 + 5 + 3 + 1
 、1 4 + 1 3 + 8 + 7 + 6 + 1、1 4 + 1 3 + 8 + 7 + 6 + 2 + 1、1 4 + 1 3 + 8 + 7
 + 6 + 4 + 1、1 4 + 1 3 + 8 + 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1 4 + 1 3 + 8 + 7 + 6 + 4 + 3
 + 1、1 4 + 1 3 + 8 + 7 + 6 + 5 + 1、1 4 + 1 3 + 8 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、1 4 +
 1 3 + 8 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1、
 1 4 + 1 3 + 9 + 7 + 1、1 4 + 1 3 + 9 + 7 + 2 + 1、1 4 + 1 3 + 9 + 7 + 3 + 1、
 1 4 + 1 3 + 9 + 7 + 4 + 1、1 4 + 1 3 + 9 + 7 + 4 + 2 + 1、1 4 + 1 3 + 9 + 7 +
 4 + 3 + 1、1 4 + 1 3 + 9 + 7 + 5 + 1、1 4 + 1 3 + 9 + 7 + 5 + 2 + 1、1 4 + 1
 3 + 9 + 7 + 5 + 3 + 1、1 4 + 1 3 + 9 + 7 + 6 + 1、1 4 + 1 3 + 9 + 7 + 6 + 2 +
 1、1 4 + 1 3 + 9 + 7 + 6 + 4 + 1、1 4 + 1 3 + 9 + 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1 4 + 1 50

50

[illegible]

[illegible]

5 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 1、1 5 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 2 + 1、1 5 + 1 2
 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 4 + 1、1 5 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1 5 + 1 2
 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 4 + 3 + 1、1 5 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 5 + 1、1 5 + 1 2
 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、1 5 + 1 2 + 1 1 + 9 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1、1 5 +
 1 3 + 7 + 1、1 5 + 1 3 + 7 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 7 + 3 + 1、1 5 + 1 3 + 7 + 4
 + 1、1 5 + 1 3 + 7 + 4 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 7 + 4 + 3 + 1、1 5 + 1 3 + 7 + 5
 + 1、1 5 + 1 3 + 7 + 5 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 7 + 5 + 3 + 1、1 5 + 1 3 + 7 + 6
 + 1、1 5 + 1 3 + 7 + 6 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 7 + 6 + 4 + 1、1 5 + 1 3 + 7 + 6
 + 4 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 7 + 6 + 4 + 3 + 1、1 5 + 1 3 + 7 + 6 + 5 + 1、1 5 +
 1 3 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1、1 5 + 1 3 + 8 + 7 + 1 10
 、1 5 + 1 3 + 8 + 7 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 8 + 7 + 3 + 1、1 5 + 1 3 + 8 + 7 + 4
 + 1、1 5 + 1 3 + 8 + 7 + 4 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 8 + 7 + 4 + 3 + 1、1 5 + 1 3
 + 8 + 7 + 5 + 1、1 5 + 1 3 + 8 + 7 + 5 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 8 + 7 + 5 + 3 + 1
 、1 5 + 1 3 + 8 + 7 + 6 + 1、1 5 + 1 3 + 8 + 7 + 6 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 8 + 7
 + 6 + 4 + 1、1 5 + 1 3 + 8 + 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 8 + 7 + 6 + 4 + 3
 + 1、1 5 + 1 3 + 8 + 7 + 6 + 5 + 1、1 5 + 1 3 + 8 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、1 5 +
 1 3 + 8 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1、1 5 + 1 3 + 9 + 7 + 1、1 5 + 1 3 + 9 + 7 + 2 + 1
 、1 5 + 1 3 + 9 + 7 + 3 + 1、1 5 + 1 3 + 9 + 7 + 4 + 1、1 5 + 1 3 + 9 + 7 + 4
 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 9 + 7 + 4 + 3 + 1、1 5 + 1 3 + 9 + 7 + 5 + 1、1 5 + 1 3
 + 9 + 7 + 5 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 9 + 7 + 5 + 3 + 1、1 5 + 1 3 + 9 + 7 + 6 + 1 20
 、1 5 + 1 3 + 9 + 7 + 6 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 9 + 7 + 6 + 4 + 1、1 5 + 1 3 + 9
 + 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 9 + 7 + 6 + 4 + 3 + 1、1 5 + 1 3 + 9 + 7 + 6
 + 5 + 1、1 5 + 1 3 + 9 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 9 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1
 、1 5 + 1 3 + 10 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 7 + 1、1 5
 + 1 3 + 10 + 7 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 7 + 3 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 7 + 4
 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 7 + 4 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 7 + 4 + 3 + 1、1 5 +
 1 3 + 10 + 7 + 5 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 7 + 5 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 7 +
 5 + 3 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 7 + 6 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 7 + 6 + 2 + 1、1 5
 + 1 3 + 10 + 7 + 6 + 4 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1 5 + 1 3 +
 10 + 7 + 6 + 4 + 3 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 7 + 6 + 5 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 7 30
 + 6 + 5 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 8 + 7
 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 8 + 7 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 8 + 7 + 3 + 1、1 5 +
 1 3 + 10 + 8 + 7 + 4 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 8 + 7 + 4 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 1
 0 + 8 + 7 + 4 + 3 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 8 + 7 + 5 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 8 +
 7 + 5 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 8 + 7 + 5 + 3 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 8 + 7 +
 6 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 8 + 7 + 6 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 8 + 7 + 6 + 4 +
 1、1 5 + 1 3 + 10 + 8 + 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 8 + 7 + 6 + 4 +
 3 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 8 + 7 + 6 + 5 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 8 + 7 + 6 + 5 +
 2 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 8 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1、
 1 5 + 1 3 + 10 + 9 + 7 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 9 + 7 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 10 40
 + 9 + 7 + 3 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 9 + 7 + 4 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 9 + 7 + 4
 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 9 + 7 + 4 + 3 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 9 + 7 + 5 + 1
 、1 5 + 1 3 + 10 + 9 + 7 + 5 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 9 + 7 + 5 + 3 + 1、1
 5 + 1 3 + 10 + 9 + 7 + 6 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 9 + 7 + 6 + 2 + 1、1 5 + 1 3
 + 10 + 9 + 7 + 6 + 4 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 9 + 7 + 6 + 4 + 2 + 1、1 5 + 1 3
 + 10 + 9 + 7 + 6 + 4 + 3 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 9 + 7 + 6 + 5 + 1、1 5 + 1 3
 + 10 + 9 + 7 + 6 + 5 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 10 + 9 + 7 + 6 + 5 + 3 + 1、1 5 +
 1 3 + 11 + 7 + 1、1 5 + 1 3 + 11 + 7 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 11 + 7 + 3 + 1、
 1 5 + 1 3 + 11 + 7 + 4 + 1、1 5 + 1 3 + 11 + 7 + 4 + 2 + 1、1 5 + 1 3 + 11
 + 7 + 4 + 3 + 1、1 5 + 1 3 + 11 + 7 + 5 + 1、1 5 + 1 3 + 11 + 7 + 5 + 2 + 1 50

、15+13+11+7+5+3+1、15+13+11+7+6+1、15+13+11+7+6+2+1、15+13+11+7+6+4+1、15+13+11+7+6+4+2+1、15+13+11+7+6+4+3+1、15+13+11+7+6+5+1、15+13+11+7+6+5+2+1、15+13+11+7+6+5+3+1、15+13+11+8+7+1、15+13+11+8+7+2+1、15+13+11+8+7+3+1、15+13+11+8+7+4+1、15+13+11+8+7+4+2+1、15+13+11+8+7+4+3+1、15+13+11+8+7+5+1、15+13+11+8+7+5+2+1、15+13+11+8+7+5+3+1、15+13+11+8+7+6+1、15+13+11+8+7+6+2+1、15+13+11+8+7+6+4+1、15+13+11+8+7+6+4+2+1、15+13+11+8+7+6+4+3+1、15+13+11+8+7+6+5+1、15+13+11+8+7+6+5+2+1、15+13+11+8+7+6+5+3+1、15+13+11+9+7+1、15+13+11+9+7+2+1、15+13+11+9+7+3+1、15+13+11+9+7+4+1、15+13+11+9+7+4+2+1、15+13+11+9+7+4+3+1、15+13+11+9+7+5+1、15+13+11+9+7+5+2+1、15+13+11+9+7+5+3+1、15+13+11+9+7+6+1、15+13+11+9+7+6+2+1、15+13+11+9+7+6+4+1、15+13+11+9+7+6+4+2+1、15+13+11+9+7+6+4+3+1、15+13+11+9+7+6+5+1、15+13+11+9+7+6+5+2+1、15+13+11+9+7+6+5+3+1、15+13+12+11+7+1、15+13+12+11+7+2+1、15+13+12+11+7+3+1、15+13+12+11+7+4+1、15+13+12+11+7+4+2+1、15+13+12+11+7+4+3+1、15+13+12+11+7+5+1、15+13+12+11+7+5+2+1、15+13+12+11+7+5+3+1、15+13+12+11+7+6+1、15+13+12+11+7+6+2+1、15+13+12+11+7+6+4+1、15+13+12+11+7+6+4+2+1、15+13+12+11+7+6+4+3+1、15+13+12+11+7+6+5+1、15+13+12+11+7+6+5+2+1、15+13+12+11+7+6+5+3+1、15+13+12+11+8+7+1、15+13+12+11+8+7+2+1、15+13+12+11+8+7+3+1、15+13+12+11+8+7+4+1、15+13+12+11+8+7+4+2+1、15+13+12+11+8+7+4+3+1、15+13+12+11+8+7+5+1、15+13+12+11+8+7+5+2+1、15+13+12+11+8+7+5+3+1、15+13+12+11+8+7+6+1、15+13+12+11+8+7+6+2+1、15+13+12+11+8+7+6+4+1、15+13+12+11+8+7+6+4+2+1、15+13+12+11+8+7+6+4+3+1、15+13+12+11+8+7+6+5+1、15+13+12+11+8+7+6+5+2+1、15+13+12+11+8+7+6+5+3+1、15+13+12+11+9+7+1、15+13+12+11+9+7+2+1、15+13+12+11+9+7+3+1、15+13+12+11+9+7+4+1、15+13+12+11+9+7+4+2+1、15+13+12+11+9+7+4+3+1、15+13+12+11+9+7+5+1、15+13+12+11+9+7+5+2+1、15+13+12+11+9+7+5+3+1、15+13+12+11+9+7+6+1、15+13+12+11+9+7+6+2+1、15+13+12+11+9+7+6+4+1、15+13+12+11+9+7+6+4+2+1、15+13+12+11+9+7+6+4+3+1、15+13+12+11+9+7+6+5+1、15+13+12+11+9+7+6+5+2+1、15+13+12+11+9+7+6+5+3+1、16+1、16+2+1、16+3+1、16+4+1、16+4+2+1、16+4+3+1、16+5+1、16+5+2+1、16+5+3+1、16+6+1、16+6+2+1、16+6+4+1、16+6+4+2+1

、16+6+4+3+1、16+6+5+1、16+6+5+2+1、16+6+5+3+1、17+16+1、17+16+2+1、17+16+3+1、17+16+4+1、17+16+4+2+1、17+16+4+3+1、17+16+5+1、17+16+5+2+1、17+16+5+3+1、17+16+6+1、17+16+6+2+1、17+16+6+4+1、17+16+6+4+2+1、17+16+6+4+3+1、17+16+6+5+1、17+16+6+5+2+1、17+16+6+5+3+1、
 18+16+1、18+16+2+1、18+16+3+1、18+16+4+1、18+16+4+2+1、18+16+4+3+1、18+16+5+1、18+16+5+2+1、18+16+5+3+1、18+16+6+1、18+16+6+2+1、18+16+6+4+1、18+16+6+4+2+1、18+16+6+4+3+1、18+16+6+5+1、18+16+6+5+2+1、18+16+6+5+3+1、19+16+1、19+16+2+1、19+16+3+1、19+16+4+1、19+16+4+2+1、19+16+4+3+1、19+16+5+1、19+16+5+2+1、19+16+5+3+1、19+16+6+1、19+16+6+2+1、19+16+6+4+1、19+16+6+4+2+1、19+16+6+4+3+1、19+16+6+5+1、19+16+6+5+2+1、19+16+6+5+3+1、20+19+16+1、20+19+16+2+1、20+19+16+3+1、20+19+16+4+1、20+19+16+4+2+1、20+19+16+4+3+1、20+19+16+5+1、20+19+16+5+2+1、20+19+16+5+3+1、20+19+16+6+1、20+19+16+6+2+1、20+19+16+6+4+1、20+19+16+6+4+2+1、20+19+16+6+4+3+1、20+19+16+6+5+1、20+19+16+6+5+2+1、20+19+16+6+5+3+1、21+1、21+2+1、22+1、22+2+1、23+1、23+2+1、24+23+1、24+23+2+1、25+23+1、25+23+2+1、26、27+1、27+2+1、28+1、28+2+1、29+1及び30。

10

20

30

40

【0135】

上記の表中、数字は上記の番号に応じた態様を意味し、「+」は他の態様への従属関係を表す。種々の態様は読点により個々に分けられている。換言すると、例えば「4+3+1」は、態様4)であって、態様3)に従属し、態様1)に従属することを意味し、すなわち、態様「4+3+1」は、態様3)及び4)の特徴によりさらに限定された態様1)に相当する。

【0136】

R¹がHではなく、及び／又は、基R^{1B}が、2-ジメチルアミノアセトキシ、ホスホノオキシ、〔(2-(ホスホノオキシ-(C₁-C₄)アルキル)-フェニル)-(C₁-C₄)アルキル〕カルボニルオキシ、〔2-(ホスホノオキシ-(C₁-C₄)アルキル)-フェニル〕カルボニルオキシ又は〔(2-ホスホノオキシ-フェニル)-(C₁-C₄)アルキル〕カルボニルオキシ基である式Iの化合物は、ホスファターゼ及び／又はエステラーゼ及び／又はヒトに投与するとそれらの抗菌活性を奏する生物学的システムのいずれかにより生物学的に活性化されることを必要とするかもしれないことが理解されるべきである。

【0137】

式Iの化合物は、下記の手順を用いて、本発明に従って製造することができる。

【0138】

式Iの化合物の製造

略語

明細書及び実施例を通して以下の略語が使われる：

A c	アセチル
A c O H	酢酸
A I B N	アゾビスイソブチロニトリル

50

a q .	水溶液	
B o c	t e r t -ブトキシカルボニル	
C C	シリカゲルカラムクロマトグラフィー	
C i p r o	シプロフロキサシン	
C y	シクロヘキシル	
D A D	ダイオードアレイ検出	
d b a	ジベンジリデンアセトン	
D C C	ジシクロヘキシルカルボジイミド	
D C E	1, 2-ジクロロエタン	
D C M	ジクロロメタン	10
D E A	ジエチルアミン	
D I P E A	N, N-ジイソプロピルエチルアミン	
D M A P	4-ジメチルアミノ-ピリジン	
D M E	1, 2-ジメトキシエタン	
D M F	N, N-ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
D S C	炭酸N, N'-ジスクシンイミジル	
E A	酢酸エチル	
E D C	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド	
塩酸塩		20
e e	鏡像体過剰率	
E L S D	蒸発光散乱検出器	
E S I	電子スプレーイオン化	
e q .	当量	
E t	エチル	
E t ₂ O	ジエチルエーテル	
E t O H	エタノール	
h	時間	
H A T U	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N	
'-テトラメチルウロニウム	ヘキサフルオロホスフェート	30
H e p t	ヘプタン	
H e x	ヘキサン	
H O B T	ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H P L C	高圧液体クロマトグラフィー	
i P r	イソプロピル	
i P r O H	イソプロパノール	
I T	内部温度	
L C-M S	液体クロマトグラフィー-質量分析	
L D A	リチウムジイソプロピルアミド	
L i H M D S	リチウムヘキサメチルジシラジド	40
M C P B A	3-クロロ過安息香酸	
M e	メチル	
M e C N	アセトニトリル	
M e O H	メタノール	
m i n	分	
M S	質量分析法	
M s	メチルスルホニル (メシル)	
N B S	N-ブロモスクシンイミド	
n-B u	n-ブチル	
N M P	N-メチル-2-ピロリドン	50

NMR	核磁気共鳴	
o r g .	有機	
Pd / C	パラジウム炭素	
PEPPSI (登録商標) - IPr	[1, 3-ビス(2, 6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン] (3-クロロピリジル)パラジウム (II) ジクロリド	
Ph	フェニル	
PPTS	パラートルエンスルホン酸ピリジニウム塩	
prep-HPLC	分取用HPLC	
Py r	ピリジン	10
Q-Phos	1, 2, 3, 4, 5-ペンタフェニル-1'-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン	
quant.	定量的収率	
rt	室温	
sat.	飽和した	
SK-CCO1-A	2'-(ジメチルアミノ)-2-ビフェニル-パラジウム (II) クロリド ジノルボルニルホスフィン錯体	
S-Phos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル	
TBAF	テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド	20
TBDPS	tert-ブチルジフェニルシリル クロリド	
TBME	tert-ブチルメチルエーテル	
tBu	tert-ブチル	
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
THP	テトラヒドロピラニル	
TL C	薄層クロマトグラフィー	
TMS	トリメチルシリル	
TMSE	2-(トリメチルシリル)エチル	30
t _R	保持時間	
TS	パラートルエンスルホニル	
UV	紫外線	

一般的反応技術

一般的反応技術1 (ヒドロキサム酸保護基又はホスホン酸保護基の除去) :

ヒドロキサム酸エステル誘導体 (CONHOPG) の保護基又はホスホン酸エステル誘導体 (P(O)(OPG')₂) の保護基は、下記の通りに除去される :

- PG又はPG'が、THP、(2-メチルプロポキシ)エチル、メトキシメチル、tBu、COOtBu又はCOtBuである場合 : DCM、ジオキサン、Et₂O又はMeOH等の有機溶媒中、0℃からrtの間における、例えば、TFA又はHClによる酸性処理か、又は、EtOH中、rtから+80℃の間におけるピリジニウム パラートルエンスルホネートによる処理により ;
- PG又はPG'が、トリチルである場合 : MeOH又はDCM等の有機溶媒中、クエン酸又はHCl等の希釈酸による処理により ;
- PG又はPG'が、TMSEである場合 : 0℃におけるMeCN中のBF₃・エテレート錯体、0℃から+40℃の間におけるTHF中のTBAF又は0℃から+40℃の間におけるMeCN若しくは水中のHF等のフッ化物アニオン源を用い、又はTHF/MeOH中のAcOH又はMeOH中のHCl等の酸性条件を用いることにより ;
- PG又はPG'が、アリルである場合 : K₂CO₃又はジメドン、モルフォリン若しくは水素化トリブチルスズ等のスカベンジャーの存在下、MeOH等の溶媒中、Pd(P

10

20

30

40

50

Ph_3P による処理により。

【0139】

ヒドロキシ酸保護基を除くさらなる一般的な方法は、T. W. Greene & P. G. M. Wuts, *Protecting groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed (1999)、23-147 (出版元: John Wiley and Sons, Inc., New York, N. Y.) に記載されている。

【0140】

一般的反応技術2 (アミド結合形成) :

カルボン酸を、DCC、EDC、HOBT、*n*-プロピルホスホン酸環状無水物、HATU又はDSC等の活性化剤の存在下、DCM、MeCN又はDMF等の乾燥非プロトン性溶媒中、 -20°C から $+60^\circ\text{C}$ の間にて、それぞれヒドロシアンミン又はアミン誘導体と反応させる (Comprehensive Organic Synthesis, B. M. Trost, I. Fleming, Eds; Pergamon Press: New York (1991)、vol. 6, p. 381中のG. Benz参照。)。あるいは、カルボン酸を、ニート又はDCM等の溶媒中の塩化オキサリル又は塩化チオニルと、 -20°C から $+60^\circ\text{C}$ の間にて反応させることにより、その対応する酸クロリドに変換することにより活性化することができる。さらなる活性化剤は、R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations. Guide to Functional group Preparations*; 2nd Edition (1999)、nitriles, carboxylic acids and derivativesの項、p. 1941-1949 (Wiley-VC; New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto) 中に見出すことができる。

【0141】

一般的反応技術3 (Suzukiクロスカップリング反応) :

芳香族ハライド (典型的には臭化物) を、パラジウム触媒と K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 K_3PO_4 、*t*BuONa又は*t*BuOK等の塩基の存在下、 20°C から 120°C の間にて、トルエン、THF、ジオキサン、DME又はDMF等の溶媒中で、通常、水 (20~50%) の存在下で、必要なボロン酸誘導体又はそのボロン酸エステル等価物 (例えば、ピナコールエステル) と反応させる。典型的なパラジウム触媒の例は、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 等のトリアリールホスフィンパラジウム錯体である。これらの触媒は、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 又は $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 等の通常のパラジウム源及びトリアルキルホスフィン (例えば、 PCy_3 又は $\text{P}(\text{tBu})_3$)、ジアルキルホスフィノビフェニル (例えば、S-Phos) 又はフェロセニルホスフィン (例えば、Q-phos) 等のリガンドから、*in situ*で製造することもできる。あるいは、パラダサイクル (例えば、SK-CC01-A) 又は*N*-ヘテロ環状カルベン錯体 (例えば、PEPPSI (登録商標)-IPr) をベースとした市販のプレ触媒を用いることもできる。反応は、対応する芳香族トリフレートを用いて行うこともできる。反応のさらなる変法は、Miyaura及びSuzuki、Chem. Rev. (1995)、95、2457-2483、Bellinaら、Synthesis (2004)、2419-2440、Mauger及びMignani、Aldrichimica Acta (2006)、39、17-24、Kantchevら、Aldrichimica Acta (2006)、39、97-111、Fu、Acc. Chem. Res. (2008)、41、1555-1564並びにこれらで引用する参考文献に記載されている。

【0142】

一般的反応技術4 (ハロアリール-アルキン又はアルキン-ハロアルキンクロスカップリング) ;

アルキン誘導体を、DMF等の溶媒中、 20°C から 100°C の間の温度で、触媒量のパラジウム塩、TEA等の有機塩基及び触媒量の銅誘導体 (通常、ヨウ化銅) を用いて、ハロアリール又はハロアルキン誘導体と結合させる (Metal-Catalyzed Re

actions, Diederich, F., Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: New York (1998) 中の Sonogashira, K. 参照。
)。あるいは、アルキン-ハロアルキンクロスカップリング反応は、ヒドロキシアミン水溶液及びピペリジン又はピロリジン等の塩基の存在下、触媒量の銅誘導体のみを用いて行うことができる (Chodkiewicz 及び Cadot, C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. (1955), 241, 1055-1057 参照。)

【0143】

一般的反応技術 5 (エステルの変換) :

エステル側鎖が直鎖アルキルである場合には、加水分解は、通常、LiOH、KOH 又は NaOH 等のアルカリ性水酸化物での処理により、水-ジオキサン又は水-THF 混合物中、0℃から80℃の間にて行われる。エステル側鎖が tBu である場合には、対応する酸の遊離はまた、ニート TFA 又はエーテル若しくは THF 等の有機溶媒で希釈した TFA 若しくは HCl 中で行うこともできる。エステル側鎖がアリル基である場合には、反応は、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)の存在下で、モルフォリン、ジメドン又は水素化トリブチルスズ等のアリルカチオンスカベンジャーの存在下、0℃から50℃の間にて、THF 等の溶媒中で行われる。エステル側鎖がベンジルである場合には、反応は、水素下、Pd/C 等の貴金属触媒の存在下、MeOH、THF 又は EA 等の溶媒中で行われる。他の酸保護基を導入するさらなる方策、及びそれらを除去する一般的な方法は、T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protecting groups in Organic Synthesis 3rd Ed; 1999, 369-441; (出版元: John Wiley and Sons, Inc., New York, N. Y.) に記載されている。

10

20

【0144】

一般的反応技術 6 (還元的アミノ化) :

アミンとアルデヒド又はケトンとの反応は、生成した水を、物理的又は化学的手段(例えば、溶媒-水共沸混合物の蒸留、又はモレキュラー・シーヴ、MgSO₄ 若しくは Na₂SO₄ 等の乾燥剤の存在)にて除去できる溶媒系内で行われる。そのような溶媒は、典型的にはトルエン、Hex、THF、DCM 若しくは DCE、又は DCE/MeOH 等の溶媒の混合物である。反応は、微量の酸(通常、AcOH)により触媒することができる。中間体イミンは、適切な還元剤(例えば、NaBH₄、NaBH(CN)₃ 又は NaBH(OAc)₃)で、又は Pd/C 等の貴金属触媒上での水素化を通じて還元される。反応は、-10℃から+110℃の間、好ましくは 0℃から 60℃の間にて行われる。反応はまた、ワンポットで行うこともできる。反応はまた、MeOH 又は水等のプロトン性溶媒中で、ピコリン-ボラン錯体の存在下で行うこともできる (Tetrahedron (2004), 60, 7899-7906)。

30

【0145】

一般的製造方法:

式 I の化合物の製造:

式 I の化合物は、下記の方法により、実施例に記載された方法により、又は類似の方法により製造することができる。最適な反応条件は、使用される具体的な反応物質又は溶媒により変わるが、そのような条件は、当業者によるルーティンの最適化手順により決定することができる。

40

【0146】

以下のセクションに、式 I の化合物を製造するための一般的な方法を記載する。特に示さない限り、包括的な基、R¹、R²、X、M^A、M^B、R^{1A}、R^{2A}、R^{3A} 及び R^{1B} は、式 I に対して定義した通りである。以下の記載を通じて繰り返し使用される一般的な合成方法は、「一般的反応技術」と題した上記のセクションにおいて言及され、記載されている。場合によっては、特定の包括的な基は、下記の手順及びスキームに図示した構成に適合しないかもしれず、従って、保護基の使用が必要になる。保護基の使用は、当該技術分野においてよく知られている(例えば、T. W. Greene 及び P. G. M. W

50

uts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed (1999)、Wiley-Interscience 参照)。

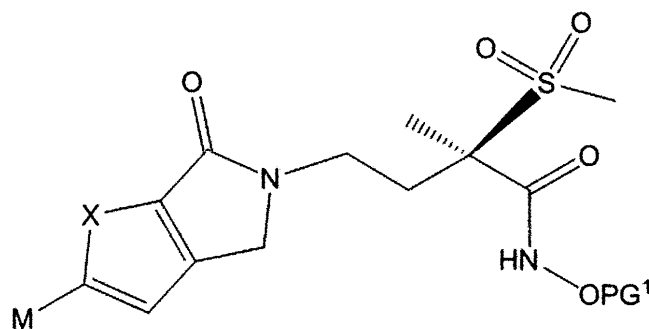
【0147】

R¹ = Hである式 I の化合物の製造

R¹ = Hである式 I の化合物は、式 I I の化合物

【0148】

【化27】



I I

【0149】

(式中、X及びMは式 I における場合と同じ意味を有し、PG¹は、THP、TMSE、トリチル、(2-メチルプロポキシ)エチル、メトキシメチル、アリル、tBu、COOtBu又はCOtBuを表す。)を、一般的反応技術1を用いて脱保護することにより得ることができる。この反応はラセミ体物質を用いて行うこともでき、キラルHPLC分離により(R)エナンチオマーを得ることができる。

【0150】

このようにして得られた式 I の化合物は、必要に応じ、それらの塩、そして特にそれらの薬学的に許容される塩に標準的な方法を用いて変換してもよい。

【0151】

さらに、式 I の化合物がエナンチオマーの混合物の形態で得られる場合には常に、エナンチオマーは、当業者に知られた方法、例えばジアステレオマー塩の形成及び分離、又は Regis Wheelk-O1 (R, R) (10 µm) カラム、Daicel Chiral Cell OD-H (5-10 µm) カラム、又は Daicel Chiral Pak IA (10 µm) 若しくは AD-H (5 µm) カラム等のキラル固定相のHPLCを用いて分離することができる。キラルHPLCの典型的な条件は、0.8から150 mL/minの流速における、溶出液A (EtOH。TEA又はジエチルアミン等のアミンの存在下又は非存在下) 及び溶出液B (Hex) の無勾配混合物である。

【0152】

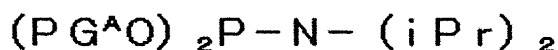
R¹ ≠ Hである式 I の化合物の製造

R¹ ≠ Hである式 I の化合物は、下記の方法により得ることができる：

a) R¹ = Hであり、X及びMが式 I において定義した通りである式 I の化合物を、式 I I I の化合物

【0153】

【化28】



I I I

【0154】

(式中、PG^Aはtert-ブチルを表す。)と反応させる。この反応は、テトラゾー

ル等の塩基の存在下、アセトニトリル等の溶媒中、約 0℃の温度にて行われる。次いで、過酸化水素水又は MCPBA 等の酸化試薬を添加することにより酸化反応が行われる（このシーケンスは R = H である式 I のラセミ体化合物を用いて行うこともでき、次いで、反応生成物のキラル HPLC 分離により (R) - エナンチオマーを得ることができる。）。

上記の反応条件に適合しない M 上に存在する官能基は、当該反応を行う前に保護し、当該反応を行った後に脱保護できる。PG^A の最後の開裂は、一般的反応技術 1 を用いて行うことができ、R¹ = PO₃H₂ である式 I の化合物を生成する。

【0155】

b) R¹ = H であり、X 及び M が式 I において定義した通りである式 I の化合物を、式 IV の化合物

10

【0156】

【化29】



IV

【0157】

（式中、R² は式 I における場合と同じ意味を有する。）と反応させる。この反応は一般的反応技術 2 を用いて行うことができ、R¹ = C(O)R² である式 I の化合物を生成する（この反応は R = H である式 I のラセミ体化合物を用いて行うこともでき、次いで、反応生成物のキラル HPLC 分離により (R) - エナンチオマーを得ることができる。）。

上記の反応条件に適合しない R² 及び M 上に存在する官能基は、当該反応を行う前に保護し、当該反応を行った後に脱保護できる。

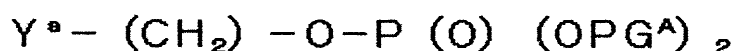
20

【0158】

c) R¹ = H であり、X 及び M が式 I において定義した通りである式 I の化合物を、式 V の化合物

【0159】

【化30】



30

V

【0160】

（式中、Y^a は、ヨウ素、臭素又は塩素を表し、PG^A は式 III における場合と同じ意味を有する。）と反応させる。この反応は、NaH 又は K₂CO₃ 等の無機塩基の存在下又は TEA 又は DIPEA 等の有機塩基の存在下、THF 等の溶媒中、約 -50℃ から r t の範囲の温度にて行うことができる。上記の反応条件に適合しない M 上に存在する官能基は、当該反応を行う前に保護し、当該反応を行った後に脱保護できる。このシーケンスは R = H である式 I のラセミ体化合物を用いて行うこともでき、次いで、反応生成物のキラル HPLC 分離により (R) - エナンチオマーを得ることができる。PG^A の最後の開裂は、一般的反応技術 1 を用いて行うことができ、R¹ = CH₂-O-PO₃H₂ である式 I の化合物を生成する。

40

【0161】

d) R¹ = H であり、X 及び M が式 I において定義した通りである式 I の化合物を、Pyr・SO₃ 錯体又は Me₂NCHO・SO₃ 錯体と DMF 又はピリジン等の溶媒中で反応させ、R¹ = SO₃H である式 I の化合物を生成する。上記の反応条件に適合しない M 上に存在する官能基は、当該反応を行う前に保護し、当該反応を行った後に脱保護できる。このシーケンスは R = H である式 I のラセミ体化合物を用いて行うこともでき、次いで、反応生成物のキラル HPLC 分離により (R) - エナンチオマーを得ることができる。

50

【0162】

このようにして得られた式 I の化合物は、必要に応じ、それらの塩、そして特にそれらの薬学的に許容される塩に標準的な方法を用いて変換してもよい。

【0163】

さらに、式 I の化合物がエナンチオマーの混合物の形態で得られる場合には常に、エナンチオマーは、当業者に知られた方法、例えばジアステレオマー塩の形成及び分離、又は Regis Wheelk-O1 (R, R) (10 μm) カラム、Daicel Chiral Cell OD-H (5-10 μm) カラム、又は Daicel Chiral Pak IA (10 μm) 若しくは AD-H (5 μm) カラム等のキラル固定相の HPLC を用いて分離することができる。キラル HPLC の典型的な条件は、0.8 から 150 mL/min の流速における、溶出液 A (EtOH。TEA 又はジエチルアミン等のアミンの存在下又は非存在下) 及び溶出液 B (Hex) の無勾配混合物である。

10

【0164】

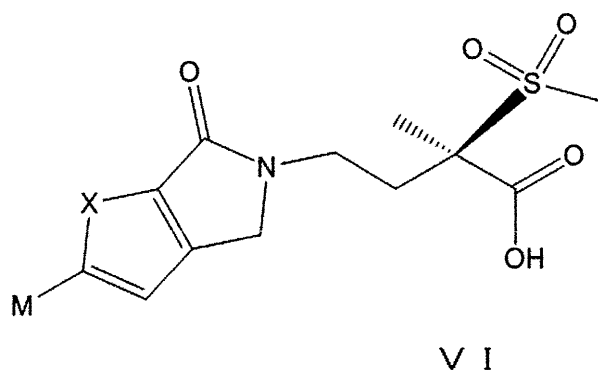
式 I I の化合物の製造

式 I I の化合物は、下記の方法により得ることができる：

a) 式 V I の化合物

【0165】

【化 3 1】



20

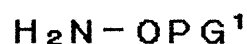
【0166】

(式中、X 及び M は式 I において定義した通りである。) を、式 V I I の化合物、

30

【0167】

【化 3 2】



V I I

【0168】

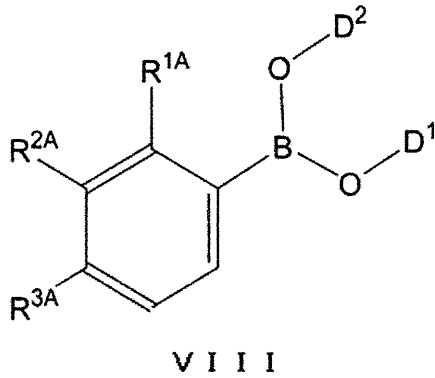
(式中、PG¹ は、式 I I における場合と同じ意味を有する。) と、一般的反応技術 2 を用いて反応させ (この反応は式 V I のラセミ体化合物を用いて行うこともでき、次いで、反応生成物のキラル HPLC 分離により (R) -エナンチオマーを得ることができる。) 、その際、一般的反応技術 2 に言及するカップリング条件に適合しない M 上に存在する官能基は、当該反応を行う前に保護し、当該反応を行った後に脱保護できる；又は、

40

b) 式 V I I I のボロン誘導体

【0169】

【化 3 3】



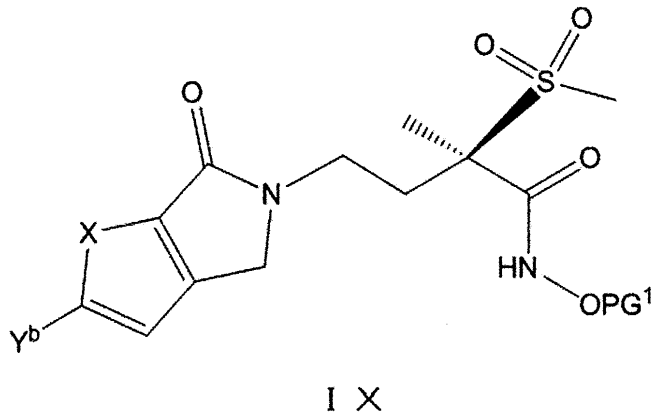
10

【0170】

(式中、 R^{1A} 、 R^{2A} 及び R^{3A} は、それぞれ式 I における場合と同じ意味を有し、 D^1 及び D^2 は、H、メチル又はエチルを表すか、又は D^1 及び D^2 は、一緒に $CH_2C(Me)_2CH_2$ 又は $C(Me)_2C(Me)_2$ を表す。)を、式 IX の化合物

【0171】

【化 3 4】



20

30

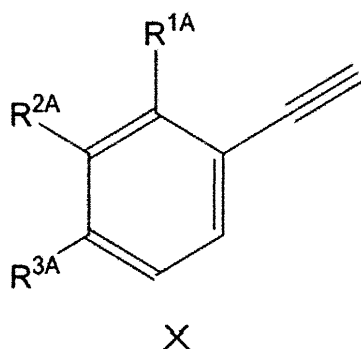
【0172】

(式中、X は式 I において定義した通りであり、 Y^b は、臭素又はヨウ素等のハロゲンを表し、 PG^1 は、式 II における場合と同じ意味を有する。)と、一般的反応技術 3 を用いて反応させ、M が M^A を表し、A が結合を表す式 II の化合物を生成させる (この反応は式 IX のラセミ体化合物を用いて行うこともでき、次いで、反応生成物のキラル HPLC 分離により (R) -エナンチオマーを得ることができる。) ; 又は、

c) 式 X の化合物

【0173】

【化 3 5】



40

【0174】

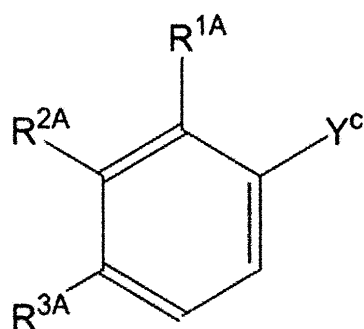
50

(式中、 R^{1A} 、 R^{2A} 及び R^{3A} は、それぞれ式Iにおける場合と同じ意味を有する。)を、 Y^b がヨウ素を表す、上記のセクションb)において定義する式IXの化合物と、一般的反応技術4を用いて反応させ、Mが M^A を表し、Aが $C \equiv C$ を表す式IIの化合物を生成させる(この反応は式IXのラセミ体化合物を用いて行うこともでき、次いで、反応生成物のキラルHPLC分離により(R)-エナンチオマーを得ることができる。);又は、

d) 式XIの化合物

【0175】

【化36】



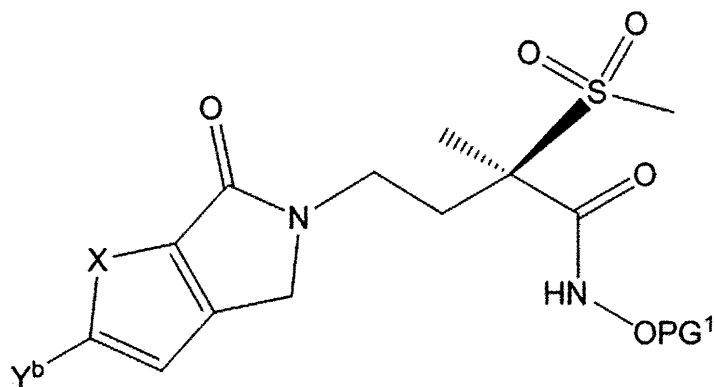
XI

【0176】

(式中、 R^{1A} 、 R^{2A} 及び R^{3A} は、それぞれ式Iにおける場合と同じ意味を有し、 Y^c は、ヨウ素又は臭素(好ましくはヨウ素)を表す。)を、式IXaの化合物

【0177】

【化37】



IXa

【0178】

(式中、 Y^b はエチニルを表し、 PG^1 は、式IIにおける場合と同じ意味を有する。)と、一般的反応技術4を用いて反応させ、Mが M^A を表し、Aが $C \equiv C$ を表す式IIの化合物を生成させる(この反応は式IXaのラセミ体化合物を用いて行うこともでき、次いで、反応生成物のキラルHPLC分離により(R)-エナンチオマーを得ることができる。);又は、

e) 式XIIの化合物

【0179】

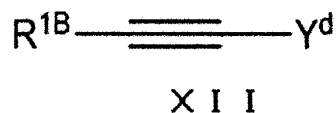
10

20

30

40

【化 3 8】



【0180】

(式中、 $\text{R}^{1\text{B}}$ は、式 I における場合と同じ意味を有し、 Y^{b} は、ヨウ素又は臭素を表す。) を、上記のセクション d) において定義する式 I X a の化合物と、一般的反応技術 4 を用いて反応させ、M が M^{B} を表す式 I I の化合物を生成させる (この反応は式 I X a のラセミ体化合物を用いて行うこともでき、次いで、反応生成物のキラル HPLC 分離により (R) -エナンチオマーを得ることができる。)。 10

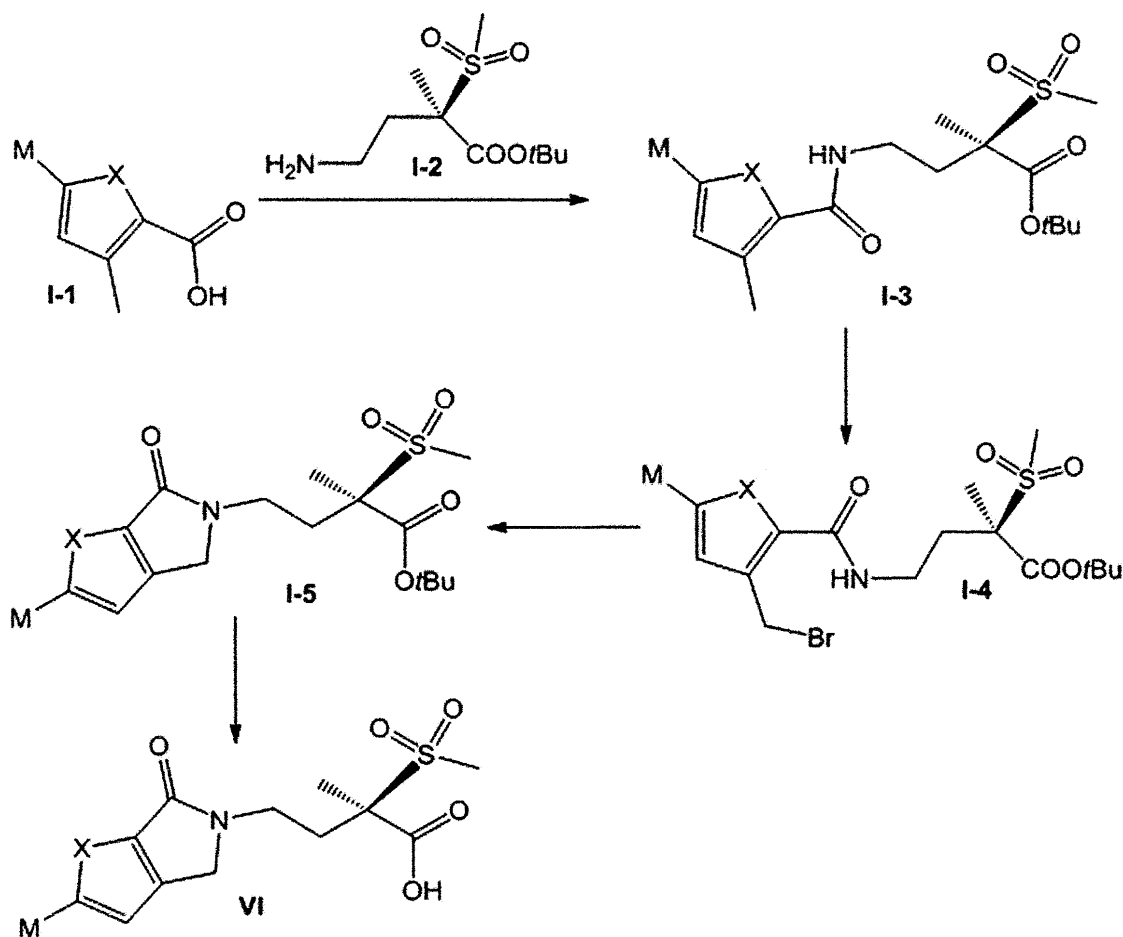
【0181】

式 V I、V I I、V I I I、I X、I X a、X、X I 及び X I I の合成中間体の製造：
式 V I の化合物

式 V I の化合物は、下記のスキーム 1 に要約する通りに製造することができる。

【0182】

【化 3 9】



スキーム 1

【0183】

スキーム 1 において、X 及び M は、式 I における場合と同じ意味を有する。反応はラセミ体物質を用いて行うこともでき、適宜ないずれかの工程においてキラル HPLC 分離することにより (R) -エナンチオマーを得ることができる。

【0184】

式 I - 3 の誘導体は、一般的反応技術 2 を用いて、式 I - 1 のチオフェンカルボン酸を 50

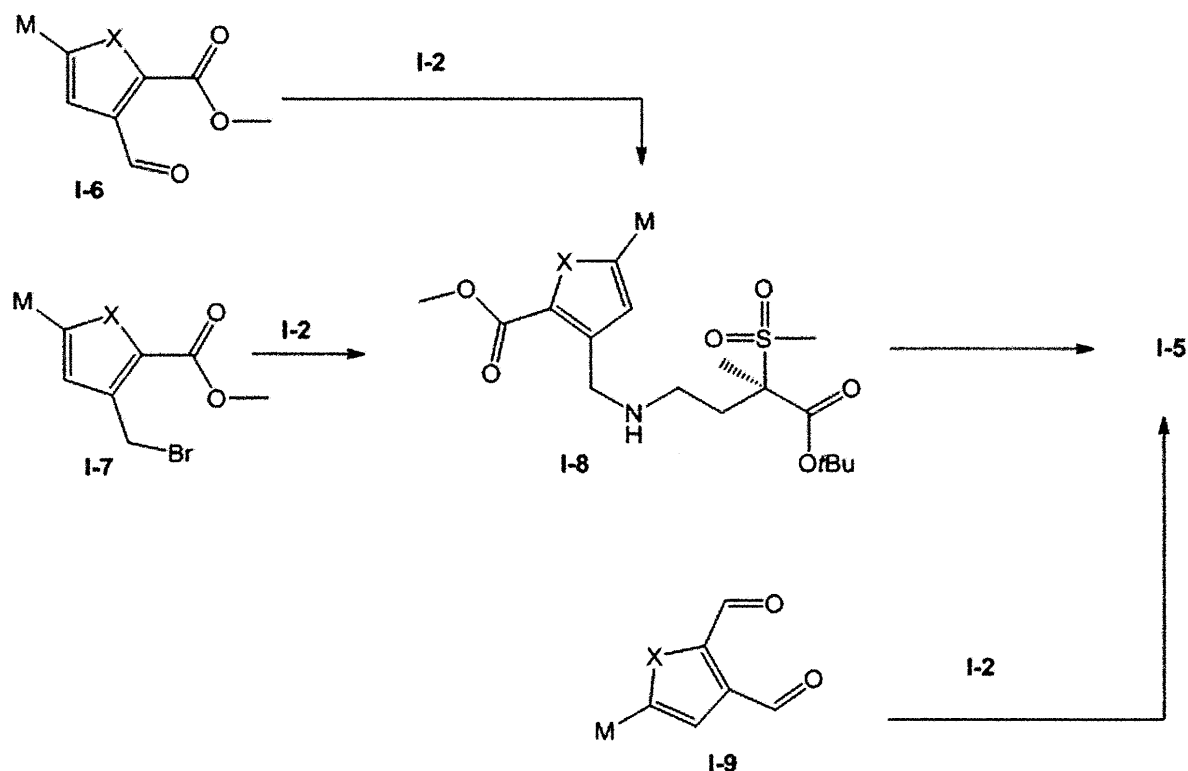
式 I-2 のアミンと反応させることにより得ることができる (スキーム 1)。式 I-3 の誘導体は、 CCl_4 等の溶媒中、AIBN等のラジカル開始剤の存在下、NBSで処理される; この反応は通常還流下で行われ、式 I-4 のブロモメチル誘導体を与える。次いで、後者は、THF等の溶媒中、LDA又はLiHMDS等の塩基で処理することにより、式 I-5 の化合物に変換される。この反応は、 -20°C から rt の範囲の温度、理想的には rt にて行うことができる。式 I-5 の誘導体は、一般的反応技術 5 を用いて、式 V I の化合物に変換することができる。

【0185】

あるいは、式 I-5 の化合物は、下記のスキーム 2 に要約する通りに製造することもできる。

【0186】

【化 40】



スキーム 2

【0187】

スキーム 2 において、X 及び M は、式 I における場合と同じ意味を有する。反応はラセミ体物質を用いて行うこともでき、適宜ないずれかの工程においてキラル HPLC 分離することにより (R)-エナンチオマーを得ることができる。

【0188】

式 I-8 の誘導体は、一般的反応技術 6 を用いて、式 I-6 の誘導体及び式 I-2 のアミンから得ることができる (スキーム 2)。あるいは、式 I-8 の誘導体は、 $t\text{BuOH}$ 中、 50°C から 85°C の範囲の温度、理想的には 85°C にて、 K_2CO_3 等の塩基の存在下、式 I-7 のブロモメチル誘導体を式 I-2 のアミンで処理することにより得ることができる (スキーム 2)。式 I-8 の誘導体は自発的に式 I-5 の化合物を生成させることができる。あるいは、式 I-8 の誘導体は、一般的反応技術 5 及び 2 を順番に適用することにより、式 I-5 の誘導体に変換することができる。

【0189】

式 I-5 の誘導体は、DMF 中、 rt から約 60°C の範囲の温度、理想的には約 50°C

にて、式 I-9 のジアルデヒド誘導体を式 I-2 のアミンと反応させることにより得ることもできる (スキーム 2)。あるいは、この縮合工程は、DCM 中、AcOH の存在下、rt にて行うことができる。

【0190】

式 VII の化合物：

式 VII の化合物は、市販されているか (PG^1 = メトキシメチル、THP、TMSE、トリチル、tBu、COOtBu 又はアシル)、又は、WO2010/060785 (PG^1 = (2-メチルプロポキシ)エチル) 又は Marmer 及び Maerker、J. Org. Chem. (1972)、37、3520-3523 (PG^1 = COtBu) に従って製造することができる。

10

【0191】

式 VIII の化合物：

D^1 及び D^2 が、それぞれ H 又は (C_1-C_2) アルキルを表す式 VIII の化合物は、市販されているか、又は、トリ ((C_1-C_2) アルキル) ボレート及び対応する市販のプロモ誘導体を出発物質として、Slevelandら、Organic Process Research & Development. (2012)、16、1121-1130 に従い、(任意で、次いで酸性加水分解により) 製造することができる。 D^1 及び D^2 が、一緒に $CH_2C(Me)_2CH_2$ 又は $C(Me)_2C(Me)_2$ を表す式 VIII の化合物は、市販されているか、又は、ビス(ピナコラート)ジボラン又は 5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン (どちらも市販) を、対応する市販の式 VIII のプロモ誘導体とともに出発物質として、WO2012/093809 に従って製造することができる。

20

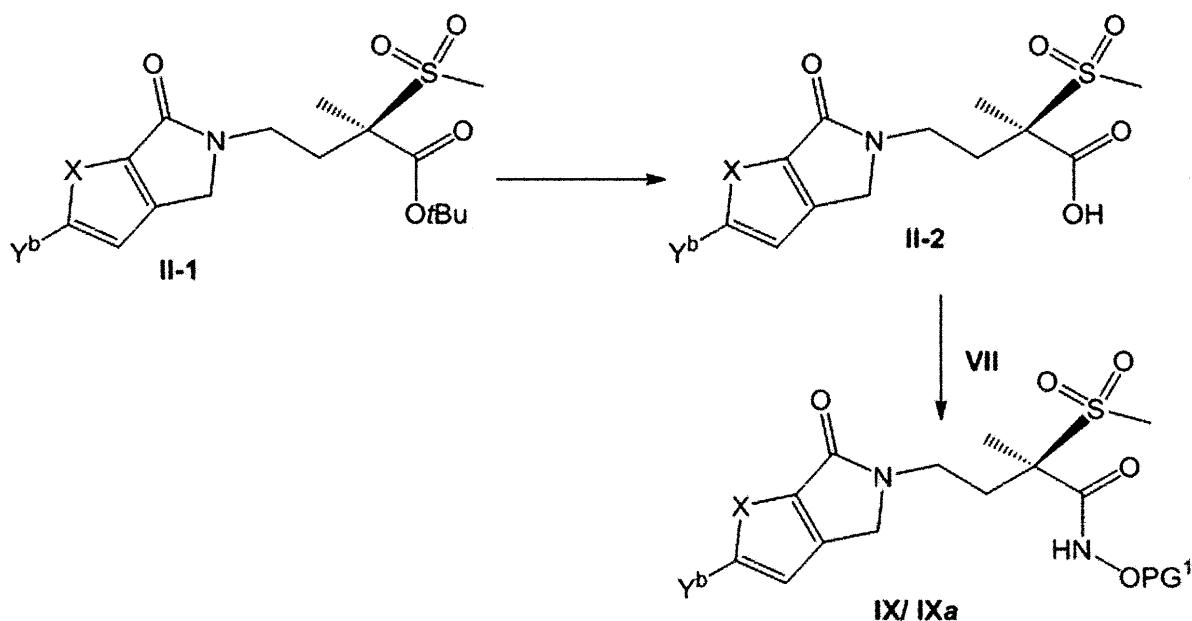
【0192】

式 IX 及び IXa の化合物：

式 IX 及び IXa の化合物は、下記のスキーム 3 に要約する通りに製造することができる。

【0193】

【化 41】



30

40

スキーム 3

【0194】

スキーム 3 において、X は式 I において定義した通りであり、 Y^b は、(ヨウ素又は臭素等の) ハロゲン又はエチニルを表し、 PG^1 は、式 II における場合と同じ意味を有す

50

る。反応はラセミ体物質を用いて行うこともでき、適宜のいずれかの工程においてキラル HPLC 分離することにより (R) - エナンチオマーを得ることができる。

【0195】

$Y^b = Br$ である式 I I - 1 の化合物 (スキーム 3) は、銅 (I) 塩及びトランス-N, N' - ジメチルシクロヘキサ-1, 2 - ジアミン等のリガンドの存在下、ジオキサン等の溶媒中、rt から 100 °C の間の範囲の温度にて、又はマイクロ波オーヴン中 150 °C にて、NaI との反応により、 $Y^b =$ ヨウ素である式 I I - 1 の化合物に変換することができる。 $Y^b =$ エチニルである式 I I - 1 の化合物は、 $Y^b =$ ヨウ素である式 I I - 1 の化合物を、一般的反応技術 4 を用いて、トリメチルシリルアセチレン (I I I - 1) と反応させ、次いで、THF 中において、TBAF で処理することにより得ることができる。あるいは、TMS 基は、MeOH 中、 K_2CO_3 を試薬として用いて開裂することができる。

10

【0196】

式 I I - 1 の化合物は、一般的反応技術 5 を用いて、式 I I - 2 の化合物に変換することができる。式 I I - 2 の化合物はさらに、一般的反応技術 2 を用いて、式 V I I の化合物と反応させることができ、式 I X / I X a の化合物を与える。 Y^b がヨウ素を表す式 I X の化合物は、銅 (I) 塩及びトランス-N, N' - ジメチルシクロヘキサ-1, 2 - ジアミン等のリガンドの存在下、ジオキサン等の溶媒中、rt から 100 °C の間の範囲の温度にて、又はマイクロ波オーヴン中約 150 °C にて、NaI との反応により、 $Y^b =$ 臭素である式 I X の化合物から得ることができる。 $Y^b =$ エチニルである式 I X a の化合物は、 $Y^b =$ ヨウ素である式 I X の化合物を、一般的反応技術 4 を用いて、トリメチルシリルアセチレン (I I I - 1) と反応させ、次いで、THF 中において、TBAF で処理することにより得ることができる。あるいは、TMS 基は、MeOH 中、 K_2CO_3 を試薬として用いて開裂することができる。

20

【0197】

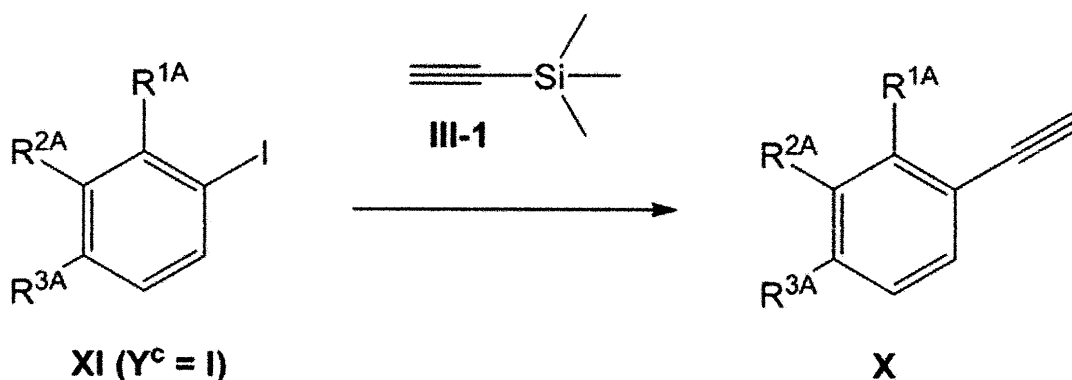
式 X の化合物：

式 X の化合物は、市販されているか、又は、下記のスキーム 4 に要約する通りに製造することができる。

【0198】

【化 4 2】

30



40

スキーム 4

【0199】

スキーム 4 において、 R^{1A} 、 R^{2A} 及び R^{3A} は、それぞれ式 I における場合と同じ意味を有する。

【0200】

Y^c がヨウ素を表す式 X I の化合物は、一般的反応技術 4 を用いて、トリメチルシリルアセチレン (I I I - 1) と反応させることができ (スキーム 4)、次いで、THF 中において、TBAF で処理することにより、式 X の誘導体を与える。

50

【0201】

式X I の化合物：

Y^c が臭素を表す式X I の化合物は、市販されているか、又は、当業者に既知の標準的な方法により製造することができる。 Y^c がヨウ素を表す式X I の化合物は、銅（I）塩及びトランス-N, N'-ジメチルシクロヘキサ-1, 2-ジアミン等のリガンドの存在下、ジオキサン等の溶媒中、rtから100℃の間の範囲の温度にて、又はマイクロ波オーブン中約150℃にて、NaIとの反応により、対応する臭素誘導体から得ることができる。

【0202】

式X I I の化合物：

Y^d がヨウ素を表す式X I I の化合物は、KOH等の無機塩基の存在下、 Y^d がHである対応する化合物をヨウ素でヨウ化することにより製造することができる。 Y^d が臭素を表す式X I I の化合物は、AgNO₃の存在下、アセトン又はMeCN等の溶媒中、NBSで処理することにより、 Y^d がHである対応する化合物から製造することができる。 Y^d がHである式X I I の化合物は、市販されているか、又は、当業者に既知の標準的な方法により製造することができる。

【0203】

他の合成中間体及び出発物質：

式I-1、I-6、I-7及びI-9の化合物は、市販されているか、又は、当業者に既知の標準的な方法により製造することができる。

【0204】

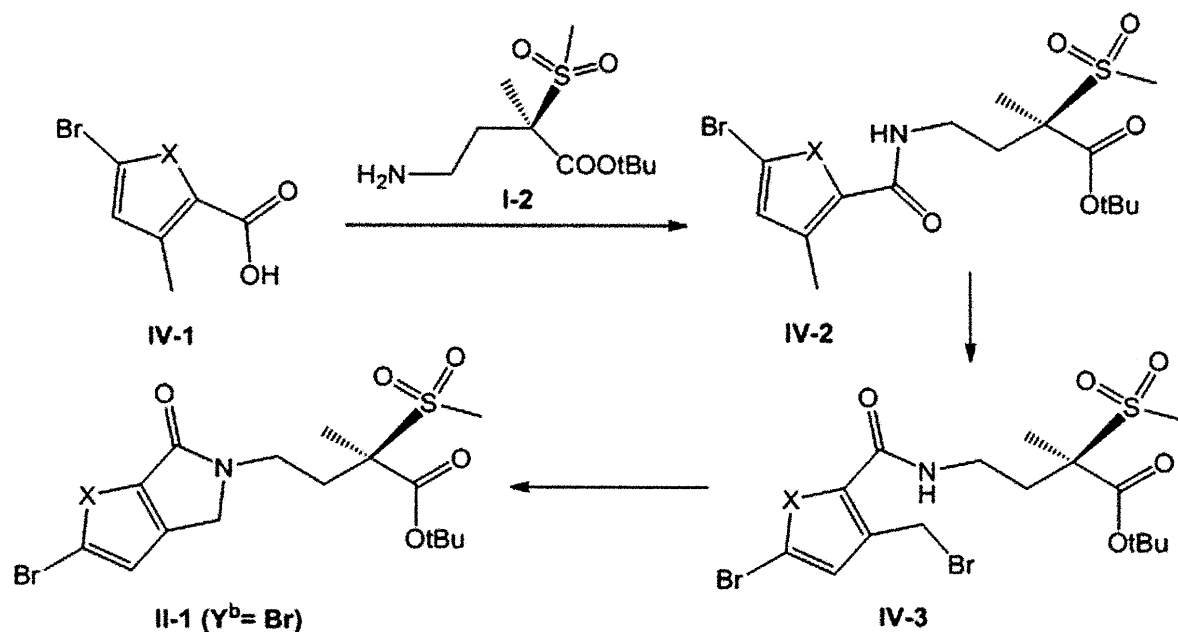
式I-2の化合物は、以下の「実施例」と題したセクションに記載の通りに（製造A及びBを参照。）と同様に、又は、当業者に既知の標準的な方法により製造することができる。

【0205】

Y^b がBrを表す式I I-1の化合物は、下記のスキーム5に要約する通りに製造することができる。

【0206】

【化43】



スキーム5

【0207】

スキーム5において、Xは式Iにおいて定義した通りである。

【0208】

式IV-1の化合物は、一般的反応技術2を用いて、式I-2のアミンとの反応により、式IV-2のアミド誘導体に変換することができる（スキーム5）。得られた式IV-2の誘導体は、 CCl_4 等の溶媒中、AIBN等のラジカル開始剤の存在下、NBSで処理することにより、式IV-3の誘導体に変換することができる；この反応は通常還流下で行われる。得られた式IV-3の臭素誘導体は、次いで、THF等の溶媒中、LDA又はLiHMDS等の塩基で処理することにより、 $\text{Y}^b = \text{Br}$ である式II-1の化合物に変換される。

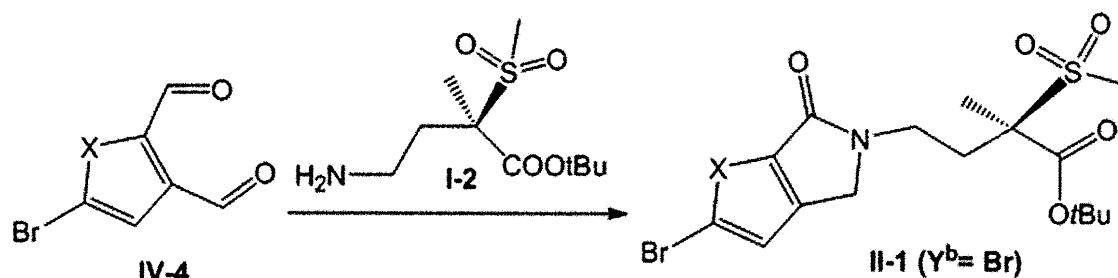
【0209】

Y^b が臭素である式II-1の化合物は、下記のスキーム6に要約する通りに製造することもできる。

10

【0210】

【化44】



20

スキーム6

【0211】

スキーム6において、Xは式Iにおいて定義した通りである。

【0212】

式II-1の化合物は、DCM中、酢酸の存在下、rtから40℃の範囲の温度、理想的にはrtにて、式IV-4の化合物を式I-2のアミンと反応させることにより得ることができる（スキーム6）。反応はラセミ体物質を用いて行うこともでき、適宜ないずれかの工程においてキラルHPLC分離することにより（R）-エナンチオマーを得ることができる。

30

【0213】

式III、IV及びVの化合物は、市販されているか、又は、当業者に既知の標準的な方法により製造することができる。

【0214】

式IV-1及びIV-4の化合物は、市販されているか、又は、当業者に既知の標準的な方法により製造することができる。

【0215】

本発明の特定の態様を下記の実施例に記載するが、それらは、本発明をさらに詳細に説明するためのものであり、発明の範囲をいかなる意味においても限定するものではない。

40

【実施例】

【0216】

温度はすべて℃で示す。特に断らない限り、反応はrtで行われる。反応混合物の後処理手順の液-液抽出から得られた有機層を合わせたものは、特に断らない限り、最少量の塩水（brine）で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、蒸発乾固して、いわゆる蒸発残渣を与える。

【0217】

分析TLCによる定性分析は、0.2mmプレート：Merck、Silicagel 60F₂₅₄で行った。溶出はEA、Hept、DCM、MeOH又はそれらの混合物で行う。検出は、UVで、又は KMnO_4 （3g）、 K_2CO_3 （20g）、5%NaO

50

H (3 mL) 及び H₂O (300 mL) の溶液を用いて、その後に加熱することにより行った。

【0218】

CCは、Brunschwig 60Aシリカゲル(0.032~0.63 mm)を用いて、又はISCO Combiflashシステム及び充填済みSiO₂カートリッジを用いて行い；溶出は、Hept-EA又はDCM-MeOH混合物のいずれかにより、適宜な勾配を用いて行った。化合物が酸性官能基を含む場合には、1%のAcOHを溶出液に添加した。化合物が塩基性官能基を含む場合には、25%のNH₄OH水溶液を溶出液に添加した。

【0219】

化合物は、¹H-NMR (300 MHz、Varian Oxford; 400 MHz、Bruker Avance 400又は500 MHz、Bruker Avance 500 Cryoprobe) によって特徴を明らかにした。化学シフトδは、使用する溶媒に対するppmで示してある；多重度：s=一重項、d=二重項、t=三重項、q=四重項、p=五重項、hex=六重項、hep=七重項、m=多重項、br=広域；結合定数JはHzで示してある。あるいは又は加えて、化合物は、LC-MSによって(DAD及びELSDを備えたAgilent 1100 Binary Pumpを用いたSciex API 2000、又はAgilent 1200 Binary Pump、DAD及びELSDを備えたAgilent quadrupole MS6140) によって特徴を明らかにした。

【0220】

分析用LC-MSデータは、下記の各条件を用いて得たものである。

- カラム：Zorbax SB-Aq、30.5 µm、4.6 x 50 mm；
- 注入量：1 µL；
- カラムオープン温度：40 °C；
- 検出：UV 210 nm、ELSD及びMS；
- MSイオン化モード：ESI+；
- 溶出液：A：H₂O + 0.04% TFA；及びB：MeCN；
- 流速：40.5 mL/min；
- 勾配：5% Bから95% Bへ(0.0 min~1.0 min)、95% B(1.0 min~1.45 min)。

【0221】

各試験化合物の[M+H⁺]ピークに対応して記載する小数部分の桁数は、実際に用いたLC-MS装置の精度に依存する。

【0222】

分取用HPLCによる精製は、Gilson 215オートサンプラー、Gilson 333/334ポンプ、Dionex MSQ Plus検出システム及びDionex UVD340U(又はDionex DAD-3000) UV検出器を備えたGilson HPLCシステムにて、下記の各条件を用いて行った：

方法1：

- カラム：Waters XBridge C18、10 µm、30 x 75 mm；
- 流速：75 mL/min；
- 溶出液：A：H₂O + 0.5% NH₄OH溶液(25%)；B：MeCN；
- 勾配：90% Aから5% Aへ(0.0 min~4.0 min)、5% A(4.0 min~6.0 min)。

【0223】

方法2：

- カラム：Waters XBridge C18、10 µm、30 x 75 mm；
- 流速：75 mL/min；
- 溶出液：A：H₂O + 0.5% HCOOH；B：MeCN；

— 勾配：90%Aから5%Aへ(0.0min~4.0min)、5%A(4.0min~6.0min)。

【0224】

方法3：

— カラム：Waters Atlantis T3 OBD、10 μ m、30x75mm；

— 流速：75mL/min；

— 溶出液：A：H₂O+0.1% HCOOH；B：MeCN+0.1% HCOOH；

— 勾配：90%Aから5%Aへ(0.0min~4.0min)、5%A(4.0min~6.0min)。

10

【0225】

さらに、半分取用及び分析用キラルHPLCは、下記の条件を用いて行った。

半分取用キラルHPLC法A：

半分取用キラルHPLCは、対応する実験プロトコルにおいて括弧内に示す溶出液混合物、流速及び検出条件を用い、Daicel ChiralPak AS-Hカラム(250x20mm、20 μ m)にて行う。保持時間は、同様の溶出液混合物を用い、対応する実験プロトコルにおいて括弧内に示す流速にて、Daicel ChiralPak AS-Hカラム(250x4.6mm、5 μ m)における分析サンプルの溶出により得る。

【0226】

半分取用キラルHPLC法B：

20

半分取用キラルHPLCは、対応する実験プロトコルにおいて括弧内に示す溶出液混合物、流速及び検出条件を用い、Daicel ChiralCell OD-Hカラム(20x250mm、5 μ m)にて行う。保持時間は、同様の溶出液混合物を用い、対応する実験プロトコルにおいて括弧内に示す流速にて、Daicel ChiralCell OD-Hカラム(4.6x250mm、5 μ m)における分析サンプルの溶出により得る。

【0227】

半分取用キラルHPLC法C：

半分取用キラルHPLCは、対応する実験プロトコルにおいて括弧内に示す溶出液混合物、流速及び検出条件を用い、Daicel ChiralPak AY-Hカラム(20x250mm、5 μ m)にて行う。保持時間は、同様の溶出液混合物を用い、対応する実験プロトコルにおいて括弧内に示す流速にて、Daicel ChiralPak AY-Hカラム(4.6x250mm、5 μ m)における分析サンプルの溶出により得る。

30

【0228】

半分取用キラルHPLC法D：

半分取用キラルHPLCは、対応する実験プロトコルにおいて括弧内に示す溶出液混合物、流速及び検出条件を用い、Daicel ChiralPak IAカラム(30x250mm、5 μ m)にて行う。保持時間は、同様の溶出液混合物を用い、対応する実験プロトコルにおいて括弧内に示す流速にて、Daicel ChiralPak IAカラム(4.6x250mm、5 μ m)における分析サンプルの溶出により得る。

40

【0229】

半分取用キラルHPLC法E：

保持時間は、同様の溶出液混合物を用い、対応する実験プロトコルにおいて括弧内に示す流速にて、Daicel ChiralPak AD-Hカラム(4.6x250mm、5 μ m)における分析サンプルの溶出により得る。

【0230】

半分取用キラルHPLC法F：

半分取用キラルHPLCは、対応する実験プロトコルにおいて括弧内に示す溶出液混合物、流速及び検出条件を用い、Daicel ChiralPak ICカラム(30x250mm、5 μ m)にて行う。保持時間は、同様の溶出液混合物を用い、対応する実験プ

50

ロトコルにおいて括弧内に示す流速にて、Dai cel Chiral Pak ICカラム (4.6 x 250 mm、5 μ m) における分析サンプルの溶出により得る。

【0231】

手順:

手順A:

CuI (0.048 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.025 mmol)、ヨード誘導体 (0.148 mmol) 及び末端アルキン (0.16 mmol) を二口丸型フラスコ内に導入する。雰囲気を窒素で30 minの間フラッシュし、次いで、脱気THF (1.2 mL) 及び脱気TEA (0.43 mmol) を添加する。懸濁液を、窒素雰囲気下で、50℃にて3 h 攪拌する。濃縮乾固した後、残渣を適宜な方法を用いてCC (Hept-EA又はDCM-MeOH) 又はprep-HPLCで精製する。

10

【0232】

手順B:

THP-保護ヒドロキサム酸誘導体 (0.07 mmol) をEtOH (2 mL) 中に溶解したものに、PPTS (0.012 g; 0.04 mmol) を添加する。混合物を80℃にて2 h 攪拌し、rtに冷却し、適宜な方法を用いてCC (DCM-MeOH) 又はprep-HPLCにより直接精製する。

【0233】

手順C:

CuI (0.036 g; 0.189 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.072 g; 0.102 mmol)、(トリメチルシリル) エチニルアセチレン (0.703 mmol) 及びハロ誘導体 (0.581 mmol) を、二口丸型フラスコ内に導入する。雰囲気を窒素で30 minの間フラッシュし、次いで、脱気THF (4 mL) 及び脱気TEA (0.2 mL; 1.44 mmol) を添加する。懸濁液を、窒素雰囲気下で、50℃にて2 h 攪拌する。濃縮乾固した後、残渣をCC (Hept-EA) で精製する。

20

【0234】

手順D:

CuCl (0.003 g; 0.026 mmol) を、n-BuNH₂ の溶液 (30%水溶液、0.336 mL) に添加した。NH₂OH·HCl (0.025 g、0.35 mmol) 及びアルキン (0.23 mmol) をn-BuNH₂ (30%水溶液、1 mL) 中に溶解したものを順番に添加した。得られた懸濁液を速やかにアイスバスで冷却した。ハロ-アルキン (0.25 mmol) をEt₂O (0.5 mL) 中に溶解したものを添加し、反応混合物を1.5 h 進行させた。次いで、蒸発残渣を適宜な方法を用いてCC (DCM-MeOH) 又はprep-HPLCにより精製して、ビス-アルキン生成物を得る。

30

【0235】

手順E:

ブromo誘導体 (1.63 mmol)、フェニルボロン酸又はボロン酸エステル誘導体 (1.8 mmol)、K₂CO₃ (0.34 g; 2.4 mmol) 及びPd(PPh₃)₄ (0.19 g; 0.16 mmol) の混合物を、窒素で15 minフラッシュする。ジオキサン (6 mL) 及び水 (1.5 mL) を添加し、混合物を1 h 還流する。冷却後、水 (1.5 mL) 及びEA (20 mL) を添加し、二層を分離する。水層をEA (2 x 20 mL) で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固する。次いで、残渣をCC (Hept-EA) で精製する。

40

【0236】

手順F:

THP-保護ヒドロキサム酸誘導体 (0.15 mmol) をMeOH (1.2 mL) 及び水 (0.4 mL) 中に溶解したものに、2M HCl (0.6 mL; 1.2 mmol) を添加する。完了するまで反応混合物を攪拌する。飽和NaHCO₃ 溶液で中和した後、反応混合物をDCM-MeOH (9-1、3 x 20 mL) で抽出する。次いで、蒸発残渣を適宜な方法を用いてCC (DCM-MeOH) 又はprep-HPLCにより精製する。

50

【0237】

手順G:

CuI (0.2 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.1 mmol)、末端アルキン誘導体 (1 mmol) 及びヨード誘導体 (1.2 mmol) を、二口丸型フラスコ内に導入する。雰囲気窒素で30 minの間フラッシュし、次いで、脱気THF (5 mL) 及び脱気TEA (2.5 mmol) を添加する。懸濁液を、窒素雰囲気下で、50℃にて45 min攪拌する。濃縮乾固した後、残渣を適宜な方法を用いてCC (Hept-EA) 又はprep-HPLCで精製する。

【0238】

製造:

製造A: (2RS)-tert-ブチル 4-アミノ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタノエート:

A.i. (RS)-tert-ブチル 2-(メチルスルフォニル)プロパノエート:

ナトリウム メタンスルフィネート (100 g; 929 mmol) を tBuOH (350 mL) 中に懸濁したものに、tert-ブチル 2-ブロモプロピオネート (150 mL; 877 mmol) を添加した。反応混合物を、窒素雰囲気下、90℃にて24 h攪拌し、次いで、rtに冷却し、濃縮乾固した。残渣を水 (750 mL) とEA (600 mL) の間で分画した。水層をEA (2 x 500 mL) で抽出した。蒸発残渣により表題化合物を白黄色の固体 (175 g、収率96%) として得た。¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 4.24 (q、J = 7.2 Hz、1H); 3.11 (s、3H); 1.45 (s、9H); 1.40 (d、J = 7.2 Hz、3H)。

【0239】

A.ii. (2RS)-tert-ブチル 4-ブロモ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタノエート:

中間体A.i (130 g; 626 mmol) をDMF (750 mL) 中に懸濁した氷冷懸濁液に、温度を7℃未満に保ちながら、NaH (鉱油中60%; 32.1 g; 802 mmol) を少しずつ1.5 h添加した。混合物を0℃にて1.5 h攪拌し、rtに到達するようにし、0.5 h攪拌した。混合物をアイスバスで12℃に冷却し、次いで、温度を22℃未満に保ちながら、1,2-ジブロモエタン (166 mL; 1.9 mol) を滴下した。反応混合物を2 h攪拌した。混合物を冷水 (1 L) とEt₂O (1 L) 上に注ぎ、水層をEt₂O (2 x 750 mL) で抽出した。有機層を冷水 (2 x 500 mL) で洗浄した。蒸発残渣をCC (Hept-EA) により精製して、表題化合物を薄黄色がかったオイル (116.8 g; 収率59%) として得た。¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 3.71-3.63 (m、1H); 3.45-3.37 (m、1H); 3.12 (s、3H); 2.72-2.62 (m、1H); 2.43-2.33 (m、1H); 1.49 (s、3H); 1.46 (s、9H)。

【0240】

A.iii. (2RS)-tert-ブチル 4-アジド-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタノエート:

中間体A.ii (70.3 g; 223 mmol) をDMF (400 mL) 中に溶解したものに、アジ化ナトリウム (54.6 g; 831 mmol) を添加した。反応液を80℃にて一晩攪拌した。混合物をrtに冷却し、水 (500 mL) 及びEA (500 mL) を添加した。水層をEA (2 x 500 mL) で抽出し、有機層を水 (2 x 500 mL) で洗浄した。蒸発残渣をHept中で粉碎し、ろ過し、Heptで洗浄して、表題化合物を白色の固体 (59.6 g; 収率96%) として得た。¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 3.66-3.60 (m、1H); 3.35-3.29 (重複m、1H); 3.11 (s、3H); 2.49-2.43 (m、1H); 2.04-1.96 (m、1H); 1.46 (s、9H); 1.44 (s、3H)。MS (ESI、m/z): C₁₀H₁₉N₃O₄Sに対して278.95 [M+H⁺]; t_R = 0.80 min。

【0241】

A. i v. (2RS)-tert-ブチル 4-アミノ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタノエート:

中間体A. i i i (45 g; 162 mmol)をtBuOH/EAの混合物(1/1、900 mL)中に溶解したものを、10% Pd/C (2.3 g)で処理した。懸濁液を、水素下、4 h 攪拌した。次いで、10% Pd/C (0.5 g)を懸濁液に添加し、反応液を、水素下、2日間攪拌した。触媒をろ過し、ろ液を濃縮乾固して、粗製物を得たが、これは自然に結晶化した(灰色の固体; 40.6 g; 収率99%)。¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 3.06 (s, 3H); 2.75–2.63 (m, 1H); 2.53–2.40 (重複m, 1H); 2.28–2.16 (m, 1H); 1.85–1.74 (m, 1H); 1.44 (s, 9H); 1.40 (s, 3H)。MS (ESI、m/z): C₁₀H₂₁NO₄Sに対して252.03 [M+H⁺]; t_R = 0.45 min。

10

【0242】

製造B: (2R)-tert-ブチル 4-アミノ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタノエート:

B. i. (2R)-tert-ブチル 4-アジド-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタノエート:

中間体A. i i i (184 g)を半分取用キラルHPLC法A (Hept-iPrOH 4-1; 流速: 570 mL/min; 235 nMでのUV検出)により分離した; 保持時間はそれぞれ8.3及び10.7 minであった。2番目に溶出する化合物として特定された表題の(R)-エナンチオマーを明オレンジ色のオイル(90.7 g)として得た。¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 3.66–3.60 (m, 1H); 3.35–3.29 (重複m, 1H); 3.11 (s, 3H); 2.50–2.43 (重複m, 1H); 2.04–1.97 (m, 1H); 1.46 (s, 9H); 1.44 (s, 3H)。

20

【0243】

B. i i. (2R)-tert-ブチル 4-アミノ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタノエート:

中間体B. i (45 g; 162 mmol)を出発物質として、製造A、工程A. i vと同様に進めて、表題化合物を灰色の固体(40.6 g; 収率99%)として得た。¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 3.06 (s, 3H); 2.75–2.63 (m, 1H); 2.53–2.40 (重複m, 1H); 2.28–2.16 (m, 1H); 1.85–1.74 (m, 1H); 1.44 (s, 9H); 1.40 (s, 3H)。MS (ESI、m/z): C₁₀H₂₁NO₄Sに対して252.03 [M+H⁺]; t_R = 0.45 min。

30

【0244】

製造C: tert-ブチル (2RS)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)-4-(6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピロール-5-イル)ブタノエート:

C. i. Tert-ブチル (2RS)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)-4-(3-メチルチオフェン-2-カルボキサミド)ブタノエート:

40

製造Aの化合物(6.91 g; 27.5 mmol)及び3-メチル-2-チオフェンカルボン酸(3.97 g; 27.4 mmol)をDMF (150 mL)中に溶解したものに、EDC (10.31 g; 53.2 mmol)、HOBT (7.59 g; 55 mmol)及びTEA (11 mL、78.9 mmol)を添加した。反応混合物を一晩攪拌した。濃縮乾固した後、残渣をH₂O (50 mL)及びEA (60 mL)で希釈した。二層を分離し、有機層を15% aq. NaHSO₄ (40 mL)及び飽和NaHCO₃水溶液(40 mL)で洗浄した。蒸発残渣により表題化合物を黄色のオイルとして得、これは自然に結晶化した(10.3 g、収率100%)。¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 8.01 (t、J = 5.6 Hz、1H)、7.56 (d、J = 5.0 Hz、1H)、6.95 (d、J = 5.0 Hz、1H)、3.29 (m、1H)、3.23 (m、1H)、3.12

50

(s、3H)、2.41 (s、3H)、2.35 (m、1H)、1.99 (m、1H)、1.49 (s、3H)、1.44 (s、9H)。MS (ESI、m/z) : C₁₆H₂₅NO₅S₂ に対して 375.91 [M+H⁺] ; t_R = 0.81 min。

【0245】

C. i i. Tert-ブチル (RS)-4-(3-(ブロモメチル)チオフェン-2-カルボキサミド)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタノエート :

中間体 C. i (3.18 g ; 8.47 mmol)、NBS (1.83 g ; 10.2 mmol) 及び AIBN (0.140 g ; 0.85 mmol) を CCl₄ (60 mL) 中に混合したものを、還流下、一晚攪拌した。溶液を rt に冷却し、DCM (70 mL) で希釈し、水 (60 mL) で洗浄した。蒸発残渣により表題化合物 (3.33 g ; 収率 86%) を黄色がかったガムとして得た。¹H NMR (d₆-DMSO) δ : 8.37 (t、J = 5.6 Hz、1H)、7.67 (d、J = 5.1 Hz、1H)、7.20 (d、J = 5.1 Hz、1H)、4.99 (s、2H)、3.37-3.29 (重複 m、1H)、3.27-3.19 (m、1H)、3.12 (s、3H)、2.39-2.32 (m、1H)、2.06-1.97 (m、1H)、1.49 (s、3H)、1.45 (s、9H)。MS (ESI、m/z) : C₁₆H₂₄NO₅BrS₂ に対して 455.87 [M+H⁺] ; t_R = 0.86 min。

【0246】

C. i i i. Tert-ブチル (2RS)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)-4-(6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)ブタノエート :

中間体 C. i i (3.33 g ; 粗製物) を THF (65 mL) 中に溶解した -20℃ に冷却した溶液に、LiHMDS (THF 中 1M、8.6 mL ; 8.6 mmol) を 5 min に渡って滴下した。反応混合物を 3 h 攪拌した。反応混合物を 10% aq. NaHSO₄ (50 mL) を加えてクエンチし、EA (3 x 40 mL) で抽出した。蒸発残渣を CC (Hept-EA 勾配) で精製して、表題化合物 (0.562 g ; 収率 18%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (d₆-DMSO) δ : 7.97 (d、J = 4.8 Hz、1H)、7.24 (d、J = 4.8 Hz、1H)、4.47-4.36 (m、2H)、3.63 (m、1H)、3.51 (m、1H)、3.12 (s、3H)、2.43 (m、1H)、2.04 (m、1H)、1.53 (s、3H)、1.34 (s、9H)。MS (ESI、m/z) : C₁₆H₂₃NO₅S₂ に対して 373.8 [M+H⁺] ; t_R = 0.76 min。

【0247】

製造 D : (2RS)-4-(2-ブromo-6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)-N-((RS)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)ブタンアミド : D. i. メチル (3RS)-5-ブromo-3-((4-(tert-ブトキシ)-3-メチル-3-(メチルスルフォニル)-4-オキソブチル)アミノ)メチル)チオフェン-2-カルボキシレート :

メチル 5-ブromo-3-(ブromoメチル)チオフェン-2-カルボキシレート (1.38 g ; 4.42 mmol)、製造 A の化合物 (1.05 g ; 4.18 mmol) 及び K₂CO₃ (0.683 g ; 4.94 mmol) を tBuOH (90 mL) 中に混合したものを、還流下、一晚攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残渣を CC (1% の aq. NH₄OH を含む DCM-MeOH) で精製して、純粋な表題化合物を黄色のガム (1.06 g ; 収率 50%) として得た。¹H NMR (d₆-DMSO) δ : 7.38 (s、1H) ; 3.93 (s、2H) ; 3.79 (s、3H) ; 3.06 (s、3H) ; 2.60 (m、1H) ; 2.42-2.27 (m、2H) ; 1.82 (m、1H) ; 1.39 (s、9H) ; 1.38 (s、3H)。MS (ESI、m/z) : C₁₇H₂₆NO₆BrS₂ に対して 485.76 [M+H⁺] ; t_R = 0.72 min。

【0248】

D. i i . (3 R S) - 5 - ブロモ - 3 - (((4 - (t e r t - ブトキシ) - 3 - メチル - 3 - (メチルスルフォニル) - 4 - オキソブチル) アミノ) メチル) チオフェン - 2 - カルボン酸 :

L i O H . H ₂ O (0 . 2 9 0 g ; 3 . 8 6 m m o l) を、中間体 D. i (1 . 0 6 g ; 2 . 2 m m o l) を T H F - M e O H - 水 (2 - 2 - 1 , 2 0 m L) 中に溶解したものに添加した。反応液を 2 . 5 h 攪拌した。溶媒を真空蒸発させ、粗生成物 (1 . 3 5 g ; 収率 > 9 5 %) を黄色のガムとして得た。生成物をさらに精製することなく使用した。MS (E S I , m / z) : C ₁₆ H ₂₄ N O ₆ B r S ₂ に対して 4 7 1 . 9 [M + H ⁺] ; t_R = 0 . 6 6 m i n .

【 0 2 4 9 】

10

D. i i i . (2 R S) - t e r t - ブチル 4 - (2 - ブロモ - 6 - オキソ - 4 , 6 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピロール - 5 - イル) - 2 - メチル - 2 - (メチルスルフォニル) ブタノエート :

中間体 D. i i (1 . 3 5 g , 粗製物) を D M F (2 5 m L) 中に溶解したものに、E D C (0 . 8 6 3 g ; 4 . 4 6 m m o l) 、 H O B T (0 . 6 1 5 g ; 4 . 4 6 m m o l) 及び T E A (0 . 8 8 5 m L ; 6 . 3 5 m m o l) を添加した。得られた混合物を一晩攪拌した。反応混合物を濃縮乾固した。残渣を H ₂ O (3 0 m L) 及び E A (4 0 m L) 中にとった。層を分離した。有機層を 1 5 % a q . N a H S O ₄ (2 5 m L) 、飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (2 5 m L) 及び塩水 (2 0 m L) で洗浄した。蒸発残渣を C C (H e p t - E A 勾配) で精製して、表題化合物 (0 . 1 4 5 g ; 収率 1 5 %) を黄色のガムとして得た。¹ H N M R (d 6 - D M S O) δ : 7 . 4 8 (s , 1 H) 、 4 . 4 6 - 4 . 3 7 (m , 2 H) 、 3 . 5 9 (m , 1 H) 、 3 . 5 0 (m , 1 H) 、 3 . 1 0 (s , 3 H) 、 2 . 5 6 - 2 . 4 6 (重複 m , 1 H) 、 2 . 0 2 (m , 1 H) 、 1 . 5 1 (s , 3 H) 、 1 . 3 5 (s , 9 H) 。 MS (E S I , m / z) : C ₁₆ H ₂₂ N O ₅ B r S ₂ に対して 4 5 3 . 7 5 [M + H ⁺] ; t_R = 0 . 8 5 m i n .

20

【 0 2 5 0 】

D. i v . (2 R S) - 4 - (2 - ブロモ - 6 - オキソ - 4 , 6 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2 , 3 - c] ピロール - 5 - イル) - 2 - メチル - 2 - (メチルスルフォニル) ブタン酸 :

変法 A : 中間体 D. i i i (0 . 1 5 3 g ; 0 . 3 4 m m o l) を 4 N H C l のジオキサン溶液 (3 . 2 m L) 中に混合したものに、H ₂ O (0 . 0 7 8 m L) を添加した。反応混合物を一晩攪拌した。反応混合物を濃縮乾固し、次いで E t ₂ O (1 0 m L) と共蒸発させて、表題の酸 (0 . 1 5 5 g ; q u a n t .) を黄色の固体として得た。¹ H N M R (d 6 - D M S O) δ : 7 . 4 7 (s , 1 H) ; 4 . 4 5 - 4 . 3 6 (m , 2 H) ; 3 . 6 8 - 3 . 6 1 (m , 1 H) ; 3 . 5 4 - 3 . 4 8 (m , 1 H) ; 3 . 1 1 (s , 3 H) ; 2 . 5 8 - 2 . 4 6 (重複 m , 1 H) ; 2 . 0 7 - 1 . 9 8 (m , 1 H) ; 1 . 5 3 (s , 3 H) 。 MS (E S I , m / z) : C ₁₂ H ₁₄ N O ₅ B r S ₂ に対して 3 9 7 . 7 6 [M + H ⁺] ; t_R = 0 . 6 4 m i n .

30

【 0 2 5 1 】

あるいは、表題化合物を下記の通りに製造した :

40

変法 B : 製造 C の化合物 (0 . 5 5 7 g ; 1 . 4 9 m m o l) を A c O H (3 0 m L) 中に溶解したものに、ベンジルトリメチルアンモニウムトリブロミド (3 . 0 1 g ; 7 . 4 8 m m o l) 及び Z n C l ₂ (0 . 7 4 8 g ; 5 . 4 8 m m o l) を順番に添加した。得られた混合物を一晩攪拌した。反応混合物を 1 5 % a q . N a H S O ₄ (2 5 m L) の添加によりクエンチし、E A (3 x 3 0 m L) で抽出した。蒸発残渣をシクロヘキサン (3 x 2 5 m L) とさらに共蒸発させて、表題化合物 (2 . 7 3 g , ベンジルトリメチルアンモニウム塩が混入) を得た。MS (E S I , m / z) : C ₁₂ H ₁₄ N O ₅ B r S ₂ に対して 3 9 7 . 7 [M + H ⁺] ; t_R = 0 . 6 4 m i n (Z o r b a x) .

【 0 2 5 2 】

D. v . (2 R S) - 4 - (2 - ブロモ - 6 - オキソ - 4 , 6 - ジヒドロ - 5 H -

50

チエノ〔2, 3-c〕ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)-N-((2RS)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)ブタンアミド

：
中間体D. iv (0.155 g; 粗製物)をDMF (1.4 mL)中に溶解したものに、HOBT (0.099 g; 0.71 mmol)、TEA (0.141 mL; 1.01 mmol)、THP-OH₂ (0.099 g; 0.83 mmol)及びEDC (0.128 g; 0.66 mmol)を順番に添加した。反応混合物をDMF (0.7 mL)で希釈し、懸濁液を一晩攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、H₂O (10 mL)とEA (10 mL)の間で分画した。有機層をaq. 15% NaHSO₄ (10 mL)及び飽和NaHCO₃水溶液 (10 mL)で洗浄した。蒸発残渣をHept-EA勾配を用いたCCで精製して、表題化合物を黄色のガム (0.073 g、収率44%)として得た。¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 11.35 (s, 0.5H); 11.32 (s, 0.5H); 7.47 (s, 0.5H); 7.46 (s, 0.5H); 4.88-4.84 (m, 0.5H); 4.61-4.58 (m, 0.5H); 4.49-4.36 (m, 2H); 4.08-3.92 (m, 1H); 3.59-3.49 (m, 2H); 3.46-3.40 (m, 1H); 3.06 (s, 1.5H); 3.03 (s, 1.5H); 2.65-2.47 (重複m, 1H); 2.00-1.91 (m, 1H); 1.68-1.60 (m, 3H); 1.59-1.45 (重複m, 3H); 1.56 (s, 1.5H); 1.54 (s, 1.5H)。MS (ESI, m/z): C₁₇H₂₃N₂O₆BrS₂に対して496.9 [M+H⁺]; t_R=0.74 min。

10

20

【0253】

製造E: 2-(4-エチニルフェニル)-2-メチルプロパン-1-オール:

試験管内で、2-(4-プロモフェニル)-2-メチルプロパン-1-オール (0.742 g; 3.2 mmol; 市販)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム (0.141 g; 0.276 mmol)及びCsF (0.981 g; 6.47 mmol)を脱気した。ジオキサン (18 mL)を脱気し、エチニルトリ-ブチルスズ (1.4 mL、4.83 mmol)と同時に試験管内に添加した。混合物を3回脱気し、反応液を80℃にて1.5 h攪拌した。蒸発乾固後、混合物をCC (Hept-EA勾配)で精製して、表題化合物を黄土色の固体 (0.539 g; 収率96%)として得た。¹H NMR (d₆-DMSO): 7.42-7.33 (m, 4H); 4.69 (t, J=5.4 Hz, 1H); 4.09 (s, 1H); 3.40 (d, J=5.4 Hz, 2H); 1.20 (s, 6H)。

30

【0254】

製造F: (2RS)-4-(2-エチニル-6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ〔2, 3-c〕ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)-N-((2RS)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)ブタンアミド:

F. i. (2RS)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)-4-(6-オキソ-2-((トリメチルシリル)エチニル)-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ〔2, 3-c〕ピロール-5-イル)-N-((2RS)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)ブタンアミド:

40

製造Dの化合物 (0.288 g; 0.58 mmol)を出発物質として、手順Cと同様に進めて、表題化合物 (0.189 g、収率64%)を茶色の固体として製造した。¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 11.35 (s, 0.5H); 11.33 (s, 0.5H); 7.48 (s, 0.5H); 7.47 (s, 0.5H); 4.86 (m, 0.5H); 4.65 (m, 0.5H); 4.51-4.36 (m, 2H); 4.07-3.94 (m, 1H); 3.63-3.37 (m, 3H); 3.06 (s, 1.5H); 3.03 (s, 1.5H); 2.67-2.46 (重複m, 1H); 1.98 (m, 1H); 1.69-1.45 (重複m, 6H); 1.55 (s, 1.5H); 1.54 (s, 1.5H); 0.25 (m, 9H)。MS (ESI, m/z): C₂₂H₃₂N₂O₆S₂Siに

50

対して 513.0 [M+H⁺] ; t_R = 0.90 min。

【0255】

F. i i . (2RS) - 4 - (2-エチニル-6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル) - 2-メチル-2-(メチルスルフォニル) - N - ((2RS) - テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) ブタンアミド :

中間体 F. i (0.189 g ; 0.37 mmol) を MeOH (3.4 mL) 中に溶解したものに、K₂CO₃ (0.080 g ; 0.58 mmol) を添加した。反応混合物を 1 h 攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) 及び EA (40 mL) で希釈した。相を分離し、水層を EA-MeOH (9-1, 5 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせたものを MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸発させて、表題化合物 (0.164 g、収率 > 95%) を茶色のガムとして得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ : 11.35 (s, 0.5H) ; 11.32 (s, 0.5H) ; 7.50 (s, 0.5H) ; 7.50 (s, 0.5H) ; 4.88 (s, 1H) ; 4.86 (m, 0.5H) ; 4.61 (m, 0.5H) ; 4.49-4.36 (m, 2H) ; 4.02 (m, 1H) ; 3.62-3.50 (m, 2H) ; 3.43 (m, 1H) ; 3.06 (s, 1.5H) ; 3.03 (s, 1.5H) ; 2.66-2.45 (重複 m, 1H) ; 1.99 (m, 1H) ; 1.69-1.44 (重複 m, 6H) ; 1.56 (s, 1.5H) ; 1.55 (s, 1.5H)。MS (ESI, m/z) : C₁₉H₂₄N₂O₆S₂ に対して 440.93 [M+H⁺] ; t_R = 0.72 min。

【0256】

製造 G : ((1-(プロモエチニル)シクロプロピル)メトキシ) (tert-ブチル)ジフェニルシラン :

(ジプロモメチル)トリフェニルホスホニウムブロミド (8.527 g ; 16.6 mmol) 及び THF (40 mL) の混合物に、tBuOK の溶液 (THF 中 1 M ; 16.6 mL ; 16.6 mmol) を添加した。得られた暗茶色の溶液を 3 min 攪拌し、次いで 0 °C に冷却した。1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチルシクロプロパンカルバルデヒド (2.2 g ; 6.62 mmol ; WO2010/135536 に記載の通りに製造。) を THF (23 mL) 中に溶解したものを滴下した。反応液を 0 °C にて 40 min 攪拌した。反応混合物を -78 °C に冷却し、tBuOK (THF 中 1 M ; 29.1 mL ; 29.1 mmol) を素早く添加し、-78 °C にて 30 min 攪拌した。反応混合物を塩水 (150 mL) でクエンチした。水層を分離し、Et₂O (3 x 150 mL) で抽出した。蒸発残渣を CC (Hept-EA) で精製して、表題化合物を無色のオイル (2.05 g ; 収率 75%) として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ : 7.70-7.59 (m, 4H) ; 7.53-7.37 (m, 6H) ; 3.56 (s, 2H) ; 1.01 (s, 9H) ; 0.89-0.82 (m, 2H) ; 0.76-0.71 (m, 2H)。

【0257】

製造 H : ((1S, 2S) - 2-(プロモエチニル)シクロプロピル)メチルアセテート及び ((1R, 2R) - 2-(プロモエチニル)シクロプロピル)メチルアセテート :

H. i . ((1S*, 2S*) - 2-(2,2-ジプロモビニル)シクロプロピル)メチルアセテート :

CBr₄ (30.0 g ; 88.9 mmol) を -20 °C に冷却した DCM (60 mL) 中に溶解したものに、PPh₃ (45.8 g、175 mmol) を DCM (100 mL) 中に溶解したものを 45 min に渡って滴下した。混合物をこの温度にて 30 min 攪拌し続け、次いで -78 °C に冷却した。IT を -70 °C 未満に保ちながら、((1S*, 2S*) - 2-ホルミルシクロプロピル)メチルアセテート (6.18 g、43.5 mmol、WO2012/154204 に記載の通りに製造。) を DCM (80 mL) 中に溶解したものを 45 min に渡って滴下した。混合物をこの温度にて 30 min 攪拌し、1 h

に渡って $r t$ に温まるようにした。溶媒を真空除去し、残渣を $CC(EA-Hep t)$ で精製して、表題のアセテートを透明なオイル (4.84 g; 収率 37%) として得た。 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 5.84 (d、 $J=9.0$ Hz、1H); 3.97 (m、2H); 2.07 (s、3H); 1.61 (m、1H); 1.33 (m、1H); 0.92–0.78 (m、2H)。MS (ESI、 m/z): $C_8H_{10}O_2Br_2$ に対して 295.0 $[M+H^+]$; $t_R=0.87$ min。

【0258】

H. i i. ((1S, 2S)–2–(プロモエチニル)シクロプロピル)メチルアセテート及び((1R, 2R)–2–(プロモエチニル)シクロプロピル)メチルアセテート:

中間体 H. i (3.94 g; 13.2 mmol) を THF (75 mL) 中に溶解したものに、TBAF 三水和物 (23.2 g; 72.8 mmol) を添加した。反応混合物を 60 °C にて 4 h 加熱した。反応混合物を $r t$ に冷却し、 Et_2O (150 mL) で希釈した。有機相を水 (60 mL) 及び塩水 (60 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、濃縮乾燥した。残渣を $CC(EA-Hep t)$ で精製して、表題化合物を黄色のオイル (1.76 g、収率 61%) として得た。ラセミ体生成物を半分取用キラル HPLC 法 A ($Hep t-EtOH$ 9–1; 流速: 20 mL/min、223 nm での UV 検出) にて分離し、それぞれの保持時間 (流速: 0.8 mL/min) は、5.9 及び 8.7 min であった。表題のエナンチオマーを透明なオイル (各 0.64 g) として得た。

【0259】

最初に溶出するエナンチオマー、(1S, 2S)–配置:

^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 3.97 (dd、 $J=6.5$ 、11.7 Hz、1H); 3.84 (dd、 $J=7.5$ 、11.7 Hz、1H); 2.06 (s、3H); 1.50 (m、1H); 1.25 (m、1H); 0.97 (m、1H); 0.76 (m、1H)。 $[\alpha]_D=+96^\circ$ ($c=1.03$; MeOH)。

【0260】

2 番目に溶出するエナンチオマー、(1R, 2R)–配置:

^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 3.97 (dd、 $J=6.5$ 、11.7 Hz、1H); 3.84 (dd、 $J=7.5$ 、11.7 Hz、1H); 2.06 (s、3H); 1.50 (m、1H); 1.25 (m、1H); 0.97 (m、1H); 0.76 (m、1H)。 $[\alpha]_D=-94^\circ$ ($c=1.01$; MeOH)。

【0261】

これらの化合物の各絶対配置は、Chem. Pharm. Bull. (2003)、51、448–451 に Tsuda らにより記載されるように、2 番目に溶出するエナンチオマーを対応する (S) 及び (R) α –メトキシ– α –トリフルオロメチルフェニルアセチルエステルへと変換し、続いてそれらを NMR スペクトル分析することにより求めた。

【0262】

製造 I: ((2R)–4–(2–プロモ–6–オキソ–4, 6–ジヒドロ–5H–チエノ[2, 3–c]ピロール–5–イル)–2–メチル–2–(メチルスルフォニル)–N–(((2RS)–テトラヒドロ–2H–ピラン–2–イル)オキシ)ブタンアミド: 製造 B の化合物 (0.988 g; 3.9 mmol) 及び 3–メチル–2–チオフェンカルボン酸 (0.566 g; 3.9 mmol) を出発物質として、順次、製造 C 及び製造 D、工程 D. iv (変法 B) 及び D. v に記載の通りに進めて、表題化合物 (0.085 g) を黄色のガムとして得た。 ^1H NMR (d_6 –DMSO) δ : 11.35 (s、0.5H); 11.32 (s、0.5H); 7.47 (s、0.5H); 7.46 (s、0.5H); 4.88–4.84 (m、0.5H); 4.61–4.58 (m、0.5H); 4.49–4.36 (m、2H); 4.08–3.92 (m、1H); 3.59–3.49 (m、2H); 3.46–3.40 (m、1H); 3.06 (s、1.5H); 3.03 (s、1.5H); 2.65–2.47 (重複 m、1H); 2.00–1.91 (m、1H); 1.68–1.60 (m、3H); 1.59–1.45 (重複 m、3H); 1.

56 (s, 1.5H); 1.54 (s, 1.5H)。MS (ESI, m/z): $C_{17}H_{23}N_2O_6BrS_2$ に対して 494.86 [M+H⁺]; $t_R = 0.74 \text{ min}$ 。

【0263】

あるいは、表題化合物は下記の通りに製造することができる:

I. i. Tert-ブチル (2R)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)-4-(6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)ブタノエート:

チオフェンジカルボキシアルデヒド (1.06 g; 7.37 mmol) 及び製造Bの化合物 (1.92 g; 7.63 mmol) を DCM (64 mL) 中に溶解した 0℃ に冷却した溶液に、AcOH (1.8 mL; 31.5 mmol) を添加した。反応を 4 h 進行させた。反応混合物を濃縮乾固し、残渣をシクロヘキサン (2 x 10 mL) と 2 回共蒸発させた。残渣を CC (Hept-EA-MeOH) で精製して、表題化合物 (2.71 g; 収率 98%) を赤色がかった固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ: 7.96 (d, J = 4.7 Hz, 1H); 7.23 (d, J = 4.7 Hz, 1H); 4.47-4.36 (m, 2H); 3.62 (m, 1H); 3.50 (m, 1H); 3.11 (s, 3H); 2.53-2.47 (重複m, 1H); 2.03 (m, 1H); 1.52 (s, 3H); 1.33 (s, 9H)。MS (ESI, m/z): $C_{16}H_{23}NO_5S_2$ に対して 373.9 [M+H⁺]; $t_R = 0.76 \text{ min}$ 。

【0264】

I. ii. Tert-ブチル (2R)-4-(2-ブロモ-6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタノエート:

中間体 I. i (2.71 g; 7.26 mmol) を AcOH (14 mL) 及び水 (7 mL) 中に溶解したものに、臭素 (0.44 mL; 8.55 mmol) を滴下した。得られた溶液を同じ温度にて 1 h 攪拌した。水 (20 mL) を添加し、混合物を EA (2 x 20 mL) で抽出した。抽出物を合わせたものを 10% aq. NaHSO₃ (20 mL) 及び飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) で洗浄した。蒸発残渣を CC (Hept-EA-MeOH) で精製して、表題化合物 (1.65 g, 収率 50%) を黄色のガムとして得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ: 7.48 (s, 1H); 4.42 (d, J = 6.2 Hz, 2H); 3.59 (m, 1H); 3.50 (m, 1H); 3.10 (s, 3H); 2.52-2.48 (重複m, 1H); 2.03 (m, 1H); 1.51 (s, 3H); 1.35 (s, 9H)。MS (ESI, m/z): $C_{16}H_{22}NO_5BrS_2$ に対して 453.7 [M+H⁺]; $t_R = 0.84 \text{ min}$ 。

【0265】

I. iii. (2R)-4-(2-ブロモ-6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)-N-(((2RS)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)ブタンアミド:

中間体 I. ii (1.60 g; 3.53 mmol) を出発物質として、順次、製造D、工程D. iv (変法A、収率 > 95%) 及び D. v (収率 80%) に記載の通りに進めて、表題化合物 (0.497 g) を黄色のガムとして得た。¹H NMR (d6-DMSO)

δ: (ジアステレオマーの混合物) 11.35 (s, 0.5H); 11.32 (s, 0.5H); 7.47 (s, 0.5H); 7.46 (s, 0.5H); 4.88-4.84 (m, 0.5H); 4.61-4.58 (m, 0.5H); 4.49-4.36 (m, 2H); 4.08-3.92 (m, 1H); 3.59-3.49 (m, 2H); 3.46-3.40 (m, 1H); 3.06 (s, 1.5H); 3.03 (s, 1.5H); 2.65-2.47 (重複m, 1H); 2.00-1.91 (m, 1H); 1.68-1.60 (m, 3H); 1.59-1.45 (重複m, 3H); 1.56 (s, 1.5H); 1.54 (s, 1.5H)。MS (ESI, m/z): $C_{17}H_{23}N_2O_6BrS_2$ に対して 494.86 [M+H⁺]; $t_R = 0.74 \text{ min}$ 。

【0266】

製造J: 1-(プロモエチニル)シクロプロパン-1-アミン 塩酸塩:

J. i. Tert-ブチル (1-ホルミルシクロプロピル) カーバメート:
tert-ブチル (1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル) カーバメート (市販、
15 g; 80.3 mmol) を DCM (235 mL) 中に溶解した -20 °C に冷却した溶
液に、DIPEA (45 mL; 263 mmol) をゆっくりと添加した。IT を -5 °C 未
満に保ちながら、Pyr. SO₃ (38.75 g; 110 mmol) を DMSO (108
mL、1.5 mol) 中に溶解したものを 45 min に渡って滴下した。反応混合物をこ
の温度にて 3 h 撹拌した。反応混合物を水 (1 L) と DCM (200 mL) の間で分画し
た。二層を分離し、水層を DCM (300 mL) で再度抽出した。蒸発残渣をトルエン (2 x 300 mL) を用いてさらに蒸発させ、CC (Hept-EA) で精製して、表題の
生成物 (13.18 g、収率 89%) を白色の固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ: 8.99 (s、1H); 7.56 (s、1H); 1.41-1.34 (重
複 m、2H); 1.39 (s、9H); 1.16-1.13 (m、2H)。

10

【0267】

J. ii. Tert-ブチル (1-(2,2-ジブロモビニル)シクロプロピル) カーバメート:

中間体 J. i (13.1 g; 71.2 mmol) を出発物質として、製造 H、工程 H. i
(収率 90%) に記載の通りに進めて、表題化合物 (21.8 g) を、CC (Hept-EA) による精製の後に、白色の固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ
: 7.46 (s、1H); 6.48 (s、1H); 1.37 (s、9H); 0.94-0.97 (m、2H); 0.89-0.92 (m、2H)。

20

【0268】

J. iii. Tert-ブチル (1-(プロモエチニル)シクロプロピル) カーバメート:

中間体 J. ii (13.64 g; 40 mmol) を -78 °C に冷却した THF (90 mL) 中に溶解したものを、tBuOK (24.73 g; 220 mmol) を THF (220 mL) 中に懸濁した新たに調製した懸濁液で 1 h に渡って処理した。反応を -78 °C にて 3 h 進行させた。1 h に渡って -10 °C に温めた後、塩水 (450 mL) 及び Et₂O (360 mL) を添加した。水層を分離し、Et₂O (360 mL) で抽出した。蒸発残渣
を CC (Hept-EA) で精製して、表題化合物 (8.34 g; 収率 80%) を白色の
固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ: 7.61 (s、1H); 1.38 (s、9H); 1.07-1.03 (m、2H); 0.95-0.91 (m、2H)。

30

【0269】

J. iv. 1-(プロモエチニル)シクロプロパン-1-アミン 塩酸塩:

中間体 J. iii (8.34 g; 32 mmol) を 4 M HCl のジオキサン溶液 (33 mL; 132 mmol) 中に溶解したものを 3 h 撹拌した。蒸発乾固後、残渣を Et₂O (50 mL) で粉碎し、ろ過し、重量が一定となるまで乾燥させた後に、表題化合物 (6.24 g、収率 99%) を白色の固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ
: 8.94 (s、2H); 1.34-1.27 (m、2H); 1.27-1.20 (m、
2H)。MS (ESI、m/z): C₇H₁₀N₂Br に対して 201.01 [M+MeCN+H⁺]; t_R = 0.24 min。

40

【0270】

製造 K: (2R)-4-(2-エチニル-6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)-N-((2RS)-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)ブタンアミド:

製造 I の化合物 (0.497 g; 1 mmol) を出発物質として、順次、手順 C (収率 76%) 及び製造 F、工程 F. ii (収率 > 95%) と同様に進めて、表題化合物 (0.334 g) を茶色がかった固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ: (ジア

50

ステレオマーの混合物) 11.35 (s, 0.5H); 11.32 (s, 0.5H); 7.50 (s, 0.5H); 7.49 (s, 0.5H); 4.87 (m, 1H); 4.86 (m, 0.5H); 4.61 (m, 0.5H); 4.48-4.37 (m, 2H); 4.03 (m, 0.5H); 3.97 (m, 0.5H); 3.61-3.50 (m, 2H); 3.43 (m, 1H); 3.06 (s, 1.5H); 3.03 (s, 1.5H); 2.64-2.46 (重複m, 1H); 1.96 (m, 1H); 1.66-1.60 (m, 2H); 1.59-1.46 (重複m, 4H); 1.56 (s, 1.5H); 1.55 (s, 1.5H)。MS (ESI、m/z): $C_{19}H_{24}N_2O_6S_2$ に対して 440.95 $[M+H^+]$; $t_R = 0.72 \text{ min}$ 。

【0271】

製造L: ((1R, 2R)-2-(プロモエチニル)-1-フルオロシクロプロピル)メチル ベンゾエート:

L.i. ((1R*, 2R*)-2-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-1-フルオロシクロプロピル)メタノール:

エチル ((1R*, 2R*)-2-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキシレート (0.5g; 1.25 mmol; Sakagamiら、Bioorg. Med. Chem. (2008)、16(8)、4359-4366に記載の通りに製造)をTHF (9 mL)中に溶解した-78℃に冷却した溶液に、LiBH₄ (THF中2M; 2.2 mL; 4.4 mmol)を滴下した。反応混合物をrtに到達させ、rtにて24 h 攪拌した。MeOH (2 mL)を注意深く添加し、反応混合物を20 min 攪拌し、濃縮乾固し、水 (10 mL)とDCM (15 mL)の間で分画した。水層をDCM (2 x 10 mL)で抽出した。有機層を合わせたものをNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過した。ろ液を濃縮乾固した後、表題化合物を無色のオイル (0.429 g; 収率96%)として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.72-7.66 (m, 4H); 7.45-7.36 (m, 6H); 3.89 (ddd、J=1.6、6.0、11.0 Hz、1H); 3.83-3.80 (m, 1H); 3.78-3.70 (m, 2H); 1.74 (t、J=6.4 Hz、1H); 1.33-1.24 (m, 1H); 1.05 (s、9H); 0.88-0.79 (m, 2H)。MS (ESI、m/z): $C_{21}H_{27}O_2FSi$ に対して 358.95 $[M+H^+]$; $t_R = 1.01 \text{ min}$ 。

【0272】

L.i.i. ((1R*, 2R*)-2-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-1-フルオロシクロプロピル)メチル ベンゾエート:

中間体L.i (5.51 g、15.4 mmol)をTHF (93 mL)中に溶解したものに、TEA (6 mL; 43.1 mmol)を添加した。塩化ベンゾイル (3.6 mL; 30.7 mmol)を2 minに渡って0℃にて滴下した。反応混合物を0℃にて5 h 攪拌した後、水 (75 mL)上に注いだ。水層をEA (3 x 50 mL)で抽出した。有機層を合わせたものをMgSO₄上で乾燥し、濃縮乾固した。残渣をCC (Hept-EA)で精製して、表題化合物を無色のオイル (6.49 g; 収率91%)として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.12-8.09 (m, 2H); 7.70-7.67 (m, 4H); 7.56 (m, 1H); 7.44-7.40 (m, 4H); 7.38-7.35 (m, 4H); 4.62 (m, 1H); 4.51 (ddd、J=1.1、13.0、23.8 Hz、1H); 3.93 (ddd、J=1.5、5.6、11.0 Hz、1H); 3.70 (ddd、J=1.1、8.4、10.9 Hz、1H); 1.46 (m, 1H); 1.30 (m, 1H); 1.02 (s、7H); 0.97 (m, 1H); 0.91-0.84 (m, 2H)。MS (ESI、m/z): $C_{28}H_{31}O_3FSi$ に対して 463.07 $[M+H^+]$; $t_R = 1.14 \text{ min}$ 。

【0273】

L.i.i.i. ((1R*, 2R*)-1-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メチル ベンゾエート:

10

20

30

40

50

中間体 L. i i (6.49 g; 14 mmol) を THF (26 mL) 中に溶解したものに、TBAF (THF 中 1 M、17 mL) を添加した。反応混合物を rt にて 45 min 攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残渣を CC (DCM-MeOH) で精製して、表題化合物 (2.81 g; 収率 89%) を黄色のオイルとして得た。¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.10–8.08 (m, 2H); 7.58 (m, 1H); 7.48–7.45 (m, 2H); 4.64 (m, 1H); 4.55 (m, 1H); 3.97 (ddd, J = 1.5, 5.8, 11.8 Hz, 1H); 3.68 (ddd, J = 1.4, 8.7, 11.8 Hz, 1H); 1.52 (m, 1H); 1.12–1.04 (m, 2H)。

【0274】

L. i v. ((1R, 2R)–2–(2, 2–ジブロモビニル)–1–フルオロシクロプロピル) メチル ベンゾエート: 10

中間体 L. i i i (2.77 g; 12.4 mmol) を出発物質として、順次、製造 J、工程 J. i (収率 84%) 及び製造 H、工程 H. i (2 eq. TEA を添加、収率 77%) と同様に進めて、エナンチオマーの混合物 (2.71 g) を得た。半分取用キラル HPLC 法 C (Hept–EtOH 3–7; 流速: 16 mL/min、224 nm での UV 検出) による分離の後、表題のエナンチオマー (最初に溶出するエナンチオマー) を白色の固体 (1.25 g) として得た。分析用キラル HPLC (Hept–EtOH 3–7; 流速: 0.8 mL/min) 上における保持時間は 5.3 min であった。¹H NMR (d6–DMSO) δ: 8.01–7.99 (m, 2H); 7.69 (m, 1H); 7.58–7.54 (m, 2H); 6.38 (dd, J = 1.4, 8.9 Hz, 1H); 4.75–4.57 (m, 2H); 2.09 (m, 1H); 1.55–1.48 (m, 2H)。 20

【0275】

L. v. ((1R, 2R)–2–(プロモエチニル)–1–フルオロシクロプロピル) メチル ベンゾエート:

中間体 L. i v (2.05 g、5.42 mmol) を THF (20 mL) 中に溶解したものに、TBAF (THF 中 1 M、22 mL; 21.7 mmol) を添加した。混合物を一晩攪拌した。反応混合物を EA (50 mL) 及び水 (30 mL) で希釈した。二層を分離し、有機層を EA (3 x 50 mL) で抽出した。蒸発残渣を CC (Hept–EA) で精製して、表題化合物 (1.1 g; 収率 68%) を黄色がかったオイルとして得た。¹H NMR (d6–DMSO) δ: 8.03–7.99 (m, 2H); 7.70 (m, 1H); 7.60–7.55 (m, 2H); 4.67–4.51 (m, 2H); 2.09–2.04 (m, 1H); 1.49–1.37 (m, 2H)。 30

【0276】

製造 M: 1–(プロモエチニル)–N–メチルシクロプロパン–1–アミン 塩酸塩:

M. i. Tert–ブチル (1–((tert–ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)シクロプロピル)カーバメート:

tert–ブチル (1–(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)カーバメート (3.5 g; 18.7 mmol) 及びイミダゾール (2.54 g; 37.4 mmol) を DCM (40 mL) 中に溶解したものに、TBDPSCl (4.11 mL; 18.7 mmol) を添加した。反応混合物を 4 h 攪拌した。水 (50 mL) 及び DCM (20 mL) を添加した。二層を分離し、水相を DCM で 2 回抽出した (2 x 25 mL)。蒸発残渣を CC (EA–Hept) で精製して、表題化合物 (8.85 g; 収率 > 95%) を無色のオイルとして得た。¹H NMR (d6–DMSO) δ: 7.64–7.60 (m, 4H); 7.49–7.40 (m, 6H); 7.20 (s, 1H); 3.66 (s, 2H); 1.36 (br s, 9H); 1.00 (s, 9H); 0.71–0.65 (m, 2H); 0.64–0.60 (m, 2H)。MS (ESI、m/z): C₂₅H₃₅NO₃Si に対して 426.1 [M+H⁺]; t_R = 1.11 min。 40

【0277】

M. i i. T e r t - ブチル (1 - ((t e r t - ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) シクロプロピル) (メチル) カーバメート:

N a H (オイル分散液中 60%, 1.33 g; 33.2 mmol) を乾燥 D M F (21 mL) 中に懸濁したものを、中間体 M. i (7.85 g; 18.4 mmol) を乾燥 D M F (13 mL) 中に溶解した氷冷溶液に滴下した。反応混合物を 30 min 攪拌し、次いで、M e I (1.38 mL; 22.1 mmol) を滴下した。r t にて 3 h 攪拌した後、水 (200 mL) を注意深く添加し、得られた懸濁液を E A (2 x 100 mL) で抽出した。蒸発残渣を C C (H e p t - E A) で精製して、表題化合物 (5.78 g、収率 71%) を白色の固体として得た。M S (E S I、m/z): C₂₆H₃₇N O₃ S i に対して 440.1 [M+H⁺]; t_R = 1.15 min.

10

【0278】

M. i i i. 1 - (プロモエチニル) - N - メチルシクロプロパン - 1 - アミン 塩酸塩:

中間体 M. i i (6.57 g; 14.9 mmol) を出発物質として、順次、製造 L、工程 L. i i i (収率 97%)、製造 J、工程 J. i (収率 91%)、製造 H、工程 H. i (収率 91%) 及び製造 J、工程 J. i i i (収率 98%) 及び J. i v (収率 98%) と同様に進めて、表題化合物 (2.4 g) を、最後に E t₂O 中で粉碎した後、白色の固体として得た。¹H N M R (d 6 - D M S O) δ: 9.73 (s、2H); 2.65 (s、3H); 1.46 - 1.42 (m、2H); 1.29 - 1.24 (m、2H)。M S (E S I、m/z): C₆H₈N B r に対して 173.99 [M+H⁺]; t_R = 0.35 min.

20

【0279】

製造 N: 3 - プロモプロパ - 2 - イン - 1 - イル 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボキシレート:

N. i. 炭酸 3 - プロモプロパ - 2 - イン - 1 - イル (2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル):

3 - プロモプロパ - 2 - イン - 1 - オール (1 g; 7.41 mmol) を M e C N (85 mL) 中に溶解したものに、T E A (2.1 mL; 14.8 mmol) 及び D S C (6.0 g; 22.2 mmol) を添加した。反応混合物を 30 min 攪拌した。反応混合物を E A (100 mL) で希釈し、5% クエン酸水溶液 (3 x 50 mL) で洗浄した。蒸発残渣を C C (H e p t - E A) で精製して、表題の生成物 (1.38 g; 収率 67%) をベージュ色の固体として得た。¹H N M R (d 6 - D M S O) δ: 5.13 (s、2H); 2.83 (s、4H)。

30

【0280】

N. i i. 3 - プロモプロパ - 2 - イン - 1 - イル 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボキシレート:

中間体 N. i (1.38 g; 5 mmol) を D C M (65 mL) 中に溶解したものに、3 - ヒドロキシアゼチジン 塩酸塩 (0.559 g、5 mmol) 及び T E A (1.39 mL; 10 mmol) を添加した。45 min 攪拌した後、反応混合物を D C M (200 mL) で希釈し、s a t. N a H C O₃ (3 x 200 mL) で洗浄した。蒸発残渣を C C (H e p t - E A) で精製して、表題化合物 (0.875 g) を白色の固体として得た。¹H N M R (d 6 - D M S O) δ: 5.35 (m、1H); 4.26 - 4.22 (m、2H); 3.88 (d、J = 8.4 Hz、2H); 2.82 (s、4H); 1.39 (m、9H)。

40

【0281】

製造 O: (2 R) - 4 - (5 - エチニル - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 - (メチルスルフォニル) - N - (((2 R S) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) ブタンアミド:

O. i. t e r t - ブチル (2 R) - 4 - (5 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 - (メチルスルフォニル) ブタノエート:

50

NaBH(OAc)₃ (1.48 g; 7 mmol) を、製造Bの化合物 (1.6 g; 6.37 mmol)、メチル 4-ブromo-2-ホルミルベンゾエート (1.53 g、6.23 mmol) 及び AcOH (0.365 mL、6.37 mmol) を DCM (30 mL) 中に溶解したものに添加した。反応混合物を 5 h 撹拌した。DCM (50 mL) 及び sat. NaHCO₃ (100 mL) を添加した。二層を分離した。蒸発残渣を CC (Hept-EA) で精製して、表題化合物 (1.47 g; 収率 52%) を白色の固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ: 7.90 (d、J = 1.0 Hz、1H); 7.68 (dd、J = 1.7、8.1 Hz、1H); 7.61 (m、1H); 4.49 (m、2H); 3.71–3.65 (m、1H); 3.55 (m、1H); 3.12 (s、3H); 2.51 (重複m、1H); 2.06 (m、1H); 1.54 (s、3H); 1.34 (s、9H)。MS (ESI、m/z): C₁₈H₂₄NO₅BrS に対して 447.92 [M+H⁺]; t_R = 0.85 min。

10

【0282】

O. i i. tert-ブチル (2R)-4-(5-ヨード-1-オキソインドリン-2-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタン酸:
中間体 O. i (1.37 g; 3.07 mmol) をジオキサン (7 mL) 中に溶解したものに、トランス-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (0.194 mL; 1.23 mmol)、NaI (0.920 g; 6.14 mmol) 及び CuI (0.117 g; 0.614 mmol) を添加した。次いで、反応混合物を 125℃ にて 3 h 加熱した。冷却後、溶媒を蒸発させ、残渣を水 (200 mL) 及び EA (250 mL) 中に取った。水層を EA (2 x 200 mL) で抽出した。蒸発残渣を CC (Hept-EA) で精製して、表題の生成物 (1.17 g; 収率 74%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ: 8.07 (s、1H); 7.85 (dd、J = 1.2、7.9 Hz、1H); 7.46 (d、J = 7.9 Hz、1H); 4.46 (m、2H); 3.70–3.64 (m、1H); 3.54 (m、1H); 3.12 (s、3H); 2.51 (重複m、1H); 2.05 (m、1H); 1.53 (s、3H); 1.34 (s、9H)。MS (ESI、m/z): C₁₈H₂₄NO₅IS に対して 493.91 [M+H⁺]; t_R = 0.87 min。

20

【0283】

O. i i i. (2R)-4-(5-ヨード-1-オキソインドリン-2-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタン酸:
中間体 O. i i (1.11 g; 2.26 mmol) を DCM (6.5 mL) 中に溶解した氷冷溶液に、Et₃SiH (0.4 mL、2.5 mmol) 及び TFA (5 mL; 65.3 mmol) を添加した。4 h 撹拌した後、反応混合物を 0℃ に冷却し、Et₂O (12 mL) を滴下した。固体をろ過し、Et₂O で軽く (scarcely) 洗浄して、重量が一定となるまで乾燥させた後に、表題化合物 (0.93 g; 収率 94%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ: 13.71 (m、1H); 8.05 (s、1H); 7.85 (dd、J = 1.1、7.9 Hz、1H); 7.45 (d、J = 7.9 Hz、1H); 4.45 (m、2H); 3.73–3.68 (m、1H); 3.56 (m、1H); 3.12 (s、3H); 2.57–2.53 (m、1H); 2.04 (m、1H); 1.55 (s、3H)。MS (ESI、m/z): C₁₄H₁₆NO₅IS に対して 437.87 [M+H⁺]; t_R = 0.68 min。

30

40

【0284】

O. i v. (2R)-4-(5-エチニル-1-オキソインドリン-2-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)-N-((2RS)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)ブタンアミド:
中間体 O. i i i (0.83 g; 1.91 mmol) を出発物質として、順次、製造D、工程D. v (収率 98%)、手順C (収率 94%) 及び製造F、工程F. i i (収率 79%) と同様に進めて、表題化合物 (0.587 g) を、CC (Hept-EA) による精製の後に、ベージュ色のフォームとして得た。MS (ESI、m/z): C₂₁H₂₆N

50

$_2\text{O}_6\text{S}$ に対して 435.01 [M+H⁺] ; $t_R = 0.73 \text{ min}$ 。

【0285】

製造 P : 3-(プロモエチニル)アゼチジン 塩酸塩 :

P. i. Tert-ブチル 3-(プロモエチニル)アゼチジン-1-カルボキシレート :

tert-ブチル 3-エチニルアゼチジン-1-カルボキシレート (3 g ; 16.6 mmol、WO2014/165075に記載の通りに製造。)及び NBS (3.55 g ; 19.9 mmol) をアセトン (66 mL) 中に溶解したものに、AgNO₃ (0.3 g ; 1.77 mmol) を添加した。混合物を 2 h 攪拌した。セライト上でろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた後、残渣を CC (Hex-TBME) で精製して、表題化合物 (4 g、収率 93%) を黄色のオイルとして得た。¹H NMR (CDCl₃) δ : 4.14 (m、2H) ; 3.96 (dd、J = 6.3 Hz、8.4 Hz、2H) ; 3.34 (m、1H) ; 1.46 (s、9H)。

10

【0286】

P. i i. 3-(プロモエチニル)アゼチジン 塩酸塩 :

中間体 P. i (0.670 g、2.7 mmol) を出発物質として、製造 J、工程 J. i v と同様に進めて、表題化合物を、Et₂O 中での粉碎の後に、灰白色の固体 (0.49 g ; 収率 97%) として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ : 9.44-9.10 (m、2H) ; 4.15-4.06 (m、2H) ; 3.96-3.87 (m、2H) ; 3.74 (m、1H)。MS (ESI、m/z) : C₅H₆NBr に対して 162.0 [M+H⁺] ; $t_R = 0.23 \text{ min}$ 。

20

【0287】

製造 Q : (2R)-4-(5-プロモ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)-N-(((2RS)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)ブタンアミド :

中間体 O. i (0.98 g ; 2.2 mmol) を出発物質として、製造 O、工程 O. i i (収率 92%) 及び製造 D、工程 D. v (収率 57%) と同様に進めて、表題化合物 (0.54 g) を、CC (Hept-EA) による精製の後に、黄色がかったフォームとして得た。MS (ESI、m/z) : C₁₉H₂₅N₂O₆BrS に対して 489.15 [M+H⁺] ; $t_R = 0.75 \text{ min}$ 。

30

【0288】

製造 R : (1-(プロモエチニル)シクロプロピル)メタノール :

製造 G の化合物 (3 g ; 7.26 mmol) を出発物質として、製造 L、工程 L. i i i (収率 88%) と同様に進めて、表題化合物 (1.12 g) を、CC (Hept-EA) による精製の後に、無色のオイルとして得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ : 4.90 (t、J = 6.0 Hz、1H) ; 3.32 (d、J = 6.0 Hz、2H) ; 0.80-0.77 (m、2H) ; 0.76-0.72 (m、2H)。

【0289】

製造 S : 3-フルオロ-1-(4-ヨードベンジル)アゼチジン :

4-ヨードベンジルブロミド (0.250 g、0.842 mmol)、3-フルオロアゼチジン 塩酸塩 (0.297 g ; 2.53 mmol) 及び K₂CO₃ (0.465 g ; 3.37 mmol) を DMF (7.5 mL) 中に混合したものを、7 h 攪拌した。反応混合物を氷水 (5 mL) 中に注ぎ、DCM (2 x 10 mL) で抽出した。蒸発残渣により表題化合物 (0.20 g ; 収率 83%) を黄色の液体として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.66-7.63 (m、2H) ; 7.04-7.02 (m、2H) ; 5.13 (m、1H) ; 3.69-3.62 (m、2H) ; 3.61 (s、2H) ; 3.23-3.14 (m、2H)。MS (ESI、m/z) : C₁₀H₁₁NFI に対して 291.89 [M+H⁺] ; $t_R = 0.54 \text{ min}$ 。

40

【0290】

製造 T : リン酸 ((1R, 2R)-2-(プロモエチニル)-1-フルオロシク

50

ロプロピル)メチル ジーtert-ブチル((1R, 2R)-2-(bromoethyl)-1-fluorocyclopropyl)methyl di-tert-butyl phosphate):

T. i. ((1R, 2R)-2-(プロモエチニル)-1-フルオロシクロプロピル)メタノール:

製造Lの化合物(1.400g; 4.71mmol)をMeOH(23mL)中に溶解したものに、 K_2CO_3 (1.302g; 9.42mmol)を添加した。懸濁液を45min攪拌した。DCM(230mL)を添加し、混合物を10%NaHSO₄溶液(60mL)で洗浄した。水層をDCM-MeOH(9-1、2x200mL)で抽出した。蒸発残渣をCC(Hept-EA)で精製して、表題化合物(0.625g、収率69%)を黄色がかったオイルとして得た。¹H NMR(d6-DMSO) δ: 5.17(t、J=6.0Hz、1H); 3.68-3.52(m、2H); 1.72(m、1H); 1.28-1.15(m、2H)。

【0291】

T. i i. リン酸((1R, 2R)-2-(プロモエチニル)-1-フルオロシクロプロピル)メチル ジーtert-ブチル((1R, 2R)-2-(bromoethyl)-1-fluorocyclopropyl)methyl di-tert-butyl phosphate):

中間体T. i(0.258g; 1.34mmol)をTHF(2mL)中に溶解した0℃に冷却した溶液に、NaH(鉱油中60%、0.0802g; 2.01mmol)を少しずつ添加した。反応混合物を0℃にて30min攪拌し、ITを8℃未満に保ちながら、クロロリン酸ギーtert-ブチル(0.428g、1.87mmol)を滴下した。反応を一晩進行させた。EA(20mL)及びH₂O(20mL)を添加した。層を分離し、水層をEA(20mL)で抽出した。蒸発残渣をCC(Hept-EA)で精製して、表題化合物(0.386g; 収率75%)を無色のオイルとして得た。¹H NMR(CDCl₃) δ: 4.18-3.99(m、2H); 1.92(m、1H); 1.41(s、18H); 1.39-1.30(m、2H)。MS(ESI、m/z): C₁₄H₂₃O₄BrFPに対して385.00[M+H⁺]; t_R=0.91min。

【0292】

製造U: 3-(プロモエチニル)-1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)アゼチジン:

製造Pの化合物(1.5g; 7.63mmol)をDCM(76mL)中に溶解したものに、(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)アセトアルデヒド(4.44mL; 21mmol)及びNaBH(OAc)₃(9.5g; 45mmol)を添加した。反応混合物を3h攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液(80mL)及びDCM(10mL)を添加した。水層をDCM(2x70mL)で抽出した。蒸発残渣をCC(Hept-EA)で精製して、表題化合物を黄色のオイル(2.29g; 収率94%)として得た。¹H NMR(d6-DMSO) δ: 3.52(t、J=5.7Hz、2H); 3.46(t、J=7.3Hz、2H); 3.23-3.16(m、1H); 2.98(t、J=7.8Hz、2H); 2.44(t、J=5.7Hz、2H); 0.86(s、9H); 0.03(s、6H)。MS(ESI、m/z): C₁₃H₂₄NOBrSiに対して317.99[M+H⁺]; t_R=0.74min。

【0293】

製造V: (3aR, 5S, 6aS)-5-(プロモエチニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-4H-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール:

V. i. (3aR, 5s, 6aS)-5-(プロモエチニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-4H-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール:

(3aR, 5S, 6aS)-5-(2,2-ジプロモビニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-4H-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール(2.43g; 6.32mmol; WO2013/170030に記載の通りに製造。)を出発物質として、製造J、

10

20

30

40

50

工程 J. i i i と同様に進めて、表題化合物を黄色のオイル (1.80 g; 収率 99%) として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ: 4.63–4.60 (m, 2H); 2.93–2.85 (m, 1H); 2.17–2.12 (m, 2H); 1.60–1.51 (重複 m, 2H); 1.41 (s, 3H); 1.26 (s, 3H)。

【0294】

V. i i. (3aR, 5S, 6aS)–5–(プロモエチニル)–2, 2–ジメチルテトラヒドロ–4H–シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール:

中間体 V. i (1.01 g; 4.13 mmol) を 1M HCl (20 mL) 及び THF (20 mL) 中に溶解したものを 50℃ にて 1h 攪拌した。冷却後、EA (50 mL) を添加し、二層を分離した。水層を固体 NaCl で飽和し、EA (2 x 25 mL) で抽出した。蒸発残渣を CC (Hep t–EA–MeOH) で精製して、表題化合物 (0.658 g、収率 78%) を白色の固体として得た。¹H NMR (d6–DMSO) δ: 4.49–4.47 (m, 2H); 3.94–3.89 (m, 2H); 2.97 (m, 1H); 1.88–1.83 (m, 2H); 1.71–1.66 (m, 2H)。

【0295】

製造 W: (2R)–1–((1S, 2S)–2–(プロモエチニル)シクロプロピル)エタン–1, 2–ジオール:

W. i. ((1S, 2S)–2–((4R)–2, 2–ジメチル–1, 3–ジオキソラン–4–イル)シクロプロピル)メタノール:

トリメチルスルホニウムヨード (1.32 g; 6.0 mmol) 及び NaH (オイル中の 60% 分散液; 0.24 g; 6.0 mmol) の混合物に、DMSO (6 mL) を滴下した。反応混合物を 1h 攪拌し、(Sugano ら、Chemistry–A European Journal (2012)、18 (31)、9682–9690; 1.14 g; 5.0 mmol において製造された通りの) tert–ブチル (R, E)–3–(2, 2–ジメチル–1, 3–ジオキソラン–4–イル)アクリレート (6 mL) 中に溶解したものを滴下した。反応混合物を rt にて一晩攪拌した。塩水 (30 mL) を滴下し、得られた混合物を Et₂O (3 x 30 mL) で抽出した。抽出物を合わせたものを塩水 (4 x 10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、注意深く蒸発乾固した。粗製物 (1.2 g) を THF (20 mL) 中に取り、溶液を 0℃ に冷却した。LiAlH₄ (0.38 g; 10 mmol) を添加した。反応を 0℃ にて 1h 進行させた。水 (0.3 mL)、1M NaOH (0.3 mL) 及び水 (1 mL) を添加した。得られた混合物をセライトのパッドを通してろ過し、THF (50 mL) で洗浄した。ろ液を濃縮乾固し、残渣を CC (Hep t–EA) で精製して、表題化合物を黄色がかったオイル (0.78 g; 収率 75%) として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ: 4.09 (dd、J = 6.0、8.0 Hz、1H); 3.69 (m, 1H); 3.61 (td、J = 6.0、7.6 Hz、1H); 3.53–3.45 (m, 2H); 1.43 (s, 3H); 1.34 (s, 3H); 1.05 (m, 1H); 0.89 (m, 1H); 0.68 (dt、J = 5.0、8.5 Hz、1H); 0.58 (dt、J = 5.1、8.4 Hz、1H)。

【0296】

W. i i. (1S, 2S)–2–((4R)–2, 2–ジメチル–1, 3–ジオキソラン–4–イル)シクロプロパン–1–カルバルデヒド:

中間体 W. i (2.52 g; 14.6 mmol) を出発物質として、製造 J、工程 J. i に記載の通りに進めて、表題化合物を、CC (EA–Hep t) による精製の後に、黄色がかったオイル (1.78 g; 収率 71%) として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ: 9.12 (d、J = 5.1 Hz、1H); 4.11 (dd、J = 6.1、8.2 Hz、1H); 3.81 (q、J = 6.6 Hz、1H); 3.70 (dd、J = 6.8、8.2 Hz、1H); 1.84–1.90 (m, 1H); 1.67–1.73 (m, 1H); 1.43 (s, 3H); 1.34 (s, 3H); 1.21–1.27 (m, 2H)。

【0297】

W. i i i. (4R)-4-((1S, 2S)-2-エチニルシクロプロピル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン:

中間体W. i i (2. 32 g; 13. 6 mmol) 及び K_2CO_3 (3. 767 g; 27. 3 mmol) を MeOH (12. 5 mL) 中に懸濁したものを、ジメチル (1-ジアゾ-2-オキソプロピル) ホスホネート (2. 880 g; 15 mmol) で滴下処理した。反応混合物を rt にて 2 h 攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を DCM (20 mL) 及び水 (15 mL) 中に溶解した。水層を DCM (15 mL) で 1 回抽出した。蒸発残渣により表題化合物を黄色のオイル (1. 74 g; 収率 77%) として得た。 ^1H NMR (CDCl₃) δ : 4. 13 (dd、J = 6. 0、8. 1 Hz、1H); 3. 77 (m、1H); 3. 68 (m、1H); 1. 83 (d、J = 2. 1 Hz、1H); 1. 44 (s、3H); 1. 34 (m、1H); 1. 35 (s、3H); 1. 27-1. 22 (m、1H); 1. 02-0. 92 (m、2H)。

10

【0298】

W. i v. (4R)-4-((1S, 2S)-2-(プロモエチニル)シクロプロピル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン:

中間体W. i i i (1. 74 g; 10. 5 mmol) を出発物質として、製造P、工程P. i と同様に進めて、表題化合物を、CC (DCM-Hex) による精製の後に、黄色がかったオイル (0. 7 g; 収率 27%) として得た。 ^1H NMR (CDCl₃) δ : 4. 13 (dd、J = 6. 0、8. 1 Hz、1H); 3. 78 (dd、J = 7. 0、8. 1 Hz、1H); 3. 68 (m、1H); 1. 83 (d、J = 2. 1 Hz、1H); 1. 44 (s、3H); 1. 35 (s、3H); 1. 34 (重複m、1H); 1. 25 (m、1H); 1. 00 (m、1H); 0. 95 (m、1H)。

20

【0299】

W. v. (2R)-1-((1S, 2S)-2-(プロモエチニル)シクロプロピル)エタン-1, 2-ジオール:

中間体W. i v (0. 663 g; 2. 7 mmol) を 1M aq. HCl (3. 26 mL) 及び THF (0. 652 mL) 中に溶解したものを 50°C にて攪拌した。EA (15 mL) を混合物に添加し、二層を分離した。水層を NaCl で飽和し、EA で再び抽出した (2 x 15 mL)。蒸発残渣により表題化合物を黄色のオイル (0. 492 g; 収率 90%) として得た。 ^1H NMR (CDCl₃) δ : 3. 80 (dd、J = 3. 2、11. 2 Hz、1H); 3. 63 (dd、J = 7. 4、11. 1 Hz、1H); 3. 30 (td、J = 3. 2、7. 0 Hz、1H); 1. 33-1. 26 (m、3H); 0. 94-0. 88 (m、2H)。

30

【0300】

製造X: 3-(プロモエチニル)-1-(2-フルオロエチル)アゼチジン:

製造Pの化合物 (0. 6 g、1. 19 mmol) を MeOH (11 mL) 中に懸濁したものに、順次、TEA (0. 48 mL; 3. 46 mmol) 及び 1-ヨード-2-フルオロエタン (0. 46 mL; 5. 25 mmol) を添加した。反応混合物を 60°C にて一晩攪拌した。反応混合物を rt にて冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を CC (Hex-EA) で精製して、表題の生成物を無色のオイル (0. 24 g、収率 98%) として得た。 ^1H NMR (CDCl₃) δ : 4. 41 (m、1H); 4. 32 (m、1H); 3. 52-3. 47 (m、2H); 3. 23 (quint、J = 7. 4 Hz、1H); 3. 05-3. 01 (m、2H); 2. 67 (m、1H); 2. 61 (m、1H)。MS (ESI、m/z): C₁₇H₉NBrF に対して 206. 0 [M+H⁺]; t_R = 0. 27 min。

40

【0301】

製造Y: 3-(プロモエチニル)-1-イソプロピルアゼチジン:

製造Pの化合物 (0. 65 g; 3. 31 mmol) 及びアセトン (0. 067 mL; 9. 1 mmol) を出発物質として、製造Uと同様に進めて、表題化合物を、CC (DCM-MeOH 勾配) による精製の後に、無色のオイル (0. 67 g; 収率 > 95%) として得

50

た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.41–3.37 (m, 2H); 3.10 (quint, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H); 2.91–2.85 (m, 2H); 2.22 (hep, $J=6.1\text{ Hz}$, 1H); 0.81 (d, $J=6.2\text{ Hz}$, 6H)。MS (ESI, m/z): $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NBr}$ に対して 204.0 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R=0.37\text{ min}$ 。
【0302】

製造 Z: 1-(3-(プロモエチニル)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール:

製造 P の化合物 (0.73 g; 3.72 mmol) を EtOH (58 mL) 中に溶解したものに、1, 2-エポキシ-2-メチルプロパン (0.51 mL; 5.57 mmol) 及び TEA (1.55 mL; 11.1 mmol) を rt にて添加した。混合物を 60℃にて 3 h 加熱した。反応混合物を蒸発乾固し、残渣を CC (DCM-MeOH 勾配) で精製して、表題化合物を茶色のオイル (0.57 g; 収率 67%) として得た。 ^1H NMR ($d_6\text{-DMSO}$) δ : 4.04 (s, 1H); 3.55–3.50 (m, 2H); 3.21 (quint, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H); 3.02–2.99 (m, 2H); 2.26 (s, 2H); 1.01 (s, 6H)。

10

【0303】

製造 AA: 3-(4-ヨードフェニル)-1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン:

AA. i. 3-(4-ヨードフェニル)アゼチジン 塩酸塩:

tert-ブチル 3-(4-ブロモフェニル)アゼチジン-1-カルボキシレート (1.32 g; 4.23 mmol) を出発物質として、順次、製造 O、工程 O. ii (収率 70%) 及び製造 J、工程 J. iv (収率 96%) と同様に進めて、表題化合物を、Et₂O 中での粉碎の後に、灰白色の固体 (0.27 g) として得た。MS (ESI, m/z): $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NI}$ に対して 259.9 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R=0.54\text{ min}$ 。

20

【0304】

AA. ii. 3-(4-ヨードフェニル)-1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン:

中間体 AA. i (0.54 g; 1.83 mmol) 及び 3-オキセタノン (0.198 g; 2.74 mmol) を出発物質として、製造 U と同様に進めて、表題化合物を、CC (DCM-MeOH) による精製の後に、灰白色の固体 (0.369 g; 収率 64%) として得た。 ^1H NMR ($d_6\text{-DMSO}$) δ : 7.68 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H); 7.20 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 2H); 4.55–4.58 (m, 2H); 4.38 (dd, $J=5.4\text{ Hz}$, 6.2 Hz, 2H); 3.74 (m, 1H); 3.56–3.66 (m, 3H); 3.13–3.16 (m, 2H)。MS (ESI, m/z): $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NOI}$ に対して 259.9 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R=0.56\text{ min}$ 。

30

【0305】

製造 AB: 3-(プロモエチニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アゼチジン:

製造 P の化合物 (0.60 g; 3.0 mmol) 及び テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (0.067 mL; 9.1 mmol) を出発物質として、製造 U と同様に進めて、表題化合物を、精製することなく、ベージュ色の固体 (0.67 g; 収率 > 95%) として得た。 ^1H NMR ($d_6\text{-DMSO}$) δ : 3.80–3.75 (m, 2H); 3.45–3.40 (m, 2H); 3.29–3.23 (m, 2H); 3.17 (m, 1H); 2.95–2.89 (m, 2H); 2.19 (m, 1H); 1.58–1.51 (m, 2H); 1.12–1.04 (m, 2H)。MS (ESI, m/z): $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NOBr}$ に対して 245.99 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R=0.35\text{ min}$ 。

40

【0306】

製造 AC: 3-(プロモエチニル)-1-(オキセタン-3-イルメチル)アゼチジン:

製造 P の化合物 (0.5 g; 2.57 mmol) 及び オキセタン-3-カルバルデヒド (

50

0.264 g; 2.91 mmol) を出発物質として、製造Uと同様に進めて、表題化合物を、精製することなく、黄色のオイル(0.60 g; 収率>95%)として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ: 4.56 (dd、J=5.9、7.8 Hz、2H); 4.22-4.19 (m、2H); 3.42-3.39 (m、2H); 3.18 (quint、J=7.4 Hz、1H); 2.94-2.91 (m、2H); 2.87 (m、1H); 2.61 (d、J=7.5 Hz、2H)。

【0307】

製造AD: 3-(4-ヨードフェニル)-1-(オキセタン-3-イルメチル)アゼチジン:

中間体AA.i (0.536 g; 1.82 mmol) 及びオキセタン-3-カルバルデヒド (0.191 g; 2.11 mmol) を出発物質として、製造Uと同様に進めて、表題化合物を、CC(DCM-MeOH)による精製の後に、無色のオイル(0.469 g; 収率79%)として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ: 7.68-7.64 (m、2H); 7.16-7.13 (m、2H); 4.59 (dd、J=5.8、7.8 Hz、2H); 4.26 (t、J=6.0 Hz、2H); 3.58-3.51 (m、3H); 3.07-3.00 (m、2H); 2.94 (m、1H); 2.73-2.68 (m、2H)。MS (ESI、m/z): C₁₃H₁₆NOI に対して 329.9 [M+CH₃CN+H⁺]; t_R=0.56 min。

【0308】

製造AE: 1-(((1S, 2S)-2-(ブromoエチニル)シクロプロピル)メチル)-3-フルオロアゼチジン:

AE.i. ((1S, 2S)-2-(ブromoエチニル)シクロプロピル)メタノール:

(S, S)-配置の中間体H.ii (1.09 g; 5.0 mmol) を出発物質として、製造T、工程T.iと同様に進めて、表題化合物を、精製することなく、黄色がかったオイル(0.95 g; 収率>95%)として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ: 4.56 (dd、J=5.9、7.8 Hz、2H); 4.22-4.19 (m、2H); 3.42-3.39 (m、2H); 3.18 (quint、J=7.4 Hz、1H); 2.94-2.91 (m、2H); 2.87 (m、1H); 2.61 (d、J=7.5 Hz、2H)。

【0309】

AE.ii. ((1S, 2S)-2-(ブromoエチニル)シクロプロピル)メチル 4-メチルベンゼンスルホネート:

中間体AE.i (0.950 g; 5.0 mmol) をDCM (9 mL) 中に溶解した0℃に冷却した溶液に、TEA (1.4 mL; 10 mmol) 及びTsCl (1.09 g; 5.64 mmol) を添加した。溶液をrtにて一晩攪拌した。反応混合物をDCM (10 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)で洗浄した。水層をDCM (10 mL) で抽出した。蒸発残渣をCC(HepT-EA)で精製して、表題化合物を無色のオイル(1.43 g; 収率86%)として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.80-7.78 (m、2H); 7.36-7.34 (m、2H); 3.94 (dd、J=6.8、10.9 Hz、1H); 3.85 (dd、J=7.5、10.9 Hz、1H); 2.46 (s、3H); 1.46 (m、1H); 1.20 (ddd、J=4.4、5.4、8.9 Hz、1H); 0.97 (dt、J=5.2、8.6 Hz、1H); 0.74 (dt、J=5.5、8.8 Hz、1H)。

【0310】

AE.iii. 1-(((1S, 2S)-2-(ブromoエチニル)シクロプロピル)メチル)-3-フルオロアゼチジン:

中間体AE.ii (1.43 g; 4.35 mmol) を出発物質として、製造Sと同様に進めて、表題化合物を、CC(DCM-MeOH)による精製の後に、黄色がかったオイル(0.7 g; 収率70%)として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ: 5.14 (

10

20

30

40

50

m、1 H) ; 3. 80 – 3. 72 (m、2 H) ; 3. 17 (ddd、J = 5. 2、8. 0、23. 5 Hz、2 H) ; 2. 46 – 2. 36 (m、2 H) ; 1. 19 (m、1 H) ; 1. 09 (m、1 H) ; 0. 91 (dt、J = 4. 9、8. 6 Hz、1 H) ; 0. 65 (m、1 H)。MS (ESI、m/z) : C₉H₁₁NBrF に対して 232. 0 [M+H⁺] ; t_R = 0. 43 min。

【0311】

製造AF : (1r, 3r) – 3 – (3 – (プロモエチニル) アゼチジン – 1 – イル) シクロブチル アセテート及び (1s, 3s) – 3 – (3 – (プロモエチニル) アゼチジン – 1 – イル) シクロブチル アセテート :

製造Pの化合物 (0. 5 g ; 2. 56 mmol) 及び 3 – オキソシクロブチル アセテート (0. 366 g、2. 85 mmol) を出発物質として、製造Uと同様に進めて、各表題化合物をCC (hept – EA) の後に得た。最初に溶出する異性体、(1r, 3r) – 異性体 (trans) を黄色がかったオイル (0. 217 g ; 収率 31%) として得た。2 番目に溶出する異性体、(1s, 3s) – 異性体 (cis) を黄色がかったオイルとして得たが、これは自然に結晶化した (0. 21 g ; 収率 30%) 。

【0312】

(1r, 3r) – 異性体 :

¹H NMR (CDCl₃) δ : 5. 09 (m、1 H) ; 3. 66 – 3. 57 (m、2 H) ; 3. 24 (m、1 H) ; 3. 19 (m、1 H) ; 3. 09 – 3. 01 (m、2 H) ; 2. 29 – 2. 22 (m、2 H) ; 2. 14 – 2. 06 (m、2 H) ; 2. 02 (s、3 H)。MS (ESI、m/z) : C₁₁H₁₄NO₂Br に対して 271. 9 [M+H⁺] ; t_R = 0. 45 min。

【0313】

(1s, 3s) – 異性体 :

¹H NMR (CDCl₃) δ : 5. 09 (m、1 H) ; 4. 71 (m、1 H) ; 3. 62 – 3. 54 (m、2 H) ; 3. 27 (m、1 H) ; 3. 19 – 3. 13 (m、2 H) ; 2. 88 (m、1 H) ; 2. 53 – 2. 48 (m、2 H) ; 2. 02 (s、3 H) ; 1. 99 – 1. 93 (m、2 H)。MS (ESI、m/z) : C₁₁H₁₄NO₂Br に対して 271. 9 [M+H⁺] ; t_R = 0. 44 min。

【0314】

製造AG : 3 – ((tert – ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル 3 – (プロモエチニル) アゼチジン – 1 – カルボキシレート :

AG. i. 炭酸 3 – ((tert – ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル (2, 5 – ジオキソピロリジン – 1 – イル) :

3 – ((tert – ブチルジメチルシリル) オキシ) プロパン – 1 – オール (市販、0. 4 g ; 2. 04 mmol) を出発物質として、製造N、工程N. i に記載の通りに進めて、表題化合物を、CC (Hept – EA) による精製の後に、無色のオイル (0. 637 g ; 収率 94%) として得た。¹H NMR (d6 – DMSO) δ : 4. 41 (t、J = 6. 3 Hz、2 H) ; 3. 68 (t、J = 6. 0 Hz、2 H) ; 2. 81 (s、4 H) ; 1. 88 (quint、J = 6. 2 Hz、2 H) ; 0. 87 (s、9 H) ; 0. 05 (s、6 H) 。

【0315】

AG. ii. 3 – ((tert – ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル 3 – (プロモエチニル) アゼチジン – 1 – カルボキシレート :

中間体AG. i (0. 635 g ; 2 mmol) 及び製造Pの化合物 (0. 393 g ; 2 mmol) を出発物質として、製造N、工程N. ii と同様に進めて、表題化合物を、CC (Hept – EA) による精製の後に、無色のオイル (0. 580 g ; 収率 77%) として得た。¹H NMR (d6 – DMSO) δ : 4. 13 (m、2 H) ; 4. 02 (t、J = 6. 1 Hz、2 H) ; 3. 77 – 3. 81 (m、2 H) ; 3. 64 (t、J = 6. 1 Hz、2 H) ; 3. 51 (m、1 H) ; 1. 72 (quint、J = 6. 2 Hz、2 H)

; 0.87 (s, 9H); 0.04 (s, 6H)。MS (ESI, m/z): $C_{15}H_{26}NO_3BrSi$ に対して 377.9 $[M+H^+]$; $t_R = 1.02 \text{ min}$ 。

【0316】

製造AH: ((2R, 3R)-3-(プロモエチニル)-1-メチルアゼチジン-2-イル)メタノール:

AH. i. Tert-ブチル (2R)-N-アリル-N-(3-(ベンジルオキシ)-2-ヒドロキシプロピル)グリシネート:

フラスコに (R)-ベンジルグリシジルエーテル (40.0 g; 244 mmol) 及びアリルアミン (183 mL; 2436 mmol) を仕込んだ。水 (1 mL) を混合物に添加し、反応液を 55 °C に温め、一晚攪拌した。溶媒を除去した後、粗生成物 (54 g; 収率 100%) を黄色がかったオイルとして得た。後者 (54.0 g; 244 mmol) を THF (500 mL) 中に取り、プロモ酢酸 tert-ブチル (54 mL; 366 mmol) 及び TEA (68 mL; 488 mmol) を添加した。混合物を rt にて 1 h 攪拌した。反応混合物を水 (500 mL) と Et₂O (500 mL) の間で分画した。二相を分離し、水相を Et₂O (500 mL) で 2 回抽出した。蒸発残渣を CC (Hept-EA) で精製して、表題化合物を無色のオイル (68 g、収率 83%) として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.38–7.29 (m, 5H); 5.89–5.78 (m, 1H); 5.23–5.14 (m, 2H); 4.61–4.57 (m, 2H); 3.91–3.84 (m, 1H); 3.73 (s, 1H); 3.51 (m, 2H); 3.40–3.33 (m, 1H); 3.29–3.22 (m, 3H); 2.84–2.79 (m, 1H); 2.65–2.56 (m, 1H); 1.51–1.46 (m, 9H)。MS (ESI, m/z): $C_{19}H_{30}NO_4$ に対して 336.1 $[M+H^+]$; $t_R = 0.71 \text{ min}$ 。

10

20

【0317】

AH. ii. Tert-ブチル (2R)-N-アリル-N-(3-(ベンジルオキシ)-2-クロロプロピル)グリシネート:

AH. i. (68.0 g; 203 mmol) を DCM (500 mL) 中に溶解したものに塩化チオニル (30.3 mL; 416 mmol) を添加し、混合物を 1 h 還流加熱した。混合物を DCM (100 mL) と sat. NaHCO₃ (500 mL) の間で分画した。二相を分離し、水相を DCM (500 mL) で抽出した。蒸発残渣を DMF (500 mL) 中に取り、混合物を 65 °C に 2 日間加熱した。混合物を水 (500 mL) 及び Et₂O (500 mL) で希釈し、相を分離した。水相を Et₂O (500 mL) で 2 回抽出した。蒸発残渣を CC (Hept-EA) で精製して、表題化合物を無色のオイル (60 g; 収率 84%) として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.30–7.41 (m, 5H); 5.73–5.89 (m, 1H); 5.11–5.26 (m, 2H); 4.57–4.68 (m, 2H); 4.10 (m, 1H); 3.77–3.82 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.34–3.40 (m, 4H); 3.09–3.17 (m, 1H); 2.90–3.04 (m, 1H); 1.47–1.51 (m, 9H)。MS (ESI, m/z): $C_{19}H_{29}NO_3Cl$ に対して 353.9 $[M+H^+]$; $t_R = 0.84 \text{ min}$ 。

30

40

【0318】

AH. iii. Tert-ブチル (2S, 3R)-1-アリル-3-((ベンジルオキシ)メチル)アゼチジン-2-カルボキシレート及び tert-ブチル (2R, 3R)-1-アリル-3-((ベンジルオキシ)メチル)アゼチジン-2-カルボキシレート:

中間体 AH. ii (58.7 g、166 mmol) を THF (600 mL) / HMPA (60 mL) 中に溶解したものを -78 °C に冷却し、LiHMDS の溶液 (THF 中 1 M、250 mL、250 mmol) をゆっくりと添加した。混合物を 3 h に渡って 0 °C に温まるようにした。反応を sat. NH₄Cl の添加によりクエンチした。水相を EA (500 mL) で 2 回抽出した。蒸発残渣を CC (hept-EA) で精製して、表題の両ジア

50

ステレオマーを無色のオイル（（2 S, 3 R）：35.3 g、収率67%；（2 R, 3 R）：7.8 g、収率15%）として得た。

【0319】

（2 S, 3 R）－異性体：

^1H NMR (CDCl₃) δ : 7.39–7.29 (m, 5H); 5.92–5.77 (m, 1H); 5.23–5.15 (m, 1H); 5.14–5.06 (m, 1H); 4.55–4.51 (m, 2H); 3.85–3.79 (m, 1H); 3.76–3.69 (m, 1H); 3.67–3.62 (m, 1H); 3.29–3.25 (m, 1H); 3.18–3.12 (m, 2H); 2.97 (t, J=7.4 Hz, 1H); 2.89–2.82 (m, 1H); 1.46–1.41 (m, 9H)。MS (ESI, m/z): C₁₉H₂₈NO₃ に対して 318.1 [M+H⁺]; t_R=0.72 min。

10

【0320】

（2 R, 3 R）－異性体：

^1H NMR (CDCl₃) δ : 7.44–7.34 (m, 5H); 5.92–5.79 (m, 1H); 5.26–5.17 (m, 1H); 5.15–5.07 (m, 1H); 4.60–4.54 (m, 2H); 3.62–3.51 (m, 2H); 3.50–3.43 (m, 2H); 3.35–3.26 (m, 1H); 3.08 (m, 1H); 2.90–2.82 (m, 2H); 1.52–1.44 (m, 9H)。MS (ESI, m/z): C₁₉H₂₈NO₃ に対して 318.1 [M+H⁺]; t_R=0.72 min。

20

【0321】

AH. iv. （（2 R, 3 R）－1－アリル－3－（（ベンジルオキシ）メチル）アゼチジン－2－イル）メタノール：

（2 R, 3 R）－配置の中間体 AH. iii (7.8 g; 24.6 mmol) を THF (50 mL) 中に溶解したものを 0℃ に冷却し、LiAlH₄ の溶液 (THF 中 2 M, 25 mL; 50 mmol) をゆっくりと添加した。混合物を 0℃ にて 1 h 攪拌し、次いで rt に温めた。2 h 後、1 M aq. NaOH (20 mL) を注意深く添加することにより反応をクエンチし、得られたスラリーを 1 h 攪拌した。固体をろ過し、ろ液を濃縮乾固した。粗生成物 (6 g; 収率>95%) をさらに精製することなく以下の工程で使用した。 ^1H NMR (CDCl₃) δ : 7.42–7.29 (m, 5H); 5.84–5.72 (m, 1H); 5.24–5.18 (m, 1H); 5.15–5.08 (m, 1H); 4.59–4.50 (m, 2H); 3.62–3.56 (m, 1H); 3.55–3.40 (m, 4H); 3.24–3.12 (m, 2H); 3.12–3.03 (m, 1H); 3.03–2.91 (m, 1H); 2.79–2.66 (m, 2H)。MS (ESI, m/z): C₁₅H₂₂NO₂ に対して 248.1 [M+H⁺]; t_R=0.57 min。

30

【0322】

AH. v. （（2 R, 3 R）－1－アリル－3－（（ベンジルオキシ）メチル）－2－（（tert-ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）アゼチジン：

中間体 AH. iv (6.0 g; 24.3 mmol) を出発物質として、製造 M、工程 M. i と同様に進めて、表題化合物を、CC (Hept-EA) による精製の後に、無色のオイル (11.7 g; 収率>95%) として得た。 ^1H NMR (CDCl₃) δ : 7.73–7.67 (m, 5H); 7.49–7.29 (m, 10H); 5.85–5.70 (m, 1H); 5.21–5.12 (m, 1H); 5.10–5.01 (m, 1H); 4.58–4.44 (m, 2H); 3.86–3.77 (m, 1H); 3.74–3.67 (m, 1H); 3.60–3.44 (m, 3H); 3.39–3.27 (m, 1H); 3.19–3.11 (m, 1H); 3.06–2.94 (m, 1H); 2.78–2.65 (m, 1H); 2.61–2.47 (m, 1H); 1.12–1.03 (m, 9H)。MS (ESI, m/z): C₃₁H₃₉NO₂Si に対して 486.2 [M+H⁺]; t_R=0.94 min。

40

【0323】

AH. vi. Tert-ブチル （（2 R, 3 R）－3－（（ベンジルオキシ）メチ

50

ル) - 2 - (((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート :

中間体 AH. v. (11.7 g; 24.1 mmol) を DCM-EtOH 混合物 (1:2; 200 mL) 中に溶解したものに、N-メチルバルビツール酸 (5.64 g; 36.1 mmol) 及び Pd(PPh₃)₄ (1.39 g; 1.2 mmol) を添加した。反応混合物を rt にて 30 min 攪拌した。溶媒を真空除去し、残渣を DCM (200 mL) 中で脱気し、Boc₂O (7.88 g; 36.1 mmol) を添加し、混合物を 18 h 攪拌した。溶媒を真空除去し、蒸発残渣を直接 CC (Hept-EA) に供し、表題化合物を無色のオイル (13.5 g; 収率 > 95%) として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.65-7.73 (m, 4H); 7.31-7.48 (m, 11H); 4.55 (s, 2H); 3.96-4.06 (m, 2H); 3.72-3.81 (m, 1H); 3.59-3.69 (m, 3H); 2.86-2.97 (m, 1H); 2.72-2.78 (m, 1H); 1.40 (s, 9H); 1.08 (s, 9H)。MS (ESI, m/z): C₃₃H₄₄NO₄Si に対して 546.1 [M+H⁺]; t_R = 1.16 min。

【0324】

AH. vii. Tert-ブチル (2R, 3R) - 2 - (((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 3 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート :

中間体 AH. vi (14 g, 25.7 mmol) を MeOH (200 mL) 中に溶解したものに、Pd/C (10 wt%; 2 g) を添加した。混合物を水素雰囲気下で攪拌した。5 日後、懸濁液をろ過し、ろ液を濃縮した。CC (hept-EA) による精製により、再単離された出発物質とともに、表題化合物を無色のオイル (4.45 g; 収率 38%) として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.69 (m, 4H); 7.50-7.36 (m, 6H); 4.11-4.00 (m, 1H); 3.97-3.90 (m, 2H); 3.88-3.84 (m, 1H); 3.84-3.76 (m, 2H); 3.67-3.57 (m, 1H); 2.82-2.69 (m, 1H); 1.39 (s, 9H); 1.14-1.06 (m, 9H)。MS (ESI, m/z): C₂₆H₃₇NO₄Si に対して 456.14 [M+H⁺]; t_R = 1.04 min。

【0325】

AH. viii. Tert-ブチル (2R, 3R) - 2 - (((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 3 - ホルミルアゼチジン - 1 - カルボキシレート :

中間体 AH. vii (1.2 g; 2.63 mmol) を出発物質として、製造 J、工程 J. i と同様に進めて、表題化合物を、CC (Hept-EA) による精製の後に、無色のオイル (0.96 g; 収率 81%) として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ: 9.77 (s, 1H); 7.67-7.60 (m, 4H); 7.50-7.41 (m, 6H); 4.36 (m, 1H); 4.08-3.82 (m, 3H); 3.75 (m, 1H); 3.50 (m, 1H); 1.28 (m, 9H); 1.02 (s, 9H)。MS (ESI, m/z): C₂₆H₃₅NO₄Si に対して 454.15 [M+H⁺]; t_R = 1.07 min。

【0326】

AH. ix. Tert-ブチル (2R, 3R) - 3 - (プロモエチニル) - 2 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート :

中間体 AH. viii (1.62 g; 3.57 mmol) を出発物質として、順次、製造 H、工程 H. i (収率 77%) 及び H. ii (収率 88%) と同様に進めて、表題化合物を、CC (Hept-EA) による精製の後に、無色のオイル (0.701 g) として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ: 4.95 (t, J = 5.6 Hz, 1H); 4.04 (m, 1H); 3.88 (m, 1H); 3.65-3.59 (m, 2H); 3.52 (m, 1H); 3.26 (m, 1H); 1.38 (s, 9H)。

【0327】

AH. x. ((2R, 3R) - 3 - (ブロモエチニル) アゼチジン - 2 - イル) メタノール:

中間体AH. ix (0.264 g; 0.91 mmol) をMeCN (1.1 mL) 中に溶解したものに、H₂O (2.4 mL) 中のH₂SO₄ (0.27 mL、4.89 mmol) を添加した。反応液を60℃にて1 h 攪拌した。溶液をrt に冷却し、次いで、15% aq. NaOH をpH = 7 になるまで添加した。混合物を濃縮乾固した。残渣をDCM - MeOH 混合物 (9 - 1; 50 mL) 中で40 min 粉碎した。ろ過後、残渣をDCM - MeOH (9 - 1; 10 mL) 中に溶解し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、蒸発させ、表題化合物を白色の固体 (0.121 g; 収率70%) として得た。¹H NMR (d6 - DMSO) δ: 4.01 (m, 1H); 3.67 - 3.56 (m, 2H); 3.50 (d, J = 4.7 Hz, 2H); 3.44 - 3.24 (重複m, 3H)。MS (ESI, m/z): C₆H₈NO SBr に対して190.02 [M+H⁺]; t_R = 0.22 min。

【0328】

AH. xi. ((2R, 3R) - 3 - (ブロモエチニル) - 1 - メチルアゼチジン - 2 - イル) メタノール:

中間体AH. x (0.119 g; 0.63 mmol) をDCM (8 mL) 中に懸濁したものに、37% aq. ホルムアルデヒド (0.054 mL; 1.88 mmol) 及びNaBH(OAc)₃ (0.698 g; 3.19 mmol) を添加した。反応混合物をrt にて40 min 攪拌した。飽和NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) 及びDCM (10 mL) をゆっくりと添加した。水層をDCM (2 x 15 mL) で抽出した。蒸発残渣により表題化合物を黄色がかったオイル (0.098 g; 収率77%) として得た。MS (ESI, m/z): C₇H₁₀NO SBr に対して206.03 [M+H⁺]; t_R = 0.24 min。

【0329】

製造AI: ((2R, 4RS) - 4 - (ブロモエチニル) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メタノール:

AI. i. Tert - ブチル ((2R, 4R) - 2 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 4 - ((メチルスルフォニル) オキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート:

tert - ブチル ((2R, 4R) - 2 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシレート (WO2014/078609 に記載の通りに製造; 2 g; 4.39 mmol) 及びTEA (1.22 mL; 8.78 mmol) をDCM (22 mL) 中に溶解した攪拌した溶液に、0℃にて、MSCl (0.35 mL; 4.52 mmol) を添加した。反応混合物を30 min に渡ってrt に到達させた。飽和NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) を添加し、相を分離した。水層をDCM (10 mL) で1回抽出した。蒸発残渣により粗製の表題化合物を黄色のガム (2.37 g; 収率>95%) として得た。MS (ESI, m/z): C₂₇H₃₉NO₆ SSi に対して534.2.0 [M+H⁺]; t_R = 1.08 min。

【0330】

AI. ii. Tert - ブチル ((2R, 4RS) - 2 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 4 - ヨードピロリジン - 1 - カルボキシレート: 中間体AI. i (2.37 g, 4.39 mmol) を2 - ブタノン (17 mL) 中に溶解したものに、NaI (2 g, 13.4 mmol) を添加した。反応混合物を80℃にて26 h 攪拌した。反応混合物をrt に冷却し、水 (30 mL) 及びEA (20 mL) で希釈した。水層をEA (20 mL) で1回抽出した。蒸発残渣をCC (Hept - EA) で精製して、表題化合物を無色のオイル (2.04 g; 収率81%) として得た。MS (ESI, m/z): C₂₆H₃₆NO₃ IS に対して566.1 [M+H⁺]; t_R = 1.16 min。

【0331】

AI. iii. Tert-ブチル (2R, 4RS) - 2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 4 - ((トリメチルシリル) エチニル) ピロリジン-1-カルボキシレート:

EtMgBr (THF中1M; 2.65mL; 2.65mmol) を、THF (2.7mL) 中に溶解したTMS-アセチレン (0.38mL; 2.65mmol) の溶液に滴下した。混合物を、rtにて15min、次いで、50℃にて1h攪拌した。別のフラスコ内に、FeBr₂ (0.06g、0.27mmol) 及び中間体AI. ii (1g; 1.77mmol) をTHF (4.5mL) 及びNMP (2mL) 中に溶解した。前もって温めておいたGrignard試薬溶液を8minに渡って滴下した。得られた暗色の混合物をrtにて3h攪拌した。EA (20mL) 及び水 (15mL)。二層を分離した。蒸発残渣をCC (hept-EA) で精製して、表題化合物をオレンジ色のガム (0.79g; 収率84%) として得た。MS (ESI、m/z): C₃₁H₄₅NO₃Si₂ に対して536.2 [M+H⁺]; t_R = 1.20min。

10

【0332】

AI. iv. Tert-ブチル (2R, 4RS) - 2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 4 - エチニルピロリジン-1-カルボキシレート:

中間体AI. iii (0.71g; 1.32mmol) をMeOH (4.5mL) 中に溶解したものを、K₂CO₃ (0.24g、1.72mmol) で処理した。混合物をrtにて1h攪拌した。反応液を、DCM (50mL) 及び水 (15mL) で希釈した。二層を分離し、次いで、水層をDCM-MeOH混合物 (9-1; 20mL) で抽出した。蒸発残渣により粗製の表題化合物を黄色のオイル (0.56g; 収率91%) として得た。MS (ESI、m/z): C₂₈H₃₇NO₃Si に対して464.2 [M+H⁺]; t_R = 1.13min。

20

【0333】

AI. v. ((2R, 4RS) - 4 - (プロモエチニル) - 1 - メチルピロリジン-2-イル) メタノール:

中間体AI. iv (0.5g; 1.08mmol) を出発物質として、順次、製造P、工程P. i (収率81%) 並びに製造J、工程J. iv及び製造AH、工程AH. xi (2工程に渡り収率75%) と同様に進めて、表題化合物を、CC (DCM-MeOH) による精製の後に、黄色がかったオイル (0.125g) として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ: 4.44 (m、1H); 3.36 (m、1H); 3.22 (m、1H); 3.12 (dd、J=6.9、8.3Hz、1H); 2.85 (m、1H); 2.36 (m、1H); 2.26 (s、3H); 2.16 (dd、J=8.6、10.0Hz、1H); 1.91 (m、1H); 1.83 (m、1H)。MS (ESI、m/z): C₈H₁₂NOBr に対して218.0 [M+H⁺]; t_R = 0.31min。

30

【0334】

製造AJ: (R) - 3 - (プロモエチニル) - 1 - (テトラヒドロフラン-3-イル) アゼチジン及び (S) - 3 - (プロモエチニル) - 1 - (テトラヒドロフラン-3-イル) アゼチジン:

40

AJ. i. (RS) - 3 - (プロモエチニル) - 1 - (テトラヒドロフラン-3-イル) アゼチジン:

製造Pの化合物 (1.5g; 7.63mmol) 及びジヒドロフラン-3 (2H) - オン (0.738g; 8.4mmol) を出発物質として、製造Uと同様に進めて、表題化合物を、CC (hept-EA) による精製の後に、白色の固体 (0.98g; 収率56%) として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ: 3.68-3.60 (m、2H); 3.50 (dd、J=5.2、8.9Hz、1H); 3.43-3.40 (m、2H); 3.37 (dd、J=2.5、8.9Hz、1H); 3.17 (quint、J=7.3Hz、1H); 2.97-2.90 (m、3H); 1.73 (m、1H); 1.55 (m、1H)。MS (ESI、m/z): C₉H₁₂NOBr に対して231.9 [M+H⁺]

50

」； $t_R = 0.27 \text{ min}$ 。

【0335】

AJ. ii. (R)-3-(プロモエチニル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)アゼチジン及び(S)-3-(プロモエチニル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)アゼチジン：

中間体AJ. i (1.22 g)を、半分取用キラルHPLC法D(CO₂-EtOH 9-1+0.1%DEA；流速：160 mL/min；213 nmでのUV検出)により分離した；保持時間はそれぞれ1.6及び1.9 minであった。最初に溶出する化合物、「中間体AJ. 1」をベージュ色の固体(0.448 g)として得た。2番目に溶出する化合物、「中間体AJ. 2」をベージュ色の固体(0.553 g)として得た。中間体AJ. 1及びAJ. 2の絶対的立体化学の帰属は行わなかった。

10

【0336】

最初に溶出する化合物(「中間体AJ. 1」)：

¹H NMR (d6-DMSO) δ : 3.68-3.60 (m, 2H) ; 3.50 (dd, J=5.2, 8.9 Hz, 1H) ; 3.43-3.40 (m, 2H) ; 3.37 (dd, J=2.5, 8.9 Hz, 1H) ; 3.17 (quint, J=7.3 Hz, 1H) ; 2.97-2.90 (m, 3H) ; 1.73 (m, 1H) ; 1.55 (m, 1H)。MS (ESI, m/z) : C₉H₁₂NOBr に対して 231.9 [M+H⁺] ; $t_R = 0.27 \text{ min}$ 。

【0337】

20

分析用キラルHPLC法E(Hept-EtOH+0.05%DEA、流速0.8 mL/min、222 nmでの検出)： $t_R = 5.82 \text{ min}$ (e. e. > 99%)。

【0338】

2番目に溶出する化合物(「中間体AJ. 2」)：

¹H NMR (d6-DMSO) δ : 3.68-3.60 (m, 2H) ; 3.50 (dd, J=5.2, 8.9 Hz, 1H) ; 3.43-3.40 (m, 2H) ; 3.37 (dd, J=2.5, 8.9 Hz, 1H) ; 3.17 (quint, J=7.3 Hz, 1H) ; 2.97-2.90 (m, 3H) ; 1.73 (m, 1H) ; 1.55 (m, 1H)。MS (ESI, m/z) : C₉H₁₂NOBr に対して 231.9 [M+H⁺] ; $t_R = 0.27 \text{ min}$ 。分析用キラルHPLC法E(Hept-EtOH+0.05%DEA、流速0.8 mL/min、222 nmでの検出)： $t_R = 7.36 \text{ min}$ (e. e. = 90%)。

30

【0339】

製造AK： 3-((3-(プロモエチニル)アゼチジン-1-イル)メチル)オキセタン-3-オール：

AK. i. 3-ヒドロキシオキセタン-3-カルバルデヒド：

3-ビニルオキセタン-3-オール(0.6 g ; 5.99 mmol)をDCM(6.5 mL)及びMeOH(53.5 mL)中に溶解した-78℃に冷却した溶液に、オゾン流の気泡を通した。1 h後、ポリマー結合PPh₃(3 mmol/g ; 6 g)を添加し、反応混合物をrtに到達するようにした。混合物を一晩激しく攪拌した。樹脂をろ過し、ろ液を濃縮乾固して、表題化合物を無色のオイル(0.64 g ; 収率>95%)として得た。

40

¹H NMR (CDCl₃) δ : 10.11 (s, 1H) ; 4.91-4.94 (m, 4H)。

【0340】

AK. ii. 3-((3-(プロモエチニル)アゼチジン-1-イル)メチル)オキセタン-3-オール：

製造Pの化合物(0.55 g ; 2.8 mmol)及びジヒドロフラン-3(2H)-オン(0.372 g ; 3.64 mmol)を出発物質として、製造Uと同様に進めて、表題化合物を、CC(1% aq. NH₄OHを含むDCM-MeOH)による精製の後に、白色の固体(0.37 g ; 収率55%)として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ

50

: 5. 50 (s, 1H); 4. 31–4. 33 (m, 2H); 4. 27–4. 29 (m, 2H); 3. 51–3. 55 (m, 2H); 3. 23 (m, 1H); 3. 05–3. 10 (m, 2H); 2. 62 (s, 2H)。MS (ESI、m/z): $C_9H_{12}NO_2Br$ に対して 245. 9 $[M+H^+]$; $t_R = 0. 27 \text{ min}$ 。

【0341】

製造AL: ((2R, 4R)–4–(プロモエチニル)–1–メチルアゼチジン–2–イル)メタノール:

AL. i. Tert–ブチル (2R*, 4R*)–2–((ベンゾイルオキシ)メチル)–4–(ヒドロキシメチル)アゼチジン–1–カルボキシレート:

tert–ブチル (2R*, 4R*)–2, 4–ビス(ヒドロキシメチル)アゼチジン–1–カルボキシレート (Evansら、J. Med. Chem. (2008)、51、948–956に記載の通りに製造; 4. 7g; 21. 8mmol) をDCM (150mL) 中に溶解した氷冷溶液に、DMAP (0. 13g; 1. 09mmol) 及びTEA (9. 1mL; 65. 3mmol) を添加した。塩化ベンゾイル (2. 3mL; 19. 6mmol) を滴下し、反応液を0℃にて攪拌した。40min後、反応混合物を水 (200mL) とDCM (200mL) の間で分画した。二層を分離し、水層をDCM (3x200mL) で抽出した。蒸発残渣をCC (Hept–AcOEt–MeOH) で精製して、表題化合物を黄色のオイル (3. 3g; 収率48%) として得た。¹H NMR (d6–DMSO) δ : 8. 02–8. 00 (m, 2H); 7. 69 (t、J=7. 4Hz、1H); 7. 57 (t、J=7. 7Hz、2H); 4. 80 (m, 1H); 4. 69 (m, 1H); 4. 39–4. 27 (m, 2H); 4. 18 (m, 1H); 3. 68 (m, 1H); 3. 52 (m, 1H); 2. 27 (m, 1H); 2. 16 (m, 1H); 1. 31 (m, 9H)。MS (ESI、m/z): $C_{17}H_{23}NO_5$ に対して 322. 1 $[M+H^+]$; $t_R = 0. 80 \text{ min}$ 。

【0342】

AL. ii. Tert–ブチル (2R, 4R)–2–((ベンゾイルオキシ)メチル)–4–(ヒドロキシメチル)アゼチジン–1–カルボキシレート及びtert–ブチル (2S, 4S)–2–((ベンゾイルオキシ)メチル)–4–(ヒドロキシメチル)アゼチジン–1–カルボキシレート:

中間体AL. i (5. 7g) を、半分取用キラルHPLC法F ($CO_2-iPrOH$ 85–15; 流速: 160mL/min; 230nmでのUV検出) により分離した; 保持時間はそれぞれ3. 3及び4. 2minであった。最初に溶出する化合物、(2R, 4R)–異性体をベージュ色の固体 (2. 45g) として得た。2番目に溶出する化合物、(2S, 4S)–異性体をベージュ色の固体 (2. 53g) として得た。製造T、工程T. i、製造M、工程M. i 及び製造D、工程D. ivと同様に進めて、(2S, 4S)–2, 4–ビス(((tert–ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)アゼチジンに変換することにより、(2S, 4S)–異性体の絶対的立体化学を明確に帰属した。得られた化合物の比旋光度、 $[\alpha]_D = +3. 1$ (c 1. 02、 $CHCl_3$) は、Shiら、Tetrahedron: Asymmetry (1999)、10、1673–1679において報告されたものと一致した。

【0343】

最初に溶出する化合物: (2R, 4R)–異性体:

¹H NMR (d6–DMSO) δ : 8. 02–8. 00 (m, 2H); 7. 69 (t、J=7. 4Hz、1H); 7. 57 (t、J=7. 7Hz、2H); 4. 80 (m, 1H); 4. 69 (m, 1H); 4. 39–4. 27 (m, 2H); 4. 18 (m, 1H); 3. 68 (m, 1H); 3. 52 (m, 1H); 2. 27 (m, 1H); 2. 16 (m, 1H); 1. 31 (m, 9H)。分析用キラルHPLC法E (hept–iPrOH 85–15、流速4mL/min、210nmでの検出): $t_R = 2. 56 \text{ min}$ (e. >99%)。

【0344】

2 番目に溶出する化合物：(2 S, 4 S) - 異性体：

^1H NMR (d 6-DMSO) δ : 8.02-8.00 (m, 2H); 7.69 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H); 7.57 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H); 4.80 (m, 1H); 4.69 (m, 1H); 4.39-4.27 (m, 2H); 4.18 (m, 1H); 3.68 (m, 1H); 3.52 (m, 1H); 2.27 (m, 1H); 2.16 (m, 1H); 1.31 (m, 9H)。MS (ESI, m/z): $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NOBr}$ に対して 231.9 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_{\text{R}}=0.27\text{ min}$ 。分析用キラル HPLC 法 E (hept-iPrOH 85-15、流速 0.8 mL/min、210 nm での検出): $t_{\text{R}}=3.09\text{ min}$ (e. e. > 99%)。

【0345】

AL. i i i. ((2 R, 4 R) - 4 - (プロモエチニル) - 1 - メチルアゼチジン - 2 - イル) メタノール：

中間体 AL. i i の (2 R, 4 R) - 異性体 (0.55 g; 2.8 mmol) を出発物質として、順次、製造 J、工程 J. i (収率 > 95%)、製造 J、工程 J. i 及び J. i i (それぞれ収率 46 及び 87%)、製造 T、工程 T. i (収率 96%)、製造 AH、工程 AH. x 及び AH. x i (それぞれ収率 > 95 及び 48%) と同様に進めて、表題化合物を、CC (DCM-MeOH) による精製の後に、黄色がかったオイル (0.1 g) として得た。 ^1H NMR (d 6-DMSO) δ : 4.52 (m, 1H); 4.11 (m, 1H); 3.40-3.36 (m, 2H); 3.22 (m, 1H); 2.22 (s, 3H); 2.14 (m, 1H); 1.92 (m, 1H)。MS (ESI, m/z): $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{NOBr}$ に対して 205.9 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_{\text{R}}=0.64\text{ min}$ 。

【0346】

製造 AM: (2 S, 3 S) - 3 - (プロモエチニル) - 2 - (フルオロメチル) - 1 - メチルアゼチジン：

AM. i. Tert-ブチル (2 S, 3 S) - 2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 3 - ホルミルアゼチジン - 1 - カルボキシレート：

(S) - ベンジルグリシジルエーテル (40 g; 244 mmol) を出発物質として、順次、製造 AH、工程 AH. i ~ AH. v i i i と同様に進めて、表題化合物を無色のオイル (2.71 g) として得た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.73-7.65 (m, 4H); 7.48-7.31 (m, 11H); 4.55 (s, 2H); 4.06-3.96 (m, 2H); 3.77 (m, 1H); 3.64 (m, 3H); 2.91 (m, 1H); 2.75 (m, 1H); 1.40 (s, 9H); 1.08 (s, 9H)。MS (ESI, m/z): $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{NO}_4\text{Si}$ に対して 546.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_{\text{R}}=1.16\text{ min}$ 。

【0347】

AM. i i i. Tert-ブチル (2 S, 3 S) - 3 - (プロモエチニル) - 2 - ((メチルスルフォニル) オキシ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート：

中間体 AM. i (2.61 g; 5.75 mmol) を出発物質として、順次、製造 W、工程 W. i i i、製造 P、工程 P. i、製造 L、工程 L. i i i 及び製造 AI、工程 AI. i と同様に進めて、表題化合物を、CC (Hept-EA) による精製の後に、無色のオイル (1.32 g) として得た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 4.43-4.34 (m, 3H); 3.93 (t, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H); 3.68 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H); 3.36 (重複 m, 1H); 3.24 (s, 3H); 1.39 (s, 9H)。MS (ESI, m/z): $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{BrS}$ に対して 369.9 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_{\text{R}}=0.85\text{ min}$ 。

【0348】

AM. i i i. Tert-ブチル (2 S, 3 S) - 3 - エチニル - 2 - (フルオロメチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート：

中間体 AM. i i i (1.28 g; 3.48 mmol) を、TBAF を THF 中に溶解した 1 M 溶液 (24 mL; 24 mmol) 中に溶解したものを、3 h 還流した。冷却後、溶

10

20

30

40

50

液をEA (100 mL) と水 (30 mL) の間で分画した。有機層を塩水でさらに洗浄した。蒸発残渣をCC (Hept-EA) で精製して、表題化合物を無色のオイル (0.34 g、収率47%) として得た。MS (ESI、m/z) : C₁₇H₂₄NO₃F に対して310.0 [M+H⁺] ; t_R = 0.92 min。

【0349】

AM. i v. (2S, 3S) - 3 - (プロモエチニル) - 2 - (フルオロメチル) - 1 - メチルアゼチジン :

中間体AM. i i i (0.285 g ; 1.34 mmol) を出発物質として、順次、製造P、工程P. i (収率94%) 及び製造AH、工程AH. x 及びAH. x i (2工程に渡って収率58%) と同様に進めて、表題化合物を茶色のオイル (0.154 g) として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ : 4.45 (d、J = 4.4 Hz、1H) ; 4.36 (d、J = 4.4 Hz、1H) ; 4.13 - 4.01 (m、2H) ; 3.51 - 3.46 (m、2H) ; 3.30 (重複m、1H)。

【0350】

参照実施例 :

参照実施例1 : (2RS) - N - ヒドロキシ - 4 - (2 - ((4 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 6 - オキソ - 4, 6 - ジヒドロ - 5H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 5 - イル) - 2 - メチル - 2 - (メチルスルフォニル) ブタンアミド :

製造Dの化合物 (0.073 g ; 0.148 mmol) 及び製造Eの化合物 (0.29 g ; 0.166 mmol) を出発物質として、順次、手順A (収率49%) 及び手順B (収率42%) と同様に進めて、表題化合物を、水中での沈殿及びDCM中での粉碎の後に、灰白色の固体 (0.015 g) として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ : 10.94 (s、1H) ; 9.15 (s、1H) ; 7.53 - 7.50 (m、3H) ; 7.46 - 7.43 (m、2H) ; 4.73 (t、J = 5.3 Hz、1H) ; 4.51 - 4.41 (m、2H) ; 3.56 (m、1H) ; 3.48 - 3.40 (重複m、1H) ; 3.43 (d、J = 5.4 Hz、2H) ; 3.07 (s、3H) ; 2.58 (m、1H) ; 1.96 (m、1H) ; 1.54 (s、3H) ; 1.23 (s、6H)。MS (ESI、m/z) : C₂₄H₂₈N₂O₆S₂ に対して505.00 [M+H⁺] ; t_R = 0.73 min。

【0351】

参照実施例2 : (2RS) - N - ヒドロキシ - 4 - (2 - ((1 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブター - 1, 3 - ジイン - 1 - イル) - 6 - オキソ - 4, 6 - ジヒドロ - 5H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 5 - イル) - 2 - メチル - 2 - (メチルスルフォニル) ブタンアミド :

RE2. i (2RS) - 4 - (2 - ((1 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) シクロプロピル) ブター - 1, 3 - ジイン - 1 - イル) - 6 - オキソ - 4, 6 - ジヒドロ - 5H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 5 - イル) - 2 - メチル - 2 - (メチルスルフォニル) - N - ((2RS) - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) ブタンアミド :

製造Fの化合物 (0.096 g ; 0.23 mmol) 及び製造Gの化合物 (0.103 g ; 0.25 mmol) を出発物質として、手順Dと同様に進めて、表題化合物 (0.082 g、収率47%) を、CC (Hept-EA-MeOH) による精製の後に、黄色のガムとして得た。MS (ESI、m/z) : C₄₁H₄₈N₂O₇S₂Si に対して773.90 [M+H⁺] ; t_R = 1.12 min。

【0352】

RE2. i i. (2RS) - 4 - (2 - ((1 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブター - 1, 3 - ジイン - 1 - イル) - 6 - オキソ - 4, 6 - ジヒドロ - 5H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 5 - イル) - 2 - メチル - 2 - (メチルスルフォニル) - N - ((2RS) - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) ブタンアミド :

中間体RE2. i (0.082 g; 0.11 mmol) をTHF (0.4 mL) 中に溶解したものに、TBAF (THF中1 M、0.28 mL) を添加した。反応混合物を4 h 攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残渣をCC (DCM-MeOH 勾配) で精製して、表題化合物 (0.072 g、quant.) を黄色のガムとして得た。MS (ESI、m/z) : C₂₅H₃₀N₂O₇S₂ に対して 535.0 [M+H⁺] ; t_R = 0.76 min。

【0353】

RE2. i i i. (2RS) -N-ヒドロキシ-4-(2-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)ブター-1, 3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド：

中間体RE2. i i (0.056 g; 0.106 mmol、粗製物) を出発物質として、手順Bと同様に進めて、表題化合物 (0.011 g; 収率24%) を、CC (DCM-MeOH 勾配) による精製の後に、灰白色の固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ : 10.92 (s、1H) ; 9.15 (s、1H) ; 7.57 (s、1H) ; 5.06 (t、J = 6.1 Hz、1H) ; 4.43 (s、2H) ; 3.54 (m、1H) ; 3.47-3.37 (重複m、1H) ; 3.39 (d、J = 6.1 Hz、2H) ; 3.05 (s、3H) ; 2.61-2.47 (重複m、1H) ; 1.94 (m、1H) ; 1.52 (s、3H) ; 0.99-0.95 (m、2H) ; 0.94-0.90 (m、2H)。MS (ESI、m/z) : C₂₀H₂₂N₂O₆S₂ に対して 450.91 [M+H⁺] ; t_R = 0.65 min。

【0354】

本発明の化合物の実施例：

実施例1： (2R) -N-ヒドロキシ-4-(2-((1R, 2R) -2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)ブター-1, 3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド：

製造Fの化合物 (0.18 g; 0.41 mmol) 及び製造Hの(1R, 2R) -配置化合物 (0.11 g; 0.5 mmol) を出発物質として、手順D (収率37%) 及び手順B (収率76%) と同様に進めて、中間体ラセミ体 (0.051 g) を白色の固体として得た。後者を、半分取用キラルHPLC法B (Hept-(EtOH+1% TFA) 1-9; 流速：20 mL/min、327 nmでのUV検出) により分離し、保持時間 (流速：1 mL/min) はそれぞれ5.1及び9.8 minであった。表題のエナンチオマーを2番目に溶出するエナンチオマーとして特定し、茶色がかった固体 (0.019 g) として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ : 10.92 (br. s、1H) ; 9.12 (br. s、1H) ; 7.56 (s、1H) ; 4.72 (t、J = 5.6 Hz、1H) ; 4.43 (s、2H) ; 3.54 (m、1H) ; 3.39-3.47 (m、2H) ; 3.26 (m、1H) ; 3.05 (s、3H) ; 2.60-2.44 (重複m、1H) ; 1.94 (m、1H) ; 1.59-1.43 (重複m、2H) ; 1.52 (s、3H) ; 0.97 (m、1H) ; 0.92 (m、1H)。MS (ESI、m/z) : C₂₀H₂₂N₂O₆S₂ に対して 450.91 [M+H⁺] ; t_R = 0.65 min。

【0355】

実施例2： (2R) -4-(2-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピロール-5-イル)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド：

製造Iの化合物 (0.085 g; 0.17 mmol) 及び2-フルオロ-4-メトキシフェニルボロン酸 (0.031 g; 0.18 mmol) を出発物質として、手順E (収率94%) 及び手順B (収率20%) と同様に進めて、表題化合物 (0.015 g) を、CC (DCM-MeOH 勾配) による精製の後に、黄色がかった固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ : 10.95 (s、1H) ; 9.17 (s、1H) ; 7.79

−7.73 (m, 1H); 7.57 (s, 1H); 7.03 (dd, J=2.5, 13.4 Hz, 1H); 6.91 (dd, J=2.5, 8.8 Hz, 1H); 4.51−4.42 (m, 2H); 3.83 (s, 3H); 3.61−3.54 (m, 1H); 3.46−3.39 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.66−2.46 (重複m, 1H); 2.00−1.93 (m, 1H); 1.54 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): C₁₉H₂₁N₂O₆FS₂ に対して 456.95 [M+H⁺]; t_R=0.72 min。

【0356】

実施例3: (2R)−4−(2−((1−アミノシクロプロピル)ブター1, 3−ジイン−1−イル)−6−オキソ−4, 6−ジヒドロ−5H−チエノ[2, 3−c]ピロール−5−イル)−N−ヒドロキシ−2−メチル−2−(メチルスルフォニル)ブタンアミド:

製造Kの化合物(0.092 g; 0.2 mmol)及び製造Jの化合物(0.047 g; 0.24 mmol)を出発物質として、手順D(収率74%)及び手順B(収率42%)と同様に進めて、表題化合物(0.028 g)を、CC(DCM−MeOH)による精製の後、黄色がかった固体として得た。¹H NMR (d6−DMSO) δ: 10.92 (s, 1H); 9.15 (s, 1H); 7.57 (s, 1H); 4.43 (s, 2H); 3.54 (m, 1H); 3.43 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.57 (dd, J=6.6, 9.5, 13.2 Hz, 1H); 1.94 (m, 1H); 1.52 (s, 3H); 1.01−0.98 (m, 2H); 0.91−0.87 (m, 2H)。MS (ESI, m/z): C₁₉H₂₁N₃O₅S₂ に対して 476.99 [M+H⁺]; t_R=0.50 min。

【0357】

実施例4: (2R)−4−(2−((1R, 2R)−2−フルオロ−2−(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)ブター1, 3−ジイン−1−イル)−6−オキソ−4, 6−ジヒドロ−5H−チエノ[2, 3−c]ピロール−5−イル)−N−ヒドロキシ−2−メチル−2−(メチルスルフォニル)ブタンアミド:

製造Kの化合物(0.25 g; 0.57 mmol)及び製造Lの化合物(0.139 g; 0.72 mmol)を出発物質として、手順D(収率96%)及び手順B(収率53%)と同様に進めて、表題化合物(0.135 g)を、CC(DCM−MeOH)による精製の後、黄色がかった固体として得た。¹H NMR (d6−DMSO) δ: 10.92 (s, 1H); 9.15 (s, 1H); 7.61 (s, 1H); 5.26 (t, J=6.1 Hz, 1H); 4.43 (s, 2H); 3.74−3.50 (m, 3H); 3.44 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.61−2.53 (重複m, 1H); 2.03 (m, 1H); 1.94 (m, 1H); 1.53 (s, 3H); 1.47−1.37 (m, 2H)。MS (ESI, m/z): C₂₀H₂₁N₂O₆FS₂ に対して 469.00 [M+H⁺]; t_R=0.64 min。

【0358】

実施例5: (2R)−N−ヒドロキシ−2−メチル−4−(2−((1−(メチルアミノ)シクロプロピル)ブター1, 3−ジイン−1−イル)−6−オキソ−4, 6−ジヒドロ−5H−チエノ[2, 3−c]ピロール−5−イル)−2−(メチルスルフォニル)ブタンアミド:

製造Kの化合物(0.105 g; 0.24 mmol)及び製造Mの化合物(0.058 g; 0.27 mmol)を出発物質として、手順D(収率70%)及び手順B(収率42%)と同様に進めて、表題化合物(0.010 g)を、CC(DCM−MeOH)による精製の後、黄色がかった固体として得た。¹H NMR (d6−DMSO) δ: 10.92 (s, 1H); 9.15 (s, 1H); 7.59 (s, 1H); 4.43 (s, 2H); 3.54 (m, 1H); 3.43 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.82 (br s, 1H); 2.61−2.47 (重複m, 1H); 2.33 (s, 3H); 1.94 (m, 1H); 1.53 (s, 3H); 1.01−0.98 (m, 2H); 0.91−0.88 (m, 2H)。MS (ESI, m/z): C₂₀H₂₃N₃O₅S₂ に対して

450.03 [M+H⁺] ; t_R = 0.51 min。

【0359】

実施例6： (3R)-5-(5-(4-(ヒドロキシアミノ)-3-メチル-3-(メチルスルフォニル)-4-オキソブチル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピロール-2-イル)ペンタ-2,4-ジイン-1-イル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート；

製造Kの化合物(0.094g; 0.22 mmol)及び製造Nの化合物(0.059g; 0.26 mmol)を出発物質として、手順D(収率46%)及び手順B(収率38%)と同様に進めて、表題化合物(0.019g)を、CC(DCM-MeOH)による精製後に、黄色がかった固体として得た。¹H NMR(d6-DMSO) δ: 10.93(s, 1H); 9.14(s, 1H); 7.68(s, 1H); 5.74(d, J = 6.5 Hz, 1H); 4.88(s, 2H); 4.45(s, 2H); 4.50-4.41(重複m, 1H); 4.18-4.05(m, 2H); 3.72-3.69(m, 2H); 3.55(m, 1H); 3.45(m, 1H); 3.06(s, 3H); 2.61-2.47(重複m, 1H); 1.95(m, 1H); 1.53(s, 3H)。MS(ESI, m/z): C₂₁H₂₃N₃O₈S₂に対して510.0 [M+H⁺] ; t_R = 0.62 min。

10

【0360】

実施例7： (2R)-N-ヒドロキシ-2-メチル-4-(5-(1-(メチルアミノ)シクロプロピル)ブタ-1,3-ジイン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド；

製造Oの化合物(0.087g; 0.2 mmol)及び製造Mの化合物(0.058g; 0.27 mmol)を出発物質として、手順D(収率72%)及び手順F(収率40%)と同様に進めて、表題化合物(0.025g)を、prep-HPLC(方法1)による精製後に、ベージュ色の固体として得た。¹H NMR(d6-DMSO) δ: 11.29-10.11(m, 1H); 9.31-8.99(m, 1H); 7.79(s, 1H); 7.66(m, 1H); 7.63-7.61(m, 1H); 4.50(s, 2H); 3.61(m, 1H); 3.48(m, 1H); 3.07(s, 3H); 2.84-2.80(m, 1H); 2.59(m, 1H); 2.35(s, 3H); 1.97(m, 1H); 1.55(s, 3H); 1.00-0.98(m, 2H); 0.89(m, 2H)。MS(ESI, m/z): C₂₂H₂₅N₃O₅Sに対して444.16 [M+H⁺] ; t_R = 0.52 min。

20

30

【0361】

実施例8： (2R)-N-ヒドロキシ-2-メチル-4-(5-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ブタ-1,3-ジイン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド；

8.i. (2R)-4-(5-(アゼチジン-3-イル)ブタ-1,3-ジイン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)-N-((2RS)-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)ブタンアミド；

40

製造Oの化合物(0.2g; 0.45 mmol)及び製造Pの化合物(0.117g; 0.6 mmol)を出発物質として、手順D(収率36%)と同様に進めて、表題化合物(0.084g)を、CC(DCM-MeOH)による精製後に、茶色の固体として得た。MS(ESI, m/z): C₂₆H₃₁N₃O₆Sに対して513.95 [M+H⁺] ; t_R = 0.59 min。

【0362】

8.ii. (2R)-2-メチル-4-(5-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ブタ-1,3-ジイン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-(メチルスルフォニル)-N-((2RS)-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)ブタンアミド；

50

中間体 8. i (0.084 g; 0.3 mmol) を DCM (3 mL) 中に溶解したものに、ホルムアルデヒド (37% aq., 0.04 mL, 0.53 mmol) 及び NaBH (OAc)₃ (0.22 g, 0.98 mmol) を添加した。反応混合物を rt にて 1 h 攪拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) を添加した。二層を分離し、水層を DCM-MeOH (9-1, 3x5 mL) で抽出した。蒸発残渣を CC (Hept-EA-MeOH) で精製して、表題の生成物 (0.034 g; 収率 39%) を茶色の固体として得た。MS (ESI, m/z): C₂₇H₃₃N₃O₆S に対して 569.17 [M+MeCN+H⁺]; t_R = 0.59 min。

【0363】

8. i i i. (2R)-N-ヒドロキシ-2-メチル-4-(5-((1-メチルアゼチジン-3-イル)ブター-1, 3-ジイン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド:

中間体 8. i i (0.034 g; 0.18 mmol) を出発物質として、手順 F (収率 31%) と同様に進めて、表題化合物 (0.009 g) を、prep-HPLC (方法 1) による精製の後に、ベージュ色の固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ: 10.98-10.92 (m, 1H); 9.19-9.13 (m, 1H); 7.81 (s, 1H); 7.67 (m, 1H); 7.64 (m, 1H); 4.50 (s, 2H); 3.64-3.58 (m, 1H); 3.55-3.45 (m, 3H); 3.39 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 3.03 (t, J = 6.6 Hz, 2H); 2.61-2.58 (m, 1H); 2.20 (s, 3H); 2.03-1.94 (m, 1H); 1.55 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): C₂₂H₂₅N₃O₅S に対して 485.0 [M+MeCN+H⁺]; t_R = 0.50 min。

【0364】

実施例 9: (3R)-5-(2-(4-(ヒドロキシアミノ)-3-メチル-3-(メチルスルフォニル)-4-オキソブチル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)ペンター-2, 4-ジイン-1-イル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート:

製造 O の化合物 (0.08 g; 0.18 mmol) 及び製造 N の化合物 (0.059 g; 0.26 mmol) を出発物質として、手順 D (収率 65%) 及び手順 F (収率 62%) と同様に進めて、表題化合物 (0.036 g) を、prep-HPLC (方法 1) による精製の後に、ベージュ色の固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ: 10.92-10.58 (m, 1H); 9.15 (m, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.68 (s, 2H); 5.75 (d, J = 6.5 Hz, 1H); 4.87 (s, 2H); 4.51 (s, 2H); 4.46 (m, 1H); 4.21-4.06 (m, 2H); 3.71-3.70 (m, 2H); 3.61 (m, 1H); 3.52-3.47 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.65-2.58 (m, 1H); 2.02-1.95 (m, 1H); 1.55 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): C₂₃H₂₅N₃O₈S に対して 504.0 [M+H⁺]; t_R = 0.63 min。

【0365】

実施例 10: (2R)-4-(5-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド:

製造 Q の化合物 (0.13 g; 0.266 mmol) 及び 2-フルオロ-4-メトキシフェニル硼酸 (0.050 g; 0.29 mmol) を出発物質として、手順 E (収率 71%) 及び手順 B (収率 15%) と同様に進めて、表題化合物 (0.012 g) を、Et₂O 中での粉碎の後に、茶色がかったオイルとして得た。MS (ESI, m/z): C₂₁H₂₃N₂O₆FS に対して 451.1 [M+H⁺]; t_R = 0.72 min。

【0366】

実施例 11: (2R)-N-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2-((1-メチルアゼチジン-3-イル)ブター-1, 3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4, 6-ジヒ

10

20

30

40

50

ドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピロール-5-イル)-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド:

11. i. (2R)-4-(2-(アゼチジン-3-イルブター1, 3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)-N-((2RS)-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)ブタンアミド:

製造Kの化合物(0.334g; 0.759mmol)及び製造Pの化合物(0.171g; 0.87mmol)を出発物質として、手順D(収率28%)と同様に進めて、表題化合物(0.111g)を、CC(DCM-MeOH-aq. NH₄OH)による精製の後に、茶色がかった固体として得た。MS(ESI、m/z): C₂₄H₂₉N₃O₆S₂に対して520.07[M+H⁺]; t_R=0.58min.

10

【0367】

11. ii. (2R)-N-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2-((1-メチルアゼチジン-3-イル)ブター1, 3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピロール-5-イル)-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド:

中間体11. i(0.056g; 0.11mmol)を出発物質として、順次、実施例8、工程8. ii(収率49%)及び手順F(収率28%)と同様に進めて、表題化合物(0.006g)を、prep-HPLC(方法1)による精製の後に、黄色がかった固体として得た。¹H NMR(d6-DMSO) δ: 10.92(br. s, 1H); 9.15(br. s, 1H); 7.61(s, 1H); 4.44(s, 2H); 3.58-3.38(m, 5H); 3.06(s, 3H); 3.03-2.99(m, 2H); 2.61-2.47(重複m, 1H); 2.18(s, 3H); 1.94(m, 1H); 1.52(s, 3H)。MS(ESI、m/z): C₂₀H₂₃N₃O₅S₂に対して491.0[M+MeCN+H⁺]; t_R=0.49min.

20

【0368】

実施例12: (2R)-N-ヒドロキシ-4-(5-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)ブター1, 3-ジイン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド:

製造Oの化合物(0.08g; 0.18mmol)及び製造Rの化合物(0.045g; 0.26mmol)を出発物質として、手順D(収率>95%)及び手順F(収率67%)と同様に進めて、表題化合物(0.043g)を、prep-HPLC(方法1)による精製の後に、ベージュ色の固体として得た。¹H NMR(d6-DMSO) δ: 10.95(s, 1H); 9.15(s, 1H); 7.78(s, 1H); 7.65(m, 1H); 7.62-7.60(m, 1H); 5.06(t, J=6.1Hz, 1H); 4.50(s, 2H); 3.60(m, 1H); 3.48(m, 1H); 3.41(d, J=6.0Hz, 2H); 3.07(s, 3H); 2.62-2.58(m, 1H); 1.97(m, 1H); 1.55(s, 3H); 0.98-0.96(m, 2H); 0.92-0.90(m, 2H)。MS(ESI、m/z): C₂₂H₂₄N₂O₆Sに於いて445.0[M+H⁺]; t_R=0.66min.

30

40

【0369】

実施例13: (2R)-4-(5-((1-アミノシクロプロピル)ブター1, 3-ジイン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド:

製造Oの化合物(0.1g; 0.23mmol)及び製造Jの化合物(0.055g; 0.28mmol)を出発物質として、手順D(収率81%)及び手順F(収率57%)と同様に進めて、表題化合物(0.043g)を、prep-HPLC(方法1)による精製の後に、ベージュ色の固体として得た。¹H NMR(d6-DMSO) δ: 11.05-10.83(m, 1H); 9.15(m, 1H); 7.78(s, 1H); 7.66(m, 1H); 7.61(m, 1H); 4.50(s, 2H); 3.60(m, 1H)

50

; 3. 51-3. 43 (m, 1H); 3. 07 (s, 3H); 2. 60 (m, 1H); 2. 00-1. 92 (m, 1H); 1. 55 (s, 3H); 0. 99 (m, 2H); 0. 88 (m, 2H)。MS (ESI, m/z): $C_{21}H_{23}N_3O_5S$ に対して 471. 04 $[M+H^+]$; $t_R = 0. 50 \text{ min}$ 。

【0370】

実施例 14: (2R)-4-(2-((4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)エチニル)-6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピロール-5-イル)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド:

製造 K の化合物 (0. 15 g; 0. 34 mmol) 及び製造 S の化合物 (0. 17 g; 0. 58 mmol) を出発物質として、手順 G (収率 43%) 及び手順 B (収率 16%) と同様に進めて、表題化合物 (0. 012 g) を、CC (DCM-MeOH) による精製の後に、ベージュ色の固体として得た。 ^1H NMR (d6-DMSO) δ : 10. 98-10. 90 (br. s, 1H); 9. 17 (s, 1H); 7. 56-7. 53 (m, 3H); 7. 36 (d, $J = 8. 2 \text{ Hz}$, 2H); 5. 19 (m, 1H); 4. 51-4. 43 (m, 2H); 3. 67 (s, 2H); 3. 61-3. 51 (m, 3H); 3. 45 (m, 1H); 3. 16 (m, 2H); 3. 08 (s, 3H); 2. 60 (m, 1H); 1. 97 (m, 1H); 1. 55 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): $C_{24}H_{26}N_3O_5FS_2$ に対して 519. 98 $[M+H^+]$; $t_R = 0. 55 \text{ min}$ 。

【0371】

実施例 15: (2R)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)-4-(2-((1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-イル)ブター1, 3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピロール-5-イル)ブタンアミド:

中間体 11. i (0. 055 g; 0. 11 mmol) 及びオキセタノン (0. 025 g; 0. 33 mmol) を出発物質として、実施例 8、工程 8. ii (収率 45%) 及び手順 B (収率 15%) と同様に進めて、表題化合物 (0. 003 g) を、prep-HPLC (方法 1) による精製の後に、ベージュ色の固体として得た。 ^1H NMR (d6-DMSO) δ : 7. 59 (s, 1H); 4. 53 (t, $J = 6. 6 \text{ Hz}$, 2H); 4. 43 (s, 2H); 4. 33-4. 29 (m, 2H); 3. 67 (m, 1H); 3. 54 (m, 1H); 3. 30 (m, 1H); 3. 18-3. 12 (m, 2H); 3. 04 (s, 3H); 3. 04-2. 99 (重複 m, 1H); 2. 61-2. 54 (重複 m, 1H); 1. 94 (m, 1H); 1. 52 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): $C_{22}H_{25}N_3O_6S_2$ に対して 492. 0 $[M+H^+]$; $t_R = 0. 49 \text{ min}$ 。

【0372】

実施例 16: リン酸二水素 ((1R, 2R)-1-フルオロ-2-((5-((3R)-4-(ヒドロキシアミノ)-3-メチル-3-(メチルスルフォニル)-4-オキソブチル)-6-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピロール-2-イル)ブター1, 3-ジイン-1-イル)シクロプロピル)メチル:

製造 K の化合物 (0. 103 g; 0. 23 mmol) 及び製造 T の化合物 (0. 113 g; 0. 29 mmol) を出発物質として、順次、手順 D (収率 69%) 及び手順 F (収率 25%) と同様に進めて、表題化合物 (0. 021 g) を、prep-HPLC (方法 2) による精製の後に、黄色がかった固体として得た。 ^1H NMR (d6-DMSO) δ : 10. 92 (s, 1H); 9. 15 (s, 1H); 7. 62 (s, 1H); 4. 43 (s, 2H); 4. 17-4. 02 (m, 2H); 3. 54 (m, 1H); 3. 43 (m, 1H); 3. 05 (s, 3H); 2. 61-2. 47 (重複 m, 1H); 2. 20 (m, 1H); 1. 94 (m, 1H); 1. 57-1. 51 (重複 m, 2H); 1. 53 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): $C_{20}H_{22}N_2O_9FPS_2$ に対して 548. 90 $[M+H^+]$; $t_R = 0. 53 \text{ min}$ 。

【0373】

実施例 17: (2R)-N-ヒドロキシ-4-(2-((1-(2-ヒドロキシエチル)アゼチジン-3-イル)ブター-1,3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド:

製造Kの化合物(0.09g; 0.20mmol)及び製造Uの化合物(0.075g; 0.24mmol)を出発物質として、順次、手順D(収率87%)、参照実施例2、工程RE2.ii(収率41%)及び手順F(収率29%)と同様に進めて、表題化合物(0.010g)を、prep-HPLC(方法1)による精製の後に、ベージュ色の固体として得た。¹H NMR(d6-DMSO) δ: 10.9(br. s, 1H); 9.15(br. s, 1H); 7.61(s, 1H); 4.44(s, 2H); 4.42(t, J=5.5Hz, 1H); 3.58-3.50(m, 3H); 3.47-3.40(m, 2H); 3.35-3.31(重複m, 2H); 3.09-3.04(重複m, 2H); 3.06(s, 3H); 2.60-2.46(重複m, 1H); 2.43(t, J=6.0Hz, 2H); 1.94(m, 1H); 1.52(s, 3H)。MS(ESI, m/z): C₂₁H₂₅N₃O₆S₂に対して480.0[M+H⁺]; t_R=0.48min.

10

【0374】

実施例 18: (2R)-4-(5-(((1R,2R)-2-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)ブター-1,3-ジイン-1-イル)-1-オキソインドリン-2-イル)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド:

製造Oの化合物(0.1g; 0.23mmol)及び製造Lの化合物(0.063g; 0.33mmol)を出発物質として、手順D(収率81%)及び手順F(収率14%)と同様に進めて、表題化合物(0.012g)を、prep-HPLC(方法1)による精製の後に、ベージュ色の固体として得た。¹H NMR(d6-DMSO) δ: 10.82(br. s, 1H); 9.13(br. s, 1H); 7.81(s, 1H); 7.65(m, 2H); 5.26(t, J=6.1Hz, 1H); 4.50(s, 2H); 3.75-3.56(m, 3H); 3.51-3.42(m, 1H); 3.06(s, 3H); 2.64-2.54(重複m, 1H); 2.03-1.92(m, 2H); 1.55(s, 3H); 1.47-1.34(m, 2H)。MS(ESI, m/z): C₂₂H₂₃N₂O₆FSに対して463.01[M+H⁺]; t_R=0.65min.

20

30

【0375】

実施例 19: (2R)-N-ヒドロキシ-4-(2-(((1S,2S)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)ブター-1,3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド:

19.i. (2R)-4-(2-(((1S,2S)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)ブター-1,3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)-N-(((2RS)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)ブタンアミド:

製造Kの化合物(0.3g; 0.68mmol)及び製造Hの(1S,2S)-配置化合物(0.156g; 0.72mmol)を出発物質として、手順D(収率79%)と同様に進めて、表題化合物(0.286g)を、CC(DCM-MeOH)による精製の後に、黄色がかったフォームとして得た。¹H NMR(d6-DMSO) δ: (ジアステレオマーの混合物) 11.34(s, 0.5H); 11.32(s, 0.5H); 7.57(s, 0.5H); 7.56(s, 0.5H); 4.85(m, 0.5H); 4.72(t, J=5.7Hz, 1H); 4.61(m, 0.5H); 4.47-4.37(m, 2H); 3.99(m, 1H); 3.60-3.51(m, 2H); 3.46-3.41(m, 2H); 3.26(m, 1H); 3.05(s, 1.5H); 3.03(s, 1

40

50

. 5 H) ; 2. 65-2. 47 (重複m、1 H) ; 1. 96 (m、1 H) ; 1. 67-1. 61 (m、2 H) ; 1. 55 (s、1. 5 H) ; 1. 54 (s、1. 5 H) ; 1. 55-1. 45 (重複m、6 H) ; 0. 97 (m、1 H) ; 0. 92 (m、1 H)。MS (ESI、m/z) : $C_{25}H_{30}N_2O_7S_2$ に対して 535. 0 $[M+H^+]$; $t_R = 0. 77 \text{ min}$ 。

【0376】

19. ii. (2R)-N-ヒドロキシ-4-(2-((1S, 2S)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)ブター-1, 3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド :

中間体 19. i (0. 093 g ; 0. 17 mmol) を出発物質として、手順 B (収率 56%) と同様に進めて、表題化合物 (0. 043 g) を、CC (DCM-MeOH) による精製の後に、黄色がかった固体として得た。 ^1H NMR (d6-DMSO) δ : 10. 92 (s、1 H) ; 9. 14 (s、1 H) ; 7. 56 (s、1 H) ; 4. 72 (t、 $J = 5. 7 \text{ Hz}$ 、1 H) ; 4. 43 (s、2 H) ; 3. 54 (m、1 H) ; 3. 39-3. 46 (m、2 H) ; 3. 26 (m、1 H) ; 3. 05 (s、3 H) ; 2. 60-2. 47 (重複m、1 H) ; 1. 94 (m、1 H) ; 1. 56-1. 43 (重複m、2 H) ; 1. 52 (s、3 H) ; 0. 97 (m、1 H) ; 0. 92 (m、1 H)。MS (ESI、m/z) : $C_{20}H_{22}N_2O_6S_2$ に対して 451. 00 $[M+H^+]$; $t_R = 0. 66 \text{ min}$ 。

【0377】

実施例 20 : ((1S, 2S)-2-(5-(3R)-4-(ヒドロキシアミノ)-3-メチル-3-(メチルスルフォニル)-4-オキソブチル)-6-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピロール-2-イル)ブター-1, 3-ジイン-1-イル)シクロプロピル)メチル ジメチルグリシネート :

20. i. ((1S, 2S)-2-(5-(3R)-3-メチル-3-(メチルスルフォニル)-4-オキソ-4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)アミノ)ブチル)-6-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピロール-2-イル)ブター-1, 3-ジイン-1-イル)シクロプロピル)メチル ジメチルグリシネート :

中間体 19. i (0. 180 g ; 0. 34 mmol) を DMF (2. 6 mL) 中に溶解したものに、N, N-ジメチルグリシン (0. 036 g ; 0. 34 mmol)、EDC (0. 072 g ; 0. 38 mmol)、HOBT (0. 060 g ; 0. 39 mmol) 及び TEA (0. 08 mL、0. 58 mmol) を添加した。反応混合物を 2 日間攪拌した。反応混合物を DCM (30 mL) で希釈し、15% aq. $NaHSO_4$ (10 mL) 及び飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (10 mL) で洗浄した。蒸発残渣を CC (DCM-MeOH) で精製して、表題の生成物 (0. 158 g、収率 76%) を黄色のガムとして得た。 ^1H

NMR (d6-DMSO) δ (ジアステレオマーの混合物) : 11. 34 (s、0. 5 H) ; 11. 32 (s、0. 5 H) ; 7. 58 (s、0. 5 H) ; 7. 58 (s、0. 5 H) ; 4. 85 (m、0. 5 H) ; 4. 61 (m、0. 5 H) ; 4. 48-4. 36 (m、2 H) ; 4. 05-3. 94 (m、2 H) ; 3. 87 (m、1 H) ; 3. 55 (m、2 H) ; 3. 43 (m、2 H) ; 3. 19 (s、2 H) ; 3. 05 (s、1. 5 H) ; 3. 03 (s、1. 5 H) ; 2. 58-2. 43 (重複m、1 H) ; 2. 25 (s、6 H) ; 1. 97 (m、1 H) ; 1. 71 (m、1 H) ; 1. 66-1. 60 (m、2 H) ; 1. 59-1. 45 (重複m、4 H) ; 1. 55 (s、1. 5 H) ; 1. 54 (s、1. 5 H) ; 1. 10 (m、1 H) ; 1. 02 (m、1 H)。MS (ESI、m/z) : $C_{29}H_{37}N_3O_8S_2$ に対して 620. 09 $[M+H^+]$; $t_R = 0. 67 \text{ min}$ 。

【0378】

20. ii. ((1S, 2S)-2-(5-(3R)-4-(ヒドロキシアミノ)-3-メチル-3-(メチルスルフォニル)-4-オキソブチル)-6-オキソ-5,

6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピロール-2-イル)ブター-1,3-ジイン-1-イル)シクロプロピル)メチルジメチルグリシネート:

中間体20.i(0.158g;0.26mmol)を出発物質として、手順H(収率34%)と同様に進めて、表題化合物(0.049g)を、prep-HPLC(方法3)による精製の後に、黄色がかった固体として得た。¹H NMR(d6-DMSO) δ:10.92(s,1H);9.15(s,1H);7.58(s,1H);4.43(s,2H);4.03(m,1H);3.87(dd,J=7.7,11.7Hz,1H);3.53(dd,J=4.6,9.3Hz,1H);3.43(m,1H);3.19(s,2H);3.05(s,3H);2.58-2.44(重複m,1H);2.25(s,6H);1.94(m,1H);1.71(m,1H);1.63(m,1H);1.52(s,3H);1.10(m,1H);1.02(m,1H)。MS(ESI,m/z):C₂₅H₂₉N₃O₇S₂に対して536.05[M+H⁺];t_R=0.59min。

10

【0379】

実施例21:(2R)-4-(2-(((1S,3R,4S)-3,4-ジヒドロキシシクロペンチル)ブター-1,3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド:

製造Kの化合物(0.15g;0.34mmol)及び製造Vの化合物(0.073g;0.38mmol)を出発物質として、順次、手順D(収率54%)及び手順F(収率38%)と同様に進めて、表題化合物(0.033g)を、CC(DCM-MeOH)による精製の後に、黄色がかった固体として得た。¹H NMR(d6-DMSO) δ:10.92(br.s,1H);9.13(br.s,1H);7.57(s,1H);4.57(d,J=4.3Hz,2H);4.43(s,2H);3.97-3.92(m,2H);3.54(m,1H);3.43(m,1H);3.20(m,1H);3.05(s,3H);2.60-2.45(重複m,1H);1.98-1.90(m,3H);1.82-1.75(m,2H);1.52(s,3H)。MS(ESI,m/z):C₂₁H₂₄N₂O₇S₂に対して481.00[M+H⁺];t_R=0.60min。

20

【0380】

実施例22:(2R)-4-(2-(((1S,2S)-2-((2R)-1,2-ジヒドロキシエチル)シクロプロピル)ブター-1,3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド:

製造Kの化合物(0.122g;0.27mmol)及び製造Wの化合物(0.058g;0.28mmol)を出発物質として、順次、手順D(収率76%)及び手順B(収率37%)と同様に進めて、表題化合物を、CC(DCM-MeOH)による精製の後に、黄色がかった固体(0.037g)として得た。¹H NMR(d6-DMSO) δ:10.91(br.s,1H);9.14(s,1H);7.56(s,1H);4.72(d,J=4.9Hz,1H);4.62(t,J=5.3Hz,1H);4.42(s,2H);3.54(m,1H);3.43(m,1H);3.38-3.28(重複m,3H);3.05(s,3H);2.59-2.44(重複m,1H);1.94(m,1H);1.57-1.51(重複m,1H);1.52(s,3H);1.42(m,1H);0.99(m,1H);0.88(m,1H)。MS(ESI,m/z):C₂₁H₂₄N₂O₇S₂に対して481.00[M+H⁺];t_R=0.59min。

40

【0381】

実施例23:(2R)-4-(2-((1-(2-フルオロエチル)アゼチジン-3-イル)ブター-1,3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチ

50

ルスルフォニル) ブタンアミド:

製造Kの化合物(0.11g; 0.25mmol)及び製造Xの化合物(0.063g; 0.32mmol)を出発物質として、順次、手順D(収率77%)及び手順F(収率59%)と同様に進めて、表題化合物を、prep-HPLC(方法1)による精製の後に、ベージュ色の固体(0.055g)として得た。¹H NMR(d6-DMSO) δ: 10.50(m, 1H); 9.15(m, 1H); 7.62(s, 1H); 4.42-4.46(重複m, 1H); 4.45(s, 2H); 4.34(m, 1H); 3.41-3.60(m, 5H); 3.15-3.11(m, 2H); 3.06(s, 3H); 2.70(m, 1H); 2.64(m, 1H); 2.57(m, 1H); 1.95(m, 1H); 1.53(s, 3H)。MS(ESI、m/z): C₂₁H₂₄N₃O₅FS₂に対して481.9[M+H⁺]; t_R=0.51min。

10

【0382】

実施例24: (R)-N-ヒドロキシ-4-(2-((1-イソプロピルアゼチジン-3-イル)ブタ-1, 3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド:

製造Kの化合物(0.11g; 0.27mmol)及び製造Yの化合物(0.077g; 0.37mmol)を出発物質として、順次、手順D(収率96%)及び手順F(収率59%)と同様に進めて、表題化合物を、prep-HPLC(方法1)による精製の後に、ベージュ色の固体(0.065g)として得た。¹H NMR(d6-DMSO) δ: 10.28(m, 1H); 9.20(m, 1H); 7.62(s, 1H); 4.45(s, 2H); 3.55(m, 1H); 3.40-3.48(m, 3H); 3.31-3.39(重複m, 1H); 3.06(s, 3H); 2.97-3.01(m, 2H); 2.58(m, 1H); 2.25(m, 1H); 1.95(m, 1H); 1.53(s, 3H); 0.83(d, J=6.2Hz, 6H)。MS(ESI、m/z): C₂₂H₂₇N₃O₅S₂に対して478.0[M+H⁺]; t_R=0.53min。

20

【0383】

実施例25: (2R)-N-ヒドロキシ-4-(2-((1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アゼチジン-3-イル)ブタ-1, 3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド:

30

製造Kの化合物(0.15g; 0.34mmol)及び製造Zの化合物(0.090g; 0.39mmol)を出発物質として、順次、手順D(収率93%)及び手順F(収率59%)と同様に進めて、表題化合物を、prep-HPLC(方法1)による精製の後に、ベージュ色の固体(0.107g)として得た。¹H NMR(d6-DMSO) δ: 10.91(m, 1H); 9.14(m, 1H); 7.61(s, 1H); 4.44(s, 2H); 4.07(s, 1H); 3.60-3.52(m, 3H); 3.49-3.40(m, 2H); 3.12-3.08(m, 2H); 3.06(s, 3H); 2.57(ddd, J=6.6, 9.6, 13.2Hz, 1H); 2.28(s, 2H); 1.95(m, 1H); 1.52(s, 3H); 1.02(s, 6H)。MS(ESI、m/z): C₂₃H₂₉N₃O₆S₂に対して508.1[M+H⁺]; t_R=0.51min。

40

【0384】

実施例26: (2R)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)-4-(2-((4-(1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-イル)フェニル)エチニル)-6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピロール-5-イル)ブタンアミド:

製造Kの化合物(0.09g; 0.2mmol)及び製造AAの化合物(0.090g; 0.29mmol)を出発物質として、順次、手順A(収率87%)及び手順F(収率27%)と同様に進めて、表題化合物を、prep-HPLC(方法1)による精製の後に

50

、灰白色の固体 (0.025 g) として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ: 10.90 (m, 1H); 9.17 (m, 1H); 7.57 (d, J=8.1 Hz, 2H); 7.54 (s, 1H); 7.47 (d, J=8.3 Hz, 2H); 4.56-4.60 (m, 2H); 4.47 (d, J=1.1 Hz, 2H); 4.38-4.41 (m, 2H); 3.76 (m, 1H); 3.64-3.72 (m, 3H); 3.57 (m, 1H); 3.44 (m, 1H); 3.19-3.21 (m, 2H); 3.08 (s, 3H); 2.59 (m, 1H); 1.97 (m, 1H); 1.55 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): C₂₆H₂₉N₃O₆S₂ に対して 544.2 [M+H⁺]; t_R=0.55 min。

【0385】

実施例 27: (2R)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)-4-(6-オキソ-2-((1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アゼチジン-3-イル)ブター-1,3-ジイン-1-イル)-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)ブタンアミド:

製造 K の化合物 (0.15 g; 0.34 mmol) 及び製造 AB の化合物 (0.096 g; 0.39 mmol) を出発物質として、順次、手順 D (収率 59%) 及び手順 F (収率 27%) と同様に進めて、表題化合物を、prep-HPLC (方法 1) による精製の後に、灰白色の固体 (0.025 g) として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ: 10.79 (br. s, 1H); 9.08 (br. s, 1H); 7.61 (s, 1H); 4.44 (s, 2H); 3.78 (dt, J=3.9, 11.5 Hz, 2H); 3.55 (m, 1H); 3.50-3.46 (m, 2H); 3.45-3.40 (m, 2H); 3.29-3.23 (m, 2H); 3.05 (s, 3H); 3.04-3.00 (m, 2H); 2.56 (m, 1H); 2.21 (m, 1H); 1.94 (m, 1H); 1.58-1.53 (m, 2H); 1.52 (s, 3H); 1.13-1.07 (m, 2H)。MS (ESI, m/z): C₂₄H₂₉N₃O₆S₂ に対して 520.2 [M+H⁺]; t_R=0.51 min。

【0386】

実施例 28: (2R)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)-4-(2-((1-(オキセタン-3-イルメチル)アゼチジン-3-イル)ブター-1,3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)ブタンアミド:

製造 K の化合物 (0.15 g; 0.34 mmol) 及び製造 AC の化合物 (0.095 g; 0.41 mmol) を出発物質として、順次、手順 D (収率 73%) 及び手順 B (収率 41%) と同様に進めて、表題化合物を、CC (DCM-MeOH) による精製の後に、黄色がかったフォーム (0.025 g) として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ: 10.94 (br. s, 1H); 9.16 (br. s, 1H); 7.62 (s, 1H); 4.58 (dd, J=5.9, 7.8 Hz, 2H); 4.44 (s, 2H); 4.23 (t, J=6.0 Hz, 2H); 3.58-3.41 (m, 5H); 3.06 (s, 3H); 3.06-3.03 (重複 m, 2H); 2.91 (m, 1H); 2.69-2.64 (m, 2H); 2.58 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 1.53 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): C₂₃H₂₇N₃O₆S₂ に対して 506.05 [M+H⁺]; t_R=0.50 min。

【0387】

実施例 29: (2R)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)-4-(2-((4-(1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-イル)フェニル)エチニル)-6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)ブタンアミド:

製造 K の化合物 (0.153 g; 0.35 mmol) 及び製造 AD の化合物 (0.128 g; 0.39 mmol) を出発物質として、順次、手順 A (収率 75%) 及び手順 B (収率 27%) と同様に進めて、表題化合物を、CC (DCM-MeOH) による精製の後に

10

20

30

40

50

、黄色の固体 (0.040 g) として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ: 10.94 (br. s, 1H); 9.18 (br. s, 1H); 7.55–7.53 (m, 3H); 7.44–7.38 (m, 2H); 4.60 (dd, J=5.8, 7.8 Hz, 2H); 4.46 (s, 2H); 4.27 (t, J=6.0 Hz, 2H); 3.66–3.53 (m, 4H); 3.44 (m, 1H); 3.11–3.07 (重複m, 2H); 3.07 (s, 3H); 2.96 (m, 1H); 2.74–2.70 (m, 2H); 2.59 (m, 1H); 1.96 (m, 1H); 1.54 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): C₂₇H₃₁N₃O₆S₂ に対して 558.13 [M+H⁺]; t_R=0.56 min。

【0388】

実施例 30: (2R)-4-(2-((1S, 2S)-2-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)ブター-1, 3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピロール-5-イル)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド:

製造 K の化合物 (0.148 g; 0.34 mmol) 及び製造 A E の化合物 (0.094 g; 0.40 mmol) を出発物質として、順次、手順 D (収率 52%) 及び手順 B (収率 32%) と同様に進めて、表題化合物を、prep-HPLC (方法 1) による精製の後に、灰白色の固体 (0.028 g) として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ: 10.88 (br. s, 1H); 9.03 (br. s, 1H); 7.56 (s, 1H); 5.21–5.06 (m, 1H); 4.46–4.39 (m, 2H); 3.59–3.51 (m, 3H); 3.42 (m, 1H); 3.14–3.05 (重複m, 2H); 3.05 (s, 3H); 2.59–2.44 (重複m, 2H); 2.29 (dd, J=7.2, 12.3 Hz, 1H); 1.92 (m, 1H); 1.52–1.49 (重複m, 1H); 1.50 (s, 3H); 1.27 (m, 1H); 0.98 (m, 1H); 0.85 (m, 1H)。MS (ESI, m/z): C₂₃H₂₆N₃O₅FS₂ に対して 508.11 [M+H⁺]; t_R=0.55 min。

【0389】

実施例 31: (2R)-N-ヒドロキシ-4-(2-((1-(1s, 3s)-3-ヒドロキシシクロブチル)アゼチジン-3-イル)ブター-1, 3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド:

製造 K の化合物 (0.15 g; 0.34 mmol) 及び製造 A F の (1s, 3s)-異性体化合物 (0.107 g; 0.4 mmol) を出発物質として、順次、手順 D (収率 46%) 及び手順 F (収率 55%) と同様に進めて、表題化合物を、prep-HPLC (方法 1) による精製の後に、黄色がかったフォーム (0.041 g) として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ: 10.93 (br. s, 1H); 9.15 (br. s, 1H); 7.61 (s, 1H); 4.95 (d, J=6.8 Hz, 1H); 4.44 (s, 2H); 3.73 (m, 1H); 3.55 (m, 1H); 3.46–3.36 (m, 4H); 3.08–2.99 (重複m, 2H); 3.06 (s, 3H); 2.61–2.44 (重複m, 2H); 2.22–2.15 (m, 2H); 1.95 (m, 1H); 1.60–1.53 (重複m, 2H); 1.53 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): C₂₃H₂₇N₃O₆S₂ に対して 506.05 [M+H⁺]; t_R=0.49 min。

【0390】

実施例 32: (2R)-N-ヒドロキシ-4-(2-((1-(1r, 3r)-3-ヒドロキシシクロブチル)アゼチジン-3-イル)ブター-1, 3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド:

製造 K の化合物 (0.15 g; 0.34 mmol) 及び製造 A F の (1r, 3r)-異性体化合物 (0.107 g; 0.4 mmol) を出発物質として、順次、手順 D (収率 75%) 及び手順 F (収率 56%) と同様に進めて、表題化合物を、prep-HPLC (方

10

20

30

40

50

法 1) による精製の後に、黄色がかったフォーム (0.071 g) として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ: 10.91 (br. s, 1H); 9.56 (br. s, 1H); 7.61 (s, 1H); 4.95 (d, J=6.4 Hz, 1H); 4.44 (s, 2H); 4.16 (hex, J=6.7 Hz, 1H); 3.54 (m, 1H); 3.47-3.37 (m, 4H); 3.05 (s, 3H); 2.95-2.90 (m, 2H); 2.87 (m, 1H); 2.58 (m, 1H); 1.97-1.90 (m, 3H); 1.78-1.73 (m, 2H); 1.52 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): C₂₃H₂₇N₃O₆S₂ に対して 506.1 [M+H⁺]; t_R=0.49 min。

【0391】

実施例 33: (2R)-N-ヒドロキシ-4-(5-((4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)エチニル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド:

製造 O の化合物 (0.05 g; 0.115 mmol) 及び 2-(4-ヨードフェニル)エタン-1-オール (0.037 g; 0.138 mmol) を出発物質として、順次、手順 G (収率 65%) 及び手順 F (収率 47%) と同様に進めて、表題化合物を、prep-HPLC (方法 2) による精製の後に、白色の固体 (0.012 g) として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ: 10.96 (s, 1H); 9.17 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.69 (m, 1H); 7.63 (m, 1H); 7.51 (d, J=8.1 Hz, 2H); 7.31 (d, J=8.1 Hz, 2H); 4.69 (t, J=5.2 Hz, 1H); 4.52 (d, J=1.9 Hz, 2H); 3.63 (m, 3H); 3.45-3.51 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.77 (t, J=6.8 Hz, 2H); 2.62-2.58 (m, 1H); 2.01-1.96 (m, 1H); 1.56 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): C₂₄H₂₆N₂O₆S に対して 471.1 [M+H⁺]; t_R=0.67 min。

【0392】

実施例 34: 3-ヒドロキシプロピル (2R)-3-((5-(4-(ヒドロシアミノ)-3-メチル-3-(メチルスルフォニル)-4-オキソブチル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピロール-2-イル)ブタ-1,3-ジイン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート:

製造 K の化合物 (0.132 g; 0.3 mmol) 及び製造 AG の化合物 (0.138 g; 0.36 mmol) を出発物質として、順次、手順 D (収率 88%)、参照実施例 2、工程 RE2.ii (収率 15%) 及び手順 B (収率 53%) と同様に進めて、表題化合物を、CC (DCM-MeOH) による精製の後に、黄色がかった固体 (0.011 g) として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ: 10.93 (s, 1H); 9.15 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 4.50 (t, J=5.2 Hz, 1H); 4.44 (s, 2H); 4.24-4.15 (m, 2H); 4.02 (t, J=6.5 Hz, 2H); 3.93-3.90 (m, 2H); 3.77 (m, 1H); 3.55 (m, 1H); 3.44 (m, 3H); 3.06 (s, 3H); 2.62-2.47 (重複 m, 1H); 1.95 (m, 1H); 1.68 (quint, J=6.4 Hz, 2H); 1.53 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): C₂₃H₂₇N₃O₈S₂ に対して 538.1 [M+MeCN+H⁺]; t_R=0.65 min。

【0393】

実施例 35: (2R)-N-ヒドロキシ-4-(2-(((2R,3R)-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルアゼチジン-3-イル)ブタ-1,3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド:

製造 K の化合物 (0.131 g; 0.3 mmol) 及び製造 AH の化合物 (0.1 g; 0.48 mmol) を出発物質として、順次、手順 D (収率 68%) 及び手順 F (収率 53%) と同様に進めて、表題化合物を、prep-HPLC (方法 1) による精製の後に、黄色がかった固体 (0.051 g) として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ:

10.92 (s, 1H); 9.15 (s, 1H); 7.60 (s, 1H); 4.70 (t, J=5.7 Hz, 1H); 4.44 (s, 2H); 3.57-3.52 (m, 2H); 3.46-3.41 (m, 3H); 3.14 (q, J=8.3 Hz, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.99 (m, 1H); 2.71 (dd, J=6.1, 8.9 Hz, 1H); 2.60-2.47 (重複m, 1H); 2.24 (s, 3H); 1.95 (m, 1H); 1.53 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): C₂₁H₂₅N₃O₆S₂ に対して 480.06 [M+H⁺]; t_R=0.48 min。

【0394】

実施例 36: (2R)-N-ヒドロキシ-4-(2-((3R, 5R)-5-(ヒドロキシメチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)ブター-1, 3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド:

製造 K の化合物 (0.131 g; 0.3 mmol) 及び製造 A I の化合物 (0.085 g; 0.39 mmol) を出発物質として、順次、手順 D (収率 75%) 及び手順 F (収率 62%) と同様に進めて、表題化合物を、prep-HPLC (方法 1) による精製の後に、黄色がかった固体 (0.067 g) として得た。¹H NMR (d6-DMSO)

δ: 10.92 (br. s, 1H); 9.17 (br. s, 1H); 7.60 (s, 1H); 4.49 (t, J=5.5 Hz, 1H); 4.43 (s, 2H); 3.54 (m, 1H); 3.46-3.37 (m, 2H); 3.27-3.19 (m, 2H); 3.13-3.05 (重複m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.57 (m, 1H); 2.40 (m, 1H); 2.28 (s, 3H); 2.26-2.22 (m, 1H); 2.02-1.89 (m, 3H); 1.53 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): C₂₂H₂₇N₃O₆S₂ に対して 494.07 [M+H⁺]; t_R=0.50 min。

【0395】

実施例 37 及び 38: (2R)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)-4-(6-オキソ-2-((1-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)アゼチジン-3-イル)ブター-1, 3-ジイン-1-イル)-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピロール-5-イル)ブタンアミド及び (2R)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)-4-(6-オキソ-2-((1-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イル)アゼチジン-3-イル)ブター-1, 3-ジイン-1-イル)-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピロール-5-イル)ブタンアミド:

製造 K の化合物 (0.131 g; 0.3 mmol) 及び 中間体 A J. 1 (0.083 g; 0.36 mmol) を出発物質として、順次、手順 D (収率 65%) 及び手順 F (収率 51%) と同様に進めて、表題化合物の 1 つ (以下、「実施例 37 の化合物」) を、prep-HPLC (方法 1) による精製の後に、ベージュ色の固体 (0.049 g) として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ: 10.92 (s, 1H); 9.15 (s, 1H); 7.61 (s, 1H); 4.44 (s, 2H); 3.69-3.61 (m, 2H); 3.58-3.38 (m, 7H); 3.06 (s, 3H); 3.07-3.00 (重複m, 2H); 2.97 (m, 1H); 2.57 (m, 1H); 1.94 (m, 1H); 1.75 (m, 1H); 1.57 (m, 1H); 1.53 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): C₂₃H₂₇N₃O₆S₂ に対して 506.1 [M+H⁺]; t_R=0.50 min。

【0396】

製造 K の化合物 (0.12 g; 0.27 mmol) 及び 中間体 A J. 2 (0.075 g; 0.33 mmol) を出発物質として、順次、手順 D (収率 98%) 及び手順 F (収率 77%) と同様に進めて、他の表題化合物 (以下、「実施例 38 の化合物」) を、prep-HPLC (方法 1) による精製の後に、ベージュ色の固体 (0.102 g) として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ: 10.92 (s, 1H); 9.15 (s, 1H); 7.62 (s, 1H); 4.44 (s, 2H); 3.73-3.60 (m, 2H)

; 3.59–3.40 (m, 7H); 3.06 (s, 3H); 3.07–3.00 (重複 m, 3H); 2.56 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.61 (m, 1H); 1.53 (s, 3H)。MS (ESI、m/z): $C_{23}H_{27}N_3O_6S_2$ に対して 506.2 $[M+H^+]$; $t_R = 0.50 \text{ min}$ 。

【0397】

実施例 37 及び 38 の化合物のテトラヒドロフラン環の C-3 の絶対的立体化学の帰属は行わなかった。

【0398】

実施例 39: (2R)-N-ヒドロキシ-4-(2-((1-((3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)ブター-1,3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド:

製造 K の化合物 (0.086 g; 0.19 mmol) 及び製造 AK の化合物 (0.057 g; 0.23 mmol) を出発物質として、順次、手順 D (収率 72%) 及び手順 B (収率 23%) と同様に進めて、表題化合物を、prep-HPLC (方法 1) による精製の後に、ベージュ色の固体 (0.016 g) として得た。¹H NMR (d6-DMSO)

δ : 10.88 (m, 1H); 9.11 (m, 1H); 7.61 (s, 1H); 5.55 (s, 1H); 4.44 (s, 2H); 4.32–4.34 (m, 2H); 4.28–4.30 (m, 2H); 3.29–3.61 (m, 5H); 3.14–3.19 (m, 2H); 3.06 (s, 3H); 2.63–2.67 (m, 2H); 2.57 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 1.53 (s, 3H)。MS (ESI、m/z): $C_{23}H_{27}N_3O_7S_2$ に対して 522.3 $[M+H^+]$; $t_R = 0.50 \text{ min}$ 。

【0399】

実施例 40: (2R)-N-ヒドロキシ-4-(2-((2R,4R)-4-(ヒドロキシメチル)-1-メチルアゼチジン-2-イル)ブター-1,3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド:

製造 K の化合物 (0.078 g; 0.18 mmol) 及び製造 AL の化合物 (0.043 g; 0.21 mmol) を出発物質として、順次、手順 D (収率 57%) 及び手順 B (収率 61%) と同様に進めて、表題化合物を、prep-HPLC (方法 1) による精製の後に、ベージュ色の固体 (0.028 g) として得た。¹H NMR (d6-DMSO)

δ : 10.92 (br. s, 1H); 9.16 (s, 1H); 7.66 (s, 1H); 4.57 (t, J = 5.4 Hz, 1H); 4.50–4.42 (m, 2H); 4.31 (m, 1H); 3.56 (m, 1H); 3.45 (m, 1H); 3.42–3.39 (m, 2H); 3.28 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.58 (ddd, J = 6.6, 9.6, 13.1 Hz, 1H); 2.28 (s, 3H); 2.24 (重複 m, 1H); 2.00 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 1.54 (s, 3H)。MS (ESI、m/z): $C_{21}H_{25}N_3O_6S_2$ に対して 480.1.3 $[M+H^+]$; $t_R = 0.50 \text{ min}$ 。

【0400】

実施例 41: (2R)-4-(2-((2S,3S)-2-(フルオロメチル)-1-メチルアゼチジン-3-イル)ブター-1,3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4,6-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド:

製造 K の化合物 (0.078 g; 0.18 mmol) 及び製造 AM の化合物 (0.073 g; 0.35 mmol) を出発物質として、順次、手順 D (収率 34%) 及び手順 B (収率 66%) と同様に進めて、表題化合物を、prep-HPLC (方法 1) による精製の後に、ベージュ色の固体 (0.035 g) として得た。¹H NMR (d6-DMSO)

δ : 10.93 (br. s, 1H); 9.16 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 4.53–4.35 (m, 4H); 3.60 (dd, J = 6.0, 7.2 Hz, 1H)

; 3. 55 (m, 1H); 3. 44 (m, 1H); 3. 29 (重複m, 1H); 3. 22 (m, 1H); 3. 06 (s, 3H); 2. 80 (m, 1H); 2. 59 (m, 1H); 2. 27 (s, 3H); 1. 95 (m, 1H); 1. 53 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): C₂₁H₂₄N₃O₅FS₂ に対して 482. 1 [M+H⁺]; t_R = 0. 51 min。

【0401】

実施例 42: (2R)-N-ヒドロキシ-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)-4-(6-オキソ-2-(フェニルエチニル)-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピロール-5-イル)ブタンアミド;

製造 K の化合物 (0. 1 g; 0. 22 mmol) 及び ヨードベンゼン (0. 055 g; 0. 27 mmol) を出発物質として、順次、手順 A (収率 64%) 及び手順 B (収率 34%) と同様に進めて、表題化合物を、CC (DCM-MeOH) による精製の後に、黄色がかった固体 (0. 049 g) として得た。¹H NMR (d6-DMSO) δ: 10. 95 (s, 1H); 9. 17 (s, 1H); 7. 63-7. 59 (m, 2H); 7. 56 (s, 1H); 7. 49-7. 45 (m, 3H); 4. 47 (s, 2H); 3. 57 (m, 1H); 3. 45 (m, 1H); 3. 08 (s, 3H); 2. 59 (m, 1H); 1. 97 (m, 1H); 1. 55 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): C₂₀H₂₀N₂O₅S₂ に対して 433. 10 [M+H⁺]; t_R = 0. 75 min。

【0402】

参照実施例 1~2 のラセミ体混合物は、例えばキラル HPLC を用いて、それらのエナンチオマーに分離することができる。従って、下記のさらなる発明化合物又はその塩を得ることができる:

(2R)-N-ヒドロキシ-4-(2-(4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)エチニル)-6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド; 及び

(2R)-N-ヒドロキシ-4-(2-(1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)ブタ-1, 3-ジイン-1-イル)-6-オキソ-4, 6-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピロール-5-イル)-2-メチル-2-(メチルスルフォニル)ブタンアミド。

【0403】

発明化合物の薬理学的特性

In vitro アッセイ

細菌増殖の最小阻害濃度

実験方法:

最小阻害濃度 (MICs; mg/L) は、「Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that grow Aerobically」Approved standard、7th ed.、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M7-A7、Wayne, PA, USA、(2006) 中の記載に従って、マイクロ希釈法によりカチオン調整 Mueller-Hinton Broth 中で測定した。

【0404】

結果:

全実施例化合物を、数種のグラム陽性及びグラム陰性菌に対して試験した。典型的な抗菌試験の結果を下記の表 1 に示す (MIC は mg/L で表す。)。K. pneumoniae A-651 は、多剤耐性 (特に、キノロン耐性) 株であり、一方、E. coli ATCC 25922 及び P. aeruginosa ATCC 27853 は、キノロン感受性株である。

【0405】

10

20

30

40

50

【表 1】

実施例 番号	E. coli ATCC25922 に対するMIC	P. aeruginosa ATCC27853 に対するMIC	K. Pneumoniae A-651 に対するMIC
RE 1	0. 2 5	2	1
RE 2	1	2	2
1	0. 1 2 5	0. 5	0. 2 5
2	≤ 0. 0 6 3	2	0. 2 5
3	0. 2 5	1	0. 5
4	0. 2 5	0. 5	0. 5
5	0. 1 2 5	1	0. 2 5
6	1	2	1
7	0. 2 5	2	1
8	1	1	2
9	1	2	1
10	0. 1 2 5	8	0. 0 6 3
11	0. 2 5	0. 5	1
12	0. 0 3 1	2	0. 2 5
13	0. 5	1	1
14	0. 0 3 1	2	0. 2 5
15	0. 5	4	4
17	0. 5	1	2
18	0. 5	1	2
19	0. 1 2 5	0. 5	0. 2 5
20	0. 1 2 5	1	0. 2 5
21	0. 5	1	2
22	0. 5	1	1
23	0. 0 6 3	1	0. 2 5
24	0. 2 5	1	0. 5
25	1	1	1
26	0. 2 5	2	0. 2 5
27	0. 1 2 5	1	0. 2 5
28	0. 2 5	2	0. 5
29	0. 2 5	2	1

【0 4 0 6】

10

20

30

40

【表 2】

実施例 番号	E. coli ATCC25922 に対するMIC	P. aeruginosa ATCC27853 に対するMIC	K. Pneumoniae A-651 に対するMIC
30	0.125	2	1
31	0.5	1	0.5
32	0.25	1	0.5
33	0.125	2	0.5
34	0.25	1	0.5
35	0.5	1	2
36	0.5	1	1
37	0.5	1	0.5
38	0.25	1	0.25
39	1	2	2
40	0.25	1	2
41	0.125	1	0.25
42	≤ 0.031	2	0.125
Cipro	≤ 0.063	0.125	>8

表 1

【0407】

実施例 4 及び 16 の化合物を、アルカリホスファターゼ又はエステラーゼの非存在下、アルカリホスファターゼの存在下、そしてエステラーゼの存在下において、野生株 E. coli A-1261 に対して試験した。対応する抗菌試験の結果を下記の表 2 に示す（MIC は mg/L で表す。）。

【0408】

【表 3】

実施例 番号	E. coli A-1261 に対する MIC		
	アルカリホスファターゼ 又はエステラーゼ の非存在下	アルカリホスファターゼ の存在下 (2i.U./mL)	エステラーゼ の存在下 (10i.U./mL)
4	0.125	0.25	0.25
16	>8	0.25	>8

表 2

10

20

30

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/070203

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D495/04 C07D209/46 A61K31/4035 A61K31/407 A61P31/04
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015/091741 A1 (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD [CH]) 25 June 2015 (2015-06-25) cited in the application claim 1	1-24
A	WO 2015/036964 A1 (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD [CH]) 19 March 2015 (2015-03-19) cited in the application claim 1	1-24
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 September 2016

Date of mailing of the international search report

30/09/2016

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lauro, Paola

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/070203

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JUSTIN I. MONTGOMERY ET AL: "Pyridone Methylsulfone Hydroxamate LpxC Inhibitors for the Treatment of Serious Gram-Negative Infections", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 55, no. 4, 23 February 2012 (2012-02-23), pages 1662-1670, XP055072005, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm2014875 cited in the application table 1	1-24
Y,P	----- WO 2015/132228 A1 (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD [CH]) 11 September 2015 (2015-09-11) cited in the application claim 1	1-24
Y,P	----- WO 2015/173329 A1 (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD [CH]) 19 November 2015 (2015-11-19) cited in the application claim 1 -----	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2016/070203

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015091741 A1	25-06-2015	AU 2014368619 A1 CA 2933604 A1 KR 20160098503 A SG 11201605014Y A TW 201609641 A WO 2015091741 A1	28-07-2016 25-06-2015 18-08-2016 28-07-2016 16-03-2016 25-06-2015
WO 2015036964 A1	19-03-2015	AU 2014319966 A1 CA 2923146 A1 CN 105531264 A EA 201600248 A1 EP 3044211 A1 KR 20160055889 A SG 11201601889Y A TW 201542531 A US 2016221959 A1 WO 2015036964 A1	05-05-2016 19-03-2015 27-04-2016 31-08-2016 20-07-2016 18-05-2016 28-04-2016 16-11-2015 04-08-2016 19-03-2015
WO 2015132228 A1	11-09-2015	CA 2938383 A1 TW 201542556 A WO 2015132228 A1	11-09-2015 16-11-2015 11-09-2015
WO 2015173329 A1	19-11-2015	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 403/06 (2006.01)	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
A 6 1 K 31/675 (2006.01)	A 6 1 K 31/675	
C 0 7 F 9/6561 (2006.01)	C 0 7 F 9/6561	Z

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW), EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM), EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR), OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG), AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

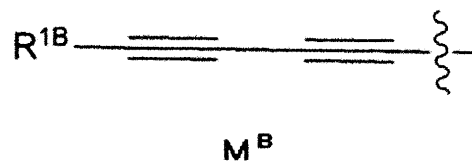
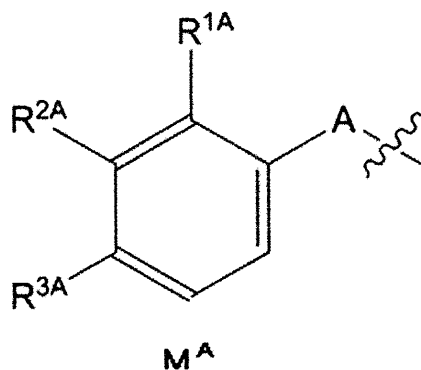
(72)発明者 フィリップ パンショー
 スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマットヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマシューティカルズ リミテッド内

(72)発明者 クリスティン シュミット
 スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマットヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマシューティカルズ リミテッド内

(72)発明者 ジャンーフィリップ スリヴェット
 スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマットヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマシューティカルズ リミテッド内

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB03 BB08 CC07 DD02 EE01
 4C071 AA01 BB01 CC01 CC21 DD03 EE13 FF03 GG03 GG05 GG06
 HH08 JJ01 JJ05 JJ06
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC10 CB27 DA38 GA07 GA16 MA02 MA05
 NA14 ZB35
 4C204 BB01 CB04 DB30 EB02 FB24 GB13 GB14
 4H050 AA01 AA03 AB20

【要約の続き】



【選択図】 なし