

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7204005号
(P7204005)

(45)発行日 令和5年1月13日(2023.1.13)

(24)登録日 令和5年1月4日(2023.1.4)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 285/10 (2006.01)

C 0 7 D 285/10

C S P

A 6 1 K 31/433 (2006.01)

A 6 1 K 31/433

請求項の数 3 (全426頁)

(21)出願番号 特願2021-555178(P2021-555178)

(86)(22)出願日 令和2年3月13日(2020.3.13)

(65)公表番号 特表2022-522526(P2022-522526
A)

(43)公表日 令和4年4月19日(2022.4.19)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/022717

(87)国際公開番号 WO2020/186199

(87)国際公開日 令和2年9月17日(2020.9.17)

審査請求日 令和4年3月25日(2022.3.25)

(31)優先権主張番号 62/818,447

(32)優先日 平成31年3月14日(2019.3.14)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

早期審査対象出願

(73)特許権者 518390343

カリコ ライフ サイエンス エル
エルシーアメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0
8 0 , サウス サンフランシスコ, ベ
テランズ ブールバード 1 1 7 0

(73)特許権者 512212195

アッヴィ・インコーポレイテッド
アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 6 4
、ノース・シカゴ、ノース・ワウキガン
・ロード・1

(74)代理人 100102978

弁理士 清水 初志

(74)代理人 100102118

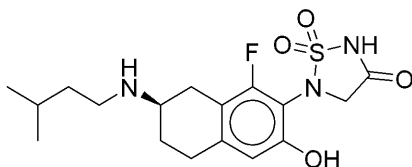
弁理士 春名 雅夫

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 タンパク質チロシンホスファターゼ阻害物質及びその使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】



によって表される、化合物。

【請求項2】

5 - { (7 R) - 1 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 7 - [(3 - メチルブチル) アミノ]
- 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル } - 1 λ⁶, 2 , 5 - チアジアゾ
リジン - 1 , 1 , 3 - トリオンであるか、またはその薬学的に許容される塩である、化合
物。

【請求項3】

5 - { (7 R) - 1 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 7 - [(3 - メチルブチル) アミノ]
- 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル } - 1 λ⁶, 2 , 5 - チアジアゾ
リジン - 1 , 1 , 3 - トリオンの薬学的に許容される塩である、請求項2に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2019年3月14日に出願された米国仮出願第62／818，447号に基づく優先権を主張するものであり、同出願の全内容を、参照により本明細書に援用する。

【背景技術】

【0002】

背景

チェックポイント遮断（例えばPD-1／PD-L1及びA CTLA-4遮断抗体）を含む免疫回避機構を標的とするがん免疫療法レジメンは、種々のがんを処置するのに有効であり、従来の療法に対して不応性の一部集団における転帰を劇的に改善することが示されている。しかしながら、不完全な臨床応答及び内因性抵抗性または獲得抵抗性の発生のため、チェックポイント遮断が有効であり得る患者集団は依然として限られている。

【0003】

タンパク質チロシンホスファターゼ非受容体2型（PTPN2）は、T細胞タンパク質チロシンホスファターゼ（TC-PTP）としても知られ、リン酸基をチロシン基質から除去することによって複数の細胞制御プロセスを制御するホスホチロシン特異的ホスファターゼのクラス1サブファミリーの細胞内メンバーである。PTPN2は遍在性に発現するが、発現は造血細胞及び胎盤細胞において最も高い（Mosinger, B. Jr. et al., Proc Natl Acad Sci USA 89:499-503; 1992（非特許文献1））。ヒトにおいて、PTPN2の発現は、2つのスプライスバリエント、すなわち、スプライスジャンクション上流のC末端に核局在化シグナルを含む45kDaの形態、及びC末端ER保持モチーフを有する48kDaの標準的形態の存在によって、転写後に制御される（Tillmann U. et al., Mol Cell Biol 14:3030-3040; 1994（非特許文献2））。45kDaのアイソフォームは、ある特定の細胞ストレス条件下でサイトゾルに受動移入することができる。いずれのアイソフォームも、N末端のホスホチロシンホスファターゼ触媒ドメインを共通して有する。PTPN2は、非受容体チロシンキナーゼ（例えばJAK1、JAK3）、受容体チロシンキナーゼ（例えばINSR、EGFR、CSF1R、PDGFR）、転写因子（例えばSTAT1、STAT3、STAT5a／b）、及びSrcファミリーキナーゼ（例えばFyn、Lck）のシグナリングを負に調節する。JAK-STAT経路の重要な負の制御因子として、PTPN2は、IFN γ を含むサイトカイン受容体を介したシグナリングを直接調節するように機能する。PTPN2触媒ドメインは、PTPN1（別名PTP1B）と74%の配列相同性を共有し、同様の酵素動態を共有する（Romnicki Y. et al., Arch Biochem Biophys 414:40-50; 2003（非特許文献3））。

【0004】

マウスB16F10移植可能腫瘍モデルにおけるCRISPR／Cas9ゲノム編集を使用した機能喪失型インビボ遺伝子スクリーンのデータは、腫瘍細胞におけるPtpn2遺伝子の欠失により、GM-CSF分泌ワクチン（GVAX）とPD-1チェックポイント遮断の免疫療法レジメンに対する応答が改善したことを示している（Manguso R. T. et al., Nature 547:413-418; 2017（非特許文献4））。Ptpn2の喪失は、抗原提示及び成長抑制に対するIFN γ 媒介性効果を増強して、腫瘍を免疫療法に感作した。同じスクリーンにより、PD-L1及びCD47を含め、免疫回避に関与することが知られている遺伝子もまた、免疫療法の選択圧下で枯渇していたが、IFN γ シグナリング経路に関与する遺伝子は、IFNGR、JAK1、及びSTAT1を含め濃縮されていたことが明らかになった。これらの観察は、IFN γ 感知及びシグナリングを増強する治療戦略が、がん免疫療法レジメンの効力の増強において果たす推定上の役割を示している。

【0005】

タンパク質チロシンホスファターゼ非受容体1型（PTPN1）は、タンパク質チロシンホスファターゼ-1B（PTP1B）としても知られ、インスリン及びレプチンのシグナリングにおいて重要な役割を果たすことが示されており、インスリンとレプチンの両方の受容体シグナリング経路を下方制御する一次機構である（Kenner K. A. et al., J Biol Chem 271:19810-19816, 1996（非特許文献5））。PTPN1欠損の動物は、改善されたグルコース調節及び脂質プロファイルを有し、高脂肪食を与えたときに体重増加しにくい（Elchebly M. et al., Science 283:1544-1548, 1999（非特許文献6））。したがって、PTPN1阻害物質は、2型糖尿病、肥満症、及び代謝症候群の処置に有用であると期待される。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【文献】Mosinger, B. Jr. et al., Proc Natl Acad Sci USA 89:499-503; 1992

Tillmann U. et al., Mol Cell Biol 14:3030-3040; 1994

Romsicki Y. et al., Arch Biochem Biophys 414:40-50; 2003

Manguso R. T. et al., Nature 547:413-418; 2017

20

Kenner K. A. et al., J Biol Chem 271:19810-19816, 1996

Elchebly M. et al., Science 283:1544-1548, 1999

【発明の概要】

【0007】

概要

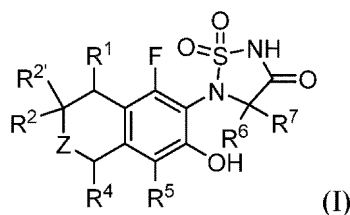
本開示は、少なくとも部分的に、タンパク質チロシンホスファターゼ、例えば、タンパク質チロシンホスファターゼ非受容体2型（PTPN2）及び／またはタンパク質チロシンホスファターゼ非受容体1型（PTPN1）、別名タンパク質チロシンホスファターゼ-1B（PTP1B）を阻害するための化合物、組成物、及び方法に関する。いくつかの実施形態では、本明細書において開示されるのは、本明細書において開示される化合物を含む、タンパク質チロシンホスファターゼ、例えば、PTPN2及び／またはPTPN1の阻害物質である。他の実施形態では、本明細書において開示されるのは、有効量の本明細書において開示される化合物を投与することを含む、疾患または障害、例えば、がん、2型糖尿病、肥満症、代謝疾患、またはPTPN2もしくはPTPN1阻害物質の処置に良好に応答するあらゆる他の疾患、障害、もしくは疾病を処置する方法である。

30

【0008】

例えば、本明細書において開示されるのは、式（I）によって表される化合物、またはその薬学的に許容される塩である：

40



(I)

【式中、

Zは、C(H)(R³)、結合、及びN(R⁸)からなる群から選択され、

R¹は、水素、ハロゲン、C₁-6アルキル、C₃-6シクロアルキル、及び-O-C₁

50

−6アルキルからなる群から選択され

(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び $-O-C_{1-6}$ アルキルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

R^2 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-N(R^a)-C_{1-8}$ アルキル、 $-N(R^a)-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン- $Si(R^c)_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_w-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C(O)-N(R^a)-フェニル$ 、 $-N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、5〜6員ヘテロアリール、4〜6員ヘテロシクリル、 $-N(R^a)-4〜6員ヘテロシクリル$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4〜6員ヘテロシクリル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン-4〜6員ヘテロシクリル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン-4〜6員ヘテロシクリル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン-5〜6員ヘテロアリール、及び $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン-フェニルからなる群から選択され

(ここで、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^a)-C_{1-8}$ アルキル、 $-N(R^a)-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン- $Si(R^c)_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(R^a)-(C=N(R^b))$ - C_{1-6} アルキル、 $-S(O)_w-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C(O)-N(R^a)-フェニル$ 、 $-N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、5〜6員ヘテロアリール、4〜6員ヘテロシクリル、 $-N(R^a)-4〜6員ヘテロシクリル$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4〜6員ヘテロシクリル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン-4〜6員ヘテロシクリル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン-4〜6員ヘテロシクリル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン-5〜6員ヘテロアリール、及び $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン-フェニルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、

5〜6員ヘテロアリール、4〜6員ヘテロシクリル、 $-N(R^a)-4〜6員ヘテロシクリル$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4〜6員ヘテロシクリル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン-4〜6員ヘテロシクリル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン-4〜6員ヘテロシクリル、または $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン-5〜6員ヘテロアリールが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^h で任意で置換されていてもよく、かつ

Z が $C(H)(R^3)$ である場合、 R^2 は $-CH_2-CH_3$ ではない)、

R^2 は、水素、 $-NR^aR^b$ 、及び $-N(R^a)-N(R^b)-C(O)-フェニル$ からなる群から選択され、

R^3 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-S(O)_w-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-4〜6員ヘテロシクリルからなる群から選択され

(ここで、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン

ン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-S(O)_w-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ

— C_{1-6} アルキレン-4~6員ヘテロシクリルが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^h で任意で置換されていてもよい)、

R^4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリルからなる群から選択され

(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ

— C_{1-6} アルキレン-4~6員ヘテロシクリルが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^h で任意で置換されていてもよい)、

R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリルからなる群から選択され

(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ

— C_{1-6} アルキレン-4~6員ヘテロシクリルが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^h で任意で置換されていてもよい)、

R^6 は、水素及び重水素からなる群から選択され、

R^7 は、水素及び重水素からなる群から選択され、

R^8 は、水素及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、

R^g は、各存在について、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、オキソ、 R^aR^bN- 、 $R^aR^bN-C(O)-$ 、 $R^aR^bN-SO_w-$ 、 $R^aR^bN-C(O)-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキレン-、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{3-6} アルキニルオキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $O-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-O-$ 、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^a)$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-C(O)-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-SO_w-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $N(R^a)-SO_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $SO_w-N(R^a)-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $SO_w-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルコキシ- $C(O)-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル-、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル-、及び C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル-からなる群から独立的に選択され(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{3-6} アルキニルオキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $O-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-O-$ 、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^a)$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-C(O)-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-SO_w-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $N(R^a)-SO_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $SO_w-N(R^a)-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $SO_w-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルコキシ- $C(O)-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル-、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル-、及び C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル-は、 R^p から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

10

20

30

40

50

R^h は、各存在について、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_2-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $S(O)_2-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-6} アルコキシ- $C(O)-$ 、 $R^a R^b N-C(O)-$ 、及び $R^a R^b N-SO_2-$ からなる群から独立的に選択され（ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_2-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $S(O)_2-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-6} アルコキシ- $C(O)-$ 、 $R^a R^b N-C(O)-$ 、及び $R^a R^b N-SO_2-$ は、 R^P から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい）、

R^P は、各存在について、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 $R^a R^b N-$ 、 $R^a R^b N$ -カルボニル-、 $R^a R^b N-SO_2-$ 、及び $R^a R^b N$ -カルボニル- $N(R^a)-$ からなる群から独立的に選択され、

R^a 及び R^b は、各存在について、水素及び C_{1-6} アルキルからなる群から独立的に選択される（ここで、 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン、シアノ、オキソ、及びヒドロキシルからなる群から各々独立的に選択される1個以上の置換基で任意で置換されていてもよい）か、

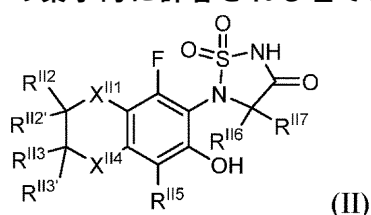
または R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒に、4～6員ヘテロシクリルを形成し（ここで、4～6員ヘテロシクリルは、ハロゲン、シアノ、オキソ、及びヒドロキシルからなる群から各々独立的に選択される1個以上の置換基で任意で置換されていてもよい）、

R^c は、各存在について、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキル、及びフェニルからなる群から独立的に選択され、かつ

w は、0、1、または2である】。

【0009】

また本明細書において開示されるのは、式(II)によって表される化合物、またはその薬学的に許容される塩である：



[式中、

X^{II1} は、O及びC(R^{II1})(R^{II1})からなる群から選択され、

X^{II4} は、O及びC(R^{II4})(R^{II4})からなる群から選択され

(ここで、 X^{II1} 及び X^{II4} のうちの少なくとも1つはOである)、

R^{II1} 及び R^{II1} は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{3-6} シクロアルキルからなる群から各々独立的に選択され

(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{3-6} シクロアルキルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^{IIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

R^{II2} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-フェニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-5～6員ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテ

ロシクリル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(R^{IIa})-4\sim 6$ 員ヘテロシクリル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- $4\sim 6$ 員ヘテロシクリル、 $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン- $4\sim 6$ 員ヘテロシクリル、 $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン- $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、及び $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン-フェニルからなる群から選択され

(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 6$ 員ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-フェニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $4\sim 6$ 員ヘテロシクリル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(R^{IIa})-4\sim 6$ 員ヘテロシクリル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- $4\sim 6$ 員ヘテロシクリル、 $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン- $4\sim 6$ 員ヘテロシクリル、 $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン- $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、及び $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン-フェニルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^{IIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、

$5\sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 6$ 員ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $4\sim 6$ 員ヘテロシクリル、 $-N(R^{IIa})-4\sim 6$ 員ヘテロシクリル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- $4\sim 6$ 員ヘテロシクリル、 $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン- $4\sim 6$ 員ヘテロシクリル、または $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン- $5\sim 6$ 員ヘテロアリールが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^{IIh} で任意で置換されていてもよく、かつ

R^{II2} が $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(R^{IIa})-4\sim 6$ 員ヘテロシクリル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- $4\sim 6$ 員ヘテロシクリル、 $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン- $4\sim 6$ 員ヘテロシクリル、 $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン- $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、または $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン-フェニルである場合、 X^{II1} は $C(R^{II1})$ (R^{II1})であり、 X^{II4} はOである)、

R^{II2} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 6$ 員ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-フェニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、及び $-C_{1-6}$ アルキレン- $4\sim 6$ 員ヘテロシクリルからなる群から選択され

(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 6$ 員ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-フェニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、及び $-C_{1-6}$ アルキレン- $4\sim 6$ 員ヘテロシクリルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^{IIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ

$5\sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 6$ 員ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、または $-C_{1-6}$ アルキレン- $4\sim 6$ 員ヘテロシクリルが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^{IIh} で任意で置換されていてもよい)、

R^{II3} 及び R^{II3} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{3-6} シクロアルキルからなる群から各々独立的に選択され

(ここで、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、及び C_3-6 シクロアルキルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^{IIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

R^{II4} 及び R^{II4} は、水素、ハロゲン、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、及び C_3-6 シクロアルキルからなる群から各々独立的に選択され

(ここで、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、及び C_3-6 シクロアルキルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^{IIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

R^{II5} は、水素、重水素、ハロゲン、 C_1-6 アルキル、及び C_3-6 シクロアルキルからなる群から選択され

(ここで、 C_1-6 アルキル及び C_3-6 シクロアルキルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^{IIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

R^{II6} は、水素及び重水素からなる群から選択され、

R^{II7} は、水素及び重水素からなる群から選択され、

R^{IIg} は、各存在について、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、オキソ、 $R^{IIa}R^{IIb}N-$ 、 $R^{IIa}R^{IIb}N-C(O)-$ 、 $R^{IIa}R^{IIb}N-SO_w-$ 、 $R^{IIa}R^{IIb}N-C(O)-N(R^{IIa})-$ 、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-6 シクロアルキル、 C_3-6 シクロアルキル- C_1-6 アルキレン-、 C_1-6 アルコキシ、 C_3-6 アルケニルオキシ、 C_3-6 アルキニルオキシ、 C_3-6 シクロアルコキシ、 C_1-6 アルキル- $C(O)-$ 、 C_1-6 アルキル- $O-C(O)-$ 、 C_1-6 アルキル- $C(O)-O-$ 、 C_1-6 アルキル- $S(O)_w-$ 、 C_1-6 アルキル- $N(R^{IIa})-$ 、 C_1-6 アルキル- $N(R^{IIa})-C(O)-$ 、 C_1-6 アルキル- $C(O)-N(R^{IIa})$ 、 C_1-6 アルキル- $N(R^{IIa})-C(O)-N(R^{IIa})-$ 、 C_1-6 アルキル- $N(R^{IIa})-SO_w-$ 、 C_3-6 シクロアルキル- $N(R^{IIa})-SO_w-$ 、 C_1-6 アルキル- $SO_w-N(R^{IIa})-$ 、 C_3-6 シクロアルキル- $SO_w-N(R^{IIa})-$ 、 C_1-6 アルコキシ- $C(O)-N(R^{IIa})-$ 、 C_1-6 アルキル- $C(O)-N(R^{IIa})-C_1-6$ アルキル-、 C_1-6 アルキル- $N(R^{IIa})-C(O)-C_1-6$ アルキル-、及び C_1-6 アルコキシ- C_1-6 アルキル-からなる群から独立的に選択され(ここで、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-6 シクロアルキル、 $-C_1-6$ アルキレン- C_3-6 シクロアルキル、 C_1-6 アルコキシ、 C_3-6 アルケニルオキシ、 C_3-6 アルキニルオキシ、 C_3-6 シクロアルコキシ、 C_1-6 アルキル- $C(O)-$ 、 C_1-6 アルキル- $O-C(O)-$ 、 C_1-6 アルキル- $C(O)-O-$ 、 C_1-6 アルキル- $S(O)_w-$ 、 C_1-6 アルキル- $N(R^{IIa})-$ 、 C_1-6 アルキル- $N(R^{IIa})-C(O)-$ 、 C_1-6 アルキル- $C(O)-N(R^{IIa})$ 、 C_1-6 アルキル- $N(R^{IIa})-C(O)-N(R^{IIa})-$ 、 C_1-6 アルキル- $N(R^{IIa})-SO_w-$ 、 C_3-6 シクロアルキル- $N(R^{IIa})-SO_w-$ 、 C_1-6 アルキル- $SO_w-N(R^{IIa})-$ 、 C_3-6 シクロアルキル- $SO_w-N(R^{IIa})-$ 、 C_1-6 アルコキシ- $C(O)-N(R^{IIa})-$ 、 C_1-6 アルキル- $C(O)-N(R^{IIa})-C_1-6$ アルキル-、 C_1-6 アルキル- $N(R^{IIa})-C(O)-C_1-6$ アルキル-、及び C_1-6 アルコキシ- C_1-6 アルキル-は、 R^{IIP} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

R^{IIh} は、各存在について、 C_1-6 アルキル、 C_3-6 アルケニル、 C_3-6 アルキニル、 C_3-6 シクロアルキル、 C_1-6 アルキル- $S(O)_2-$ 、 C_3-6 シクロアルキル- $S(O)_2-$ 、 C_1-6 アルキル- $C(O)-$ 、 C_1-6 アルコキシ- $C(O)-$ 、 $R^{IIa}R^{IIb}N-C(O)-$ 、及び $R^{IIa}R^{IIb}N-SO_2-$ からなる群から独立的に選択され(ここで、 C_1-6 アルキル、 C_3-6 アルケニル、 C_3-6 アルキニル、 C_3-6 シクロアルキル、 C_1-6 アルキル- $S(O)_2-$ 、 C_3-6 シクロアルキル- $S(O)_2-$ 、 C_1-6 アルキル- $C(O)-$ 、 C_1-6 アルコキシ- $C(O)-$ 、 $R^{IIa}R^{IIb}N-$

10

20

30

40

50

C(O)－、及び $R^{IIa}R^{IIb}N-SO_2-$ は、 R^{IIP} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

R^{IIP} は、各存在について、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 $R^{IIa}R^{IIb}N-$ 、 $R^{IIa}R^{IIb}N-$ カルボニル、 $R^{IIa}R^{IIb}N-SO_2-$ 、及び $R^{IIa}R^{IIb}N-$ カルボニル- $N(R^{IIa})-$ からなる群から独立的に選択され、

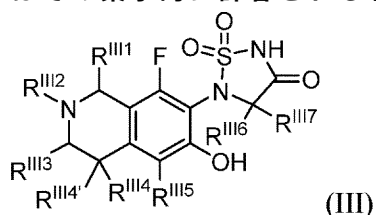
R^{IIa} 及び R^{IIb} は、各存在について、水素及び C_{1-3} アルキルからなる群から独立的に選択される(ここで、 C_{1-3} アルキルは、ハロゲン、シアノ、オキソ、及びヒドロキシルからなる群から各々独立的に選択される1個以上の置換基で任意で置換されていてもよい)か、

または R^{IIa} 及び R^{IIb} は、それらが結合している窒素と一緒に、4～6員ヘテロシクリルを形成し(ここで、4～6員ヘテロシクリルは、ハロゲン、シアノ、オキソ、及びヒドロキシルからなる群から各々独立的に選択される1個以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、かつ

wは、0、1、または2である]。

[0010]

さらに本明細書において開示されるのは、式(III)によって表される化合物、またはその薬学的に許容される塩である：



[式中、

R^{III1} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、

R^{III2} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクリル、5～6員ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-フェニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4～7員ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-5～6員ヘテロアリール、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン-フェニル、 $-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン-4～7員ヘテロシクリル、 $-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン-5～6員ヘテロアリール、 $-C=N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキル、及び $-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され

(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクリル、5～6員ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-フェニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4～7員ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-5～6員ヘテロアリール、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン-フェニル、 $-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン-4～7員ヘテロシクリル、 $-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン-5～6員ヘテロアリール、 $-C=N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキル、及び $-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^{IIg} から各々独

立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ

4～7員ヘテロシクリル、5～6員ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4～7員ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-5～6員ヘテロアリール、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ アルキレン-4～7員ヘテロシクリル、または $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ アルキレン-5～6員ヘテロアリールが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^{IIIh} で任意で置換されていてもよい)、

R^{III3} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、

R^{III4} は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、

R^{III4} は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、

R^{III5} は、水素、ハロゲン、及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、

R^{III6} は、水素及び重水素からなる群から選択され、

R^{III7} は、水素及び重水素からなる群から選択され、

R^{IIIg} は、各存在について、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、オキソ、 $R^{IIIa}R^{IIIb}N-$ 、 $R^{IIIa}R^{IIIb}N-C(O)-$ 、 $R^{IIIa}R^{IIIb}N-SO_w-$ 、 $R^{IIIa}R^{IIIb}N-C(O)-N(R^{IIIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキレン-、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{3-6} アルキニルオキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $O-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-O-$ 、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIIa})-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^{IIIa})$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIIa})-C(O)-N(R^{IIIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIIa})-SO_w-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $N(R^{IIIa})-SO_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $SO_w-N(R^{IIIa})-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $SO_w-N(R^{IIIa})-$ 、 C_{1-6} アルコキシ- $C(O)-N(R^{IIIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ アルキル-、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIIa})-C(O)-C_{1-6}$ アルキル-、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル-、及び5～6員ヘテロアリールからなる群から独立的に選択され(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{3-6} アルキニルオキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $O-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-O-$ 、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIIa})-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^{IIIa})$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIIa})-C(O)-N(R^{IIIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIIa})-SO_w-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $N(R^{IIIa})-SO_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $SO_w-N(R^{IIIa})-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $SO_w-N(R^{IIIa})-$ 、 C_{1-6} アルコキシ- $C(O)-N(R^{IIIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ アルキル-、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIIa})-C(O)-C_{1-6}$ アルキル-、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル-、及び5～6員ヘテロアリールは、 R^{IIIp} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

R^{IIIh} は、各存在について、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_2-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $S(O)_2-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-6} アルコキシ- $C(O)-$ 、 $R^{IIIa}R^{IIIb}N-C(O)-$ 、 $R^{IIIa}R^{IIIb}N-SO_2-$ 、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-5～6員ヘテロアリールからなる群から独立的に選択され(ここで、 C_{1-6} アル

10

20

30

40

50

キル、 C_3-6 アルケニル、 C_3-6 アルキニル、 C_3-6 シクロアルキル、 C_1-6 アルキル- $S(O)_2-$ 、 C_3-6 シクロアルキル- $S(O)_2-$ 、 C_1-6 アルキル- $C(O)-$ 、 C_1-6 アルコキシ- $C(O)-$ 、 $R^{IIIIa}R^{IIIIb}N-C(O)-$ 、 $R^{IIIIa}R^{IIIIb}N-SO_2-$ 、及び- C_1-6 アルキレン-5~6員ヘテロアリールは、 R^{IIIIp} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

R^{IIIIp} は、各存在について、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 C_1-6 アルコキシ、 C_3-6 シクロアルキル、 $R^{IIIIa}R^{IIIIb}N-$ 、 $R^{IIIIa}R^{IIIIb}N$ -カルボニル-、 $R^{IIIIa}R^{IIIIb}N-SO_2-$ 、及び $R^{IIIIa}R^{IIIIb}N$ -カルボニル-N(R^{IIIIa})-からなる群から独立的に選択され、

R^{IIIIa} 及び R^{IIIIb} は、各存在について、水素及び C_1-3 アルキルからなる群から独立的に選択される(ここで、 C_1-3 アルキルは、ハロゲン、シアノ、オキソ、及びヒドロキシルからなる群から各々独立的に選択される1個以上の置換基で任意で置換されていてもよい)か、

または R^{IIIIa} 及び R^{IIIIb} は、それらが結合している窒素と一緒に、4~6員ヘテロシクリルを形成し(ここで、4~6員ヘテロシクリルは、ハロゲン、シアノ、オキソ、及びヒドロキシルからなる群から各々独立的に選択される1個以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、かつ

wは、0、1、または2である]。

[0011]

さらに本明細書において開示されるのは、

5-[1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-(3-メチルブトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]- $1\lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{7-[(2-シクロプロピルエチル) アミノ]-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}- $1\lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-[(3-メチルブチル) アミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}- $1\lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{7-[(シクロプロピルメチル) アミノ]-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}- $1\lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-[(7R)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]- $1\lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-[7-(2-シクロプロピルエチル)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]- $1\lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-[1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]- $1\lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-[7-(シクロプロピルメトキシ)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]- $1\lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-(1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)- $1\lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-[(7S)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]- $1\lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

10

20

30

40

50

5 - (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ
ナフタレン-2-イル) - $1 \lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - (5-フルオロ-7-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-
6-イル) - $1 \lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - (5-フルオロ-7-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-
1-ベンゾピラン-6-イル) - $1 \lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリ
オン、

5 - (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-
1-ベンゾピラン-7-イル) - $1 \lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリ
オン、

5 - (1, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-7-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラ
ヒドロナフタレン-2-イル) - $1 \lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリ
オン、

5 - (7 - { [2 - (アゼチジン-1-イル) エチル] アミノ } - 1-フルオロ-3-
ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - $1 \lambda^6$, 2, 5-
チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - { 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7 - [(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)
アミノ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル } - $1 \lambda^6$, 2, 5-チ
アジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - { (7S) - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7 - [(3-メチルブチル) アミノ
] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル } - $1 \lambda^6$, 2, 5-チアジア
ゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - { (7R) - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7 - [(3-メチルブチル) アミノ
] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル } - $1 \lambda^6$, 2, 5-チアジア
ゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - { 7 - [(3, 3-ジフルオロシクロブチル) メトキシ] - 1-フルオロ-3-ヒ
ドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル } - $1 \lambda^6$, 2, 5-チ
アジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - { 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7 - [(4, 4, 4-トリフルオロプロピル) ア
ミノ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル } - $1 \lambda^6$, 2, 5-チア
ジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - { 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7 - [(4-メトキシ-3, 3-ジメチルブチ
ル) アミノ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル } - $1 \lambda^6$, 2, 5
-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - { 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7 - [(3-メトキシ-3-メチルブチル) ア
ミノ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル } - $1 \lambda^6$, 2, 5-チア
ジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - { 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7 - [(4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-
ジメチルブチル) アミノ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル } - 1
 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - [1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7 - ({ 2 - [1 - (トリフルオロメチル) シ
クロプロピル] エチル } アミノ) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル
] - $1 \lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - { 7 - [(2, 2-ジフルオロ-2-フェニルエチル) アミノ] - 1-フルオロ-
3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル } - $1 \lambda^6$, 2,
5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - { 7 - [(3-シクロプロピル-2, 2-ジフルオロプロピル) アミノ] - 1-フ
ルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル } - 1λ
 ^{6} , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - { 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7 - [(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)

10

20

30

40

50

アミノ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [メチル (3-メチルブチル) アミノ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(4-メチルペンチル) アミノ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- { [4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) ブチル] アミノ} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- { [4, 4, 4-トリフルオロ-3- (トリフルオロメチル) ブチル] アミノ} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {7- [(2, 2-ジフルオロプロピル) アミノ] - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - { (7R) - 7- [(2-シクロプロピルエチル) アミノ] - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - { (7S) - 7- [(2-シクロプロピルエチル) アミノ] - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- { [2- (ピリジン-2-イル) エチル] アミノ} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - { (7RS) - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(3RS) - ピロリジン-3-イル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - { (7RS) - 7- [(3RS) - 1- (シクロプロパンスルホニル) ピロリジン-3-イル] - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - { (7RS) - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(3SR) - ピロリジン-3-イル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - { (7RS) - 7- [(3SR) - 1- (シクロプロパンスルホニル) ピロリジン-3-イル] - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {7- [1- (シクロプロピルメチル) ピロリジン-3-イル] - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- { [2- (1H-ピラゾール-1-イル) エチル] アミノ} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - [1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- (4, 4, 4-トリフルオロブトキシ) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- (4-メチルペンタノイル) - 1, 2, 3

10

20

30

40

50

， 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1 λ^6 ， 2， 5-チアジアゾリジン-1， 1， 3-トリオン、

5- [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- (4-メチルペンチル) -1， 2， 3， 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1 λ^6 ， 2， 5-チアジアゾリジン-1， 1， 3-トリオン、

5- { (7R) -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(4， 4， 4-トリフルオロブチル) アミノ] -5， 6， 7， 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1 λ^6 ， 2， 5-チアジアゾリジン-1， 1， 3-トリオン、

5- { (7S) -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(4， 4， 4-トリフルオロブチル) アミノ] -5， 6， 7， 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1 λ^6 ， 2， 5-チアジアゾリジン-1， 1， 3-トリオン、

5- [(7R) -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- ({2- [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] エチル} アミノ) -5， 6， 7， 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1 λ^6 ， 2， 5-チアジアゾリジン-1， 1， 3-トリオン、

8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7- (1， 1， 4-トリオキソ-1 λ^6 ， 2， 5-チアジアゾリジン-2-イル) -1， 2， 3， 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルフェニルカルバメート、

4- { [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7- (1， 1， 4-トリオキソ-1 λ^6 ， 2， 5-チアジアゾリジン-2-イル) -1， 2， 3， 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] アミノ} -2， 2-ジメチルブタンニトリル、

5- {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(4， 4， 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブチル) アミノ] -5， 6， 7， 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1 λ^6 ， 2， 5-チアジアゾリジン-1， 1， 3-トリオン、

5- {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(4， 4， 4-トリフルオロ-3-メトキシブチル) アミノ] -5， 6， 7， 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1 λ^6 ， 2， 5-チアジアゾリジン-1， 1， 3-トリオン、

5- [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- (5， 5， 5-トリフルオロペンチル) -1， 2， 3， 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1 λ^6 ， 2， 5-チアジアゾリジン-1， 1， 3-トリオン、

5- (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- { (3-メチルブチル) [(ピリジン-2-イル) メチル] アミノ} -5， 6， 7， 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -1 λ^6 ， 2， 5-チアジアゾリジン-1， 1， 3-トリオン、

5- (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- { [(ピリジン-2-イル) メチル] アミノ} -5， 6， 7， 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -1 λ^6 ， 2， 5-チアジアゾリジン-1， 1， 3-トリオン、

5- {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(4， 4， 4-トリフルオロ-2-ヒドロキシブチル) アミノ] -5， 6， 7， 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1 λ^6 ， 2， 5-チアジアゾリジン-1， 1， 3-トリオン、

5- (7- { [2- (ジフルオロメトキシ) エチル] アミノ} -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5， 6， 7， 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -1 λ^6 ， 2， 5-チアジアゾリジン-1， 1， 3-トリオン、

5- (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-ペンタンイミドイル-1， 2， 3， 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -1 λ^6 ， 2， 5-チアジアゾリジン-1， 1， 3-トリオン、

5- [2- (3-シクロプロピルプロピル) -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1， 2， 3， 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1 λ^6 ， 2， 5-チアジアゾリジン-1， 1， 3-トリオン、

5- [2- (2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル) -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1， 2， 3， 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1 λ^6 ， 2， 5-チアジアゾリジン-1， 1， 3-トリオン、

10

20

30

40

50

5 - [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(6, 6, 6-トリフルオロヘキシル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {2-[(3, 3-ジフルオロシクロブチル) メチル] - 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - [2-(アゼチジン-3-イル) - 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{2-[(プロパン-2-イル) アミノ] エチル} - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {2-[(アゼチジン-3-イル) メチル] - 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {2-[(アゼチジン-3-イル) メチル] - 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-{ (3-メチルブチル) [2-(ピリジン-2-イル) エチル] アミノ} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[(スピロ [2. 3] ヘキサン-5-イル) メチル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-{ [2-(トリフルオロメトキシ) エチル] アミノ} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

3-ヒドロキシブチル 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) - 3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキシレート、

5 - {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-[3-(プロパン-2-イル) ピロリジン-1-イル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {7-[(2-シクロヘキシルエチル) アミノ] - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {7-[(3, 3-ジメチルブチル) アミノ] - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - [7-(ブチルアミノ) - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {(7S) - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-[(4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチルブチル) アミノ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {(7R) - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-[(4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチルブチル) アミノ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-

10

20

30

40

50

イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {7 - [(2-シクロペンチルエチル) アミノ] - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - [2 - (2-シクロヘキシルエチル) - 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7 - [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7 - [2 - (プロパン-2-イル) モルホリン-4-イル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7 - [(2R) - 2 - (プロパン-2-イル) モルホリン-4-イル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2 - [(ピロリジン-2-イル) メチル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2 - [(ピリジン-2-イル) メチル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {7 - [(2-シクロブチルエチル) アミノ] - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - [1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7 - ({2 - [(プロパン-2-イル) オキシ] エチル} アミノ) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7 - [(2-ヒドロキシ-3-メチルブチル) アミノ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {7 - [(2-シクロプロピル-2-ヒドロキシエチル) アミノ] - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7 - {[3 - (トリメチルシリル) プロピル] アミノ} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - [1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7 - ({3 - [ヒドロキシ(ジメチル) シリル] プロピル} アミノ) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2 - (ピリジン-2-イル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {2 - [2 - (3, 3-ジフルオロシクロブチル) エチル] - 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2 - [2 - (ピロリジン-1-イル) エチル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {2 - [2 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチル] - 8-

10

20

30

40

50

フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

N- [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7- (1, 1, 4-トリオキソ-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -3-メチルブタンイミドアミド、

5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [3- (オキサン-4-イル) プロピル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- (3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [(7R) -7-アミノ-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- { (7R) -7- [(4, 4-ジフルオロブチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- { (7R) -7- [(2-シクロペンチルエチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- { (7R) -7- [(2-シクロブチルエチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [(7R) -7- { [2- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) エチル] アミノ} -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- { (7R) -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(3-メチルペンチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- { (7R) -7- [(3-エチルペンチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N- (3-メチルブチル) -7- (1, 1, 4-トリオキソ-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキサミド、

8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N- (2-メチルプロピル) -7- (1, 1, 4-トリオキソ-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキサミド、

5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [3- (ピリジン-3-イル) プロピル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {2- [(3, 5-ジメチル-1, 2-オキサゾール-4-イル) メチル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [2- (1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [2- (ピリミジン-5-イル) エチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

10

20

30

40

50

5 - {2 - [2 - (3, 5 - ジメチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) エチル] - 8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル} - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - {2 - [(3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル} - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - {8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [(1, 3, 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル} - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - {8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (オキサン - 4 - イル) エチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル} - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

10

5 - [2 - (2 - シクロヘキシル - 2 - ヒドロキシエチル) - 8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル] - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - [8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メトキシエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル] - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - [8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (3 - メトキシプロピル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル] - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

20

5 - [2 - (3 - アミノプロピル) - 8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル] - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - {8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [3 - (ピペリジン - 4 - イル) プロピル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル} - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - [8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (3 - メチルブチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル] - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

30

tert - ブチル 8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 7 - (1, 1, 4 - トリオキソ - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキシレート、

5 - {8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [(7 - オキサビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル} - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - {7 - [(3, 3 - ジフルオロプロピル) アミノ] - 1 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル} - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - (8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - {1 - [(1, 3, 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] アゼチジン - 3 - イル} - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

40

5 - {8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (7 - オキサビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) エチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル} - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - (2 - {2 - [1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] エチル} - 4, 4, 8 - トリフルオロ - 6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

50

5 - (4 - { [8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 7 - (1, 1, 4 - トリオキソ - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル] メチル } - 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2, 2 - ジメチルペンタンニトリル、

5 - {8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [(ピペリジン - 4 - イル) メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル} - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - {8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [3 - (モルホリン - 4 - イル) プロピル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル} - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - {8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル} - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - (8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - {2 - [(1 s, 3 r) - 3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] エチル} - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - {8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロピル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル} - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - (8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - {2 - [(プロパン - 2 - イル) オキシ] エチル} - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - [1 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 7 - ({2 - [(1 s, 3 r) - 3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] エチル} アミノ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - (1 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 7 - {[(1 s, 3 s) - 3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] アミノ} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - (8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - {1 - [(1, 3, 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] ピペリジン - 4 - イル} - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - (8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - {2 - [(1, 3, 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル} - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - (2 - {2 - [1 - (ジフルオロメチル) - 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] エチル} - 8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - {2 - [2 - (ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 1 - イル) エチル] - 8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル} - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - [7 - アミノ - 1 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 7 - (プロパー - 2 - エン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

N' - [8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - プロピル - 7 - (1, 1, 4 - トリオキソ - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] ベンゾヒドラジド、

5 - [8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ヒドロキシブチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル] - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1,

10

20

30

40

50

1, 3-トリオン、

5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{2-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]エチル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシプロピル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{2-[(2S)-2-アミノプロピル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{2-[(2R)-2-アミノプロピル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(ピペラジン-1-イル)エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{[rac-(1R, 2R)-2-(ピリジン-4-イル)シクロプロピル]メチル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-[2-(2-シクロペンチル-2-メトキシエチル)-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{2-[(2R)-2-アミノ-4-シクロヘキシルブタノイル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{3-[(プロパン-2-イル)オキシ]プロピル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-(2-{2-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-[7-アミノ-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-(4-メチルペンチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-(7-アミノ-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-プロピル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{2-[2-(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{2-[2-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

N-(シクロプロピルメチル)-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

5 - { (7 S) - 7 - [(3, 3 - ジフルオロプロピル) アミノ] - 1 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル } - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - { (7 R) - 7 - [(3, 3 - ジフルオロプロピル) アミノ] - 1 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル } - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - N - [(オキサン - 4 - イル) メチル] - 7 - (1, 1, 4 - トリオキソ - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキサミド、

N - [(3, 3 - ジフルオロシクロブチル) メチル] - 8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 7 - (1, 1, 4 - トリオキソ - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキサミド、

8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - N - [(オキソラン - 2 - イル) メチル] - 7 - (1, 1, 4 - トリオキソ - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキサミド、

N - (2 - シクロプロピルエチル) - 8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 7 - (1, 1, 4 - トリオキソ - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキサミド、

N - [(1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル] - 8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 7 - (1, 1, 4 - トリオキソ - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキサミド、

5 - { 2 - [2 - (1 - tert - ブチル - 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチル] - 8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル } - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - [2 - (アミノメチル) - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル] - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - (4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - { [(3 - メチルブチル) アミノ] メチル } - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - (2 - { [ビス (3 - メチルブチル) アミノ] メチル } - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - N - [(オキソラン - 3 - イル) メチル] - 7 - (1, 1, 4 - トリオキソ - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキサミド、

N - [(1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 7 - (1, 1, 4 - トリオキソ - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキサミド、

8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - N - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル] - 7 - (1, 1, 4 - トリオキソ - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキサミド、

5 - (2 - { 2 - [3, 5 - ジメチル - 1 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] エチル } - 8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - (2 - { [(3 - シクロプロピルプロピル) アミノ] メチル } - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - (4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - { [(2 - メチルプロピル) アミノ] メチル } - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリ

10

20

30

40

50

ジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {2- [2- (1-エチル-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

N- (2, 2-ジメチルプロピル) -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキサミド、

8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N- (3-メトキシプロピル) -7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキサミド、

8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N- (3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) -7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキサミド、

N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキサミド、

8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N- [2- (1-メチルシクロプロピル) エチル] -7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキサミド、

8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N- (2-メトキシエチル) -7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキサミド、

8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N- [(オキセタン-3-イル) メチル] -7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキサミド、

8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N- (2-フェニルエチル) -7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキサミド、

N- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキサミド、

5- [2- (3-シクロヘキシルプロピル) -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- (7- { [(3, 5-ジメチル-1, 2-オキサゾール-4-イル) メチル] アミノ} -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {2- [3- (2, 2-ジメチルシクロプロピル) プロピル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [(3S) -5-フルオロ-7-ヒドロキシ-3-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- (7- { [2- (3, 5-ジメチル-1, 2-オキサゾール-4-イル) エチル] アミノ} -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [(2R) -4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- { [(3-メチルブチル) アミノ] メチル} -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [(2S) -4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- { [(3-メチルブチル) アミ

10

20

30

40

50

ノ] メチル} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル] - 1 λ^6 , 2, 5-チア
ジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- (4-メトキシブチル) - 1, 2, 3, 4-
テトラヒドロイソキノリン-7-イル] - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1,
3-トリオン、

5 - (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- {3- [3- (トリフルオロメチル) フェ
ニル] プロピル} - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) - 1 λ^6 ,
2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- {2-メチル-3- [4- (プロパン-2-
イル) フェニル] プロピル} - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル
) - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {2- [4- (5, 5-ジメチル-1, 3-ジオキサン-2-イル) ブチル] - 8-
フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}
- 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [2- (2, 6, 6-トリメチルシクロヘ
キサ-1-エン-1-イル) エチル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-
イル} - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-ペンチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
イソキノリン-7-イル) - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {8-フルオロ-2- [3- (4-フルオロフェニル) プロピル] - 6-ヒドロキ
シ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} - 1 λ^6 , 2, 5-チアジ
アゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

tert-ブチル [(1r, 4r) - 4- {2- [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-
- (1, 1, 4-トリオキソ-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) - 3, 4-
ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル] エチル} シクロヘキシル] カルバメート、

5 - {2- [3- (4-tert-ブチルフェニル) プロピル] - 8-フルオロ-6-
ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} - 1 λ^6 , 2, 5-
チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- (3, 5, 5-トリメチルヘキシル) - 1,
2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリ
ジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {8-フルオロ-2- [3- (2-フルオロフェニル) プロピル] - 6-ヒドロキ
シ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} - 1 λ^6 , 2, 5-チアジ
アゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

3-ヒドロキシブチル 4, 4, 8-トリフルオロ-6-ヒドロキシ-7- (1, 1, 4-
トリオキソ-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) - 3, 4-ジヒドロイソ
キノリン-2 (1H) -カルボキシレート、

5 - (2- { [(2-シクロブチルエチル) アミノ] メチル} - 4-フルオロ-6-ヒ
ドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) - 1 λ^6 , 2, 5-チアジア
ゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {2- [2- (3, 5-ジメチル-1, 2-オキサゾール-4-イル) エチル] -
4, 4, 8-トリフルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリ
ン-7-イル} - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - [(7R) - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- { [(3R) - 3-ヒドロキシ
ブチル] アミノ} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] - 1 λ^6 , 2,
5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - { (7R) - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(4-ヒドロキシ-3, 3-
ジメチルブチル) アミノ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1
 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - [1-フルオロ-3-ヒドロキシ-6- (3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)

10

20

30

40

50

－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル]－1λ⁶, 2, 5－チアジアゾリジン－1, 1, 3－トリオン、

5－[6－(シクロプロピルメトキシ)－1－フルオロ－3－ヒドロキシ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル]－1λ⁶, 2, 5－チアジアゾリジン－1, 1, 3－トリオン、

5－{6－[(4, 4－ジフルオロブチル)アミノ]－1－フルオロ－3－ヒドロキシ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル}－1λ⁶, 2, 5－チアジアゾリジン－1, 1, 3－トリオン、

5－[6－(4, 4－ジフルオロブトキシ)－1－フルオロ－3－ヒドロキシ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル]－1λ⁶, 2, 5－チアジアゾリジン－1, 1, 3－トリオン、

5－{1－フルオロ－3－ヒドロキシ－6－[(3－メチルブチル)アミノ]－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル}－1λ⁶, 2, 5－チアジアゾリジン－1, 1, 3－トリオン、

5－[1－フルオロ－3－ヒドロキシ－6－(3－メチルブトキシ)－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル]－1λ⁶, 2, 5－チアジアゾリジン－1, 1, 3－トリオン、

5－{1－フルオロ－3－ヒドロキシ－6－[(3－ヒドロキシ－3－メチルブチル)アミノ]－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル}－1λ⁶, 2, 5－チアジアゾリジン－1, 1, 3－トリオン、

tert－ブチル(2－{[5－フルオロ－7－ヒドロキシ－6－(1, 1, 4－トリオキソ－1λ⁶, 2, 5－チアジアゾリジン－2－イル)－1, 2, 3, 4－テトラヒドロナフタレン－2－イル]オキシ}エチル)カルバメート、

5－(1－フルオロ－3－ヒドロキシ－6－メトキシ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル)－1λ⁶, 2, 5－チアジアゾリジン－1, 1, 3－トリオン、

5－{6－[(シクロプロピルメチル)アミノ]－1－フルオロ－3－ヒドロキシ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル}－1λ⁶, 2, 5－チアジアゾリジン－1, 1, 3－トリオン、

5－[6－(2－アミノエトキシ)－1－フルオロ－3－ヒドロキシ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル]－1λ⁶, 2, 5－チアジアゾリジン－1, 1, 3－トリオン、

5－{2－[2－(3, 5－ジメチル－1H－ピラゾール－4－イル)エチル]－4, 4, 8－トリフルオロ－6－ヒドロキシ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－7－イル}－1λ⁶, 2, 5－チアジアゾリジン－1, 1, 3－トリオン、

N－(シクロヘキシルメチル)－8－フルオロ－6－ヒドロキシ－7－(1, 1, 4－トリオキソ－1λ⁶, 2, 5－チアジアゾリジン－2－イル)－3, 4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－カルボキサミド、

N－[8－フルオロ－6－ヒドロキシ－7－(1, 1, 4－トリオキソ－1λ⁶, 2, 5－チアジアゾリジン－2－イル)－1, 2, 3, 4－テトラヒドロナフタレン－2－イル]アセトアミド、

5－[1－フルオロ－3－ヒドロキシ－7－(4－メチルペンチル)－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル]－1λ⁶, 2, 5－チアジアゾリジン－1, 1, 3－トリオン、

5－(8－フルオロ－6－ヒドロキシ－2－{[(2S)－5－オキソピロリジン－2－イル]メチル}－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－7－イル)－1λ⁶, 2, 5－チアジアゾリジン－1, 1, 3－トリオン、

5－[(3S)－5－フルオロ－7－ヒドロキシ－3－(4－メチルペンチル)－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－6－イル]－1λ⁶, 2, 5－チアジアゾリジン－1, 1, 3－トリオン、

及びそれらの薬学的に許容される塩

10

20

30

40

50

からなる群から選択される化合物である。

【0012】

いくつかの実施形態では、本明細書において開示される化合物は、本開示の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的に許容される組成物として製剤される。

【0013】

また本明細書において開示されるのは、それを必要とする患者においてがんを処置する方法であって、有効量の本明細書において開示される化合物を追加の治療剤と組み合わせて患者に投与することを含む、方法である。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は免疫療法剤である。例えば、いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、及び抗CTLA-4抗体からなる群から選択される。

10

【0014】

例えば、本明細書において開示されるのは、それを必要とする患者においてがんを処置する方法であって、有効量の本明細書において開示される化合物を患者に投与することを含む、方法である。

【0015】

さらに本明細書において提供されるのは、それを必要とする患者において2型糖尿病を処置する方法であって、有効量の本明細書において開示される化合物を患者に投与することを含む、方法である。

【0016】

本明細書において開示されるのは、例えば、それを必要とする患者において肥満症を処置及び／または制御する方法であって、有効量の本明細書において開示される化合物を患者に投与することを含む、方法である。

20

【0017】

例えば、本明細書において開示されるのは、それを必要とする過体重または肥満の患者においてさらなる体重増加を阻害する方法であって、有効量の本明細書において開示される化合物を患者に投与することを含む、方法である。

【0018】

さらに本明細書において開示されるのは、それを必要とする患者において代謝疾患を処置する方法であって、有効量の本明細書において開示される化合物を患者に投与することを含む、方法である。

30

【0019】

いくつかの実施形態では、本方法は、がんの処置を含む。いくつかの実施形態では、がんは、膀胱癌、乳癌、多発性骨髄腫、黒色腫、または分泌細胞癌を含む。いくつかの実施形態では、本方法は、代謝疾患の処置を含む。いくつかの実施形態では、代謝疾患は、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NASH）、肝線維症、肥満症、2型糖尿病、心疾患、粥状硬化症、関節炎、シスチン症、フェニルケトン尿症、増殖性網膜症、代謝症候群、またはカーンズ・セイヤー病を含む。

【0020】

また本明細書において開示されるのは、それを必要とする患者においてがんを処置するのに使用するための組成物であって、本明細書において開示される化合物を追加の治療剤と組み合わせて含む、組成物である。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は免疫療法剤である。例えば、いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、及び抗CTLA-4抗体からなる群から選択される。

40

【0021】

例えば、本明細書において開示されるのは、それを必要とする患者においてがんを処置するのに使用するための組成物であって、本明細書において開示される化合物を含む、組成物である。

【0022】

さらに本明細書において提供されるのは、それを必要とする患者において2型糖尿病を処置するのに使用するための組成物であって、本明細書において開示される化合物を含む

50

、組成物である。

【0023】

本明細書において開示されるのは、例えば、それを必要とする患者において肥満症を処置及び／または制御するのに使用するための組成物であって、本明細書において開示される化合物を含む、組成物である。

【0024】

例えば、本明細書において開示されるのは、それを必要とする過体重または肥満の患者においてさらなる体重増加を阻害するのに使用するための組成物であって、本明細書において開示される化合物を含む、組成物である。

【0025】

さらに本明細書において開示されるのは、それを必要とする患者において代謝疾患を処置するのに使用するための組成物であって、本明細書において開示される化合物を含む、組成物である。

【0026】

いくつかの実施形態では、がんは、膀胱癌、乳癌、多発性骨髄腫、黒色腫、または分泌細胞癌を含む。いくつかの実施形態では、代謝疾患は、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、肝線維症、肥満症、2型糖尿病、心疾患、粥状硬化症、関節炎、シスチン症、フェニルケトン尿症、増殖性網膜症、代謝症候群、またはカーンズ・セイヤー病を含む。

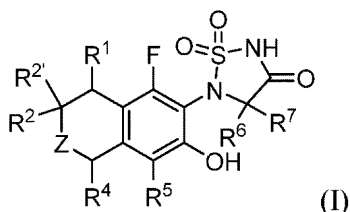
【0027】

配列表の簡単な説明

本明細書には、本明細書において開示されるアミノ酸配列を含む、配列番号1から配列番号3を含む「CLS-016WO SEQ ID List_ST25.txt」という名称の配列表の全体が参照により援用される。同配列表は、ASCIIテキストフォーマットでEFSにより、本明細書と共に提出されている。同配列表は、2020年2月19日に最初に作成され、7256バイトのサイズである。

[本発明1001]

式（I）によって表される化合物、またはその薬学的に許容される塩：



[式中、

Z は、 $\text{C}(\text{H})(\text{R}^3)$ 、結合、及び $\text{N}(\text{R}^8)$ からなる群から選択され、

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され

（ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^8 から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい）、

R^2 は、水素、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}_{1-6}$ アルキレン- $\text{Si}(\text{R}^c)_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキレン- $\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキレン- $\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキレン- $\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)-(\text{C}=\text{N}(\text{R}^b))-$ C_{1-6} アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_w-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^a)-$

フェニル、 $-N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクリル、 $-N(R^a)-4\sim6$ 員ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン-5～6員ヘテロアリール、及び $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン-フェニルからなる群から選択され

(ここで、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^a)-C_{1-8}$ アルキル、 $-N(R^a)-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン- $Si(R^c)_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_w-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C(O)-N(R^a)-$ フェニル、 $-N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクリル、 $-N(R^a)-4\sim6$ 員ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン-5～6員ヘテロアリール、及び $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン-フェニルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、

5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクリル、 $-N(R^a)-4\sim6$ 員ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、または $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン-5～6員ヘテロアリールが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^h で任意で置換されていてもよく、かつ

Z が $C(H)(R^3)$ である場合、 R^2 は $-CH_2-CH_3$ ではない)、

R^2 は、水素、 $-NR^aR^b$ 、及び $-N(R^a)-N(R^b)-C(O)-$ フェニルからなる群から選択され、

R^3 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-S(O)_w-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリルからなる群から選択され

(ここで、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-S(O)_w-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ

$-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリルが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^h で任意で置換されていてもよい)、

R^4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリルからなる群から選択され

(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ

$-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリルが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^h で任意で置換されていてもよい)、

R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} アルキレン-4~6員ヘテロシクリルからなる群から選択され

(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} アルキレン-4~6員ヘテロシクリルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ

C_{1-6} アルキレン-4~6員ヘテロシクリルが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^h で任意で置換されていてもよい)、

R^6 は、水素及び重水素からなる群から選択され、

R^7 は、水素及び重水素からなる群から選択され、

R^8 は、水素及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、

R^g は、各存在について、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、オキソ、 R^aR^bN- 、 $R^aR^bN-C(O)-$ 、 $R^aR^bN-SO_w-$ 、 $R^aR^bN-C(O)-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキレン-、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{3-6} アルキニルオキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $O-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-O-$ 、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^a)$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-C(O)-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-SO_w-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $N(R^a)-SO_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $SO_w-N(R^a)-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $SO_w-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルコキシ- $C(O)-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル-、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル-、及び C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル-からなる群から独立的に選択され(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキレン-、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{3-6} アルキニルオキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $O-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-O-$ 、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^a)$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-C(O)-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-SO_w-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $N(R^a)-SO_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $SO_w-N(R^a)-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $SO_w-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルコキシ- $C(O)-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル-、及び C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル-は、 R^P から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

R^h は、各存在について、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_2-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $S(O)_2-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-6} アルコキシ- $C(O)-$ 、 $R^aR^bN-C(O)-$ 、及び $R^aR^bN-SO_2-$ からなる群から独立的に選択され(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_2-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $S(O)_2-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-6} アルコキシ- $C(O)-$ 、 $R^aR^bN-C(O)-$ 、及び $R^aR^bN-SO_2-$ は、 R^P から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

R^P は、各存在について、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 R^aR^bN- 、 R^aR^bN -カルボニル-、 $R^aR^bN-SO_2-$ 、及び R^aR^bN -カルボニル- $N(R^a)-$ からなる群から独立的に選択され、

R^a 及び R^b は、各存在について、水素及び C_{1-6} アルキルからなる群から独立的に選択される(ここで、 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン、シアノ、オキソ、及びヒドロキシルからなる群から各々独立的に選択される1個以上の置換基で任意で置換されていてもよい)か、

10

20

30

40

50

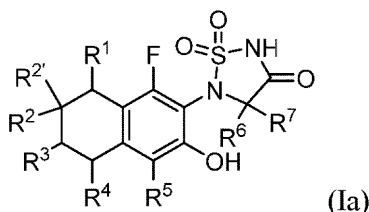
または R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒に、4～6員ヘテロシクリルを形成し（ここで、4～6員ヘテロシクリルは、ハロゲン、シアノ、オキソ、及びヒドロキシルからなる群から各々独立的に選択される1個以上の置換基で任意で置換されていてもよい）、

R^c は、各存在について、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキル、及びフェニルからなる群から独立的に選択され、かつ

w は、0、1、または2である]。

[本発明1002]

式 (I a) によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩である、本発明1001の化合物：



[式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び $-O-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され

（ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び $-O-C_{1-6}$ アルキルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい）、

R^2 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-N(R^a)-C_{1-8}$ アルキル、 $-N(R^a)-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン- $Si(R^c)_3$ 、 $-N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_w-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C(O)-N(R^a)-フェニル$ 、 $-N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクリル、 $-N(R^a)-4～6員ヘテロシクリル$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン-5～6員ヘテロアリール、及び $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン-フェニルからなる群から選択され

（ここで、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^a)-C_{1-8}$ アルキル、 $-N(R^a)-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン- $Si(R^c)_3$ 、 $-N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_w-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C(O)-N(R^a)-フェニル$ 、 $-N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクリル、 $-N(R^a)-4～6員ヘテロシクリル$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン-5～6員ヘテロアリール、及び $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン-フェニルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ

5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクリル、 $-N(R^a)$ 、4～6員ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、または $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン-5～6員ヘテロアリールが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^h で任意で置換されていてもよい）、

R^2 は、水素、 $-NR^aR^b$ 、及び $-N(R^a)-N(R^b)-C(O)-$ フェニルからなる群から選択され、

R^3 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-S(O)_w-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリルからなる群から選択され

(ここで、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-S(O)_w-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ

$-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリルが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^h で任意で置換されていてもよい）、

R^4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリルからなる群から選択され

(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ

$-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリルが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^h で任意で置換されていてもよい）、

R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリルからなる群から選択され

(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ

$-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリルが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^h で任意で置換されていてもよい）、

R^6 は、水素及び重水素からなる群から選択され、

R^7 は、水素及び重水素からなる群から選択され、

R^g は、各存在について、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、オキソ、 R^aR^bN- 、 $R^aR^bN-C(O)-$ 、 $R^aR^bN-SO_w-$ 、 $R^aR^bN-C(O)-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキレン-、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{3-6} アルキニルオキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $O-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-O-$ 、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^a)$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-C(O)-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-SO_w-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $N(R^a)-SO_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $SO_w-N(R^a)-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $SO_w-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルコキシ- $C(O)-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル-、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル-、及び C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル-からなる群から独立的に選択され(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアル

10

20

30

40

50

キル、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{3-6} アルキニルオキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル $-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル $-O-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル $-C(O)-O-$ 、 C_{1-6} アルキル $-S(O)_w-$ 、 C_{1-6} アルキル $-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル $-N(R^a)-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル $-C(O)-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル $-N(R^a)-SO_w-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル $-N(R^a)-SO_w-$ 、 C_{1-6} アルキル $-SO_w-N(R^a)-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル $-SO_w-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルコキシ $-C(O)-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル $-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル $-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ $-C_{1-6}$ アルキルは、 R^P から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

10

R^h は、各存在について、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル $-S(O)_2-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル $-S(O)_2-$ 、 C_{1-6} アルキル $-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルコキシ $-C(O)-$ 、 $R^aR^bN-C(O)-$ 、及び $R^aR^bN-SO_2-$ からなる群から独立的に選択され(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル $-S(O)_2-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル $-S(O)_2-$ 、 C_{1-6} アルキル $-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルコキシ $-C(O)-$ 、 $R^aR^bN-C(O)-$ 、及び $R^aR^bN-SO_2-$ は、 R^P から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

20

R^P は、各存在について、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 R^aR^bN- 、 R^aR^bN -カルボニル、 $R^aR^bN-SO_2-$ 、及び R^aR^bN -カルボニル $-N(R^a)-$ からなる群から独立的に選択され、

R^a 及び R^b は、各存在について、水素及び C_{1-6} アルキルからなる群から独立的に選択される(ここで、 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン、シアノ、オキソ、及びヒドロキシルからなる群から各々独立的に選択される1個以上の置換基で任意で置換されていてもよい)か、
または R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒に、4~6員ヘテロシクリルを形成し(ここで、4~6員ヘテロシクリルは、ハロゲン、シアノ、オキソ、及びヒドロキシルからなる群から各々独立的に選択される1個以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

30

R^c は、各存在について、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキル、及びフェニルからなる群から独立的に選択され、かつ

w は、0、1、または2である]。

[本発明1003]

R^1 が、水素及びフッ素からなる群から選択される、本発明1001または1002の化合物。

[本発明1004]

R^2 が、 $-O-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^2 が、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい、本発明1001~1003のいずれかの化合物。

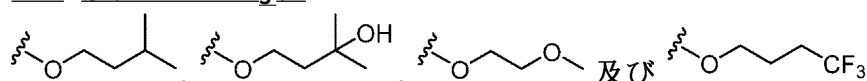
[本発明1005]

R^2 が、フッ素、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、及び R^aR^bN -からなる群から各存在について各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい、本発明1004の化合物。

40

[本発明1006]

R^2 が、 $-OCH_3$ 、



からなる群から選択される、本発明1004または1005の化合物。

[本発明1007]

50

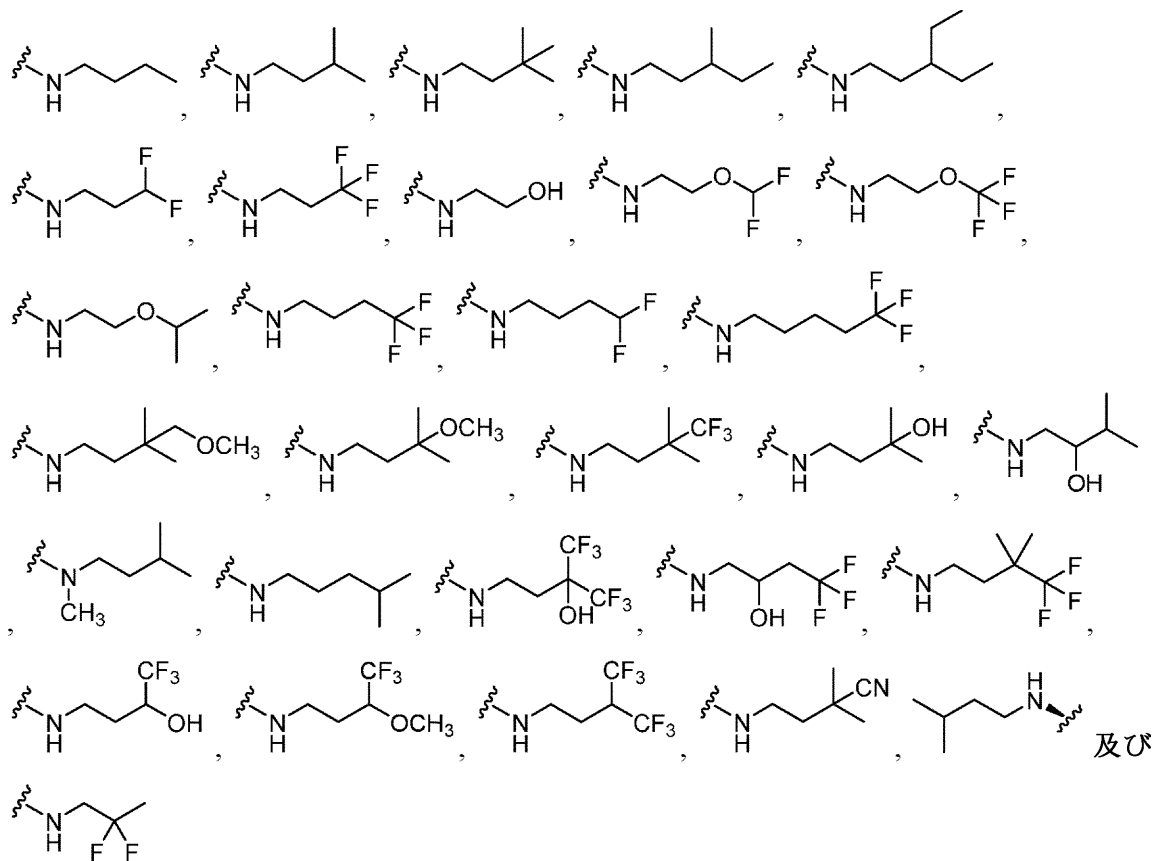
R^2 が、 $-N(R^a)-C_{1-8}$ アルキルであり、 R^2 が、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい、本発明1001~1003のいずれかの化合物。

[本発明1008]

R^2 が、フッ素、ヒドロキシル、シアノ、及び C_{1-6} アルコキシからなる群から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、 C_{1-6} アルコキシが、1、2、または3個のフッ素で任意で置換されていてもよい、本発明1007の化合物。

[本発明1009]

R^2 が、



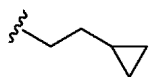
からなる群から選択される、本発明1007または1008の化合物。

[本発明1010]

R^2 が、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキルである、本発明1001~1003のいずれかの化合物。

[本発明1011]

R^2 が、



によって表される、本発明1010の化合物。

[本発明1012]

R^2 が、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキルであり、 R^2 が、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい、本発明1001~1003のいずれかの化合物。

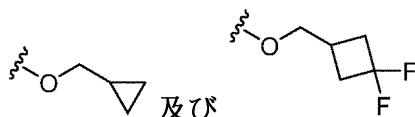
[本発明1013]

R^2 が、1、2、または3個のフッ素原子で任意で置換されていてもよい、本発明1012の

化合物。

[本発明1014]

R^2 が、



からなる群から選択される、本発明1012または1013の化合物。

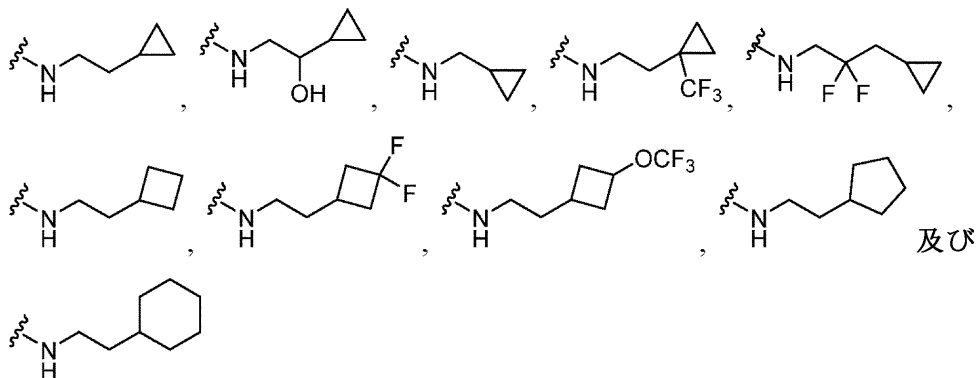
[本発明1015]

R^2 が、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキルであり、 R^2 が、 R^g から各々独立的选择される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい、本発明1001~1003のいずれかの化合物。

10

[本発明1016]

R^2 が、



20

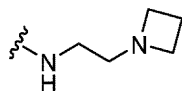
からなる群から選択される、本発明1015の化合物。

[本発明1017]

R^2 が、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリルである、本発明1001~1003のいずれかの化合物。

[本発明1018]

R^2 が、



30

によって表される、本発明1017の化合物。

[本発明1019]

R^2 が、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン-フェニルであり、 R^2 が、 R^g から各々独立的选择される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい、本発明1001~1003のいずれかの化合物。

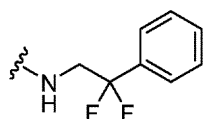
40

[本発明1020]

R^2 が、1、2、または3個のフッ素原子で任意で置換されていてもよい、本発明1019の化合物。

[本発明1021]

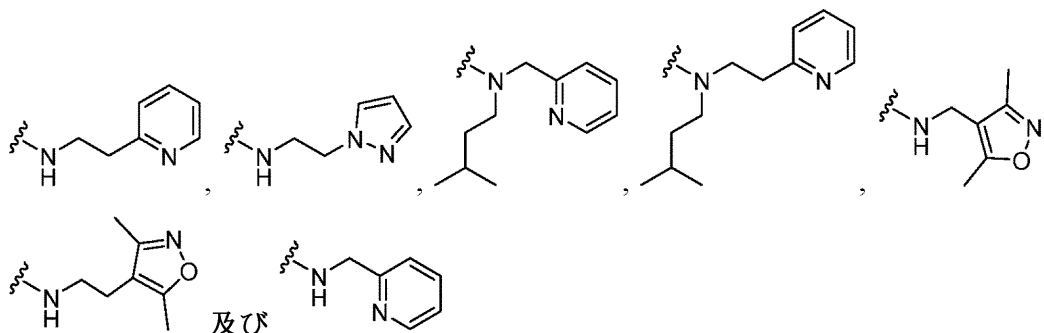
R^2 が、



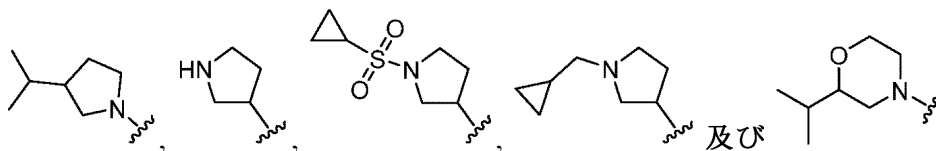
によって表される、本発明1019または1020の化合物。

50

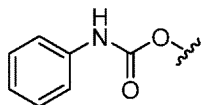
R²が、



R²が、



R²が、

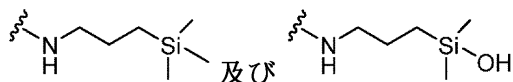


[本発明1030]

R^2 が、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン- $Si(R^c)_3$ である、本発明1001~1003のいずれかの化合物。

[本発明1031]

R^2 が、



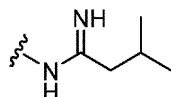
からなる群から選択される、本発明1030の化合物。

[本発明1032]

R^2 が、 $-N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-6}$ アルキルである、本発明1001~1003のいずれかの化合物。

[本発明1033]

R^2 が、



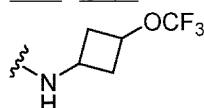
によって表される、本発明1032の化合物。

[本発明1034]

R^2 が、 $-N(R^a)-C_{3-6}$ シクロアルキルであり、 R^2 が、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい、本発明1001~1003のいずれかの化合物。

[本発明1035]

R^2 が、



によって表される、本発明1034の化合物。

[本発明1036]

R^2 が水素である、本発明1001~1003のいずれかの化合物。

[本発明1037]

R^2 が、水素及び $-NH_2$ からなる群から選択される、本発明1001~1036のいずれかの化合物。

[本発明1038]

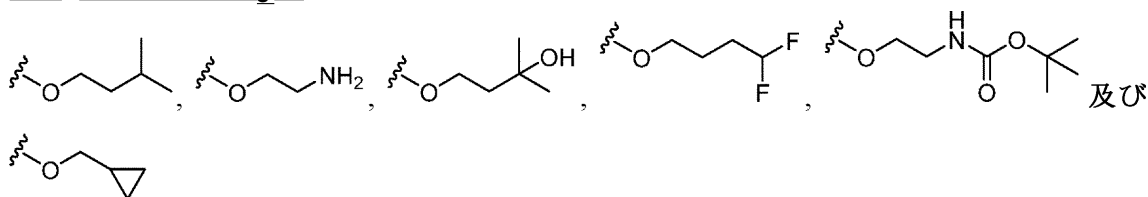
R^3 が水素である、本発明1001~1037のいずれかの化合物。

[本発明1039]

R^3 が、 $-O-C_{1-6}$ アルキル及び $-O-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択され、 R^3 が、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい、本発明1001~1037のいずれかの化合物。

[本発明1040]

R^3 が、 $-OCH_3$ 、



からなる群から選択される、本発明1039の化合物。

[本発明1041]

10

20

30

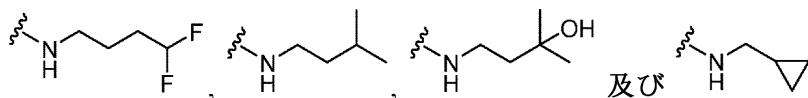
40

50

R^3 が、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル及び $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択され、 R^3 が、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい、本発明1001~1037のいずれかの化合物。

[本発明1042]

R^3 が、

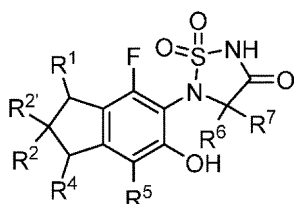


10

からなる群から選択される、本発明1041の化合物。

[本発明1043]

式 I (c) :



20

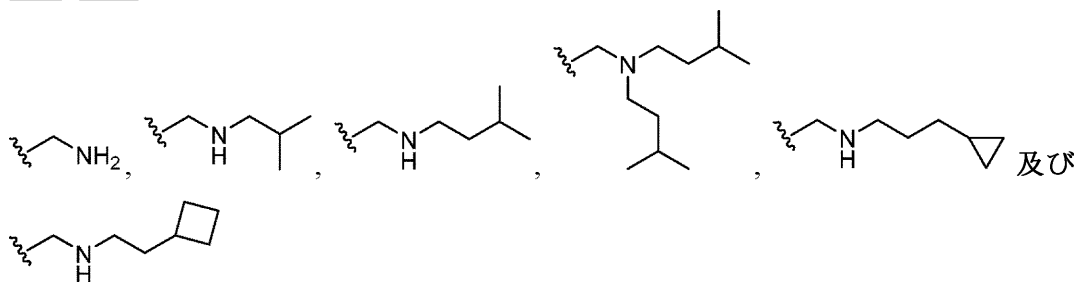
によって表される、本発明1001の化合物。

[本発明1044]

R^2 が、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $N(R^a)(R^b)$ 、及び $-C_{1-6}$ アルキレン- $N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択され、 R^2 が、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい、本発明1043の化合物。

[本発明1045]

R^2 が、

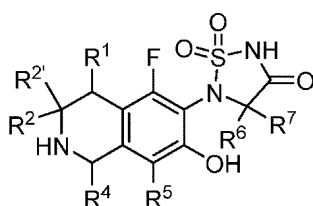


30

からなる群から選択される、本発明1044の化合物。

[本発明1046]

式 I (d) :



40

によって表される、本発明1001の化合物。

[本発明1047]

R^2 が C_{1-6} アルキルである、本発明1046の化合物。

50

[本発明1048]

R^4 が水素である、本発明1001～1047のいずれかの化合物。

[本発明1049]

R^5 が、水素及びフッ素からなる群から選択される、本発明1001～1048のいずれかの化合物。

[本発明1050]

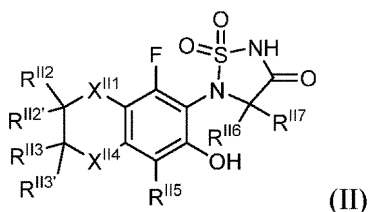
R^6 が水素である、本発明1001～1049のいずれかの化合物。

[本発明1051]

R^7 が水素である、本発明1001～1050のいずれかの化合物。

[本発明1052]

式 (II) によって表される化合物、またはその薬学的に許容される塩：



[式中、

X^{II1} は、O及びC(R^{II1})(R^{II1})からなる群から選択され、

X^{II4} は、O及びC(R^{II4})(R^{II4})からなる群から選択され

(ここで、 X^{II1} 及び X^{II4} のうちの少なくとも1つはOである)、

R^{II1} 及び R^{II1} は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{3-6} シクロアルキルからなる群から各々独立的に選択され

(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{3-6} シクロアルキルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^{IIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

R^{II2} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-フェニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-5～6員ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(R^{IIa})-4～6員ヘテロシクリル$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン-5～6員ヘテロアリール、及び $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン-フェニルからなる群から選択され

(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-フェニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-5～6員ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(R^{IIa})-4～6員ヘテロシクリル$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン-5～6員ヘテロアリール、及び $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン-フェニルからなる群から選択され

10

20

30

40

50

R^{IIg})- C_{1-6} アルキレン-フェニルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^{IIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、

5~6員ヘテロアリール、4~6員ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-5~6員ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、 $-N(R^{IIa})$ -4~6員ヘテロシクリル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、 $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、または $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン-5~6員ヘテロアリールが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^{IIh} で任意で置換されていてもよく、かつ

R^{II2} が $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(R^{IIa})$ -4~6員ヘテロシクリル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、 $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、 $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン-5~6員ヘテロアリール、または $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン-フェニルである場合、 X^{II1} は $C(R^{II1})(R^{II1})$ であり、 X^{II4} はOである)、

R^{II2} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、5~6員ヘテロアリール、4~6員ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-フェニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-5~6員ヘテロアリール、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリルからなる群から選択され

(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、5~6員ヘテロアリール、4~6員ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-フェニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-5~6員ヘテロアリール、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^{IIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ

5~6員ヘテロアリール、4~6員ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-5~6員ヘテロアリール、または $-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリルが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^{IIh} で任意で置換されていてもよい)、

R^{II3} 及び R^{II3} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{3-6} シクロアルキルからなる群から各々独立的に選択され

(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{3-6} シクロアルキルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^{IIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

R^{II4} 及び R^{II4} は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{3-6} シクロアルキルからなる群から各々独立的に選択され

(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{3-6} シクロアルキルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^{IIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

R^{II5} は、水素、重水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、及び C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択され

(ここで、 C_{1-6} アルキル及び C_{3-6} シクロアルキルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^{IIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

R^{II6} は、水素及び重水素からなる群から選択され、

R^{II7} は、水素及び重水素からなる群から選択され、

R^{IIg} は、各存在について、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、オキソ

、 $R^{IIa}R^{IIb}N-$ 、 $R^{IIa}R^{IIb}N-C(O)-$ 、 $R^{IIa}R^{IIb}N-SO_w-$ 、 $R^{IIa}R^{IIb}N-C(O)-N(R^{IIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキレン-、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{3-6} アルキニルオキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $O-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-O-$ 、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIa})-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^{IIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIa})-C(O)-N(R^{IIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIa})-SO_w-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $N(R^{IIa})-SO_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $SO_w-N(R^{IIa})-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $SO_w-N(R^{IIa})-$ 、 C_{1-6} アルコキシ- $C(O)-N(R^{IIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^{IIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキル-、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}$ アルキル-、及び C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル-からなる群から独立的に選択され（ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{3-6} アルキニルオキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $O-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-O-$ 、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIa})-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^{IIa})$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIa})-C(O)-N(R^{IIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIa})-SO_w-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $N(R^{IIa})-SO_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $SO_w-N(R^{IIa})-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $SO_w-N(R^{IIa})-$ 、 C_{1-6} アルコキシ- $C(O)-N(R^{IIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^{IIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}$ アルキル-、及び C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル-は、 R^{IIP} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい）、

R^{IIh} は、各存在について、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_2-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $S(O)_2-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-6} アルコキシ- $C(O)-$ 、 $R^{IIa}R^{IIb}N-C(O)-$ 、及び $R^{IIa}R^{IIb}N-SO_2-$ からなる群から独立的に選択され（ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_2-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $S(O)_2-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-6} アルコキシ- $C(O)-$ 、 $R^{IIa}R^{IIb}N-C(O)-$ 、及び $R^{IIa}R^{IIb}N-SO_2-$ は、 R^{IIP} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい）、

R^{IIP} は、各存在について、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 $R^{IIa}R^{IIb}N-$ 、 $R^{IIa}R^{IIb}N-$ カルボニル-、 $R^{IIa}R^{IIb}N-SO_2-$ 、及び $R^{IIa}R^{IIb}N-$ カルボニル- $N(R^{IIa})-$ からなる群から独立的に選択され、

R^{IIa} 及び R^{IIb} は、各存在について、水素及び C_{1-3} アルキルからなる群から独立的に選択される（ここで、 C_{1-3} アルキルは、ハロゲン、シアノ、オキソ、及びヒドロキシルからなる群から各々独立的に選択される1個以上の置換基で任意で置換されていてもよい）か、

または R^{IIa} 及び R^{IIb} は、それらが結合している窒素と一緒に、4～6員ヘテロシクリルを形成し（ここで、4～6員ヘテロシクリルは、ハロゲン、シアノ、オキソ、及びヒドロキシルからなる群から各々独立的に選択される1個以上の置換基で任意で置換されていてもよい）、かつ

w は、0、1、または2である]。

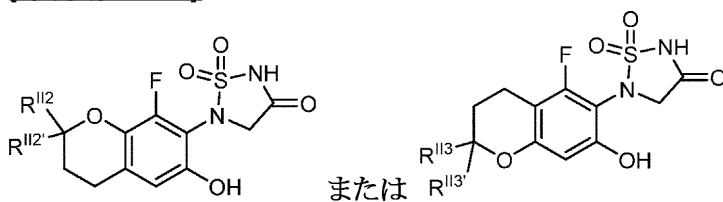
[本発明1053]

R^{II5} 、 R^{II6} 、及び R^{II7} が各々水素である、本発明1052の化合物。

[本発明1054]

R^{II1} 及び $R^{II1'}$ または R^{II4} 及び $R^{II4'}$ のいずれかが各々水素である、本発明1052または1053の化合物。

[本発明1055]



によって表される、本発明1052～1054のいずれかの化合物。

[本発明1056]

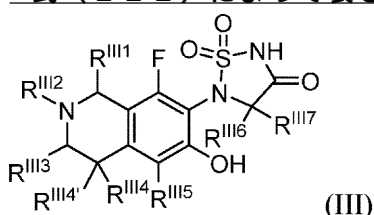
R^{II2} 及び $R^{II2'}$ が、水素及び $-CH_3$ からなる群から各々独立的に選択される、本発明1052～1055のいずれかの化合物。

[本発明1057]

R^{II3} 及び $R^{II3'}$ が、水素及び $-CH_3$ からなる群から各々独立的に選択される、本発明1052～1056のいずれかの化合物。

[本発明1058]

式(III)によって表される化合物、またはその薬学的に許容される塩：



[式中、

R^{III1} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、

R^{III2} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクリル、5～6員ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-フェニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4～7員ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-5～6員ヘテロアリール、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ アルキレン-フェニル、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ アルキレン-4～7員ヘテロシクリル、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ アルキレン-5～6員ヘテロアリール、 $-C=N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ アルキル、及び $-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され

(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクリル、5～6員ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-フェニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4～7員ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-5～6員ヘテロアリール、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ アルキレン-フェニル、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ アルキレン-4～7員ヘテロシクリル、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ アルキレン-5～6員ヘテロアリール、 $-C=N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ アルキル、及び $-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキルは、1個以

上の利用可能な炭素において、 R^{IIIIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ

4～7員ヘテロシクリル、5～6員ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4～7員ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-5～6員ヘテロアリール、 $-C(O)-N(R^{IIIIa})$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4～7員ヘテロシクリル、または $-C(O)-N(R^{IIIIa})-C_{1-6}$ アルキレン-5～6員ヘテロアリールが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^{IIIIh} で任意で置換されていてもよい)、

R^{IIII3} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、

R^{IIII4} は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、

R^{IIII4} は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、

R^{IIII5} は、水素、ハロゲン、及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、

R^{IIII6} は、水素及び重水素からなる群から選択され、

R^{IIII7} は、水素及び重水素からなる群から選択され、

R^{IIIIg} は、各存在について、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、オキソ、 $R^{IIIIa}R^{IIIIb}N-$ 、 $R^{IIIIa}R^{IIIIb}N-C(O)-$ 、 $R^{IIIIa}R^{IIIIb}N-SO_w-$ 、 $R^{IIIIa}R^{IIIIb}N-C(O)-N(R^{IIIIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキレン-、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{3-6} アルキニルオキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $O-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-O-$ 、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIIIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIIIa})-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^{IIIIa})$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIIIa})-C(O)-N(R^{IIIIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIIIa})-SO_w-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $N(R^{IIIIa})-SO_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $SO_w-N(R^{IIIIa})-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $SO_w-N(R^{IIIIa})-$ 、 C_{1-6} アルコキシ- $C(O)-N(R^{IIIIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^{IIIIa})-C_{1-6}$ アルキル-、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIIIa})-C(O)-C_{1-6}$ アルキル-、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル-、及び5～6員ヘテロアリールからなる群から独立的に選択され（ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{3-6} アルキニルオキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $O-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-O-$ 、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIIIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIIIa})-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^{IIIIa})$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIIIa})-C(O)-N(R^{IIIIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIIIa})-SO_w-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $N(R^{IIIIa})-SO_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $SO_w-N(R^{IIIIa})-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $SO_w-N(R^{IIIIa})-$ 、 C_{1-6} アルコキシ- $C(O)-N(R^{IIIIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^{IIIIa})-C_{1-6}$ アルキル-、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIIIa})-C(O)-C_{1-6}$ アルキル-、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル-、及び5～6員ヘテロアリールは、 R^{IIIIp} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

R^{IIIIh} は、各存在について、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_2-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $S(O)_2-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-6} アルコキシ- $C(O)-$ 、 $R^{IIIIa}R^{IIIIb}N-C(O)-$ 、 $R^{IIIIa}R^{IIIIb}N-SO_2-$ 、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-5～6員ヘテロアリールからなる群から独立的に選択され（ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_2-$ 、 C

10

20

30

40

50

3-6シクロアルキル-S(O)₂-, C₁-6アルキル-C(O)-, C₁-6アルコキシ-C(O)-, R^{IIIIa}R^{IIIIb}N-C(O)-, R^{IIIIa}R^{IIIIb}N-SO₂-, 及び-C₁-6アルキレン-5~6員ヘテロアリアルは、R^{IIIP}から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

R^{IIIP}は、各存在について、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、C₁-6アルコキシ、C₃-6シクロアルキル、R^{IIIIa}R^{IIIIb}N-, R^{IIIIa}R^{IIIIb}N-カルボニル-, R^{IIIIa}R^{IIIIb}N-SO₂-, 及びR^{IIIIa}R^{IIIIb}N-カルボニル-N(R^{IIIIa})-からなる群から独立的に選択され、

R^{IIIIa}及びR^{IIIIb}は、各存在について、水素及びC₁-3アルキルからなる群から独立的に選択される(ここで、C₁-3アルキルは、ハロゲン、シアノ、オキソ、及びヒドロキシルからなる群から各々独立的に選択される1個以上の置換基で任意で置換されていてもよい)か、

またはR^{IIIIa}及びR^{IIIIb}は、それらが結合している窒素と一緒に、4~6員ヘテロシクリルを形成し(ここで、4~6員ヘテロシクリルは、ハロゲン、シアノ、オキソ、及びヒドロキシルからなる群から各々独立的に選択される1個以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、かつ

wは、0、1、または2である]。

[本発明1059]

R^{IIII5}が、水素及びフッ素からなる群から選択される、本発明1058の化合物。

[本発明1060]

R^{IIII6}及びR^{IIII7}が各々水素である、本発明1058または1059の化合物。

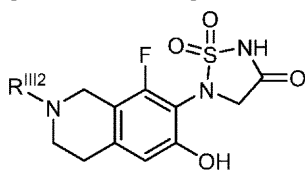
[本発明1061]

R^{IIII4}及びR^{IIII4'}が、水素及びフッ素からなる群から各々独立的に選択される、本発明1058~1060のいずれかの化合物。

[本発明1062]

R^{IIII1}、R^{IIII3}、R^{IIII4}、及びR^{IIII4'}が各々水素である、本発明1058~1061のいずれかの化合物。

[本発明1063]



によって表される、本発明1058~1062のいずれかの化合物。

[本発明1064]

R^{IIII2}が、水素、C₁-6アルキル、及び-C(O)-C₁-6アルキルからなる群から選択され、R^{IIII2}が、R^{IIIIg}から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい、本発明1058~1063のいずれかの化合物。

[本発明1065]

R^{IIII2}が、水素、

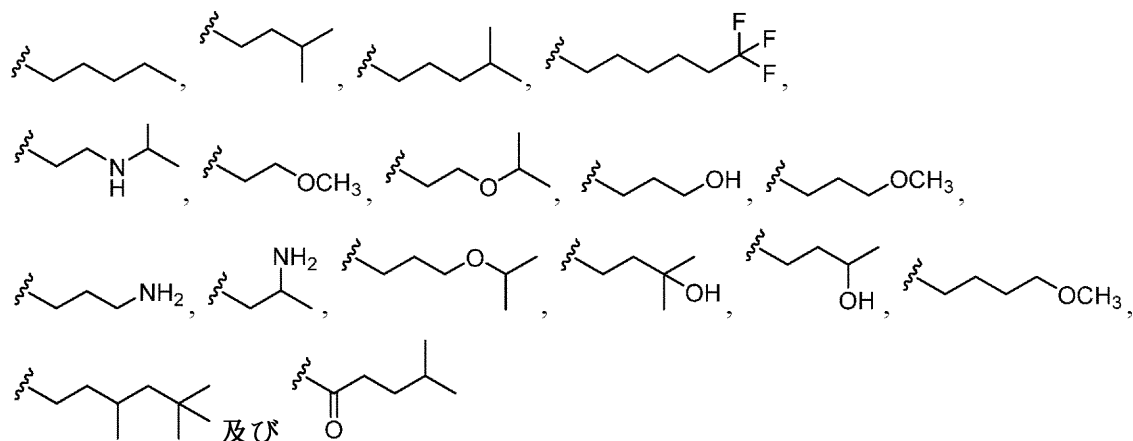
10

20

30

40

50



10

からなる群から選択される、本発明1058～1064のいずれかの化合物。

[本発明1066]

R^{IIII2} が、4～7員ヘテロシクリルであり、

4～7員ヘテロシクリルが、1個以上の利用可能な炭素において、 R^{IIIIg} から各々独立

的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ

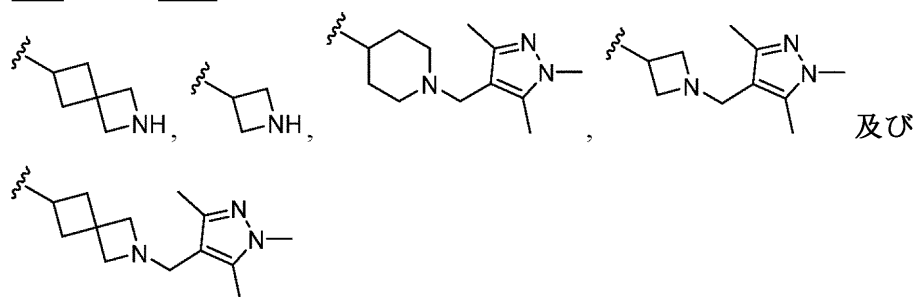
4～7員ヘテロシクリルが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子が R^{IIIIh} で任意で置換されていてもよい、

20

本発明1058～1063のいずれかの化合物。

[本発明1067]

R^{IIII2} が、



30

からなる群から選択される、本発明1066の化合物。

[本発明1068]

R^{IIII2} が、5～6員ヘテロアリールであり、

5～6員ヘテロアリールが、1個以上の利用可能な炭素において、 R^{IIIIg} から各々独立

的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ

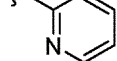
4～7員ヘテロシクリルが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子が R^{IIIIh} で任意で置換されていてもよい、

40

本発明1058～1063のいずれかの化合物。

[本発明1069]

R^{IIII2} が、



によって表される、本発明1068の化合物。

[本発明1070]

R^{IIII2} が、 $-C_{1-6}$ アルキレン-5～6員ヘテロアリールであり、

$-C_{1-6}$ アルキレン-5～6員ヘテロアリールが、1個以上の利用可能な炭素において、 R

50

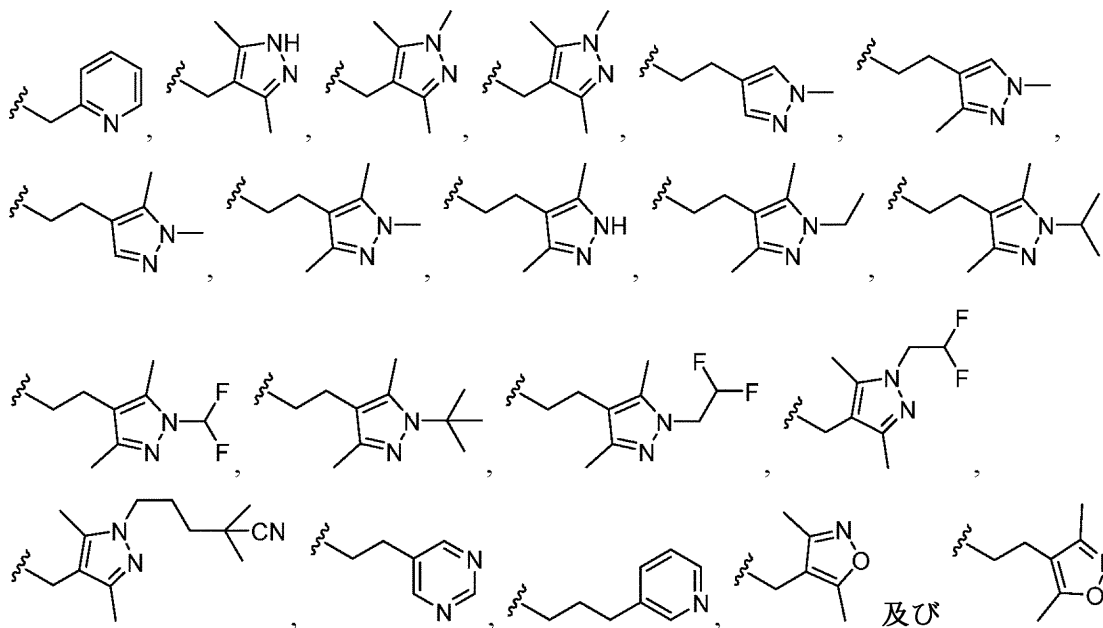
R^{IIIIg}から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ

4～7員ヘテロアリールが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子がR^{IIIIh}で任意で置換されていてもよい、

本発明1058～1063のいずれかの化合物。

[本発明1071]

R^{IIII2}が、



10

20

からなる群から選択される、本発明1070の化合物。

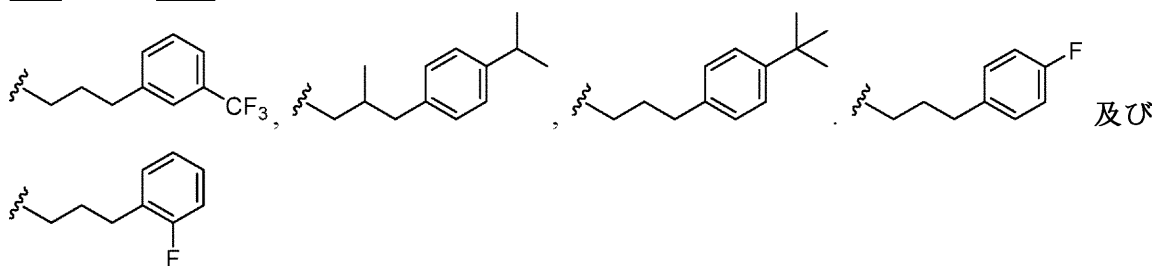
[本発明1072]

R^{IIII2}が、-C₁₋₆アルキレン-フェニルであり、R^{IIII2}が、R^{IIIIg}から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい、
本発明1058～1063のいずれかの化合物。

30

[本発明1073]

R^{IIII2}が、



40

からなる群から選択される、本発明1072の化合物。

[本発明1074]

R^{IIII2}が、-C₁₋₆アルキレン-4～7員ヘテロシクリルであり、

-C₁₋₆アルキレン-4～7員ヘテロシクリルが、1個以上の利用可能な炭素において、R^{IIIIg}から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ

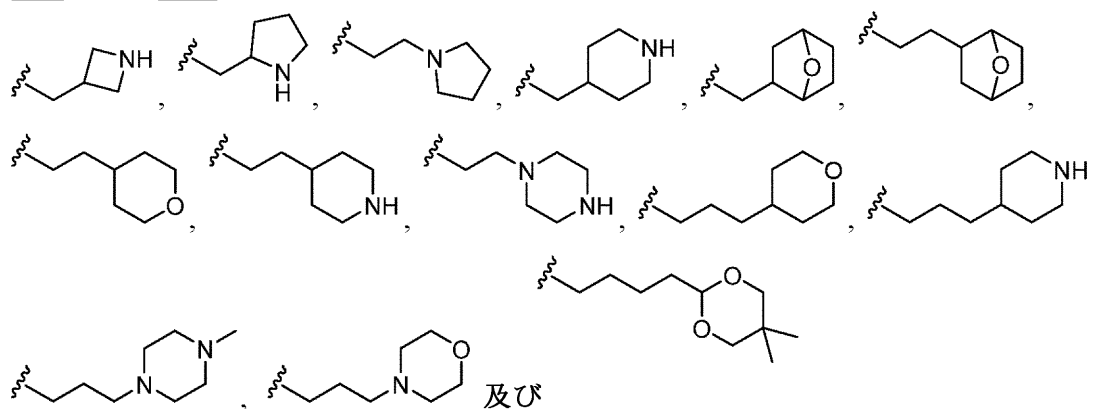
-C₁₋₆アルキレン-4～7員ヘテロシクリルが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子がR^{IIIIh}で任意で置換されていてもよい、

本発明1058～1063のいずれかの化合物。

[本発明1075]

50

R I I I 2が、



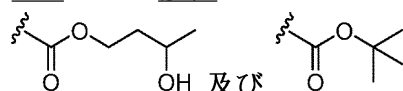
からなる群から選択される、本発明1074の化合物。

[本発明1076]

R^{IIII2}が、-C(O)-O-C₁₋₆アルキルであり、R^{IIII2}が、R^{IIIIg}から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい、本発明1058~1063のいずれかの化合物。

[本 発 明 1 0 7 7]

R III I 2が、



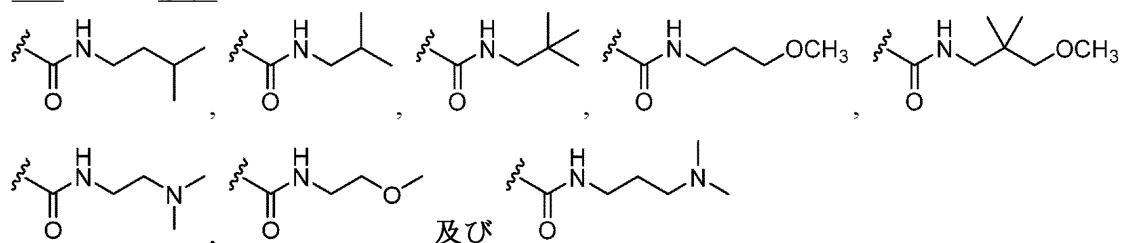
からなる群から選択される、本発明1076の化合物。

[本 発 明 1 0 7 8]

R^{III2}が、-C(O)-N(R^{IIIa})-C₁₋₆アルキルであり、R^{III2}が、R^{Ig}から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい、本発明1058~1063のいずれかの化合物。

[本 発 明 1 0 7 9]

R III 2が、



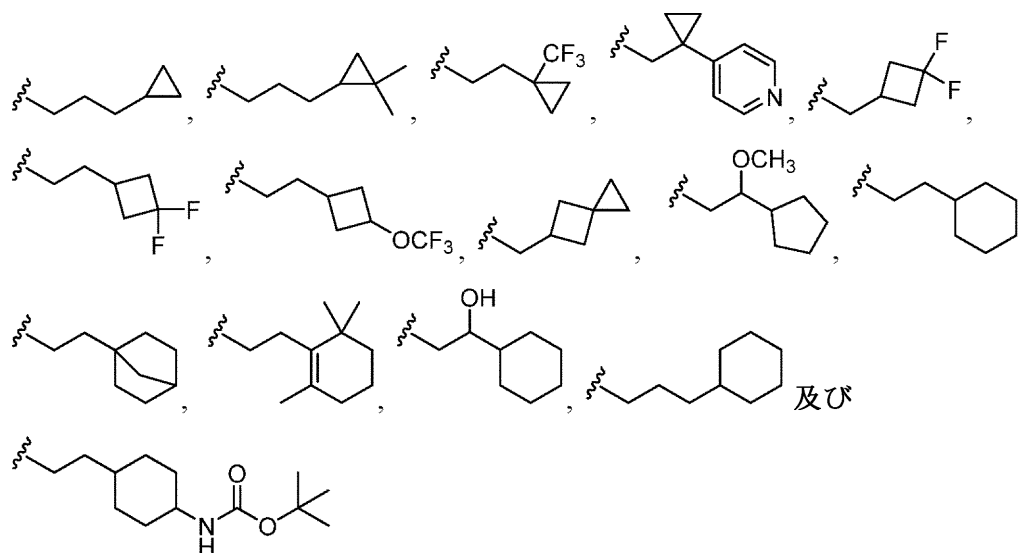
からなる群から選択される、本発明1078の化合物。

[本 発 明 1 0 8 0]

R^{II I I 2}が、-C₁₋₆アルキレン-C₃₋₈シクロアルキルであり、R^{II I I 2}が、R^{II I I I}
I⁸から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されて
いてもよい、本発明1058~1063のいずれかの化合物。

[本發明1081]

R III 2が、



10

からなる群から選択される、本発明1080の化合物。

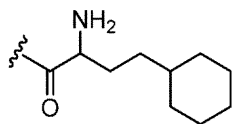
[本発明1082]

R^{III2} が、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-8} シクロアルキルであり、 R^{III2} が、 R^{IIIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい、本発明1058~1063のいずれかの化合物。

20

[本発明1083]

R^{III2} が、



によって表される、本発明1082の化合物。

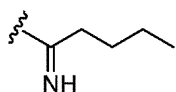
[本発明1084]

R^{III2} が、 $-C=N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ アルキルである、本発明1058~1063のいずれかの化合物。

30

[本発明1085]

R^{III2} が、



によって表される、本発明1084の化合物。

[本発明1086]

R^{III2} が、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ アルキレン-フェニル、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ アルキレン-4~7員ヘテロシクリル、及び $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ アルキレン-5~6員ヘテロアリールからなる群から選択され、
 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ アルキレン-フェニル、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ アルキレン-4~7員ヘテロシクリル、または $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ アルキレン-5~6員ヘテロアリールが、1個以上の利用可能な炭素において、 R^{IIIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ

40

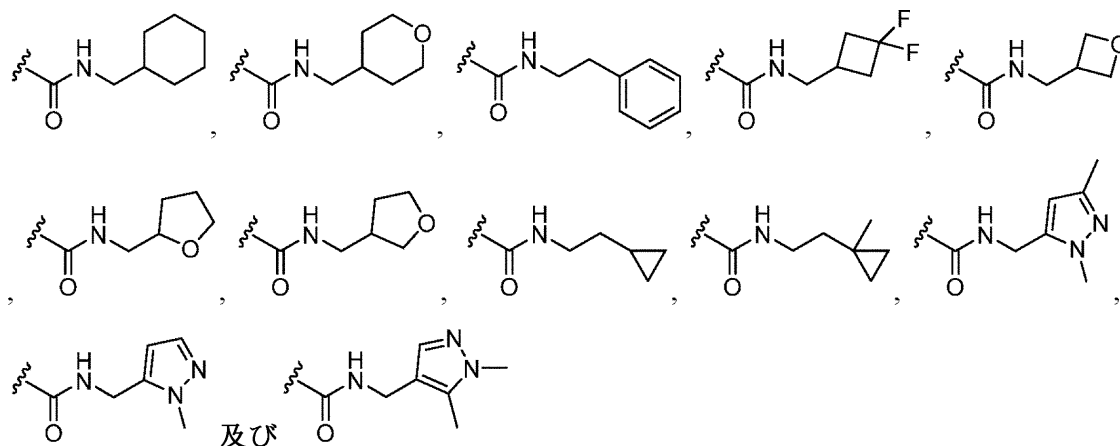
$-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ アルキレン-4~7員ヘテロシクリルまたは $-C(O)-$

50

O) - N (R^{II Ia}) - C₁₋₆アルキレン-5~6員ヘテロアリールが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子がR^{II h}で任意で置換されていてもよい、
本発明1058~1063のいずれかの化合物。

[本発明1087]

R^{II I2}が、



10

からなる群から選択される、本発明1086の化合物。

[本発明1088]

5- [1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- (3-メチルブトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {7- [(2-シクロプロピルエチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(3-メチルブチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {7- [(シクロプロピルメチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [(7R) -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [7- (2-シクロプロピルエチル) -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- (2-メトキシエトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [7- (シクロプロピルメトキシ) -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [(7S) -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- (5-フルオロ-7-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-6-イ

20

30

40

50

ル) $-1\lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5- (5-フルオロ-7-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-6-イル) $-1\lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5- (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル) $-1\lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5- (1, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-7-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) $-1\lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5- (7- { [2- (アゼチジン-1-イル) エチル] アミノ } -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) $-1\lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5- { 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(3, 3, 3-トリフルオロプロピル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル } $-1\lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5- { (7S) -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(3-メチルブチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル } $-1\lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5- { (7R) -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(3-メチルブチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル } $-1\lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5- { 7- [(3, 3-ジフルオロシクロブチル) メトキシ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル } $-1\lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5- { 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(4, 4, 4-トリフルオロプロピル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル } $-1\lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5- { 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(4-メトキシ-3, 3-ジメチルブチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル } $-1\lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5- { 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(3-メトキシ-3-メチルブチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル } $-1\lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5- { 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチルブチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル } $-1\lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5- [1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- ({ 2- [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] エチル } アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] $-1\lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5- { 7- [(2, 2-ジフルオロ-2-フェニルエチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル } $-1\lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5- { 7- [(3-シクロプロピル-2, 2-ジフルオロプロピル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル } $-1\lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5- { 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル } $-1\lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5- { 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [メチル (3-メチルブチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル } $-1\lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5- { 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(4-メチルペンチル) アミノ] -5, 6, 7,

10

20

30

40

50

、8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- { [4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) ブチル] アミノ} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- { [4, 4, 4-トリフルオロ-3- (トリフルオロメチル) ブチル] アミノ} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {7- [(2, 2-ジフルオロプロピル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- { (7R) -7- [(2-シクロプロピルエチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- { (7S) -7- [(2-シクロプロピルエチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- { [2- (ピリジン-2-イル) エチル] アミノ} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- { (7RS) -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(3RS) -ピロリジン-3-イル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- { (7RS) -7- [(3RS) -1- (シクロプロパンスルホニル) ピロリジン-3-イル] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- { (7RS) -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(3SR) -ピロリジン-3-イル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- { (7RS) -7- [(3SR) -1- (シクロプロパンスルホニル) ピロリジン-3-イル] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {7- [1- (シクロプロピルメチル) ピロリジン-3-イル] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- { [2- (1H-ピラゾール-1-イル) エチル] アミノ} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- (4, 4, 4-トリフルオロブトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- (4-メチルペンタノイル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- (4-メチルペンチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- { (7R) -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(4, 4, 4-トリフルオロブチル

10

20

30

40

50

）アミノ〕－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル} －1λ⁶, 2, 5－チアジ
アゾリジン－1, 1, 3－トリオン、

5－{ (7S) －1－フルオロ－3－ヒドロキシ－7－〔 (4, 4, 4－トリフルオロブチル
）アミノ〕－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル} －1λ⁶, 2, 5－チアジ
アゾリジン－1, 1, 3－トリオン、

5－〔 (7R) －1－フルオロ－3－ヒドロキシ－7－({2－〔1－(トリフルオロメチル
）シクロプロピル〕エチル} アミノ) －5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル
〕 －1λ⁶, 2, 5－チアジアゾリジン－1, 1, 3－トリオン、

8－フルオロ－6－ヒドロキシ－7－(1, 1, 4－トリオキソ－1λ⁶, 2, 5－チアジアゾ
リジン－2－イル) －1, 2, 3, 4－テトラヒドロナフタレン－2－イルフェニルカルバメ
ート、

4－{ [8－フルオロ－6－ヒドロキシ－7－(1, 1, 4－トリオキソ－1λ⁶, 2, 5－チ
アジアゾリジン－2－イル) －1, 2, 3, 4－テトラヒドロナフタレン－2－イル] アミノ
} －2, 2－ジメチルブタンニトリル、

5－{1－フルオロ－3－ヒドロキシ－7－〔 (4, 4, 4－トリフルオロ－3－ヒドロキシ
ブチル) アミノ〕－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル} －1λ⁶, 2, 5－
チアジアゾリジン－1, 1, 3－トリオン、

5－{1－フルオロ－3－ヒドロキシ－7－〔 (4, 4, 4－トリフルオロ－3－メトキシブ
チル) アミノ〕－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル} －1λ⁶, 2, 5－チ
アジアゾリジン－1, 1, 3－トリオン、

5－[8－フルオロ－6－ヒドロキシ－2－(5, 5, 5－トリフルオロペンチル) －1, 2
, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－7－イル] －1λ⁶, 2, 5－チアジアゾリジン－1,
1, 3－トリオン、

5－(1－フルオロ－3－ヒドロキシ－7－{ (3－メチルブチル) [(ピリジン－2－イ
ル) メチル] アミノ} －5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル) －1λ⁶, 2,
5－チアジアゾリジン－1, 1, 3－トリオン、

5－(1－フルオロ－3－ヒドロキシ－7－{ [(ピリジン－2－イル) メチル] アミノ}
－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル) －1λ⁶, 2, 5－チアジアゾリジン
－1, 1, 3－トリオン、

5－{1－フルオロ－3－ヒドロキシ－7－〔 (4, 4, 4－トリフルオロ－2－ヒドロキシ
ブチル) アミノ〕－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル} －1λ⁶, 2, 5－
チアジアゾリジン－1, 1, 3－トリオン、

5－(7－{ [2－(ジフルオロメトキシ) エチル] アミノ} －1－フルオロ－3－ヒドロ
キシ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル) －1λ⁶, 2, 5－チアジアゾリ
ジン－1, 1, 3－トリオン、

5－(8－フルオロ－6－ヒドロキシ－2－ペンタンイミドイル－1, 2, 3, 4－テトラヒ
ドロイソキノリン－7－イル) －1λ⁶, 2, 5－チアジアゾリジン－1, 1, 3－トリオン、

5－[2－(3－シクロプロピルプロピル) －8－フルオロ－6－ヒドロキシ－1, 2, 3,
4－テトラヒドロイソキノリン－7－イル] －1λ⁶, 2, 5－チアジアゾリジン－1, 1, 3
－トリオン、

5－[2－(2－アザスピロ [3. 3] ヘプタン－6－イル) －8－フルオロ－6－ヒドロキ
シ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－7－イル] －1λ⁶, 2, 5－チアジアゾリ
ジン－1, 1, 3－トリオン、

5－[8－フルオロ－6－ヒドロキシ－2－(6, 6, 6－トリフルオロヘキシル) －1, 2
, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－7－イル] －1λ⁶, 2, 5－チアジアゾリジン－1,
1, 3－トリオン、

5－{2－〔 (3, 3－ジフルオロシクロブチル) メチル〕 －8－フルオロ－6－ヒドロキ
シ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－7－イル} －1λ⁶, 2, 5－チアジアゾリ
ジン－1, 1, 3－トリオン、

5－[2－(アゼチジン－3－イル) －8－フルオロ－6－ヒドロキシ－1, 2, 3, 4－テ

10

20

30

40

50

トラヒドロイソキノリン-7-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- {2- [(プロパン-2-イル) アミノ] エチル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {2- [(アゼチジン-3-イル) メチル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {2- [(アゼチジン-3-イル) メチル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- { (3-メチルブチル) [2- (ピリジン-2-イル) エチル] アミノ} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [(スピロ [2. 3] ヘキサン-5-イル) メチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- { [2- (トリフルオロメトキシ) エチル] アミノ} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

3-ヒドロキシブチル8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキシレート、

5- {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [3- (プロパン-2-イル) ピロリジン-1-イル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {7- [(2-シクロヘキシルエチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {7- [(3, 3-ジメチルブチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [7- (ブチルアミノ) -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- { (7S) -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチルブチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- { (7R) -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチルブチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {7- [(2-シクロペンチルエチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [2- (2-シクロヘキシルエチル) -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] -5, 6,

10

20

30

40

50

7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [2- (プロパン-2-イル) モルホリン-4-イル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(2R)-2- (プロパン-2-イル) モルホリン-4-イル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [(ピロリジン-2-イル) メチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [(ピリジン-2-イル) メチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {7- [(2-シクロブチルエチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- ({2- [(プロパン-2-イル) オキシ] エチル} アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(2-ヒドロキシ-3-メチルブチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {7- [(2-シクロプロピル-2-ヒドロキシエチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- { [3- (トリメチルシリル) プロピル] アミノ} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- ({3- [ヒドロキシ (ジメチル) シリル] プロピル} アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- (ピリジン-2-イル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {2- [2- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) エチル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [2- (ピロリジン-1-イル) エチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {2- [2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

N- [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -3-メチルブタンイミドアミド、

5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [3- (オキサン-4-イル) プロピル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

10

20

30

40

50

5- [1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- (3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [(7R) -7-アミノ-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- { (7R) -7- [(4, 4-ジフルオロブチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- { (7R) -7- [(2-シクロペンチルエチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- { (7R) -7- [(2-シクロブチルエチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [(7R) -7- { [2- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) エチル] アミノ} -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- { (7R) -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(3-メチルペンチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- { (7R) -7- [(3-エチルペンチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N- (3-メチルブチル) -7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキサミド、

8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N- (2-メチルプロピル) -7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキサミド、

5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [3- (ピリジン-3-イル) プロピル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {2- [(3, 5-ジメチル-1, 2-オキサゾール-4-イル) メチル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [2- (1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [2- (ピリミジン-5-イル) エチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {2- [2- (3, 5-ジメチル-1, 2-オキサゾール-4-イル) エチル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {2- [(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

10

20

30

40

50

5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [2- (オキサン-4-イル) エチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [2- (2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル) -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- (2-メトキシエチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- (3-メトキシプロピル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [2- (3-アミノプロピル) -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [3- (ピペリジン-4-イル) プロピル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- (3-メチルブチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

tert-ブチル8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキシレート、

5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [(7-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) メチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {7- [(3, 3-ジフルオロプロピル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- {1- [(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] アゼチジン-3-イル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [2- (7-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) エチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- (2- {2- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル] エチル} -4, 4, 8-トリフルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- (4- { [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル] メチル} -3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) -2, 2-ジメチルペンタンニトリル、

5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [(ピペリジン-4-イル) メチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [3- (モルホリン-4-イル) プロピル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

10

20

30

40

50

- 5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [2- (ピペリジン-4-イル) エチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
- 5- (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- {2- [(1s, 3r) -3- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] エチル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
- 5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [3- (4-メチルピペラジン-1-イル) プロピル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
- 5- (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- {2- [(プロパン-2-イル) オキシ] エチル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
- 5- [1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- ({2- [(1s, 3r) -3- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] エチル} アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
- 5- (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- { [(1s, 3s) -3- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] アミノ} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
- 5- (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- {1- [(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] ピペリジン-4-イル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
- 5- (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- {2- [(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
- 5- (2- {2- [1- (ジフルオロメチル) -3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル] エチル} -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
- 5- {2- [2- (ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-イル) エチル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
- 5- [7-アミノ-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- (プロパ-2-エン-1-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
- N' - [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-プロピル-7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] ベンゾヒドラジド、
- 5- [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- (3-ヒドロキシブチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
- 5- (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- {2- [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] エチル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
- 5- [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- (3-ヒドロキシプロピル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
- 5- {2- [(2S) -2-アミノプロピル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
- 5- {2- [(2R) -2-アミノプロピル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3

10

20

30

40

50

、4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [2- (ピペラジン-1-イル) エチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- { [rac- (1R, 2R) -2- (ピリジン-4-イル) シクロプロピル] メチル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [2- (2-シクロペンチル-2-メトキシエチル) -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {2- [(2R) -2-アミノ-4-シクロヘキシルブタノイル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- {3- [(プロパン-2-イル) オキシ] プロピル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- (2- {2- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル] エチル} -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [7-アミノ-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- (4-メチルペンチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- (7-アミノ-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-プロピル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {2- [2- (1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {2- [2- (1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

N- (シクロプロピルメチル) -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキサミド、

5- { (7S) -7- [(3, 3-ジフルオロプロピル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- { (7R) -7- [(3, 3-ジフルオロプロピル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N- [(オキサン-4-イル) メチル] -7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキサミド、

N- [(3, 3-ジフルオロシクロブチル) メチル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキサミド、

8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N- [(オキソラン-2-イル) メチル] -7- (1, 1

10

20

30

40

50

、4-トリオキソ-1λ⁶、2、5-チアジアゾリジン-2-イル)-3、4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド、

N-(2-シクロプロピルエチル)-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶、2、5-チアジアゾリジン-2-イル)-3、4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド、

N-[(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶、2、5-チアジアゾリジン-2-イル)-3、4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド、

5-{2-[2-(1-tert-ブチル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶、2、5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン、

5-[2-(アミノメチル)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]-1λ⁶、2、5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン、

5-(4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{[(3-メチルブチル)アミノ]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1λ⁶、2、5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン、

5-(2-{[(ビス(3-メチルブチル)アミノ)メチル]-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}-1λ⁶、2、5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン、

8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-[(オキソラン-3-イル)メチル]-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶、2、5-チアジアゾリジン-2-イル)-3、4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド、

N-[(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶、2、5-チアジアゾリジン-2-イル)-3、4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド、

8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル]-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶、2、5-チアジアゾリジン-2-イル)-3、4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド、

5-(2-{2-[3,5-ジメチル-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1λ⁶、2、5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン、

5-(2-{[(3-シクロプロピルプロピル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1λ⁶、2、5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン、

5-(4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{[(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1λ⁶、2、5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン、

5-{2-[2-(1-エチル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶、2、5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン、

N-(2,2-ジメチルプロピル)-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶、2、5-チアジアゾリジン-2-イル)-3、4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド、

8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-(3-メトキシプロピル)-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶、2、5-チアジアゾリジン-2-イル)-3、4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド、

8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶、2、5-チアジアゾリジン-2-イル)-3、4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド、

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1,1,4

10

20

30

40

50

ートリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキサミド、

8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-[2-(1-メチルシクロプロピル)エチル]-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキサミド、

8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-(2-メトキシエチル)-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキサミド、

8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-[(オキセタン-3-イル)メチル]-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキサミド、

8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-(2-フェニルエチル)-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキサミド、

N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキサミド、

5-[2-(3-シクロヘキシルプロピル)-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-(7-{[(3, 5-ジメチル-1, 2-オキサゾール-4-イル)メチル]アミノ}-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{2-[3-(2, 2-ジメチルシクロプロピル)プロピル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-[(3S)-5-フルオロ-7-ヒドロキシ-3-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-(7-{[2-(3, 5-ジメチル-1, 2-オキサゾール-4-イル)エチル]アミノ}-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-[(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{[(3-メチルブチル)アミノ]メチル}-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-[(2S)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{[(3-メチルブチル)アミノ]メチル}-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(4-メトキシブチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{2-メチル-3-[4-(プロパン-2-イル)フェニル]プロピル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{2-[4-(5, 5-ジメチル-1, 3-ジオキサン-2-イル)ブチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(2, 6, 6-トリメチルシクロヘキサ-

10

20

30

40

50

- 1-エン-1-イル) エチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
- 5- (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-ペンチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
- 5- {8-フルオロ-2- [3- (4-フルオロフェニル) プロピル] -6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
- tert-ブチル [(1r, 4r) -4- {2- [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル] エチル} シクロヘキシル] カルバメート、
- 5- {2- [3- (4-tert-ブチルフェニル) プロピル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
- 5- [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- (3, 5, 5-トリメチルヘキシル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
- 5- {8-フルオロ-2- [3- (2-フルオロフェニル) プロピル] -6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
- 3-ヒドロキシブチル4, 4, 8-トリフルオロ-6-ヒドロキシ-7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキシレート、
- 5- (2- { [(2-シクロブチルエチル) アミノ] メチル} -4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
- 5- {2- [2- (3, 5-ジメチル-1, 2-オキサゾール-4-イル) エチル] -4, 4, 8-トリフルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
- 5- [(7R) -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- { [(3R) -3-ヒドロキシブチル] アミノ} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
- 5- { (7R) -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(4-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
- 5- [1-フルオロ-3-ヒドロキシ-6- (3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
- 5- [6- (シクロプロピルメトキシ) -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
- 5- {6- [(4, 4-ジフルオロブチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
- 5- [6- (4, 4-ジフルオロブトキシ) -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
- 5- {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-6- [(3-メチルブチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
- 5- [1-フルオロ-3-ヒドロキシ-6- (3-メチルブトキシ) -5, 6, 7, 8-テト

10

20

30

40

50

ラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5- {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-6- [(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 tert-ブチル (2- { [5-フルオロ-7-ヒドロキシ-6- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] オキシ} エチル) カルバメート、
 5- (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5- {6- [(シクロプロピルメチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5- [6- (2-アミノエトキシ) -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5- {2- [2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチル] -4, 4, 8-トリフルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 N- (シクロヘキシルメチル) -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキサミド、
 N- [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] アセトアミド、
 5- [1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- (4-メチルペンチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5- (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- { [(2S) -5-オキソピロリジン-2-イル] メチル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5- [(3S) -5-フルオロ-7-ヒドロキシ-3- (4-メチルペンチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される化合物。
 [本発明1089]
 本発明1001~1088のいずれかの化合物と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的に許容される組成物。
 [本発明1090]
 経口投与用に製剤されている、本発明1089の組成物。
 [本発明1091]
 それを必要とする患者においてがんを処置する方法であって、有効量の本発明1001~1088のいずれかの化合物を追加の治療剤と組み合わせて前記患者に投与することを含む、前記方法。
 [本発明1092]
 それを必要とする患者においてがんを処置する方法であって、有効量の本発明1089または1090の薬学的に許容される組成物を追加の治療剤と組み合わせて前記患者に投与することを含む、前記方法。
 [本発明1093]

10

20

30

40

50

前記追加の治療剤が免疫療法剤である、本発明1091または1092の方法。

[本発明1094]

前記免疫療法剤が、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、及び抗CTLA-4抗体からなる群から選択される、本発明1093の方法。

[本発明1095]

それを必要とする患者においてがんを処置する方法であって、有効量の本発明1001～1088のいずれかの化合物を前記患者に投与することを含む、前記方法。

[本発明1096]

それを必要とする患者においてがんを処置する方法であって、有効量の本発明1089または1090の薬学的に許容される組成物を前記患者に投与することを含む、前記方法。

[本発明1097]

それを必要とする患者において2型糖尿病を処置する方法であって、有効量の、本発明1001～1088のいずれかの化合物または本発明1089もしくは1090の組成物を、前記患者に投与することを含む、前記方法。

[本発明1098]

それを必要とする患者において肥満症を処置及び／または制御する方法であって、有効量の、本発明1001～1088のいずれかの化合物または本発明1089もしくは1090の組成物を、前記患者に投与することを含む、前記方法。

[本発明1099]

それを必要とする過体重または肥満の患者においてさらなる体重増加を阻害する方法であって、有効量の、本発明1001～1088のいずれかの化合物または本発明1089もしくは1090の組成物を、前記患者に投与することを含む、前記方法。

[本発明1100]

それを必要とする患者において代謝疾患を処置する方法であって、有効量の、本発明1001～1088のいずれかの化合物または本発明1089もしくは1090の組成物を、前記患者に投与することを含む、前記方法。

【発明を実施するための形態】

【0028】

詳細な説明

本開示は、少なくとも部分的に、タンパク質チロシンホスファターゼ、例えば、タンパク質チロシンホスファターゼ非受容体2型（PTPN2）及び／またはタンパク質チロシンホスファターゼ非受容体1型（PTPN1）、別名タンパク質チロシンホスファターゼ-1B（PTP1B）を阻害するための化合物、組成物、及び方法に関する。

【0029】

定義

化学的定義

特定の官能基及び化学用語の定義を、以下に詳細に記載する。化学元素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. の見返しに従って識別され、特定の官能基は、一般的に同書に記載されるとおり定義される。さらに、有機化学の一般原則、ならびに特定の官能部分及び反応性は、Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999、Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001、Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989、及びCaruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載されている。

【0030】

本明細書で使用される略語は、化学分野及び生物学分野における従来の意味を有する。本明細書に示される化学構造及び化学式は、化学分野において知られる化学原子価の標準規則に従って構築される。

【0031】

本明細書に記載される化合物は、1つ以上の不斉中心を含み得、したがって様々な異性体形態、例えば、エナンチオマー及び／またはジアステレオマーで存在することができる。例えば、本明細書に記載される化合物は、個々のエナンチオマー、ジアステレオマーもしくは幾何異性体の形態にあり得るか、またはラセミ混合物及び1つ以上の立体異性体に富む混合物を含む立体異性体の混合物の形態にあり得る。異性体は、キラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）ならびにキラル塩の形成及び結晶化を含む、当業者に知られる方法によって混合物から単離され得るか、または好ましい異性体は、不斉合成によって調製され得る。例えば、Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981)、Wilén et al., Tetrahedron 33:2725 (1977)、Elieľ, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962)、及びWilén, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Elieľ, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)を参照されたい。本開示は、さらに、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体として、かつ代替的に、様々な異性体の混合物として、本明細書に記載される化合物を包含する。

【0032】

本明細書で使用される場合、純粋なエナンチオマー化合物は、化合物の他のエナンチオマーまたは立体異性体を実質的に含まない（すなわち、エナンチオマー過剰にある）。言い換えれば、化合物の「S」形態は、化合物の「R」形態を実質的に含まず、したがって、「R」形態のエナンチオマー過剰にある。「エナンチオマー的に純粋な」または「純粋なエナンチオマー」という用語は、化合物が、75重量%超、80重量%超、85重量%超、90重量%超、91重量%超、92重量%超、93重量%超、94重量%超、95重量%超、96重量%超、97重量%超、98重量%超、99重量%超、99.5重量%超、または99.9重量%超のエナンチオマーを含むことを意味する。ある特定の実施形態では、重量は、化合物のすべてのエナンチオマーまたは立体異性体の総重量に基づく。

【0033】

本明細書において提供される組成物では、エナンチオマー的に純粋な化合物は、他の活性または不活性成分と共に存在し得る。例えば、エナンチオマー的に純粋なR化合物を含む医薬組成物は、例えば、約90%の賦形剤及び約10%のエナンチオマー的に純粋なR化合物を含み得る。ある特定の実施形態では、かかる組成物中のエナンチオマー的に純粋なR化合物は、例えば、化合物の総重量で、少なくとも約95重量%のR化合物及び多くて約5重量%のS化合物を含み得る。例えば、エナンチオマー的に純粋なS化合物を含む医薬組成物は、例えば、約90%の賦形剤及び約10%のエナンチオマー的に純粋なS化合物を含み得る。ある特定の実施形態では、かかる組成物中のエナンチオマー的に純粋なS化合物は、例えば、化合物の総重量で、少なくとも約95重量%のS化合物及び多くて約5重量%のR化合物を含み得る。ある特定の実施形態では、活性成分は、賦形剤または担体をほとんどまたは全く用いずに製剤され得る。

【0034】

本明細書で使用される「同位体濃縮バリエント」とは、1つ以上の同位体置換を有する本開示の化合物で、1個以上の原子が、通常天然に見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子で置き換えられているものを指す。本開示の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、及び塩素の同位体、例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{19}F 、及び ^{37}Cl 。

^{7}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、及び ^{36}Cl が挙げられる。例えば、水素 (H) は、 ^1H 、 ^2H (D または重水素)、及び ^3H (T またはトリチウム) を含む任意の同位体形態にあってもよく、炭素 (C) は、 ^{12}C 、 ^{13}C 、及び ^{14}C を含む任意の同位体形態にあってもよく、酸素 (O) は、 ^{16}O 及び ^{18}O を含む任意の同位体形態にあってもよいなどということである。例えば、本明細書において開示される同位体濃縮バリエーションは、1個以上の水素原子が重水素に置き換えられていてもよい。

【0035】

「1つの (a)」及び「1つの (a_n)」という冠詞は、冠詞の文法上の目的語の1つまたは複数 (すなわち少なくとも1つ) を指すために本明細書で使用され得る。例として、「類似体 (a_n analogue)」は、1つの類似体または複数の類似体を意味する。

10

【0036】

値の範囲が記載されている場合、範囲内の各値及び部分的範囲を包含することが意図される。例えば、「 C_1 – C_6 アルキル」は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_1 – C_6 、 C_1 – C_5 、 C_1 – C_4 、 C_1 – C_3 、 C_1 – C_2 、 C_2 – C_6 、 C_2 – C_5 、 C_2 – C_4 、 C_2 – C_3 、 C_3 – C_6 、 C_3 – C_5 、 C_3 – C_4 、 C_4 – C_6 、 C_4 – C_5 、及び C_5 – C_6 アルキルを包含することが意図される。

【0037】

以下の用語は、以下に呈示される意味を有するように意図され、本開示の説明及び意図される範囲を理解するのに有用である。

20

【0038】

「アルキル」は、1～20個の炭素原子を有する直鎖または分岐状の飽和炭化水素基のラジカルを指す (C_1 – C_{20} アルキル)。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～12個の炭素原子を有する (C_1 – C_{12} アルキル)。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～8個の炭素原子を有する (C_1 – C_8 アルキル)。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個の炭素原子を有する (C_1 – C_6 アルキル)。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～5個の炭素原子を有する (C_1 – C_5 アルキル)。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～4個の炭素原子を有する (C_1 – C_4 アルキル)。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～3個の炭素原子を有する (C_1 – C_3 アルキル)。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～2個の炭素原子を有する (C_1 – C_2 アルキル)。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1個の炭素原子を有する (C_1 アルキル)。いくつかの実施形態では、アルキル基は、2～6個の炭素原子を有する (C_2 – C_6 アルキル)。 C_1 – C_6 アルキル基の例としては、メチル (C_1)、エチル (C_2)、 n –プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、 n –ブチル (C_4)、 $tert$ –ブチル (C_4)、 sec –ブチル (C_4)、イソ–ブチル (C_4)、 n –ペンチル (C_5)、3–ペンタニル (C_5)、アミル (C_5)、ネオペンチル (C_5)、3–メチル–2–ブタニル (C_5)、三級アミル (C_5)、及び n –ヘキシル (C_6) が挙げられる。アルキル基の追加の例は、 n –ヘプチル (C_7)、 n –オクチル (C_8) などを含む。アルキル基の各存在は、独立的に、任意で置換されていてもよく、すなわち、非置換であってもよく (非置換アルキル)、または1個以上の置換基、例えば1～5個の置換基、1～3個の置換基、もしくは1個の置換基で置換されていてもよい (置換アルキル)。ある特定の実施形態では、アルキル基は、非置換 C_1 – C_{10} アルキル (例えば、 $-\text{CH}_3$) である。ある特定の実施形態では、アルキル基は、置換 C_1 – C_6 アルキルである。一般的なアルキルの略語には、 Me ($-\text{CH}_3$)、 Et ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$)、 $i\text{Pr}$ ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、 $n\text{Pr}$ ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、 $n\text{Bu}$ ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、または $i\text{Bu}$ ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) が含まれる。

30

40

【0039】

「アルキレン」という用語は、単独でまたは別の置換基の一部として、特に明記しない限り、限定するものではないが $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ に例示されるような、アルキ

50

ルに由来する二価ラジカルを意味する。典型的には、アルキル（またはアルキレン）基は、1～24個の炭素原子を有し、10個以下の炭素原子を有するそれらの基が本開示において好ましい。「アルケニレン」という用語は、単独でまたは別の置換基の一部として、特に明記しない限り、アルケンに由来する二価ラジカルを意味する。アルキレン基は、例えば、 C_1-C_6 員アルキレンと記載される場合があり、ここで「員」という用語は、部分内の水素ではない原子を指す。

【0040】

「アルケニル」とは、2～20個の炭素原子、1つ以上の炭素-炭素二重結合を有し、三重結合を有しない、直鎖または分岐状の炭化水素基のラジカルを指す（「 C_2-C_{20} アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2～10個の炭素原子を有する（「 C_2-C_{10} アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2～8個の炭素原子を有する（「 C_2-C_8 アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2～6個の炭素原子を有する（「 C_2-C_6 アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2～5個の炭素原子を有する（「 C_2-C_5 アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2～4個の炭素原子を有する（「 C_2-C_4 アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2～3個の炭素原子を有する（「 C_2-C_3 アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2個の炭素原子を有する（「 C_2 アルケニル」）。1つ以上の炭素-炭素二重結合は、内部（2-ブテニルなど）または末端（1-ブテニルなど）であり得る。 C_2-C_4 アルケニル基の例としては、エテニル（ C_2 ）、1-プロペニル（ C_3 ）、2-プロペニル（ C_3 ）、1-ブテニル（ C_4 ）、2-ブテニル（ C_4 ）、ブタジエニル（ C_4 ）などが挙げられる。 C_2-C_6 アルケニル基の例としては、前述の C_2-C_4 アルケニル基のほか、ペンテニル（ C_5 ）、ペンタジエニル（ C_5 ）、ヘキセニル（ C_6 ）などが挙げられる。アルケニルの追加の例は、ヘプテニル（ C_7 ）、オクテニル（ C_8 ）、オクタトリエニル（ C_8 ）などを含む。アルケニル基の各存在は、独立的に、任意で置換されていてもよく、例えば、非置換であってもよく（「非置換アルケニル」）、または1個以上の置換基、例えば1～5個の置換基、1～3個の置換基、もしくは1個の置換基で置換されていてもよい（「置換アルケニル」）。ある特定の実施形態では、アルケニル基は、非置換 C_2-C_{10} アルケニルである。ある特定の実施形態では、アルケニル基は、置換 C_2-C_6 アルケニルである。

【0041】

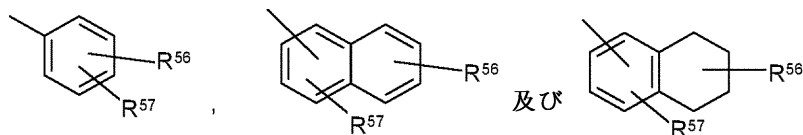
「アリール」とは、6～14個の環炭素原子及び0個のヘテロ原子を芳香族環系に備える（「 C_6-C_{14} アリール」）、単環式または多環式（例えば、二環式または三環式）の $4n+2$ 芳香族環系（例えば、環状配置で6、10、または14個の π 電子を共有している）のラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アリール基は、6個の環炭素原子を有する（「 C_6 アリール」；例えば、フェニル）。いくつかの実施形態では、アリール基は、10個の環炭素原子を有する（「 C_{10} アリール」；例えば、1-ナフチル及び2-ナフチルなどのナフチル）。いくつかの実施形態では、アリール基は、14個の環炭素原子を有する（「 C_{14} アリール」；例えば、アントラシル）。アリール基は、例えば、 C_6-C_{10} 員アリールと記載される場合があり、ここで「員」という用語は、部分内の水素ではない環原子を指す。アリール基としては、フェニル、ナフチル、インデニル、及びテトラヒドロナフチルが挙げられるが、これらに限定されない。アリール基の各存在は、独立的に、任意で置換されていてもよく、例えば、非置換であってもよく（「非置換アリール」）、または1個以上の置換基で置換されていてもよい（「置換アリール」）。ある特定の実施形態では、アリール基は、非置換 C_6-C_{14} アリールである。ある特定の実施形態では、アリール基は、置換 C_6-C_{14} アリールである。

【0042】

ある特定の実施形態では、アリール基は、ハロ、 C_1-C_8 アルキル、ハロ- C_1-C_8 アルキル、ハロキシ- C_1-C_8 アルキル、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ C_1-C_8 アルキル、及びアミノから選択される基のうちの1つ以上で置換されている。

【0043】

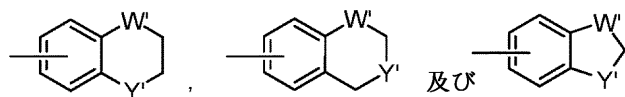
代表的な置換アリールの例は、以下の



を含み、式中、 R^{56} 及び R^{57} のうちの1つは水素であってもよく、 R^{56} 及び R^{57} のうちの少なくとも1つは、 C_1-C_8 アルキル、ハロ- C_1-C_8 アルキル、4~10員ヘテロシクリル、アルカノイル、アルコキシ- C_1-C_8 アルキル、ヘテロアリールオキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、 $NR^{58}COR^{59}$ 、 $NR^{58}SOR^{59}NR^{58}SO_2R^{59}$ 、 $C(O)O$ アルキル、 $C(O)O$ アリール、 $CONR^{58}R^{59}$ 、 $CONR^{58}OR^{59}$ 、 $NR^{58}R^{59}$ 、 $SO_2NR^{58}R^{59}$ 、 S -アルキル、 $S(O)$ -アルキル、 $S(O)_2$ -アルキル、 S -アリール、 $S(O)$ -アリール、 $S(O_2)$ -アリールから各々独立的に選択されるか、または R^{56} 及び R^{57} は結合して、原子数5~8で、N、O、もしくはSの群から選択される1個以上のヘテロ原子を任意で含む環式環（飽和または不飽和）を形成してもよい。

【0044】

縮合ヘテロシクリル基を有する他の代表的なアリール基は、以下の



を含み、式中、各 W' は、 $C(R^{66})_2$ 、 NR^{66} 、O、及びSから選択され、各 Y' は、カルボニル、 NR^{66} 、O、及びSから選択され、 R^{66} は独立的に、水素、 C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、4~10員ヘテロシクリル、 C_6-C_{10} アリール、及び5~10員ヘテロアリールである。

【0045】

「アリーレン」及び「ヘテロアリーレン」は、単独でまたは別の置換基の一部として、それぞれ、アリール及びヘテロアリールに由来する二価ラジカルを意味する。ヘテロアリール基の非限定的な例としては、ピリジニル、ピリミジニル、チオフェニル、チエニル、フラニル、インドリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキサニル、チアナフタニル、ピロロピリジニル、インダゾリル、キノリニル、キノキサリニル、ピリドピラジニル、キナゾリノニル、ベンゾイソオキサゾリル、イミダゾピリジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチオフェニル、フェニル、ナフチル、ピフェニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピラジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリルチエニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾチアゾリル、プリニル、ベンズイミダゾリル、イソキノリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾロピリミジニル、ピロロピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、またはキノリルが挙げられる。上記の例は、置換されていてもよく、または非置換であってもよく、上記の各ヘテロアリール例の二価ラジカルは、ヘテロアリーレンの非限定的な例である。

【0046】

「ハロ」または「ハロゲン」は、独立的にまたは別の置換基の一部として、特に明記しない限り、フッ素(F)、塩素(Cl)、臭素(Br)、またはヨウ素(I)の原子を意味する。「ハライド」という用語は、単独でまたは別の置換基の一部として、フッ化物、塩化物、臭化物、またはヨウ化物の原子を指す。ある特定の実施形態では、ハロ基は、フッ素または塩素のいずれかである。

【0047】

さらに、「ハロアルキル」などの用語は、モノハロアルキル及びポリハロアルキルを含

むことを意図する。例えば、「ハロ－C₁－C₆アルキル」という用語は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-ブロモプロピルなどを含むが、これらに限定されない。

【0048】

「ヘテロアルキル」という用語は、単独でまたは別の用語と組み合わせて、特に明記しない限り、少なくとも1個の炭素原子ならびにO、N、P、S i、及びSからなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む、非環状の安定な直鎖もしくは分岐鎖、またはそれらの組み合わせを意味し、ここで、窒素原子及び硫黄原子は任意で酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は任意で四級化されていてもよい。ヘテロ原子（複数可）のO、N、P、S、及びS iは、ヘテロアルキル基の任意の内部位置、またはアルキル基が分子の残部に結合している位置に置かれていてもよい。例示的なヘテロアルキル基としては、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、及び $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。最大2または3個のヘテロ原子が、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 及び $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ のように、連続してもよい。「ヘテロアルキル」の記述に続いて、 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ などの特定のヘテロアルキル基が記述される場合、ヘテロアルキル及び $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_3$ または $-\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ などの用語は、余剰でもなく相互排他的でもないことが理解されよう。むしろ、特定のヘテロアルキル基は、明確にするために記述される。したがって、「ヘテロアルキル」という用語は、本明細書では、 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ などのような特定のヘテロアルキル基を除外するものと解釈されてはならない。

【0049】

同様に、「ヘテロアルキレン」という用語は、単独でまたは別の置換基の一部として、特に明記しない限り、限定するものではないが $-\text{CH}_2\text{O}-$ 及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ に例示されるような、ヘテロアルキルに由来する二価ラジカルを意味する。ヘテロアルキレン基は、例えば、2～7員ヘテロアルキレンと記載される場合があり、ここで「員」という用語は、部分内の水素ではない原子を指す。ヘテロアルキレン基に関しては、ヘテロ原子が鎖末端のいずれかまたは両方を占有してもよい（例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど）。またさらに、アルキレン及びヘテロアルキレンの連結基に関しては、連結基の向きは、連結基の式が記載される方向によって示唆されるものではない。例えば、式 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'-$ は、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'-$ と $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$ の両方を表し得る。

【0050】

「ヘテロアリール」とは、環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子を芳香族環系に備え、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される、5～10員単環式または二環式の $4n+2$ 芳香族環系（例えば、環状配置で6または10個の π 電子を共有している）のラジカルを指す（「5～10員ヘテロアリール」）。1個以上の窒素原子を含むヘテロアリール基において、結合点は、原子価が許す限り、炭素または窒素原子であり得る。ヘテロアリール二環式環系は、一方または両方の環に1個以上のヘテロ原子を含み得る。「ヘテロアリール」には、上記で定義されたヘテロアリール環が1個以上のアリール基と縮合し、結合点がアリールまたはヘテロアリール環のいずれかにある環系も含まれ、かかる場合には、環員数は、縮合（アリール／ヘテロアリール）環系における環員数を指定する。1つの環がヘテロ原子を含まない二環式ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど）は、結合点は、いずれの環、すなわち、ヘテロ原子を有する環（例えば、2-インドリル）またはヘテロ原子を含まない環（例えば、5-インドリル）のいずれにあってもよい。ヘテロアリール基は、例えば、6～10員ヘテロアリールと記載される場合があり、ここで「員」という用語は、部分内の水素ではない環原子を指す。

【0051】

いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子を芳香族環系に備え、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される、5～10員芳香族環系である（「5～10員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子を芳香族環系に備え、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される、5～8員芳香族環系である（「5～8員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子を芳香族環系に備え、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される、5～6員芳香族環系である（「5～6員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。ヘテロアリール基の各存在は、独立的に、任意で置換されていてもよく、すなわち、非置換であってもよく（「非置換ヘテロアリール」）、または1個以上の置換基で置換されていてもよい（「置換ヘテロアリール」）。ある特定の实施形態では、ヘテロアリール基は、非置換の5～14員ヘテロアリールである。ある特定の实施形態では、ヘテロアリール基は、置換された5～14員ヘテロアリールである。

10

【0052】

1個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基は、限定するものではないが、ピロリル、フラニル、及びチオフェニルを含む。2個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基は、限定するものではないが、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、及びイソチアゾリルを含む。3個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基は、限定するものではないが、トリアゾリル、オキサジアゾリル、及びチアジアゾリルを含む。4個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基は、限定するものではないが、テトラゾリルを含む。1個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロアリール基は、限定するものではないが、ピリジニルを含む。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロアリール基は、限定するものではないが、ピリダジニル、ピリミジニル、及びピラジニルを含む。3または4個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロアリール基は、限定するものではないが、それぞれ、トリアジニル及びテトラジニルを含む。1個のヘテロ原子を含む例示的な7員ヘテロアリール基は、限定するものではないが、アゼピニル、オキセピニル、及びチエピニルを含む。例示的な5，6-二環式ヘテロアリール基は、限定するものではないが、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズチアジニル、インドリジニル、及びプリニルを含む。例示的な6，6-二環式ヘテロアリール基は、限定するものではないが、ナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、及びキナゾリニルを含む。

20

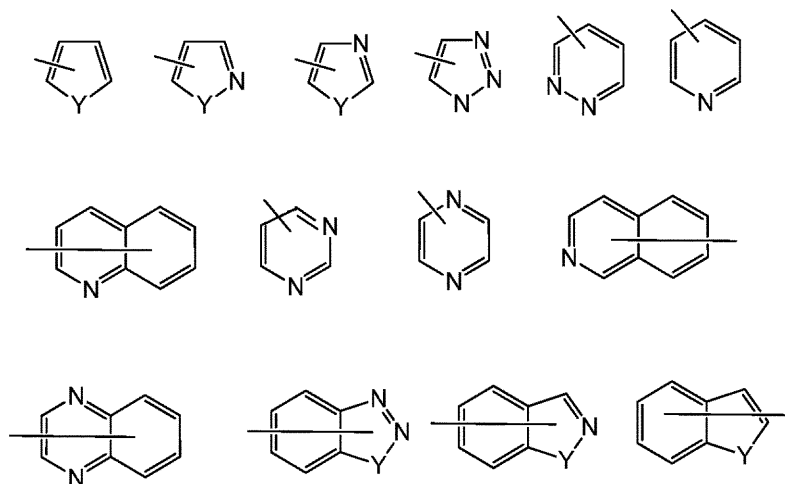
30

40

【0053】

代表的なヘテロアリールの例は、次式：

50



を含み、式中、各Yは、カルボニル、N、NR⁶⁵、O、及びSから選択され、R⁶⁵は独立的に、水素、C₁–C₈アルキル、C₃–C₁₀シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、C₆–C₁₀アリール、及び5～10員ヘテロアリールである。

【0054】

「シクロアルキル」とは、非芳香族環系に3～10個の環炭素原子（「C₃–C₁₀シクロアルキル」）及び0個のヘテロ原子を有する非芳香族環式炭化水素基のラジカルを指す。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、3～8個の環炭素原子を有する（「C₃–C₈シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、3～6個の環炭素原子を有する（「C₃–C₆シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、3～6個の環炭素原子を有する（「C₃–C₆シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、5～10個の環炭素原子を有する（「C₅–C₁₀シクロアルキル」）。シクロアルキル基は、例えば、C₄–C₇員シクロアルキルと記載される場合があり、ここで「員」という用語は、部分内の水素ではない環原子を指す。例示的なC₃–C₆シクロアルキル基は、限定するものではないが、シクロプロピル（C₃）、シクロプロペニル（C₃）、シクロブチル（C₄）、シクロブテニル（C₄）、シクロペンチル（C₅）、シクロペンテニル（C₅）、シクロヘキシル（C₆）、シクロヘキセニル（C₆）、シクロヘキサジエニル（C₆）などを含む。例示的なC₃–C₈シクロアルキル基は、限定するものではないが、前述のC₃–C₆シクロアルキル基のほか、シクロヘプチル（C₇）、シクロヘプテニル（C₇）、シクロヘプタジエニル（C₇）、シクロヘプタトリエニル（C₇）、シクロオクチル（C₈）、シクロオクテニル（C₈）、クバニル（cubanylyl）（C₈）、ビシクロ[1.1.1]ペンタニル（C₅）、ビシクロ[2.2.2]オクタニル（C₈）、ビシクロ[2.1.1]ヘキサニル（C₆）、ビシクロ[3.1.1]ヘプタニル（C₇）などを含む。例示的なC₃–C₁₀シクロアルキル基は、限定するものではないが、前述のC₃–C₈シクロアルキル基のほか、シクロノニル（C₉）、シクロノネニル（C₉）、シクロデシル（C₁₀）、シクロデセニル（C₁₀）、オクタヒドロ–1H–インデニル（C₉）、デカヒドロナフタレニル（C₁₀）、スピロ[4.5]デカニル（C₁₀）などを含む。先述の例が示すように、ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、単環式（「単環式シクロアルキル」）であるか、または二環式系（「二環式シクロアルキル」）などの縮合環系、架橋環系、もしくはスピロ環系を含むかのいずれかであり、飽和であっても部分的に不飽和であってもよい。「シクロアルキル」には、上記で定義されたシクロアルキル環が1個以上のアリール基と縮合し、結合点がシクロアルキル環上にある環系も含まれ、かかる場合には、炭素の数はやはり、シクロアルキル環系における炭素の数を指定する。シクロアルキル基の各存在は、独立的に、任意で置換されていてもよく、例えば、非置換であってもよく（「非置換シクロアルキル」）、または1個以上の置換基で置換されていてもよい（「置換シクロアルキル」）。ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、非置換C₃–C₁₀シクロアルキルであ

る。ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、置換 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルである。

【0055】

いくつかの実施形態では、「シクロアルキル」は、3～10個の環炭素原子を有する単環式飽和シクロアルキル基である（「 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、3～8個の環炭素原子を有する（「 $C_3 - C_8$ シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、3～6個の環炭素原子を有する（「 $C_3 - C_6$ シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、5～6個の環炭素原子を有する（「 $C_5 - C_6$ シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、5～10個の環炭素原子を有する（「 $C_5 - C_{10}$ シクロアルキル」）。 $C_5 - C_6$ シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル（ C_5 ）及びシクロヘキシル（ C_6 ）が挙げられる。 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基の例としては、前述の $C_5 - C_6$ シクロアルキル基のほか、シクロプロピル（ C_3 ）及びシクロブチル（ C_4 ）が挙げられる。 $C_3 - C_8$ シクロアルキル基の例としては、前述の $C_3 - C_6$ シクロアルキル基のほか、シクロヘプチル（ C_7 ）及びシクロオクチル（ C_8 ）が挙げられる。特に指定しない限り、シクロアルキル基の各存在は、独立的に、非置換であるか（「非置換シクロアルキル」）、または1個以上の置換基で置換されている（「置換シクロアルキル」）。ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、非置換 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、置換 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルである。

【0056】

「ヘテロシクリル」または「複素環式」とは、環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、及びケイ素から独立的に選択される、3～10員非芳香族環系のラジカルを指す（「3～10員ヘテロシクリル」）。1個以上の窒素原子を含むヘテロシクリル基において、結合点は、原子価が許す限り、炭素または窒素原子であり得る。ヘテロシクリル基は、単環式（「単環式ヘテロシクリル」）または二環式系（「二環式ヘテロシクリル」）などの縮合環系、架橋環系、もしくはスピロ環系のいずれであってもよく、飽和であっても部分的に不飽和であってもよい。ヘテロシクリル二環式環系は、一方または両方の環に1個以上のヘテロ原子を含み得る。「ヘテロシクリル」には、上記で定義されたヘテロシクリル環が1個以上のシクロアルキル基と縮合し、結合点がシクロアルキルもしくはヘテロシクリル環のいずれかにある環系、または上記で定義されたヘテロシクリル環が1個以上のアリアルもしくはヘテロアリアル基と縮合し、結合点がヘテロシクリル環上にある環系も含まれ、かかる場合には、環員数はやはり、ヘテロシクリル環系における環員数を指定する。ヘテロシクリル基は、例えば、3～7員ヘテロシクリルと記載される場合があり、ここで「員」という用語は、部分内の水素ではない環原子、すなわち、炭素、窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、及びケイ素を指す。ヘテロシクリルの各存在は、独立的に、任意で置換されていてもよく、例えば、非置換であってもよく（「非置換ヘテロシクリル」）、または1個以上の置換基で置換されていてもよい（「置換ヘテロシクリル」）。ある特定の実施形態では、ヘテロシクリル基は、非置換の3～10員ヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、ヘテロシクリル基は、置換された3～10員ヘテロシクリルである。

【0057】

いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、及びケイ素から独立的に選択される、5～10員非芳香族環系である（「5～10員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される、5～8員非芳香族環系である（「5～8員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的に選択される、5～6員非芳香族環系である（「5～6員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄から

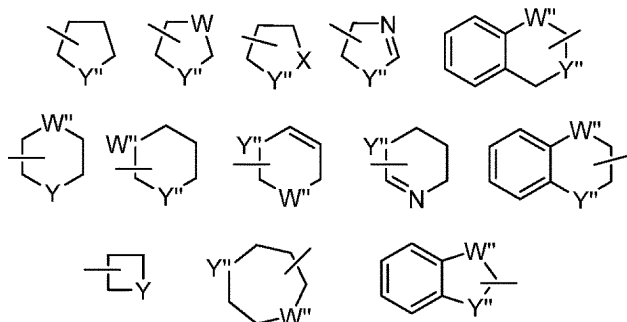
選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。

【0058】

1個のヘテロ原子を含む例示的な3員ヘテロシクリル基は、限定するものではないが、アジリル (aziridinyl)、オキシラニル、チオレニルを含む。1個のヘテロ原子を含む例示的な4員ヘテロシクリル基は、限定するものではないが、アゼチジニル、オキセタニル、及びチエタニルを含む。1個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基は、限定するものではないが、テトラヒドロフランニル、ジヒドロフランニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル、及びピロリル-2, 5-ジオンを含む。2個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基は、限定するものではないが、ジオキサラニル、オキサスルフラニル、ジスルフラニル、及びオキサゾリジン-2-オンを含む。3個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基は、限定するものではないが、トリアゾリニル、オキサジアゾリニル、及びチアジアゾリニルを含む。1個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基は、限定するものではないが、ペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、及びチアニルを含む。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基は、限定するものではないが、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、ジオキサニルを含む。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基は、限定するものではないが、トリアジナニルを含む。1個のヘテロ原子を含む例示的な7員ヘテロシクリル基は、限定するものではないが、アゼパニル、オキセパニル、及びチエパニルを含む。1個のヘテロ原子を含む例示的な8員ヘテロシクリル基は、限定するものではないが、アゾカニル、オキセカニル、及びチオカニルを含む。C₆アリール環に縮合した例示的な5員ヘテロシクリル基（本明細書では5, 6-二環式複素環式環とも称される）は、限定するものではないが、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフランニル、ジヒドロベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリノニルなどを含む。アリール環に縮合した例示的な6員ヘテロシクリル基（本明細書では6, 6-二環式複素環式環とも称される）は、限定するものではないが、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルなどを含む。

【0059】

ヘテロシクリル基の特定の例は、以下の説明的な例：



に示され、式中、各W''は、C(R^{6 7})、C(R^{6 7})₂、NR^{6 7}、O、及びSから選択され、各Y''は、NR^{6 7}、O、及びSから選択され、R^{6 7}は独立的に、水素、C₁-C₈アルキル、C₃-C₁₀シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、C₆-C₁₀アリール、及び5～10員ヘテロアリールである。これらのヘテロシクリル環は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル（例えば、アミド）、アミノカルボニルアミノ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、ニトロ、チオール、-S-アルキル、-S-アリール、-S(O)-アルキル、-S(O)-アリール、-S(

O) 2-アルキル、及び-S(O)₂-アリーールからなる群から選択される1個以上の基で任意で置換されていてもよい。置換基には、例えば、ラクタム及び尿素誘導体をもたらすカルボニルまたはチオカルボニルが含まれる。

【0060】

「窒素含有ヘテロシクリル」基とは、少なくとも1個の窒素原子を含む4～7員の非芳香族環式基で、限定するものではないが、例えばモルホリン、ピペリジン（例えば2-ピペリジニル、3-ピペリジニル及び4-ピペリジニル）、ピロリジン（例えば2-ピロリジニル及び3-ピロリジニル）、アゼチジン、ピロリドン、イミダゾリン、イミダゾリジノン、2-ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペラジン、及びN-アルキルピペラジン、例えばN-メチルピペラジンを意味する。特定の例は、アゼチジン、ピペリドン、及びピペラゾンを含む。

10

【0061】

「アミノ」とは、-NR⁷⁰R⁷¹基を指し、ここでR⁷⁰及びR⁷¹は、各々独立的に、水素、C₁-C₈アルキル、C₃-C₁₀シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、C₆-C₁₀アリーール、及び5～10員ヘテロアリーールである。いくつかの実施形態では、アミノはNH₂を指す。

【0062】

「シアノ」は、-CN基を指す。

【0063】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、-OH基を指す。

20

【0064】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物の窒素原子のうちの1個以上は、存在する場合、対応するN-オキシドに酸化されている。

【0065】

アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、及びヘテロアリーール基は、本明細書で定義するように、任意で置換されている（例えば、「置換」もしくは「非置換」アルキル、「置換」もしくは「非置換」アルケニル、「置換」もしくは「非置換」アルキニル、「置換」もしくは「非置換」シクロアルキル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロシクリル、「置換」もしくは「非置換」アリーール、または「置換」もしくは「非置換」ヘテロアリーール基）。一般に、「置換」という用語は、「任意で」という用語が先行するか否かにかかわらず、基（例えば、炭素または窒素原子）に存在する少なくとも1つの水素が、許容できる置換基、例えば、置換すると、安定な化合物、例えば、転位、環化、脱離、または他の反応などによって自発的に変換しない化合物を生じる置換基で置き換えられていることを意味する。特に示さない限り、「置換された」基は、基の1つ以上の置換可能な位置に置換基を有し、任意の所与の構造における複数の位置が置換される場合、置換基は各位置で同じであるか、あるいは異なっている。「置換」という用語は、安定な化合物の形成をもたらす、有機化合物のあらゆる許容できる置換基、例えば本明細書に記載される置換基のいずれかでの置換を含むことが想定される。本開示は、安定な化合物に到達するように、そのような組み合わせのすべてを想定する。本開示の目的では、窒素などのヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たし、安定な部分の形成をもたらす、本明細書に記載される水素置換基及び／または任意の好適な置換基を有し得る。

30

40

【0066】

2個以上の置換基が、任意で結合して、アリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成していてもよい。そのようないわゆる環形成置換基は、典型的には、環状基礎構造に結合した状態で見出されるが、必ずしもそうであるとは限らない。一実施形態において、環形成置換基は、基礎構造の隣接環員に結合している。例えば、環状基礎構造の隣接環員に結合した2個の環形成置換基によって、縮合環構造が作られる。別の実施形態では、環形成置換基は、基礎構造の単一の環員に結合している。例えば、環状基礎構造の単一の環員に結合した2個の環形成置換基によって、スピロ環式

50

構造が作られる。さらに別の実施形態では、環形成置換基は、基礎構造の非隣接環員に結合している。

【0067】

「対イオン」または「アニオン性対イオン」は、電気的中性を維持するために、カチオン性第四級アミノ基と会合する負に帯電した基である。例示的な対イオンとしては、ハライドイオン（例えば、 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- ）、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 $H_2PO_4^-$ 、 $H_2SO_4^-$ 、スルホン酸イオン（例えば、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、10-カンファースルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1-スルホン酸-5-スルホン酸、エタン-1-スルホン酸-2-スルホン酸など）、及びカルボン酸イオン（例えば、酢酸、エタン酸、プロパン酸、安息香酸、グリセリン酸、乳酸、酒石酸、グリコール酸など）が挙げられる。

【0068】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書に記載される化合物に見出される特定の置換基に応じて、比較的非毒性の酸または塩基を用いて調製される活性化合物の塩を含むことを意図する。本開示の化合物が比較酸性の官能基を含むとき、塩基付加塩は、そのまままたは好適な不活性溶媒中かのいずれかで、かかる化合物の中性形態を十分な量の所望の塩基と接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩の例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ、もしくはマグネシウム塩、または類似の塩が挙げられる。本開示の化合物が比較塩基性の官能基を含むとき、酸付加塩は、そのまままたは好適な不活性溶媒中かのいずれかで、かかる化合物の中性形態を十分な量の所望の酸と接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、または亜リン酸などのような無機酸に由来するもの、及び酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などのような比較的非毒性の有機酸に由来する塩が挙げられる。また、アルギン酸などのアミノ酸の塩、及びグルクロン酸またはガラクトノロン酸 (galactunoric acid) などのような有機酸の塩も挙げられる（例えば、Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19 (1977) を参照されたい）。本開示のある特定の化合物は、化合物が塩基付加塩または酸付加塩のいずれかに変換されることを可能にする、塩基性及び酸性の両方の官能基を含む。当業者に公知の他の薬学的に許容される担体も本開示に好適である。塩は、対応する遊離塩基形態である水性または他のプロトン性溶媒に、より可溶性である傾向がある。他の場合では、調製物は、第1のバッファー中の、例えば、4.5～5.5のpH範囲の1mM～50mMのヒスチジン、0.1%～2%のスクロース、2%～7%のマンニトール中の凍結乾燥粉末で、使用前に第2のバッファーと組み合わせられるものであってもよい。

【0069】

したがって、本開示の化合物は、薬学的に許容される酸との塩などの塩として存在することができる。本開示は、かかる塩を含む。かかる塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩（例えば、(+)-酒石酸塩、(-)-酒石酸塩、またはラセミ混合物を含むそれらの混合物）、コハク酸塩、安息香酸塩、及びグルタミン酸などのアミノ酸との塩が挙げられる。これらの塩は、当業者に公知の方法によって調製することができる。

【0070】

化合物の中性形態は、好ましくは、塩を塩基または酸と接触させ、親化合物を従来の様式で単離することによって再生される。化合物の親形態は、極性溶媒中での溶解度などの特定の物理的特性において、様々な塩形態と異なる。

【0071】

本明細書で使用される場合、「塩」という用語は、本開示の方法において使用される化合物の酸または塩基塩を指す。許容される塩の説明的な例は、無機酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸など）の塩、有機酸（酢酸、プロピオン酸、グルタミン酸、クエン酸など）の塩、第四級アンモニウム（ヨウ化メチル、ヨウ化エチルなど）の塩である。

【0072】

本開示の特定の化合物は、不斉炭素原子（光学中心またはキラル中心）または二重結合を有し、エナンチオマー、ラセミ体、ジアステレオマー、互変異性体、幾何異性体、絶対立体配置の観点から（R）－もしくは（S）－として、または（D）－もしくは（L）－のアミノ酸として定義することができる立体異性体形態、及び個々の異性体は、本開示の範囲内に包含される。本開示の化合物は、当技術分野において、合成及び／または単離するには不安定過ぎることが公知であるものは含まない。本開示は、ラセミ体及び光学的に純粋な形態の化合物を含むことが意図される。光学的に活性な（R）－及び（S）－、または（D）－及び（L）－異性体は、キラルシントンもしくはキラル試薬を使用して調製することができ、または従来の技術を使用して分割することができる。本明細書に記載される化合物がオレフィン結合または他の幾何学的不斉中心を含む場合、特に指定しない限り、化合物はE幾何異性体とZ幾何異性体の両方を含むことが意図される。

10

【0073】

本明細書で使用される場合、「異性体」という用語は、同じ数及び種類の原子を有し、したがって同じ分子量を有するが、原子の構造配列または構成に関しては異なる化合物を指す。

20

【0074】

本明細書で使用する場合、「互変異性体」という用語は、平衡状態で存在し、ある異性体形態から別の異性体形態へと容易に変換される2つ以上の構造異性体のうちの1つを指す。

【0075】

当業者には、本開示の特定の化合物が互変異性体形態で存在する場合があります、かかる互変異性体形態の化合物すべてが本開示の範囲内であることが明らかであろう。

【0076】

「処置すること」または「処置」には、疾患の症状、合併症、もしくは生化学的兆候の発生の防止もしくは遅延、症状の緩和もしくは回復、または疾患、状態、もしくは障害のさらなる進行の抑止もしくは阻害が含まれる。「処置すること」または「処置」は、状態、疾患、障害などの改善をもたらす、例えば減弱、低減、調節、または消失などの任意の効果を含む。例えば、本明細書における特定の方法は、がんの発生、成長、転移、もしくは進行を減少させるもしくは低減させるもしくは防止すること、またはがんの症状を減少させることにより、がんを処置する。「処置すること」という用語及びその活用形は、傷害、病状、状態、または疾患の防止（例えば、本明細書に記載される疾患、障害、または状態の1つ以上の症状の発生の防止）を含む。

30

【0077】

「有効量」とは、規定の目的を達成する（例えば、その投与が目的とする効果を達成する、疾患を処置する、酵素活性を低減させる、酵素活性を増加させる、または疾患もしくは状態の1つ以上の症状を低減させる）のに十分な量である。「有効量」の一例は、疾患の症状または症状類の処置、防止、または低減に寄与するのに十分な量であり、これは「治療有効量」と称される場合もある。薬物の「予防有効量」は、対象に投与されたときに、例えば、傷害、疾患、病状もしくは状態の発生（もしくは再発）の防止もしくは遅延、または傷害、疾患、病状、もしくは状態の発生（もしくは再発）の可能性、もしくはそれらの症状の低減などの、意図される予防効果を有する薬物の量である。完全な予防効果は、必ずしも1用量の投与によって生じるとは限らず、一連の用量の投与後にのみ生じる場合もある。したがって、予防有効量は、1回以上の投与で投与することができる。正確な量は処置の目的によって決まり、当業者が公知の技術を使用して確認することができる（

40

50

例えば、Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992)、Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999)、Pickar, Dosage Calculations (1999)、及び Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins を参照されたい)。

【0078】

症状または症状類の「低減」（及びこの表現の文法的均等物）は、症状（複数可）の重症度もしくは頻度の減少、または症状（複数可）の消失を意味する。

【0079】

「対照」または「対照実験」は、その平易な通常の意味に従って使用され、実験の対象または試薬が、実験の手順、試薬、または変数の省略を除き、並列実験として処理される実験を指す。いくつかの事例では、対照は、実験効果の評価における比較の基準として使用される。

【0080】

「接触させること」は、その平易な通常の意味に従って使用され、少なくとも2つの別の種（例えば、生体分子を含む化学化合物、または細胞）が反応する、相互作用する、または物理的に接するように、それらを十分に近接させるプロセスを指す。しかしながら、得られる反応生成物は、加えた試薬間の反応から直接生成される場合もあれば、反応混合物において生成され得る、加えた試薬のうちの1つ以上に由来する中間体から生成される場合もあることを理解されたい。「接触させること」という用語には、2つの種を反応させる、相互作用させる、または物理的に接するようにすることが含まれ得、ここで2つの種は、本明細書に記載される化合物及びタンパク質または酵素、例えば、タンパク質チロシンホスファターゼ、例えば、タンパク質チロシンホスファターゼ非受容体2型（PTPN2）またはタンパク質チロシンホスファターゼ非受容体1型（PTPN1）であり得る。

【0081】

本明細書における定義では、タンパク質と阻害物質（例えば、アンタゴニスト）の相互作用に関する「阻害」、「阻害する」、「阻害すること」などの用語は、タンパク質の活性または機能に、阻害物質の非存在下でのタンパク質の活性または機能と比べて負の影響を与える（例えば、減少させる）ことを意味する。いくつかの実施形態では、阻害は、疾患または疾患の症状の低減を指す。いくつかの実施形態では、阻害は、シグナル伝達経路またはシグナリング経路の活性の低減を指す。したがって、阻害には、少なくとも部分的に、刺激を部分的もしくは全体的に遮断すること、活性化を減少させる、防止する、もしくは遅延させること、またはシグナル伝達もしくは酵素活性もしくはタンパク質の量を不活性化する、脱感作する、もしくは下方制御することが含まれる。いくつかの実施形態では、阻害は、タンパク質チロシンホスファターゼ、例えば、タンパク質チロシンホスファターゼ非受容体2型（PTPN2）またはタンパク質チロシンホスファターゼ非受容体1型（PTPN1）の活性を減少させることを指す。したがって、阻害には、少なくとも部分的に、刺激を部分的もしくは全体的に減少させること、活性化を減少させるもしくは低減させること、またはシグナル伝達もしくは酵素活性、もしくはタンパク質チロシンホスファターゼ、例えば、タンパク質チロシンホスファターゼ非受容体2型（PTPN2）もしくはタンパク質チロシンホスファターゼ非受容体1型（PTPN1）の量を不活性化する、脱感作する、もしくは下方制御することが含まれ得る。

【0082】

それを必要とする「患者」または「対象」とは、本明細書において提供される化合物または医薬組成物の投与によって処置され得る疾患または状態を患っているまたは患いやすい生体を指す。非限定的な例としては、ヒト、他の哺乳動物、ウシ（bovine）、ラット、マウス、イヌ、サル、ヤギ、ヒツジ、ウシ（cow）、シカ、及び哺乳動物ではな

10

20

30

40

50

い他の動物が挙げられる。いくつかの実施形態では、患者はヒトである。いくつかの実施形態では、患者は家庭用動物である。いくつかの実施形態では、患者はイヌである。いくつかの実施形態では、患者はオウムである。いくつかの実施形態では、患者は家畜である。いくつかの実施形態では、患者は哺乳動物である。いくつかの実施形態では、患者はネコである。いくつかの実施形態では、患者はウマである。いくつかの実施形態では、患者はウシである。いくつかの実施形態では、患者はイヌである。いくつかの実施形態では、患者はネコである。いくつかの実施形態では、患者は類人猿である。いくつかの実施形態では、患者はサルである。いくつかの実施形態では、患者はマウスである。いくつかの実施形態では、患者は実験動物である。いくつかの実施形態では、患者はラットである。いくつかの実施形態では、患者はハムスターである。いくつかの実施形態では、患者は試験動物である。いくつかの実施形態では、患者は新生動物である。いくつかの実施形態では、患者はヒト新生児である。いくつかの実施形態では、患者は新生哺乳動物である。いくつかの実施形態では、患者は高齢動物である。いくつかの実施形態では、患者はヒト高齢者である。いくつかの実施形態では、患者は高齢哺乳動物である。いくつかの実施形態では、患者は高齢患者である。

10

【0083】

「疾患」、「障害」、または「状態」とは、本明細書において提供される化合物、医薬組成物、または方法で処置可能な患者または対象の存在状態または健康状態を指す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物及び方法は、例えば、本明細書において開示される化合物、その薬学的に許容される塩、または本明細書において開示される化合物もしくはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物の投与による、疾患、障害、または状態の1つ以上の症状の低減または消失を含む。

20

【0084】

本明細書で使用される「シグナリング経路」という用語は、細胞成分及び任意で細胞外成分（例えばタンパク質、核酸、小分子、イオン、脂質）間の一連の相互作用で、1つの成分における変化を1つ以上の他の成分に伝え、次にこれが変化を追加の成分に伝えることができ、この変化が任意で他のシグナリング経路成分に伝播されるものを指す。

【0085】

「薬学的に許容される賦形剤」及び「薬学的に許容される担体」とは、対象への活性剤の投与及び対象による吸収を助け、患者に対して著しく有害な毒性効果を引き起こすことなく本開示の組成物に含まれ得る物質を指す。薬学的に許容される賦形剤の非限定的な例としては、水、NaCl、生理食塩水、乳酸加リンゲル液、通常のスクロース、通常のグルコース、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング、甘味料、香味料、塩溶液（リンゲル液など）、アルコール、油、ゼラチン、ラクトース、アミロース、またはデンプンなどの炭水化物、脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリジン、及び着色料などが挙げられる。かかる調製物は、滅菌し、所望により、本開示の化合物と有害に反応しない、滑沢剤、防腐剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を与えるための塩、バッファー、着色物質及び／または芳香族物質などの助剤と混合してもよい。当業者には、他の薬学的賦形剤も本開示において有用であることが理解されよう。

30

【0086】

「調製物」という用語は、活性化合物と担体としての封入材料の製剤で、活性成分が他の担体の有無を問わず担体によって包囲され、したがってそれと会合しているカプセルとなったものを含むことが意図される。同様に、カシェー及びトローチ剤が含まれる。錠剤、粉末、カプセル、丸剤、カシェー、及びトローチ剤は、経口投与に好適な固体剤形として使用することができる。

40

【0087】

本明細書で使用される場合、「投与する」という用語は、対象への経口投与、坐剤としての投与、局所接触、静脈内、非経口、腹腔内、筋肉内、病巣内、髄腔内、頭蓋内、鼻腔内もしくは皮下投与、または例えば小型浸透圧ポンプなどの徐放デバイスの植え込みを意味する。投与は、非経口及び経粘膜（例えば、頬、舌下、口蓋、歯肉、鼻、膺、直腸、ま

50

たは経皮)を含む、任意の経路による。非経口投与には、例えば、静脈内、筋肉内、動脈内、皮内、皮下、腹腔内、心室内、及び頭蓋内が含まれる。他の送達形式としては、リポソーム製剤の使用、静脈内注入、経皮パッチなどが挙げられるが、これらに限定されない。「共投与」とは、本明細書に記載される化合物または組成物が、1つ以上の追加の療法(例えば、抗がん剤、化学療法剤、または免疫療法剤)の投与と同時、その直前、またはその直後に投与されることを意味する。本明細書に記載される化合物または組成物は、患者に単独で投与してもよいし、または共投与してもよい。共投与は、個別または組み合わせ(複数の化合物または薬剤)の化合物または組成物の同時または順次の投与を含むことを意図する。したがって、調製物はまた、所望により、他の活性物質と(例えば代謝分解を低減させるために)組み合わせることもできる。

10

【0088】

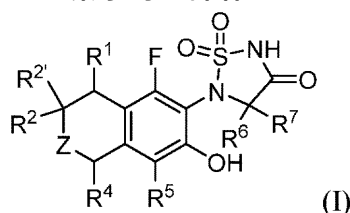
本明細書で使用される「PTPN2」という用語は、タンパク質チロシンホスファターゼ非受容体2型を指す。「PTPN1」という用語は、タンパク質チロシンホスファターゼ非受容体1型(PTPN1)、別名タンパク質チロシンホスファターゼ-1B(PTP1B)を指す。

【0089】

化合物

本明細書において開示されるのは、例えば、式(I)によって表される化合物、またはその薬学的に許容される塩である:

20



(I)

[式中、

Zは、C(H)(R³)、結合、及びN(R⁸)からなる群から選択され、

R¹は、水素、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、及び-O-C₁₋₆アルキルからなる群から選択され

30

(ここで、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、及び-O-C₁₋₆アルキルは、1個以上の利用可能な炭素において、R^gから各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

R²は、水素、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-O-C₁₋₆アルキル、-NH₂、-N(R^a)-C₁₋₈アルキル、-N(R^a)-C₃₋₆シクロアルキル、-N(R^a)-C₁₋₆アルキレン-C₃₋₆シクロアルキル、-N(R^a)-C₁₋₆アルキレン-Si(R^c)₃、-C₁₋₆アルキレン-N(R^a)-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキレン-N(R^a)-C₁₋₆アルキレン-C₃₋₆シクロアルキル、-C₁₋₆アルキレン-N(R^a)(R^b)、-N(R^a)-(C=N(R^b))-C₁₋₆アルキル、-S(O)_w-C₁₋₆アルキル、-C(O)-N(R^a)-C₁₋₆アルキル、-N(R^a)-C(O)-C₁₋₆アルキル、-O-C(O)-N(R^a)-C₁₋₆アルキル、-O-C(O)-N(R^a)-フェニル、-N(R^a)-C(O)-O-C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、-C₁₋₆アルキレン-C₃₋₆シクロアルキル、-O-C₁₋₆アルキレン-C₃₋₆シクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、4~6員ヘテロシクリル、-N(R^a)-4~6員ヘテロシクリル、-C₁₋₆アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、-O-C₁₋₆アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、-N(R^a)-C₁₋₆アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、-N(R^a)-C₁₋₆アルキレン-5~6員ヘテロアリール、及び-N(R^a)-C₁₋₆アルキレン-フェニルからなる群から選択され

40

(ここで、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-O-C₁₋₆アルキル、-N(R^a)-C₁₋₈アルキル、-N(R^a)-C₃₋₆シクロアルキル、-N(R^a)-C₁

50

-6 アルキレン- C_3-6 シクロアルキル、 $-N(R^a)-C_1-6$ アルキレン- $Si(R^c)_3$ 、 $-C_1-6$ アルキレン- $N(R^a)-C_1-6$ アルキル、 $-C_1-6$ アルキレン- $N(R^a)-C_1-6$ アルキレン- C_3-6 シクロアルキル、 $-N(R^a)-(C=N(R^b)))-C_1-6$ アルキル、 $-S(O)_w-C_1-6$ アルキル、 $-C(O)-N(R^a)-C_1-6$ アルキル、 $-N(R^a)-C(O)-C_1-6$ アルキル、 $-O-C(O)-N(R^a)-C_1-6$ アルキル、 $-O-C(O)-N(R^a)$ -フェニル、 $-N(R^a)-C(O)-O-C_1-6$ アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 $-C_1-6$ アルキレン- C_3-6 シクロアルキル、 $-O-C_1-6$ アルキレン- C_3-6 シクロアルキル、5~6員ヘテロアリアル、4~6員ヘテロシクリル、 $-N(R^a)-4~6$ 員ヘテロシクリル、 $-C_1-6$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、 $-O-C_1-6$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、 $-N(R^a)-C_1-6$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、 $-N(R^a)-C_1-6$ アルキレン-5~6員ヘテロアリアル、及び $-N(R^a)-C_1-6$ アルキレン-フェニルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、

10

5~6員ヘテロアリアル、4~6員ヘテロシクリル、 $-N(R^a)-4~6$ 員ヘテロシクリル、 $-C_1-6$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、 $-O-C_1-6$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、 $-N(R^a)-C_1-6$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、または $-N(R^a)-C_1-6$ アルキレン-5~6員ヘテロアリアルが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^h で任意で置換されていてもよく、かつ

20

Z が $C(H)(R^3)$ である場合、 R^2 は $-CH_2-CH_3$ ではない)、

R^2 は、水素、 $-NR^aR^b$ 、及び $-N(R^a)-N(R^b)-C(O)$ -フェニルからなる群から選択され、

R^3 は、水素、 $-C_1-6$ アルキル、 $-O-C_1-6$ アルキル、 $-O-C_1-6$ アルキレン- C_3-6 シクロアルキル、 $-N(R^a)-C_1-6$ アルキル、 $-N(R^a)-C_1-6$ アルキレン- C_3-6 シクロアルキル、 $-S(O)_w-C_1-6$ アルキル、 $-C(O)-N(R^a)-C_1-6$ アルキル、 $-N(R^a)-C(O)-C_1-6$ アルキル、及び $-C_1-6$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリルからなる群から選択され

(ここで、 $-C_1-6$ アルキル、 $-O-C_1-6$ アルキル、 $-O-C_1-6$ アルキレン- C_3-6 シクロアルキル、 $-N(R^a)-C_1-6$ アルキル、 $-N(R^a)-C_1-6$ アルキレン- C_3-6 シクロアルキル、 $-S(O)_w-C_1-6$ アルキル、 $-C(O)-N(R^a)-C_1-6$ アルキル、 $-N(R^a)-C(O)-C_1-6$ アルキル、及び $-C_1-6$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ

30

$-C_1-6$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリルが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^h で任意で置換されていてもよい)、

R^4 は、水素、ハロゲン、 C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、及び $-C_1-6$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリルからなる群から選択され

(ここで、 C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、及び $-C_1-6$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ

40

$-C_1-6$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリルが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^h で任意で置換されていてもよい)、

R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、 C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、及び $-C_1-6$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリルからなる群から選択され

(ここで、 C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、及び $-C_1-6$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ

$-C_1-6$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリルが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^h で任意で置換されていてもよい)、

50

R^6 は、水素及び重水素からなる群から選択され、

R^7 は、水素及び重水素からなる群から選択され、

R^8 は、水素及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、

R^g は、各存在について、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、オキソ、
 $R^a R^b N-$ 、 $R^a R^b N-C(O)-$ 、 $R^a R^b N-SO_w-$ 、 $R^a R^b N-C(O)-$
 $N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シク
 ロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキレン-、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6}
 アルケニルオキシ、 C_{3-6} アルキニルオキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ア
 ルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $O-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$
 $O-$ 、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキ
 ル- $N(R^a)-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^a)$ 、 C_{1-6} アルキ
 ル- $N(R^a)-C(O)-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-SO_w-$ 、 C_{3-6} シク
 ロアルキル- $N(R^a)-SO_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $SO_w-N(R^a)-$
 C_{3-6} シクロアルキル- $SO_w-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルコキシ- $C(O)-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アル
 キル- $C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル-、 C_{1-6} アル
 キル- $N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル-、及び C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アル
 キル-からなる群から独立的に選択され（ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル
 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアル
 キル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{3-6} アルキニルオキシ、 C_{3-6}
 シクロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $O-C(O)-$
 C_{1-6} アルキル- $C(O)-O-$ 、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_w-$ 、 C_{1-6} アル
 キル- $N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- C
 $(O)-N(R^a)$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-C(O)-N(R^a)-$ 、 C_{1-6}
 アルキル- $N(R^a)-SO_w-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $N(R^a)-SO_w-$ 、 C_{1-6}
 アルキル- $SO_w-N(R^a)-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $SO_w-N(R^a)-$ 、 C_{1-6}
 アルコキシ- $C(O)-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^a)-$
 C_{1-6} アルキル-、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル-、及
 び C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル-は、 R^P から各々独立的に選択される 1、2、
 3 個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい）、

R^h は、各存在について、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル
 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アル
 キル- $S(O)_2-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $S(O)_2-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)$
 $-$ 、 C_{1-6} アルコキシ- $C(O)-$ 、 $R^a R^b N-C(O)-$ 、及び $R^a R^b N-SO$
 $2-$ からなる群から独立的に選択され（ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、
 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_2-$ 、 C_{3-6}
 シクロアルキル- $S(O)_2-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-6} アルコキシ- C
 $(O)-$ 、 $R^a R^b N-C(O)-$ 、及び $R^a R^b N-SO_2-$ は、 R^P から各々独立的に
 選択される 1、2、3 個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい）、

R^P は、各存在について、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6}
 シクロアルキル、 $R^a R^b N-$ 、 $R^a R^b N$ -カルボニル-、 $R^a R^b N-SO_2-$ 、
 及び $R^a R^b N$ -カルボニル- $N(R^a)-$ からなる群から独立的に選択され、

R^a 及び R^b は、各存在について、水素及び C_{1-6} アルキルからなる群から独立的に選
 択される（ここで、 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン、シアノ、オキソ、及びヒドロキシルか
 らなる群から各々独立的に選択される 1 個以上の置換基で任意で置換されていてもよい）
 か、

または R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒に、4～6 員ヘテロシクリル
 を形成し（ここで、4～6 員ヘテロシクリルは、ハロゲン、シアノ、オキソ、及びヒドロ
 キシルからなる群から各々独立的に選択される 1 個以上の置換基で任意で置換されてい
 てよい）、

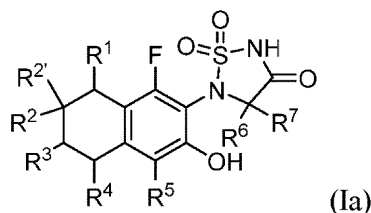
R^c は、各存在について、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキル、及びフェニルからなる群か

ら独立的に選択され、かつ

wは、0、1、または2である]。

【0090】

例えば、本明細書において開示される化合物は、式(Ia)によって表され得るか、またはその薬学的に許容される塩であり得る：



10

[式中、

R¹は、水素、ハロゲン、C₁-6アルキル、C₃-6シクロアルキル、及び-O-C₁-6アルキルからなる群から選択され

(ここで、C₁-6アルキル、C₃-6シクロアルキル、及び-O-C₁-6アルキルは、1個以上の利用可能な炭素において、R^gから各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

R²は、水素、-C₁-6アルキル、-C₂-6アルケニル、-O-C₁-6アルキル、-NH₂、-N(R^a)-C₁-8アルキル、-N(R^a)-C₃-6シクロアルキル、-N(R^a)-C₁-6アルキレン-C₃-6シクロアルキル、-N(R^a)-C₁-6アルキレン-Si(R^c)₃、-N(R^a)-(C=N(R^b))-C₁-6アルキル、-S(O)_w-C₁-6アルキル、-C(O)-N(R^a)-C₁-6アルキル、-N(R^a)-C(O)-C₁-6アルキル、-O-C(O)-N(R^a)-C₁-6アルキル、-O-C(O)-N(R^a)-フェニル、-N(R^a)-C(O)-O-C₁-6アルキル、C₃-6シクロアルキル、-C₁-6アルキレン-C₃-6シクロアルキル、-O-C₁-6アルキレン-C₃-6シクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、4~6員ヘテロシクリル、-N(R^a)-4~6員ヘテロシクリル、-C₁-6アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、-O-C₁-6アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、-N(R^a)-C₁-6アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、-N(R^a)-C₁-6アルキレン-5~6員ヘテロアリール、及び-N(R^a)-C₁-6アルキレン-フェニルからなる群から選択され

20

30

(ここで、-C₁-6アルキル、-C₂-6アルケニル、-O-C₁-6アルキル、-N(R^a)-C₁-8アルキル、-N(R^a)-C₃-6シクロアルキル、-N(R^a)-C₁-6アルキレン-C₃-6シクロアルキル、-N(R^a)-C₁-6アルキレン-Si(R^c)₃、-N(R^a)-(C=N(R^b))-C₁-6アルキル、-S(O)_w-C₁-6アルキル、-C(O)-N(R^a)-C₁-6アルキル、-N(R^a)-C(O)-C₁-6アルキル、-O-C(O)-N(R^a)-C₁-6アルキル、-O-C(O)-N(R^a)-フェニル、-N(R^a)-C(O)-O-C₁-6アルキル、C₃-6シクロアルキル、-C₁-6アルキレン-C₃-6シクロアルキル、-O-C₁-6アルキレン-C₃-6シクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、4~6員ヘテロシクリル、-N(R^a)-4~6員ヘテロシクリル、-C₁-6アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、-O-C₁-6アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、-N(R^a)-C₁-6アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、-N(R^a)-C₁-6アルキレン-5~6員ヘテロアリール、及び-N(R^a)-C₁-6アルキレン-フェニルは、1個以上の利用可能な炭素において、R^gから各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ

40

5~6員ヘテロアリール、4~6員ヘテロシクリル、-N(R^a)-4~6員ヘテロシクリル、-C₁-6アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、-O-C₁-6アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、-N(R^a)-C₁-6アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、または-N(R^a)-C₁-6アルキレン-5~6員ヘテロアリールが、置換可能な環窒素原

50

子を含む場合、前記環窒素原子は R^h で任意で置換されていてもよい)、

R^2 は、水素、 $-NR^aR^b$ 、及び $-N(R^a)-N(R^b)-C(O)-$ フェニルからなる群から選択され、

R^3 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-S(O)_w-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリルからなる群から選択され

(ここで、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-S(O)_w-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ

$-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリルが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^h で任意で置換されていてもよい)、

R^4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリルからなる群から選択され

(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ

$-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリルが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^h で任意で置換されていてもよい)、

R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリルからなる群から選択され

(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ

$-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリルが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^h で任意で置換されていてもよい)、

R^6 は、水素及び重水素からなる群から選択され、

R^7 は、水素及び重水素からなる群から選択され、

R^g は、各存在について、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、オキソ、 R^aR^bN- 、 $R^aR^bN-C(O)-$ 、 $R^aR^bN-SO_w-$ 、 $R^aR^bN-C(O)-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキレン-、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{3-6} アルキニルオキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $O-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-O-$ 、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^a)$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-C(O)-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-SO_w-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $N(R^a)-SO_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $SO_w-N(R^a)-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $SO_w-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルコキシ- $C(O)-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル-、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル-、及び C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル-からなる群から独立的に選択され(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{3-6} アルキニルオキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $O-C(O)$

ー、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-O-$ 、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-C(O)-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-SO_w-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $N(R^a)-SO_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $SO_w-N(R^a)-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $SO_w-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルコキシ- $C(O)-N(R^a)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル- $N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、及び C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキルは、 R^P から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

R^h は、各存在について、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_2-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $S(O)_2-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-6} アルコキシ- $C(O)-$ 、 $R^aR^bN-C(O)-$ 、及び $R^aR^bN-SO_2-$ からなる群から独立的に選択され(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_2-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $S(O)_2-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-6} アルコキシ- $C(O)-$ 、 $R^aR^bN-C(O)-$ 、及び $R^aR^bN-SO_2-$ は、 R^P から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

R^P は、各存在について、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 R^aR^bN- 、 R^aR^bN -カルボニル、 $R^aR^bN-SO_2-$ 、及び R^aR^bN -カルボニル- $N(R^a)-$ からなる群から独立的に選択され、

R^a 及び R^b は、各存在について、水素及び C_{1-6} アルキルからなる群から独立的に選択される(ここで、 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン、シアノ、オキソ、及びヒドロキシルからなる群から各々独立的に選択される1個以上の置換基で任意で置換されていてもよい)か、

または R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒に、4~6員ヘテロシクリルを形成し(ここで、4~6員ヘテロシクリルは、ハロゲン、シアノ、オキソ、及びヒドロキシルからなる群から各々独立的に選択される1個以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

R^c は、各存在について、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキル、及びフェニルからなる群から独立的に選択され、かつ

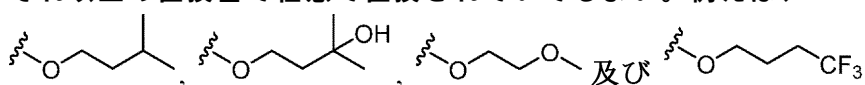
w は、0、1、または2である]。

[0091]

いくつかの実施形態では、 R^1 は、水素及びフッ素からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は水素である。

[0092]

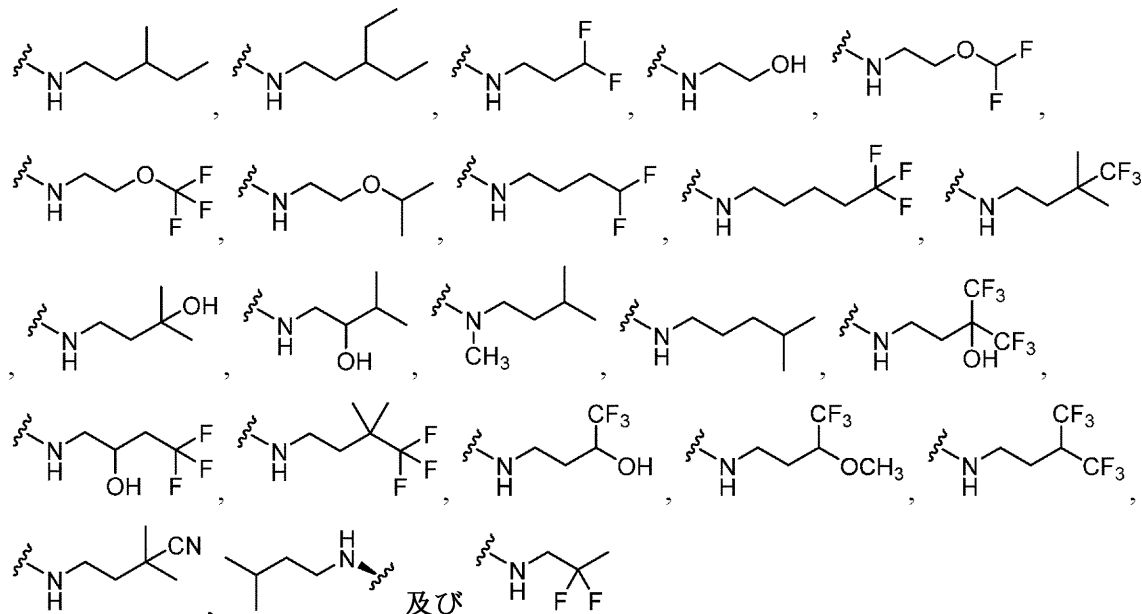
ある特定の実施形態では、 R^2 は、 $-O-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^2 は、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は、フッ素、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、及び R^aR^bN -からなる群から各存在について各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい。例えば、 R^2 は、 $-OCH_3$ 、



からなる群から選択され得る。

[0093]

他の実施形態では、 R^2 は、 $-N(R^a)-C_{1-8}$ アルキルであり、 R^2 は、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は、フッ素、ヒドロキシル、シアノ、及び C_{1-6} アルコキシからなる群から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で

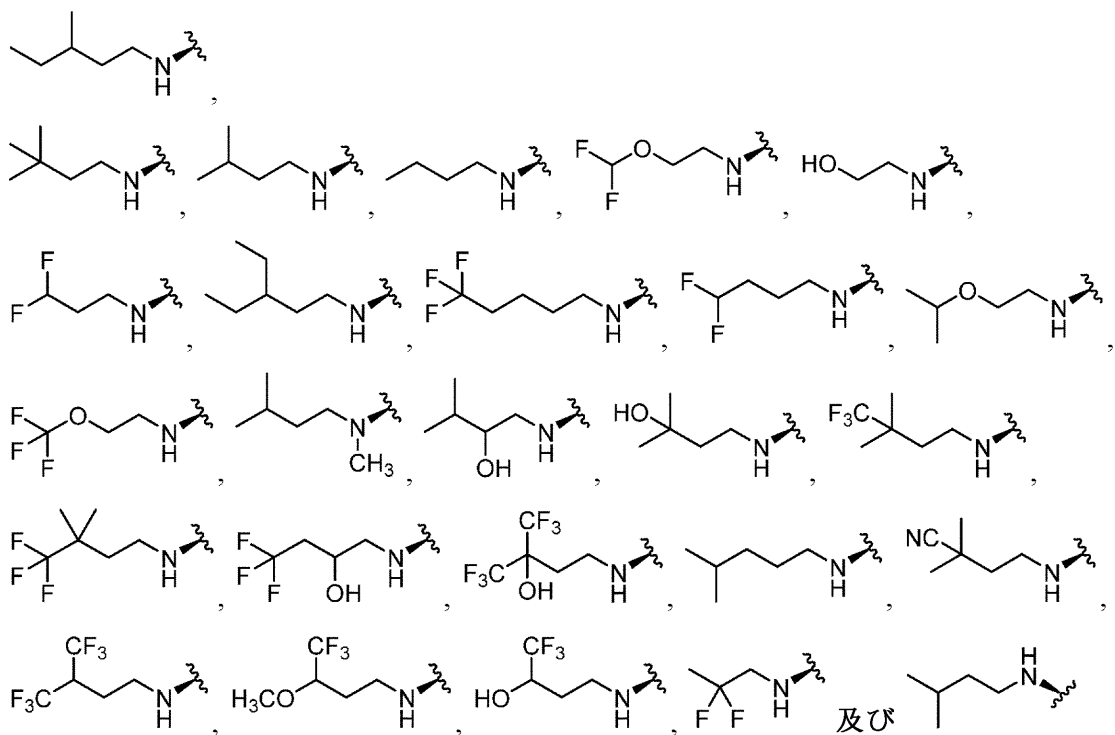


【 0 0 9 4 】

$-N(R^a) - C_{1-8}$ アルキル、 $-N(R^a) - C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-N(R^a) - C_{1-6}$ アルキレン、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-N(R^a) - C_{1-6}$ アルキレン、 $-Si(R^c)_3$ 、 $-N(R^a) - 4 \sim 6$ 員ヘテロシクリル、 $-N(R^a) - C_{1-6}$ アルキレン、 $4 \sim 6$ 員ヘテロシクリル、 $-N(R^a) - C_{1-6}$ アルキレン、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、及び $-N(R^a) - C_{1-6}$ アルキレン、フェニルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ

【 0 0 9 5 】

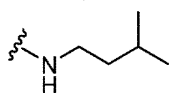
例えば、 R^2 は、



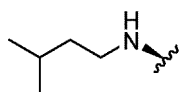
からなる群から選択され得る。

【0096】

いくつかの実施形態では、 R^2 は



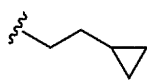
である。他の実施形態では、 R^2 は



である。

【0097】

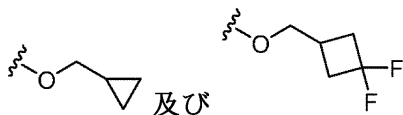
いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキルである。例えば、 R^2 は



によって表され得る。

【0098】

他の実施形態では、 R^2 は、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキルであり、 R^2 は、 R^8 から各々独立的选择される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は、1、2、または3個のフッ素原子で任意で置換されていてもよい。例えば、 R^2 は、



10

20

30

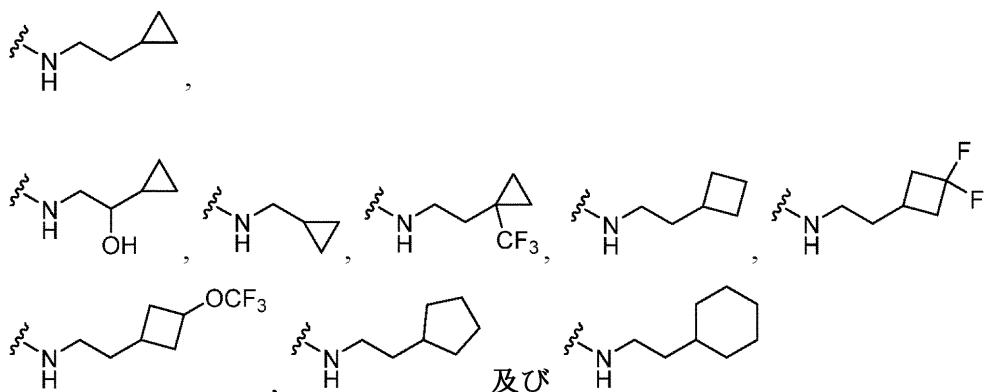
40

50

からなる群から選択され得る。

【0099】

さらなる実施形態では、 R^2 は、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキルであり、 R^2 は、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい。例えば、 R^2 は、

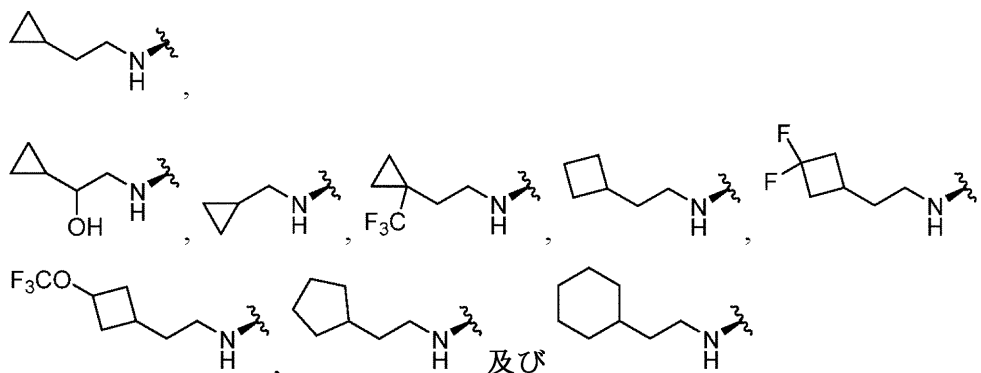


10

からなる群から選択され得る。

【0100】

例えば、 R^2 は、



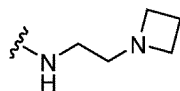
20

30

からなる群から選択され得る。

【0101】

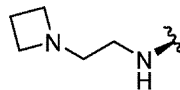
なおもさらなる実施形態では、 R^2 は、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリルである。例えば、 R^2 は、



によって表され得る。

【0102】

例えば、 R^2 は、



40

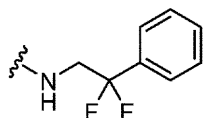
によって表され得る。

【0103】

ある特定の実施形態では、 R^2 は、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン-フェニルであり、 R^2 は、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意

50

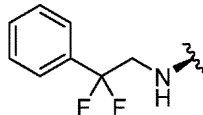
で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は、1、2、または3個のフッ素原子で任意で置換されていてもよい。例えば、 R^2 は、



によって表され得る。

【 0 1 0 4 】

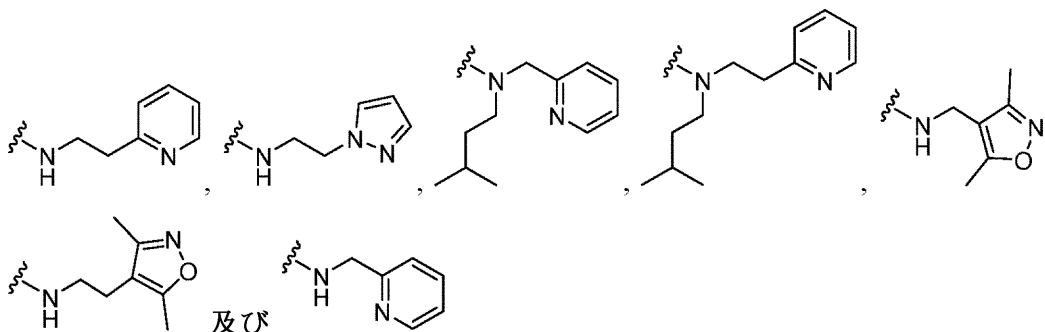
例えば、 R^2 は、



によって表され得る。

【 0 1 0 5 】

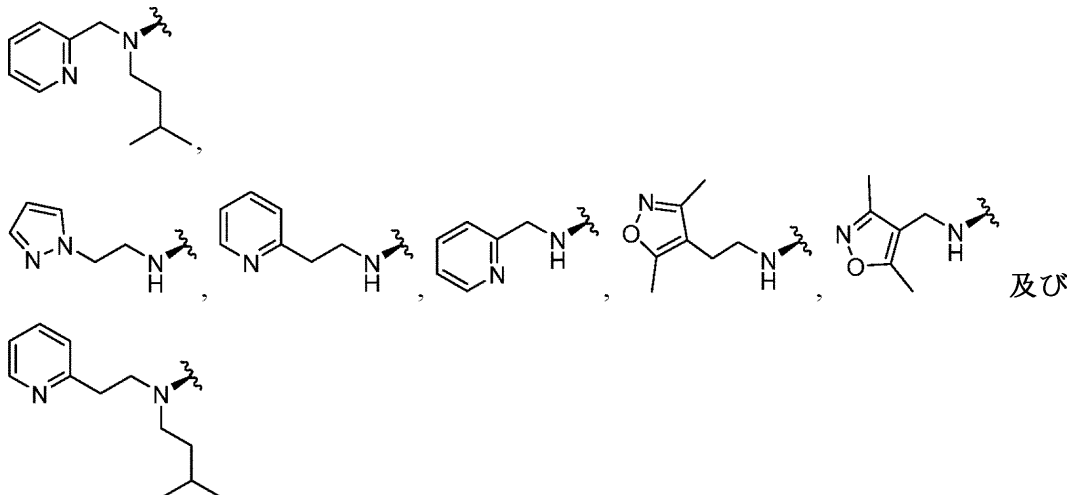
いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン-5~6員ヘテロアリールであり、 R^2 は、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい。例えば、 R^2 は、



らなる群から選択され得る。

【 0 1 0 6 】

例えば、 R^2 は、



からなる群から選択され得る。

【 0 1 0 7 】

他の実施形態では、R²は、4～6員ヘテロシクリルであり、4～6員ヘテロシクリルは、R⁸から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ、4～6員ヘテロシクリルが、置換可能な環窒素原子を含む場合

10

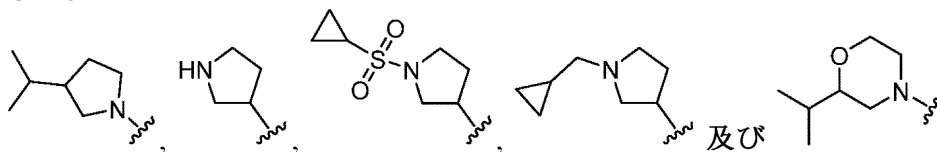
20

30

40

50

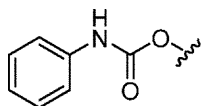
、前記環窒素原子は R^h で任意で置換されていてもよい。例えば、 R^2 はピロリジニルであってもよく、ピロリジニルは R^h で任意で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^h は、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{3-6} シクロアルキル- $S(O)_2$ -からなる群から選択される。例えば、 R^2 は、



からなる群から選択され得る。

【0108】

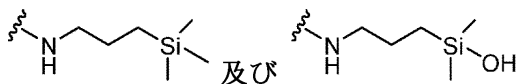
さらなる実施形態では、 R^2 は、 $-O-C(O)-N(R^a)-$ フェニルである。例えば、 R^2 は、



によって表され得る。

【0109】

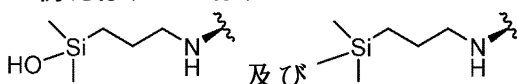
いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン- $Si(R^c)_3$ である。例えば、 R^2 は、



からなる群から選択され得る。

【0110】

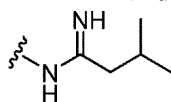
例えば、 R^2 は、



からなる群から選択され得る。

【0111】

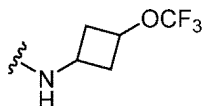
いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-6}$ アルキルである。例えば、 R^2 は、



によって表され得る。

【0112】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-N(R^a)-C_{3-6}$ シクロアルキルであり、 R^2 は、 R^g から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい。例えば、 R^2 は、



によって表され得る。例えば、 R^2 は、

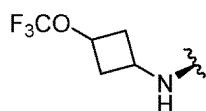
10

20

30

40

50



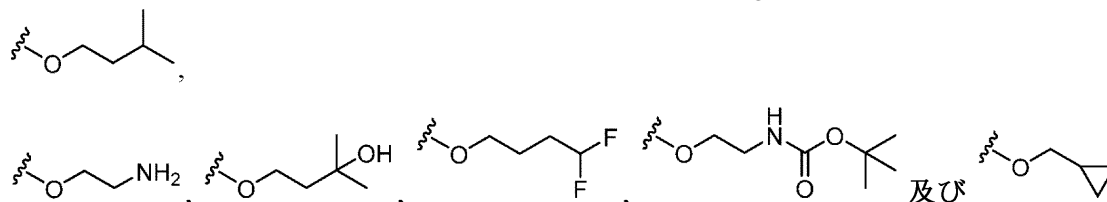
として表され得る。

【0113】

いくつかの実施形態では、 R^2 は水素である。他の実施形態では、 R^2 は、水素及び $-NH_2$ からなる群から選択される。

【0114】

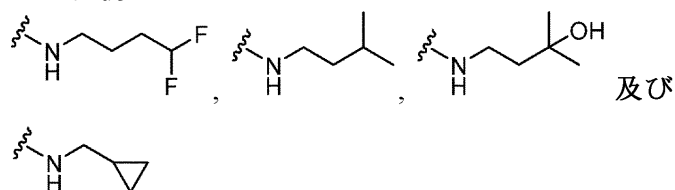
いくつかの実施形態では、 R^3 は水素である。他の実施形態では、 R^3 は、 $-O-C_{1-6}$ アルキル及び $-O-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択され、 R^3 は、 R^8 から各々独立的に選択される 1、2、3 個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい。例えば、 R^3 は、 $-OCH_3$ 、



からなる群から選択され得る。

【0115】

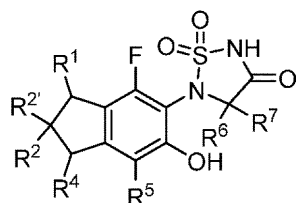
いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル及び $-N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択され、 R^3 は、 R^8 から各々独立的に選択される 1、2、3 個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい。例えば、 R^3 は、



からなる群から選択され得る。

【0116】

さらに本明細書において開示されるのは、式 I (c) :



によって表される化合物である。

【0117】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $N(R^a)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $N(R^a)(R^b)$ 、及び $-C_{1-6}$ アルキレン- $N(R^a)-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択され、 R^2 は、 R^8 から各々独立的に選択される 1、2、3 個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい。例えば、 R^2 は、

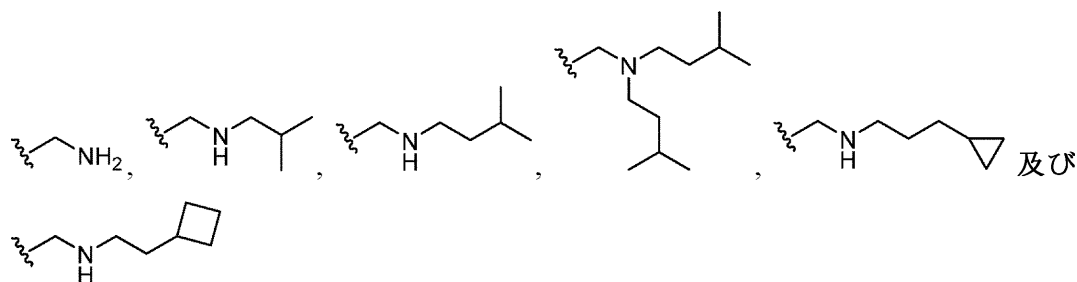
10

20

30

40

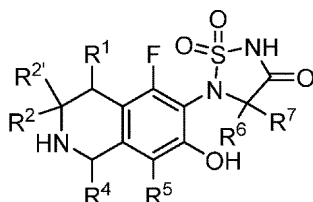
50



からなる群から選択され得る。

【0118】

さらに本明細書において開示されるのは、式 I (d) :



によって表される化合物である。

【0119】

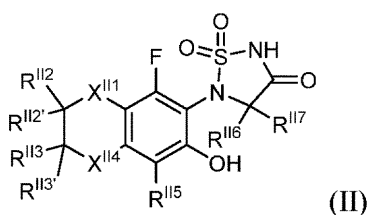
いくつかの実施形態では、 R^2 は C_{1-6} アルキルである。

【0120】

他の実施形態では、 R^4 は水素である。さらなる実施形態では、 R^5 は、水素及びフッ素からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、 R^6 は水素である。なおもさらなる実施形態では、 R^7 は水素である。

【0121】

また本明細書において開示されるのは、式 (II) によって表される化合物、またはその薬学的に許容される塩である：



[式中、

X^{II1} は、O 及び C (R^{II1}) (R^{II1}) からなる群から選択され、

X^{II4} は、O 及び C (R^{II4}) (R^{II4}) からなる群から選択され

(ここで、 X^{II1} 及び X^{II4} のうちの少なくとも1つはOである)、

R^{II1} 及び R^{II1} は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{3-6} シクロアルキルからなる群から各々独立的に選択され

(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{3-6} シクロアルキルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^{IIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

R^{II2} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C(O)-O-C_{1-6}$ アル

10

20

30

40

50

キル、 C_3-6 シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクリル、 $-C_1-6$ アルキレン- C_3-6 シクロアルキル、 $-C_1-6$ アルキレン-フェニル、 $-C_1-6$ アルキレン-5～6員ヘテロアリール、 $-C_1-6$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-O-C_1-6$ アルキレン- C_3-6 シクロアルキル、 $-N(R^{IIa})-4$ ～6員ヘテロシクリル、 $-O-C_1-6$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-N(R^{IIa})-C_1-6$ アルキレン-5～6員ヘテロアリール、及び $-N(R^{IIa})-C_1-6$ アルキレン-フェニルからなる群から選択され

(ここで、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 $-O-C_1-6$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C_1-6$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C_1-6$ アルキレン- C_3-6 シクロアルキル、 $-S(O)_2-C_1-6$ アルキル、 $-C(O)-N(R^{IIa})-C_1-6$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C(O)-C_1-6$ アルキル、 $-O-C(O)-N(R^{IIa})-C_1-6$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C(O)-O-C_1-6$ アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクリル、 $-C_1-6$ アルキレン- C_3-6 シクロアルキル、 $-C_1-6$ アルキレン-フェニル、 $-C_1-6$ アルキレン-5～6員ヘテロアリール、 $-C_1-6$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-O-C_1-6$ アルキレン- C_3-6 シクロアルキル、 $-N(R^{IIa})-4$ ～6員ヘテロシクリル、 $-O-C_1-6$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-N(R^{IIa})-C_1-6$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-N(R^{IIa})-C_1-6$ アルキレン-5～6員ヘテロアリール、及び $-N(R^{IIa})-C_1-6$ アルキレン-フェニルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^{IIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、

5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクリル、 $-C_1-6$ アルキレン-5～6員ヘテロアリール、 $-C_1-6$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-N(R^{IIa})-4$ ～6員ヘテロシクリル、 $-O-C_1-6$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-N(R^{IIa})-C_1-6$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、または $-N(R^{IIa})-C_1-6$ アルキレン-5～6員ヘテロアリールが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^{IIh} で任意で置換されていてもよく、かつ

R^{II2} が $-O-C_1-6$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C_1-6$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C_1-6$ アルキレン- C_3-6 シクロアルキル、 $-S(O)_2-C_1-6$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C(O)-C_1-6$ アルキル、 $-O-C(O)-N(R^{IIa})-C_1-6$ アルキル、 $-N(R^{IIa})-C(O)-O-C_1-6$ アルキル、 $-O-C_1-6$ アルキレン- C_3-6 シクロアルキル、 $-N(R^{IIa})-4$ ～6員ヘテロシクリル、 $-O-C_1-6$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-N(R^{IIa})-C_1-6$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリル、 $-N(R^{IIa})-C_1-6$ アルキレン-5～6員ヘテロアリール、または $-N(R^{IIa})-C_1-6$ アルキレン-フェニルである場合、 X^{II1} は $C(R^{II1})$ (R^{II1})であり、 X^{II4} はOである)、

R^{II2} は、水素、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-6 シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクリル、 $-C_1-6$ アルキレン- C_3-6 シクロアルキル、 $-C_1-6$ アルキレン-フェニル、 $-C_1-6$ アルキレン-5～6員ヘテロアリール、及び $-C_1-6$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリルからなる群から選択され

(ここで、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-6 シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクリル、 $-C_1-6$ アルキレン- C_3-6 シクロアルキル、 $-C_1-6$ アルキレン-フェニル、 $-C_1-6$ アルキレン-5～6員ヘテロアリール、及び $-C_1-6$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^{IIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ

5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクリル、 $-C_1-6$ アルキレン-5～6員ヘテロアリール、または $-C_1-6$ アルキレン-4～6員ヘテロシクリルが、置換可能な環窒

10

20

30

40

50

素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^{IIh} で任意で置換されていてもよい)、

R^{III3} 及び R^{III3} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{3-6} シクロアルキルからなる群から各々独立的に選択され

(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{3-6} シクロアルキルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^{IIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

R^{III4} 及び R^{III4} は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{3-6} シクロアルキルからなる群から各々独立的に選択され

(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{3-6} シクロアルキルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^{IIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

R^{III5} は、水素、重水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、及び C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択され

(ここで、 C_{1-6} アルキル及び C_{3-6} シクロアルキルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^{IIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

R^{III6} は、水素及び重水素からなる群から選択され、

R^{III7} は、水素及び重水素からなる群から選択され、

R^{IIg} は、各存在について、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、オキシ、 $R^{IIa}R^{IIb}N-$ 、 $R^{IIa}R^{IIb}N-C(O)-$ 、 $R^{IIa}R^{IIb}N-SO_w-$ 、 $R^{IIa}R^{IIb}N-C(O)-N(R^{IIIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキレン-、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{3-6} アルキニルオキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $O-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-O-$ 、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIa})-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^{IIa})$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIa})-C(O)-N(R^{IIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIa})-SO_w-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $N(R^{IIa})-SO_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $SO_w-N(R^{IIa})-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $SO_w-N(R^{IIa})-$ 、 C_{1-6} アルコキシ- $C(O)-N(R^{IIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキル-、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}$ アルキル-、及び C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル-からなる群から独立的に選択され(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニルオキシ、 C_{3-6} アルキニルオキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $O-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-O-$ 、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIa})-C(O)-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^{IIa})$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIa})-C(O)-N(R^{IIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIa})-SO_w-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $N(R^{IIa})-SO_w-$ 、 C_{1-6} アルキル- $SO_w-N(R^{IIa})-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $SO_w-N(R^{IIa})-$ 、 C_{1-6} アルコキシ- $C(O)-N(R^{IIa})-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-N(R^{IIa})-C_{1-6}$ アルキル-、 C_{1-6} アルキル- $N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}$ アルキル-、及び C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル-は、 R^{IIP} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい)、

R^{IIh} は、各存在について、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_2-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル- $S(O)_2-$ 、 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$ 、 C_{1-6} アルコキシ- $C(O)-$ 、 $R^{IIa}R^{IIb}N-C(O)-$ 、及び $R^{IIa}R^{IIb}N-SO_2-$ からなる群から独立的に選

10

20

30

40

50

択され（ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル-S(O)₂-, C_{3-6} シクロアルキル-S(O)₂-, C_{1-6} アルキル-C(O)-, C_{1-6} アルコキシ-C(O)-, $R^{IIa}R^{IIb}N-C(O)-$ 、及び $R^{IIa}R^{IIb}N-SO_2-$ は、 R^{IIP} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい）、

R^{IIP} は、各存在について、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 $R^{IIa}R^{IIb}N-$ 、 $R^{IIa}R^{IIb}N$ -カルボニル-, $R^{IIa}R^{IIb}N-SO_2-$ 、及び $R^{IIa}R^{IIb}N$ -カルボニル-N(R^{IIa})-からなる群から独立的に選択され、

R^{IIa} 及び R^{IIb} は、各存在について、水素及び C_{1-3} アルキルからなる群から独立的に選択される（ここで、 C_{1-3} アルキルは、ハロゲン、シアノ、オキソ、及びヒドロキシルからなる群から各々独立的に選択される1個以上の置換基で任意で置換されていてもよい）か、

または R^{IIa} 及び R^{IIb} は、それらが結合している窒素と一緒に、4～6員ヘテロシクリルを形成し（ここで、4～6員ヘテロシクリルは、ハロゲン、シアノ、オキソ、及びヒドロキシルからなる群から各々独立的に選択される1個以上の置換基で任意で置換されていてもよい）、かつ

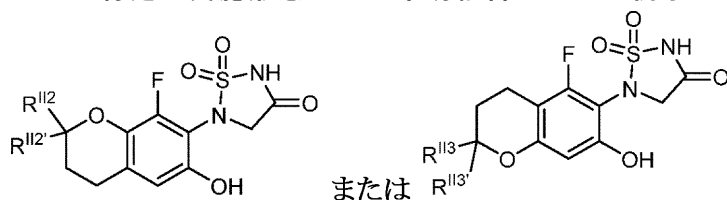
wは、0、1、または2である]。

【0122】

いくつかの実施形態では、 R^{II5} 、 R^{II6} 、及び R^{II7} は各々水素である。他の実施形態では、 R^{II1} 及び $R^{II1'}$ または R^{II4} 及び $R^{II4'}$ のいずれかは各々水素である。

【0123】

ある特定の実施形態では、本明細書において開示される化合物は、



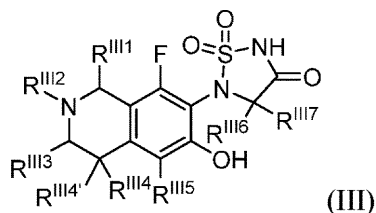
によって表される。

【0124】

例えば、 R^{II2} 及び $R^{II2'}$ は、水素及び-CH₃からなる群から各々独立的に選択され得る。例えば、 R^{II3} 及び $R^{II3'}$ は、水素及び-CH₃からなる群から各々独立的に選択され得る。

【0125】

また本明細書において開示されるのは、式(III)によって表される化合物、またはその薬学的に許容される塩である：



[式中、

R^{III1} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、

R^{III2} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクリル、5～6員ヘテロアリール、-C

1-6 アルキレン-C₃₋₈ シクロアルキル、-C₁₋₆ アルキレン-フェニル、-C₁₋₆ アルキレン-4~7 員ヘテロシクリル、-C₁₋₆ アルキレン-5~6 員ヘテロアリール、-C(O)-C₁₋₆ アルキル、-C(O)-O-C₁₋₆ アルキル、-C(O)-C₁₋₆ アルキレン-C₃₋₈ シクロアルキル、-C(O)-N(R^{IIIIa})-C₁₋₆ アルキル、-C(O)-N(R^{IIIIa})-C₁₋₆ アルキレン-C₃₋₆ シクロアルキル、-C(O)-N(R^{IIIIa})-C₁₋₆ アルキレン-フェニル、-C(O)-N(R^{IIIIa})-C₁₋₆ アルキレン-4~7 員ヘテロシクリル、-C(O)-N(R^{IIIIa})-C₁₋₆ アルキレン-5~6 員ヘテロアリール、-C=N(R^{IIIIa})-C₁₋₆ アルキル、及び-S(O)₂-C₁₋₆ アルキルからなる群から選択され

(ここで、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₆ シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクリル、5~6 員ヘテロアリール、-C₁₋₆ アルキレン-C₃₋₈ シクロアルキル、-C₁₋₆ アルキレン-フェニル、-C₁₋₆ アルキレン-4~7 員ヘテロシクリル、-C₁₋₆ アルキレン-5~6 員ヘテロアリール、-C(O)-C₁₋₆ アルキル、-C(O)-O-C₁₋₆ アルキル、-C(O)-C₁₋₆ アルキレン-C₃₋₈ シクロアルキル、-C(O)-N(R^{IIIIa})-C₁₋₆ アルキル、-C(O)-N(R^{IIIIa})-C₁₋₆ アルキレン-C₃₋₆ シクロアルキル、-C(O)-N(R^{IIIIa})-C₁₋₆ アルキレン-フェニル、-C(O)-N(R^{IIIIa})-C₁₋₆ アルキレン-4~7 員ヘテロシクリル、-C(O)-N(R^{IIIIa})-C₁₋₆ アルキレン-5~6 員ヘテロアリール、-C=N(R^{IIIIa})-C₁₋₆ アルキル、及び-S(O)₂-C₁₋₆ アルキルは、1 個以上の利用可能な炭素において、R^{IIIIg} から各々独立的に選択される 1、2、3 個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ

4~7 員ヘテロシクリル、5~6 員ヘテロアリール、-C₁₋₆ アルキレン-4~7 員ヘテロシクリル、-C₁₋₆ アルキレン-5~6 員ヘテロアリール、-C(O)-N(R^{IIIIa})-C₁₋₆ アルキレン-4~7 員ヘテロシクリル、または-C(O)-N(R^{IIIIa})-C₁₋₆ アルキレン-5~6 員ヘテロアリールが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子はR^{IIIIh}で任意で置換されていてもよい)、

R^{IIII3}は、水素、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、及びC₂₋₆ アルキニルからなる群から選択され、

R^{IIII4}は、水素、ハロゲン、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、及びC₂₋₆ アルキニルからなる群から選択され、

R^{IIII4}は、水素、ハロゲン、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、及びC₂₋₆ アルキニルからなる群から選択され、

R^{IIII5}は、水素、ハロゲン、及びC₁₋₆ アルキルからなる群から選択され、

R^{IIII6}は、水素及び重水素からなる群から選択され、

R^{IIII7}は、水素及び重水素からなる群から選択され、

R^{IIIIg}は、各存在について、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、オキソ、R^{IIIIa}R^{IIIIb}N-、R^{IIIIa}R^{IIIIb}N-C(O)-、R^{IIIIa}R^{IIIIb}N-SO_w-、R^{IIIIa}R^{IIIIb}N-C(O)-N(R^{IIIIa})-、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₆ シクロアルキル、C₃₋₆ シクロアルキル-C₁₋₆ アルキレン-、C₁₋₆ アルコキシ、C₃₋₆ アルケニルオキシ、C₃₋₆ アルキニルオキシ、C₃₋₆ シクロアルコキシ、C₁₋₆ アルキル-C(O)-、C₁₋₆ アルキル-O-C(O)-、C₁₋₆ アルキル-C(O)-O-、C₁₋₆ アルキル-S(O)_w-、C₁₋₆ アルキル-N(R^{IIIIa})-、C₁₋₆ アルキル-N(R^{IIIIa})-C(O)-、C₁₋₆ アルキル-C(O)-N(R^{IIIIa})-、C₁₋₆ アルキル-N(R^{IIIIa})-C(O)-N(R^{IIIIa})-、C₁₋₆ アルキル-N(R^{IIIIa})-SO_w-、C₃₋₆ シクロアルキル-N(R^{IIIIa})-SO_w-、C₁₋₆ アルキル-SO_w-N(R^{IIIIa})-、C₃₋₆ シクロアルキル-SO_w-N(R^{IIIIa})-、C₁₋₆ アルコキシ-C(O)-N(R^{IIIIa})-、C₁₋₆ アルキル-C(O)-N(R^{IIIIa})-C₁₋₆ アルキル-、C₁₋₆ アルキル-N(R^{IIIIa})-C(O)-C₁₋₆ アルキル-、C₁₋₆

アルコキシ-C₁₋₆アルキル-、及び5～6員ヘテロアリールからなる群から独立的に選択され（ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、-C₁₋₆アルキレン-C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆アルケニルオキシ、C₃₋₆アルキニルオキシ、C₃₋₆シクロアルコキシ、C₁₋₆アルキル-C(O)-、C₁₋₆アルキル-O-C(O)-、C₁₋₆アルキル-C(O)-O-、C₁₋₆アルキル-S(O)_w-、C₁₋₆アルキル-N(R^{IIIIa})-、C₁₋₆アルキル-N(R^{IIIIa})-C(O)-、C₁₋₆アルキル-C(O)-N(R^{IIIIa})-、C₁₋₆アルキル-N(R^{IIIIa})-C(O)-N(R^{IIIIa})-、C₁₋₆アルキル-N(R^{IIIIa})-SO_w-、C₃₋₆シクロアルキル-N(R^{IIIIa})-SO_w-、C₁₋₆アルキル-SO_w-N(R^{IIIIa})-、C₃₋₆シクロアルキル-SO_w-N(R^{IIIIa})-、C₁₋₆アルコキシ-C(O)-N(R^{IIIIa})-、C₁₋₆アルキル-C(O)-N(R^{IIIIa})-C₁₋₆アルキル-、C₁₋₆アルキル-N(R^{IIIIa})-C(O)-C₁₋₆アルキル-、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル-、及び5～6員ヘテロアリールは、R^{IIIIp}から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい）、

10

R^{IIIIh}は、各存在について、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆アルケニル、C₃₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₆アルキル-S(O)₂-、C₃₋₆シクロアルキル-S(O)₂-、C₁₋₆アルキル-C(O)-、C₁₋₆アルコキシ-C(O)-、R^{IIIIa}R^{IIIIb}N-C(O)-、R^{IIIIa}R^{IIIIb}N-SO₂-、及び-C₁₋₆アルキレン-5～6員ヘテロアリールからなる群から独立的に選択され（ここで、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆アルケニル、C₃₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₆アルキル-S(O)₂-、C₃₋₆シクロアルキル-S(O)₂-、C₁₋₆アルキル-C(O)-、C₁₋₆アルコキシ-C(O)-、R^{IIIIa}R^{IIIIb}N-C(O)-、R^{IIIIa}R^{IIIIb}N-SO₂-、及び-C₁₋₆アルキレン-5～6員ヘテロアリールは、R^{IIIIp}から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい）、

20

R^{IIIIp}は、各存在について、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル、R^{IIIIa}R^{IIIIb}N-、R^{IIIIa}R^{IIIIb}N-カルボニル-、R^{IIIIa}R^{IIIIb}N-SO₂-、及びR^{IIIIa}R^{IIIIb}N-カルボニル-N(R^{IIIIa})-からなる群から独立的に選択され、

30

R^{IIIIa}及びR^{IIIIb}は、各存在について、水素及びC₁₋₃アルキルからなる群から独立的に選択される（ここで、C₁₋₃アルキルは、ハロゲン、シアノ、オキソ、及びヒドロキシルからなる群から各々独立的に選択される1個以上の置換基で任意で置換されていてもよい）か、

またはR^{IIIIa}及びR^{IIIIb}は、それらが結合している窒素と一緒に、4～6員ヘテロシクリルを形成し（ここで、4～6員ヘテロシクリルは、ハロゲン、シアノ、オキソ、及びヒドロキシルからなる群から各々独立的に選択される1個以上の置換基で任意で置換されていてもよい）、かつ

wは、0、1、または2である]。

[0126]

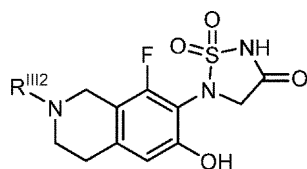
40

いくつかの実施形態では、R^{IIII5}は、水素及びフッ素からなる群から選択される。他の実施形態では、R^{IIII6}及びR^{IIII7}は各々水素である。さらなる実施形態では、R^{IIII4}及びR^{IIII4}は、水素及びフッ素からなる群から各々独立的に選択される。なおもさらなる実施形態では、R^{IIII1}、R^{IIII3}、R^{IIII4}、及びR^{IIII4}は各々水素である。

[0127]

例えば、本明細書において開示されるのは、

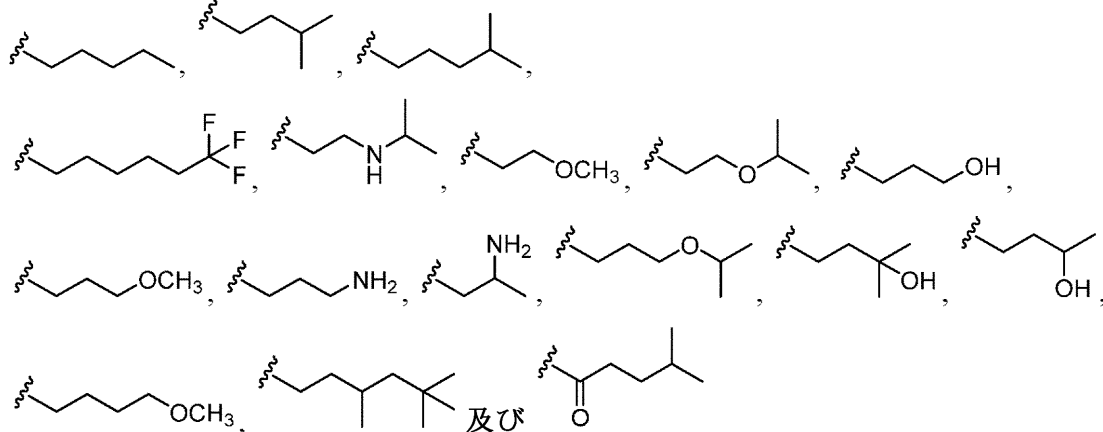
50



によって表される化合物である。

【0128】

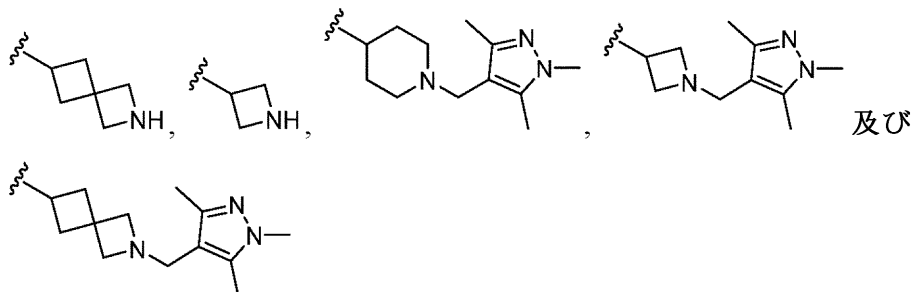
いくつかの実施形態では、 R^{III2} は、水素、 C_{1-6} アルキル、及び $-C(O)-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され、 R^{III2} は、 R^{IIIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい。例えば、 R^{III2} は、水素、



からなる群から選択され得る。

【0129】

他の実施形態では、 R^{III2} は、4～7員ヘテロシクリルであり、4～7員ヘテロシクリルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^{IIIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ、4～7員ヘテロシクリルが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^{IIIh} で任意で置換されていてもよい。例えば、 R^{III2} は、



からなる群から選択され得る。

【0130】

ある特定の実施形態では、 R^{III2} は、5～6員ヘテロアリールであり、5～6員ヘテロアリールは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^{IIIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ、4～7員ヘテロシクリルが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^{IIIh} で任意で置換されていてもよい。例えば、 R^{III2} は、

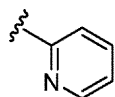
10

20

30

40

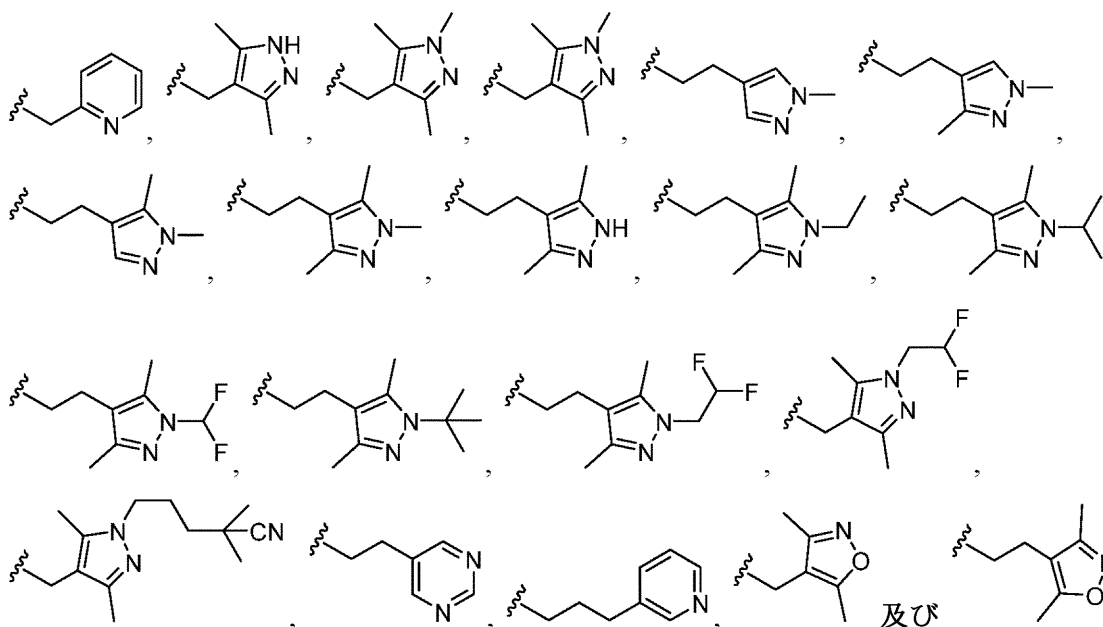
50



によって表され得る。

【0131】

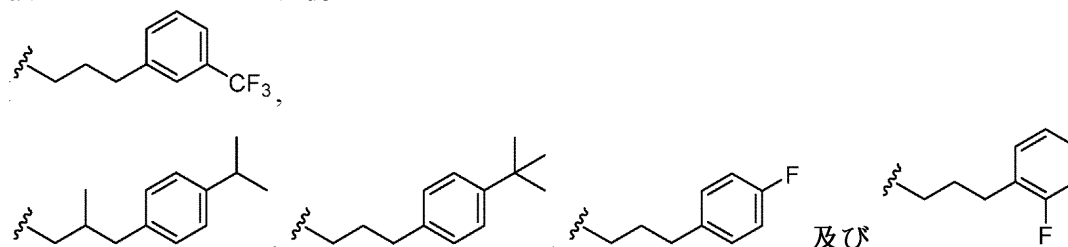
いくつかの実施形態では、 R^{III2} は、 $-C_{1-6}$ アルキレン-5～6員ヘテロアリールであり、 $-C_{1-6}$ アルキレン-5～6員ヘテロアリールは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^{IIIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ4～7員ヘテロアリールが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^{IIIh} で任意で置換されていてもよい。例えば、 R^{III2} は、



からなる群から選択され得る。

【0132】

他の実施形態では、 R^{III2} は、 $-C_{1-6}$ アルキレン-フェニルであり、 R^{III2} は、 R^{IIIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい。例えば、 R^{III2} は、

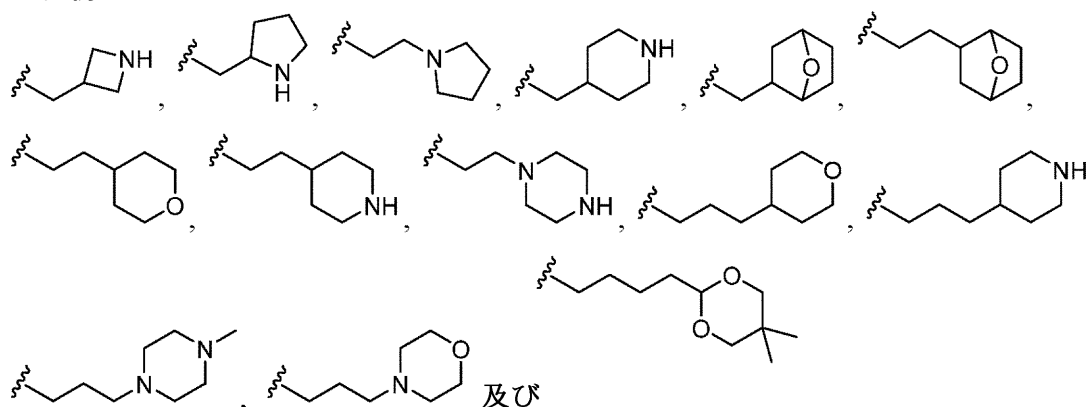


からなる群から選択され得る。

【0133】

さらなる実施形態では、 R^{III2} は、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4～7員ヘテロシクリルであり、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4～7員ヘテロシクリルは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^{IIIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4～7員ヘテロシクリルが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^{IIIh} で任意で置換されていてもよ

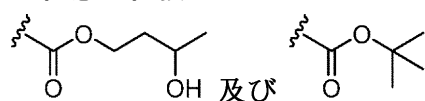
い。例えば、 R^{III2} は、



からなる群から選択され得る。

【 0 1 3 4 】

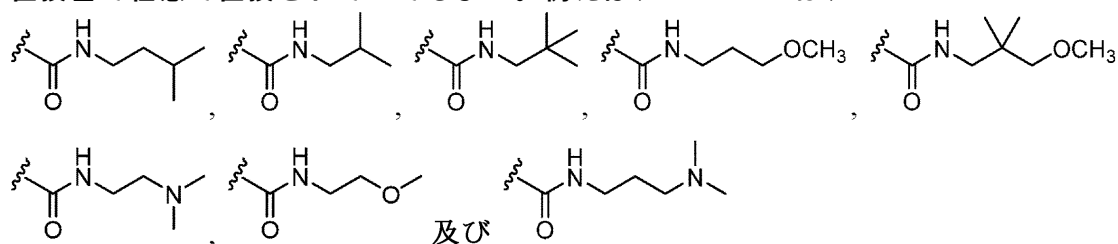
いくつかの実施形態では、 R^{III2} は、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^{III2} は、 R^{IIIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい。例えば、 R^{III2} は、



からなる群から選択される。

【 0 1 3 5 】

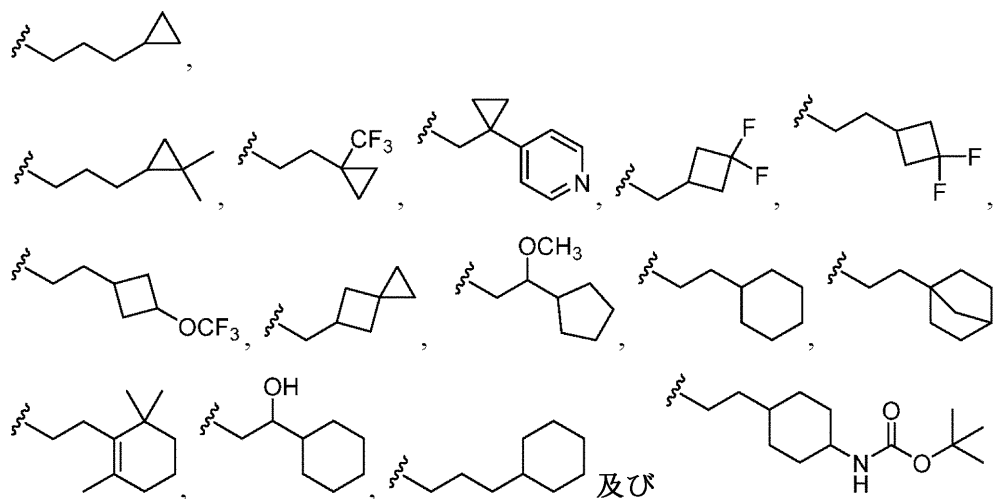
他の実施形態では、 R^{IIII2} は、 $-C(O)-N(R^{IIIIa})-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^{IIII2} は、 R^{IIIIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい。例えば、 R^{IIII2} は、



からなる群から選択され得る。

【 0 1 3 6 】

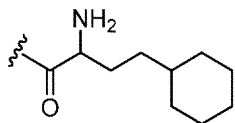
さらなる実施形態では、 R^{III2} は、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-8} シクロアルキルであり、 R^{III2} は、 R^{IIIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい。例えば、 R^{III2} は、



からなる群から選択され得る。

【 0 1 3 7 】

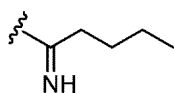
いくつかの実施形態では、 R^{III2} は、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-8} シクロアルキルであり、 R^{III2} は、 R^{IIIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよい。例えば、 R^{III2} は、



によって表され得る。

【 0 1 3 8 】

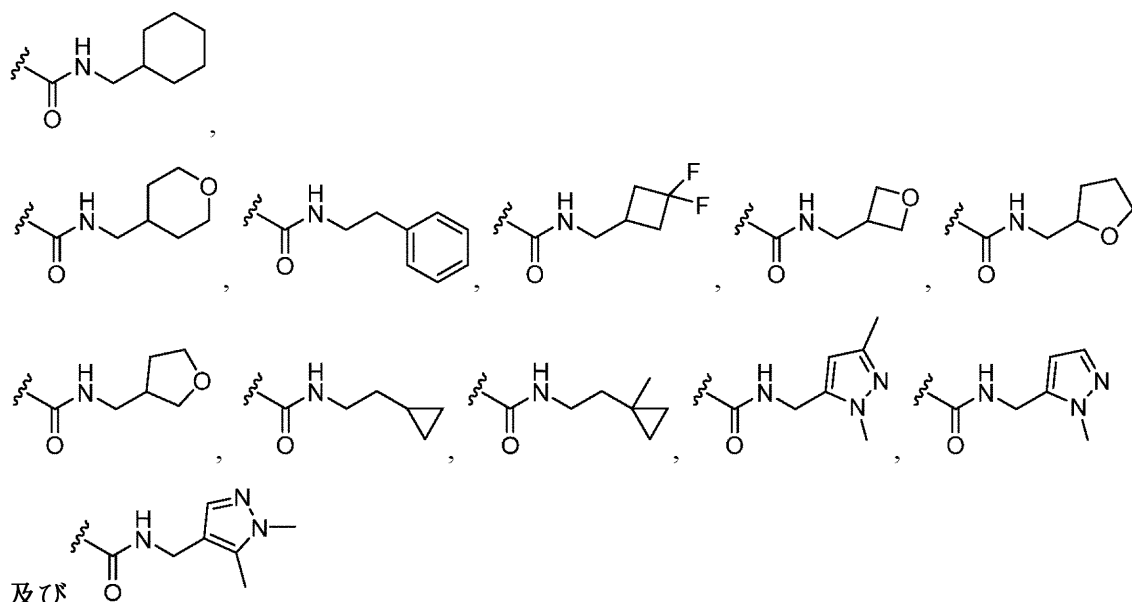
いくつかの実施形態では、 R^{III2} は、 $-C=N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ アルキルである。例えば、 R^{III2} は、



によって表され得る。

【 0 1 3 9 】

他の実施形態では、 R^{IIII2} は、 $-C(O)-N(R^{IIIIa})-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C(O)-N(R^{IIIIa})-C_{1-6}$ アルキレン-フェニル、 $-C(O)-N(R^{IIIIa})-C_{1-6}$ アルキレン-4~7員ヘテロシクリル、及び $-C(O)-N(R^{IIIIa})-C_{1-6}$ アルキレン-5~6員ヘテロアリールからなる群から選択され、 $-C(O)-N(R^{IIIIa})-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C(O)-N(R^{IIIIa})-C_{1-6}$ アルキレン-フェニル、 $-C(O)-N(R^{IIIIa})-C_{1-6}$ アルキレン-4~7員ヘテロシクリル、または $-C(O)-N(R^{IIIIa})-C_{1-6}$ アルキレン-5~6員ヘテロアリールは、1個以上の利用可能な炭素において、 R^{IIIIg} から各々独立的に選択される1、2、3個またはそれ以上の置換基で任意で置換されていてもよく、かつ、 $-C(O)-N(R^{IIIIa})-C_{1-6}$ アルキレン-4~7員ヘテロシクリルまたは $-C(O)-N(R^{IIIIa})-C_{1-6}$ アルキレン-5~6員ヘテロアリールが、置換可能な環窒素原子を含む場合、前記環窒素原子は R^{IIIIh} で任意で置換されていてもよい。例えば、 R^{IIII2} は、



からなる群から選択され得る。

【0140】

さらに本明細書において開示されるのは、

5 - [1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-(3-メチルブトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {7-[(2-シクロプロピルエチル)アミノ]-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-[(3-メチルブチル)アミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {7-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - [(7R)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - [7-(2-シクロプロピルエチル)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - [1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - [7-(シクロプロピルメトキシ)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - [(7S)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ

ナフタレン-2-イル) - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5 - (5-フルオロ-7-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-6-イル) - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5 - (5-フルオロ-7-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-6-イル) - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5 - (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル) - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5 - (1, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-7-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5 - (7 - { [2 - (アゼチジン-1-イル) エチル] アミノ} - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5 - {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7 - [(3, 3, 3-トリフルオロプロピル) アミノ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5 - { (7S) - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7 - [(3-メチルブチル) アミノ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5 - { (7R) - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7 - [(3-メチルブチル) アミノ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5 - {7 - [(3, 3-ジフルオロシクロブチル) メトキシ] - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5 - {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7 - [(4, 4, 4-トリフルオロブチル) アミノ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5 - {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7 - [(4-メトキシ-3, 3-ジメチルブチル) アミノ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5 - {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7 - [(3-メトキシ-3-メチルブチル) アミノ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5 - {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7 - [(4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチルブチル) アミノ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5 - [1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7 - ({2 - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] エチル} アミノ) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5 - {7 - [(2, 2-ジフルオロ-2-フェニルエチル) アミノ] - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5 - {7 - [(3-シクロプロピル-2, 2-ジフルオロプロピル) アミノ] - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、
 5 - {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7 - [(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) アミノ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ^6 , 2, 5-チ

10

20

30

40

50

アジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [メチル (3-メチルブチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1 λ^6 , 2, 5-チアアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(4-メチルペンチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1 λ^6 , 2, 5-チアアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- { [4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) ブチル] アミノ} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -1 λ^6 , 2, 5-チアアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- { [4, 4, 4-トリフルオロ-3- (トリフルオロメチル) ブチル] アミノ} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -1 λ^6 , 2, 5-チアアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {7- [(2, 2-ジフルオロプロピル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1 λ^6 , 2, 5-チアアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- { (7R) -7- [(2-シクロプロピルエチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1 λ^6 , 2, 5-チアアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- { (7S) -7- [(2-シクロプロピルエチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1 λ^6 , 2, 5-チアアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- { [2- (ピリジン-2-イル) エチル] アミノ} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -1 λ^6 , 2, 5-チアアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- { (7RS) -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(3RS) -ピロリジン-3-イル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1 λ^6 , 2, 5-チアアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- { (7RS) -7- [(3RS) -1- (シクロプロパンスルホニル) ピロリジン-3-イル] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1 λ^6 , 2, 5-チアアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- { (7RS) -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(3SR) -ピロリジン-3-イル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1 λ^6 , 2, 5-チアアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- { (7RS) -7- [(3SR) -1- (シクロプロパンスルホニル) ピロリジン-3-イル] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1 λ^6 , 2, 5-チアアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {7- [1- (シクロプロピルメチル) ピロリジン-3-イル] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1 λ^6 , 2, 5-チアアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- { [2- (1H-ピラゾール-1-イル) エチル] アミノ} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -1 λ^6 , 2, 5-チアアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- (4, 4, 4-トリフルオロブトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1 λ^6 , 2, 5-チアアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -1 λ^6 , 2, 5-チアアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- (4-メチルペンタノイル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1 λ^6 , 2, 5-チアアジアゾリジン-1

10

20

30

40

50

， 1， 3－トリオン、

5－[8－フルオロ－6－ヒドロキシ－2－(4－メチルペンチル)－1， 2， 3， 4－テトラヒドロイソキノリン－7－イル]－1 λ^6 ， 2， 5－チアジアゾリジン－1， 1， 3－トリオン、

5－{(7R)－1－フルオロ－3－ヒドロキシ－7－[(4， 4， 4－トリフルオロブチル)アミノ]－5， 6， 7， 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル}－1 λ^6 ， 2， 5－チアジアゾリジン－1， 1， 3－トリオン、

5－{(7S)－1－フルオロ－3－ヒドロキシ－7－[(4， 4， 4－トリフルオロブチル)アミノ]－5， 6， 7， 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル}－1 λ^6 ， 2， 5－チアジアゾリジン－1， 1， 3－トリオン、

5－[(7R)－1－フルオロ－3－ヒドロキシ－7－({2－[1－(トリフルオロメチル)シクロプロピル]エチル}アミノ)－5， 6， 7， 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル]－1 λ^6 ， 2， 5－チアジアゾリジン－1， 1， 3－トリオン、

8－フルオロ－6－ヒドロキシ－7－(1， 1， 4－トリオキソ－1 λ^6 ， 2， 5－チアジアゾリジン－2－イル)－1， 2， 3， 4－テトラヒドロナフタレン－2－イルフェニルカルバメート、

4－{[8－フルオロ－6－ヒドロキシ－7－(1， 1， 4－トリオキソ－1 λ^6 ， 2， 5－チアジアゾリジン－2－イル)－1， 2， 3， 4－テトラヒドロナフタレン－2－イル]アミノ}－2， 2－ジメチルブタンニトリル、

5－{1－フルオロ－3－ヒドロキシ－7－[(4， 4， 4－トリフルオロ－3－ヒドロキシブチル)アミノ]－5， 6， 7， 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル}－1 λ^6 ， 2， 5－チアジアゾリジン－1， 1， 3－トリオン、

5－{1－フルオロ－3－ヒドロキシ－7－[(4， 4， 4－トリフルオロ－3－メトキシブチル)アミノ]－5， 6， 7， 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル}－1 λ^6 ， 2， 5－チアジアゾリジン－1， 1， 3－トリオン、

5－[8－フルオロ－6－ヒドロキシ－2－(5， 5， 5－トリフルオロペンチル)－1， 2， 3， 4－テトラヒドロイソキノリン－7－イル]－1 λ^6 ， 2， 5－チアジアゾリジン－1， 1， 3－トリオン、

5－(1－フルオロ－3－ヒドロキシ－7－{(3－メチルブチル)[(ピリジン－2－イル)メチル]アミノ}－5， 6， 7， 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル)－1 λ^6 ， 2， 5－チアジアゾリジン－1， 1， 3－トリオン、

5－(1－フルオロ－3－ヒドロキシ－7－{[(ピリジン－2－イル)メチル]アミノ}－5， 6， 7， 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル)－1 λ^6 ， 2， 5－チアジアゾリジン－1， 1， 3－トリオン、

5－{1－フルオロ－3－ヒドロキシ－7－[(4， 4， 4－トリフルオロ－2－ヒドロキシブチル)アミノ]－5， 6， 7， 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル}－1 λ^6 ， 2， 5－チアジアゾリジン－1， 1， 3－トリオン、

5－(7－{[2－(ジフルオロメトキシ)エチル]アミノ}－1－フルオロ－3－ヒドロキシ－5， 6， 7， 8－テトラヒドロナフタレン－2－イル)－1 λ^6 ， 2， 5－チアジアゾリジン－1， 1， 3－トリオン、

5－(8－フルオロ－6－ヒドロキシ－2－ペンタンイミドイル－1， 2， 3， 4－テトラヒドロイソキノリン－7－イル)－1 λ^6 ， 2， 5－チアジアゾリジン－1， 1， 3－トリオン、

5－[2－(3－シクロプロピルプロピル)－8－フルオロ－6－ヒドロキシ－1， 2， 3， 4－テトラヒドロイソキノリン－7－イル]－1 λ^6 ， 2， 5－チアジアゾリジン－1， 1， 3－トリオン、

5－[2－(2－アザスピロ[3.3]ヘプタン－6－イル)－8－フルオロ－6－ヒドロキシ－1， 2， 3， 4－テトラヒドロイソキノリン－7－イル]－1 λ^6 ， 2， 5－チアジアゾリジン－1， 1， 3－トリオン、

5－[8－フルオロ－6－ヒドロキシ－2－(6， 6， 6－トリフルオロヘキシル)－

10

20

30

40

50

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {2 - [(3, 3-ジフルオロシクロブチル) メチル] - 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - [2 - (アゼチジン-3-イル) - 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2 - {2 - [(プロパン-2-イル) アミノ] エチル} - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {2 - [(アゼチジン-3-イル) メチル] - 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {2 - [(アゼチジン-3-イル) メチル] - 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7 - {(3-メチルブチル) [2 - (ピリジン-2-イル) エチル] アミノ} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2 - [(スピロ [2.3] ヘキサン-5-イル) メチル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7 - {[2 - (トリフルオロメトキシ) エチル] アミノ} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2 - (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

3-ヒドロキシブチル 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7 - (1, 1, 4-トリオキソ-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) - 3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキシレート、

5 - {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7 - [3 - (プロパン-2-イル) ピロリジン-1-イル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {7 - [(2-シクロヘキシルエチル) アミノ] - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {7 - [(3, 3-ジメチルブチル) アミノ] - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - [7 - (ブチルアミノ) - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {(7S) - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7 - [(4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチルブチル) アミノ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {(7R) - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7 - [(4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチルブチル) アミノ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

10

20

30

40

50

5 - {7 - [(2 - シクロペンチルエチル) アミノ] - 1 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル} - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - [2 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル] - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - {1 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 7 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル} - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - {1 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 7 - [2 - (プロパン - 2 - イル) モルホリン - 4 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル} - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - {1 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 7 - [(2 R) - 2 - (プロパン - 2 - イル) モルホリン - 4 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル} - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - {8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [(ピロリジン - 2 - イル) メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル} - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - {8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [(ピリジン - 2 - イル) メチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル} - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - {7 - [(2 - シクロブチルエチル) アミノ] - 1 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル} - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - [1 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 7 - ({2 - [(プロパン - 2 - イル) オキシ] エチル} アミノ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - {1 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 7 - [(2 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) アミノ] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル} - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - {7 - [(2 - シクロプロピル - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ] - 1 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル} - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - (1 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 7 - {[3 - (トリメチルシリル) プロピル] アミノ} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - [1 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 7 - ({3 - [ヒドロキシ (ジメチル) シリル] プロピル} アミノ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - [8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル] - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - {2 - [2 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) エチル] - 8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル} - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - {8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル} - 1 λ^6 , 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - {2 - [2 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチル] - 8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル} -

10

20

30

40

50

1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

N-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-3-メチルブタンイミドアミド、

5-{8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[3-(オキサン-4-イル)プロピル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-[1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-[(7R)-7-アミノ-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{(7R)-7-[(4, 4-ジフルオロブチル) アミノ]-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{(7R)-7-[(2-シクロペンチルエチル) アミノ]-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{(7R)-7-[(2-シクロブチルエチル) アミノ]-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-[(7R)-7-{ [2-(3, 3-ジフルオロシクロブチル) エチル] アミノ}-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{(7R)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-[(3-メチルペンチル) アミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{(7R)-7-[(3-エチルペンチル) アミノ]-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-(3-メチルブチル)-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド、

8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-(2-メチルプロピル)-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド、

5-{8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[3-(ピリジン-3-イル)プロピル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{2-[(3, 5-ジメチル-1, 2-オキサゾール-4-イル) メチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(ピリミジン-5-イル) エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{2-[2-(3, 5-ジメチル-1, 2-オキサゾール-4-イル) エチル]-

10

20

30

40

50

8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル
}-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {2- [(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] -8-フル
オロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラ
ゾール-4-イル) メチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}
-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [2-(オキサ-4-イル) エチル] -
1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾ
リジン-1, 1, 3-トリオン、

10

5- [2-(2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル) -8-フルオロ-6-ヒド
ロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1 λ^6 , 2, 5-チ
アジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエチル) -1, 2, 3, 4-
テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1,
3-トリオン、

5- [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(3-メトキシプロピル) -1, 2, 3,
4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1,
1, 3-トリオン、

20

5- [2-(3-アミノプロピル) -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-
テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1,
3-トリオン、

5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [3-(ピペリジン-4-イル) プロピル
]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1 λ^6 , 2, 5-チアジ
アゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(3-メチルブチル) -1, 2, 3, 4-
テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1,
3-トリオン、

tert-ブチル 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1
 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1
H) -カルボキシレート、

30

5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [(7-オキサビシクロ [2.2.1] ヘ
プタン-2-イル) メチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}
-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {7- [(3, 3-ジフルオロプロピル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキ
シ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1 λ^6 , 2, 5-チアジア
ゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- {1- [(1, 3, 5-トリメチル-1H-
ピラゾール-4-イル) メチル] アゼチジン-3-イル} -1, 2, 3, 4-テトラヒ
ドロイソキノリン-7-イル) -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリ
オン、

40

5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [2-(7-オキサビシクロ [2.2.1]
] ヘプタン-2-イル) エチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イ
ル} -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- (2- {2- [1-(2, 2-ジフルオロエチル) -3, 5-ジメチル-1H-ピ
ラゾール-4-イル] エチル} -4, 4, 8-トリフルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2,
3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-
1, 1, 3-トリオン、

5- (4- { [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ

50

⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-イル] メチル}-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2, 2-ジメチルペンタンニトリル、

5-{8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[(ピペリジン-4-イル) メチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[3-(モルホリン-4-イル) プロピル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(ピペリジン-4-イル) エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

10

5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{2-[(1s, 3r)-3-(トリフルオロメトキシ) シクロブチル] エチル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル) プロピル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{2-[(プロパン-2-イル) オキシ] エチル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

20

5-[1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-({2-[(1s, 3r)-3-(トリフルオロメトキシ) シクロブチル] エチル} アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-(1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-{ [(1s, 3s)-3-(トリフルオロメトキシ) シクロブチル] アミノ}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{1-[(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] ピペリジン-4-イル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

30

5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{2-[(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル]-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-(2-{2-[1-(ジフルオロメチル)-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル] エチル}-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{2-[2-(ビスクロ [2.2.1] ヘプタン-1-イル) エチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

40

5-[7-アミノ-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-(プロパー-2-エン-1-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

N'-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-プロピル-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] ベンゾヒドラジド、

5-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシブチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

50

5 - (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- {2- [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] エチル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- (3-ヒドロキシプロピル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {2- [(2S) -2-アミノプロピル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {2- [(2R) -2-アミノプロピル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [2- (ピペラジン-1-イル) エチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- { [rac - (1R, 2R) -2- (ピリジン-4-イル) シクロプロピル] メチル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - [2- (2-シクロペンチル-2-メトキシエチル) -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {2- [(2R) -2-アミノ-4-シクロヘキシルブタノイル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- {3- [(プロパン-2-イル) オキシ] プロピル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - (2- {2- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル] エチル} -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - [7-アミノ-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- (4-メチルペンチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - (7-アミノ-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-プロピル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {2- [2- (1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5 - {2- [2- (1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

N- (シクロプロピルメチル) -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7- (1, 1, 4-トリオキソ-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキサミド、

5 - { (7S) -7- [(3, 3-ジフルオロプロピル) アミノ] -1-フルオロ-3

10

20

30

40

50

－ヒドロキシ－5，6，7，8－テトラヒドロナフタレン－2－イル}－1λ⁶，2，5－チアジアゾリジン－1，1，3－トリオン、

5－{(7R)－7－[(3，3－ジフルオロプロピル)アミノ]－1－フルオロ－3－ヒドロキシ－5，6，7，8－テトラヒドロナフタレン－2－イル}－1λ⁶，2，5－チアジアゾリジン－1，1，3－トリオン、

8－フルオロ－6－ヒドロキシ－N－[(オキサン－4－イル)メチル]－7－(1，1，4－トリオキソ－1λ⁶，2，5－チアジアゾリジン－2－イル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－カルボキサミド、

N－[(3，3－ジフルオロシクロブチル)メチル]－8－フルオロ－6－ヒドロキシ－7－(1，1，4－トリオキソ－1λ⁶，2，5－チアジアゾリジン－2－イル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－カルボキサミド、

8－フルオロ－6－ヒドロキシ－N－[(オキソラン－2－イル)メチル]－7－(1，1，4－トリオキソ－1λ⁶，2，5－チアジアゾリジン－2－イル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－カルボキサミド、

N－(2－シクロプロピルエチル)－8－フルオロ－6－ヒドロキシ－7－(1，1，4－トリオキソ－1λ⁶，2，5－チアジアゾリジン－2－イル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－カルボキサミド、

N－[(1，3－ジメチル－1H－ピラゾール－5－イル)メチル]－8－フルオロ－6－ヒドロキシ－7－(1，1，4－トリオキソ－1λ⁶，2，5－チアジアゾリジン－2－イル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－カルボキサミド、

5－{2－[2－(1－tert－ブチル－3，5－ジメチル－1H－ピラゾール－4－イル)エチル]－8－フルオロ－6－ヒドロキシ－1，2，3，4－テトラヒドロイソキノリン－7－イル}－1λ⁶，2，5－チアジアゾリジン－1，1，3－トリオン、

5－[2－(アミノメチル)－4－フルオロ－6－ヒドロキシ－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－5－イル]－1λ⁶，2，5－チアジアゾリジン－1，1，3－トリオン、

5－(4－フルオロ－6－ヒドロキシ－2－{[(3－メチルブチル)アミノ]メチル}－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－5－イル)－1λ⁶，2，5－チアジアゾリジン－1，1，3－トリオン、

5－(2－{[ビス(3－メチルブチル)アミノ]メチル}－4－フルオロ－6－ヒドロキシ－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－5－イル)－1λ⁶，2，5－チアジアゾリジン－1，1，3－トリオン、

8－フルオロ－6－ヒドロキシ－N－[(オキソラン－3－イル)メチル]－7－(1，1，4－トリオキソ－1λ⁶，2，5－チアジアゾリジン－2－イル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－カルボキサミド、

N－[(1，5－ジメチル－1H－ピラゾール－4－イル)メチル]－8－フルオロ－6－ヒドロキシ－7－(1，1，4－トリオキソ－1λ⁶，2，5－チアジアゾリジン－2－イル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－カルボキサミド、

8－フルオロ－6－ヒドロキシ－N－[(1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル)メチル]－7－(1，1，4－トリオキソ－1λ⁶，2，5－チアジアゾリジン－2－イル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－カルボキサミド、

5－(2－{2－[3，5－ジメチル－1－(プロパン－2－イル)－1H－ピラゾール－4－イル]エチル}－8－フルオロ－6－ヒドロキシ－1，2，3，4－テトラヒドロイソキノリン－7－イル)－1λ⁶，2，5－チアジアゾリジン－1，1，3－トリオン、

5－(2－{[(3－シクロプロピルプロピル)アミノ]メチル}－4－フルオロ－6－ヒドロキシ－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－5－イル)－1λ⁶，2，5－チアジアゾリジン－1，1，3－トリオン、

5－(4－フルオロ－6－ヒドロキシ－2－{[(2－メチルプロピル)アミノ]メチル}－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－5－イル)－1λ⁶，2，5－チアジアゾリジン－1，1，3－トリオン、

10

20

30

40

50

5 - {2 - [2 - (1 - エチル - 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチル] - 8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル} - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

N - (2, 2 - ジメチルプロピル) - 8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 7 - (1, 1, 4 - トリオキソ - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキサミド、

8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - N - (3 - メトキシプロピル) - 7 - (1, 1, 4 - トリオキソ - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキサミド、

8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - N - (3 - メトキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル) - 7 - (1, 1, 4 - トリオキソ - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキサミド、

10

N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 7 - (1, 1, 4 - トリオキソ - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキサミド、

8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - N - [2 - (1 - メチルシクロプロピル) エチル] - 7 - (1, 1, 4 - トリオキソ - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキサミド、

8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - N - (2 - メトキシエチル) - 7 - (1, 1, 4 - トリオキソ - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキサミド、

20

8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - N - [(オキセタン - 3 - イル) メチル] - 7 - (1, 1, 4 - トリオキソ - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキサミド、

8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - N - (2 - フェニルエチル) - 7 - (1, 1, 4 - トリオキソ - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキサミド、

N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 7 - (1, 1, 4 - トリオキソ - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキサミド、

30

5 - [2 - (3 - シクロヘキシルプロピル) - 8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル] - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - (7 - { [(3, 5 - ジメチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) メチル] アミノ} - 1 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - {2 - [3 - (2, 2 - ジメチルシクロプロピル) プロピル] - 8 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル} - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - [(3 S) - 5 - フルオロ - 7 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

40

5 - (7 - { [2 - (3, 5 - ジメチル - 1, 2 - オキサゾール - 4 - イル) エチル] アミノ} - 1 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - [(2 R) - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - { [(3 - メチルブチル) アミノ] メチル} - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル] - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - [(2 S) - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - { [(3 - メチルブチル) アミノ] メチル} - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル] - 1 λ⁶, 2, 5 - チア

50

ジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(4-メトキシブチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{2-メチル-3-[4-(プロパン-2-イル)フェニル]プロピル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{2-[4-(5, 5-ジメチル-1, 3-ジオキサン-2-イル)ブチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(2, 6, 6-トリメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-ペンチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{8-フルオロ-2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

tert-ブチル[(1r, 4r)-4-{2-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル}シクロヘキシル]カルバメート、

5-{2-[3-(4-tert-ブチルフェニル)プロピル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(3, 5, 5-トリメチルヘキシル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{8-フルオロ-2-[3-(2-フルオロフェニル)プロピル]-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

3-ヒドロキシブチル4, 4, 8-トリフルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート、

5-(2-{[(2-シクロブチルエチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{2-[2-(3, 5-ジメチル-1, 2-オキサゾール-4-イル)エチル]-4, 4, 8-トリフルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-[(7R)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-{[(3R)-3-ヒドロキシブチル]アミノ}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{(7R)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-[4-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブチル]アミノ}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-[1-フルオロ-3-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾ

10

20

30

40

50

リジン-1, 1, 3-トリオン、

5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{6-[(4, 4-ジフルオロブチル) アミノ]-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-[6-(4, 4-ジフルオロブトキシ)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{1-フルオロ-3-ヒドロキシ-6-[(3-メチルブチル) アミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-[1-フルオロ-3-ヒドロキシ-6-(3-メチルブトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{1-フルオロ-3-ヒドロキシ-6-[(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) アミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

tert-ブチル(2-{[5-フルオロ-7-ヒドロキシ-6-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]オキシ}エチル)カルバメート、

5-(1-フルオロ-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{6-[(シクロプロピルメチル) アミノ]-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-[6-(2-アミノエトキシ)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-{2-[2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル]-4, 4, 8-トリフルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

N-(シクロヘキシルメチル)-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド、

N-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]アセトアミド、

5-[1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-(4-メチルペンチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メチル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-[(3S)-5-フルオロ-7-ヒドロキシ-3-(4-メチルペンチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル]-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

及びそれらの薬学的に許容される塩
からなる群から選択される化合物である。

10

20

30

40

50

【0141】

いくつかの実施形態では、化合物は、5-[(7R)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-[(3-メチルブチル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオンまたはその薬学的に許容される塩である。

【0142】

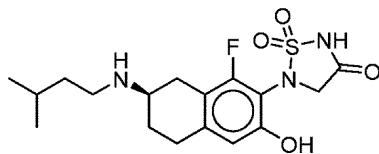
いくつかの実施形態では、化合物は、5-[(7R)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-[(3-メチルブチル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオンである。

【0143】

いくつかの実施形態では、化合物は、5-[(7R)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-[(3-メチルブチル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオンの薬学的に許容される塩である。

【0144】

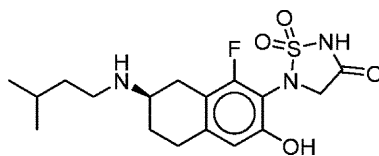
いくつかの実施形態では、化合物は、



またはその薬学的に許容される塩である。

【0145】

いくつかの実施形態では、化合物は、



である。

【0146】

いくつかの実施形態では、本明細書において開示される化合物は、本開示の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的に許容される組成物として製剤される。

【0147】

いくつかの実施形態では、本明細書において開示される化合物は、表1に示される化合物から選択される。

【0148】

(表1) 本開示の例示的な化合物

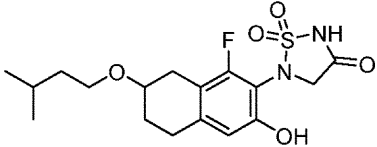
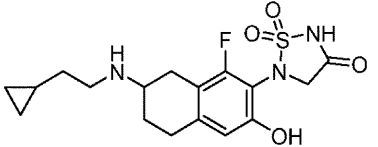
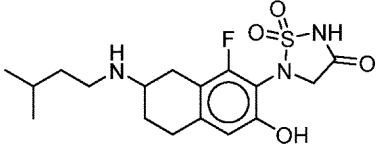
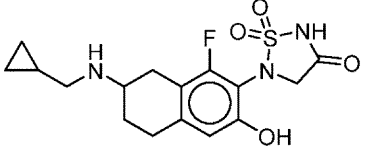
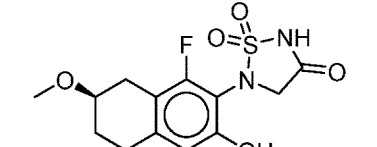
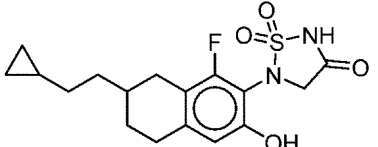
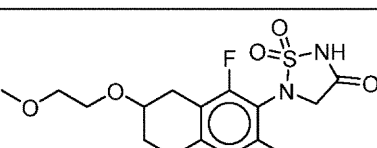
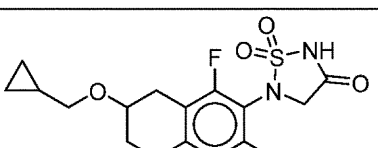
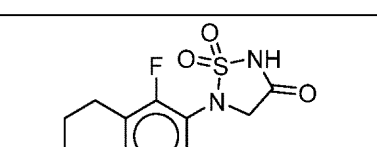
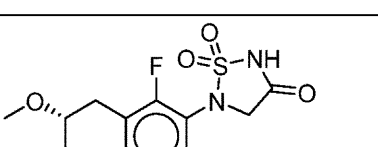
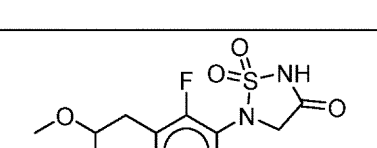
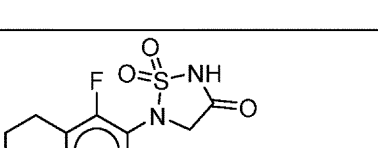
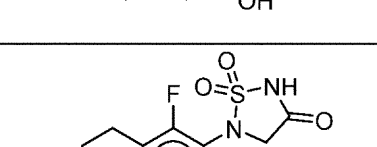
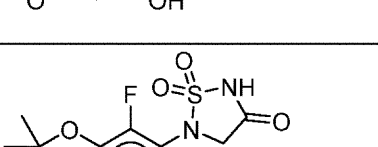
10

20

30

40

50

化合物番号	構造	化合物番号	構造
100		101	
102		103	
104		105	
106		107	
108		109	
110		111	
112		113	

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	化合物番号	構造
114		115	
116		117	
118		119	
120		121	
122		123	
124		125	
126		127	
128		129	

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	化合物番号	構造
130		131	
132		133	
134		135	
136		137	
138		139	
140		141	
142		143	
144		145	

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	化合物番号	構造
146		147	
148		149	
150		151	
152		153	
154		155	
156		157	
158		159	
160		161	

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	化合物番号	構造
162		163	
164		165	
166		167	
168		169	
170		171	
172		173	
174		175	

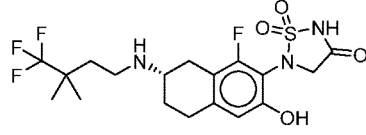
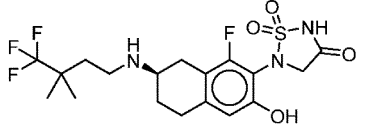
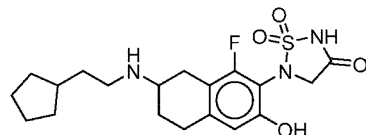
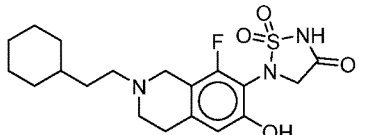
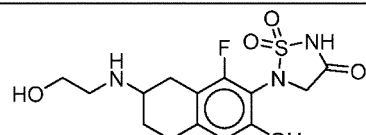
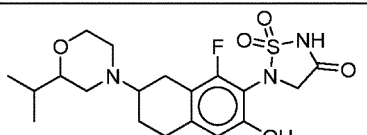
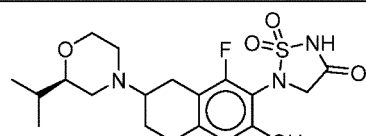
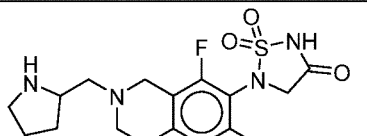
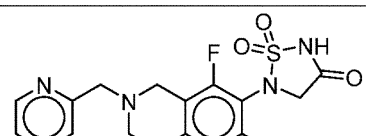
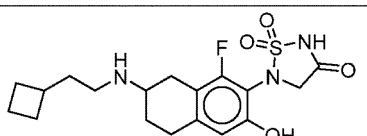
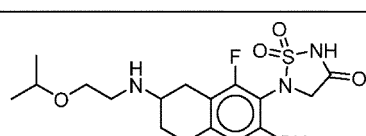
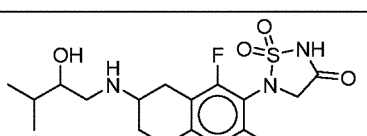
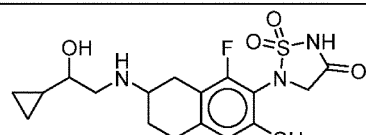
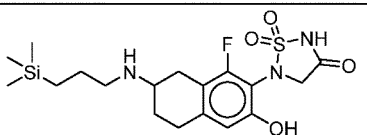
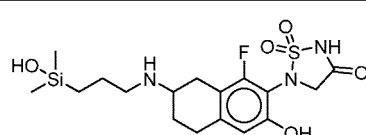
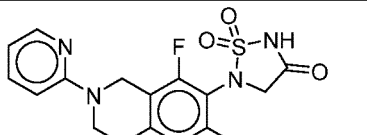
10

20

30

40

50

化合物番号	構造	化合物番号	構造
176		177	
178		179	
180		181	
182		183	
184		185	
186		187	
188		189	
190		191	

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	化合物番号	構造
192		193	
194		195	
196		197	
198		199	
200		201	
202		203	
204		205	
206		207	

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	化合物番号	構造
208		209	
210		211	
212		213	
214		215	
216		217	
218		219	
220		221	
222		223	

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	化合物番号	構造
224		225	
226		227	
228		229	
230		231	
232		233	
234		235	
236		237	
238		239	

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	化合物番号	構造
240		241	
242		243	
244		245	
246		247	
248		249	
250		251	
252		253	
254		255	

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	化合物番号	構造
256		257	
258		259	
260		261	
262		263	
264		265	
266		267	
268		269	
270		271	

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	化合物番号	構造
272		273	
274		275	
276		277	
278		279	
280		281	
282		283	
284		285	
286		287	

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	化合物番号	構造
288		289	
290		291	
292		293	
294		295	
296		297	
298		299	
300		301	
302		303	

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	化合物番号	構造
304		305	
306		307	
308		309	
310		311	
312		313	
314		315	
316		317	

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	化合物番号	構造
318		319	
320		321	
322		323	
324		325	

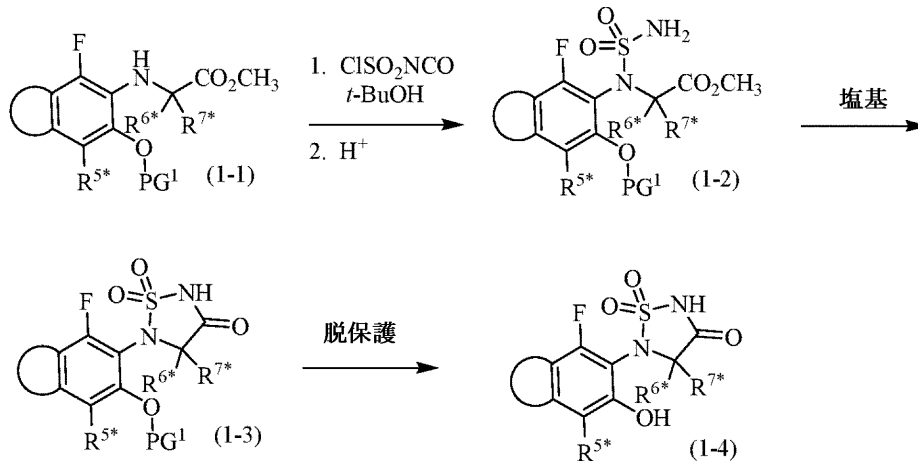
【 0 1 4 9 】

例示的な化合物を作製する方法

本開示の化合物は、化合物を調製することのできる手段を例示する以下の合成スキーム及び方法と関連付けるとよりよく理解され得る。本開示の化合物は、種々の合成手順によって調製することができる。代表的な合成手順をスキーム 1～19 に示すが、これらに限定するものではない。変数 R^1 、 R^{II1} 、 R^{III1} 、 $R^{III1'}$ 、 R^{II1} 、 R^2 、 R^3 、 R^{II3} 、 $R^{II3'}$ 、 R^{III3} 、 R^4 、 R^5 、 R^{II5} 、 R^{III5} 、 R^6 、 R^{II6} 、 R^{III6} 、 R^7 、 R^{II7} 、 R^{III7} 、及び R^a は、本明細書に、例えば発明の概要に詳述したように定義される。

【 0 1 5 0 】

スキーム 1：本開示の例示的な化合物の合成のための代表的なスキーム



スキーム1に示すように、式(1-4)の化合物は、式(1-1)の化合物から調製することができる。式中、R^{5*}はR⁵、R^{II5}、またはR^{III5}であり、R^{6*}はR⁶、R^{II6}、またはR^{III6}であり、R^{7*}はR⁷、R^{II7}、またはR^{III7}である。以下の実施例及びスキームに記載されるように調製される式(1-1)の化合物(式中、PG¹はベンジルなどの保護基である)は、第1のステップにおいて、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの第三級アミン塩基の存在下で、冷却した(−10〜10℃)ジクロロメタンなどだがこれに限定されない溶媒中に用意しておいたクロロスルホニルイソシアネートと*tert*-ブタノールの混合物と反応させることができる。次いでこの中間体を、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸またはジオキサン中の塩酸などの酸性条件下で処理すると、式(1-2)の化合物を得ることができる。式(1-2)の化合物を、テトラヒドロフランなどの溶媒中のナトリウムメトキシドなどのアルコキシド塩基と、環境温度またはその付近で反応させると、式(1-3)の化合物を得ることができる。式(1-3)の化合物の保護基PG¹を除去すると、式(1-4)の化合物を得ることができる。PG¹がベンジル基であるとき、脱保護は接触水素化によって達成することができる。式(1-4)の化合物は、式(I)、式(II)、及び式(III)の代表的な化合物である。

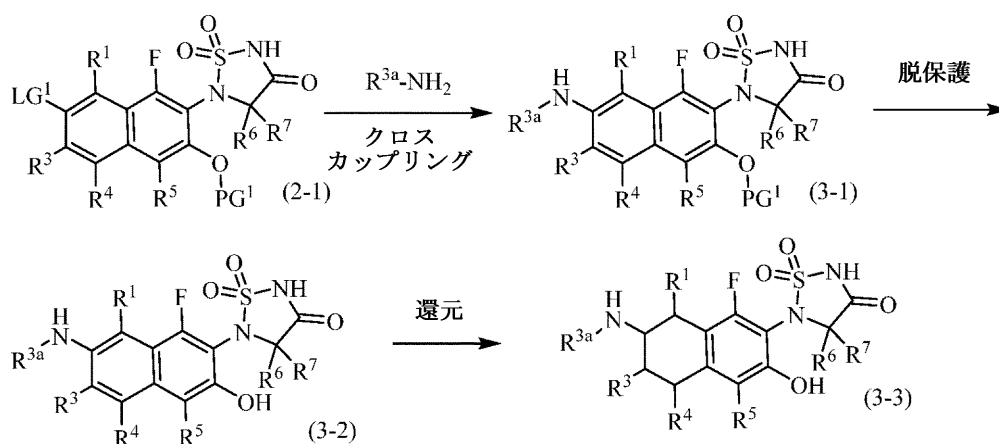
【0151】

スキーム2：本開示の例示的な化合物の合成のための代表的なスキーム



40

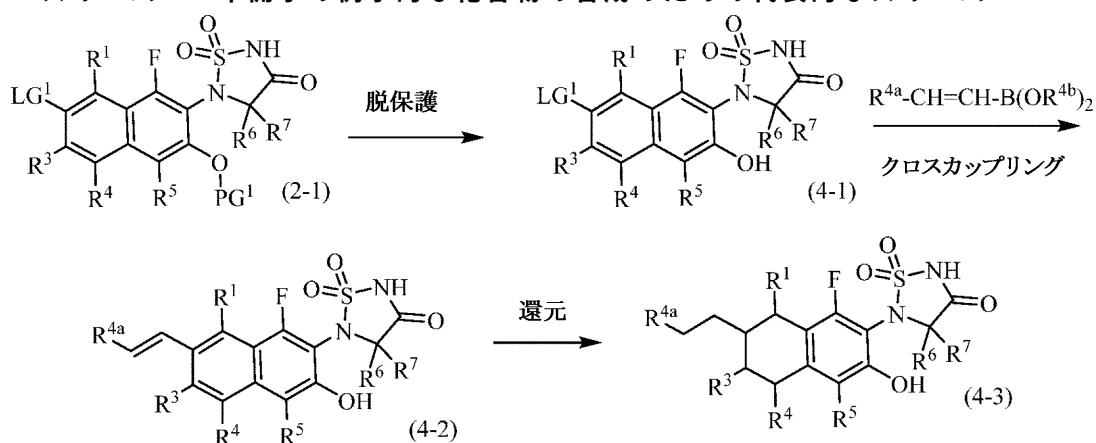
スキーム 3：本開示の例示的な化合物の合成のための代表的なスキーム



スキーム3に示すように、式(3-3)の化合物は、式(2-1)の化合物から調製することができ、式中、LG¹は塩素、臭素、ヨウ素、またはスルホン酸などの脱離基であり、PG¹はベンジルなどだがこれに限定されない保護基である。式(2-1)の化合物を、触媒またはプレ触媒、リガンド、炭酸セシウムなどの塩基、及びtert-アミルアルコールなどの加熱溶媒を含むパラジウム触媒クロスカップリング条件下で、式R^{3a}-NH₂（式中、R^{3a}は、任意で置換されているC₁-6アルキル、任意で置換されているC₁-6シクロアルキルC₁-6アルキレン、任意で置換されている4~6員ヘテロシクリル、任意で置換されている(4~6員ヘテロシクリル)C₁-6アルキレン、任意で置換されている(5~6員ヘテロアリール)C₁-6アルキレン、または任意で置換されているフェニル-C₁-6アルキレンである)のアミンとクロスカップリングさせると、式(3-1)の化合物を得ることができる。式(3-1)の化合物を、スキーム2に記載したように脱保護すると、式(3-2)の化合物を得ることができる。酢酸またはメタノールと酢酸の混合物中の接触水素化条件を使用して、式(3-2)の化合物を式(3-3)の化合物に還元することができる。式(3-3)の化合物は、式(I)の代表的な化合物である。

[0153]

スキーム4：本開示の例示的な化合物の合成のための代表的なスキーム

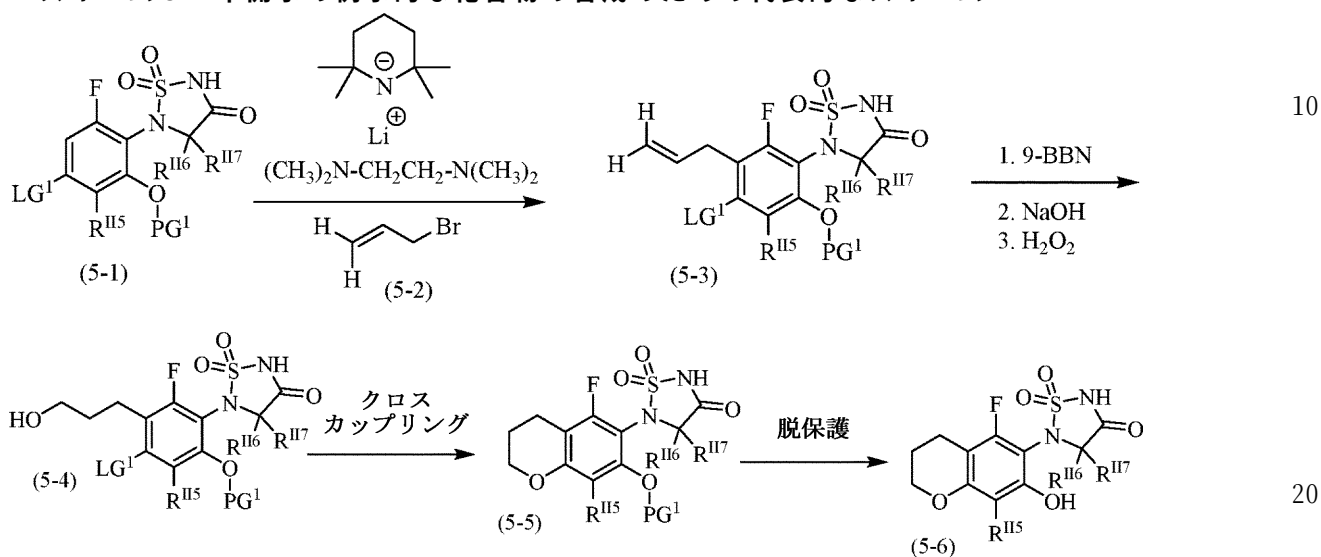


スキーム4に示すように、式(4-3)の化合物は、式(2-1)の化合物から調製することができ、式中、LG¹は塩素、臭素、ヨウ素、またはスルホン酸などの脱離基であり、PG¹はベンジルなどだがこれに限定されない保護基である。当業者に公知の方法論を使用して式(2-1)の化合物を脱保護すると、式(4-1)の化合物を得ることができる。PG¹がベンジルであるとき、冷ジクロロメタン中のペンタメチルベンゼンの存在下で、式(2-1)の化合物を三塩化ホウ素で処理すると、式(4-1)の化合物が得られる。式(4-1)の化合物を、R^{4a}-CH=CH-B(OR^{4b})₂（式中、-B(OR^{4b})₂は、ボロン酸またはボロネートを表し、R^{4a}は、任意で置換されているC₃-

6シクロアルキル及び任意で置換されている4～6員ヘテロシクリルである）と、例えばSuzuki反応条件下でクロスカップリングさせると、式（4-2）の化合物を得ることができる。2, 2, 2-トリフルオロエタノールなどだがこれに限定されない溶媒中の接触水素化条件下で式（4-2）の化合物を還元すると、式（4-3）の化合物が得られる。式（4-3）の化合物は、式（I）の代表的な化合物である。

【0154】

スキーム5：本開示の例示的な化合物の合成のための代表的なスキーム



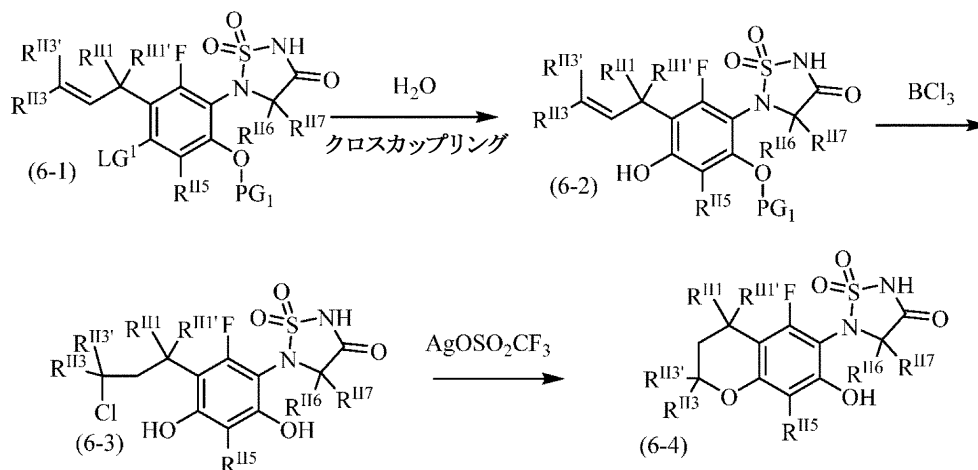
スキーム5に示すように、式（5-6）の化合物は、式（5-1）の化合物から調製することができ、式中、LG¹は塩素、臭素、ヨウ素、またはスルホン酸などの脱離基であり、PG¹はベンジルなどだがこれに限定されない保護基である。式（5-1）の化合物を、冷テトラヒドロフランなどの溶媒中のN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミンの存在下で、リチウム2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-イドなどの塩基と反応させ、次いで臭化アリル（5-2）で処理すると、式（5-3）の化合物を得ることができる。式（5-3）の化合物を3ステップのヒドロホウ素化-酸化手順で処理すると、式（5-4）の化合物を得ることができる。次いで、式（5-4）の化合物を適切なパラジウム触媒クロスカップリング反応条件下で反応させると、式（5-5）のクロマンを得ることができる。当業者に公知の方法論を使用して式（5-5）の化合物を脱保護すると、式（5-6）の化合物を得ることができる。PG¹がベンジルであるとき、冷ジクロロメタン中のペンタメチルベンゼンの存在下で、式（5-5）の化合物を三塩化ホウ素で処理すると、式（5-6）の化合物が得られる。式（5-6）の化合物は、式（I I）の代表的な化合物である。

【0155】

スキーム6：本開示の例示的な化合物の合成のための代表的なスキーム

40

50



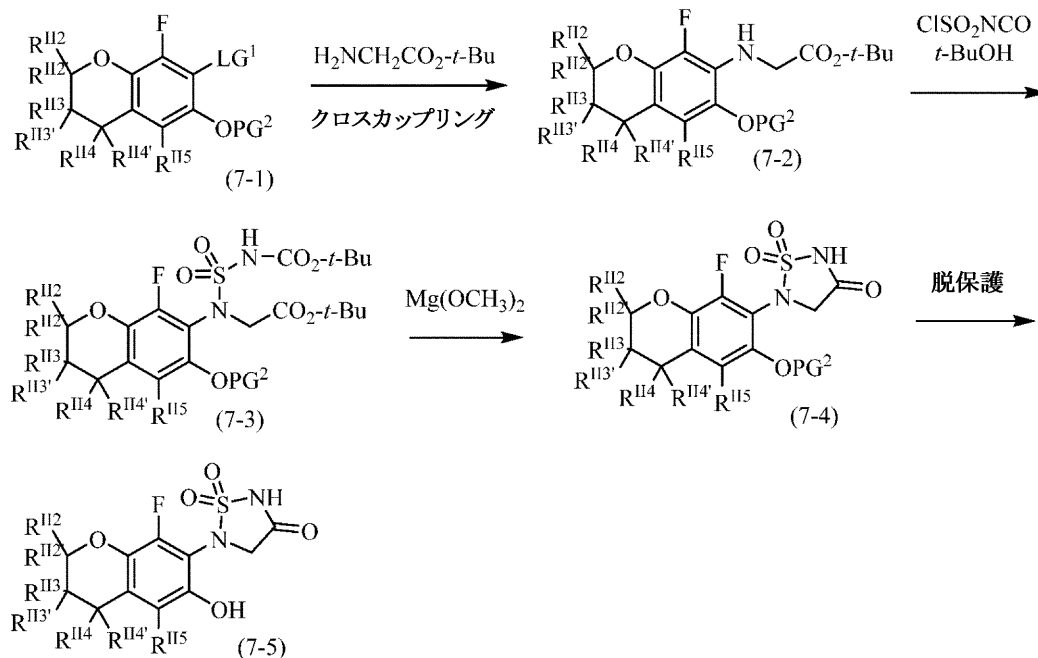
10

スキーム6に示すように、式(6-4)の化合物は、式(6-1)の化合物から調製することができ、式中、 LG^1 は塩素、臭素、ヨウ素、またはスルホン酸などの脱離基であり、 PG^1 はベンジルなどだがこれに限定されない保護基である。式(6-1)の化合物は、スキーム5における式(5-3)の化合物と同様に調製され、水とクロスカップリングさせると式(6-2)の化合物を得ることができる。冷ジクロロメタン中のペンタメチルベンゼンの存在下で、式(6-2)の化合物を三塩化ホウ素と反応させると、式(6-3)の化合物を得ることができる。式(6-3)の化合物をトリフルオロメタンスルホン酸銀などの銀塩の存在下で環化すると、式(6-4)の化合物を得ることができる。式(6-4)の化合物は、式(II)の代表的な化合物である。

20

【0156】

スキーム7：本開示の例示的な化合物の合成のための代表的なスキーム



30

40

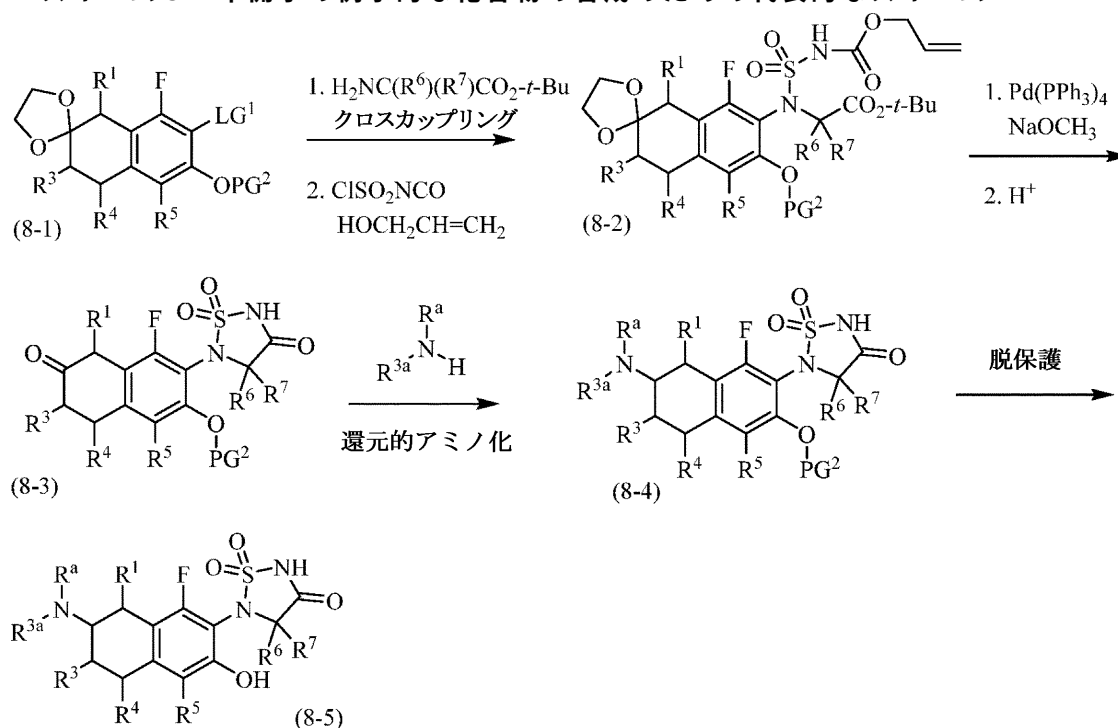
スキーム7に示すように、式(7-5)の化合物は、式(7-1)の化合物から調製することができ、式中、 LG^1 は塩素、臭素、ヨウ素、またはスルホン酸などの脱離基であり、 PG^2 は(メトキシエトキシ)メチルなどだがこれに限定されない保護基である。式(7-1)の化合物を、パラジウム触媒、リガンド、及び塩基の存在下で $H_2NCH_2CO_2-t-Bu$ とクロスカップリングさせると、式(7-2)の化合物を得ることができる。次いで式(7-2)の化合物を、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン

50

などの第三級アミン塩基の存在下で、冷却したジクロロメタンなどだがこれに限定されない溶媒中に用意しておいたクロロスルホニルイソシアネートとtert-ブタノールの混合物と反応させると、式(7-3)の化合物を得ることができる。次いで式(7-3)の化合物を、2-メチルテトラヒドロフランなどの加熱溶媒中で、メタノール中のMg(OCH₃)₂と反応させると、式(7-4)の環化化合物を得ることができる。次いで、当業者に公知であり特定の保護基に依存する条件下で、保護基PG²を除去することにより、式(7-4)の化合物を式(7-5)の化合物に変換することができる。PG²が(メトキシエトキシ)メチルであるとき、ジオキサン中の4M HClなどの酸での処理により、式(7-5)の化合物が得られる。式(7-5)の化合物は、式(II)の代表的な化合物である。

【0157】

スキーム8：本開示の例示的な化合物の合成のための代表的なスキーム

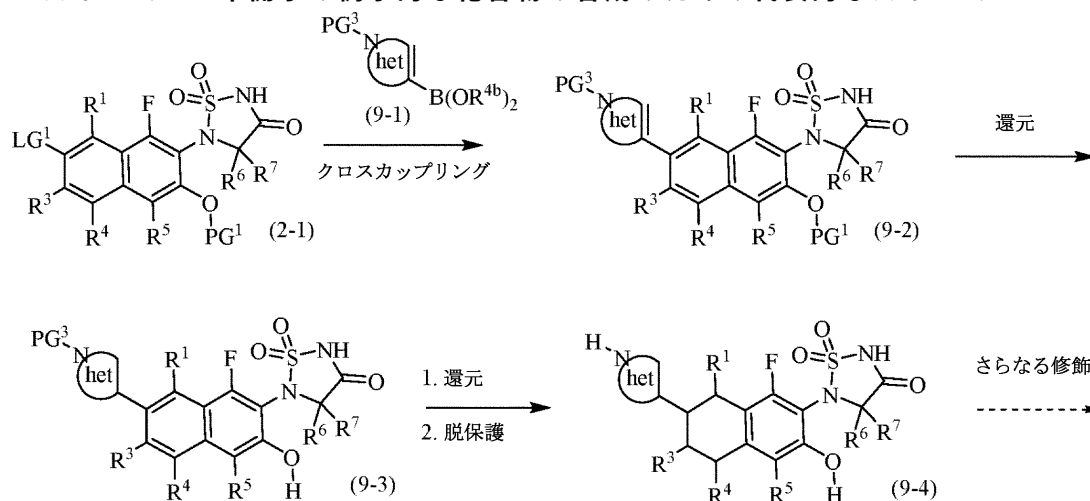


スキーム8に示すように、式(8-5)の化合物は、式(8-1)の化合物から調製することができる。式中、LG¹は塩素、臭素、ヨウ素、またはスルホン酸などの脱離基であり、PG²は(メトキシエトキシ)メチルなどだがこれに限定されない保護基である。したがって、式(8-1)の化合物は、当業者に公知の条件下で、アミン、H₂NC(R⁶)(R⁷)CO₂-t-Buとクロスカップリングさせることができる。冷却したジクロロメタンなどの溶媒中に用意しておいたクロロスルホニルイソシアネートとアリルアルコールの混合物で後に処理すると、式(8-2)の化合物が得られる。ナトリウムメトキシなどの塩基の存在下で、式(8-2)の化合物をテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)で処理すると、対応する1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン部分を得ることができる。次いで、ギ酸などだがこれに限定されない酸性条件下での処理によってジオキソラン部分を除去すると、式(8-3)の化合物を得ることができる。式(8-3)の化合物をアミン、(R^{3a})(R^a)NH(式中、R^{3a}はスキーム3に記載したとおりである)で還元アミノ化すると、式(8-4)の化合物を得ることができる。あるいは、R^{3a}及びR^a、ならびにそれらが結合している窒素を連結して4~8員複素環を形成してもよく、これを式(8-3)の化合物の還元アミノ化に使用してもよい。保護基PG²を、当業者に公知であり特定の保護基に依存するように除去すると、式(8-5)の化合物を得ることができる。PG²が(メトキシエトキシ)メチルであるとき、ジオキサン中の4M HClなどの酸での処理により、式(8-5)の化

化合物が得られる。式（８－５）の化合物は、式（Ⅰ）の代表的な化合物である。

【０１５８】

スキーム ９：本開示の例示的な化合物の合成のための代表的なスキーム



10

スキーム 9 に示すように、式（９－４）の化合物は、式（２－１）の化合物から調製することができ、式中、L G¹ は塩素、臭素、ヨウ素、またはスルホン酸などの脱離基であり、P G¹ はベンジルなどだがこれに限定されない保護基である。式（２－１）の化合物を、S u z u k i 反応条件などのパラジウム触媒反応条件下で、式（９－１）（式中、－B（O R^{4 b}）₂ は、ボロン酸またはボロネートを表し、P G³ は、t e r t－ブトキシカルボニルなどのアミン保護基であり、「h e t」は、環窒素を含むヘテロシクリルである）の化合物とクロスカップリングさせると、式（９－２）の化合物を得ることができる。接触水素化条件下で処理すると、ヘテロシクリル環が飽和し、保護基 P G¹ が除去されて、式（９－３）の化合物が得られる。式（９－３）の化合物を接触水素化条件下でさらに還元させてもよく、保護基 P G³ を第 2 のステップで除去すると、式（９－４）の化合物を得ることができる。P G³ が t e r t－ブトキシカルボニルであるとき、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸などの酸での処理が保護基の除去に好適である。式（９－４）の化合物は、式（Ⅰ）の代表的な化合物である。式（９－４）の化合物をアルキル化またはアシル化などによってさらに修飾すると、式（Ⅰ）のさらなる化合物を得ることができる。

20

30

【０１５９】

スキーム 10：本開示の例示的な化合物の合成のための代表的なスキーム

40

50

チオエートが得られる。第3のステップにおいて1H-イミダゾール-1-カルボチオエートを水素化トリブチル錫及びトリエチルボランで処理すると、式(10-6)のテトラヒドロイソキノリンを得ることができる。式(10-6)の化合物を、温めたメタノール中のナトリウムメトキシドで処理すると、トリフルオロアセチル部分を除去することができる。冷却したジクロロメタンなどの溶媒中に用意しておいたクロロスルホニルイソシアネートとア릴アルコールの混合物で後に処理すると、all-スルホニルウレアが得られる。ナトリウムメトキシドなどの塩基の存在下で、all-スルホニルウレアをテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)で処理すると、式(10-7)の化合物の対応する1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン部分を得ることができる。保護基PG¹及びPG³を同時に除去することにより、式(10-8)の化合物が得られる。PG¹がベンジルであり、PG³がtert-ブトキシカルボニルであるとき、冷ジクロロメタン中の1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼンの存在下で三塩化ホウ素によって処理すると、ベンジル及びtert-ブトキシカルボニル基の両方が除去される。あるいは、保護基PG³を式(10-7)の化合物から選択的に除去して式(10-9)の化合物を得ることもできる。PG³がtert-ブトキシカルボニルであるとき、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸などの酸での処理により、式(10-9)の化合物が得られる。式(10-9)の化合物をアミド結合形成条件下で式R^{10a}-CO₂H(式中、R^{10a}は、任意で置換されているC₁-6アルキルである)のカルボン酸で処理し、次いでPG¹を後に除去すると、式(10-10)の化合物を得ることができる。一組のアミド結合形成条件は、ジクロロメタンなどの溶媒中のジイソプロピルエチルアミンなどの第三級アミン塩基の存在下での2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルアミニウムテトラフルオロボレート(TBTU)による処理を含む。PG¹がベンジルであるとき、冷ジクロロメタン中の1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼンの存在下で三塩化ホウ素によって処理すると、ベンジル保護基が除去される。式(10-9)の化合物を、式R^{10b}-LG¹(式中、R^{10b}は、任意で置換されているC₁-6アルキル、任意で置換されている-C₁-6アルキレン-C₃-6シクロアルキル、任意で置換されているC₁-6アルキレン-フェニル、任意で置換されているC₁-6アルキレン-(4~6員)ヘテロシクリル、及び任意で置換されているC₁-6アルキレン-(5~6員)ヘテロアリールであり、LG¹は塩素、臭素、ヨウ素、またはスルホン酸などの脱離基である)の化合物でアルキル化し、次いで脱保護して、式(10-11)の化合物を得ることもできる。一組のアルキル化条件は、温めたアセトニトリル中の炭酸セシウムなどの塩基の存在下で、式(10-9)の化合物を式R^{10b}-LG¹の化合物で処理することを含む。次いで、PG¹がベンジルであるとき、冷ジクロロメタン中の1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼンの存在下で三塩化ホウ素によって処理すると、ベンジル保護基が除去され、式(10-11)の化合物がもたらされる。式(10-8)、式(10-10)、及び式(10-11)の化合物は、式(III)の代表的な化合物である。

【0160】

スキーム11：本開示の例示的な化合物の合成のための代表的なスキーム

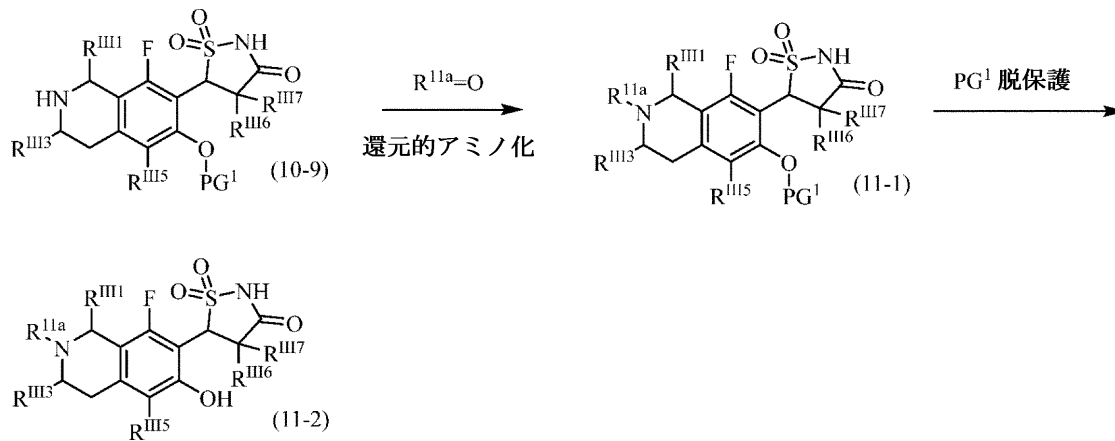
10

20

30

40

50



スキーム 11 に示すように、式 (11-2) の化合物は、式 (10-9) の化合物から調製することができ、式中、PG¹ はベンジルなどだがこれに限定されない保護基である。式 (10-9) の化合物を式 R^{11a}=O の化合物と還元的アミノ化条件下で反応させると、式 (11-1) の化合物を得ることができる。R^{11a} は、任意で置換されている C₁-6 アルキル、C₂-6 アルケニル、C₂-6 アルキニル、C₃-6 シクロアルキル、-C₁-6 アルキレン-C₃-7 シクロアルキル、-C₁-6 アルキレン-フェニル、-C₁-6 アルキレン-4~6 員ヘテロシクリル、-C₁-6 アルキレン-5~6 員ヘテロアリール、4~8 員複素環、-(4~7 員複素環)-C₁-6 アルキレン-5~6 員ヘテロアリールである。R^{11a} は、R^{III2} について記載したように任意で置換されていてもよい。R^{11a}=O は、C₁-6 アルキル、C₂-6 アルケニル、C₂-6 アルキニル、C₃-6 シクロアルキル、H-C₁-6 アルキレン-C₃-7 シクロアルキル、H-C₁-6 アルキレン-フェニル、H-C₁-6 アルキレン-4~6 員ヘテロシクリル、H-C₁-6 アルキレン-5~6 員ヘテロアリール、4~8 員複素環、H-(4~7 員複素環)-C₁-6 アルキレン-5~6 員ヘテロアリールの対応するアルデヒドまたは対応するケトンである。当業者に公知であり PG¹ の性質に依存する方法を使用して式 (11-1) の化合物を脱保護すると、式 (11-2) の化合物を得ることができる。PG¹ がベンジルであるとき、冷ジクロロメタン中の 1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼンの存在下で三塩化ホウ素によって処理すると、ベンジル保護基が除去され、式 (11-2) の化合物がもたらされる。あるいは、PG¹ がベンジルであるとき、接触水素化または移動水素化の条件下での処理により、ベンジル保護基が除去され、式 (11-2) の化合物がもたらされる。式 (11-1) の化合物及び式 (11-2) の化合物は、当業者に公知の方法論を使用してさらに修飾され得る。式 (11-2) の化合物は、式 (III) の代表的な化合物である。

【0161】

スキーム 12：本開示の例示的な化合物の合成のための代表的なスキーム

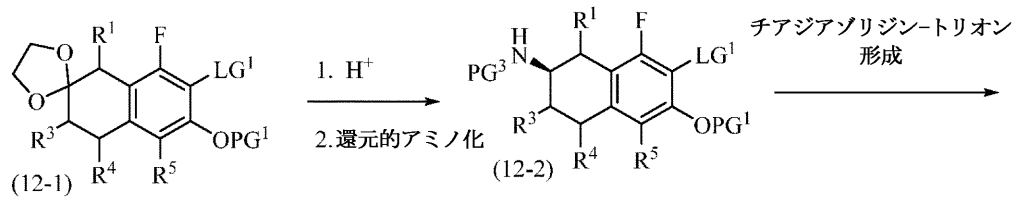
10

20

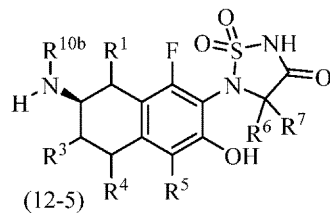
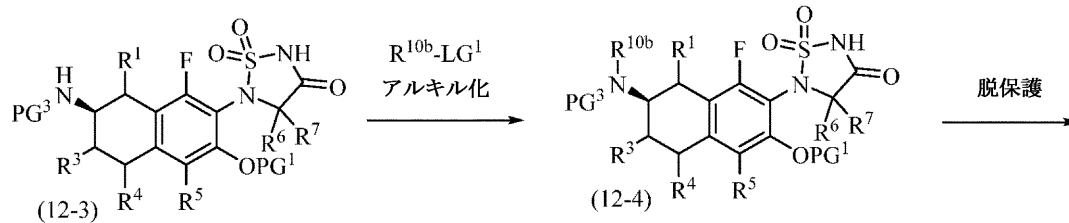
30

40

50



3. アミノ保護



スキーム 12 に示すように、式 (12-5) の化合物は、式 (12-1) の化合物から調製することができ、式中、 R^{10b} は、任意で置換されている C_{1-6} アルキル、任意で置換されている $-\text{C}_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、任意で置換されている C_{1-6} アルキレン-フェニル、任意で置換されている C_{1-6} アルキレン-(4~6員)ヘテロシクリル、及び任意で置換されている C_{1-6} アルキレン-(5~6員)ヘテロアリールである。式 (12-1) の化合物 (式中、 PG^1 はベンジルなどの保護基である) は、3 ステッププロセスで式 (12-2) の化合物に変換することができる。式 (12-1) の化合物のジオキソランは、当業者に公知の酸性条件下で除去することができる。還元的アミノ化は、アミン部分、 $-\text{NH}_2$ を導入し得る。還元的アミノ化は当業者に公知の条件下で行うことができる。一組の立体選択的条件は、一塩基性リン酸ナトリウム、塩酸、*sec*-ブチルアミン、ピリドキサル-5-ホスフェート、及び *Codexis* (登録商標) *ATA-025* での処理を含む。得られたアミンは、ベンジルオキシカルボニル (PG^3) 保護基を形成する塩基の存在下で、クロロギ酸ベンジルで処理することにより、ベンジルオキシカルボニルとして保護され得る。次いで、スキーム 8 に記載したチアジアゾリジン-トリオン形成手順を使用して、式 (12-2) の化合物を式 (12-3) の化合物に変換することができる。式 (12-2) の化合物を、スキーム 10 に記載したように $\text{R}^{10b}\text{-LG}^1$ でアルキル化すると、式 (12-4) の化合物を得ることができる。 PG^1 及び PG^3 に応じて、式 (12-4) の化合物の保護基をステップ毎または同時に除去して、式 (12-5) の化合物を得ることができる。例えば、 PG^1 がベンジルであり、 PG^3 がベンジルオキシカルボニルであるとき、冷ジクロロメタン中のペンタメチルベンゼンの存在下で三塩化ホウ素によって処理すると、両方の保護基が同時に除去される。式 (12-5) の化合物は、式 (I) の代表的な化合物である。

【0162】

スキーム 13：本開示の例示的な化合物の合成のための代表的なスキーム

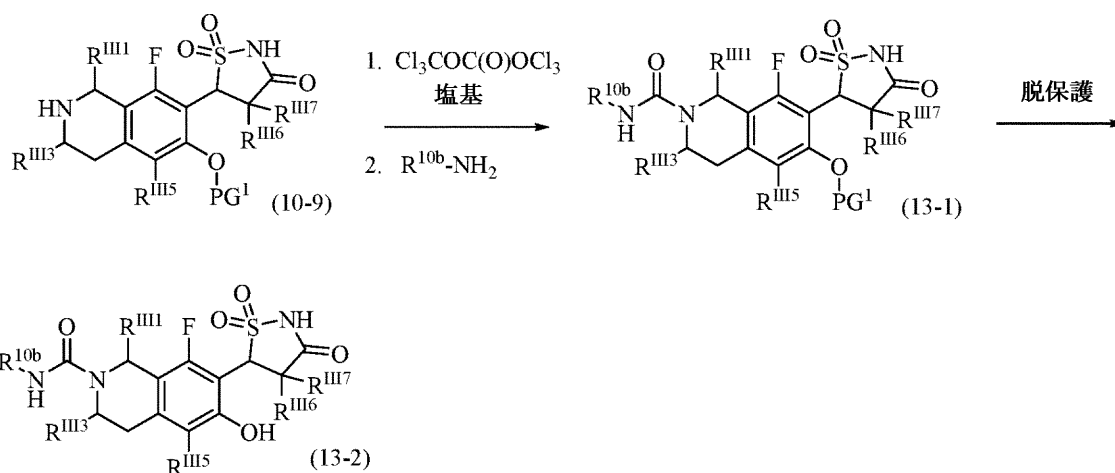
10

20

30

40

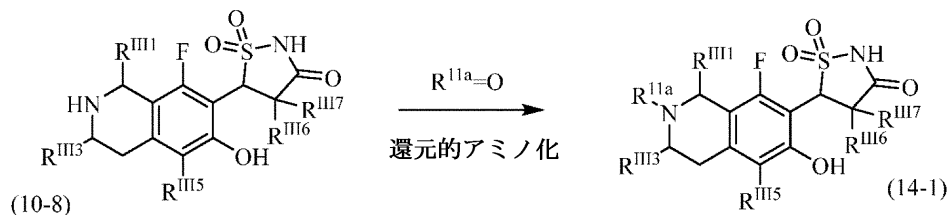
50



スキーム 13 に示すように、式 (13-2) の化合物は、式 (10-9) の化合物から調製することができる。式 (10-9) の化合物は、第三級アミンなどだがこれに限定されない塩基の存在下で、トリホスゲンと反応させることができる。アミン、 $R^{10b}-NH_2$ (式中、 R^{10b} は、任意で置換されている C_{1-6} アルキル、任意で置換されている $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、任意で置換されている C_{1-6} アルキレン-フェニル、任意で置換されている C_{1-6} アルキレン-(4~6 員) ヘテロシクリル、及び任意で置換されている C_{1-6} アルキレン-(5~6 員) ヘテロアリールである) で後に処理すると、式 (13-1) の化合物がもたらされる。保護基 PG^1 の除去は、当業者に公知であり PG^1 に依存する方法論を使用して達成される。 PG^1 がベンジルであるとき、冷ジクロロメタン中の 1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼンの存在下で三塩化ホウ素によって処理すると、ベンジル保護基が除去され、式 (13-2) の化合物がもたらされる。式 (13-2) の化合物は、式 (III) の代表的な化合物である。

[0163]

スキーム 14：本開示の例示的な化合物の合成のための代表的なスキーム

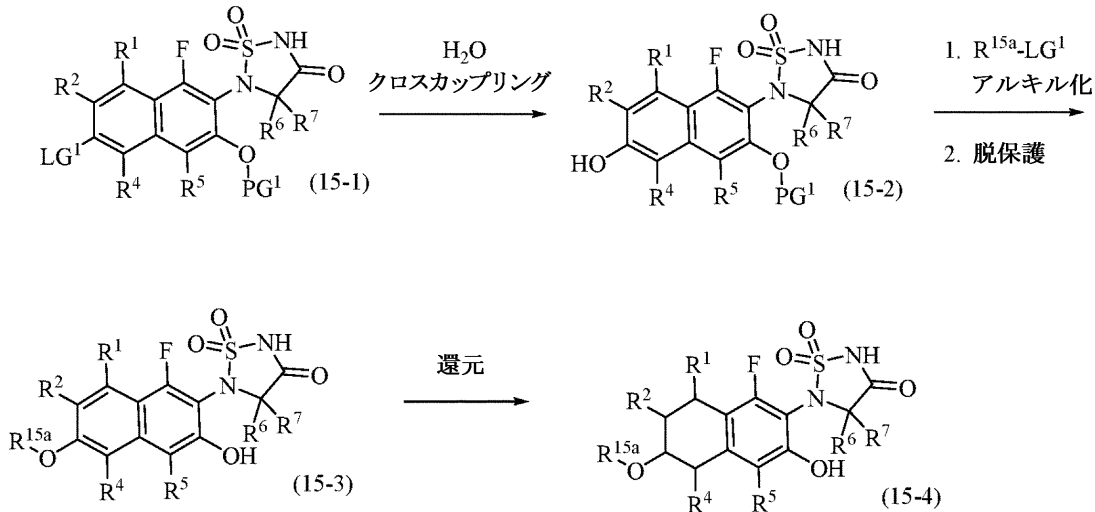


スキーム 14 に示すように、式 (14-1) の化合物は、式 (10-8) の化合物から調製することができる。式 (10-8) の化合物を式 $R^{11a}=O$ の化合物と還元的アミノ化条件下で反応させると、式 (14-1) の化合物を得ることができる。 R^{11a} は、任意で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-7} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-フェニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4~6 員ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-5~6 員ヘテロアリール、4~8 員複素環、 $-(4~7 \text{ 員複素環})-C_{1-6}$ アルキレン-5~6 員ヘテロアリールである。 R^{11a} は、 R^{III2} について記載したように任意で置換されていてもよい。 $R^{11a}=O$ は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $H-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-7} シクロアルキル、 $H-C_{1-6}$ アルキレン-フェニル、 $H-C_{1-6}$ アルキレン-4~6 員ヘテロシクリル、 $H-C_{1-6}$ アルキレン-5~6 員ヘテロアリール、4~8 員複素環、 $H-(4~7 \text{ 員複素環})-C_{1-6}$ アルキレン-5~6 員ヘテロアリールの対応するアルデヒドまたは対応するケトンである。還元的アミノ化は、シアノ水素化ホウ素ナトリウムもしくは水素化ホウ素ナトリウムなどの従来の試薬または固体支持された均等物を用いて行うことができる。式 (14

－１）の化合物は、当業者に公知の方法論を使用してさらに修飾され得る。式（１４－１）の化合物は、式（ⅠⅠⅠ）の代表的な化合物である。

【０１６４】

スキーム１５：本開示の例示的な化合物の合成のための代表的なスキーム



スキーム１５に示すように、式（１５－４）の化合物は、式（１５－１）の化合物から調製することができる。式（１５－１）の化合物を、触媒またはプレ触媒、任意のリガンド、炭酸セシウムなどの塩基、及びN，N－ジメチルアセトアミドなどの加熱溶媒を含むパラジウム触媒クロスカップリング条件下で水とクロスカップリングさせると、式（１５－２）の化合物を得ることができる。式（１５－２）の化合物を、式R¹⁵ᵃ－LG¹（式中、R¹⁵ᵃは、任意で置換されているC₁－６アルキル、任意で置換されているC₁－６アルキレン－C₃－６シクロアルキル、任意で置換されているC₁－６アルキレン－フェニル、任意で置換されているC₁－６アルキレン－（４～６員）ヘテロシクリル、及び任意で置換されているC₁－６アルキレン－（５～６員）ヘテロアリールであり、LG¹は塩素、臭素、ヨウ素、またはスルホン酸などの脱離基である）の化合物でアルキル化し、次いで脱保護すると、式（１５－３）の化合物を得ることができる。一組のアルキル化条件は、N，N－ジメチルホルムアミド中の炭酸セシウムなどの塩基の存在下で、式（１５－２）の化合物を式R¹⁵ᵃ－LG¹の化合物で処理することを含む。次いで、PG¹がベンジルであるとき、１０％パラジウム炭素の存在下で、エタノール中のギ酸アンモニウムで処理すると、ベンジル保護基が除去され、式（１５－３）の化合物がもたらされる。式（１５－３）の化合物を、トリフルオロエタノールなどの溶媒中の１０％パラジウム炭素の存在下で、水素（およそ１２０psi）で還元すると、式（１５－４）の化合物を得ることができる。式（１５－４）の化合物は、式（Ⅰ）の代表的な化合物である。

【０１６５】

スキーム１６：本開示の例示的な化合物の合成のための代表的なスキーム

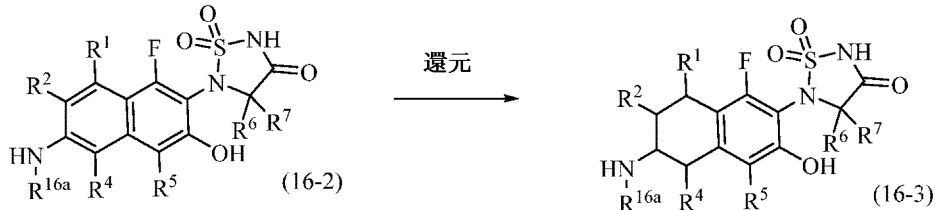
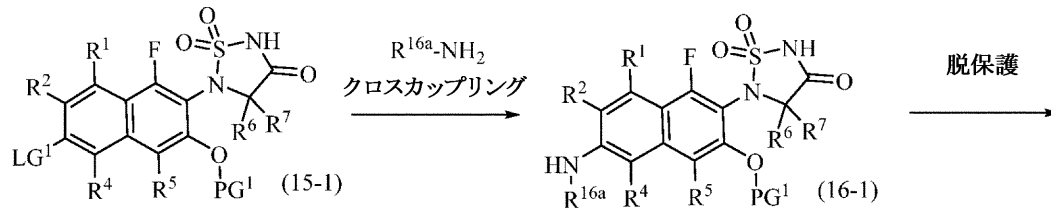
10

20

30

40

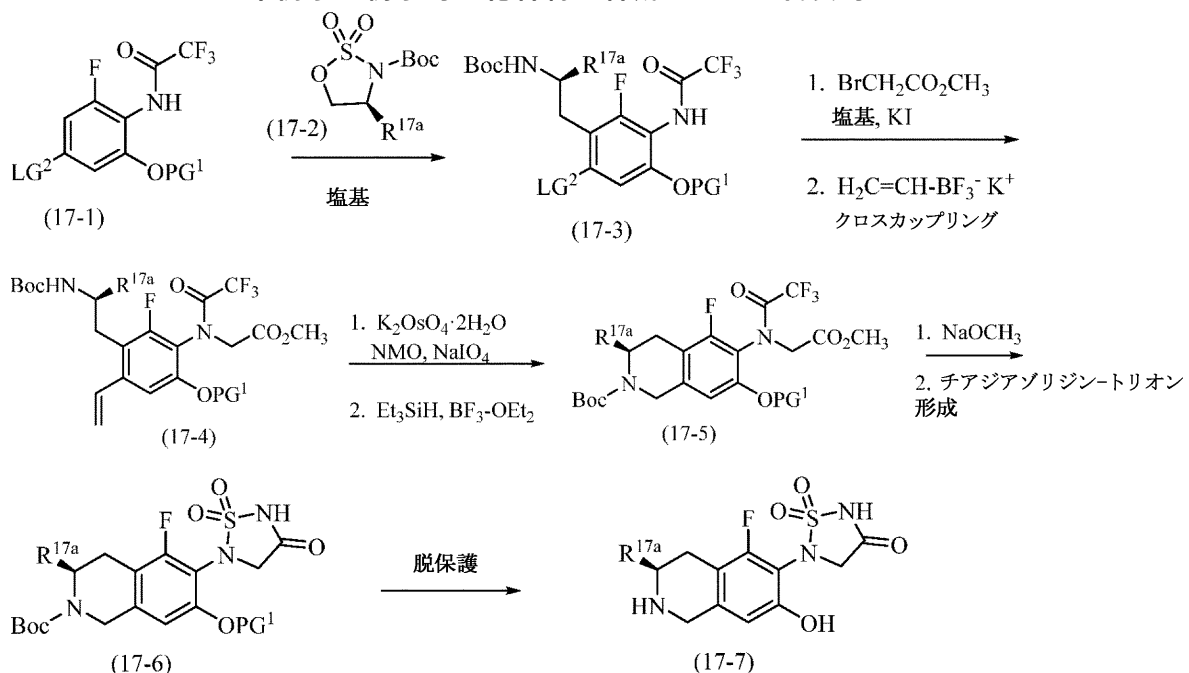
50



スキーム 16 に示すように、式 (16-3) の化合物は、式 (15-1) の化合物から調製することができる。式 (15-1) の化合物を、触媒またはプレ触媒、任意のリガンド、炭酸セシウムなどの塩基、及び N, N-ジメチルアセトアミドなどの加熱溶媒混合物を含むパラジウム触媒クロスカップリング条件下で、アミン、 $R^{16a}-NH_2$ とクロスカップリングさせると、式 (16-1) の化合物を得ることができる。保護基 PG^1 は、当業者に公知であり使用される特定の保護基に依存する条件下で除去することができる。 PG^1 がベンジルであるとき、冷ジクロロメタン中のペンタメチルベンゼンの存在下での三塩化ホウ素による処理、あるいは移動水素化条件下での処理により、保護基が除去され、式 (16-2) の化合物が得られる。式 (16-2) の化合物を、トリフルオロエタノールなどの溶媒中の 10% パラジウム炭素の存在下で、水素（およそ 120 psi）で還元すると、式 (16-3) の化合物を得ることができる。式 (16-3) の化合物は、式 (I) の代表的な化合物である。

【0166】

スキーム 17：本開示の例示的な化合物の合成のための代表的なスキーム

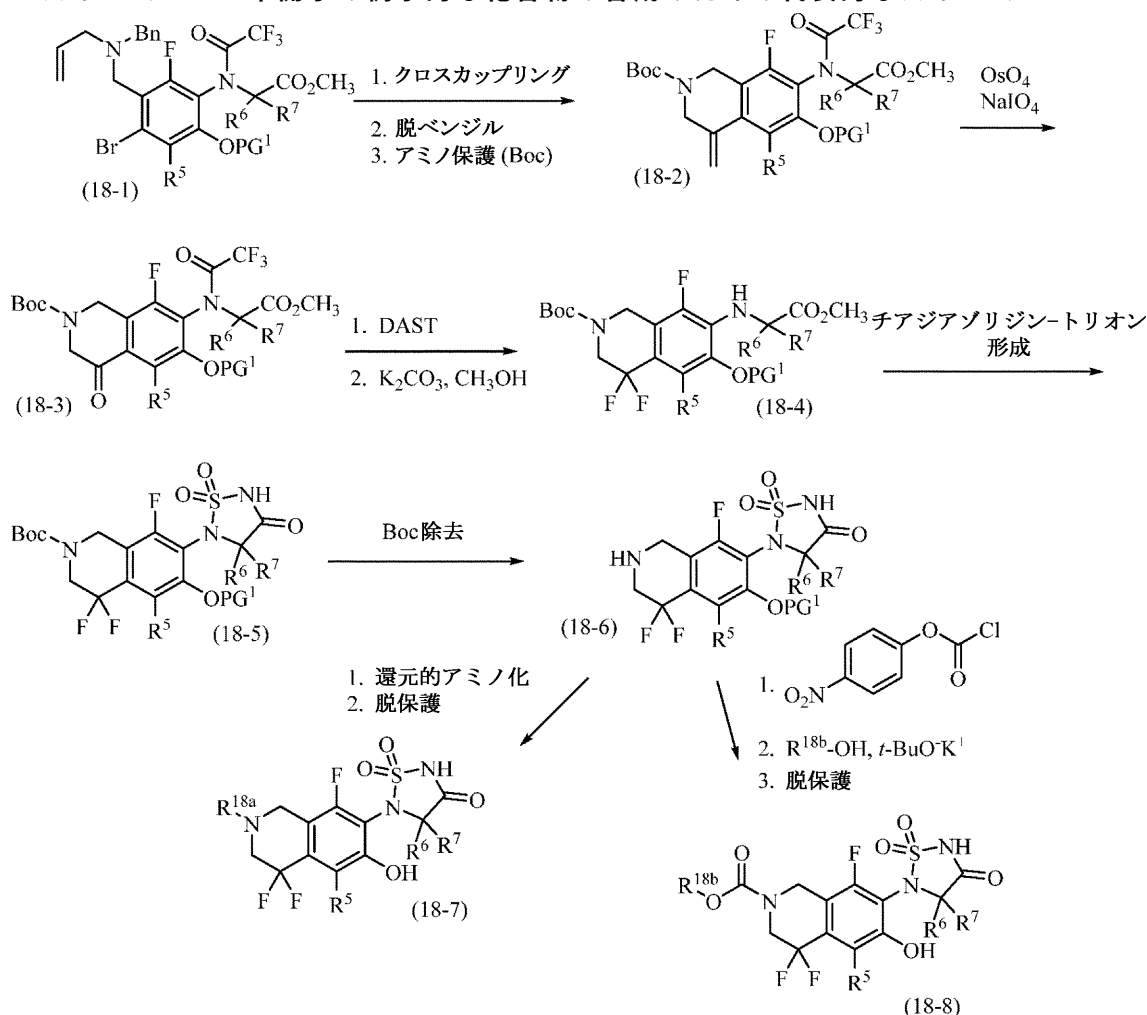


スキーム 17 に示すように、式 (17-7) の化合物は、式 (17-1) の化合物から調製することができる。式 (17-1) の化合物（式中、 LG^2 はクロロ、ブromo、また

はヨードなどの脱離基であり、 PG^1 はベンジルなどの保護基である)を、リチウムジイソプロピルアミドなどの塩基で処理し、次いで式(17-2)(式中、 Boc はtert-ブトキシカルボニルであり、 R^{17a} は、任意で置換されているアルキル、任意で置換されている $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、または任意で置換されている $-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリルである)のオキサチアゾリジン2,2-ジオキシドで処理すると、式(17-3)の化合物を得ることができる。式(17-3)の化合物は、塩基及びヨウ化カリウムの存在下で、ブromo酢酸メチルでアルキル化することができる。次いで、ビニルトリフルオロホウ酸カリウムとのクロスカップリングにより、式(17-4)の化合物が供給される。N-メチルモルホリンN-オキシド及びメタ過ヨウ素酸ナトリウムの存在下でオスmium酸カリウム二水和物を用い、式(17-4)の化合物を対応するアルデヒドに酸化することができる。三フッ化ホウ素ジエチルエーテラートの存在下で、中間体アルデヒドをトリエチルシランで環化すると、式(17-5)の化合物を得ることができる。トリフルオロアセトアミド基は、ナトリウムメトキシドでの処理によって式(17-5)の化合物から除去することができる。スキーム8に記載したステップに従ってチアジアゾリジンを形成し、式(17-6)の化合物を得ることができる。当業者に公知の条件を使用して、保護基 Boc 及び PG^1 を式(17-6)の化合物から、 PG^1 に応じて同時にまたはステップ毎に除去すると、式(17-7)の化合物を得ることができる。例えば、 PG^1 がベンジルであるとき、移動水素化によって PG^1 が選択的に除去される。後にジオキサン中の塩酸に曝露すると、tert-ブトキシカルボニル保護基が除去される。式(17-7)の化合物は、式(I)の代表的な化合物である。

【0167】

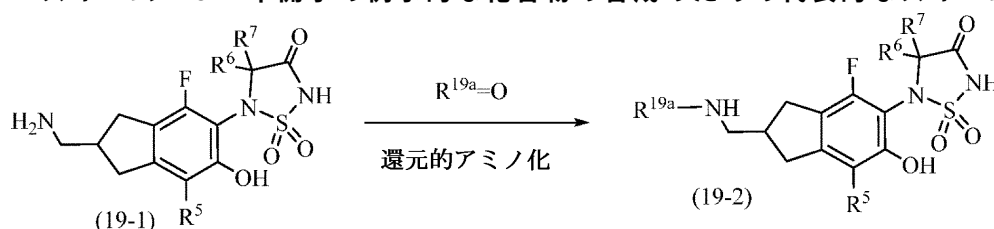
スキーム18：本開示の例示的な化合物の合成のための代表的なスキーム



スキーム 18 に示すように、式 (18-7) の化合物及び式 (18-8) の化合物は、式 (18-1) の化合物から調製することができる。式 (18-1) の化合物 (式中、PG¹ はベンジルなどの保護基である) は、3 ステッププロセスで式 (18-2) の化合物に変換することができる。式 (18-1) の化合物をクロスカップリング反応条件下で処理すると、二環式構造が形成される。ベンジル基は、1, 2-ジクロロエタンなどの溶媒中のクロロギ酸 1-クロロエチル及び 8-ビス (ジメチルアミノ) ナフタレンでの処理により、テトラヒドロイソキノリンの窒素から選択的に除去することができる。曝露されたアミンは、テトラヒドロフランと水の混合物などの溶媒中の炭酸水素ナトリウムなどの塩基の存在下で、*tert*-ブチルジカーボネートで処理することにより、*tert*-ブトキシカルボニルとして保護され得る。式 (18-2) の化合物を四酸化オスミウム及び過ヨウ素酸ナトリウムで酸化すると、対応するケトンである式 (18-3) の化合物を得ることができる。式 (18-3) の化合物を三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (DAST) で処理すると、ケトンに対応するジフルオロメチレンに変換することができる。メタノール中の炭酸カリウムで後に処理すると、トリフルオロアセチル部分が除去されて式 (18-4) の化合物が得られる。式 (18-4) の化合物を、スキーム 8 に記載したように処理すると、チアジアゾリジン-トリオンを構築し、式 (18-5) の化合物を得ることができる。ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸を用いるような酸性条件下での処理により、*tert*-ブトキシカルボニル保護基を式 (18-5) の化合物から除去すると、式 (18-6) の化合物を得ることができる。式 (18-6) の化合物を還元的アミノ化し、次いで当業者に公知の手順を使用して脱保護すると、式 (18-7) の化合物を得ることができ、式中、R^{18a} は、C₁-6 アルキル、C₂-6 アルケニル、C₂-6 アルキニル、C₃-6 シクロアルキル、4~7 員ヘテロシクリル、-C₁-6 アルキレン-C₃-8 シクロアルキル、-C₁-6 アルキレン-フェニル、-C₁-6 アルキレン-4~7 員ヘテロシクリル、または -C₁-6 アルキレン-5~6 員ヘテロアリールである。式 (18-6) の化合物は、式 (18-8) の化合物に変換することもできる。式 (18-6) の化合物は、第三級アミン塩基の存在下で、4-ニトロフェニルカルボノクロリドで処理することができる。次いで、カリウム *tert*-ブトキシドなどの塩基の存在下で、アルコール R^{18b}-OH (式中、R^{18b} は、任意で置換されている C₁-6 アルキルである) で処理し、続いて PG¹ 保護基を除去すると、式 (18-8) の化合物が得られる。式 (18-7) 及び式 (18-8) の化合物は、式 (III) の代表的な化合物である。

【0168】

スキーム 19：本開示の例示的な化合物の合成のための代表的なスキーム



スキーム 19 に示すように、式 (19-2) の化合物は、式 (19-1) の化合物から得ることができる。式 (19-1) の化合物は、実施例に記載するように調製することができる。当業者に公知の条件下で、式 (19-1) の化合物を、アルデヒドまたはケトン (R^{19a}=O) で還元的アミノ化すると、式 (19-2) の化合物を得ることができる。R^{19a} は、-C₁-6 アルキル、-C₁-6 アルキレン-N(R^a)-C₁-6 アルキル、-C₁-6 アルキレン-N(R^a)-C₁-6 アルキレン-C₃-6 シクロアルキル、C₃-6 シクロアルキル、-C₁-6 アルキレン-C₃-6 シクロアルキル、または -C₁-6 アルキレン-4~6 員ヘテロシクリルであり、各部分は、任意で置換されていてもよい。式 (19-2) の化合物は、式 (I) の代表的な化合物である。

【0169】

医薬組成物

本開示は、本明細書において開示される化合物、例えば、式（Ⅰ）、式（ⅠⅠ）、または式（ⅠⅠⅠ）の化合物を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、薬学的に許容される賦形剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、本明細書において開示される化合物、例えば、式（Ⅰ）、式（ⅠⅠ）、または式（ⅠⅠⅠ）の化合物は、医薬組成物中に有効量で提供される。いくつかの実施形態では、有効量は、治療有効量である。ある特定の実施形態では、有効量は、予防有効量である。

【0170】

本明細書に記載される医薬組成物は、薬理学の分野において公知である任意の方法によって調製され得る。一般に、そのような調製方法は、本開示の化合物（「活性成分」）を担体及び／または1つ以上の他の補助成分と関連付け、その後、必要であれば、及び／または望ましい場合、生成物を所望の単回もしくは複数回投与単位に成形及び／または梱包するステップを含む。医薬組成物は、バルクで、単回単位用量として、及び／または複数の単回単位用量として調製、梱包、及び／または販売され得る。本明細書で使用される場合、「単位用量」は、既定量の活性成分を含む医薬組成物の個別量である。活性成分の量は、対象に投与される活性成分の投与量、及び／またはそのような投与量の便利な一部、例えばそのような投与量の半分もしくは3分の1などにほぼ等しい。

【0171】

本開示の医薬組成物における、本明細書において開示される化合物、例えば、式（Ⅰ）、式（ⅠⅠ）、もしくは式（ⅠⅠⅠ）の化合物、薬学的に許容される賦形剤、及び／または任意の追加の成分の相対量は、処置される対象の同一性、サイズ、及び／または状態に応じ、さらに、組成物が投与される経路に応じて変動し得る。例として、組成物は、本明細書において開示される化合物を0.1%～100%（w/w）含み得る。

【0172】

「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、共に製剤される化合物の薬理学的活性を破壊しない非毒性の担体、アジュバント、希釈剤、またはビヒクルを指す。本開示の医薬組成物の製造において有用な薬学的に許容される賦形剤は、医薬製剤の分野で周知であるもののうち任意のものであり、不活性希釈剤、分散剤及び／または造粒剤、界面活性剤及び／または乳化剤、崩壊剤、結合剤、防腐剤、緩衝剤、滑沢剤、及び／または油を含む。本開示の医薬組成物の製造において有用な薬学的に許容される賦形剤としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸、水、塩または硫酸プロタミンなどの電解質の部分グリセリド混合物、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、ポリエチレングリコール及び羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。

【0173】

本開示の組成物は、経口的に、非経口的に（皮下、筋肉内、静脈内及び皮内を含む）、吸入噴霧によって、局所的に、直腸的に、経鼻的に、頬側に、膺に、または植え込みリザーバを介して投与され得る。いくつかの実施形態では、提供される化合物または組成物は、静脈内投与可能及び／または経口投与可能である。

【0174】

本明細書で使用される「非経口」という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、眼内、硝子体内、関節内、滑膜内、胸骨内、髄腔内、肝内、腹腔内、病巣内、及び頭蓋内の注射または注入技術を含む。好ましくは、組成物は、経口、皮下、腹腔内、または静脈内に投与される。本開示の組成物の無菌の注射可能形態は、水性または油性の懸濁液であってもよい。これらの懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤及び懸濁化剤を使用して、当技術分野で公知の技術に従って製剤され得る。無菌の注射可能調製物はまた、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液としての、非毒性の非経口で許容される希釈剤または溶媒中の無菌の注

射可能な溶液または懸濁液であってもよい。用いることのできる許容されるビヒクル及び溶媒には、水、リンゲル液、及び等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌固定油が溶媒または懸濁媒として従来用いられている。

【0175】

本開示の薬学的に許容される組成物は、カプセル、錠剤、水性の懸濁液または溶液を含むがこれらに限定されない、経口的に許容される任意の剤形で経口投与され得る。経口使用のための錠剤の場合、一般的に使用される担体には、ラクトース及びトウモロコシデンプンが含まれる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も典型的に添加される。カプセル形態での経口投与では、有用な希釈剤は、ラクトース及び乾燥トウモロコシデンプンを含む。水性懸濁液が経口使用に必要とされるとき、活性成分は、乳化剤及び懸濁化剤と組み合わせられる。所望の場合、ある特定の甘味剤、香味剤、または着色剤も添加され得る。いくつかの実施形態では、提供される経口製剤は、即時放出または持続／遅延放出のために製剤される。いくつかの実施形態では、組成物は、錠剤、トローチ剤、及び香錠を含め、頬側または舌下投与に好適である。本明細書において開示される化合物は、マイクロカプセル形態であってもよい。

【0176】

本開示の組成物は、アプリケーションスティック、溶液、懸濁液、エマルジョン、ゲル、クリーム、軟膏、ペースト、ゼリー、塗料、粉末、及びエアロゾルとして製剤され、経皮的に、局所経路によって送達することができる。経口調製物としては、患者による摂取に好適な錠剤、丸剤、粉末、糖衣錠、カプセル、液体、トローチ剤、カシェー、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などが挙げられる。固形調製物としては、粉末、錠剤、丸剤、カプセル、カシェー、坐剤、及び分散性顆粒が挙げられる。液体調製物としては、溶液、懸濁液、及びエマルジョン、例えば、水または水／プロピレングリコール溶液が挙げられる。本開示の組成物は、持続放出及び／または快適さを提供するための成分をさらに含んでもよい。そのような成分としては、高分子量アニオン性粘液様ポリマー、ゲル化多糖類、及び微粉化薬物担体基材が挙げられる。これらの成分は、米国特許第4,911,920号、同第5,403,841号、同第5,212,162号、及び同第4,861,760号にさらに詳細に記載されている。これらの特許の内容全体は、全体としてあらゆる目的のために参照により本明細書に援用される。本開示の組成物はまた、体内で徐放されるようにマイクロスフェアとして送達することもできる。例えば、マイクロスフェアは、皮下でゆっくりと放出する薬物含有マイクロスフェアの皮内注射を介して (Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7: 623-645, 1995を参照)、生分解性及び注射可能なゲル製剤として (例えば、Gao Pharm. Res. 12: 857-863, 1995を参照)、または経口投与用のマイクロスフェアとして (例えば、Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49: 669-674, 1997を参照) 投与することができる。別の実施形態では、本開示の組成物の製剤は、細胞膜と融合するかまたは取り込まれるリポソームの使用によって、例えば、リポソームに結合し、細胞の表面膜タンパク質受容体に結合して飲食作用をもたらす受容体リガンドを用いることによって、送達することができる。リポソームを使用することによって、特に、リポソーム表面が標的細胞に特異的な受容体リガンドを担持する場合、または別様に特定の器官に優先的に方向付けられる場合、本開示の組成物の送達をインビボで標的細胞に集中させることができる (例えば、Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13: 293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6: 698-708, 1995; Ostro, J. Hosp. Pharm. 46: 1576-1587, 1989を参照されたい)。本開示の組成物は、ナノ粒子として送達することもできる。

【0177】

あるいは、本開示の薬学的に許容される組成物は、直腸投与のための坐剤形態で投与され得る。本開示の薬学的に許容される組成物はまた、特に、処置の標的が、目、皮膚、または下部腸管の疾患を含め、局所適用によって容易に到達可能な範囲または器官を含むと

き、局所的に投与され得る。好適な局所製剤は、これらの範囲または器官の各々に対して容易に調製される。

【0178】

いくつかの実施形態では、薬物の効果を延長するために、皮下または筋肉内注射からの薬物の吸収を緩徐化させることが望ましいことが多い。これは、難水溶性を有する結晶または非晶質材料の液体懸濁液の使用によって達成することができる。薬物の吸収速度は、したがってその溶解速度に依存し、溶解速度は、結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与される薬物形態の遅延吸収は、薬物を油ビヒクルに溶解または懸濁させることによって達成される。

【0179】

本明細書において提供される医薬組成物の説明は主に、ヒトへの投与に好適な医薬組成物を対象としているが、当業者には、かかる組成物が一般的にあらゆる種類の動物への投与に好適であることが理解されよう。ヒトへの投与に好適な医薬組成物を改変して組成物を様々な動物への投与に好適なものにすることは十分に理解されており、通常の技能を有する獣医薬理学者であれば、通常の実験をもってそのような改変を設計する及び／または行うことができる。

【0180】

本明細書において提供される化合物、例えば、式(I)、式(II)、または式(III)の化合物は、投与の容易さ及び投与量の均一性のために、典型的に単位剤形で、例えば、単一の単位剤形で製剤される。しかしながら、本開示の組成物の合計一日使用量は、合理的な医学的判断の範囲内で担当医師によって決定されることは理解されよう。任意の特定の対象または生物についての具体的な治療有効用量レベルは、処置される疾患及び障害の重症度、用いられる具体的な活性成分の活性、用いられる具体的な組成物、対象の年齢、体重、全体的な健康、性別、及び食事、用いられる具体的な活性成分の投与時間、投与経路、及び排泄速度、処置の持続期間、用いられる具体的な活性成分と併用されるまたは同時に使用される薬物、ならびに医学分野で周知の同様の要因を含め、種々の要因に依存する。

【0181】

有効量を達成するために必要な化合物の正確な量は対象毎に異なり、例えば、対象の種類、年齢、及び全体的状態、副作用または障害の重症度、特定の化合物(複数可)の同一性、投与形式などに依存する。所望の投与量は、1日3回、1日2回、1日1回、1日おき、3日毎、毎週、2週間おき、3週間おき、または4週間おきに送達され得る。ある特定の実施形態では、所望の投与量は、複数の投与(例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、またはそれ以上の投与)を使用して送達され得る。

【0182】

本明細書に記載される用量範囲は、提供される医薬組成物を成人に投与するための指針を提供するものであることが理解されよう。例えば小児または青年に投与される量は、医師または当業者が決定することができ、成人に投与されるものより低いかまたは同じであってもよい。

【0183】

本明細書において開示される化合物または組成物が1つ以上の追加の医薬と組み合わせで投与され得ることも理解されよう。化合物または組成物は、そのバイオアベイラビリティを改善する、その代謝を低減及び／または改変する、その排泄を阻害する、及び／または体内におけるその分布を改変する追加の医薬と組み合わせで投与してもよい。また、用いられる療法は、同じ障害に対して所望の効果を達成してもよく、及び／または異なる効果を達成してもよいことが理解されよう。

【0184】

化合物または組成物は、例えば併用療法として有用であり得る、1つ以上の追加の医薬と同時に、その前に、またはその後に投与してもよい。医薬は、治療的に活性な薬剤を含む。医薬は、予防的に活性な薬剤も含む。追加の医薬は各々、その医薬について決定され

10

20

30

40

50

た用量及び／またはタイムスケジュールで投与され得る。追加の医薬は、互いと一緒に、及び／または本明細書に記載される化合物もしくは組成物と共に単一用量で投与されてもよく、または異なる用量で別々に投与されてもよい。あるレジメンで用いる特定の組み合わせは、本発明の化合物と追加の医薬との適合性、及び／または達成されるべき所望の治療効果及び／または予防効果を考慮に入れる。一般に、組み合わせて利用される追加の医薬は、それらが個々に利用されるレベルを超えないレベルで利用されることが期待される。いくつかの実施形態では、組み合わせて利用されるレベルは、個々に利用されるレベルよりも低い。

【0185】

例示的な追加の医薬としては、抗増殖剤、抗がん剤、抗糖尿病剤、抗炎症剤、免疫抑制剤、及び疼痛緩和剤が挙げられるが、これらに限定されない。医薬は、薬物化合物（例えば、連邦規制基準（CFR）に規定されるように米国食品医薬品局によって承認された化合物）、ペプチド、タンパク質、炭水化物、単糖、オリゴ糖、多糖、核タンパク質、ムコタンパク質、リポタンパク質、合成ポリペプチドまたはタンパク質、タンパク質に結合した小分子、糖タンパク質、ステロイド、核酸、DNA、RNA、ヌクレオチド、ヌクレオシド、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、脂質、ホルモン、ビタミン、及び細胞などの有機小分子を含む。

【0186】

本開示によって提供される医薬組成物は、活性成分（例えば、諸実施形態または諸実施例を含む、本明細書に記載される化合物）が、治療有効量で、すなわち、その意図される目的を達成するのに有効な量で含まれる組成物を含む。特定の用途に有効な実際の量は、とりわけ、処置される状態に依存する。疾患を処置する方法において投与されるとき、かかる組成物は、所望の結果、例えば、標的分子（例えばPTPN2及び／またはPTPN1）の活性の阻害、及び／または疾患症状の低減、消失、もしくは進行の緩徐化を達成するのに有効な量の活性成分を含む。本明細書において開示される化合物の治療有効量の決定は、特に本明細書の詳細な開示を考慮すれば、十分に当業者の能力の範囲内である。

【0187】

哺乳動物に投与される投与量及び頻度（単回投与または複数投与）は、種々の要因、例えば、哺乳動物が別の疾患を患っているか、及びその投与経路；レシピエントのサイズ、年齢、性別、健康状態、体重、肥満度指数、及び食事；処置される疾患の症状の性質及び程度、併用処置の種類、処置される疾患に起因する合併症、または健康に関連する他の問題に応じて様々であり得る。本明細書において開示される方法、化合物、及び組成物と併せて、他の治療レジメンまたは薬剤を使用してもよい。確立された投与量（例えば、頻度及び持続期間）の調整及び操作は、十分に当業者の能力の範囲内である。

【0188】

本明細書に記載される化合物のいずれについても、治療有効量はまず、細胞培養アッセイから決定することができる。標的濃度は、本明細書に記載されるまたは当技術分野で公知である方法を使用して測定したときに、本明細書に記載される方法を達成することができる活性化化合物（複数可）の濃度となる。

【0189】

当技術分野で周知であるように、ヒトで使用される治療有効量は、動物モデルから決定することもできる。例えば、ヒトのための用量は、動物において有効であることが見出された濃度を達成するように製剤され得る。ヒトにおける投与量は、化合物の有効性をモニタリングし、上述のように投与量を上方または下方に調整することによって調整することができる。上述の方法及び他の方法に基づいてヒトにおける最大の効力を達成するように用量を調整することは、十分に当業者の能力の範囲内である。

【0190】

投与量は、患者及び用いられる化合物の要件に応じて変化させることができる。患者に投与される用量は、本開示においては、患者において有益な治療応答を経時的にもたらすのに十分であるべきである。用量のサイズはまた、あらゆる有害な副作用の存在、性質、

10

20

30

40

50

及び程度によって決定される。特定の状況に関する適切な投与量の決定は、医師の技術の範囲内である。概して、処置は、化合物の最適用量より少ない少量の投与量で開始される。その後、投与量は、その状況下で最適な効果が到達されるまで少しずつ増加される。投与量及び間隔は、処置される特定の臨床兆候に有効な投与化合物のレベルをもたらすように、個々に調整することができる。これにより、個々の疾患状態の重症度に見合った治療レジメンが提供される。

【0191】

本明細書で提供する教示を利用すれば、実質的な毒性をもたらさず、特定の患者が示す臨床症状を処置するのに有効である有効な予防的または治療的処置レジメンを計画することができる。この計画は、化合物の力価、相対的なバイオアベイラビリティ、患者の体重、有害な副作用の存在及び重症度、好ましい投与形式、ならびに選択された薬剤の毒性プロファイルなどの要因を考慮して、活性化合物を慎重に選択することを伴うべきである。

【0192】

本開示には、キット（例えば、医薬パック）も包含される。本明細書において提供されるキットは、疾患（例えば、がん、2型糖尿病、肥満症、代謝疾患、または本明細書に記載される他の疾患もしくは状態）を防止及び／または処置するのに有用であり得る。

【0193】

提供されるキットは、本発明の医薬組成物または化合物及び容器（例えば、バイアル、アンプル、ボトル、シリンジ、及び／またはディスペンサーパッケージ、または他の好適な容器）を含み得る。いくつかの実施形態では、提供されるキットは、本発明の医薬組成物または化合物の希釈または懸濁のための薬学的賦形剤を含む第2の容器を任意でさらに含んでもよい。いくつかの実施形態では、容器内に提供される本発明の医薬組成物または化合物及び第2の容器は、1つの単位剤形を形成するように組み合わせられる。

【0194】

したがって、一態様において提供されるのは、本明細書において開示される化合物を含む第1の容器を含むキットである。ある特定の実施形態では、キットは、対象における増殖性疾患を防止及び／または処置するのに有用である。ある特定の実施形態では、キットは、本明細書に記載される疾患を防止及び／または処置するために本開示の化合物を対象に投与するための説明書をさらに含む。

【0195】

処置の方法

本開示は、本明細書において開示される化合物、例えば、式（I）、式（II）、または式（III）の化合物を含む、化合物、組成物、及び方法を特長とする。いくつかの実施形態では、本明細書において開示される化合物、組成物、及び方法は、疾患、障害、または状態の防止または処置において使用される。例示的な疾患、障害、または状態としては、がん、2型糖尿病、代謝症候群、肥満症、または代謝疾患が挙げられるが、これらに限定されない。

【0196】

がん

いくつかの実施形態では、本明細書において開示される化合物、例えば、式（I）、式（II）、または式（III）の化合物は、がんを処置するために使用される。本明細書で使用される場合、「がん」は、ヒトのがん及び癌腫、肉腫、腺癌、リンパ腫、白血病、黒色腫などを指し、固形癌及びリンパ系癌、腎臓癌、乳癌、肺癌、膀胱癌、結腸癌、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌、胃癌、脳癌、頭頸部癌、皮膚癌、子宮癌、精巣癌、神経膠腫、食道癌、肝癌、例えば肝臓癌、リンパ腫、例えば急性Bリンパ芽球性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（例えば、バーキットリンパ腫、小細胞型リンパ腫、及び大細胞型リンパ腫）、ホジキンリンパ腫、白血病（例えばAML、ALL、及びCML）、及び／または多発性骨髄腫を含む。いくつかのさらなる事例では、「がん」は、肺癌、乳癌、卵巣癌、白血病、リンパ腫、黒色腫、膵癌、肉腫、膀胱癌、骨癌、脳癌、子宮頸癌、結腸癌、食道癌、胃癌、肝癌、頭頸部癌、腎臓癌、骨髄腫、甲状腺癌、前立腺癌、転移癌、または癌腫を指す。

【0197】

本明細書で使用される場合、「がん」という用語は、白血病、リンパ腫、癌腫、及び肉腫を含め、哺乳動物に見出されるあらゆる種類のがん、新生物または悪性腫瘍を指す。本明細書において提供される化合物、医薬組成物、または方法で処置され得る例示的ながんとしては、リンパ腫、肉腫、膀胱癌、骨癌、脳腫瘍、子宮頸癌、結腸癌、食道癌、胃癌、頭頸部癌、腎臓癌、骨髄腫、甲状腺癌、白血病、前立腺癌、乳癌（例えば、ER陽性、ER陰性、化学療法耐性、ハーセプチン耐性、HER2陽性、ドキシソルビシン耐性、タモキシフェン耐性、腺管癌、小葉癌、原発性、転移性）、卵巣癌、膀胱癌、肝癌（例えば、肝細胞癌）、肺癌（例えば、非小細胞肺癌、肺扁平上皮癌、腺癌、肺大細胞癌、肺小細胞癌、カルチノイド、肉腫）、多形神経膠芽腫、神経膠腫、または黒色腫が挙げられる。追加の例としては、甲状腺癌、内分泌系癌、脳癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、頭頸部癌、肝癌、腎臓癌、肺癌、非小細胞肺癌、黒色腫、中皮腫、卵巣癌、肉腫、胃癌、子宮癌または髄芽腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、多形神経膠芽腫、卵巣癌、横紋筋肉腫、原発性血小板増加症、原発性マクログロブリン血症、原発性脳腫瘍、がん、悪性膵インスリノーマ、悪性カルチノイド、膀胱癌、前悪性皮膚病変、精巣癌、リンパ腫、甲状腺癌、神経芽細胞腫、食道癌、尿生殖器癌、悪性高カルシウム血症、子宮体癌、副腎皮質癌、膵内分泌部もしくは膵外分泌部の新生物、甲状腺髄様癌、甲状腺髄様癌腫、黒色腫、大腸癌、乳頭様甲状腺癌、肝細胞癌、乳頭パジェット病、葉状腫瘍、小葉癌、腺管癌、膵星細胞癌、肝星細胞癌、または前立腺癌が挙げられる。

【0198】

「白血病」という用語は、血液形成器官の進行性悪性疾患を広く指し、一般に、血液及び骨髄における白血球及びその前駆体の増殖及び発達の異常を特徴とする。白血病は一般に、（１）疾患の持続期間及び特徴に基づいて急性または慢性に、（２）関与する細胞の種類に基づいて骨髄系（骨髄性）、リンパ系（リンパ性）、または単球性に、及び（３）血液中の異常細胞の数の増加または非増加に基づいて白血性または非白血性（垂白血性）に臨床分類される。本明細書において提供される化合物、医薬組成物、または方法で処置することのできる例示的な白血病としては、例えば、急性非リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、急性顆粒球性白血病、慢性顆粒球性白血病、急性前骨髄球性白血病、成人T細胞白血病、非白血性白血病、白血球性白血病、好塩基球性白血病、芽細胞白血病、ウシ白血病、慢性骨髄球性白血病、皮膚白血病、胎児性白血病、好酸球性白血病、グロス白血病、ヘアリーセル白血病、血芽球性白血病、血球芽細胞性白血病、組織球性白血病、幹細胞白血病、急性単球性白血病、白血球減少性白血病、リンパ性白血病、リンパ芽球性白血病、リンパ球性白血病、リンパ性白血病、リンパ系白血病、リンパ肉腫細胞白血病、マスト細胞白血病、巨核球白血病、小骨髄芽球性白血病、単球性白血病、骨髄芽球白血病、骨髄球性白血病、骨髄系顆粒球性白血病、骨髄単球系白血病、ネーグリー白血病、形質細胞白血病、多発性骨髄腫、形質細胞性白血病、前骨髄球性白血病、リーダー細胞白血病、シリング白血病、幹細胞白血病、垂白血性白血病、または未分化細胞白血病が挙げられる。

【0199】

「肉腫」という用語は、一般には、胎生結合組織のような物質からなり、繊維状または均質な物質に包埋された、密に詰まった細胞から概して構成されている腫瘍を指す。本明細書において提供される化合物、医薬組成物、または方法で処置することのできる肉腫としては、軟骨肉腫、線維肉腫、リンパ肉腫、黒色肉腫、粘液肉腫、骨肉腫、アベメシー（Abemethy）肉腫、脂肪性肉腫、脂肪肉腫、胞状軟部肉腫、エナメル上皮肉腫、ブドウ状肉腫、緑色肉腫、絨毛癌、胎児性肉腫、ウィルムス腫瘍肉腫、子宮内膜肉腫、間質性肉腫、ユーイング肉腫、筋膜肉腫、線維芽細胞肉腫、巨細胞肉腫、顆粒球性肉腫、ホジキン肉腫、突発性多発性色素性出血性肉腫、B細胞の免疫芽細胞肉腫、リンパ腫、T細胞の免疫芽細胞肉腫、イエンセン肉腫、カポジ肉腫、クッパー星細胞肉腫、血管肉腫、白血肉腫、悪性間葉肉腫、骨膜傍肉腫、網状赤血球肉腫、ラウス肉腫、漿液嚢肉腫、滑膜肉腫、または毛細管拡張性肉腫が挙げられる。

【0200】

「黒色腫」という用語は、皮膚及び他の器官のメラニン細胞系から生じる腫瘍を意味するものとする。本明細書において提供される化合物、医薬組成物、または方法で処置することのできる黒色腫としては、例えば、末端性ほくろ性黒色腫、メラニン欠乏性黒色腫、良性若年性黒色腫、クラウドマン黒色腫、S91黒色腫、ハーディング・パッセー黒色腫、若年性黒色腫、ほくろ悪性黒色腫、悪性黒色腫、結節性黒色腫、爪下黒色腫、または表在性広範黒色腫が挙げられる。

【0201】

「癌腫」という用語は、周囲の組織に浸潤し、転移を引き起こす傾向のある上皮細胞からなる悪性新生物を指す。本明細書において提供される化合物、医薬組成物、または方法で処置することのできる例示的な癌腫としては、例えば、髄様甲状腺癌、家族性髄様甲状腺癌、腺房癌、腺房細胞癌、腺嚢胞癌、腺様嚢胞癌、腺腫性癌、副腎皮質癌、肺癌、肺細胞癌、基底細胞癌、基底細胞癌腫、類基底細胞癌、基底扁平細胞癌、気管支肺胞上皮癌、細気管支癌、気管支原性癌、大脳癌、胆管細胞癌、絨毛癌、膠様癌、面皰癌、子宮体癌 (corpus carcinoma)、篩状癌、鑑状癌、皮膚癌、円柱状癌、円柱状細胞癌、腺管癌腫、腺管癌、硬性癌、胎児性癌、脳様癌、類表皮癌、上皮アデノイド癌 (carcinoma epitheliale adenoide)、外向発育癌、潰瘍癌、線維癌、膠様癌腫、コロイド腺癌、巨細胞癌、巨細胞癌腫、腺癌 (glandular carcinoma)、顆粒膜細胞癌、毛母癌、血様癌、肝細胞癌、ヒュルトレ細胞癌、硝子状癌、副腎様癌、乳児胎児性癌、上皮内癌、表皮内癌、上皮内癌腫、クロンペッカー (Krompecher) 癌腫、クルチツキー (Kulchitzky) 細胞癌、大細胞癌、レンズ状癌、レンズ状癌腫、脂肪腫様癌、小葉癌、リンパ上皮癌、髄様癌、髄様癌腫、黒色癌、軟性癌、粘液性癌腫、粘液分泌癌、粘液細胞癌、粘膜類表皮癌、粘液癌、粘液性癌、粘液腫様癌、上咽頭癌、燕麦細胞癌、骨化性癌、骨様癌 (osteoid carcinoma)、乳頭状癌、門脈周囲癌、前浸潤癌、有棘細胞癌、髄質様癌、腎細胞癌、予備細胞癌、肉腫様癌腫 (carcinoma sarcomatodes)、シュナイダー癌腫、スキルス癌、陰囊癌、印環細胞癌、単純癌、小細胞癌、バレイショ状癌、回転楕円面細胞癌腫、紡錘体細胞癌、海綿様癌、扁平上皮癌、扁平上皮細胞癌、紐様癌、毛細管拡張性癌、毛細管拡張様癌、移行上皮細胞癌、結節癌、管状癌、結節癌腫、いぼ状癌、または絨毛様癌が挙げられる。

【0202】

いくつかの実施形態では、本明細書において開示される化合物、例えば、式 (I)、式 (II)、または式 (III) の化合物は、脾癌、乳癌、多発性骨髄腫、分泌細胞癌を処置するために使用される。例えば、本明細書における特定の方法は、がんの発生、成長、転移、または進行を減少させる、または低減させる、または防止することにより、がんを処置する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、がんの症状を減少させるまたは消失させることにより、がんを処置するために使用され得る。いくつかの実施形態では、本明細書において開示される化合物、例えば、式 (I)、式 (II)、または式 (III) の化合物は、組成物中の単一の薬剤として、または組成物中の別の薬剤と組み合わせ、本明細書に記載されるがん (例えば、脾癌、乳癌、多発性骨髄腫、分泌細胞癌) を処置するために使用され得る。

【0203】

いくつかの実施形態では、化合物 (本明細書に記載される化合物、例えば、式 (I)、式 (II)、または式 (III) の化合物) 及び組成物 (例えば、本明細書に記載される化合物、例えば、式 (I)、式 (II)、または式 (III) の化合物を含む組成物) は、例えば、本明細書に記載される疾患または障害 (例えば、細胞成長異常、例えば、がん (例えば、本明細書に記載されるがん)) を患う対象 (例えば、ヒト対象) を処置するために、がん免疫療法 (例えば、チェックポイント遮断抗体) と共に使用される。本明細書に記載される方法は、本明細書に記載される化合物、例えば、式 (I)、式 (II)、または式 (III) の化合物、及び免疫療法を、がんなどの細胞成長異常を有する対象に投与することを含む。例示的な免疫療法としては、以下のものが挙げられるが、これらに限

10

20

30

40

50

定されない。

【0204】

いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、免疫チェックポイント遮断経路を阻害する化合物（例えば、リガンド、抗体）である。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、インドールアミン2，3-ジオキシゲナーゼ（IDO）経路を阻害する化合物である。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、STING経路をアゴナイズする化合物である。がん免疫療法とは、がんを処置するための免疫系の使用を指す。がんを処置するために使用される免疫療法の3つの群は、細胞ベース療法、抗体ベース療法、及びサイトカイン療法を含む。すべての群が、免疫系によって検出され得るわずかに異なる構造（例えば、分子構造；抗原、タンパク質、分子、炭水化物）をがん細胞がその表面上に提示することを利用する。がん免疫療法（例えば、抗腫瘍免疫療法または抗腫瘍免疫療法薬）は、免疫チェックポイント抗体（例えば、PD-1抗体、PD-L1抗体、PD-L2抗体、CTLA-4抗体、TIM3抗体、LAG3抗体、TIGIT抗体）、及びがんワクチン（例えば、抗腫瘍ワクチン、またはペプチドなどの新生抗原に基づくワクチン、またはRNAワクチン）を含むが、これらに限定されない。

10

【0205】

細胞ベースの療法（例えば、がんワクチン）は、通常、がんを患う対象の血液または腫瘍のいずれかから免疫細胞を除去することを含む。腫瘍に特異的な免疫細胞を活性化し、成長させ、がんを患う対象に戻すことで、免疫細胞が、がんに対する免疫応答をもたらす。この方法で使用され得る細胞型は、例えば、ナチュラルキラー細胞、リンホカイン活性化キラー細胞、細胞傷害性T細胞、樹状細胞、CAR-T療法（例えば、特定の抗原を標的とするように工学操作されたT細胞であるキメラ抗原受容体T細胞）、TIL療法（例えば、腫瘍浸潤リンパ球の投与）、TCR遺伝子療法、タンパク質ワクチン、及び核酸ワクチンである。例示的な細胞ベースの療法は、Provengeである。いくつかの実施形態では、細胞ベースの療法は、CAR-T療法である。

20

【0206】

インターロイキン-2及びインターフェロナーアルファは、免疫系の挙動を調節し協調させるタンパク質であるサイトカインの例である。

【0207】

新生抗原を用いるがんワクチン

30

新生抗原は、腫瘍特異的な変異遺伝子によってコードされる抗原である。技術的革新により、腫瘍特異的な変異の結果として生じる患者特異的な新生抗原に対する免疫応答を分析することが可能になり、新たなデータは、かかる新生抗原の認識が臨床的免疫療法の活性の主な要因であることを示唆している。これらの観察は、新生抗原の負荷が、がん免疫療法におけるバイオマーカーを形成し得ることを示す。この種類の抗原に対するT細胞反応性を選択的に増強する、多くの新規治療アプローチが開発されている。新生抗原を標的とする1つのアプローチは、がんワクチンによるものである。これらのワクチンは、ペプチドまたはRNA、例えば、合成ペプチドまたは合成RNAを使用して開発され得る。

【0208】

抗体療法は、免疫系によって産生され、細胞の表面上の標的抗原に結合する抗体タンパク質である。抗体は、典型的に、単数または複数の免疫グロブリン遺伝子、またはその断片によってコードされる。正常な生理機能では、抗体は、病原体と戦うために免疫系によって使用される。各抗体は1つまたは数種のタンパク質に対して特異的であり、がん抗原に結合するものは、例えば、がんの処置のために使用される。抗体は、抗原またはエピトープに特異的に結合することができる（Fundamental Immunology, 3rd Edition, Paul, W. E, ed., Raven Press, N. Y. (1993)）。特異的結合は、タンパク質の不均質集団及び他の生物学的製剤の存在下でも、対応する抗原またはエピトープに対して生じる。抗体の特異的結合は、抗体が、無関係の抗原に対する結合よりも実質的に高い親和性で、その標的抗原またはエピトープに結合することを示す。親和性の相対差は、多くの場合で少なくとも25%超、より多くの

40

50

場合で少なくとも50%超、最も多くの場合で少なくとも100%超である。相対差は、例えば、少なくとも2倍、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも25倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、または少なくとも1000倍であってもよい。

【0209】

例示的な種類の抗体としては、限定するものではないが、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、一本鎖抗体、抗体結合性断片、及びダイアボディが挙げられる。がん抗原に結合すると、抗体は、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害を誘導し、補体系を活性化し、受容体とそのリガンドと相互作用するのを防止し、または化学療法もしくは放射線のペイロードを送達することができ、これらはすべて、細胞死をもたらし得る。がんの処置のための例示的な抗体としては、アレムツズマブ、ベバシズマブ、ブレンツキシマブベドチン、セツキシマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イブリツモマブチウキセタン、イピリムマブ、オファツムマブ、パニツムマブ、リツキシマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、及びピディリズマブが挙げられるが、これらに限定されない。

【0210】

チェックポイント遮断抗体

本明細書に記載される方法は、いくつかの実施形態では、本明細書に記載される疾患または障害を患うヒト対象を処置することを含み、本方法は、がん免疫療法（例えば、免疫療法剤）を含む組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、免疫チェックポイント遮断経路を阻害する化合物（例えば、阻害物質または抗体）である。免疫チェックポイントタンパク質は、正常な生理条件下では、免疫系が例えば病原体感染に応答しているとき、自己寛容を維持し（例えば、自己免疫を防止し）、組織を損傷から保護する。免疫チェックポイントタンパク質は、重要な免疫耐性機構として腫瘍により制御不全になり得る（Pardoll, Nature Rev. Cancer, 2012, 12, 252-264）。共刺激性受容体のアゴニストまたは阻害性シグナルのアンタゴニスト（例えば、免疫チェックポイントタンパク質）は、抗原特異的T細胞応答の増幅をもたらす。免疫チェックポイントを遮断する抗体は、腫瘍細胞を直接標的とはしないが、典型的にはリンパ球受容体またはそのリガンドを標的として、内因性抗腫瘍活性を増強する。

【0211】

例示的なチェックポイント遮断抗体としては、抗CTLA-4、抗PD-1、抗LAG3（例えば、リンパ球活性化遺伝子3に対する抗体）、及び抗TIM3（例えば、T細胞膜タンパク質3に対する抗体）が挙げられるが、これらに限定されない。例示的な抗CTLA-4抗体としては、イピリムマブ及びトレメリムマブが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な抗PD-1リガンドとしては、PD-L1（例えば、B7-H1及びCD274）及びPD-L2（例えば、B7-DC及びCD273）が挙げられるが、これらに限定されない。例示的な抗PD-1抗体としては、ニボルマブ（例えば、MDX-1106、BMS-936558、またはONO-4538）、CT-011、AMP-224、ペンブロリズマブ（商品名Keytruda）、及びMK-3475が挙げられるが、これらに限定されない。例示的なPD-L1特異的抗体としては、BMS936559（例えば、MDX-1105）、MED14736及びMPDL-3280Aが挙げられるが、これらに限定されない。例示的なチェックポイント遮断抗体としては、IMP321及びMGA271も挙げられるが、これらに限定されない。

【0212】

制御性T細胞（例えば、CD4+、CD25+、またはTreg）はまた、自己抗原と非自己（例えば、外来）抗原との区別を監視するのに関与しており、多くのがんにおける免疫応答の抑制において重要な機構を表し得る。Treg細胞は、胸腺から生じる場合もあれば（例えば、「天然Treg」）、末梢性寛容誘導の状況下では成熟T細胞から分化する場合もある（例えば、「誘導性Treg」）。したがって、Treg細胞の作用を最小限に抑える戦略は、腫瘍に対する免疫応答を促進すると期待される。

【0213】

IDO経路阻害物質

IDO経路は、T細胞機能を抑制し、局所腫瘍免疫回避を可能にすることにより、免疫応答を調節する。抗原提示細胞（APC）によるIDO発現は、トリプトファンの枯渇を引き起こし、抗原特異的T細胞のエネルギー及び制御性T細胞の動員をもたらし得る。いくつかの腫瘍は、IDOを発現して自身を免疫系から守りさえする。IDOまたはIDO経路を阻害する化合物は、免疫系を活性化して、がん（例えば対象の腫瘍）を攻撃する。例示的なIDO経路阻害物質としては、インドキシモド、エパカドスタット、及びEOS200271が挙げられる。

【0214】

STING経路アゴニスト

STING (Stimulator of interferon gene) は、サイトゾルの核酸リガンドに応答するI型インターフェロンの活性化において重要な役割を果たすアダプタータンパク質である。抗腫瘍免疫応答の誘導におけるSTING経路の関与を示す証拠がある。例えば、がん細胞におけるSTING依存性経路の活性化は、免疫細胞の腫瘍浸潤及び抗がん免疫応答の調節をもたらし得る。STINGアゴニストは、がん治療薬の一種として開発されている。例示的なSTINGアゴニストとしては、MK-1454及びADU-S100が挙げられる。

【0215】

共刺激性抗体

本明細書に記載される方法は、いくつかの実施形態では、本明細書に記載される疾患または障害を患うヒト対象を処置することを含み、本方法は、がん免疫療法（例えば、免疫療法剤）を含む組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、共刺激性阻害物質または抗体である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、抗4-1BB、抗OX40、抗GITR、抗CD27及び抗CD40、ならびにそれらのバリエーションを枯渇させるまたは活性化することを含む。

【0216】

本開示の方法は、治療有効量の本明細書に記載される化合物の単回及び複数回の投与を想定する。化合物、例えば、本明細書に記載される化合物は、対象の状態の性質、重症度、及び程度に応じて規則的な間隔で投与され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、単回用量で投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、複数用量で投与される。

【0217】

代謝疾患

いくつかの実施形態では、本明細書において開示される化合物、例えば、式(I)、式(II)、または式(III)の化合物は、代謝疾患を処置するために使用される。本明細書で使用される場合、「代謝疾患」という用語は、対象の代謝プロセスに影響を与える疾患または状態を指す。本明細書において開示される化合物、例えば、式(I)、式(II)、または式(III)の化合物で処置することのできる例示的な代謝疾患としては、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NASH）、肝線維症、肥満症、心疾患、粥状硬化症、関節炎、シスチン症、糖尿病（例えば、I型糖尿病、II型糖尿病、または妊娠糖尿病）、代謝症候群、フェニルケトン尿症、増殖性網膜症、またはカーンズ・セイヤー病が挙げられる。

【0218】

いくつかの実施形態では、本明細書において開示される化合物、例えば、式(I)、式(II)、または式(III)の化合物は、疾患の症状を減少または消失させることにより、代謝疾患（例えば、本明細書に記載される代謝疾患）を処置するために使用される。いくつかの実施形態では、処置の方法は、高血圧、高血糖値、体重増加、疲労、霧視、腹痛、鼓腸、便秘、下痢、黄疸などを含む症状を減少または消失させることを含む。いくつかの実施形態では、本明細書において開示される化合物、例えば、式(I)、式(II)

10

20

30

40

50

、または式（ⅠⅠⅠ）の化合物は、組成物中の単一の薬剤として、または組成物中の別の薬剤と組み合わせて、代謝疾患を処置するために使用され得る。

【0219】

いくつかの実施形態では、本明細書において開示される化合物は、本開示の化合物、例えば式（Ⅰ）、式（ⅠⅠ）、または式（ⅠⅠⅠ）の化合物と、薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物として提供される。本方法の諸実施形態では、本開示の化合物、例えば式（Ⅰ）、式（ⅠⅠ）、または式（ⅠⅠⅠ）の化合物は、第2の薬剤（例えば治療剤）と共投与される。本方法の他の実施形態では、本開示の化合物、例えば式（Ⅰ）、式（ⅠⅠ）、または式（ⅠⅠⅠ）の化合物は、治療有効量で投与される第2の薬剤（例えば治療剤）と共投与される。

10

【0220】

併用療法

本開示は、本明細書において開示される化合物、例えば、式（Ⅰ）、式（ⅠⅠ）、または式（ⅠⅠⅠ）の化合物、及び第2の薬剤（例えば第2の治療剤）を含む、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、第2の薬剤（例えば第2の治療剤）を治療有効量で含む。いくつかの実施形態では、第2の薬剤は、がん、代謝疾患（例えば、2型糖尿病または肥満症）、またはPTPN2もしくはPTPN1阻害物質の処置に良好に応答する疾患もしくは障害を処置するための薬剤である。

【0221】

本明細書に記載される化合物は、相互に組み合わせて使用してもよく、がん、代謝疾患（例えば、2型糖尿病または肥満症）、またはPTPN2もしくはPTPN1阻害物質の処置に良好に応答する疾患もしくは障害を処置するのに有用であることが知られている他の活性剤と組み合わせて使用してもよく、あるいは単独では有効でない場合があるが活性剤の効力に寄与し得る補助剤と組み合わせて使用してもよい。

20

【0222】

いくつかの実施形態では、共投与は、1つの活性剤を、第2の活性剤の0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20、または24時間以内に投与することを含む。共投与は、2つの活性剤を同時に、ほぼ同時（例えば、互いの約1、5、10、15、20、または30分以内）に、または任意の順番で連続的に投与することを含む。いくつかの実施形態では、共投与は、合剤、すなわち、両方の活性剤を含む単一の医薬組成物を調製することによって達成することができる。他の実施形態では、活性剤は、別々に製剤することができる。別の実施形態では、活性剤及び／または補助剤は、互いに連結または共役されてもよい。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、がん、代謝疾患（例えば、2型糖尿病または肥満症）、またはPTPN2もしくはPTPN1阻害物質の処置に良好に応答する疾患もしくは障害の処置のために組み合わせてもよい。諸実施形態において、第2の薬剤は、抗がん剤である。諸実施形態において、第2の薬剤は、化学療法薬である。諸実施形態において、第2の薬剤は、代謝疾患を処置するための薬剤である。諸実施形態において、第2の薬剤は、抗糖尿病剤である。いくつかの実施形態では、第2の薬剤は、抗肥満剤である。

30

【0223】

抗がん剤

「抗がん剤」は、その平易な通常の意味に従って使用され、抗悪性腫瘍特性または細胞の成長もしくは増殖を阻害する能力を有する組成物（例えば化合物、薬物、アンタゴニスト、阻害物質、調節因子）を指す。いくつかの実施形態では、抗がん剤は、化学療法薬である。いくつかの実施形態では、抗がん剤は、がんを処置する方法において有用性を有する、本明細書において特定される薬剤である。いくつかの実施形態では、抗がん剤は、がんの処置のために、FDAまたは米国以外の国の同様の規制当局によって承認されている薬剤である。抗がん剤の例としては、MEK（例えばMEK1、MEK2、またはMEK1及びMEK2）阻害物質（例えばXL518、CI-1040、PD035901、セルメチニブ／AZD6244、GSK1120212／トラメチニブ、GDC-0973

40

50

、ARRY-162、ARRY-300、AZD8330、PD0325901、U0126、PD98059、TAK-733、PD318088、AS703026、BAY869766）、アルキル化剤（例えば、シクロホスファミド、イホスファミド、クロラムブシル、ブスルファン、メルファラン、メクロレタミン、ウラムスチン、チオテパ、ニトロソウレア、ナイトロジェンマスタード（例えば、メクロロエタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、メイファラン（*meiphalan*））、エチレンイミン及びメチルメラミン（例えば、ヘキサメチルメラミン、チオテパ）、スルホン酸アルキル（例えば、ブスルファン）、ニトロソウレア（例えば、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン）、トリアゼン（デカルバジン）、代謝拮抗薬（例えば、5-アザチオプリン、ロイコプリン、カペシタビン、フルダラビン、ゲムシタビン、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、葉酸類似体（例えば、メトトレキサート）、またはピリミジン類似体（例えば、フルオロウラシル、フロクソウリジン、シタラビン）、プリン類似体（例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン）など）、植物アルカロイド（例えば、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ビノレルビン、ビンデシン、ポドフィロトキシン、パクリタキセル、ドセタキセルなど）、トポイソメラーゼ阻害物質（例えば、イリノテカン、トポテカン、アムサクリン、エトポシド（VP16）、リン酸エトポシド、テニポシドなど）、抗腫瘍抗生物質（例えば、ドキソルビシン、アドリアマイシン、ダウノルビシン、エピルビシン、アクチノマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシン、ミトキサントロン、プリカマイシンなど）、白金系化合物（例えばシスプラチン、オキサロプラチン、カルボプラチン）、アントラセンジオン（例えば、ミトキサントロン）、置換尿素（例えば、ヒドロキシウレア）、メチルヒドラジン誘導体（例えば、プロカルバジン）、副腎皮質抑制薬（例えば、ミトタン、アミノグルテチミド）、エピポドフィロトキシン（例えば、エトポシド）、抗生物質（例えば、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン）、酵素（例えば、L-アスパラギナーゼ）、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼシグナリングの阻害物質（例えばU0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY43-9006、ワートマニン、またはLY294002、Syk阻害物質、mTOR阻害物質、抗体（例えば、リツキサン）、ゴシフォール（*gossypol*）、ゲナセンス、ポリフェノールE、クロロフシン、全トランス型レチノイン酸（ATRA）、ブリオスタチン、腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド（TRAIL）、5-アザ-2'-デオキシシチジン、全トランス型レチノイン酸、ドキソルビシン、ピンクリスチン、エトポシド、ゲムシタビン、イマチニブ（*Gleevec*（登録商標））、ゲルダナマイシン、17-N-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン（17-AAG）、フラボピリドール、LY294002、ボルテゾミブ、トラスツズマブ、BAY11-7082、PKC412、PD184352、20-*epi*-1, 25ジヒドロキシビタミンド3；5-エチニルウラシル；アピラテロン；アクリルピシン；アシルフルベン；アデシペノール；アドゼレシン；アルデスロイキン；ALL-TKアンタゴニスト；アルトレタミン；アンバムスチン；アミドックス；アミホスチン；アミノレブリン酸；アムルビシン；アムサクリン；アナグレリド；アナストロゾール；アンドログラホリド；血管新生阻害物質；アンタゴニストD；アンタゴニストG；アンタレリクス；抗ドーサライジング形態形成タンパク質-1；抗アンドロゲン薬、前立腺癌；抗エストロゲン剤；アンチネオプラストン；アンチセンスオリゴヌクレオチド；アフィジコリングリシネート；アポトーシス遺伝子調節因子；アポトーシス制御因子；アプリン酸；*ara-C*DP-DL-PTBA；アルギニンデアミナーゼ；アスラクリン；アタメスタン；アトリムスチン；アクシナスタチン1；アクシナスタチン2；アクシナスタチン3；アザセトロン；アザトキシン；アザチロシン；バッカチンIII誘導体；バラノール；バチマスタット；BCR/ABLアンタゴニスト；ベンゾクロリン；ベンゾイルスタウロスポリン；ベータラクタム誘導体；ベータアレチン；ベータクラマイシンB；ベツリン酸；bFGF阻害物質；ピカルタミド；ピサントレン；ビスアジリジニルスペルミン；ビスナフィド；ビストラテンA；ビゼレシン；プレフレート；プロピリミン；ブドチタン；ブチオニンスルホキシミン；カルシ

10

20

30

40

50

ポトリオール；カルホスチンC；カンプトテシン誘導体；カナリアボックスI L-2；カ
 ペシタピン；カルボキサミド-アミノ-トリアゾール；カルボキシアミド-トリアゾール；
 CaRest M3；CARN 700；軟骨由来阻害物質；カルゼレシン；カゼインキナ
 ーゼ阻害物質（ICOS）；カスチノスペルミン；セクロピンB；セトロレリクス；クロ
 リン；クロロキノキサリンスルホンアミド；シカプロスト；シス-ポルフィリン；クラド
 リビン；クロミフェン類似体；クロトリマゾール；コリスマイシンA；コリスマイシンB
 ；コンプレタスタチンA4；コンプレタスタチン類似体；コナゲニン；クランベシジン8
 16；クリスナトール；クリプトフィシン8；クリプトフィシンA誘導体；クラシンA；
 シクロペンタントラキノン；シクロプラタム；シペマイシン；シタラビンオクホスファ
 ート；細胞溶解因子；サイトスタチン；ダクリキシマブ；デシタピン；デヒドロジデムニ
 B；デスロレリン；デキサメタゾン；デクスイホスファミド；デクスラゾキサナ；デクス
 ベラパミル；ジアジコン；ジデムニンB；ジドックス；ジエチルノルスペルミン；ジヒド
 ロー5-アザシチジン；9-ジオキサマイシン；ジフェニルスピロムスチン；ドコサノー
 ル；ドラセトロン；ドキシフルリジン；ドロロキシフェン；ドロナビノール；デュオカル
 マイシンSA；エブセレン；エコムスチン；エデルホシン；エドレコロマブ；エフロルニ
 チン；エレメン；エミテフル；エピルピシン；エプリステリド；エストラムスチン類似体
 ；エストロゲンアゴニスト；エストロゲンアンタゴニスト；エタニダゾール；リン酸エト
 ポシド；エキセメスタン；ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フィルグラ
 スチム；フィナステリド；フラボピリドール；フレゼラスチン；フルアステロン；フルダ
 ラビン；フルオロダウノルニシン塩酸塩；ホルフェニメクス；ホルメスタン；フォストリ
 エシン；ホテムスチン；ガドリニウムテクサフィリン；硝酸ガリウム；ガロシタピン；ガ
 ニレリクス；ゼラチナーゼ阻害物質；ゲムシタピン；グルタチオン阻害物質；ヘプスル
 ファム；ヘレグリン；ヘキサメチレンビスアセトアミド；ヒペリシン；イバンドロン酸；イ
 ダルピシン；イドキシフェン；イドラマントン；イルモホシン；イロマスタット；イミダ
 ゴアクリドン；イミキモド；免疫刺激ペプチド；インスリン様成長因子-1受容体阻害物
 質；インターフェロニアゴニスト；インターフェロン；インターロイキン；ヨーベングア
 ン；ヨードドキシソルピシン；イボメアノール，4-；イロプラクト；イルソグラジン；イ
 ソベングアゾール；イソホモハリコンドリンB；イタセトロン；ジャスプラキノリド；カハ
 ラリドF；ラメラリン-N-トリアセテート；ランレオチド；レイナマイシン；レノグラス
 チム；硫酸レンチナン；レプトールスタチン；レトロゾール；白血病阻害因子；白血球
 アルファインターフェロン；リユープロリド+エストロゲン+プロゲステロン；リユープロ
 レリン；レバミゾール；リアロゾール；直鎖状ポリアミン類似体；親油性二糖ペプチド；
 親油性白金化合物；リソクリナミド7；ロバプラチン；ロムブリシン；ロメトレキソール
 ；ロニダミン；ロソキサントロン；ロバスタチン；ロキソリビン；ルルトデカン；ルテチ
 ウムテクサフィリン；リソフィリン；溶解性ペプチド；マイタンシン（ma i t a n s i
 n e）；マンノスタチンA；マリマスタット；マソプロコール；マスピン；マトリライシ
 ン阻害物質；マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害物質；メノガリル；メルバロン；メ
 テレリン；メチオニナーゼ；メトクロプラミド；MIF阻害物質；ミフェプリストン；ミ
 ルテホシン；ミリモスチム；ミスマッチ二本鎖RNA；ミトグアゾン；ミトラクトール；
 マイトマイシン類似体；ミトナフィド；ミトトキシン線維芽細胞成長因子-サボリン；ミ
 トキサントロン；モファロテン；モルグラモスチム；モノクローナル抗体、ヒト絨毛性ゴ
 ナドトロピン；モノホスホリルリピドA+ミオバクテリウム細胞壁sk；モビダモール；
 多剤耐性遺伝子阻害物質；多発性腫瘍抑制因子1ベースの療法；マスタード抗がん剤；マ
 イカペルオキシドB；マイコバクテリア細胞壁抽出物；ミリアボロン；N-アセチルジナ
 リン；N-置換ベンズアミド；ナファレリン；ナグレスティップ；ナロキソン+ペンタゾ
 シン；ナパビン；ナフテルピン；ナルトグラスチム；ネダプラチン；ネモルピシン；ネリ
 ドロン酸；中性エンドペプチダーゼ；ニルタミド；ニサマイシン；一酸化窒素調節因子；
 窒素酸化物抗酸化剤；ニトルリン（n i t r u l l y n）；O6-ベンジルグアニン；オ
 クトレオチド；オキセノン；オリゴヌクレオチド；オナプリストン；オンダンセトロン；
 オンダンセトロン；オラシン；経口サイトカイン誘導剤；オルマプラチン；オサテロン；

10

20

30

40

50

オキサリプラチン；オキサウノマイシン；パラウアミン；パルミトイルリゾキシシン；パミ
 ドロン酸；パナキシトリオール；パノミフェン；パラバクチン；パゼリプチン；ペグアス
 パルガーゼ；ペルデシン；ペントサン多硫酸ナトリウム；ペントスタチン；ペントロゾー
 ル；ペルフルブロン；ペルホスファミド；ペリリルアルコール；フェナジノマイシン；フ
 ェニルアセテート；ホスファターゼ阻害物質；ピシバニール；ピロカルピン塩酸塩；ピラ
 ルビシン；ピリトレキシム；ブラセチンA；ブラセチンB；プラスミノーゲンアクチベ
 タ阻害物質；白金複合体；白金化合物；白金－トリアミン複合体；ポルフィマーナトリウ
 ム；ポルフィロマイシン；プレドニソン；プロピルビス－アクリドン；プロスタグランジ
 ンJ2；プロテアソーム阻害物質；プロテインAベースの免疫調節因子；タンパク質キナ
 ーゼC阻害物質；タンパク質キナーゼC阻害物質、微細藻類；タンパク質チロシンホスフ
 ザターゼ阻害物質；プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害物質；プルプリン；ピラゾロ
 アクリジン；ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレンコンジュゲート（p y r i
 d o x y l a t e d h e m o g l o b i n p o l y o x y e t h y l e r i e c o n
 j u g a t e）；r a fアンタゴニスト；ラルチトレキシド；ラモセトロン；r a sファ
 ルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害物質；r a s阻害物質；r a s－G A P阻害
 物質；デメチル化レチリプチン（r e t e l l i p t i n e d e m e t h y l a t e d
 ）；レニウムRe 186エチドロネート；リゾキシシン；リボザイム；R I Iレチンアミ
 ド；ログレチミド；ロヒツキン；ロムルチド；ロキニメックス；ルビギノンB L；ルボキ
 シル；サフィンゴール；サイントピン；S a r C N U；サルコフィトールA；サル
 グラモスチム；S d i 1模倣物；セムスチン；老化由来阻害物質1；センスオリゴヌクレ
 オチド；シグナル伝達阻害物質；シグナル伝達調節因子；一本鎖抗原結合タンパク質；シ
 ゾフラン；ソブゾキサシン；ボロカブテイトナトリウム；フェニル酢酸ナトリウム；ソルベ
 ロール；ソマトメジン結合タンパク質；ソネルミン；スパルフォシン酸；スピカマイシン
 D；スピロムスチン；スプレノペンチン；スポンジスタチン1；スクアラミン；幹細胞阻
 害物質；幹細胞分裂阻害物質；スチピアミド；ストロメライン阻害物質；スルフィノシ
 ン；超活性血管作動性腸管ペプチドアンタゴニスト；スラジスタ；スラミン；スウェイン
 ソニン；合成グリコサミノグリカン；タリムスチン；タモキシフェンメチオジド；タウロ
 ムスチン；タザロテン；テコガランナトリウム；テガフル；テルラピリリウム；テロメ
 ラーゼ阻害物質；テモポルフィン；テモゾロミド；テニポシド；テトラクロロデカオキシ
 ド；テトラゾミン；タリブラスチン；チオコラリン；トロンボポエチン；トロンボポエチ
 ン模倣物；サイマルファシン；サイモポエチン受容体アゴニスト；チモトリナン；甲状腺
 刺激ホルモン；エチルエチオプルプリン錫；チラパザミン；チタノセンニ塩化物；トプセ
 ンチン；トレミフェン；全能性幹細胞因子；翻訳阻害物質；トレチノイン；トリアセチル
 ウリジン；トリシリピン；トリメトレキセート；トリプトレリン；トロピセトロン；ツロ
 ステリド；チロシンキナーゼ阻害物質；チロホスチン；U B C阻害物質；ウベニメクス；
 泌尿生殖洞由来成長阻害因子；ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト；バプレオチド；バリ
 オリンB；ベクター系、赤血球遺伝子療法；ベラレソール；ベラミン；ベルジン；ベルテ
 ポルフィン；ビノレルピン；ピンキサルチン；ピンタキシシン；ボロゾール；ザノテロン；
 ゼニプラチン；ジラスコルブ；ジノスタチンスチマラマー、アドリアマイシン、ダクチノ
 マイシン、ブレオマイシン、ピンブラスチン、シスプラチン、アシビシン；アクラルビシ
 ン；アコダゾール塩酸塩；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミ
 ン；アンボマイシン；酢酸アメタントロン；アミノグルテチミド；アムサクリン；アナス
 トロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼ
 テパ；アゾトマイシン；バチマスタット；ベンゾデパ；ビカルタミド；ビスアントレン塩酸
 塩；ジメシル酸ビスナフィド；ビセレシン；硫酸ブレオマイシン；ブレキナルナトリウム
 ；ブロピリミン；ブスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベ
 チマー；カルボプラチン；カルムスチン；カルビシン塩酸塩；カルゼレシン；セデフィン
 ゴール；クロラムブシル；シロレマイシン；クラドリピン；メシル酸クリスナトール；シ
 クロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；ダウノルビシン塩酸塩；デシタビン；デ
 キソルマプラチン；デザグアニン；メシル酸デザグアニン；ジアジコン；ドキソルビシン

10

20

30

40

50

;ドキシソルピシン塩酸塩;ドロロキシフェン;クエン酸ドロロキシフェン;プロピオン酸
 ドロスタノロン;デュアゾマイシン;エダトレキセート;エフロルニチン塩酸塩;エルサ
 ミトルシン;エンロプラチン;エンプロマート;エピプロピジン;エピルピシン塩酸塩;
 エルプロゾール;エソルピシン塩酸塩;エストラムスチン;リン酸エストラムスチンナト
 リウム;エタニダゾール;エトポシド;リン酸エトポシド;エトプリン;ファドロゾール
 塩酸塩;ファザラビン;フェンレチニド;フロクスウリジン;リン酸フルダラビン;フル
 オロウラシル;フルオロシタピン;ホスキドン;ホストリエシンナトリウム;ゲムシタピ
 ン;ゲムシタピン塩酸塩;ヒドロキシウレア;イダルピシン塩酸塩;イホスファミド;イ
 イモホシン (i i m o f o s i n e);インターロイキンII (組換えインターロイキン
 II、またはr l l . s u b . 2を含む)、インターフェロナルファ-2 a;インター
 フェロナルファ-2 b;インターフェロナルファ-n l;インターフェロナルファ
 -n 3;インターフェロンベター-l a;インターフェロガンマー-l b;イプロプラチ
 ン;イリノテカン塩酸塩;ランレオチド酢酸塩;レトロゾール;酢酸リュープロリド;リ
 アロゾール塩酸塩;ロメトレキソールナトリウム;ロムスチン;ロソキサントロン塩酸塩
 ;マソプロコール;マイタンシン (m a y t a n s i n e);メクロレタミン塩酸塩;酢
 酸メゲストロール;酢酸メレンゲストロール;メルファラン;メノガリル;メルカプトプ
 リン;メトトレキセート;メトトレキセートナトリウム;メトプリン;メツレデパ;ミチ
 ンドミド;ミトカルシン;ミトクロミン;ミトギリン;ミトマルシン;マイトマイシン;
 ミトスペル;ミトタン;ミトキサントロン塩酸塩;ミコフェノール酸;ノコダゾール;ノ
 ガラマイシン;オルマプラチン;オキシスラン;ペグアスパラガーゼ;ペリオマイシン;
 ペンタムスチン;硫酸ペプロマイシン;ペルホスファミド;ピボプロマン;ピボスルファ
 ン;ピロキサントロン塩酸塩;プリカマイシン;プロメスタン;ポルフィマーナトリウム
 ;ポルフィロマイシン;プレドニムスチン;プロカルバジン塩酸塩;ピューロマイシン;
 ピューロマイシン塩酸塩;ピラゾプリン;リボプリン;ログレチミド;サフィンゴール;
 サフィンゴール塩酸塩;セムスチン;シムトラゼン;スパルフォセートナトリウム;スパ
 ルソマイシン;スピロゲルマニウム塩酸塩;スピロムスチン;スピロプラチン;ストレプ
 トニグリン;ストレプトゾシン;スロフェヌル;タリソマイシン;テコガランナトリウム
 ;テガフル;テロキサントロン塩酸塩;テモポルフィン;テニポシド;テロキシロン;
 テストラクトン;チアミプリン;チオグアニン;チオテパ;チアゾプリン;チラパザミン
 ;クエン酸トレミフェン;酢酸トレストロン;リン酸トリシリピン;トリメトレキセート
 ;グルクロン酸トリメトレキセート;トリプトレリン;ツプロゾール塩酸塩;ウラシルマ
 スタード;ウレデパ;バプレオチド;ベルテポルフィン;硫酸ビンブラスチン;硫酸ビン
 クリスチン;ビンデシン;硫酸ビンデシン;硫酸ビネピジン;ピングリシネートスルフェ
 ート;硫酸ビンロイロシン;酒石酸ビノレルピン;硫酸ビンロシジン;硫酸ビンゾリジン
 ;ボロゾール;ゼニプラチン;ジノスタチン;ゾルピシン塩酸塩、G 2-M期の細胞を抑
 止する及び/または微小管の形成もしくは安定性を調節する薬剤 (例えばT a x o l、す
 なわちパクリタキセル)、タキソテル、タキサン骨格を含む化合物、エルプロゾール (
 すなわちR-55104)、ドラスタチン10 (すなわちD L S-10及びN S C-37
 6128)、イセチオン酸ミボプリン (すなわちC I-980として)、ビンクリスチン
 、N S C-639829、ディスコデルモリド (すなわちN V P-X X-A-296とし
 て)、A B T-751 (A b b o t t、すなわちE-7010)、アルトリルチン (A l
 t o r h y r t i n) (例えばアルトリルチンA及びアルトリルチンC)、スポンジスタ
 チン (例えばスポンジスタチン1、スポンジスタチン2、スポンジスタチン3、スポンジ
 スタチン4、スポンジスタチン5、スポンジスタチン6、スポンジスタチン7、スポンジ
 スタチン8、及びスポンジスタチン9)、セマドチン塩酸塩 (すなわちL U-10379
 3及びS C-D-669356)、エポチロン (例えばエポチロンA、エポチロンB、エ
 ポチロンC (すなわちデスオキシエポチロンAまたはd E p o A)、エポチロンD (すな
 わちK O S-862、d E p o B、及びデスオキシエポチロンB)、エポチロンE、エポ
 チロンF、エポチロンB N-オキシド、エポチロンA N-オキシド、16-アザーエポ
 チロンB、21-アミノエポチロンB (すなわちB M S-310705)、21-ヒドロ

10

20

30

40

50

キシエポチロンD (すなわちデスオキシエポチロンF及びdEpoF)、26-フルオロ
 エポチロン、アウリスタチンPE (すなわちNSC-654663)、ソブリドチン (す
 なわちTZT-1027)、LS-4559-P (Pharmacia、すなわちLS-
 4577)、LS-4578 (Pharmacia、すなわちLS-477-P)、LS-
 4477 (Pharmacia)、LS-4559 (Pharmacia)、RPR-
 112378 (Aventis)、硫酸ビンクリスチン、DZ-3358 (Daic
 hi)、FR-182877 (Fujisawa、すなわちWS-9885B)、GS-
 164 (Takeda)、GS-198 (Takeda)、KAR-2 (Hungari
 an Academy of Sciences)、BSF-223651 (BASF、す
 なわちILX-651及びLU-223651)、SAH-49960 (Lilly/Novartis)、SDZ-268970 (Lilly/Novartis)、AM-9
 7 (Armad/Kyowa Hakko)、AM-132 (Armad)、AM-13
 8 (Armad/Kyowa Hakko)、IDN-5005 (Indena)、クリ
 プトフィシン52 (すなわちLY-355703)、AC-7739 (Ajinomoto、すなわちAVE-8063A及びCS-39.HCl)、AC-7700 (Ajino
 moto、すなわちAVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser
 .HCl、及びRPR-258062A)、ピチレブアミド (Vitlevuamide)、ツブリシンA、カナデンソール、センタウレイジン (すなわちNSC-10696
 9)、T-138067 (Tularik、すなわちT-67、TL-138067及び
 TI-138067)、COBRA-1 (Parker Hughes Institut
 e、すなわちDDE-261及びWHI-261)、H10 (Kansas State
 University)、H16 (Kansas State University)、
 オンコシジンA1 (すなわちBTO-956及びDIME)、DDE-313 (Park
 er Hughes Institute)、フィジアノリド (Fijianolide)
 B、ラウリマライド、SPA-2 (Parker Hughes Institute)、
 SPA-1 (Parker Hughes Institute、すなわちSPIKET
 P)、3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School o
 f Medicine、すなわちMF-569)、ナルコシン (別名NSC-5366)
 、ナスカピン、D-24851 (Asta Medica)、A-105972 (Abb
 ott)、ヘミアステリン、3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sin
 ai School of Medicine、すなわちMF-191)、TMPN (Ar
 izona State University)、バナドセンアセチルアセトネート、T
 -138026 (Tularik)、モンサトロール (Monsatrol)、イナノシ
 ン (Inanocine) (すなわちNSC-698666)、3-IAABE (Cyt
 oskeleton/Mt. Sinai School of Medicine)、A-
 204197 (Abbott)、T-607 (Tularik、すなわちT-90060
 7)、RPR-115781 (Aventis)、エリュテロビン (デスメチルエリュテ
 ロビン、デスエチルエリュテロビン (Desaetylleutherobin)、イ
 ソエリュテロビンA、及びZ-エリュテロビンなど)、カリベオシド、カリベオリン、ハ
 リコンドリンB、D-64131 (Asta Medica)、D-68144 (Asta
 Medica)、ジアゾンアミドA、A-293620 (Abbott)、NPI-23
 50 (Nereus)、タッカロノリドA、TUB-245 (Aventis)、A-2
 59754 (Abbott)、ジオゾスタチン、(-)-フェニルアヒスチン (すなわち
 NSCL-96F037)、D-68838 (Asta Medica)、D-6883
 6 (Asta Medica)、ミオセベリンB、D-43411 (Zentaris、
 すなわちD-81862)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (A
 bbott)、HTI-286 (すなわちSPA-11
 0、トリフルオロ酢酸塩) (Wyeth)、D-82317 (Zentaris)、D-
 82318 (Zentaris)、SC-12983 (NCI)、レスベラスタチンリン
 酸ナトリウム、BPR-OY-007 (National Health Researc

10

20

30

40

50

h Institutes)、及びSSR-250411(Sanofi)、ステロイド(例えば、デキサメタゾン)、フィナステリド、アロマトーゼ阻害物質、ゴセレリンまたはリュープロリドなどのゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト(GnRH)、副腎皮質ステロイド(例えば、プレドニソン)、プロゲステン(例えば、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸メドロキシプロゲステロン)、エストロゲン(例えば、ジエチルスチルベストロール、エチニルエストラジオール)、抗エストロゲン薬(例えば、タモキシフェン)、アンドロゲン(例えば、プロピオン酸テストステロン、フルオキシメステロン)、抗アンドロゲン薬(例えば、フルタミド)、免疫刺激薬(例えば、Bacillus Calmette-Guerin(BCG)、レバミゾール、インターロイキン-2、アルファ-インターフェロンなど)、モノクローナル抗体(例えば、抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗HLA-DR、及び抗VEGFモノクローナル抗体)、免疫毒素(例えば、抗CD33モノクローナル抗体-カリケアマイシンコンジュゲート、抗CD22モノクローナル抗体-シュードモナス外毒素コンジュゲートなど)、放射免疫療法(例えば、 ^{111}In 、 ^{90}Y 、または ^{131}I などにコンジュゲートされた抗CD20モノクローナル抗体)、トリプトリド、ホモハリントニン、ダクチノマイシン、ドキソルビシン、エピルビシン、トポテカン、イトラコナゾール、ビンデシン、セリバスタチン、ピンクリスチン、デオキシアデノシン、セルトラリン、ピタバスタチン、イリノテカン、クロファジミン、5-ノニルオキシトリプタミン、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、EGFR阻害物質、上皮成長因子受容体(EGFR)標的療法または治療薬(例えばゲフィチニブ(Iressa(商標))、エルロチニブ(Tarceva(商標))、セツキシマブ(Erbix(商標))、ラパチニブ(Tykerb(商標))、パニツムマブ(Vectibix(商標))、バンデタニブ(Caprelsa(商標))、アフアチニブ/BIBW2992、CI-1033/カネルチニブ、ネラチニブ/HKI-272、CP-724714、TAK-285、AST-1306、ARRY334543、ARRY-380、AG-1478、ダコミチニブ/PF299804、OSI-420/デスメチルエルロチニブ、AZD8931、AEE788、ペリチニブ/EKB-569、CUDC-101、WZ8040、WZ4002、WZ3146、AG-490、XL647、PD153035、BMS-599626)、ソラフェニブ、イマチニブ、スニチニブ、ダサチニブなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0224】

「化学療法薬」または「化学治療剤」は、その平易な通常の意味に従って使用され、抗悪性腫瘍特性または細胞の成長もしくは増殖を阻害する能力を有する化学組成物または化合物を指す。

【0225】

さらに、本明細書に記載される化合物は、免疫刺激薬(例えば、カルメット・ゲラン桿菌(Bacillus Calmette-Guerin)(BCG)、レバミゾール、インターロイキン-2、アルファ-インターフェロンなど)、モノクローナル抗体(例えば、抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗HLA-DR、及び抗VEGFモノクローナル抗体)、免疫毒素(例えば、抗CD33モノクローナル抗体-カリケアマイシンコンジュゲート、抗CD22モノクローナル抗体-シュードモナス外毒素コンジュゲートなど)、及び放射免疫療法(例えば、 ^{111}In 、 ^{90}Y 、または ^{131}I などにコンジュゲートした抗CD20モノクローナル抗体)を含むがこれらに限定されない従来の免疫療法剤と共投与してもよい。

【0226】

さらなる実施形態では、本明細書に記載される化合物は、腫瘍抗原に対する抗体に任意でコンジュゲートされている、 ^{47}Sc 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{89}Sr 、 ^{86}Y 、 ^{87}Y 、 ^{90}Y 、 ^{105}Rh 、 ^{111}In 、 ^{117}mSn 、 ^{149}Pm 、 ^{153}Sm 、 ^{166}Ho 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{211}At 、及び ^{212}Bi などの放射性核種を含むがこれらに限定されない、従来の放射線療法剤と共投与してもよい。

【実施例】

【0227】

本明細書に記載される本開示がより十分に理解され得るように、以下の実施例を記載する。本明細書に記載される合成及び生物学的な実施例は、本明細書において提供される化合物、医薬組成物、及び方法を例示するために提示されるものであり、いかようにもそれらの範囲を限定するものと解釈されてはならない。

【0228】

合成プロトコール

本明細書において提供される化合物は、当業者には周知であろう以下に記載される特定の合成プロトコールに対する改変を使用して、容易に入手可能な出発物質から調製され得る。典型的なまたは好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など）が示される場合には、特に明記しない限り、他のプロセス条件を使用してもよいことが理解されよう。最適な反応条件は使用される特定の反応物または溶媒によって異なり得るが、かかる条件は、当業者が定法による最適化手順によって決定することができる。本開示の例示的な化合物を作製する方法に関する一般的スキームについては、例示的な化合物を作製する方法と題するセクションでさらに記載する。

【0229】

さらに、当業者には明らかであろうが、特定の官能基が望ましくない反応を受けることを防止するために、従来の保護基が必要であり得る。特定の官能基に好適な保護基の選択、ならびに保護及び脱保護に好適な条件は、当技術分野で周知である。例えば、多数の保護基、ならびにそれらの導入及び除去については、Greene et al., Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, Wiley, New York, 1991、及び同文献に引用される参考文献に記載されている。

【0230】

略語

AcOHまたはHOAc：酢酸、APCI：大気圧化学イオン化、9-BBN：9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン、BrettPhos：2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル、BrettPhos Pd G3プレ触媒：[（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル）-2-（2'-アミノ-1,1'-ビフェニル）]パラジウム（II）メタンスルホネート、t-BuBrettPhos Pd G3プレ触媒：2-（ジ-tert-ブチルホスフィノ）-2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル）-2-（2'-アミノ-1,1'-ビフェニル）]パラジウム（II）メタンスルホネート、DCM：ジクロロメタン、DMF：N,N-ジメチルホルムアミド、DMSO：ジメチルスルホキシド、ESI：エレクトロスプレーイオン化、HPLC：高速液体クロマトグラフィー、i.d.：内径、MS：質量スペクトル、NMR：核磁気共鳴、ppm：百万分率、psi：ポンド毎平方インチ、PTFE：ポリテトラフルオロエチレン、RockPhos：2-ジ（tert-ブチル）ホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-3-メトキシ-6-メチルビフェニル、RockPhos Pd G3プレ触媒：[（2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3-メトキシ-6-メチル-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル）-2-（2'-アミノビフェニル）]パラジウム（II）メタンスルホネート、SFC：超臨界流体クロマトグラフィー、TC DI：1,1'-チオカルボニルジイミダゾール、THF：テトラヒドロフラン、TLC：薄層クロマトグラフィー、v/v：体積／体積、w/v：重量／体積、及びw/w：重量／重量。

【0231】

実施例1：5-〔1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-（3-メチルブトキシ）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル〕-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン

- 1, 1, 3-トリオン (化合物 100)

実施例 1A: ベンジル 3-(ベンジルオキシ)-7-ブロモナフタレン-2-カルボキシレート

7-ブロモ-3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸 (100 g、374 mmol) と炭酸セシウム (366 g、1123 mmol) の混合物を含む N,N-ジメチルホルムアミド (749 mL) を、5 分間 23℃ で急速に攪拌した。その後、臭化ベンジル (89.0 mL、749 mmol) を加え、内部温度が 49℃ に上昇した。90 分後、淡黄色の混合物を H₂O (1.5 L) に注ぎ入れ、得られた白色の沈殿物を濾過によって収集した。収集した沈殿物を H₂O (3×1 L) 及び tert-ブチルメチルエーテル/ヘプタン (1:2、2×300 mL) で順次洗浄してから、真空中 (15 mbar)、45℃ で恒量まで乾燥させて、標題化合物 (160.3 g、358 mmol、96% 収率) をオフホワイトの固体として得た。MS (APCI⁺) m/z 449 [M+H]⁺.

【0232】

実施例 1B: 3-(ベンジルオキシ)-7-ブロモナフタレン-2-カルボン酸

実施例 1A の生成物 (150.1 g、336 mmol)、水 (746 mL)、及びメタノール (1.49 L) の混合物に、水酸化リチウム-水和物 (28.2 g、671 mmol) を加えた。濃いスラリーをオーバーヘッド機械攪拌により攪拌し、70℃ の内部温度まで加熱した。3 時間後、混合物を氷浴で室温まで冷却し、6 M HCl (168 mL) を 5 分間にわたって加え、オフホワイトの固体を沈殿させた。この固体を濾過によって収集し、H₂O (2×1 L) で洗浄し、tert-ブチルメチルエーテル (2×300 mL) で粉砕し、真空中 65℃ で恒量まで乾燥させて、標題化合物 (101.5 g、284 mmol、85% 収率) を白色の固体として得た。MS (APCI⁺) m/z 358 [M+H]⁺.

【0233】

実施例 1C: 3-(ベンジルオキシ)-7-ブロモナフタレン-2-アミン

実施例 1B の生成物 (101 g、283 mmol) をトルエン (794 mL) 及び tert-ブタノール (794 mL) に含む懸濁液に、トリエチルアミン (41.8 mL、300 mmol) を加えた。濁った淡黄色の溶液を窒素下で 80℃ の内部温度まで加熱し、ジフェニルリン酸アジド (64.4 mL、300 mmol) を 90 分間にわたって滴加し、反応全体を防風板の裏で行った。5 時間後、反応混合物を室温まで冷却し、H₂O (1.5 L) で希釈し、酢酸エチル (2×400 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×150 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、白色の固体を得た。この固体をさらに精製することなく加水分解に進めた。

【0234】

粗中間体にジエチレントリアミン (253 mL、2.34 mol) を加えた。不均質な懸濁液を窒素下で 130℃ の内部温度まで加熱すると、この時点で均質な暗いオレンジ色の溶液が生じた。13 時間後、混合物を氷浴で室温まで冷却し、H₂O (800 mL) を 3 分間にわたってゆっくりと加えると、黄色の固体の沈殿と同時に 53℃ の内部温度までの発熱が生じた。不均質な懸濁液が室温まで冷めたら、粗固体を CH₂Cl₂ (1.5 L) に溶解させ、層を分離した。水層を CH₂Cl₂ (3×150 mL) で逆抽出した。合わせた有機層をブライン (3×100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、揮発物を真空中で除去してオレンジ色の固体を得た。この固体をイソプロパノール (250 mL) と合わせてスラリーを形成し、次いでこれを濾過した。得られた固体を再度イソプロパノール (2×100 mL) と合わせ、固体を濾過によって単離した。固体を真空中 (13 mbar) 35℃ で乾燥させて標題化合物 (68.48 g、209 mmol、2 ステップで 74% 収率) を白色の固体として得た。MS (APCI⁺) m/z 329 [M+H]⁺.

【0235】

実施例 1D: メチル { [3-(ベンジルオキシ)-7-ブロモナフタレン-2-イル] アミノ } アセテート

実施例1Cの生成物(67.8g、207mmol)と炭酸カリウム(57.1g、413mmol)の混合物を含むN,N-ジメチルホルムアミド(354mL)及びH₂O(1.861mL、103mmol)に、2-ブロモ酢酸メチル(29.3mL、310mmol)を加えた。この懸濁液を室温で5分間勢よく攪拌し、次いで60℃の内部温度まで加熱した。4時間後、懸濁液を室温まで冷却し、H₂O(400mL)と酢酸エチル(400mL)とに分配した。水層を酢酸エチル(2×100mL)で抽出し、合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(3×60mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、淡いベージュ色の固体を得た。この固体をヘプタン(100mL)で粉碎し、得られたベージュ色の固体を濾過によって単離し、追加のヘプタン(2×30mL)で洗浄し、真空中(15mbar)、35℃で恒量まで乾燥させて、標題化合物(68.52g、171mmol、83%収率)をオフホワイトの固体として得た。MS (APCI⁺) m/z 401 [M+H]⁺.

【0236】

実施例1E:メチル{[3-(ベンジルオキシ)-7-ブロモ-1-フルオロナフタレン-2-イル]アミノ}アセテート

実施例1Dの生成物(15g、37.5mmol)を含む2℃のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(300mL)に、1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンビス(テトラフルオロボレート)(15.93g、45.0mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(100mL)を5分間にわたって加えた。得られた溶液を15分間攪拌し、次いでチオ硫酸ナトリウムの0.33M溶液(300mL、発熱性)でクエンチした。この混合物を酢酸エチル(150mL)及び飽和塩化アンモニウム水溶液(75mL)で希釈し、15分間室温で攪拌した。層を分離し、水層を酢酸エチル(3×75mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(4×75mL)及びブライン(75mL)で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、オレンジ色の固体を得た。酢酸エチル(30mL)を粗固体に加え、この混合物を30秒間超音波処理した。次いでヘプタン(150mL)を15分間にわたって添加漏斗でゆっくりと加えた。得られた黄色の固体を濾過によって収集し、33%v/vの酢酸エチルを含むヘプタン(3×60mL)で洗浄した。固体を廃棄し、濾液を真空中で濃縮して黄色/オレンジ色の固体を得て、55℃の内部温度まで加熱した無水エタノール(45mL)でこれを粉碎し、30分間攪拌し、次いで室温までゆっくりと冷却した。得られた黄色の固体を濾過によって収集し、次いで無水エタノール(30mL)で洗浄し、真空中(15mbar)、50℃で恒量まで乾燥させて、標題化合物(10.1g、24.25mmol、64.7%収率)を淡黄色の固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 7.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.46 – 7.35 (m, 3H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 5.64 (td, J = 6.7, 2.5 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.21 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 418, 420 [M+H]⁺.

【0237】

実施例1F:メチル{[3-(ベンジルオキシ)-7-ブロモ-1-フルオロナフタレン-2-イル](スルファモイル)アミノ}アセテート

クロロスルホニルイソシアネート(2.26mL、26.0mmol)を含む0℃のジクロロメタン溶液(43.5mL)に、tert-ブタノール(2.5mL、26.0mmol)を、内部温度が10℃未満に保たれるようにゆっくりと加えた。30分間0℃で攪拌した後、用意しておいた実施例1Eの生成物(7.25g、17.34mmol)及びトリエチルアミン(4.83mL、34.7mmol)のジクロロメタン溶液(29.0mL)を、内部温度が10℃未満に保たれるように添加漏斗でゆっくりと加えた。完全に加えてから、添加漏斗をジクロロメタン(12.5mL)で濯いだ。得られた溶液を30分間0℃で攪拌し、次いで室温まで自然昇温させた。1時間後、反応混合物をH₂O(

10

20

30

40

50

73 mL) でクエンチした。層を分離し、水層をジクロロメタン (2 × 36 mL) で抽出した。合わせた有機層を 1 M 硫酸水素ナトリウム (2 × 73 mL) で洗浄した。水性洗浄液をジクロロメタン (DCM) (36 mL) で逆抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮してオレンジ色の泡状物を得て、これを精製せずに使用した。MS (APCI⁺) m/z 541, 543 [M-tert-ブチル+H]⁺. [0238]

粗中間体のジクロロメタン溶液 (41 mL) にトリフルオロ酢酸 (20 mL、260 mmol) を加え、得られた暗色の溶液を室温で攪拌した。30 分後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (230 mL) を添加漏斗でゆっくりと加えることにより、反応をクエンチした。層を分離し、水層をジクロロメタン (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を濃縮してオレンジ色の泡状物を得て、これをジクロロメタン (20 mL) に懸濁し、5 分間攪拌してスラリーにし、これを添加漏斗によるヘプタン (40 mL) の滴加によって希釈した。得られた黄色の固体を濾過によって収集し、25% v/v のジクロロメタンを含むヘプタン (2 × 20 mL) で洗浄し、真空中 (15 mbar)、50 °C で恒量まで乾燥させて、標題化合物 (7.5 g、15.05 mmol、87% 収率) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 – 7.80 (m, 1H), 7.67 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.07 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.47 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 497, 499 [M+H]⁺. [0239]

実施例 1 G: 5-[3-(ベンジルオキシ)-7-ブロモ-1-フルオロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例 1 F の生成物 (24.14 g、48.5 mmol) を含む室温のテトラヒドロフラン (THF) 溶液 (241 mL) に、ナトリウムメトキシド (16.65 mL、72.8 mmol) (メタノール中 25 重量%) の溶液をシリンジによって加え、得られた溶液を室温で攪拌した。20 分後、反応物を 1 M 塩酸 (240 mL) でクエンチし、酢酸エチル (120 mL) で希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチル (2 × 120 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインと 1 M 塩酸の 4:1 混合物 (120 mL) で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、40 mL の総体積まで濃縮して、暗赤色の溶液を得て、これをジクロロメタン (75 mL) で希釈し、40 mL の総体積まで濃縮した。得られた黄色の懸濁液をジクロロメタン (72 mL) で希釈し、次いでヘプタン (72 mL) でゆっくりと希釈した。この懸濁液を 30 秒間超音波処理し、5 分間室温で攪拌した。得られた白色の固体を濾過によって収集し、次いで 25% v/v のジクロロメタンを含むヘプタン (72 mL) で洗浄し、真空中 (15 mbar)、50 °C で恒量まで乾燥させて、標題化合物 (16.4 g、35.2 mmol、72.5% 収率) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 3H), 7.47 – 7.29 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 4.54 (s, 2H); MS (ESI⁻) m/z 463, 465 [M-H]⁻. [0240]

実施例 1 H: 5-[3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-7-ヒドロキシナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオンアンモニウム塩

500 mL の丸底フラスコで、実施例 1 G の生成物 (9 g、19.34 mmol)、[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3-メトキシ-6-メチル-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2-アミノビフェニル)]パラジウム (II) メタンサルホネート (Rock Phos Pd G3 プレ触媒、0.324 g

10

20

30

40

50

、 0.387 mmol ）、及び炭酸セシウム（ 18.9 g 、 58.0 mmol ）を合わせた。固体を真空下におき、5分間攪拌し、次いでフラスコに窒素を充填し、用意しておいたN，N-ジメチルホルムアミド（ 90 mL ）と H_2O の混合物（ 1.045 mL 、 58.0 mmol ）を加えた。得られた懸濁液を5回の真空／窒素バックフィルによって脱気し、次いで 80°C の内部温度まで加熱した。3時間後、反応混合物を室温まで冷却し、 1 M 塩酸（ 100 mL ）をゆっくりと加えることによりクエンチし、酢酸エチル（ 100 mL ）で希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチル（ $2 \times 50\text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液（ $4 \times 50\text{ mL}$ ）で洗浄した。合わせた水性洗浄液を酢酸エチル（ $3 \times 50\text{ mL}$ ）で逆抽出した。合わせた有機抽出物をブラインと 1 M 塩酸の4：1混合物（ 50 mL ）で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粘性で暗色の油状物を得た。粗油状物をアセトニトリル（ 9 mL ）に溶解させ、次いでtert-ブチルメチルエーテル（ 180 mL ）を添加漏斗によって5分間にわたり、勢いよく攪拌しながら加えた。得られた黒色の固体を濾過によって除去し、 $50\% \text{ v/v}$ のtert-ブチルメチルエーテルを含む酢酸エチル（ $2 \times 45\text{ mL}$ ）で洗浄した。固体を廃棄し、濾液を真空中で濃縮した。得られた暗色の油状物をメタノール（ 9 mL ）で希釈し、次いでアンモニアメタノール溶液（ 2.76 mL 、 7 M 、 19.34 mmol ）を加えた。得られた溶液を、 $50\% \text{ v/v}$ の酢酸エチルを含むヘプタン（ 135 mL ）を添加漏斗でゆっくりと加えることによって希釈した。得られた固体を濾過によって収集してから、冷たい濾液、続いて $50\% \text{ v/v}$ の酢酸エチルを含むヘプタン（ 45 mL ）で洗浄し、真空中（ 15 mbar ）、 50°C で恒量まで乾燥させて、標題化合物をアンモニウム塩として得た（ 6.33 g 、 15.10 mmol 、 78% 収率）。 $^1\text{H NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm 9.81 （s， 1 H ）， 7.68 （dd， $J = 8.9$ ， 1.4 Hz ， 1 H ）， $7.60 - 7.49$ （m， 2 H ）， $7.39 - 7.31$ （m， 2 H ）， $7.33 - 7.26$ （m， 1 H ）， 7.23 （s， 1 H ）， 7.14 （d， $J = 2.5\text{ Hz}$ ， 1 H ）， 7.10 （dd， $J = 8.8$ ， 2.5 Hz ， 1 H ）， 5.19 （s， 2 H ）， 4.08 （s， 2 H ）；MS（ESI⁻） m/z 401 [M-H]⁻.

【0241】

実施例1I：5-[3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-7-(3-メチルブトキシ)ナフタレン-2-イル]-1λ⁶，2，5-チアジアゾリジン-1，1，3-トリオン

実施例1H（ 300 mg 、 0.746 mmol ）、炭酸セシウム（ 486 mg 、 1.491 mmol ）、及び1-ブロモ-3-メチルブタン（ 169 mg 、 1.18 mmol ）の混合物を含むN，N-ジメチルホルムアミド（DMF）（ 2 mL ）を、室温で14時間攪拌した。この反応混合物に、 2 N Na_2CO_3 （ 0.7 mL ）及び酢酸エチル（ 10 mL ）を加え、懸濁液にした。固体を濾過によって収集して、標題化合物（ 260 mg 、 74% 収率）を得た。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz ， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm 7.74 （dd， $J = 9.1$ ， 1.5 Hz ， 1 H ）， $7.59 - 7.52$ （m， 2 H ）， $7.41 - 7.22$ （m， 5 H ）， 7.19 （dd， $J = 9.0$ ， 2.5 Hz ， 1 H ）， 5.22 （s， 2 H ）， 4.12 （t， $J = 6.7\text{ Hz}$ ， 2 H ）， 4.08 （s， 2 H ）， 1.83 （dp， $J = 13.3$ ， 6.6 Hz ， 1 H ）， 1.68 （q， $J = 6.6\text{ Hz}$ ， 2 H ）， 0.96 （d， $J = 6.6\text{ Hz}$ ， 6 H ）；MS（APCI⁻） m/z 471.4 [M-H]⁻.

【0242】

実施例1J：5-[1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-(3-メチルブトキシ)-5，6，7，8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶，2，5-チアジアゾリジン-1，1，3-トリオン

20 mL のParr（登録商標）Barnstead Hastelloy C反応器において、実施例1I（ 140 mg 、 0.296 mmol ）の2，2，2-トリフルオロエタノール溶液（ 1.5 mL ）に $10\% \text{ Pd/C}$ （ 144 mg 、 1.353 mmol ）を加え、この混合物を 35°C 、 140 psi の水素下で、40時間攪拌した。追加の $10\% \text{ P}$

d/C (140 mg、1.316 mmol) を加え、水素化を 35℃、140 psi の水素下で 90 時間続けた。反応混合物を濾過し、濃縮し、アセトニトリル (A) 及び 0.1 % トリフルオロ酢酸水溶液 (B) のグラジエント、流速 50 mL / 分 (0 ~ 0.5 分間 5 % A、0.5 ~ 8.5 分間線形グラジエント 05 ~ 100 % A、8.7 ~ 10.7 分間 100 % A、10.7 ~ 11 分間線形グラジエント 100 ~ 05 % A) で溶出する Phenomenex (登録商標) C8 (2) Luna (登録商標) 5 µm AXIA (商標) 150 × 30 mm カラムでの分取 HPLC によって精製して、不純物を含む標題を得た。標題化合物を、アセトニトリル (A) 及び 0.1 % トリフルオロ酢酸水溶液 (B) のグラジエント、流速 50 mL / 分 (0 ~ 0.5 分間 5 % A、0.5 ~ 20.5 分間線形グラジエント 05 ~ 100 % A、20.7 ~ 22.7 分間 100 % A、22.7 ~ 23 分間線形グラジエント 100 ~ 05 % A) で溶出する Phenomenex (登録商標) C8 (2) Luna (登録商標) 5 µm AXIA (商標) 150 × 30 mm カラムでの分取 HPLC によって再度さらに精製して、標題化合物 (12 mg、0.031 mmol、10.5 % 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.00 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 2.82 (dd, J = 16.4, 4.9 Hz, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.68 – 2.58 (m, 1H), 2.50 – 2.43 (m, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 1H), 1.79 – 1.70 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.38 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 0.86 (dd, J = 6.7, 2.1 Hz, 6H); MS (APCI⁺) m/z 385.3 [M-H]⁺.

【0243】

実施例 2: 5- {7- [(2-シクロプロピルエチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 101)

実施例 2A: 5- {3- (ベンジルオキシ) -7- [(2-シクロプロピルエチル) アミノ] -1-フルオロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

20 mL の圧力解放バイアルにおいて、実施例 1G の生成物 (0.500 g、1.075 mmol)、炭酸セシウム (1.050 g、3.22 mmol)、及び [(2-ジシクロヘキシルホスフィノ)-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル]-2- (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート (Brett Phos Pd G3 プレ触媒、0.029 g、0.032 mmol)、及び 2- (ジシクロヘキシルホスフィノ)-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル (Brett Phos、0.017 g、0.032 mmol) を合わせ、真空下に 5 分間おいた。次いで容器に窒素を充填し、tert-アミルアルコール (10 mL)、続いて 2-シクロプロピルエチルアミン (0.203 mL、2.15 mmol) を加えた。この混合物を真空下におき、続いて窒素バックフィルを 5 サイクル行い、10 分間攪拌し (懸濁液となった)、次いで 90 °C まで加熱した。24 時間後、反応混合物を室温まで冷却し、次いで 1 M 塩酸 (8 mL) でクエンチした。水層を酢酸エチル (3 × 5 mL) で抽出し、合わせた有機層をブラインと 1 M 塩酸の 4 : 1 混合物で洗浄した。次いで、有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗油状物をアセトニトリルに溶解させ、濃縮して (2 × 5 mL)、標題化合物を得て、これを精製せずに次のステップに使用した。MS (APCI⁺) m/z 468 [M-H]⁺.

【0244】

実施例 2B: 5- {7- [(2-シクロプロピルエチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例 2A の生成物 (2.15 mmol) 及びペンタメチルベンゼン (0.637 g、

4.30 mmol)を含む内部温度 -78°C のジクロロメタン懸濁液(20 mL)に、三塩化ホウ素の溶液(12.9 mL、12.89 mmol、ジクロロメタン中1 M)を、内部温度が -65°C 未満に保たれるようにフラスコの側面に沿ってゆっくりと加えた。5分後、冷却浴を外し、溶液を自然昇温させた。 0°C の内部温度に達したら、反応物を -78°C まで再冷却し、酢酸エチル(5 mL)、続いてエタノール(5 mL)でクエンチした。混合物を室温まで温め、次いで真空中で濃縮して固体を得た。この固体をヘプタン(3×10 mL)、1:1のヘプタン/酢酸エチル(2×5 mL)、及びアセトニトリル(2×3 mL)で粉砕して、標題化合物を固体として得た(0.654 g、1.73 mmol、80%収率)。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm 7.45 (dd, $J = 8.9$, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.9$, 2.3 Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.82 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.14 (td, $J = 7.0$, 4.2 Hz, 2H), 1.51 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 0.84 (tdd, $J = 10.2$, 7.5, 3.8 Hz, 1H), 0.50 – 0.37 (m, 2H), 0.14 – 0.06 (m, 2H); MS (ESI $^-$) m/z 378 [M-H] $^-$.

【0245】

実施例2C: 2:5 – {7 – [(2-シクロプロピルエチル)アミノ] – 1-フルオロ – 3-ヒドロキシ – 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン – 2-イル} – 1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン – 1, 1, 3-トリオン

Parrrシェーカーにおいて、固体の10%パラジウム炭素(0.443 g、0.416 mmol)を、実施例2Bの生成物(0.654 g、1.725 mmol)を含む酢酸(6 mL)とメタノール(3 mL)の混合溶液に加えた。反応器を窒素でパージしてから、水素取り込みが完了するまで(2週間)、水素下(120 psi)、 25°C で攪拌した。反応器を窒素でパージし、固体をメタノールで洗浄しながら粗反応混合物を濾過した。次いで濾液を真空中で濃縮して褐色の固体を得て、これを逆相分取HPLC [Waters XBridge (商標) C18 5 μm OBDカラム、30×100 mm、流速40 mL/分、5~60% CH₃OH/バッファー(水酸化アンモニウムでpH10に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液)のグラジエント、210 nmで観察]によって精製して、標題化合物(0.114 g、0.297 mmol、14%収率)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (501 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.28 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 3.94 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 3.17 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.13 – 3.05 (m, 3H), 2.81 (dt, $J = 17.3$, 4.7 Hz, 1H), 2.73 (ddd, $J = 17.1$, 11.1, 5.3 Hz, 1H), 2.57 – 2.47 (m, 1H), 2.17 (dt, $J = 12.9$, 4.1 Hz, 1H), 1.68 (qd, $J = 11.6$, 5.5 Hz, 1H), 1.52 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.76 (ddd, $J = 12.5$, 8.0, 4.9 Hz, 1H), 0.50 – 0.41 (m, 2H), 0.13 (q, $J = 4.9$ Hz, 2H); MS (ESI $^-$) m/z 382 [M-H] $^-$.

【0246】

実施例3: 5 – {1-フルオロ – 3-ヒドロキシ – 7 – [(3-メチルブチル)アミノ] – 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン – 2-イル} – 1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン – 1, 1, 3-トリオン(化合物102)

実施例3A: 5 – {3 – (ベンジルオキシ) – 1-フルオロ – 7 – [(3-メチルブチル)アミノ] ナフタレン – 2-イル} – 1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン – 1, 1, 3-トリオン

20 mLの圧力解放バイアルにおいて、実施例1Gの生成物(0.500 g、1.075 mmol)、炭酸セシウム(1.050 g、3.22 mmol)、[(2-ジ-シクロヘキシルホスフィノ – 3, 6-ジメトキシ – 2', 4', 6'-トリイソプロピル – 1,

1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート(BrettPhos Pd G3プレ触媒、0.029 g、0.032 mmol)、及び2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル(BrettPhos、0.017 g、0.032 mmol)を合わせ、真空下に5分間おいた。容器に窒素を充填し、次いでtert-アミルアルコール(10 mL)、続いてイソアミルアミン(0.25 mL、2.149 mmol)を加えた。反応混合物を5サイクルの真空下及び窒素バックフィルで脱気し、10分間攪拌し、次いで90℃まで加熱した。24時間後、反応混合物を室温まで冷却し、次いで1 M塩酸(8 mL)でクエンチした。水層を酢酸エチル(3×5 mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインと1 M塩酸の4:1混合物で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をアセトニトリルに溶解させ、濃縮して(2×5 mL)、標題化合物を得て、これを精製せずに次のステップに使用した。MS (APCI⁻) m/z 470 [M-H]⁻.

[0247]

実施例3B: 5-{1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-[(3-メチルブチル)アミノ]ナフタレン-2-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例3Aの生成物(理論上2.149 mmol)及びペンタメチルベンゼン(0.637 g、4.30 mmol)を含む内部温度-78℃のジクロロメタン懸濁液(20 mL)に、三塩化ホウ素の溶液(12.9 mL、12.9 mmol、ジクロロメタン中1 M)を、内部温度が-65℃未満に保たれるようにフラスコの側面に沿ってゆっくりと加えた。5分後、冷却浴を外し、溶液を自然昇温させた。0℃の内部温度に達したら、反応物を-78℃まで再冷却し、次いで酢酸エチル(5 mL)、続いてエタノール(5 mL)でクエンチした。混合物を室温まで温め、次いで真空中で濃縮した。この固体をヘプタン(3×10 mL)、次いで1:1のヘプタン/酢酸エチル(2×5 mL)及びアセトニトリル(2×3 mL)で粉砕して、標題化合物(0.475 g、1.25 mmol、58%収率)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 9.86 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.16 - 3.07 (m, 2H), 1.72 (dq, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.51 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 6H); MS (ESI⁻) m/z 380 [M-H]⁻.

[0248]

実施例3C: 5-{1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-[(3-メチルブチル)アミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

Parrシェーカーにおいて、10%パラジウム炭素(0.458 g、0.430 mmol)を実施例3Bの生成物(0.4572 g、1.199 mmol)の酢酸溶液(5 mL)に加え、反応器を窒素でパージしてから、水素取り込みが完了するまで(2週間)、120 psiの水素ガス下、25℃で攪拌した。反応器を窒素でパージし、固体をメタノールで洗浄しながら粗反応混合物を濾過した。次いで濾液を真空中で濃縮し、残留物を逆相分取HPLC[Waters XBridge(商標)C18 5 μm OBDカラム、30×100 mm、流速40 mL/分、5~60%メタノール/バッファー(水酸化アンモニウムでpH 10に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液)のグラジエント、210 nmで観察]によって精製して、標題化合物(0.143 g、0.371 mmol、31%収率)を得た。¹H NMR (501 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.22 (s, 1H), 8.39 (br s, 2H), 6.47 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 16.0, 5.6 Hz, 1H), 3.03 (td, J = 7.0, 2.1 Hz, 2H), 2.81 (dt, J = 17.2, 4.7 Hz, 1H), 2.73 (ddd, J = 17.0, 11.0, 5.3 Hz, 1H), 2.56 - 2.51 (m, 1H)

), 2.20 – 2.13 (m, 1H), 1.68 (ddt, J = 17.2, 13.1, 6.0 Hz, 2H), 1.50 (dt, J = 9.7, 6.8 Hz, 2H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H); MS (ESI⁻) m/z 384 [M-H]⁻.

【0249】

実施例4: 5- {7- [(シクロプロピルメチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物103)

実施例4A: 5- {3- (ベンジルオキシ) -7- [(シクロプロピルメチル) アミノ] -1-フルオロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

10

20 mLの圧力解放バイアルにおいて、実施例1Gの生成物 (0.50 g、1.08 mmol)、炭酸セシウム (1.05 g、3.22 mmol)、[(2-ジ-シクロヘキシルホスフィノ-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート (BrettPhos Pd G3プレ触媒、0.029 g、0.032 mmol)、及び2-(ジシクロヘキシルホスフィノ) 3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル (BrettPhos、0.017 g、0.032 mmol) を合わせ、真空下に5分間おいた。次いで容器に窒素を充填し、tert-アミルアルコール (10 mL)、続いてシクロプロピルメチルアミン (0.19 mL、2.15 mmol) を加えた。混合物を5サイクルの真空下及び窒素バックフィルで脱気し、10分間攪拌し、次いで90℃まで加熱した。7時間後、反応混合物を室温まで冷却し、次いで1 M塩酸 (8 mL) でクエンチした。水層を酢酸エチル (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインと1 M塩酸の4:1混合物で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をアセトニトリルに溶解させ、濃縮して (2×5 mL)、標題化合物を得て、これを精製せずに次のステップに使用した。MS (APCI⁻) m/z 454 [M-H]⁻.

20

【0250】

実施例4B: 5- {7- [(シクロプロピルメチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

30

実施例4Aの生成物 (1.075 mmol) を含む内部温度-78℃のジクロロメタン懸濁液 (10 mL) に、三塩化ホウ素の溶液 (6.45 mL、6.45 mmol、ジクロロメタン中1 M) を、内部温度が-65℃未満に保たれるようにフラスコの側面に沿ってゆっくりと加えた。5分後、冷却浴を外し、溶液を自然昇温させた。0℃の内部温度に達したら、反応物を-78℃まで再冷却し、次いで酢酸エチル (5 mL)、続いてエタノール (5 mL) でクエンチした。混合物を室温まで温め、次いで真空中で濃縮した。この残留物をヘプタン (3×5 mL)、次いで1:1のヘプタン/酢酸エチル (2×3 mL) 及びアセトニトリル (2×3 mL) で粉碎して、標題化合物 (0.129 g、0.353 mmol、33%収率) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 10.06 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.05 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.13 – 1.03 (m, 1H), 0.57 – 0.47 (m, 2H), 0.31 – 0.25 (m, 2H); MS (ESI⁻) m/z 364 [M-H]⁻.

40

【0251】

実施例4C: 5- {7- [(シクロプロピルメチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

Parrrシェーカーにおいて、10%パラジウム炭素 (0.122 g、0.115 mmol)

50

ol) を、実施例 4 B の生成物 (0.068 g、0.187 mmol) の酢酸溶液 (2 mL) に加えた。反応器を窒素でパージしてから、水素取り込みが完了するまで (2 週間)、120 psi の水素ガス下、25℃で攪拌した。反応器を窒素でパージし、粗反応混合物を濾過し、固体をメタノールで洗浄した。次いで濾液を真空中で濃縮し、残留物を逆相分取 HPLC [Waters XBridge (商標) C18 5 μm OBD カラム、30×100 mm、流速 40 mL/分、5~30% メタノール/バッファー (水酸化アンモニウムで pH 10 に調整した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエント、205 nm で観察] によって精製して、標題化合物をアンモニウム塩として得た (0.0046 g、0.012 mmol、6% 収率)。¹H NMR (501 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.07 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.92 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.07–3.00 (m, 1H), 2.78–2.71 (m, 1H), 2.69–2.60 (m, 2H), 2.37–2.28 (m, 1H), 2.01–1.95 (m, 1H), 1.86–1.80 (m, 1H), 1.67–1.61 (m, 1H), 1.56–1.49 (m, 1H), 0.87–0.80 (m, 1H), 0.49–0.44 (m, 2H), 0.23–0.18 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 368 [M–H]⁺.

【0252】

実施例 5: 5-[(7R)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物 104)

実施例 5A: ベンジル 3-(ベンジルオキシ)-7-メトキシナフタレン-2-カルボキシレート

3-ヒドロキシ-7-メトキシ-2-ナフトエ酸 (75 g、344 mmol) と炭酸セシウム (336 g、1031 mmol) の混合物を含む N,N-ジメチルホルムアミド (687 mL) を、5 分間 23℃で急速に攪拌した。その後、臭化ベンジル (84 mL、705 mmol) を加えた。90 分後、混合物を H₂O (1 L) に注ぎ入れ、酢酸エチル (4×300 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (3×100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、褐色の固体を得た。粗固体を濾過によって収集し、tert-ブチルメチルエーテル:ヘプタン (1:2、3×100 mL) でスラリーにし、次いで真空中 (12 mbar)、40℃で乾燥させて、標題化合物 (122.5 g、307 mmol、89% 収率) をベージュ色の固体として得た。MS (APCI⁺) m/z 399 [M+H]⁺.

【0253】

実施例 5B: 3-(ベンジルオキシ)-7-メトキシナフタレン-2-カルボン酸

実施例 5A の生成物 (122.5 g、307 mmol) のメタノール懸濁液 (780 mL) に、6 M 水酸化ナトリウム水溶液 (154 mL、922 mmol) を加えた。不均質な褐色のスラリーをオーバーヘッド機械攪拌器により攪拌し、68℃の内部温度まで加熱した。15 分後、混合物を氷浴で室温まで冷却し、6 M HCl (250 mL) を 5 分間にわたって加えた。オフホワイトの固体を濾過によって収集し、H₂O (3×500 mL) で洗浄し、真空中 65℃で恒量まで乾燥させて、標題化合物 (84.1 g、273 mmol、89% 収率) を白色の固体として得た。MS (APCI⁺) m/z 309 [M+H]⁺.

【0254】

実施例 5C: 3-(ベンジルオキシ)-7-メトキシナフタレン-2-アミン

実施例 5B の生成物 (84.1 g、273 mmol) をトルエン (766 mL) 及び tert-ブタノール (766 mL) に含む懸濁液に、トリエチルアミン (40.3 mL、289 mmol) を加えた。均質な黒色の溶液を窒素下で 80℃の内部温度まで加熱し、ジフェニルリン酸アジド (62.2 mL、289 mmol) を 90 分間にわたって滴加し、反応全体を防風板の裏で行った。5 時間後、反応物を室温まで冷却し、H₂O (1.5 L) で希釈し、酢酸エチル (3×150 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (

2 × 100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、180.1 g の暗褐色の固体を得た。この固体をさらに精製することなく加水分解に進めた。

【0255】

粗中間体にジエチレントリアミン (475 mL、4.40 mol) を加えた。不均質な懸濁液を窒素下で 130 °C の内部温度まで加熱すると、この時点で均質な暗いオレンジ色の溶液が生じた。16 時間後、混合物を氷浴で室温まで冷却し、H₂O (1.5 L) を 3 分間にわたってゆっくりと加えると、黄色の固体の沈殿と同時に 62 °C の内部温度までの発熱が生じた。不均質な懸濁液が室温まで冷めたら、粗固体を CH₂Cl₂ (1.5 L) に溶解させ、層を分離した。水層を CH₂Cl₂ (3 × 150 mL) で逆抽出し、合わせた有機層をブライン (3 × 100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、78.8 g のオレンジ色の固体を得た。この固体をイソプロパノール (50 mL) でスラリーにし、濾過によって収集し、イソプロパノール (1 × 50 mL) で再度スラリーにし、真空中 (15 mbar)、35 °C で乾燥させて、標題化合物 (60.12 g、215 mmol、2 ステップで 79 % 収率) を黄色の固体として得た。MS (APCI⁺) m/z 280 [M+H]⁺.

10

【0256】

実施例 5D: メチル { [3- (ベンジルオキシ) -7-メトキシナフタレン-2-イル] アミノ} アセテート

実施例 5C の生成物 (59.2 g、212 mmol) と炭酸カリウム (58.6 g、424 mmol) の混合物を含む N, N-ジメチルホルムアミド (363 mL) 及び H₂O (1.91 mL、106 mmol) に、2-ブロモ酢酸メチル (30.1 mL、318 mmol) を加えた。この懸濁液を室温で 5 分間勢いよく攪拌し、次いで 60 °C の内部温度まで加熱した。70 分後、懸濁液を室温まで冷却し、H₂O (600 mL) 及び酢酸エチル (500 mL) で希釈した。水層を酢酸エチル (2 × 300 mL) で抽出し、合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (3 × 60 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、104.3 g の淡いベージュ色の固体を得た。この固体をヘプタン (200 mL) で粉碎した。得られたベージュ色の固体を濾過によって収集し、追加のヘプタン (2 × 30 mL) で洗浄し、真空中 (15 mbar)、35 °C で乾燥させて、標題化合物 (72.27 g、206 mmol、97 % 収率) をオフホワイトの固体として得た。MS (APCI⁺) m/z 352 [M+H]⁺.

20

30

【0257】

実施例 5E: メチル { [3- (ベンジルオキシ) -1-フルオロ-7-メトキシナフタレン-2-イル] アミノ} アセテート

実施例 5D の生成物 (30.0 g、85 mmol) と N-フルオロベンゼンスルホンイミド (26.9 g、85 mmol) の混合物にテトラヒドロフラン (THF) (854 mL) を加え、得られた均質な黄色の溶液を室温で攪拌した。90 分後、チオ硫酸ナトリウム五水和物 (10.59 g、42.7 mmol) の水溶液 (150 mL) を加えることによって残留酸化剤をクエンチし、この混合物を室温で 30 分間攪拌した。その後、酢酸エチル (600 mL) を加え、水層を分離し、炭酸ナトリウム (18.10 g、171 mmol) の水溶液 (30 mL)、続いて水: ブライン (1: 1、1 × 20 mL) で有機層を洗浄した。有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、明黄色/オレンジ色の固体を得た。この固体を tert-ブチルメチルエーテル (300 mL) で粉碎し、濾過によって収集し、濾過ケーキ (N- (フェニルスルホニル) ベンゼンスルホンアミド) を tert-ブチルメチルエーテル (2 × 100 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して 34.6 g の暗赤色の油状物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー (750 g SiO₂、ヘプタンから 20 % 酢酸エチル/ヘプタン) によって精製して、標題化合物 (16.07 g、43.5 mmol、51 % 収率) を黄色の固体として得た。MS (APCI⁺) m/z 370 [M+H]⁺.

40

【0258】

実施例 5F: メチル { [3- (ベンジルオキシ) -1-フルオロ-7-メトキシナフタ

50

レン-2-イル] (スルファモイル) アミノ} アセテート

クロロスルホニルイソシアネート (5.13 mL、59.1 mmol) を含む 0 °C のジクロロメタン溶液 (83 mL) に、tert-ブタノール (5.65 mL、59.1 mmol) を、内部温度が 10 °C 未満に保たれるようにゆっくりと加えた。30 分間 0 °C で攪拌した後、用意しておいた実施例 5 E の生成物 (14.55 g、39.4 mmol) 及びトリエチルアミン (10.98 mL、79 mmol) のジクロロメタン溶液 (68.9 mL) を、内部温度が 10 °C 未満に保たれるように添加漏斗でゆっくりと加えた。完全に加えてから、添加漏斗をジクロロメタン (23 mL) で濯いだ。得られた溶液を 30 分間 0 °C で攪拌し、次いで反応混合物を H₂O (20 mL) でクエンチした。層を分離し、水層をジクロロメタン (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 × 30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、オレンジ色の油状物を得た。残留物を酢酸エチル (200 mL) に溶解させ、水：ブライン (1：1、2 × 50 mL) で洗浄して、残留していたトリエチルアミン塩酸塩を除去した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、メチル { [3- (ベンジルオキシ) -1-フルオロ-7-メトキシナフタレン-2-イル] [(tert-ブトキシカルボニル) スルファモイル] アミノ} アセテートを得て、これを精製せずに使用した。

【0259】

メチル { [3- (ベンジルオキシ) -1-フルオロ-7-メトキシナフタレン-2-イル] [(tert-ブトキシカルボニル) スルファモイル] アミノ} アセテートのジクロロメタン溶液 (98 mL) にトリフルオロ酢酸 (45.5 mL、591 mmol) を加え、得られた暗色の溶液を室温で攪拌した。20 分後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (691 mL) を添加漏斗でゆっくりと加えることにより、反応をクエンチした。層を分離し、水層をジクロロメタン (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して暗赤色の油状物を得た。tert-ブチルメチルエーテル (60 mL) を加えると黄色の固体が沈殿し、これを濾過によって収集し、tert-ブチルメチルエーテル (2 × 30 mL) で洗浄し、真空中 (15 mbar)、35 °C で乾燥させて、標題化合物 (13.23 g、29.5 mmol、2 ステップで 75 % 収率) を淡黄色の固体として得た。MS (ESI⁺) m/z 449 [M+H]⁺。

【0260】

実施例 5 G：5- (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-メトキシナフタレン-2-イル) -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例 5 F の生成物 (13.23 g、29.5 mmol) を含む室温のテトラヒドロフラン (THF) 溶液 (355 mL) に、固体のカリウム tert-ブトキシド (3.31 g、29.5 mmol) を加え、得られた溶液を室温で攪拌した。10 分後、反応物を 1 M 塩酸 (90 mL) でクエンチし、酢酸エチル (400 mL) で希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチル (2 × 120 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 50 mL) で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製の 5- [3- (ベンジルオキシ) -1-フルオロ-7-メトキシナフタレン-2-イル] -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオンを、さらに精製することなく後続の反応に使用した。

【0261】

粗中間体の 5- [3- (ベンジルオキシ) -1-フルオロ-7-メトキシナフタレン-2-イル] -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (12.28 g、29.5 mmol) とペンタメチルベンゼン (13.11 g、88 mmol) の混合物を含むジクロロメタン (147 mL) を、乾燥窒素の雰囲気下で -76 °C の内部温度まで冷却した。その後に、三塩化ホウ素 (59.0 mL、59.0 mmol) を含む CH₂Cl₂ の 1 M 溶液を、内部温度が -72 °C 超に上昇しないように 15 分間にわたって滴加した。添加の過程にわたって反応物は暗褐色に変わり、均質になった。不完全な変換が観察されたので、追加の三塩化ホウ素 (2 × 5.90 mL、2 × 5.90 mmol) を加え、完全に変換させた。CH₂Cl₂：メタノール (10：1、140 mL) を窒素下で 15

10

20

30

40

50

分間にわたってカニューレで移すことにより反応を -75°C でクエンチし、次いで20分間にわたって窒素下で室温までゆっくりと温めた。揮発物を真空中で除去して褐色／淡褐色の固体を得て、これを濾過によって収集し、ヘプタン ($5 \times 40\text{ mL}$) 及び CH_2Cl_2 ($3 \times 40\text{ mL}$) でスラリーにした。粗固体をイソプロパノール (75 mL) に懸濁し、物質が溶解するまで温め、次いで1時間にわたり室温までゆっくりと自然降温させた。この固体を濾過によって収集し、ヘプタン ($2 \times 30\text{ mL}$) で洗浄し、真空中 (15 mbar)、 60°C で乾燥させて、 5.11 g の白色の固体を得た。母液を濃縮し、このプロセスを繰り返して、さらに 1.96 g の白色の固体を得た。バッチを合わせて、標題化合物 (7.07 g 、 21.67 mmol 、2ステップで 73.5% 収率) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (メタノール- d_4) δ ppm 7.60 (dd, $J = 9.1$, 1.5 Hz , 1 H), 7.25 (d, $J = 2.6$, 1 H), 7.16 (dd, $J = 9.1$, 2.6 Hz , 1 H), 7.04 (s, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H); MS (ESI $^-$) m/z 325 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$.

【0262】

実施例5H: $5 - \{3 - [(\text{ベンジルオキシ})\text{メトキシ}] - 1 - \text{フルオロ} - 7 - \text{メトキシ} - 5, 6, 7, 8 - \text{テトラヒドロナフタレン} - 2 - \text{イル}\} - 2 - [(\text{ベンジルオキシ})\text{メチル}] - 1$ λ^6 , $2, 5 - \text{チアジアゾリジン} - 1, 1, 3 - \text{トリオン}$

実施例5Gの中間体 (785 mg 、 1.89 mmol) の酢酸溶液 (10 mL) を、 $10\% \text{ Pd/C}$ (無水) (800 mg) に加えた。この混合物を46時間にわたって 200 psi の水素圧及び 25°C で攪拌した。濾過後、濾液を最小体積まで濃縮した。トルエン (5 mL) を加え、この混合物を最小体積まで濃縮し、これを2回繰り返して残留酢酸を除去した。得られた固体を 50°C の真空オーブンで乾燥させて、有意な量の Des-och_3 副生成物を含む粗製の $5 - (1 - \text{フルオロ} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 7 - \text{メトキシ} - 5, 6, 7, 8 - \text{テトラヒドロナフタレン} - 2 - \text{イル}) - 1$ λ^6 , $2, 5 - \text{チアジアゾリジン} - 1, 1, 3 - \text{トリオン}$ を得た。この混合物を精製せずに次のステップに使用した。MS (ESI $^-$) m/z 329 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$.

【0263】

前のステップからの粗製の $5 - (1 - \text{フルオロ} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 7 - \text{メトキシ} - 5, 6, 7, 8 - \text{テトラヒドロナフタレン} - 2 - \text{イル}) - 1$ λ^6 , $2, 5 - \text{チアジアゾリジン} - 1, 1, 3 - \text{トリオン}$ 及びジクロロメタンの溶液 (6.2 mL) を環境温度で攪拌し、 $\text{N, N - ジイソプロピルエチルアミン}$ (0.988 mL 、 5.66 mmol) を加えた。ベンジルクロロメチルエーテル (0.655 mL 、 4.71 mmol) を滴加し、環境温度で攪拌を続けた。1時間後、反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) 及びブライン (2 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (40 g SiO_2 、ヘプタンから $50\% \text{ tert - ブチルメチルエーテル / ヘプタン}$ 、グラジエント溶出) によって精製して、標題化合物 (318 mg 、 0.557 mmol 、2ステップで 30% 収率) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (501 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm $7.38 - 7.21$ (m, 10 H), 6.88 (s, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 5.21 (s, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 3.69 (dtd, $J = 7.5, 5.0, 2.6\text{ Hz}$, 1 H), 3.29 (s, 3 H), $2.89 - 2.77$ (m, 2 H), 2.71 (dt, $J = 17.3, 6.2\text{ Hz}$, 1 H), 2.61 (dd, $J = 16.8, 5.8\text{ Hz}$, 1 H), $1.92 - 1.78$ (m, 2 H); MS (APCI $^+$) m/z 588 [$\text{M} + \text{H}_2\text{O}$] $^+$.

【0264】

実施例5I: $5 - \{7\text{ R} - 3 - [(\text{ベンジルオキシ})\text{メトキシ}] - 1 - \text{フルオロ} - 7 - \text{メトキシ} - 5, 6, 7, 8 - \text{テトラヒドロナフタレン} - 2 - \text{イル}\} - 2 - [(\text{ベンジルオキシ})\text{メチル}] - 1$ λ^6 , $2, 5 - \text{チアジアゾリジン} - 1, 1, 3 - \text{トリオン}$

ChromScope (商標) ソフトウェアの制御下で動作するWaters SFC 80Qシステムにおいて行った分取SFCにより、実施例5Hのラセミ物質を精製した。

分取SFCシステムは、CO₂ポンプ、モディファイアポンプ、自動背圧制御器（ABPR）、UV検出器、及び6ポジションフラクションコレクターを備えていた。移動相は、流速80 g／分でメタノールのモディファイアを含む、350 psiに加圧された絶乾状態非保証（bone-dry non-certified）CO₂のデュワーによって供給される超臨界CO₂から構成されていた。カラムは環境温度におき、背圧制御器は120 barを維持するように設定した。試料は1 mL（50 mg）の注入でモディファイア流へとロードした。移動相は30%共溶媒：CO₂で定組成に保った。画分の収集は、閾値に基づいて始動した。この機器は、内径（i.d.）30 mm×長さ250 mmの寸法で、5 µm粒子のDiacel CHIRALPAK（登録商標）30 cmカラムを装着したものであった。所望の生成物を含む溶出の早い画分を合わせ、濃縮して標題化合物（97 mg、0.17 mmol、31%収率）を得た。反対のエナンチオマーを含む溶出の遅い画分を濃縮し、実施例10において使用した。解析データは実施例5Hの生成物と同一であり、絶対立体配置は自由裁量によって割り当てた。

【0265】

実施例5J：5-[(7R)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

実施例5Iの生成物（94 mg、0.17 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（2 mL）を、20%Pd(OH)₂/C（含水）（190 mg）に加え、この混合物を60 psi水素及び25℃で18時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をPhenomenex（登録商標）Luna（登録商標）C8（2）5 µm 100 Å AXIA（商標）カラム（30 mm×225 mm）での分取HPLCによって精製した。アセトニトリル（A）及び0.1%トリフルオロ酢酸水溶液（B）のグラジエントを、50 mL／分の流速で使用した（0～1.0分間5%A、1.0～8.5分間線形グラジエント5～100%A、8.5～11.5分間100%A、11.5～12.0分間線形グラジエント95～5%A）。試料は1.5 mLのジメチルスルホキシド：メタノール（1：1）において注入した。次のモジュールからなる特別な精製システムを使用した：Waters LC4000分取ポンプ；Waters 996ダイオードアレイ検出器；Waters 717+オートサンプラー；Waters SAT/INモジュール、Alltech Varex III蒸発光散乱検出器；Gilson 506Cインターフェースボックス；及び2つのGilson FC204フラクションコレクター。このシステムは、フラクションコレクターの制御及び画分の追跡のためにAbbott開発によるVisual Basicアプリケーションを使用して自動化された、Waters Millennium32ソフトウェアを使用して制御した。画分はUVシグナル閾値に基づいて収集し、その後、選択された画分を、70：30のメタノール：10 mM NH₄OH（水溶液）を0.8 mL／分の流速で使用するFinnigan NavigatorでのAPCI陽イオン化を使用した、フローインジェクション分析質量分析によって分析した。Navigator 1.8ソフトウェアを実行するFinnigan Navigator、及びAbbott開発によるVisual Basicアプリケーションによって制御された画分注入のためのGilson 215リキッドハンドラーを使用して、ループインジェクション質量スペクトルを取得した。生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して実施例5J（34 mg、0.10 mmol、63%収率）を得た。解析データは実施例11の最終生成物と同一であり、絶対立体配置は自由裁量によって割り当てた。

【0266】

実施例6：5-[(7-（2-シクロプロピルエチル）)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン（化合物105）

実施例6A：5-（7-プロモ-1-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-2-イル）-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

乾燥した250 mLの丸底フラスコに、実施例1Gの生成物（4 g、8.60 mmol

）及び1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン（2.55 g、17.2 mmol）を投入した。この容器を乾燥窒素で5分間パージし、次いでCH₂Cl₂（80 mL）を投入した。混濁した白色の懸濁液を-78℃まで冷却し、トリクロロボラン（25.8 mL、25.8 mmol）を含むCH₂Cl₂の1 M溶液を15分間にわたって滴加した。添加が完了した後に反応物を30分間攪拌させ、次いで酢酸エチル（30 mL）により-78℃でクエンチし、続いてメタノール（5.22 mL）を急速に加えた。次いでこの混合物を窒素下で20分間にわたって環境温度までゆっくりと温めた。揮発物を減圧下で除去してオフホワイトの固体を得た。固体を酢酸エチル／ヘプタン（1：1、30 mL）でスラリーにし、5分間攪拌し、次いで濾過によって単離した。得られた固体を、追加の酢酸エチル：ヘプタン（1：1、2×5 mL）、次いでヘプタン（2×5 mL）でスラリーにし、濾過によって再度単離した。得られた固体を恒量まで乾燥させて、標題化合物（2.9 g、7.73 mmol、90%収率）を白色の固体として得た。¹H NMR（501 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 10.89（s, 1H）, 8.09（d, J = 2.0 Hz, 1H）, 7.78（dd, J = 9.0, 1.3 Hz, 1H）, 7.64（dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H）, 7.15（s, 1H）, 4.50（s, 2H）。

【0267】

実施例6B：5-〔7-〔（E）-2-シクロプロピルエチル〕-1-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-2-イル〕-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例6Aの生成物（0.134 g、0.36 mmol）の溶液に、ジオキサン：水（3：1、3.6 mL、0.1 M）、続いて（E）-2-（2-シクロプロピルビニル）-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン（0.139 g、0.714 mmol）及び炭酸カリウム（0.148 g、1.072 mmol）を加えた。この懸濁液にN₂を10分間スパージし、次いで1, 1'-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウム二塩化物を加えた。スパージングを5分間続け、次いで二相懸濁液を80℃で12時間加熱した。この混合物を環境温度まで自然降温させ、揮発物を減圧下で除去した。得られた残留物をSiO₂（酢酸エチル中0～25%のメタノール）で精製して、標題化合物（0.048 g、0.132 mmol、37%）を得た。MS（ESI⁻）m/z 361 [M-H]⁻。

【0268】

実施例6C：5-〔7-（2-シクロプロピルエチル）-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル〕-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

20 mLのParr（登録商標）Barnstead Hastelloy C反応器において、実施例6Bの生成物（0.048 g、0.132 mmol）及びトリフルオロエタノール（2 mL）を、10% Pd/C（無水）（0.014 g、0.132 mmol）に加えた。この混合物を86時間にわたり、水素（158 psi）下、25℃で攪拌させた。この反応混合物を濾過し、濾過ケーキをメタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これを逆相HPLC（Phenomenex（登録商標）C8（2）Luna（登録商標）5 μm AXIA（商標）150×30 mm、18分間（3 mL／分～100 mL／分）でアセトニトリル／水（0.1%トリフルオロ酢酸を含む）3%～100%のグラジエントによって精製して、標題化合物（0.013 g、27%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 6.37（s, 1H）, 3.89（s, 2H）, 2.76-2.55（m, 3H）, 2.06-1.95（m, 1H）, 1.83-1.75（m, 1H）, 1.66-1.47（m, 1H）, 1.39（q, J = 7.0 Hz, 2H）, 1.30-1.18（m, 3H）, 0.64（pd, J = 7.3, 3.7 Hz, 1H）, 0.40-0.30（m, 2H）, -0.07（d, J = 4.5 Hz, 2H）；MS（ESI⁻）m/z 367 [M-H]⁻。

10

20

30

40

50

【0269】

実施例7：5-[1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物106)

実施例7A：5-[3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-7-(2-メトキシエトキシ)ナフタレン-2-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

実施例1Hの生成物(97mg、0.24mmol)、1-ブロモ-2-メトキシエタン(66.7mg、0.480mmol)及び炭酸セシウム(180mg、0.552mmol)の混合物を含むN,N-ジメチルホルムアミド(0.8mL)を、75℃で40分間攪拌した。この溶液を濾過し、減圧下で濃縮した。この残留物を、ジクロロメタン、次いでジクロロメタン：メタノール(10：1)で溶出するシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物(100mg、0.217mmol、90%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.76(d, J = 8 Hz, 1H), 7.56(d, J = 8 Hz, 2H), 7.37(t, J = 8 Hz, 2H), 7.32(m, 1H), 7.30(b r s, 1H), 7.25(d, J = 2 Hz, 1H), 7.21(dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 5.21(s, 2H), 4.21(m, 2H), 4.08(s, 2H), 3.72(m, 2H), 3.33(s, 3H); MS(ESI⁻) m/z 459 [M-H]⁻.

【0270】

実施例7B：5-[1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

実施例7A(320mg、0.695mmol)の酢酸溶液(4mL)を、20mLのParr(登録商標)Barnstead Hastelloy C反応器に入れた。10%Pd/C(320mg、3.01mmol)を加え、この混合物を、25℃、140psiの水素雰囲気下で15時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。この残留物を、アセトニトリル(A)及び10mM酢酸アンモニウム水溶液(B)、流速50mL/分(0~1.0分間5%A、1.0~8.5分間線形グラジエント5~100%A、8.5~11.5分間100%A、11.5~12.0分間線形グラジエント95~5%A)で溶出するPhenomenex(登録商標)C8(2)Luna(登録商標)5μm AXIA(商標)150×30mmカラムでの分取HPLCによって精製して、標題化合物(30mg、0.080mmol、11.53%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.42(d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.93(s, 2H), 3.79-3.69(m, 1H), 3.66-3.52(m, 2H), 3.44(t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.24(s, 3H), 2.82(dd, J = 16.6, 4.9 Hz, 1H), 2.80-2.68(m, 1H), 2.66-2.51(m, 1H), 2.46(dd, J = 16.4, 6.4 Hz, 1H), 1.88-1.80(m, 1H), 1.78-1.69(m, 1H); MS(APCI⁻) m/z 373.2 [M-H]⁻.

【0271】

実施例8：5-[7-(シクロプロピルメトキシ)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物107)

実施例8A：5-[3-(ベンジルオキシ)-7-(シクロプロピルメトキシ)-1-フルオロナフタレン-2-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

実施例1H(300mg、0.746mmol)、炭酸セシウム(486mg、1.491mmol)及び(ブロモメチル)シクロプロパン(151mg、1.118mmol)

）の混合物を含むN，N-ジメチルホルムアミド（DMF）（3 mL）を、室温で2時間攪拌した。次いで、2 N Na₂CO₃（1.5 mL）を加え、反応混合物を酢酸エチル（20 mL）で抽出した。有機層を廃棄した。水層を2 N HClで酸性化してpH 1～2にし、酢酸エチル（3×25 mL）で抽出した。合わせた有機画分をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して標題化合物（230 mg、0.504 mmol、67.6%収率）を得て、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ ppm 7.77（dd，J = 9.0，1.5 Hz，1H），7.52 – 7.41（m，2H），7.40 – 7.27（m，4H），7.25（dd，J = 9.0，2.6 Hz，1H），7.20（d，J = 2.6 Hz，1H），5.20（s，2H），4.46（s，2H），3.92（d，J = 7.0 Hz，2H），1.31 – 1.17（m，1H），0.61 – 0.50（m，2H），0.38 – 0.29（m，2H）；MS（APCI⁺）m/z 457.0 [M+H]⁺.

【0272】

実施例8B：5-〔7-（シクロプロピルメトキシ）-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5，6，7，8-テトラヒドロナフタレン-2-イル〕-1λ⁶，2，5-チアジアゾリジン-1，1，3-トリオン

この標題化合物は、実施例7Bに記載した手順を使用して実施例8Aから調製した。¹H NMR（501 MHz，DMSO-d₆）δ ppm 6.42（s，1H），3.93（s，2H），3.73（m，1H），3.31（dd，J = 6.8，4.1 Hz，2H），2.82（dd，J = 16.5，4.9 Hz，1H），2.73（m，1H），2.65 – 2.52（m，1H），2.45（m，1H），1.85（m，1H），1.71（m，1H），1.04 – 0.93（m，1H），0.48 – 0.39（m，2H），0.16（m，2H）。MS（APCI⁻）m/z 369.2 [M-H]⁻.

【0273】

実施例9：5-（1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5，6，7，8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）-1λ⁶，2，5-チアジアゾリジン-1，1，3-トリオン（化合物108）

25 mLのParr（登録商標）Barnstead Hastelloy C反応器において、実施例1Hの生成物（1.0 g、2.49 mmol）及び酢酸（16.2 mL）を10% Pd/C（無水）（1.0 g、9.4 mmol）に加え、この混合物を48時間にわたって水素下（140 psi）にて25℃で攪拌した。次いでこの混合物を珪藻土のパッドで濾過し、揮発物を濾液から減圧下で除去して粗残留物（900 mg）を得た。粗残留物の一部（600 mg）を分取HPLC [Waters XBridge（商標）C18 5 μm OBDカラム、50×100 mm、流速90 mL/分、3～100%アセトニトリル/バッファー（0.1%トリフルオロ酢酸）のグラジエント]によって精製して、標題化合物（23 mg、0.077 mmol、5%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ ppm 6.46（s，1H），4.33（s，2H），2.67 – 2.60（m，2H），2.56 – 2.51（m，2H），1.69（h，J = 5.5，4.8 Hz，4H）；MS（APCI⁻）m/z 299 [M-H]⁻.

【0274】

実施例10：5-〔（7S）-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-メトキシ-5，6，7，8-テトラヒドロナフタレン-2-イル〕-1λ⁶，2，5-チアジアゾリジン-1，1，3-トリオン（化合物109）

実施例5Iで遅く溶出したピークの画分を濃縮して、5-〔（7S）-3-〔（ベンジルオキシ）メトキシ〕-1-フルオロ-7-メトキシ-5，6，7，8-テトラヒドロナフタレン-2-イル〕-2-〔（ベンジルオキシ）メチル〕-1λ⁶，2，5-チアジアゾリジン-1，1，3-トリオン（88 mg、0.15 mmol、28%収率）を得た。

この物質を実施例 5 J の手順に従って水素化分解に供し、標題化合物 (30 mg、0.091 mmol、60% 収率) を得た。解析データは実施例 11 の最終生成物と同一であり、絶対立体配置は自由裁量によって割り当てた。

【0275】

実施例 11: 5-(1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物 110)

実施例 5 G の生成物 (203 mg、0.622 mmol) の酢酸溶液 (2 mL) を、10% Pd/C (無水) (209 mg) に加えた。この混合物を 13 時間にわたって 24 psi の水素圧下及び 25 °C で攪拌した。濾過後、濾液を最小体積まで濃縮した。残留物を 2 連結の Phenomenex (登録商標) C8 (2) Luna (登録商標) 5 μm AXIA (商標) 100 Å カラム (各々 30 mm × 150 mm) での分取 HPLC によって精製した。アセトニトリル (A) 及び 10 mM 酢酸アンモニウム水溶液 (B) のグラジエントを、50 mL/分の流速で使用した (0~0.5 分間 5% A、0.5~8.5 分間線形グラジエント 05~100% A、8.7~10.7 分間 100% A、10.7~11 分間線形グラジエント 100~05% A)。試料は 1.5 mL のジメチルスルホキシド:メタノール (1:1) において注入した。次のモジュールからなる Agilent 1100 Series 精製システムを使用した: API-エレクトロスプレー源を備えた Agilent 1100 Series LC/MSD SL 質量分析計; 2つの Agilent 1100 Series 分取ポンプ; Agilent 1100 Series アイソクラティックポンプ; 分取 (0.3 mm) フローセルを備えた Agilent 1100 Series ダイオードアレイ検出器; Agilent アクティブスプリッタ、IFC-PAL フラクションコレクター/オートサンプラー。質量分析計のメイクアップポンプは、3:1 のメタノール:0.1% ギ酸水溶液を 1 mL/分の流速で使用した。画分の収集は、標的質量の抽出イオンクロマトグラム (EIC) がこの方法において指定された閾値を超えたときに自動的に始動した。このシステムは、Agilent Chemstation (Rev B.10.03)、Agilent A2 Prep、及び Leap Fractional ソフトウェアを使用して制御し、データエクスポートには特別な Chemstation マクロを用いた。所望の生成物を含む画分を濃縮し、メタノール (5 mL) を加えた。スラリーを超音波処理し、濾過した。収集された固体をメタノール (2 × 1 mL) で洗浄し、50 °C の真空オーブンで乾燥させて、標題化合物 (19.3 mg、0.058 mmol、9.4% 収率) を得た。¹H NMR (501 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 6.48 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.93 (dd, J = 16.7, 5.0 Hz, 1H), 2.84 (dt, J = 17.2, 6.4 Hz, 1H), 2.69 (dt, J = 17.0, 6.8 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 16.6, 6.6 Hz, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.82 (ddt, J = 12.7, 8.0, 4.0 Hz, 1H); MS (ESI⁻) m/z 329 [M-H]⁻.

【0276】

実施例 12: 5-(5-フルオロ-7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-6-イル)-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物 111)

実施例 12A: 1-(ベンジルオキシ)-5-ブロモ-3-フルオロ-2-ニトロベンゼン。

5-ブロモ-1,3-ジフルオロ-2-ニトロベンゼン (40 g、168 mmol) 及びベンジルアルコール (18.4 mL、176 mmol) を含む -60 °C のテトラヒドロフラン懸濁液 (800 mL) に、カリウム tert-ブトキシドの溶液 (176 mL、176 mmol、テトラヒドロフラン中 1 M) を、内部温度が -50 °C 未満に保たれるようにフラスコの側面に沿ってゆっくりと加えた。完全に加えた後、混合物を 5 分間攪拌し、

次いで飽和塩化アンモニウム水溶液（40 mL）でクエンチし、水（200 mL）及び酢酸エチル（200 mL）で希釈し、室温まで温めた。水層を酢酸エチル（200 mL）で抽出した。合わせた有機画分をブライン（160 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して固体を得た。ヘプタン（500 mL）を粗固体に加え、この混合物を65℃の内部温度まで加熱し、次いで室温までゆっくりと冷却し、固体を濾過によって収集した。この固体を冷たい母液及び追加のヘプタン（120 mL）で洗浄し、次いで60℃の真空オープンで恒量まで乾燥させて、39.95 gの標題化合物を得た。母液を濃縮し、次いで固体をヘプタン（100 mL）から沈殿させて、さらに7.56 gの標題化合物を得た。標題化合物の総回収量は47.5 g、146 mmol、87%収率であった。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 7.63（t, J = 1.7 Hz, 1H）, 7.57（dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H）, 7.46 – 7.32（m, 5H）, 5.36（s, 2H）.

【0277】

実施例12B：2-（ベンジルオキシ）-4-ブロモ-6-フルオロアニリン。

実施例12Aの生成物（5.68 g、17.4 mmol）及び亜鉛末（5.70 g、87 mmol）をテトラヒドロフラン（56.8 mL）とメタノール（56.8 mL）に含む混合懸濁液に、飽和塩化アンモニウム水溶液（28.4 mL）を、内部温度が30℃未満に保たれるように添加漏斗でゆっくりと加えた。勢いよく1時間攪拌した後、混合物をCelite（登録商標）（5 g）で濾過し、固体を酢酸エチル（56.8 mL）で洗浄した。濾液をブライン（56.8 mL）で洗浄し、次いで水層を酢酸エチル（28.4 mL）で抽出した。合わせた有機層を水（28.4 mL）、次いでブライン（22.7 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して標題化合物（5.2 g、17.5 mmol、100%収率）を得て、これを精製せずに次のステップに使用した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 7.52 – 7.45（m, 2H）, 7.43 – 7.36（m, 2H）, 7.36 – 7.30（m, 1H）, 6.99 – 6.93（m, 2H）, 5.16（s, 2H）, 4.83（s, 2H）; MS（ESI⁺）m/z 296 [M+H]⁺.

【0278】

実施例12C：N-（2-（ベンジルオキシ）-4-ブロモ-6-フルオロフェニル）-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド。

実施例12Bの生成物（5.6 g、18.96 mmol）及びピリジン（2.30 mL、28.4 mmol）を含む内部温度16℃未満のアセトニトリル溶液（56 mL）に、無水トリフルオロ酢酸（3.48 mL、24.6 mmol）をゆっくりと加えた。5分後、反応混合物をジクロロメタン（56 mL）及び水（56 mL）で希釈した。水層をジクロロメタン（28 mL）で抽出し、合わせた有機層をブライン（28 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して標題化合物（7.41 g、18.9 mmol、100%収率）を得て、これを精製せずに次のステップに使用した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 11.04（s, 1H）, 7.45 – 7.29（m, 8H）, 5.24（s, 2H）; MS（ESI⁻）m/z 390 [M-H]⁻.

【0279】

実施例12D：メチル2-（N-（2-（ベンジルオキシ）-4-ブロモ-6-フルオロフェニル）-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド）アセテート。

実施例12Cの生成物（7.40 g、18.9 mmol）及び炭酸カリウム（7.82 g、56.6 mmol）のジメチルホルムアミド懸濁液（37 mL）に、ブロモ酢酸メチル（2.09 mL、22.6 mmol）を加えた。得られた懸濁液を60℃の内部温度まで30分間にわたって加熱し、次いで室温まで冷却し、1M塩酸（74 mL）でクエンチした。粗製の水性混合物を酢酸エチル（74 mL、2×37 mL）で抽出し、合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液（2×37 mL）、続いてブライン（37 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製の標題化合物（9.

130 g、19.67 mmol、104%収率)を得て、これを(100%収率)とみなして精製せずに次のステップに使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.47 – 7.30 (m, 7H), 5.25 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H); MS (ESI⁻) m/z 481 [M-H]⁻.

【0280】

実施例12E:メチル2-((2-(ベンジルオキシ)-4-ブロモ-6-フルオロフェニル)アミノ)アセテート。

実施例12Dの生成物(8.76 g、18.87 mmol)のメタノール溶液(76.8 mL)に、ナトリウムメトキシドの溶液(10.8 mL、47.2 mmol、メタノール中25重量%)を加え、得られた溶液を60℃の内部温度まで加熱した。10分後、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(87.6 mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(17.5 mL)でクエンチし、水(43.8 mL)で希釈した。水層を酢酸エチル(2×43.8 mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン(26.3 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製の標題化合物(7.281 g、19.77 mmol、105%収率)を得て、これを100%収率とみなして精製せずに次のステップに使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 7.02 – 7.00 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 11.8, 2.2 Hz, 1H), 5.22 (td, J = 6.9, 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.04 (dt, J = 7.0, 3.8 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 368 [M+H]⁺.

【0281】

実施例12F:メチル2-((2-(ベンジルオキシ)-4-ブロモ-6-フルオロフェニル)(N-(tert-ブトキシカルボニル)スルファモイル)アミノ)アセテート
クロロホルム溶液に、tert-ブタノール(2.71 mL、28.3 mmol)を、内部温度が10℃未満に保たれるようにゆっくりと加えた。30分間攪拌した後、用意しておいた実施例12Eの生成物(6.95 g、18.88 mmol)及びトリエチルアミン(5.26 mL、37.8 mmol)のジクロロメタン溶液(27.8 mL)を、内部温度が10℃超に上昇しないように添加漏斗で滴加した。30分後、反応混合物を室温まで温め、次いで水(70 mL)でクエンチした。層を分離し、水層をジクロロメタン(2×35 mL)で抽出した。合わせた有機層を1M硫酸水素ナトリウム水溶液(40 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。この粗固体を1:1のヘプタン/酢酸エチル(24 mL)から沈殿させ、冷ヘプタン(21 mL)で洗浄し、60℃の真空オーブンで恒量まで乾燥させて、標題化合物(9.8188 g、17.94 mmol、95%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.31 (s, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.34 – 7.26 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); MS (ESI⁻) m/z 545 [M-H]⁻.

【0282】

実施例12G:メチル2-((2-(ベンジルオキシ)-4-ブロモ-6-フルオロフェニル)(スルファモイル)アミノ)アセテート。

実施例12Fの生成物(25.1 g、45.9 mmol)のジクロロメタン溶液(10

0 mL) にトリフルオロ酢酸 (53.0 mL、688 mmol) を加えた。30分後、反応物をクロロホルム (125 mL) で希釈し、真空中で濃縮した。粗残留物を酢酸エチル (150 mL) で希釈し、飽和リン酸水素二ナトリウム水溶液 (200 mL) でクエンチして最終 pH 7 とした。層を分離し、水層を酢酸エチル (125 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (75 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物 (21.76 g、48.7 mmol、106% 収率) を濃い黄色のシロップとして得て、これを 100% 収率とみなして精製せずに次のステップに使用した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.43 – 7.39 (m, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 7.06 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.40 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 447 [M+H]⁺. [0283]

実施例 12H: 5-[2-(ベンジルオキシ)-4-ブロモ-6-フルオロフェニル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例 12G の生成物 (29.769 g、66.6 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (300 mL) に、ナトリウムメトキシドの溶液 (22.8 mL、100 mmol、メタノール中 25 重量%) をシリンジでゆっくりと加えた。30分後、反応物を 1M 塩酸 (150 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×150 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (90 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を 80℃ まで加熱することによって酢酸エチル (180 mL) に溶解させた。温度を維持しながらヘプタン (90 mL) を添加漏斗で滴加した。完全に加えてから、懸濁液を室温までゆっくりと冷却し、得られた固体を濾過によって収集し、50℃ の真空オーブンで恒量まで乾燥させて、標題化合物 (17.564 g、42.3 mmol、64% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.40 – 7.25 (m, 3H), 7.22 – 7.15 (m, 2H), 7.13 (s, 4H), 5.19 (s, 2H), 3.95 (s, 2H); MS (ESI⁻) m/z 414 [M-H]⁻. [0284]

実施例 12I: 5-[6-(ベンジルオキシ)-4-ブロモ-2-フルオロ-3-(プロパー-2-エン-1-イル)フェニル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (0.474 mL、3.13 mmol) を含む 0℃ のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) に、n-ブチルリチウムの溶液 (1.2 mL、3 mmol、ヘキサン中 2.5 M) を 5 分間にわたってゆっくりと加えた。得られた溶液を 30 分間攪拌し、次いで -78℃ の内部温度まで冷却し、実施例 12H の生成物 (0.5 g、1.204 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (2.5 mL) を、内部温度が -65℃ 未満に保たれるようにフラスコの側面に沿ってゆっくりと加え、続いて N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン (0.200 mL、1.325 mmol) を加えた。得られた赤色の溶液を 1 時間 -78℃ で攪拌し、次いで臭化アリル (0.11 mL、1.271 mmol) をシリンジで加えた。得られた溶液を室温まで一晩ゆっくりと自然昇温させ、次いで 1M 塩酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチル (2×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶解させ、トリエチルアミン (0.336 mL、2.408 mmol) を加え、この粗物質を 40 g Gold (登録商標) Teledyne ISCO カラム上にロードし、次いで 0~10% メタノール/ジクロロメタン (0.1% のトリエチルアミンを加えた) のグラジエントを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た (0.3915 g、0.352 mmol、29.2% 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.53 – 7.04 (m, 6H), 5.90 –

5.70 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.01 (dt, J = 10.1, 1.7 Hz, 1H), 4.95 (dt, J = 17.2, 1.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.43 – 3.35 (m, 2H); MS (ESI⁻) m/z 454 [M-H]⁻.

【0285】

実施例12J: 5-[6-(ベンジルオキシ)-4-ブromo-2-フルオロ-3-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例12Iの生成物(0.3910g、0.703mmol、トリエチルアミン塩)のテトラヒドロフラン溶液(7.8mL)に、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンの溶液(3.4mL、1.7mmol、テトラヒドロフラン中0.5M)を5分間にわたってゆっくりと加えた。2時間後、反応混合物を0℃まで冷却し、1M水酸化ナトリウム水溶液(1.7mL、1.7mmol)を、内部温度が6℃未満に保たれるようにゆっくりと加え、続いて、内部温度が15℃未満に保たれるように、過酸化水素水溶液(0.301mL、4.92mmol、水中50重量%)を滴加した。1時間後、1M塩酸、続いて1Mチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えることにより、反応混合物をクエンチした。粗混合物を酢酸エチル(3×)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を1:1のジクロロメタン/アセトニトリルに溶解させ、トリエチルアミン(0.196mL、1.405mmol)を加え、次いで溶液を40g Gold(登録商標)Teledyne ISCOカラム上にロードし、0~10%メタノール/ジクロロメタン(0.1%トリエチルアミンを加えた)のグラジエントを実行することによって精製して、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た(0.2796g、0.487mmol、69.3%収率)。¹H NMR (501 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.39 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 4.54 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.44 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.66 (td, J = 8.0, 2.1 Hz, 2H), 1.66 – 1.56 (m, 2H); MS (ESI⁻) m/z 471 [M-H]⁻.

【0286】

実施例12K: 5-[7-(ベンジルオキシ)-5-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-6-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

20mLの圧力解放バイアルにおいて、炭酸セシウム(0.381g、1.170mmol)、2-ジ(tert-ブチル)ホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-3-メトキシ-6-メチルピフェニル(Rock Phos, 9mg、0.019mmol)、及び[(2-ジ(tert-ブチル)ホスフィノ-3-メトキシ-6-メチル-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-(2-アミノビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート(Rock Phos Pd G3プレ触媒、16mg、0.019mmol)の混合物に、実施例12Jの生成物(0.224g、0.390mmol、トリエチルアミン塩)のN,N-ジメチルアセトアミド懸濁液(6.5mL)を加えた。得られた懸濁液を5サイクルの真空及び窒素バックフィルによって脱気し、次いで100℃まで加熱した。4時間後、反応混合物を室温まで冷却し、1M塩酸でクエンチした。粗混合物を酢酸エチル(3×)で抽出した。次いで、合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(3×)及びブラインで洗浄した。合わせた水層を酢酸エチルで逆抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製の標題化合物をオレンジ色の油状物として得て、これを精製せずに次のステップに使用した。MS (APCI⁻) m/z 391 [M-H]⁻.

【0287】

実施例12L: 5-(5-フルオロ-7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1-

ベンゾピラン-6-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン
 実施例12Kの生成物(0.191g、0.487mmol)及びペンタメチルベンゼン(0.144g、0.973mmol)を含む-78℃のジクロロメタン懸濁液(3.8mL)に、三塩化ホウ素溶液(1.46mL、1.46mmol、ジクロロメタン中1M)を、内部温度が-70℃超に上昇しないようにフラスコの側面に沿ってゆっくりと加えた。完全に加えてから、冷却浴を外し、反応混合物を0℃まで自然昇温させ、次いで-78℃まで再冷却し、酢酸エチル(2mL)、続いてエタノール(2mL)でクエンチし、室温まで温めた。粗反応混合物を真空中で濃縮して残留物を得て、これをヘプタン(3×5mL)及び1:1のヘプタン/酢酸エチル(2×5mL)で粉碎した。この固体を、アセトニトリル(A)及び10mM酢酸アンモニウム水溶液(B)のグラジエント、流速50mL/分(0~1.0分間5%A、1.0~8.5分間線形グラジエント5~100%A、8.5~11.5分間100%A、11.5~12.0分間線形グラジエント95~5%A)を使用したPhenomenex(登録商標)Luna(登録商標)C8(2)5μm 100Å AXIA(商標)カラム(30mm×75mm)での逆相分取HPLCによってさらに精製して、標題化合物をアンモニウム塩として得た(13.0mg、0.041mmol、8.4%収率)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.08(d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.07(dd, J = 5.9, 4.2 Hz, 2H), 3.89(s, 2H), 2.55(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.86(qd, J = 6.4, 4.1 Hz, 2H); MS(ESI⁻) m/z 301 [M-H]⁻.

【0288】

実施例13: 5-(5-フルオロ-7-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-6-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン(化合物112)

実施例13A: 5-[6-(ベンジルオキシ)-4-ブロモ-2-フルオロ-3-(3-メチルブター-2-エン-1-イル)フェニル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン(0.949mL、6.26mmol)を含む0℃のテトラヒドロフラン溶液(10mL)に、n-ブチルリチウムの溶液(1.2mL、3mmol、ヘキサン中2.5M)を5分間にわたってゆっくりと加えた。得られた溶液を30分間攪拌し、次いで-78℃の内部温度まで冷却し、実施例12Hの生成物(1.0g、2.4mmol)のテトラヒドロフラン溶液(5mL)を、内部温度が-65℃未満に保たれるようにフラスコの側面に沿ってゆっくりと加え、続いてN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン(0.400mL、2.65mmol)を加えた。得られた溶液を1時間-78℃で攪拌し、次いで1-ブロモ-3-メチルブター-2-エン(0.623mL、4.82mmol、90%純度)をシリンジで加えた。得られた溶液を室温まで一晩ゆっくりと自然昇温させ、次いで1M塩酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチル(2×)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶解させ、トリエチルアミン(0.336mL、2.408mmol)を加え、この物質を80g Gold(登録商標)Teledyne ISCOカラム上にロードし、次いで0~10%メタノール/ジクロロメタン(0.1%のトリエチルアミンを加えた)のグラジエントを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た(0.5033g、0.861mmol、35.8%収率)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.65-7.08(m, 6H), 5.74(s, 1H), 5.19(s, 2H), 3.96(s, 2H), 3.40-3.33(m, 2H), 1.73(s, 3H), 1.65(s, 3H); MS(ESI⁻) m/z 483 [M-H]⁻.

【0289】

実施例13B: 5-[6-(ベンジルオキシ)-2-フルオロ-4-ヒドロキシ-3-

(3-メチルブター-2-エン-1-イル)フェニル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

20 mLの圧力解放バイアルにおいて、炭酸セシウム(0.785 g、2.41 mmol)、2-ジ(tert-ブチル)ホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-3-メトキシ-6-メチルピフェニル(Rock Phos、19 mg、0.040 mmol)、及び[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3-メトキシ-6-メチル-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2-アミノビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート(Rock Phos Pd G3プレ触媒、34 mg、0.040 mmol)を、実施例13Aの生成物(0.4693 g、0.803 mmol、トリエチルアミン塩)のN,N-ジメチルアセトアミド懸濁液(9.4 mL)、続いて水(0.145 mL、8.03 mmol)に加えた。バイアルを真空下におき、次いで窒素をバックフィルすることを5サイクル行うことで、得られた懸濁液を脱気した。次いで、反応混合物を90℃まで加熱した。7時間後、反応混合物を室温まで冷却し、1 M塩酸でクエンチした。粗混合物を酢酸エチル(3×)で抽出し、次いで合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(3×)及びブラインで洗浄した。合わせた水層を酢酸エチルで逆抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶解させ、トリエチルアミン(0.336 mL、2.408 mmol)を加え、この粗物質を24 g Gold(登録商標)Teledyne ISCOカラム上にロードし、次いで0~10%メタノール/ジクロロメタン(0.1%のトリエチルアミンを加えた)のグラジエントを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た(0.5033 g、0.861 mmol、35.8%収率)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.55 - 7.43 (m, 3H), 7.34 (ddt, J = 10.1, 7.5, 2.7 Hz, 3H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 6.34 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.36 - 3.30 (m, 2H), 1.68 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.62 (d, J = 1.5 Hz, 3H); MS (ESI⁻) m/z 419 [M-H]⁻.

[0290]

実施例13C: 5-[3-(3-クロロ-3-メチルブチル)-2-フルオロ-4, 6-ジヒドロキシフェニル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例13Bの生成物(0.2428 g、0.465 mmol)及びペンタメチルベンゼン(0.138 g、0.931 mmol)を含む-78℃のジクロロメタン懸濁液(5 mL)に、三塩化ホウ素溶液(2.79 mL、2.79 mmol、ジクロロメタン中1 M)を、内部温度が-70℃超に上昇しないようにフラスコの側面に沿ってゆっくりと加えた。完全に加えてから、冷却浴を外し、反応混合物を0℃まで自然昇温させた。次いで、混合物を-78℃まで再冷却し、酢酸エチル(1 mL)、続いてエタノール(1 mL)でクエンチし、室温まで温めた。粗反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をヘプタン(3×5 mL)で粉砕して標題化合物を得て、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (APCI⁻) m/z 365 [M-H]⁻.

[0291]

実施例13D: 5-(5-フルオロ-7-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-6-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例13Cの生成物(0.171 g、0.465 mmol)のアセトニトリル溶液(5 mL)に、トリフルオロメタンスルホン酸銀(0.239 g、0.931 mmol)を加え、得られた懸濁液を80℃の内部温度まで加熱した。15時間後、混合物を室温まで冷却し、メタノールで希釈し、珪藻土で濾過した。この固体を1:1のメタノール/アセトニトリルでよく洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。この残留物を、逆相分取HPLC[Waters XBridge(商標)C18 5 μm OBDカラム、50×100 mm、流速100 mL/分、5~40%アセトニトリル/バッファー(水酸化アンモニウムで

pH 10に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液)のグラジエント、210 nmで観察]によって精製して、標題化合物をアンモニウム塩として得た(0.009 g、0.026 mmol、5.57%収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.55 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.71 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.25 (s, 6H); MS (ESI⁻) m/z 329 [M-H]⁻.

【0292】

実施例14: 5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル)-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物113)

実施例14A: 2-フルオロ-4-メトキシ-1-((2-メチルブタ-3-イン-2-イル)オキシ)ベンゼン

3-クロロ-3-メチル-1-ブチン(1.9 mL、16 mmol)及び2-フルオロ-4-メトキシフェノール(3.9 mL、35 mmol)を含む環境温度のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(35 mL)に、ヨウ化カリウム(9.93 g、59.8 mmol)、炭酸カリウム(9.72 g、70.4 mmol)、及びヨウ化銅(I)(0.134 g、0.704 mmol)を加えた。5℃から10℃(内部)への発熱が認められた。反応混合物を65℃まで加熱した。2.5時間後、さらに1当量の3-クロロ-3-メチル-1-ブチンを加え、攪拌を65℃で続けた。4時間後、反応混合物を環境温度まで冷却し、水及び酢酸エチルを加えた後、さらに20分間攪拌した。層を分離し、有機相を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。この残留物を、30%tert-ブチルメチルエーテル:ヘプタン(1500 mL)で溶出するガラス漏斗(直径140 mm)内のSiO₂のプラグ(50 mm)に通した。濾液を濃縮し、残留物をクロマトグラフィー(330 g SiO₂; 0%~20%tert-ブチルメチルエーテル:ヘプタンで溶出)によってさらに精製して、5.91 g(81%)の標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.31 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 12.1, 3.0 Hz, 1H), 6.59 (ddd, J = 8.9, 3.0, 1.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.50 (s, 1H), 1.62 (s, 6H).

【0293】

実施例14B: 8-フルオロ-6-メトキシ-2,2-ジメチル-2H-クロメン

実施例14A(15.2 g、73.0 mmol)を含む環境温度の1,2-ジクロロエタン溶液(100 mL)に、トリフェニルホスフィン金(I)ビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミデート(0.540 g、0.730 mmol)を加えた。3時間後、この混合物をさらに170 mgの金触媒で処理し、一晚攪拌した。暗色の混合物を濃縮し、残留物を750 g SiO₂カラムの上部に置き、0%~60%CH₂Cl₂:ヘプタンで溶出して、濃縮後に油状物を得た。残留物を200 mLのCH₂Cl₂に取り、MgSO₄(5 g)及び脱色炭(22 g)で処理し、90分間攪拌した。この混合物を珪藻土のプラグで濾過し、濾液を濃縮して10.83 g(71%)の標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.53 (dd, J = 12.2, 2.8 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 2.9, 1.5 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 9.8, 1.7 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

【0294】

実施例14C: 8-フルオロ-6-メトキシ-2,2-ジメチルクロマン

実施例14B(6.60 g、28.5 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(70 mL)を、250 mLの耐圧ボトル内の5%Pd/C(7.19 g、31.5 mmol)に環境温度で加えた。次いで、この混合物を水素(50 psi)下で1.2時間振盪した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して純度90%の標題化合物(6.1 g)を得た。¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.54 (ddd, J = 12.7, 2.

9, 1.4 Hz, 1H), 6.39 (dt, J = 2.9, 1.6 Hz, 1H), 3.84 – 3.63 (m, 3H), 2.76 (app t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.81 (app t, J = 6.8, 2H), 1.44 – 1.29 (m, 6H).
【0295】

実施例14D: 8-フルオロ-6-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)-2,2-ジメチルクロマン

実施例14C (2.00 g、9.51 mmol) を含む -10℃のCH₂Cl₂溶液 (40 mL) に、1 M BBr₃ を含むCH₂Cl₂ (47.6 mL、47.6 mmol) を加えた。4時間後、内部温度を10℃未満に保ちながらフラスコ内部に加えたメタノールで混合物を注意深くクエンチした。発熱が終わったら過剰量のメタノール (150 mL) を加え、氷浴を外し、混合物を環境温度まで自然昇温させた。この混合物を60℃の水浴中で濃縮し、得られた残留物をメタノール (2×) から再度濃縮した。フェノールの8-フルオロ-2,2-ジメチルクロマン-6-オールをさらに精製することなく使用した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 6.36 (ddd, J = 12.2, 2.1, 1.4 Hz, 1H), 6.31 (ddt, J = 2.7, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 2.72 (app t, J = 6.7, 0.9 Hz, 2H), 1.79 (app t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.30 (s, 6H).
【0296】

8-フルオロ-2,2-ジメチルクロマン-6-オール (1.8 g、9.2 mmol) を含む環境温度のテトラヒドロフラン溶液 (40 mL) に、1 M カリウム2-メチルプロパン-2-オレートを含むテトラヒドロフラン (13.7 mL、13.7 mmol) を加えた。15分後、1-(クロロメトキシ)-2-メトキシエタン (1.6 mL、14 mmol) を加え、攪拌を15分間続けた。この混合物を塩化アンモニウム (飽和水溶液) でクエンチし、水 (100 mL) 及び酢酸エチル (100 mL) と共に分液漏斗に移し、振盪した。有機相を1 M HCl (100 mL)、飽和NaHCO₃ (100 mL)、水 (100 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。ベースライン不純物を除去するために残留物をクロマトグラフィーによって精製して (220 g SiO₂、50%~100% tert-ブチルメチルエーテル:ヘプタンで溶出)、85%収率の標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.68 (ddt, J = 12.4, 2.9, 0.7 Hz, 1H), 6.57 (ddt, J = 2.6, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.87 – 3.76 (m, 2H), 3.63 – 3.51 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.80 – 2.71 (m, 2H), 1.80 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H).
【0297】

実施例14E: 8-フルオロ-7-ヨード-6-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)-2,2-ジメチルクロマン

実施例14D (2.28 g、8.02 mmol) 及びテトラメチルエチレンジアミン (2.4 mL、16 mmol) を含む -66℃のテトラヒドロフラン溶液 (50 mL) に、1.4 M s-BuLi を含むシクロヘキサン (8.0 mL、11 mmol) を、内部温度を -60℃未満に保つような速度で加えた。攪拌を3時間続けた。この混合物に、I₂ を含むテトラヒドロフラン (6.7 mL、16.84 mmol) を加えた。15分後、反応物を環境温度まで自然昇温させた。この反応物を飽和NH₄Clでクエンチし、水及び酢酸エチルと共に分液漏斗に移し、飽和亜硫酸水素ナトリウムと共に振盪した。有機相を1 M HCl、飽和NaHCO₃、水及びブラインで洗浄し、次いで乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して標題化合物 (94%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.77 (dd, J = 2.0, 1.1 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.81 – 3.72 (m, 2H), 3.53 – 3.43 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.79 – 2.64 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.29 (s, 6H).

【0298】

実施例14F: tert-ブチル ({ 8-フルオロ-6- [(2-メトキシエトキシ) メトキシ] -2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル } アミノ) アセテート

実施例14E (3.00g、7.31mmol) 及び tert-ブチル 2-アミノアセテート (1.2mL、8.8mmol) を含む環境温度のジオキサン溶液 (50mL) に、炭酸セシウム (4.77g、14.6mmol)、[(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) -2- (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート (BrettPhos Pd G3、0.663g、0.731mmol) 及び 2- (ジシクロヘキシルホスフィノ) 3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル (BrettPhos、0.393g、0.731mmol) を加えた。この混合物を脱気し (3×真空/N₂パージ)、次いで98℃まで加熱した。90分後、10%未満が変換した。追加の BrettPhos (0.1当量) 及び BrettPhos Pd G3 (0.1当量) を加え、加熱を続けた。2時間後、反応が完了した。反応混合物を濃縮し、残留物を水と酢酸エチル (エマルジョン) とに分配した。有機相を追加の水 (エマルジョン) 及びブラインで洗浄し、次いで濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (220g SiO₂、0%~50% 酢酸エチル:ヘプタンで溶出) によって精製して、2.56g (67%) の標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.60 (dt, J = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.41 (td, J = 6.2, 2.6 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 6.0, 2.1 Hz, 2H), 3.90 - 3.79 (m, 2H), 3.63 - 3.52 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.66 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.34 (s, 6H).

【0299】

実施例14G: tert-ブチル ([(tert-ブトキシカルボニル) スルファモイル] { 8-フルオロ-6- [(2-メトキシエトキシ) メトキシ] -2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル } アミノ) アセテート

イソシアン酸クロロスルホニル (sulfur isocyanatidic chloride) (0.80mL、9.3mmol) を含む -5℃のCH₂Cl₂溶液 (20mL) に、2-メチルプロパン-2-オール (0.89mL、9.3mmol) を加えた。30分後、実施例14F (2.56g、6.19mmol) 及びトリエチルアミン (1.7mL、12mmol) のCH₂Cl₂溶液 (20mL) を加え、この混合物を1時間攪拌した。反応混合物をCH₂Cl₂と共に分液漏斗に移し、ブラインで洗浄した。有機相を濃縮し、残留物を tert-ブチルメチルエーテルに取り、水 (エマルジョン) 及びブラインで洗浄し、次いで乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、純度90%で3.32g (81%) の標題化合物を得た。¹H NMR (501 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.82 - 6.77 (m, 1H), 5.22 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 2H), 3.47 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.74 (app t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.77 (app t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.43 (d, J = 10.7 Hz, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.30 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

【0300】

実施例14H: 5- (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル) -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例14G (1.78g、3.00mmol) を含む環境温度の2-メチルテトラヒドロフラン溶液 (30mL) に、6% Mg (OCH₃)₂ を含む CH₃OH (15.9mL

、9.01 mmol)を加え、混合物を65℃まで加熱した。36時間後、反応混合物を環境温度まで冷却し、珪藻土で濾過した(2-メチルテトラヒドロフランで溶出)。濾液を濃縮し、Whatmanポリテトラフルオロエチレン(PTFE)膜フィルター(0.45ミクロン×25mm;2-メチルテトラヒドロフランで溶出)で再度濾過し、濃縮して、5-{8-フルオロ-6-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオンを得て、これを次の反応で直接使用した。MS (ESI⁻) m/z 325 [M-H]⁻。

【0301】

環境温度で5-{8-フルオロ-6-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(0.040g、0.096mmol)の未希釈試料に、4M HClジオキサン溶液(0.5mL、2mmol)を加えた。1時間後、反応混合物をエーテルで粉碎し、超音波処理し、濾過して3.3mg(10%)の標題化合物を得た。¹H NMR (501 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.74 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.63 (app t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.73 (app t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.26 (s, 6H)。

【0302】

実施例15:5-(1,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-7-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物114)

実施例15A:5-[3-(ベンジルオキシ)-7-ブロモ-1,4-ジフルオロナフタレン-2-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

実施例1Fの生成物(300mg、0.603mmol)を含むN,N-ジメチルホルムアミドの混合物(6.73mL)に、Selectfluor(登録商標)(256mg、0.724mmol)を加え、この溶液を65℃まで加熱した。90分後、混合物を室温まで冷却し、過剰量の酸化剤をチオ硫酸ナトリウム五水和物(404mg、1.63mmol)の水溶液(3.3mL)でクエンチした。15分間攪拌した後、水(10mL)を加え、混合物を酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。合わせた有機画分を飽和塩化アンモニウム水溶液(2×10mL)及びブライン(1×10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、メチル{[3-(ベンジルオキシ)-7-ブロモ-1,4-ジフルオロナフタレン-2-イル]}(スルファモイル)アミノ}アセテートを粘性でオレンジ色の油状物として得て、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (APCI⁺) m/z 516 [M+H]⁺。

【0303】

前の反応からのメチル{[3-(ベンジルオキシ)-7-ブロモ-1,4-ジフルオロナフタレン-2-イル]}(スルファモイル)アミノ}アセテートを含む室温のテトラヒドロフラン溶液(2.69mL)に、ナトリウムメトキシドの溶液(207μL、0.905mmol)(メタノール中25重量%)をシリンジで加え、得られた溶液を室温で攪拌した。5分後、反応物を1M塩酸(3mL)でクエンチし、酢酸エチル(3mL)で希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチル(3×1mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×1mL)、飽和塩化アンモニウム水溶液(2×1mL)及びブライン(1×1mL)で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(24g SiO₂, CH₂Cl₂から10%メタノール/CH₂Cl₂)によって精製して、微量の分離できない不純物と共に標題化合物を得た。この生成物をさらに精製することなく次のステップに進めた。MS (APCI⁺) m/z 484 [M+H]⁺。

【0304】

実施例15B:5-[3-(ベンジルオキシ)-1,4-ジフルオロ-7-メトキシナ

フタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例15Aの生成物(301mg、0.623mmol)、[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3-メトキシ-6-メチル-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2-アミノビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート(RockPhosPdG3プレ触媒、16.1mg、0.019mmol)、及び炭酸セシウム(609mg、1.87mmol)の混合物を真空下におき、5分間攪拌し、次いでフラスコに窒素を充填し、用意しておいたN,N-ジメチルホルムアミド(3.11mL)と無水メタノール(126μL、3.11mmol)の混合物を加えた。得られた懸濁液を5回の真空/窒素バックフィルによって脱気し、次いで80℃の内部温度まで加熱した。15分後、反応混合物を室温まで冷却し、1M塩酸(5mL)をゆっくりと加えることによりクエンチし、酢酸エチル(5mL)で希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチル(2×5mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(4×5mL)で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(12g SiO₂、CH₂Cl₂から10%メタノール/CH₂Cl₂)によって精製して、微量の分離できない不純物と共に標題化合物を得た。この生成物をさらに精製することなく次のステップに進めた。MS (APCI⁺) m/z 435 [M+H]⁺.

【0305】

実施例15C: 5-(1, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-7-メトキシナフタレン-2-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例15Bの生成物(38.7mg、0.089mmol)とペンタメチルベンゼン(39.6mg、0.267mmol)の混合物を含むジクロロメタン(445μL)を、乾燥窒素の雰囲気下で-76℃の内部温度まで冷却した。その後、三塩化ホウ素(178μL、0.178mmol)を含むCH₂Cl₂の1M溶液を、内部温度が-72℃超に上昇しないように15分間にわたって滴加した。15分後、CH₂Cl₂/メタノール(10:1、230μL)を窒素下でカニユーレで移すことにより反応を-75℃でクエンチした。次いでこの混合物を窒素下で室温までゆっくりと温めた。揮発物を真空中で除去して褐色の固体を得て、これをHPLC(Phenomenex(登録商標)Luna(登録商標)10μM C18(2)100Å、AXIA(商標)(00G-4253-U0-AX)カラム、250×30mm、流速50mL/分、5~95%アセトニトリル/バッファー(0.025M酢酸アンモニウム水溶液)のグラジエントによって精製して、標題化合物(10.3mg、0.030mmol、34%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.84(dd, J=9.3, 1.4 Hz, 1H), 7.30(t, J=1.5 Hz, 1H), 7.23(dd, J=9.3, 2.5 Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 3.91(s, 3H); MS(ESI⁻) m/z 343 [M-H]⁻.

【0306】

実施例15D: 5-(1, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-7-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

10% Pd-C(23.18mg、0.218mmol)を含むエタノール(10mL)の混合物に、実施例15C(50mg、0.109mmol)を25℃で加え、次いでこの混合物を24時間、60℃、H₂下(140psi)で攪拌した。混合物を濾過し、濾液を25℃のN₂流下で濃縮して粗生成物を得た。この反応を同じスケールで繰り返した。両反応からの粗生成物を合わせ、25mL/分の流速で5~100%アセトニトリル/0.075%トリフルオロ酢酸水溶液で溶出するWelch Ultimate(登録商標)AQ-C18カラム150×30mm×5μmでの分取HPLCによって精製して、標題化合物(2mg、2%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 4.32(s, 2H), 3.62(m, 1H), 3.30(s, 3H), 2.88-2.69(m, 2H), 2.60(m, 2H), 1.99-

10

20

30

40

50

1. 70 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 366.0 [M+18]⁺.

【0307】

実施例16: 5-(7-{[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]アミノ}-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物115)

実施例16A: 5-[7-{[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]アミノ}-3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

5-[3-(ベンジルオキシ)-7-ブロモ-1-フルオロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (実施例1G、93mg、0.2mmol)、[(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート(BrettPhos Pd G3、10.88mg、0.012mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル(BrettPhos、6.44mg、0.012mmol)、炭酸セシウム(195mg、0.600mmol)及び2-(アゼチジン-1-イル)エタンアミン(40.1mg、0.400mmol)の混合物を含む2-メチルブタン-2-オール(2mL)に、窒素を5回スパージ及び充填した。次いでこの混合物を105℃で3時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、CH₂Cl₂/CH₃OH(10:1、50mL)を混合物に加え、続いて4M HClジオキサン溶液(0.2mL)を加えた。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、この残留物を、CH₂Cl₂/CH₃OH(0~65%)で溶出するシリカゲル(12g)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物(85mg、0.175mmol、88%収率)を固体として得た。MS (ESI⁻) m/z 424 [M-H]⁻.

【0308】

実施例16B: 5-(7-{[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]アミノ}-1-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例16A(85mg、0.175mmol)と1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン(59.8mg、0.403mmol)の混合物を含む-78℃のCH₂Cl₂(5mL)に、トリクロロボラン(1754μL、1.754mmol)を加えた。この混合物を-78℃で5分間攪拌し、次いで0℃まで30分間温めた。この混合物をエタノール(4mL)でクエンチし、次いで濃縮した。残留物をCH₂Cl₂(4×4mL)で洗浄し、乾燥させて、標題化合物(73mg、0.169mmol、97%収率)をHCl塩として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.38 (br s, 1H), 10.12 (br s, 1H), 7.55 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.75 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.11 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.37 (m, 4H), 2.40 (m, 1H), 2.25 (m, 1H). MS (ESI⁻) m/z 393 [M-H]⁻.

【0309】

実施例16C: 5-(7-{[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]アミノ}-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例16B(72mg、0.167mmol)を含む酢酸(4mL)に、10% Pd/C(216mg、2.16mmol)を加えた。この混合物を5日間室温で、水素(110psi)下で攪拌した。次いでメタノール(20mL)を加え、混合物を濾過した。濾液を濃縮し、残留物を分取HPLC[YMC TriArt(商標)C18 Hybrid 20μmカラム、25×150mm、流速80mL/分、5~60%アセトニトリル

／バッファー（水酸化アンモニウムでpH10に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液）のグラジエント]によって精製して、標題化合物（4mg、0.01mmol、6%収率）を得た。¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 6.43（s, 1H）, 3.92（s, 2H）, 3.41（t, J = 8 Hz, 2H）, 3.17（1H）, 2.97（m, 1H）, 2.91（m, 1H）, 2.71（m, 6H）, 2.32（m, 1H）, 2.08（m, 2H）, 1.97（m, 2H）, 1.52（m, 1H）; MS（ESI⁺）m/z 39 [M+H]⁺.

【0310】

実施例17：5- {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(3, 3, 3-トリフルオロプロピル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン（化合物116）

10

実施例17A：5- {3- (ベンジルオキシ) -1-フルオロ-7- [(3, 3, 3-トリフルオロプロピル) アミノ] ナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

5- [3- (ベンジルオキシ) -7-ブロモ-1-フルオロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン（実施例1G、170mg、0.365mmol）、[(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) -2- (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート (Brett Phos Pd G3、23.18mg、0.026mmol)、2- (ジシクロヘキシルホスフィノ) 3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル (Brett Phos、23.53mg、0.044mmol)、炭酸セシウム (357mg、1.096mmol) 及び3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-アミン (66.1mg、0.585mmol) の混合物を含む2-メチルブタン-2-オール (6mL) に、N₂を5回スパージ及び充填し、次いでこの混合物を105℃で2時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、CH₂Cl₂/CH₃OH (10:1、50mL) を混合物に加え、続いて4M HClジオキサン溶液 (0.2mL) を加えた。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、この残留物を、CH₂Cl₂/CH₃OH (0~65%) で溶出するシリカゲル (12g) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (159mg、0.32mmol、87%収率) を得た。MS (ESI⁻) m/z 496 [M-H]⁻.

20

30

【0311】

実施例17B：5- {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(3, 3, 3-トリフルオロプロピル) アミノ] ナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例17A (158mg、0.318mmol) と1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン (108mg、0.731mmol) の混合物を含む-78℃のCH₂Cl₂ (5mL) に、トリクロロボラン (3176μL、3.18mmol) を加えた。この混合物を-78℃で5分間攪拌し、次いで0℃まで20分間温めた。この混合物をエタノール (4mL) でクエンチし、濃縮した。残留物をヘプタン (4×4mL) で洗浄し、得られた固体をCH₃OH (5mL) に溶解させ、分取HPLC [YMC TriArt (商標) C18 Hybrid 20μmカラム、25×150mm、流速80mL/分、CH₃OH/水 (0.01%トリフルオロ酢酸) の5~70%グラジエント] によって精製して、標題化合物 (100mg、0.318mmol、77%収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.81 (br s, 1H), 7.53 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.68 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.37 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.59 (m, 2H); MS (ESI⁻) m/z 496 [M-H]⁻.

40

【0312】

50

実施例 17C: 5- {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(3, 3, 3-トリフルオロプロピル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例 17B (80 mg、0.196 mmol) を含む酢酸 (3 mL) に、5% Pd/C (含水、160 mg、0.7 mmol) を加えた。この混合物を室温で2日間、水素 (110 psi) 下で攪拌した。次いで CH₃OH (20 mL) を加え、混合物を濾過した。濾液を濃縮し、残留物を分取 HPLC [YMC TriArt (商標) C18 Hybrid 20 μm カラム、25×150 mm、流速 80 mL/分、5~90% アセトニトリル/バッファー (水酸化アンモニウムで pH 10 に調整した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエント] によって精製して、標題化合物 (8.5 mg、0.021 mmol、10.5% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.15 (br s, 1H), 7.10 (br s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.52 (m, 2H); MS (ESI⁻) m/z 410 [M-H]⁻.

[0313]

実施例 18: 5- {(7S)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(3-メチルブチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 117)

実施例 18A: 5- {1-フルオロ-3- [(2-メトキシエトキシ) メトキシ] -7- [(3-メチルブチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例 22I の生成物 (0.9659 g、1.92 mmol) 及びイソアミルアミン (0.251 g、2.88 mmol) を含む室温のアセトニトリル溶液 (19.2 mL) に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.145 g、2.3 mmol) を加えた。18 時間後、反応混合物をアセトニトリル (10 mL) で希釈し、水酸化アンモニウム (0.436 mL、23 mmol) でクエンチし、次いで水 (2 mL) を加えた。その後、Celite (登録商標) (5 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。この残留物を、Teladyne ISCO 100 g C18 カラム上にドライローディングし、5~50% メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることにより pH 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントを実行することによる逆相クロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (0.4694 g、0.991 mmol、51.7% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.42 (s, 2H), 6.77 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.93 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.48 - 3.42 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.13 (dd, J = 16.5, 5.6 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 9.6, 6.2 Hz, 2H), 2.92 - 2.72 (m, 2H), 2.62 - 2.51 (m, 1H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 1.79 - 1.60 (m, 2H), 1.50 (dt, J = 10.6, 7.0 Hz, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); MS (APCI⁺) 474 [M+H]⁺.

[0314]

実施例 18B: 5- {(7S)-1-フルオロ-3- [(2-メトキシエトキシ) メトキシ] -7- [(3-メチルブチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例 18A の生成物 (205.7 mg、0.434 mmol) を分取キラル SFC によって分離した。分取 SFC は、SuperChrom (商標) ソフトウェアの制御下で動作する THAR/Waters SFC 80 システムにおいて行った。分取 SFC システムは、8 ウェイ分取カラムスイッチャー、CO₂ ポンプ、モディファイアポンプ、自動背圧制御器 (ABPR)、UV 検出器、及び 6 ポジションフラクションコレクターを備え

ていた。移動相は、流速70g/分でメタノール(0.1%トリエチルアミン)のモディファイアを含む、350psiに加圧された絶乾状態非保証CO₂のデュワーによって供給される超臨界CO₂から構成されていた。カラムは環境温度におき、背圧制御器は100barを維持するように設定した。試料は5mg/mLの濃度でメタノール:ジメチルスルホキシド(70:30)に溶解させた。試料は2mL(10mg)の注入でモディファイア流へとロードした。移動相は45%共溶媒:CO₂で定組成に保った。画分の収集は、時間に基づいて始動した。この機器は、内径21mm×長さ250mmの寸法で、5μm粒子のCHIRALPAK(登録商標)ICカラムを装着したものであった。溶出の早いエナンチオマーピークから標題化合物を得た(69.9mg、0.148mmol、68%回収)。¹H NMR及びMSデータは、実施例18Aのものと同一であった。

10

【0315】

実施例18C:5-{(7S)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-[(3-メチルブチル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物117):

実施例18Bの生成物(20mg、0.042mmol)のアセトニトリル懸濁液(0.8mL)に、塩化水素の溶液(0.053mL、0.211mmol、ジオキサン中4M)を加えた。2時間後、固体を濾過によって収集し、アセトニトリル(0.5mL)で濯ぎ、50℃の真空オーブンで乾燥させて標題化合物(9.5mg、58.4%収率)を得た。¹H NMR及びMSデータは、実施例3のものと同一であった。

【0316】

20

実施例19:5-{(7R)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-[(3-メチルブチル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物118)

実施例19A:5-{(7R)-1-フルオロ-3-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]-7-[(3-メチルブチル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

実施例18Aの生成物(205.7mg、0.434mmol)を分取キラルSFCによって分離した。分取SFCは、SuperChrom(商標)ソフトウェアの制御下で動作するTHAR/Waters SFC 80システムにおいて行った。分取SFCシステムは、8ウェイ分取カラムスイッチャー、CO₂ポンプ、モディファイアポンプ、自動背圧制御器(ABPR)、UV検出器、及び6ポジションフラクションコレクターを備えていた。移動相は、流速70g/分でメタノール(0.1%トリエチルアミン)のモディファイアを含む、350psiに加圧された絶乾状態非保証CO₂のデュワーによって供給される超臨界CO₂から構成されていた。カラムは環境温度におき、背圧制御器は100barを維持するように設定した。試料は5mg/mLの濃度でメタノール:ジメチルスルホキシド(70:30)に溶解させた。試料は2mL(10mg)の注入でモディファイア流へとロードした。移動相は45%共溶媒:CO₂で定組成に保った。画分の収集は、時間に基づいて始動した。この機器は、内径21mm×長さ250mmの寸法で、5μm粒子のCHIRALPAK(登録商標)ICカラムを装着したものであった。溶出の遅いエナンチオマーピークから標題化合物を得た(60.3mg、0.127mmol、58.6%回収)。¹H NMR及びMSデータは、実施例18Aのものと同一であった。メタノール溶液をゆっくりと蒸発させることにより、X線結晶構造解析に好適な結晶を成長させた。X線結晶学的分析は、絶対立体配置が(R)であることを示した。

30

40

【0317】

実施例19B:5-{(7R)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-[(3-メチルブチル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物117):

実施例19Aの生成物(60mg、0.127mmol)のアセトニトリル懸濁液(1.2mL)に、塩化水素の溶液(0.158mL、0.634mmol、ジオキサン中4M)を加えた。2時間後、反応物をアセトニトリル(1mL)で希釈し、水酸化アンモニ

50

ウム (0.014 mL、0.760 mmol) でクエンチし、次いで水 (0.5 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (1 g) を加え、得られた懸濁液を濃縮した。粗残留物を 100 g C18 カラム上にドライローディングし、逆相液体クロマトグラフィー [流速 60 mL/分、10~50% (10 カラム体積)、次いで 50~100% (6 カラム体積)、次いで 100% (1 カラム体積) でフラッシュするメタノール/バッファー (ドライアイスで pH 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエント、206 nM で観察] によって精製して、標題化合物 (33.3 mg、0.086 mmol、68.2% 収率) を得た。¹H NMR 及び MS データは、実施例 3 の生成物と同一であった。

【0318】

実施例 20: 5- {7- [(3, 3-ジフルオロシクロブチル) メトキシ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 119)

実施例 20A: 5- {3- (ベンジルオキシ) -7- [(3, 3-ジフルオロシクロブチル) メトキシ] -1-フルオロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例 1H (511 mg、1.270 mmol)、3- (プロモメチル) -1, 1-ジフルオロシクロブタン (470 mg、2.54 mmol)、及び炭酸セシウム (1241 mg、3.81 mmol) を、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (5 mL) 中で合わせた。反応物を 50°C で一晩加熱した。この物質を 1M HCl (水溶液) で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機画分を飽和 NH₄Cl (2×) 及びブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~10% メタノール/ジクロロメタン) を使用して残留物を精製し、標題化合物 (409 mg、64% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.79 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.19 (m, 6H), 5.20 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.14 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.81 - 2.49 (m, 5H)。

【0319】

実施例 20B: 5- {7- [(3, 3-ジフルオロシクロブチル) メトキシ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

20 mL の RS10 Hastelloy C 反応器において、実施例 20A (406 mg、0.802 mmol) を含むテトラヒドロフラン (THF) (4.0 mL) を、5% Pd/C (含水 JM#9) (108 mg、0.451 mmol) に加えた。反応器をアルゴンでパージした。この混合物を 1200 RPM、65 psi の水素下、25°C で攪拌した。16.3 時間後、反応器を通気した。水素取り込みは 9~10 時間で終わっていた。この混合物を、テトラヒドロフラン (THF) (4.0 mL) 溶液として珪藻土を詰めたポリエチレンフリットを備える濾過用漏斗で濾過した。触媒をメタノール (2×) 及び THF で連続的に洗浄した。合わせた濾液及び洗浄液を回転蒸発によって濃縮した。残留物を室内真空 (house vacuum) 下に 10 分間おいて泡状物を得た。この物質をジクロロメタン/ヘプタンで粉碎して固体を得て、これを濾過によって収集し、減圧下で乾燥させた (267 mg、80% 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.68 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.11 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.80 - 2.48 (m, 5H); MS (ESI⁻) m/z 414.9 [M-H]⁻。

【0320】

実施例 20C: 5- {7- [(3, 3-ジフルオロシクロブチル) メトキシ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ

⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

20 mLのRS10 Hastelloy C反応器において、実施例20B (100 mg、0.240 mmol)を含む酢酸 (AcOH) (2.0 mL)を、10% Pd/C (無水) (26.9 mg、0.025 mmol)に加えた。反応器を窒素でパージし、この混合物を130 psiの水素下、25℃で42.75時間攪拌した。反応器を通気し、反応混合物を濾過したが、反応は不完全であるとみなされた。濾液を5% Pd/C (含水JM#9) (377 mg、1.289 mmol)と合わせ、水素 (119 psi) 下で95.6時間、次いで水素 (136 psi) 下でさらに24.56時間加圧した。この混合物を、メタノールで濯いだ珪藻土を詰めたポリエチレンフリットを備える濾過用漏斗で濾過した。濾液を濃縮し、残留物をPhenomenex (登録商標) Luna (登録商標) C8 (2) 5 μm 100 Å AXIA (商標) カラム (50 mm × 30 mm) での逆相分取HPLCによって精製した。アセトニトリル (A) 及び0.1%酢酸アンモニウム水溶液 (B) のグラジエントを、40 mL/分の流速 (0~0.5分間25%A、0.5~8.0分間線形グラジエント25~100%A、8.0~9.0分間100%A、9.0~9.1分間線形グラジエント100~25%A、9.1~10.0分間25%A) で使用して、標題化合物 (10.2 mg、10%収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, 9:1 v/v DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 6.43 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.56 - 3.44 (m, 2H), 2.84 - 2.53 (m, 5H), 2.45 (dd, J = J = 16.5, 6.2 Hz, 1H), 2.33 - 2.18 (m, 3H), 1.92 - 1.79 (m, 1H), 1.79 - 1.67 (m, 1H); MS (ESI⁻) m/z 418.9 [M-H]⁻.

【0321】

実施例21: 5- {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(4, 4, 4-トリフルオロブチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物120)

この標題化合物は、実施例17に記載した方法論を使用し、4, 4, 4-トリフルオロブタン-1-アミンを3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-アミンの代わりに用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.18 (br s, 1H), 7.26 (br s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.68 (m, 2H); MS (ESI⁻) m/z 424 [M-H]⁻.

【0322】

実施例22: 5- {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(4-メトキシ-3, 3-ジメチルブチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物121)

実施例22A: 6-ブロモ-8-フルオロ-3, 4-ジヒドロナフタレン-2 (1H)-オン

4-ブロモ-2-フルオロフェニル酢酸 (10.0 g、42.9 mmol) を室温のジクロロエタン (100 mL) に含むスラリーに、N, N-ジメチルホルムアミド (5滴)、続いて2M塩化オキサリルジクロロメタン溶液 (23.6 mL、47.2 mmol) を加えた。90分後、反応が完了し、これを濃縮またはさらなるワークアップをすることなく次の反応で直接使用した。少量の試料を分析的分析のために取った。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.51 (td, J = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 2H), 3.63 (s, 2H).

【0323】

三塩化アルミニウム (7.44 g、55.8 mmol) を含む-10℃のジクロロメタン溶液 (200 mL) に、内部温度を-2℃未満に維持するような速度で酸塩化物溶液を上から加えた。攪拌を15分間続けた。この混合物に穏やかなエチレン流を導入した (内

部温度 -4°C)。1時間後、ガス流を止め、混合物をさらに10分間 -2°C で攪拌した。この反応物を、内部温度の上昇が停止するまで氷水を2 mLピペットで分注することによりゆっくりクエンチした(およそ16~20 mLの水を加えた; 内部温度 10°C)。次いで、追加の水(500 mL)を加え、氷浴を外し、混合物を10分間攪拌し、最終的な内部温度を 20°C とした。混合物を分液漏斗に移し、有機相をブラインで洗浄し、次いで乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して12.6 gの標題化合物を得て、これを精製せずに次のステップに使用した。少量の試料を分析的分析のために取った。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 7.11 (dd, $J = 2.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 9.2, 1.9$ Hz, 1H), 2.82 (m, 2H), 1.97 (m, 2H)。

【0324】

実施例22B: 6'-ブプロモ-8'-フルオロ-3', 4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[[1, 3]ジオキサラン-2, 2'-ナフタレン]

実施例22Aの生成物(10.4 g、42.9 mmol)及びエチレングリコール(14.5 mL、257 mmol)を含む室温のトルエン溶液(100 mL)に、4-メチルベンゼンスルホン酸水和物(1.63 g、8.58 mmol)を加え(このフラスコはDean-Starkトラップを装着したものであった)、加熱還流した。1時間後、反応物を室温まで冷却し、酢酸エチル(500 mL)と共に分液漏斗に移し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2×300 mL)、水(200 mL)及びブライン(200 mL)で洗浄した。次いで、有機画分を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー(750 gシリカ; 0%~20%の酢酸エチル:ヘプタンによる1時間のグラジエント溶出)によって精製して、8.74 g(42.9 mmol、純度90%、63.8%収率)の標題化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.29 (dd, $J = 9.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 4H), 2.91 (app t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.76 (s, 2H), 1.85 (app t, $J = 6.7$ Hz, 2H)。

【0325】

実施例22C: 8'-フルオロ-3', 4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[[1, 3]ジオキサラン-2, 2'-ナフタレン]-6'-オール

実施例22Bの生成物(12.1 g、42.2 mmol)、水(3.8 mL、210 mmol)及び炭酸セシウム(28 g、84 mmol)を含む室温のN,N-ジメチルアセトアミド溶液(100 mL)に、t-BuBrettPhos Pd G3プレ触媒(1.4 g、1.7 mmol)を加えた。この反応物を脱気し($3 \times$ 真空/窒素パージ)、続いて 90°C まで加熱した。90分後、反応物を室温まで冷却し、水(200 mL)及び酢酸エチル(600 mL)と共に分液漏斗に移した。これに1M塩酸(500 mL)を加えて水相のpHを3に調整した。層を分離し、有機相を水(3×400 mL)及びブライン(1×400 mL)で洗浄し、次いで乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。2つの反応物バッチを合わせ、クロマトグラフィー(750 gシリカ; 0%~40%酢酸エチル:0.1%トリエチルアミン/ヘプタンのグラジエント溶出)によって精製して、9.34 g(41.8 mmol、49%)の標題化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.52 (s, 1H), 6.36 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.99 - 3.87 (m, 4H), 2.80 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.68 (s, 2H), 1.80 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H); MS (ESI $^-$) m/z 223 [M-H] $^-$ 。

【0326】

実施例22D: 8'-フルオロ-6'-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]-3', 4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[[1, 3]ジオキサラン-2, 2'-ナフタレン]

実施例22Cの生成物(3.6628 g、16.34 mmol)及び塩化2-メトキシエトキシメチル(2.77 mL、24.5 mmol)を含む室温のテトラヒドロフラン溶

10

20

30

40

50

液 (72 mL) に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (5.71 mL、32.7 mmol) を加えた。次いで、得られた溶液を 60℃ の内部温度まで加熱した。24 時間後、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (36 mL) 及び水 (36 mL) で希釈し、層を分離した。水層を酢酸エチル (2×25 mL) で抽出した。合わせた有機層を 1 M 硫酸水素ナトリウム水溶液 (36 mL)、続いてブライン (18 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタン中で 80 g シリカゲルカラム上にロードし、0.1% トリエチルアミンを含むヘプタン中 0~30% 酢酸エチルのグラジエントを実行することによって精製して、標題化合物 (2.9903 g、9.57 mmol、58.6% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.64 (dd, J = 2.5, 1.1 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 11.0, 2.4 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.08 – 3.98 (m, 4H), 3.83 – 3.76 (m, 2H), 3.59 – 3.52 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.96 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.85 (s, 2H), 1.96 – 1.89 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 237 [M – (OCH₂CH₂OCH₃)]⁺.

【0327】

実施例 22E: 8'-フルオロ-7'-ヨード-6'-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]-3', 4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[[1, 3]ジオキサラン-2, 2'-ナフタレン]

2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (4.30 mL、25.3 mmol) を含む 0℃ のテトラヒドロフラン溶液 (100 mL) に、n-ブチルリチウムの溶液 (9.49 mL、23.72 mmol、ヘキサン中 2.5 M) を、内部温度が 7℃ 未満に保たれるように滴加した。30 分後、溶液を -74℃ の内部温度まで冷却してから、実施例 22D の生成物 (4.94 g、15.82 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (25 mL) を、内部温度が -70℃ 未満に保たれるような速度でフラスコの側面に沿ってゆっくりと加え、続いて N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン (3.58 mL、23.72 mmol) を滴加した。得られた溶液を 2 時間 -78℃ で攪拌してから、ヨウ素 (8.03 g、31.6 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (25 mL) を、内部温度が -65℃ 未満に保たれるように滴加した。完全に加えてから、反応混合物を 0℃ まで自然昇温させた。得られた懸濁液を飽和塩化アンモニウム水溶液と 1 M チオ硫酸ナトリウム水溶液 (50 mL) の 1:1 混合物でクエンチし、5 分間室温で攪拌し、次いで酢酸エチル (50 mL、2×25 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、およそ 50 mL の総体積まで真空中で部分的に濃縮した。シリカ (20 g) を加え、得られた懸濁液を真空中で濃縮した。得られた黄色の粉末を 120 g シリカゲルカラム上にドライローディングし、0.1% トリエチルアミンを含むヘプタン中 0~30% 酢酸エチルのグラジエントで溶出して、標題化合物 (5.6776 g、12.96 mmol、82% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.73 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.09 – 3.97 (m, 4H), 3.88 – 3.76 (m, 2H), 3.60 – 3.52 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.96 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.88 (s, 2H), 1.92 (t, J = 6.7 Hz, 2H); MS (APCI⁺) m/z 363 [M – (OCH₂CH₂OCH₃)]⁺.

【0328】

実施例 22F: tert-ブチル ({8'-フルオロ-6'-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]-3', 4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[[1, 3]ジオキサラン-2, 2'-ナフタレン]-7'-イル } アミノ) アセテート

500 mL の丸底フラスコで、炭酸セシウム (7.70 g、23.63 mmol)、BrettPhos (0.127 g、0.236 mmol)、BrettPhos Pd G3 プレ触媒 (0.214 g、0.236 mmol)、及び実施例 22E の生成物 (5.1

776 g、11.81 mmol) を合わせた。フラスコを真空下に5分間おき、窒素を再充填した。1,4-ジオキサン(104 mL)、続いてtert-ブチル2-アミノアセテート(1.94 mL、14.18 mmol)を加えた。得られた懸濁液を5×真空/窒素バックフィルによって脱気し、5分間室温で攪拌し、次いで90℃の内部温度まで加熱した。2時間後、混合物を40℃未満まで冷却し、さらにBettPhos(0.127 g、0.236 mmol)及びBrettPhos Pd G3プレ触媒(0.214 g、0.236 mmol)を加えた。得られた混合物を3×真空/窒素バックフィルによって脱気し、次いで90℃まで加熱を再開した。90分後、反応混合物を40℃未満まで冷却し、さらにBettPhos(0.127 g、0.236 mmol)及びBrettPhos Pd G3プレ触媒(0.214 g、0.236 mmol)を加えた。混合物を3×真空/窒素バックフィルによって脱気し、再度90℃まで加熱を再開した。24時間後、反応混合物を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液(15 mL)でクエンチし、水(35 mL)で希釈し、酢酸エチル(50 mL、2×25 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタン中で80 gシリカゲルカラム上にロードし、0.1% トリエチルアミンを含むヘプタン中0~50%酢酸エチルのグラジエントで溶出して、標題化合物(4.4284 g、10.03 mmol、85%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.80 – 6.55 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.36 (td, J = 6.0, 2.8 Hz, 1H), 4.09 – 3.97 (m, 4H), 3.93 (dd, J = 6.1, 2.0 Hz, 2H), 3.86 – 3.80 (m, 2H), 3.62 – 3.51 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.88 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.83 (s, 2H), 1.89 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H); MS (ESI⁺) m/z 442 [M+H]⁺.

【0329】

実施例22G: tert-ブチル[{8'-フルオロ-6'-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]-3',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[[1,3]ジオキサラン-2,2'-ナフタレン]-7'-イル} ({ [(プロパー-2-エン-1-イル)オキシ]カルボニル} スルファモイル) アミノ] アセテート

クロロスルホンイルイソシアネート(1.42 mL、16.29 mmol)を含む0℃のジクロロメタン溶液(48 mL)に、アリルアルコール(1.11 mL、16.29 mmol)を、内部温度が10℃未満に保たれるように滴加した。30分後、用意しておいた実施例22Fの生成物(4.7953 g、10.86 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.79 mL、21.72 mmol)のジクロロメタン溶液(24 mL)を、内部温度が10℃未満に保たれるようにゆっくりと加えた。30分後、反応混合物を水(48 mL)でクエンチし、5分間攪拌し、次いで層を分離した。水層をジクロロメタン(2×24 mL)で抽出した。合わせた有機層を1M硫酸水素ナトリウム水溶液(24 mL)で洗浄し、次いで新しい水層をジクロロメタン(15 mL)で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して標題化合物を得て、これを精製せずに次のステップに使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.46 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.91 (ddt, J = 17.2, 10.6, 5.3 Hz, 1H), 5.37 – 5.28 (m, 1H), 5.25 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.63 – 4.48 (m, 4H), 4.08 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.01 – 3.88 (m, 4H), 3.72 (qt, J = 11.2, 4.7 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.87 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.71 (s, 2H), 1.84 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.33 (s, 9H); MS (ESI⁺) m/z 622 [M+NH₄]⁺.

【0330】

実施例22H：5- {8'-フルオロ-6'- [(2-メトキシエトキシ) メトキシ] -3', 4'-ジヒドロ-1'H-スピロ [[1, 3] ジオキソラン-2, 2'-ナフタレン] -7'-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例22Gの生成物 (6.57 g、10.87 mmol) のメタノール溶液 (117 mL) に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.251 g、0.217 mmol) を加えた。得られた懸濁液を5×真空/窒素バックフィルによって脱気し、次いでナトリウムメトキシドの溶液 (14.9 mL、65.2 mmol、メタノール中25 wt%) を加え、得られた懸濁液を60℃の内部温度まで加熱した。1時間後、混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (66 mL) で希釈し、およそ33 mLの総体積まで部分的に濃縮して、メタノールを除去した。得られた懸濁液を酢酸エチル (66 mL) で希釈し、1 M塩酸 (70 mL、最終pH<3) でクエンチした。水層を酢酸エチル (2×33 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (19 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、Celite (登録商標) (5 gの使い捨てフリット) で濾過し、真空中で乾燥させた。残留物をアセトニトリル (33 mL) で追跡し、濃縮して標題化合物 (4.6781 g、10.48 mmol、96%収率) を得て、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.99 3.86 (m, 4H), 3.81 3.69 (m, 2H), 3.50 3.39 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.89 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.74 (s, 2H), 1.85 (t, J = 6.6 Hz, 2H); MS (ESI⁻) m/z 445 [M-H]⁻.

【0331】

実施例22I：5- {1-フルオロ-3- [(2-メトキシエトキシ) メトキシ] -7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオントリエチルアミン塩

実施例22Hの生成物 (2.6869 g、6.02 mmol) をギ酸 (13.4 mL、307 mmol、88%) に懸濁すると、すぐに黄色の懸濁液になった。15分後、ブライン (54 mL) をゆっくりと加えることにより反応混合物を希釈した。この水性混合物を酢酸エチルとアセトニトリルの2:1混合物 (3×27 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×13 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。この粗溶液にトリエチルアミン (2.52 mL、18.06 mmol) 及びシリカ (10 g) を加え、得られた懸濁液を真空中で濃縮した。得られた黄色の粉末を80 g シリカゲルカラム上にドライローディングし、0~20%メタノール/0.2%トリエチルアミンを含むジクロロメタンのグラジエントで溶出して、標題化合物 (3.2400 g、6.02 mmol、100%収率) を黄色の吸湿性固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.02 (dd, J = 7.6, 5.9 Hz, 2H), 2.56 - 2.40 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 420 [M+NH₄]⁺.

【0332】

実施例22J：5- {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(4-メトキシ-3, 3-ジメチルブチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例22Iの生成物 (0.100 g、0.186 mmol) 及び4-メトキシ-3, 3-ジメチルブタン-1-アミン (0.037 g、0.279 mmol) を含む室温のアセトニトリル溶液 (2 mL) に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.014 g、0.223 mmol) を加えた。3時間後、HClの溶液 (0.464 mL、1.857 mmol、ジオキサン中4 M) を滴加した (活発なガス発生)。90分後、反応混合物をアセト

10

20

30

40

50

ニトリル (3 mL) 及び水 (1 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (1 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物をTeledyne ISCO 100 g 逆相C18カラム上にドライローディングし、5~100%メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物 (0.0221 g、0.051 mmol、27.7%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.21 (br s, 1H), 8.41 (br s, 2H), 6.47 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.49 – 3.39 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.15 – 3.07 (m, 1H), 3.06 (s, 2H), 3.04 – 2.96 (m, 2H), 2.87 – 2.64 (m, 2H), 2.20 – 2.13 (m, 1H), 1.68 (dq, J = 11.2, 5.7 Hz, 1H), 1.62 – 1.53 (m, 2H), 0.90 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 430 [M+H]⁺.

【0333】

実施例23: 5- {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(3-メトキシ-3-メチルブチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物122)

実施例22Iの生成物 (0.100 g、0.186 mmol) 及び4-メトキシ-3- (3-メトキシ-3-メチルブチル) アミン (0.033 g、0.279 mmol) を含む室温のアセトニトリル溶液 (2 mL) に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.014 g、0.223 mmol) を加えた。3時間後、HClの溶液 (0.464 mL、1.857 mmol、ジオキサン中4 M) を滴加した (活発なガス発生)。90分後、反応混合物をアセトニトリル (3 mL) 及び水 (1 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (1 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物をTeledyne ISCO 100 g 逆相C18カラム上にドライローディングし、5~100%メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物 (0.0162 g、0.039 mmol、21%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.21 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 6.47 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.47 – 3.40 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.09 – 3.00 (m, 2H), 2.87 – 2.64 (m, 2H), 2.59 – 2.50 (m, 1H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 1.83 – 1.75 (m, 2H), 1.69 (qd, J = 11.2, 5.7 Hz, 1H), 1.15 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 416 [M+H]⁺.

【0334】

実施例24: 5- {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチルブチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物123)

実施例22Iの生成物 (0.100 g、0.186 mmol) 及び4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチルブタン-1-アミン (0.043 g、0.279 mmol) を含む室温のアセトニトリル溶液 (2 mL) に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.014 g、0.223 mmol) を加えた。3時間後、HClの溶液 (0.464 mL、1.857 mmol、ジオキサン中4 M) を滴加した (活発なガス発生)。90分後、反応混合物をアセトニトリル (3 mL) 及び水 (1 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (1 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物をTeledyne ISCO 100 g 逆相C18カラム上にドライローディングし、5~100%メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物 (0.0200 g、0.044 mmol、23.8%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 6.47 (d, J

= 1.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.45 (s, 1H), 3.15 – 3.05 (m, 3H), 2.90 – 2.64 (m, 2H), 2.59 – 2.44 (m, 1H), 2.15 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 11.4, 5.9 Hz, 2H), 1.76 – 1.62 (m, 1H), 1.14 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 454 [M+H]⁺.

[0335]

実施例25: 5 – [1 – フルオロ – 3 – ヒドロキシ – 7 – ({ 2 – [1 – (トリフルオロメチル) シクロプロピル] エチル } アミノ) – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル] – 1 λ⁶, 2, 5 – チアジアゾリジン – 1, 1, 3 – トリオン (化合物124)

実施例22Iの生成物 (0.100 g、0.186 mmol) 及び 2 – [1 – (トリフルオロメチル) シクロプロピル] エタン – 1 – アミン塩酸塩 (0.053 g、0.279 mmol) を含む室温のアセトニトリル溶液 (2 mL) に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.014 g、0.223 mmol) を加えた。3時間後、HClの溶液 (0.464 mL、1.857 mmol、ジオキサン中4 M) を滴加した (活発なガス発生)。90分後、反応混合物をアセトニトリル (3 mL) 及び水 (1 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (1 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物を Tele dyne ISCO 100 g 逆相 C18 カラム上にドライローディングし、5 ~ 100 % メタノール / バッファー (ドライアイスを加えることにより pH 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物 (0.0161 g、0.036 mmol、19.2 % 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.21 (br s, 1H), 8.44 (br s, 2H), 6.47 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.50 – 3.39 (m, 1H), 3.16 – 3.02 (m, 3H), 2.86 – 2.64 (m, 2H), 2.57 – 2.51 (m, 1H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 10.4, 6.5 Hz, 2H), 1.75 – 1.62 (m, 1H), 1.01 – 0.90 (m, 2H), 0.90 – 0.83 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 452 [M+H]⁺.

[0336]

実施例26: 5 – { 7 – [(2, 2 – ジフルオロ – 2 – フェニルエチル) アミノ] – 1 – フルオロ – 3 – ヒドロキシ – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル } – 1 λ⁶, 2, 5 – チアジアゾリジン – 1, 1, 3 – トリオン (化合物125)

実施例22Iの生成物 (110 mg、0.218 mmol)、2, 2 – ジフルオロ – 2 – フェニルエタンアミン塩酸塩 (85 mg、0.437 mmol)、トリエチルアミン (66.3 mg、0.655 mmol) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (27.5 mg、0.437 mmol) の混合物を含むアセトニトリル (2.5 mL) を、室温で18時間攪拌し、次いで4 N HClジオキサン溶液 (0.983 mL) をゆっくりと加えた。この混合物を室温で30分間攪拌し、次いで濃縮した。得られた残留物をメタノール及び水 (10 : 1 比、5 mL) に溶解させ、分取HPLC [YMC TriArt (商標) C18 Hybrid 20 µm カラム、25 × 150 mm、流速 80 mL / 分、0 ~ 65 % メタノール / バッファー (水酸化アンモニウムで pH 10 に調整した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエント] によって精製して、標題化合物 (54 mg、0.119 mmol、54 % 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.04 (br s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 6.41 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.50 (m, 1H); MS (ESI⁻) m/z 454 [M-H]⁻.

[0337]

実施例27: 5 – { 7 – [(3 – シクロプロピル – 2, 2 – ジフルオロプロピル) アミ

ノ] - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物126)

この標題化合物は、実施例26に記載した方法論を使用し、3-シクロプロピル-2, 2-ジフルオロプロパン-1-アミン塩酸塩を2, 2-ジフルオロ-2-フェニルエタンアミン塩酸塩の代わりに用いて調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.09 (br s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 0.81 (m, 1H), 0.50 (m, 2H), 0.18 (m, 2H); MS (ESI⁻) m/z 432 [M-H]⁻.
[0338]

10

実施例28: 5- {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物127)

実施例22Iの生成物 (0.107 g、0.199 mmol) 及び4-アミノ-2-メチルブタン-2-オール (0.033 mL、0.298 mmol) を含む室温のアセトニトリル溶液 (2 mL) に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.015 g、0.238 mmol) を加えた。19時間後、HClの溶液 (0.497 mL、1.987 mmol、ジオキサン中4 M) を滴加した (活発なガス発生)。90分後、反応混合物をアセトニトリル (3 mL) 及び水 (1 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (1 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物をTeledyne ISCO 100 g 逆相C18カラム上にドライローディングし、5~100%メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物 (0.04679 g、0.117 mmol、58.7%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.41 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.93 - 2.56 (m, 6H), 2.21 (dd, J = 15.3, 8.1 Hz, 1H), 1.90 (dd, J = 11.9, 6.0 Hz, 1H), 1.53 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.45 (dt, J = 13.4, 7.5 Hz, 1H), 1.09 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 402 [M+H]⁺.

20

30

[0339]

実施例29: 5- {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [メチル (3-メチルブチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物128)

実施例22Iの生成物 (0.100 g、0.186 mmol) 及びメチル (3-メチルブチル) アミン塩酸塩 (0.038 g、0.279 mmol) を含む室温のアセトニトリル溶液 (2 mL) に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.014 g、0.223 mmol) を加えた。3時間後、HClの溶液 (0.464 mL、1.857 mmol、ジオキサン中4 M) を滴加した (活発なガス発生)。90分後、反応混合物をアセトニトリル (3 mL) 及び水 (1 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (1 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物をTeledyne ISCO 100 g 逆相C18カラム上にドライローディングし、5~100%メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物 (0.0106 g、0.027 mmol、14.3%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.40 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H), 6.47 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.62 (br s, 1H), 3.21 - 3.08 (m, 2H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.90 - 2.69 (m, 6H), 2.15 (br d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.68 - 1.48 (m, 3H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 6H); MS (ESI⁺) m/z 4

40

50

00 [M+H]⁺.

【0340】

実施例30：5- {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(4-メチルペンチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物129)

実施例22Iの生成物 (0.100 g、0.186 mmol) 及び4-メチルペンタン-1-アミン (0.028 g、0.279 mmol) を含む室温のアセトニトリル溶液 (2 mL) に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.014 g、0.223 mmol) を加えた。3時間後、HClの溶液 (0.464 mL、1.857 mmol、ジオキサン中4 M) を滴加した (活発なガス発生)。90分後、反応混合物をアセトニトリル (3 mL) 及び水 (1 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (1 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物をTeledyne ISCO 100 g逆相C18カラム上にドライローディングし、5~100%メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物 (0.0105 g、0.026 mmol、14.2%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.31 (br s, 2H), 6.47 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.08 (dd, J = 16.0, 5.5 Hz, 1H), 3.03 - 2.95 (m, 2H), 2.77 (qt, J = 17.4, 8.2 Hz, 2H), 2.57 - 2.43 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.63 - 1.50 (m, 2H), 1.28 - 1.13 (m, 2H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 6H); MS (ESI⁺) m/z 400 [M+H]⁺.

【0341】

実施例31：5- (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- { [4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) ブチル] アミノ} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物130)

実施例22Iの生成物 (0.100 g、0.186 mmol) 及び4-アミノ-1, 1, 1-トリフルオロ-2- (トリフルオロメチル) ブタン-2-オール (0.059 g、0.279 mmol) を含む室温のアセトニトリル溶液 (2 mL) に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.014 g、0.223 mmol) を加えた。3時間後、HClの溶液 (0.462 mL、1.857 mmol、ジオキサン中4 M) を滴加した (活発なガス発生)。90分後、反応混合物をアセトニトリル (3 mL) 及び水 (1 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (1 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物をTeledyne ISCO 100 g逆相C18カラム上にドライローディングし、5~100%メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物 (0.0354 g、0.069 mmol、37.4%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.19 (s, 1H), 8.43 (br s, 2H), 7.07 (br s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.19 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.04 (dd, J = 16.2, 5.3 Hz, 1H), 2.76 (qt, J = 17.4, 5.4 Hz, 2H), 2.54 - 2.43 (m, 1H), 2.29 - 2.21 (m, 2H), 2.08 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.66 (qd, J = 10.5, 5.3 Hz, 1H); MS (ESI⁺) m/z 510 [M+H]⁺.

【0342】

実施例32：5- (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- { [4, 4, 4-トリフルオロ-3- (トリフルオロメチル) ブチル] アミノ} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合

物 1 3 1)

実施例 2 2 I の生成物 (0.100 g、0.186 mmol) 及び 4, 4, 4-トリフルオロ-3-(トリフルオロメチル)ブタン-1-アミン塩酸塩 (0.064 g、0.279 mmol) を含む室温のアセトニトリル溶液 (2 mL) に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.014 g、0.223 mmol) を加えた。3 時間後、HCl の溶液 (0.464 mL、1.857 mmol、ジオキサン中 4 M) を滴加した (活発なガス発生)。90 分後、反応混合物をアセトニトリル (3 mL) 及び水 (1 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (1 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物を Teledyne ISCO 100 g 逆相 C18 カラム上にドライローディングし、5~10% メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることにより pH 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物 (0.0177 g、0.036 mmol、19.3% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.24 (s, 1H), 8.59 (br s, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.23 (ddt, J = 11.1, 8.5, 4.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.21 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.06 (dd, J = 16.0, 5.4 Hz, 1H), 2.78 (qt, J = 17.4, 8.4 Hz, 2H), 2.60 - 2.43 (m, 1H), 2.21 - 2.06 (m, 3H), 1.71 (qd, J = 10.7, 5.4 Hz, 1H); MS (ESI⁺) m/z 510 [M+H]⁺.

【0343】

実施例 33: 5-{7-[(2, 2-ジフルオロプロピル)アミノ]-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 132)

この標題化合物は、実施例 17 に記載した方法論を使用し、2, 2-ジフルオロプロパン-1-アミンを 3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-アミンの代わりに用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.15 (br s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.71 (t, J = 19 Hz, 3H), 1.59 (m, 1H); MS (ESI⁻) m/z 392 [M-H]⁻.

【0344】

実施例 34: 5-{(7R)-7-[(2-シクロプロピルエチル)アミノ]-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 133)

実施例 2 の生成物 (100 mg、0.261 mmol) を分取キラル SFC によって分離した。分取 SFC は、Super Chrom (商標) ソフトウェアの制御下で動作する THAR/Waters SFC 80 システムにおいて行った。分取 SFC システムは、8 ウェイ分取カラムスイッチャー、CO₂ ポンプ、モディファイアポンプ、自動背圧制御器 (ABPR)、UV 検出器、及び 6 ポジションフラクションコレクターを備えていた。移動相は、流速 70 g/分でメタノール (0.1% トリエチルアミン) のモディファイアを含む、350 psi に加圧された絶乾状態非保証 CO₂ のデュワーによって供給される超臨界 CO₂ から構成されていた。カラムは環境温度におき、背圧制御器は 100 bar を維持するように設定した。試料は 5 mg/mL の濃度でメタノール: ジメチルスルホキシド (70:30) に溶解させた。試料は 2 mL (10 mg) の注入でモディファイア流へとロードした。移動相は 45% 共溶媒: CO₂ で定組成に保った。画分の収集は、時間に基づいて始動した。この機器は、内径 2.1 mm × 長さ 250 mm の寸法で、5 μm 粒子の CHIRALPAK (登録商標) IC カラムを装着したものであった。溶出の遅いエナンチオマーピークから標題化合物を得た (26 mg、0.068 mmol、52% 回収)。¹H NMR 及び MS データは、実施例 2 のものと同一であった。絶対立体配置は、実

実施例 19 の生成物のクロマトグラフィー溶出順と同様に、暫定的に割り当てた。

【0345】

実施例 35: 5-[(7S)-7-[(2-シクロプロピルエチル)アミノ]-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 134)

実施例 2 の生成物 (100 mg、0.261 mmol) を分取キラル SFC によって分離した。分取 SFC は、Super Chrom (商標) ソフトウェアの制御下で動作する THAR/Waters SFC 80 システムにおいて行った。分取 SFC システムは、8 ウェイ分取カラムスイッチャー、CO₂ ポンプ、モディファイアポンプ、自動背圧制御器 (ABPR)、UV 検出器、及び 6 ポジションフラクションコレクターを備えていた。移動相は、流速 70 g/分でメタノール (0.1% トリエチルアミン) のモディファイアを含む、350 psi に加圧された絶乾状態非保証 CO₂ のデュワーによって供給される超臨界 CO₂ から構成されていた。カラムは環境温度におき、背圧制御器は 100 bar を維持するように設定した。試料は 5 mg/mL の濃度でメタノール: ジメチルスルホキシド (70:30) に溶解させた。試料は 2 mL (10 mg) の注入でモディファイア流へとロードした。移動相は 45% 共溶媒: CO₂ で定組成に保った。画分の収集は、時間に基づいて始動した。この機器は、内径 21 mm × 長さ 250 mm の寸法で、5 μm 粒子の CHIRALPAK (登録商標) IC カラムを装着したものであった。溶出の早いエナントオマーピークから標題化合物を得た (25.7 mg、0.067 mmol、51.4% 回収)。¹H NMR 及び MS データは、実施例 2 のものと同一であった。絶対立体配置は、実施例 18 の生成物のクロマトグラフィー溶出順と同様に、暫定的に割り当てた。

【0346】

実施例 36: 5-(1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-[[2-(ピリジン-2-イル)エチル]アミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 135)

この標題化合物は、実施例 26 に記載した方法論を使用し、2-(ピリジン-2-イル)エタンアミンを 2, 2-ジフルオロ-2-フェニルエタンアミン塩酸塩の代わりに用いて調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.51 (dd, J = 6, 2 Hz, 1H), 7.74 (dt, J = 2, 7 Hz, 1H), 7.31 (br d, J = 7 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 7, 6 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.13 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.46 (m, 1H); MS (ESI⁻) m/z 419 [M-1]⁻.

【0347】

実施例 37: 5-[(7RS)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-[(3RS)-ピロリジン-3-イル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 136)

実施例 37A: tert-ブチル 3-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)ナフタレン-2-イル]-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート

実施例 1G の生成物を含むジオキサン (20 mL) に、tert-ブチル 3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート (3.05 g、10.32 mmol) 及び 1 M 炭酸ナトリウム (12.90 mL、25.8 mmol) を加えた。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (497 mg、0.43 mmol) を加え、反応混合物に N₂ を 5 分間スパージした。次いでこの混合物を 100 °C で一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、揮発物を減圧下で除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (珪藻土、5% CH₃OH/CH₂Cl₂ でのドライローディング) に供して、標題化合物 (3.75 g、6.77 mmol、79% 収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR

(500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.87 – 7.80 (m, 2H), 7.75 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 3H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 6.59 – 6.52 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.53 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 1.47 (d, J = 10.6 Hz, 9H); MS (APCI $^-$) m/z 551 [M-H] $^-$.

【0348】

実施例37B: tert-ブチル3-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1,1,4-トリオキソ-1 λ^6 , 2,5-チアジアゾリジン-2-イル)ナフタレン-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシレート

20mLのParr (登録商標) Barnstead Hastelloy C反応器において、実施例37Aの生成物(2.76g、4.99mmol)及びテトラヒドロフラン(THF)(10mL)に、5%Pd/C(2.8g、12.26mmol)を加え、得られた混合物を68時間にわたって水素(61psi)下にて25℃で攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、粗残留物を分取HPLC[Phenomenex (登録商標) Luna (登録商標) C18(2) 5 μ m 100Å AXIA (商標) カラム(250mm $\times$ 25mm)。アセトニトリル(A)及び0.1%トリフルオロ酢酸水溶液(B)の30~100%グラジエントを15分間にわたって25mL/分の流速で使用]に供して、標題化合物(1.7g、3.65mmol、73.3%収率)を得た。 ^{1} H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.74 – 7.67 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.75 (dd, J = 10.4, 7.5 Hz, 1H), 3.55 – 3.44 (m, 2H), 3.37 – 3.21 (m, 2H), 2.25 (s, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.42 (d, J = 4.3 Hz, 9H); MS (APCI $^-$) m/z 464 [M-H] $^-$.

【0349】

実施例37C: tert-ブチル3-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1,1,4-トリオキソ-1 λ^6 , 2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシレート

50mLのHastelloy C反応器において、実施例37Bの生成物(420mg、0.902mmol)及び酢酸(9mL)を5%Pd/C(840mg、3.68mmol)に加え、この反応混合物を外部加熱なしで18時間にわたって水素(110psi)下で攪拌した。その後、10%Pd(OH) $_2$ /C(420mg、1.495mmol)を反応器に加え、水素化反応を水素(110psi)下でさらに20時間にわたって室温で続けた。濾過後、揮発物を減圧下で除去して標題化合物を得て、これを精製せずに次のステップに使用した。MS (APCI $^-$) m/z 468 [M-H] $^-$

【0350】

実施例37D: 5-{(7RS)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-[(3RS)-ピロリジン-3-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1 λ^6 , 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

実施例37Cの生成物(100mg、0.213mmol)を、ジクロロメタン(DCM)(1mL)及びトリフルオロ酢酸(1mL)に溶解させ、環境温度で攪拌した。30分後、揮発物を減圧下で除去し、残留物を分取HPLC[アセトニトリル(A)及び0.1%トリフルオロ酢酸水溶液(B)のグラジエント、流速50mL/分(0~0.5分間5%A、0.5~20.5分間線形グラジエント05~100%A、20.7~22.7分間100%A、22.7~23分間線形グラジエント100~05%A)で溶出するPhenomenex (登録商標) C8(2) Luna (登録商標) 5 μ m AXIA (商標) 150 $\times$ 30mmカラム]に供して、標題化合物(絶対立体配置は自由裁量によって割り当てた)及びジアステレオマーの実施例39を得た。 ^{1} H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 8.95 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 3.13 – 3.02 (m, 1H), 2.81 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 16.6$, 5.0 Hz, 1H), 2.68 – 2.54 (m, 2H), 2.21 – 1.98 (m, 3H), 1.78 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.65 – 1.55 (m, 3H), 1.30 (qd, $J = 11.3$, 5.5 Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 370 [M+H]⁺; 保持時間 = 14.6分.

【0351】

実施例38: 5-[(7RS)-7-[(3RS)-1-(シクロプロパンスルホニル)ピロリジン-3-イル]-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1 λ^6 ,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物137)

実施例37Cの粗生成物(100mg、0.213mmol)を、ジクロロメタン(DCM)(1mL)及びトリフルオロ酢酸(1mL)に溶解させた。30分間攪拌した後、揮発物を減圧下で除去し、粗製の5-[(1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-(ピロリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1 λ^6 ,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン)トリフルオロアセテートを精製せずに次の反応に供した。

【0352】

粗製の5-[(1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-(ピロリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1 λ^6 ,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン)トリフルオロアセテートの塩化メチレン(DCM)溶液(2mL)に、室温の塩化シクロプロパンスルホニル(0.055mL、0.541mmol)、続いてHunig塩基(N,N-ジイソプロピルエチルアミン)(0.142mL、0.812mmol)を加えた。この反応混合物を一晩室温で攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、粗残留物を水(5mL)と酢酸エチル(5mL)とに分配した。有機層を分離し、揮発物を減圧下で除去し、粗残留物を分取HPLC[Aセトニトリル(A)及び0.1%トリフルオロ酢酸水溶液(B)のグラジエント、流速50mL/分(0~0.5分間5%A、0.5~20.5分間線形グラジエント05~100%A、20.7~22.7分間100%A、22.7~23分間線形グラジエント100~05%A)で溶出するPhenomenex(登録商標)C8(2)Luna(登録商標)5 μ m AXIA(商標)150 $\times$ 30mmカラム]に供して、標題化合物(絶対立体配置は自由裁量によって割り当てた)及びジアステレオマーの実施例40を得た。¹H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.97 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.54 (dd, $J = 9.6$, 7.4 Hz, 1H), 3.45 – 3.38 (m, 1H), 3.26 (td, $J = 9.7$, 6.3 Hz, 1H), 3.02 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.81 – 2.64 (m, 3H), 2.54 (s, 2H), 2.21 (dd, $J = 16.5$, 10.5 Hz, 1H), 2.17 – 2.01 (m, 2H), 1.94 – 1.88 (m, 1H), 1.67 – 1.52 (m, 2H), 1.32 (qd, $J = 11.5$, 5.2 Hz, 1H), 0.98 – 0.92 (m, 4H); MS (APCI⁻) m/z 472 [M-H]⁻; 保持時間 = 15.4分.

【0353】

実施例39: 5-[(7RS)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-[(3SR)-ピロリジン-3-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1 λ^6 ,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物138)

この化合物を、実施例37に記載したように精製して、ジアステレオマーの標題化合物を得た(絶対立体配置は自由裁量によって割り当てた)。¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.14 (s, 1H), 8.68 (広幅, 1H), 8.

6.5 – 8.58 (広幅, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.32 – 3.20 (m, 2H), 3.16 – 3.04 (m, 1H), 2.93 – 2.83 (m, 1H), 2.78 – 2.58 (m, 3H), 2.25 – 2.09 (m, 3H), 1.92 – 1.84 (m, 1H), 1.65 – 1.55 (m, 2H), 1.41 – 1.29 (m, 1H). MS (APCI⁺) m/z 370 [M+H]⁺; 保持時間 = 15.8分.

【0354】

実施例40: 5 – { (7RS) – 7 – [(3SR) – 1 – (シクロプロパンスルホニル) ピロリジン – 3 – イル] – 1 – フルオロ – 3 – ヒドロキシ – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル } – 1 λ⁶, 2, 5 – チアジアゾリジン – 1, 1, 3 – トリオン (化合物139)

10

この化合物を、実施例38に記載したように精製して、ジアステレオマーの標題化合物を得た (絶対立体配置は自由裁量によって割り当てた)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.94 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.57 (dd, J = 9.8, 7.5 Hz, 1H), 3.46 – 3.38 (m, 1H), 3.26 (td, J = 9.7, 6.2 Hz, 1H), 3.00 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 2.82 – 2.58 (m, 4H), 2.25 – 2.05 (m, 1H), 2.10 (s, 2H), 1.80 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.69 – 1.50 (m, 2H), 1.34 (tq, J = 11.3, 5.5 Hz, 1H), 1.01 – 0.92 (m, 4H); MS (APCI⁻) m/z 472 [M-H]⁻; 保持時間 = 14.8分.

20

【0355】

実施例41: 5 – { 7 – [1 – (シクロプロピルメチル) ピロリジン – 3 – イル] – 1 – フルオロ – 3 – ヒドロキシ – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル } – 1 λ⁶, 2, 5 – チアジアゾリジン – 1, 1, 3 – トリオン (化合物140)

実施例37Cの粗生成物 (100mg、0.213mmol) を、ジクロロメタン (DCM) (1mL) 及びトリフルオロ酢酸 (1mL) に溶解させた。環境温度で30分間攪拌した後、揮発物を減圧下で除去し、粗製の5 – [1 – フルオロ – 3 – ヒドロキシ – 7 – (ピロリジン – 3 – イル) – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル] – 1 λ⁶, 2, 5 – チアジアゾリジン – 1, 1, 3 – トリオントリフルオロアセテートを精製せず、次の反応に供した。粗製の5 – [1 – フルオロ – 3 – ヒドロキシ – 7 – (ピロリジン – 3 – イル) – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル] – 1 λ⁶, 2, 5 – チアジアゾリジン – 1, 1, 3 – トリオントリフルオロアセテートをN, N – ジメチルホルムアミド (DMF) (3mL) に溶解させ、続いて炭酸ナトリウム (57.4mg、0.541mmol) を加えた。5分間攪拌した後、シクロプロパンカルバルデヒド (56.9mg、0.812mmol) 及び酢酸 (0.077mL、1.354mmol) を加え、この混合物を5分間室温で攪拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (102mg、1.624mmol) を加えた。反応混合物を環境温度で2時間攪拌した。次いでこの混合物を水 (5mL) と酢酸エチル (5mL) とに分配した。水層を分離し、次いで酢酸エチル (2 × 3mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (5mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。揮発物を減圧下で除去し、粗残留物を分取HPLC [Phenomenex (登録商標) Luna (登録商標) C18 (2) 5 μm 100 Å AXIA (商標) カラム (250mm × 25mm)。アセトニトリル (A) 及び0.1%トリフルオロ酢酸水溶液 (B) の30 ~ 100%グラジエントを15分間にわたって25mL/分の流速で使用] に供して、標題化合物 (22mg、0.052mmol、19%収率) を、1.7:1の比の分離できないジアステレオマー混合物として得た。MS (APCI⁻) m/z 422 [M-H]⁻.

30

40

【0356】

実施例42: 5 – (1 – フルオロ – 3 – ヒドロキシ – 7 – { [2 – (1H – ピラゾール – 1 – イル) エチル] アミノ } – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル)

50

−1λ⁶, 2, 5−チアジアゾリジン−1, 1, 3−トリオン (化合物141)

この標題化合物は、実施例26に記載した方法論を使用し、2−(1H−ピラゾール−1−イル)エタンアミン塩酸を2, 2−ジフルオロ−2−フェニルエタンアミン塩酸塩の代わりに用いて調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO−d₆) δ ppm 9.10 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.27 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.59 (m, 1H); MS (ESI[−]) m/z 408 [M−1][−].

【0357】

実施例43: 5−[1−フルオロ−3−ヒドロキシ−7−(4, 4, 4−トリフルオロブトキシ)−5, 6, 7, 8−テトラヒドロナフタレン−2−イル]−1λ⁶, 2, 5−チアジアゾリジン−1, 1, 3−トリオン (化合物142)

この標題化合物は、実施例1に記載した方法論を使用し、1, 1, 1−トリフルオロ−4−ヨードブタンを1−ブromo−3−メチルブタンの代わりに用いて調製した。分取HPLC [YMC TriArt (商標) C18 Hybrid 20μmカラム、25×150mm、流速80mL/分、0~55% CH₃OH/バッファー (水酸化アンモニウムでpH10に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエント] での精製により、標題化合物 (38mg、0.086mmol、46%収率) をアンモニウム塩として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO−d₆) δ ppm 9.00 (br s, 1H), 7.09 (br s, 4H), 6.42 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.72 (m, 3H); MS (ESI[−]) m/z 425 [M−1][−].

【0358】

実施例44: 5−(8−フルオロ−6−ヒドロキシ−1, 2, 3, 4−テトラヒドロイソキノリン−7−イル)−1λ⁶, 2, 5−チアジアゾリジン−1, 1, 3−トリオン (化合物143)

実施例44A: N−[6−(ベンジルオキシ)−4−ブromo−2−フルオロ−3−ホルミルフェニル]−2, 2, 2−トリフルオロアセトアミド

ジイソプロピルアミン (4.80mL、33.7mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (21mL) を−73℃の内部温度まで冷却し、n−ブチルリチウム (14.0mL、33.7mmol、ヘキサン中2.5M) を10分間にわたって加えた。この混合物を5分間攪拌し、0℃まで温め、10分間攪拌し、次いで−73℃まで再冷却した。N−(2−(ベンジルオキシ)−4−ブromo−6−フルオロフェニル)−2, 2, 2−トリフルオロアセトアミド (実施例12Cの化合物) (6.00g、15.3mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (41mL) を−76℃の内部温度まで冷却し、上記のジイソプロピルアミドリチウム溶液を、内部温度が−70℃を超えないような速度で加えた。75分間熟成させた後、N, N−ジメチルホルムアミド (4.74mL、185mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (15mL) を、内部温度が−68℃を超えないような速度で加えた。20分後、反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (30mL) でクエンチし、室温まで温め、酢酸エチル (2×50mL) と水 (50mL) とに分配した。合わせた有機抽出物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (4×20mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで濾過し、減圧下で濃縮して粘性油状物を得て、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー [80g SiO₂、ヘプタン→30%酢酸エチル/ヘプタンのグラジエント、60mL/分] によって直ちに精製して、標題化合物 (3.58g、8.42mmol、55.6%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO−d₆) δ ppm 11.21 (br s, 1H), 10.10 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.

5.5 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.48 – 7.27 (m, 5H), 5.38 (s, 2H); MS (APCI⁺) m/z 421 [M+H]⁺.

【0359】

実施例44B: tert-ブチル { [4-(ベンジルオキシ) - 6-ブromo-2-フルオロ-3-(2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド) フェニル] メチル } {2-[メトキシ(メチル) アミノ] - 2-オキソエチル} カルバメート

2-アミノ-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド臭化水素酸塩 (5.86 g, 29.5 mmol) のメタノール溶液 (89 mL) にトリエチルアミン (4.11 mL, 29.5 mmol) を加えた。5分後、酢酸 (0.766 mL, 13.39 mmol)、続いてN-[6-(ベンジルオキシ) - 4-ブromo-2-フルオロ-3-ホルミルフェニル] - 2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド (11.25 g, 26.8 mmol) のメタノール溶液 (89 mL) を加えた。20分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (11.35 g, 53.6 mmol) を一度に加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。その後、2-アミノ-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド臭化水素酸塩 (1.40 g, 7.03 mmol) 及びトリエチルアミン (1.20 mL, 8.61 mmol) のメタノール溶液 (15 mL)、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.00 g, 14.2 mmol) を加えた。25分後、反応物を水 (200 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (2×100 mL) 中に抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して15.48 gの粘性残留物を得た。これをジクロロメタン (179 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (4.11 mL, 29.5 mmol)、続いてジ-tert-ブチルジカルボネート (6.43 g, 29.5 mmol) を加え、反応混合物を室温で攪拌した。14時間後、水 (100 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (2×50 mL) 中に抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで濾過し、減圧下で濃縮して18.7 gの粘性油状物を得て、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー [220 g SiO₂、ヘプタン→50%酢酸エチル/ヘプタン、150 mL/分] によって精製して、標題化合物 (12.1 g, 19.4 mmol, 72.4%収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 624 [M+H]⁺.

【0360】

実施例44C: tert-ブチル 6-(ベンジルオキシ) - 8-フルオロ-4-オキソ-7-(2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド) - 3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキシレート

tert-ブチル { [4-(ベンジルオキシ) - 6-ブromo-2-フルオロ-3-(2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド) フェニル] メチル } {2-[メトキシ(メチル) アミノ] - 2-オキソエチル} カルバメート (11.0 g, 17.7 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (142 mL) を -75°Cの内部温度まで冷却し、n-ブチルリチウム (15.1 mL, 36.3 mmol, ヘキサン中2.5 M) を、内部温度が -70°Cを超えないような速度で加えた。5分後、反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) でクエンチし、室温まで温め、酢酸エチル (150 mL) と水 (100 mL) とに分配した。水層を酢酸エチル (1×50 mL) で逆抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで濾過し、減圧下で濃縮して10.2 gの粘性油状物を得て、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー [120 g SiO₂、ヘプタン→30%酢酸エチル/ヘプタン、85 mL/分] によって精製して、標題化合物 (6.44 g, 13.4 mmol, 68.6%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.80 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.49 – 7.31 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 1.49 (s, 9H); MS (ESI⁻) m/z 481 [M-H]⁻.

【0361】

実施例44D: tert-ブチル 6-(ベンジルオキシ) - 8-フルオロ-7-[(2-メトキシ-2-オキソエチル) (トリフルオロアセチル) アミノ] - 4-オキソ-3,

4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボキシレート

tert-ブチル 6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-4-オキソ-7-(2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボキシレート (1.50 g、3.11 mmol) の無水 N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (7.8 mL) に、1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン (1.13 mL、6.22 mmol) 及びブromo酢酸メチル (0.372 mL、4.04 mmol) を加え、この反応物を 60℃ の内部温度まで加熱した。1 時間後、混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (25 mL) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) とに分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (4×20 mL) でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで濾過し、減圧下で濃縮して 2.11 g のオレンジ色の油状物を得て、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー [24 g SiO₂、ヘプタン→25% 酢酸エチル/ヘプタン、35 mL/分] によって精製して、標題化合物 (1.29 g、2.33 mmol、74.9% 収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 574 [M+NH₄]⁺.

10

【0362】

実施例 44E: tert-ブチル 6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-4-[(1H-イミダゾール-1-カルボチオイル) オキシ]-7-[(2-メトキシ-2-オキソエチル) (トリフルオロアセチル) アミノ]-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボキシレート

tert-ブチル 6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-[(2-メトキシ-2-オキソエチル) (トリフルオロアセチル) アミノ]-4-オキソ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボキシレート (1.29 g、2.33 mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (23 mL) に、水素化ホウ素ナトリウム (0.088 g、2.33 mmol) を一度に加えた。5 分後、反応物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 mL) でクエンチした。水層を酢酸エチル (1×20 mL) で逆抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで濾過し、減圧下で濃縮して 1.26 g の油状物を得た。この油状物をジクロロメタン (23 mL) に溶解させ、4-ジメチルアミノピリジン (0.085 g、0.698 mmol)、続いて 1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール (0.539 g、3.02 mmol) を加えた。45 分後、反応物を直接濃縮して油状物を得て、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー [24 g SiO₂、ヘプタン→25% アセトン/ヘプタン、35 mL/分、216 nm で検出] によって直ちに精製して、標題化合物 (1.03 g、1.54 mmol、2 ステップで 66.3% 収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 667 [M+H]⁺.

20

30

【0363】

実施例 44F: tert-ブチル 6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-[(2-メトキシ-2-オキソエチル) (トリフルオロアセチル) アミノ]-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボキシレート

tert-ブチル 6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-4-[(1H-イミダゾール-1-カルボチオイル) オキシ]-7-[(2-メトキシ-2-オキソエチル) (トリフルオロアセチル) アミノ]-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボキシレート (1.029 g、1.54 mmol) 及びベンゼン (26 mL) の溶液に、水素化トリブチル錫 (0.457 mL、1.70 mmol) を加えた。この混合物に、トリエチルボランの溶液 (1.70 mL、1.70 mmol、テトラヒドロフラン中 1.0 M) を一度に加え、反応物を室温で攪拌した。8 分後、反応物を 1.5 mL まで濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー [24 g SiO₂、ヘプタン→20% アセトン/ヘプタン、35 mL/分、208 nm で検出] によって直接精製して、標題化合物 (0.705 g、1.30 mmol、85% 収率) を得た。MS (ESI⁻) m/z 539 [M-H]⁻.

40

【0364】

実施例 44G: tert-ブチル 6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-[(2

50

ーメトキシー２ーオキソエチル) アミノ]ー３, ４ージヒドロイソキノリンー２ (１H)ーカルボキシレート

tert-ブチル 6-(ベンジルオキシ)ー８ーフルオロー７ー [(２ーメトキシー２ーオキソエチル) (トリフルオロアセチル) アミノ]ー３, ４ージヒドロイソキノリンー２ (１H)ーカルボキシレート (0.660 g、1.22 mmol) の無水メタノール溶液 (8.1 mL) に、ナトリウムメトキシド (0.70 mL、3.05 mmol、メタノール中 25% w/w) を加え、この反応物を 50℃ の内部温度まで加熱した。2 時間後、反応物を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) でクエンチした。この混合物を酢酸エチル (30 mL) と水 (10 mL) とに分配し、水層を酢酸エチル (2 × 5 mL) で逆抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで濾過し、減圧下で濃縮した。偶発性の水を除去するため、残留物を酢酸エチル (20 mL) に溶解させ、ブライン (1 × 10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで濾過し、減圧下で濃縮して 0.702 g の油状物を得て、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー [12 g SiO₂、ヘプタン→25% アセトン/ヘプタン、30 mL/分、208 nm で検出] によって精製して、標題化合物 (0.412 g、0.927 mmol、71.1% 収率) を得た。MS (ESI⁺) m/z 445 [M+H]⁺.

【0365】

実施例 44H: tert-ブチル 6-(ベンジルオキシ)ー８ーフルオロー７ー (1, 1, 4-トリオキソー１λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジンー２-イル)ー３, ４ージヒドロイソキノリンー２ (１H)ーカルボキシレート

クロロスルホニルイソシアネート (0.121 mL、1.39 mmol) を含む内部温度 0℃ のジクロロメタン溶液 (4.6 mL) に、アリルアルコール (0.095 mL、1.39 mmol) を、内部温度が 7℃ を超えないような速度で加えた。30 分後、用意しておいた tert-ブチル 6-(ベンジルオキシ)ー８ーフルオロー７ー [(２ーメトキシー２ーオキソエチル) アミノ]ー３, ４ージヒドロイソキノリンー２ (１H)ーカルボキシレート (0.425 g、0.927 mmol) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.324 mL、1.854 mmol) のジクロロメタン溶液 (4.6 mL) を、内部温度が 7℃ を超えないような速度で加えた。30 分後、反応物を水 (48 mL) でクエンチし、5 分間攪拌した。次いで層を分離し、水層をジクロロメタン (2 × 24 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して 0.530 g の泡状物を得て、これを精製せずに次のステップに使用した。

【0366】

上記の all-スルホニルウレア (0.473 g、0.778 mmol) の無水メタノール溶液 (8.6 mL) を、15 分間の表面下窒素スパーキングによって脱気した。その後、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.018 g、0.016 mmol)、続いてナトリウムメトキシドの溶液 (1.07 mL、4.67 mmol、メタノール中 25% w/w) を加え、反応混合物を 60℃ のマントル温度まで加熱した。15 分後、混合物を室温まで冷却し、1 M HCl (1 mL) でクエンチし、酢酸エチル (4 mL) と水 (3 mL) とに分配した。水層を酢酸エチル (2 × 1 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン (1 × 5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して標題化合物 (314 mg、0.639 mmol、82% 収率) を得た。MS (ESI⁻) m/z 490 [M-H]⁻.

【0367】

実施例 44I: 5-(8-フルオロー６ーヒドロキシーー１, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンー７-イル)ー１λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジンー１, 1, 3-トリオン tert-ブチル 6-(ベンジルオキシ)ー８ーフルオロー７ー (1, 1, 4-トリオキソー１λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジンー２-イル)ー３, ４ージヒドロイソキノリンー２ (１H)ーカルボキシレート (37.7 mg、0.077 mmol) 及び 1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン (34.1 mg、0.230 mmol) のジクロロメタン懸濁液 (0.76 mL) をー78℃ まで冷却し、三塩化ホウ素の溶液 (153 μL、0

・153 mmol、ジクロロメタン中1.0 M)を5分間にわたって滴加した。15分後、反応物を無水メタノール(31.0 μL、0.767 mmol)でクエンチし、窒素下で室温まで温めた。揮発物を除去して固体を得て、これをヘプタン(3×1 mL)及びジクロロメタン(2×1 mL)で粉碎した。その後、この粗物質を水(2 mL)に溶解させ、綿のプラグで濾過して黄色の残留物を除去し、逆相HPLCによって精製した[Luna(登録商標)10 μM C18(2)100 Å, AX(00G-4253-U0-AX)カラム、250×30 mm、50 mL/分、1回注入、15分間にわたって5%→95% CH₃CN/H₂O(純粋な未緩衝の水を用いた)、205 nmでモニタリング/収集]。生成物は溶媒先端と共に溶出し、これをその後8時間にわたって凍結乾燥させて(0.031 mbar)、標題化合物(9.3 mg、0.031 mmol、40.2%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.49 (br s, 1H), 9.34 (br s, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.14 (app t, J = 3.8 Hz, 2H); 3.32 (app q, J = 5.7 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 5.9 Hz, 2H); MS (ESI⁻) m/z 300 [M-H]⁻.

[0368]

実施例45: 5-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(4-メチルペンタノイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン(化合物144)

実施例45A: 5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-(4-メチルペンタノイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

tert-ブチル6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート(50 mg、0.102 mmol)のジクロロメタン溶液(2.0 mL)に、トリフルオロ酢酸(118 μL、1.53 mmol)を加えた。90分後、反応混合物を直接濃縮し、基質をジクロロメタン(1.0 mL)に懸濁し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(71.1 μL、0.407 mmol)を加えて、均質な溶液を得た。その後、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルアミニウムテトラフルオロボレート(TBTU)(35.9 mg、0.112 mmol)、続いて4-メチル吉草酸(13.0 mg、0.112 mmol)を加え、反応物を室温で攪拌した。20分後、追加のN, N-ジイソプロピルエチルアミン(71.1 μL、0.407 mmol)を分注した。5分後、反応混合物をジクロロメタン(2 mL)で希釈し、1 M HCl(2 mL)でクエンチし、ジクロロメタン(2×2 mL)中に抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(1×2 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して黄色の油状物を得て、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー[4 g SiO₂、ヘプタン→95%アセトン/ヘプタン、18 mL/分、205 nmでモニタリング]によって直ちに精製して、標題化合物(35.0 mg、0.071 mmol、69.9%収率)を得た。MS (APCI⁺) m/z 490 [M+H]⁺.

[0369]

実施例45B: 5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(4-メチルペンタノイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1, 2, 5-チアジアゾリジン-3-オン1, 1-ジオキシド

5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-(4-メチルペンタノイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン(74.7 mg、0.153 mmol)及び1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン(67.9 mg、0.458 mmol)のジクロロメタン懸濁液(1.5 mL)を-78℃まで冷却し、三塩化ホウ素の溶液(305 μL、0.305 mmol、ジクロロメタン中1.0 M)を5分間にわたって滴加した。15分後、反応

10

20

30

40

50

物を無水メタノール（61.7 μL、1.53 mmol）でクエンチし、窒素下で室温まで温めた。揮発物を除去して固体を得て、これをヘプタン（3×1 mL）で粉碎した。その後、粗物質をジメチルスルホキシド（2 mL）に溶解させ、逆相HPLC [Luna（登録商標）10 μM C18（2）100 Å、AX（00G-4253-U0-AX）カラム、250×30 mm、50 mL/分、1回注入、15分間にわたって5%→95% CH₃CN/H₂O（18 Lの水中29.4 gの酢酸アンモニウムを含むバッファー）、205 nmでモニタリング/収集] によって精製して、標題化合物（21.6 mg、0.054 mmol、35.4%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）（27℃で回転異性体の60:40混合物）δ ppm 6.51（br s, 1H）, 4.51（s, 0.8H）, 4.46（s, 1.2H）, 3.94（s, 0.8H）, 3.93（s, 1.2H）, 3.63（q, J = 5.7 Hz, 2H）, 2.76（t, J = 5.9 Hz, 1.2H）, 2.64（t, J = 5.9 Hz, 0.8H）, 2.38（q, J = 8.2 Hz, 2H）, 1.55（七重線, J = 6.8 Hz, 1H）, 1.40（m, 2H）, 0.87（d, J = 6.6 Hz, 4H）, 0.86（d, J = 6.6 Hz, 2H）; MS（APCI⁺）m/z 400 [M+H]⁺.

【0370】

実施例46: 5-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(4-メチルペンチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン（化合物145）

tert-ブチル6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート（60 mg、0.122 mmol）のジクロロメタン溶液（1.1 mL）に、トリフルオロ酢酸（141 μL、1.83 mmol）を加えた。25分後、反応混合物を直接濃縮し、アセトニトリル（1.4 mL）に懸濁し、炭酸カリウム（84 mg、0.610 mmol）、続いて1-ブromo-4-メチルペンタン（40.3 mg、0.244 mmol）を加え、反応混合物を60℃まで加熱した。16時間後、この混合物を室温まで冷却し、0.45 μm Whatman PTFEシリンジフィルターで濾過し、揮発物を除去して残留物を得て、これを1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン（46.0 mg、0.310 mmol）を含むジクロロメタン（1.0 mL）に懸濁し、-78℃まで冷却した。三塩化ホウ素の溶液（207 μL、0.207 mmol、ジクロロメタン中1.0 M）を5分間にわたって滴加した。15分後、追加の三塩化ホウ素（1.86 mL、1.86 mmol、ジクロロメタン中1.0 M）を分注した。15分後、反応物を無水エタノール（302 μL、5.17 mmol）でクエンチし、窒素下で室温まで温めた。揮発物を除去して固体を得て、これをヘプタン（3×1 mL）で粉碎した。その後、この粗物質をメタノール（2.5 mL）に溶解させ、逆相HPLC [Luna（登録商標）10 μM C18（2）100 Å、AX（00G-4253-U0-AX）カラム、250×30 mm、50 mL/分、1回注入、15分間にわたって5%→95% CH₃CN/H₂O（純粋な未緩衝の水を用いた）、205 nmでモニタリング/収集] によって精製して、標題化合物（9.1 mg、0.024 mmol、19.7%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 9.64（br s, 2H）, 6.58（s, 1H）, 4.28（m, 2H）, 3.47（m, 2H）, 3.15（m, 2H）, 2.96（m, 2H）, 1.69（五重線, J = 8.0 Hz, 2H）, 1.55（七重線, J = 6.8 Hz, 1H）, 1.17（q, J = 7.1 Hz, 2H）, 0.86（d, J = 6.4 Hz, 6H）; MS（APCI⁺）m/z 386 [M+H]⁺.

【0371】

実施例47: 5-{(7R)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-[(4, 4, 4-トリフルオロブチル)アミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン（化合物146）

実施例 21 (76 mg、0.179 mmol) を分取キラル SFC によって分離した。分取 SFC は、Super Chrom (商標) ソフトウェアの制御下で動作する THAR/Waters SFC 80 システムにおいて行った。分取 SFC システムは、8 ウェイ分取カラムスイッチャー、CO₂ ポンプ、モディファイアポンプ、自動背圧制御器 (ABPR)、UV 検出器、及び 6 ポジションフラクションコレクターを備えていた。移動相は、流速 70 g/分でメタノール (0.1% トリエチルアミン) のモディファイアを含む、350 psi に加圧された絶乾状態非保証 CO₂ のデュワーによって供給される超臨界 CO₂ から構成されていた。カラムは環境温度におき、背圧制御器は 100 bar を維持するように設定した。試料は 2 mg/mL の濃度でメタノール：ジメチルスルホキシド (70：30) に溶解させた。試料は 2 mL (4 mg) の注入でモディファイア流へとロードした。移動相は 45% 共溶媒：CO₂ で定組成に保った。画分の収集は、時間に基づいて始動した。この機器は、内径 21 mm × 長さ 250 mm の寸法で、5 µm 粒子の CHIRALPAK (登録商標) IC カラムを装着したものであった。溶出の遅いエナンチオマーピークから標題化合物を得た (21 mg、0.049 mmol、27.6% 収率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.09 (br s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.74 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.58 (m, 2H); MS (ESI⁻) m/z 424 [M-H]⁻.

【0372】

実施例 48：5-[(7S)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-[(4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物 147)

この標題化合物は、実施例 47 に記載した方法論を使用して調製した。最初に溶出したエナンチオマーピークから標題化合物を得た (5 mg、0.012 mmol、6.6% 収率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.18 (br s, 1H), 7.26 (br s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.68 (m, 2H); MS (ESI⁻) m/z 424 [M-H]⁻.

【0373】

実施例 49：5-[(7R)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-({2-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]エチル}アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物 148)

実施例 22 I の生成物 (1.12 g、2.23 mmol) 及び 2-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]エタン-1-アミン塩酸塩 (0.634 g、3.35 mmol) を含む室温のアセトニトリル溶液 (22 mL) に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.168 g、2.68 mmol) を加えた。18 時間後、反応混合物を水酸化アンモニウム (0.506 mL、26.8 mmol) でクエンチし、アセトニトリル (10 mL) 及び水 (2 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (5 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物を Teledyne ISCO 275 g 逆相 C18 カラム上にドライローディングし、10~100% メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることにより pH 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、5-[(1-フルオロ-3-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]-7-({2-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]エチル}アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (0.1414 g、0.262 mmol、11.8% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.44 (br s, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.98 - 3.86 (m, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.50 - 3.42 (m, 4H),

3.23 (s, 3H), 3.17 – 3.09 (m, 3H), 2.86 – 2.76 (m, 2H), 2.58 (dd, J = 16.4, 9.6 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.92 (dd, J = 10.4, 6.3 Hz, 2H), 1.70 (td, J = 11.2, 10.4, 4.8 Hz, 2H), 1.01 – 0.94 (m, 2H), 0.94 – 0.85 (m, 3H); MS (APCI⁺) m/z 540 [M+H]⁺.

【0374】

溶出の早い画分から、アルコール副生成物5 – {1-フルオロ-7-ヒドロキシ-3-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ] – 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} – 1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.303 g、0.75 mmol、32%収率) をアンモニウム塩として得た。MS (APCI⁺) m/z 422 [M+NH₄]⁺.

【0375】

ラセミ体の5 – {1-フルオロ-3-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ] – 7-({2-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]エチル}アミノ) – 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} – 1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.1414 g、0.262 mmol) をキラルSFCによって分離した。分取SFCは、Super Chrom (商標) ソフトウェアの制御下で動作するTHAR/Waters SFC 80システムにおいて行った。分取SFCシステムは、8ウェイ分取カラムスイッチャー、CO₂ポンプ、モディファイアポンプ、自動背圧制御器 (ABPR)、UV検出器、及び6ポジションフラクションコレクターを備えていた。移動相は、流速70 g/分でメタノール (0.1% トリエチルアミン) のモディファイアを含む、350 psiに加圧された絶乾状態非保証CO₂のデュワーによって供給される超臨界CO₂から構成されていた。カラムは環境温度におき、背圧制御器は100 barを維持するように設定した。試料は5 mg/mLの濃度でメタノール: ジメチルスルホキシド (70:30) に溶解させた。試料は2 mL (10 mg) の注入でモディファイア流へとロードした。移動相は45%共溶媒: CO₂で定組成に保った。画分の収集は、時間に基づいて始動した。この機器は、内径21 mm×長さ250 mmの寸法で、5 μm粒子のCHIRALPAK (登録商標) ICカラムを装着したものであった。溶出の遅いエナンチオマーピークから、5 – [(7R) – 1-フルオロ-3-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ] – 7-({2-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]エチル}アミノ) – 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} – 1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (54.4 mg、0.101 mmol、77%回収) を得た。¹H NMR及びMSデータは、ラセミ物質のものと同一であった。絶対配置は、実施例19の生成物のクロマトグラフィー溶出順と同様に割り当てた。

【0376】

5 – [(7R) – 1-フルオロ-3-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ] – 7-({2-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]エチル}アミノ) – 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} – 1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (54.4 mg、0.101 mmol) のアセトニトリル懸濁液 (1.1 mL) に、塩化水素の溶液 (0.126 mL、0.504 mmol、ジオキサン中4 M) を加えた。2.5時間後、反応物をアセトニトリル (1 mL) で希釈し、水酸化アンモニウム (0.023 mL、1.210 mmol) でクエンチし、次いで水 (0.5 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (1 g) を加え、得られた懸濁液を濃縮した。粗残留物を100 g C18カラム上にドライローディングし、逆相液体クロマトグラフィー [流速60 mL/分、10~50% (10カラム体積)、次いで50~100% (6カラム体積)、次いで100% (1カラム体積) でフラッシュするメタノール/バッファー (ドライアイスでpH7に酸性化した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエント、206 nmで観察] によって精製して、標題化合物 (25.7 mg、0.057 mmol、57%収率) を得た。¹H NMR及びMSデータは、実施例25の生成物と

同一であった。

【0377】

実施例50：8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-（1，1，4-トリオキソ-1λ⁶，2，5-チアジアゾリジン-2-イル）-1，2，3，4-テトラヒドロナフタレン-2-イルフェニルカルバメート（化合物149）

実施例49のアルコール副生成物である5-〔1-フルオロ-7-ヒドロキシ-3-〔（2-メトキシエトキシ）メトキシ〕-5，6，7，8-テトラヒドロナフタレン-2-イル〕-1λ⁶，2，5-チアジアゾリジン-1，1，3-トリオン（50mg、0.118mmol）及び4-ジメチルアミノピリジン（1.2mg、9.9μmol）のN，N-ジメチルホルムアミド溶液（1mL）に、フェニルイソシアネート（0.02mL、0.183mmol）を加えた。20時間後、反応混合物をガラスマイクロファイバースリットで濾過し、Teledyne ISCO 50g逆相C18カラム上に直接ロードし、10～100%メタノール／バッファー（ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液）のグラジエントで溶出して、8-フルオロ-6-〔（2-メトキシエトキシ）メトキシ〕-7-（1，1，4-トリオキソ-1λ⁶，2，5-チアジアゾリジン-2-イル）-1，2，3，4-テトラヒドロナフタレン-2-イルフェニルカルバメート（0.0238g、0.044mmol、45.9%収率）を得た。MS（APCI⁺）m/z 541 [M+NH₄]⁺。

【0378】

8-フルオロ-6-〔（2-メトキシエトキシ）メトキシ〕-7-（1，1，4-トリオキソ-1λ⁶，2，5-チアジアゾリジン-2-イル）-1，2，3，4-テトラヒドロナフタレン-2-イルフェニルカルバメート（0.022g、0.042mmol）のアセトニトリル懸濁液（0.45mL）に、塩化水素の溶液（0.053mL、0.210mmol、ジオキサン中4M）を加えた。1.5時間後、反応物をアセトニトリル（1mL）で希釈し、水酸化アンモニウム（0.005mL、0.252mmol）でクエンチし、次いで水（0.5mL）で希釈した。Celite（登録商標）（1g）を加え、得られた懸濁液を濃縮した。粗残留物を50g C18カラム上にドライローディングし、逆相液体クロマトグラフィー〔流速60mL／分、10～100%メタノール／バッファー（ドライアイスでpH7に酸性化した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液）のグラジエント、206nMで観察〕によって精製して、標題化合物（12.2mg、0.028mmol、67%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ ppm 9.65（s，1H），9.11（s，1H），7.46（d，J = 8.0 Hz，2H），7.31 - 7.21（m，2H），6.99 - 6.94（m，2H），6.48（s，1H），5.17 - 5.10（m，1H），4.01 - 3.87（m，2H），3.09（q，J = 7.3 Hz，2H），2.93（dd，J = 16.9，4.8 Hz，1H），2.89 - 2.64（m，3H）；MS（APCI⁻）m/z 434 [M-H]⁻。

【0379】

実施例51：4-〔〔8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-（1，1，4-トリオキソ-1λ⁶，2，5-チアジアゾリジン-2-イル）-1，2，3，4-テトラヒドロナフタレン-2-イル〕アミノ〕-2，2-ジメチルブタンニトリル（化合物150）

実施例22Iの生成物（0.200g、0.397mmol）及び4-アミノ-2，2-ジメチルブタンニトリル（0.074mL、0.596mmol）を含む室温のアセトニトリル溶液（4mL）に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（0.030g、0.477mmol）を加えた。19時間後、塩化水素の溶液（0.5mL、1.99mmol、ジオキサン中4M）を滴加した（活発なガス発生）。1時間後、反応混合物を水酸化アンモニウム（0.045mL、2.38mmol）でクエンチし、アセトニトリル（3mL）及び水（1mL）で希釈した。Celite（登録商標）（1g）を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物をTeledyne ISCO 100g逆相C18カラム上にドライローディングし、10～100%メタノール／バッファー（ドライアイスを加

えることによりpH7に酸性化した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液)のグラジエントで溶出した。クロマトグラフィーで精製した物質を、アセトニトリル(4mL)での粉碎によりさらに精製して、標題化合物(0.011g、0.027mmol、7%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.21 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.17 – 3.04 (m, 3H), 2.86 – 2.66 (m, 3H), 2.55 – 2.49 (m, 1H), 2.15 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 11.1, 5.8 Hz, 2H), 1.68 (tt, J = 11.3, 5.6 Hz, 1H), 1.37 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 411 [M+H]⁺.

【0380】

実施例52: 5- {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブチル) アミノ] -5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物151)

実施例22Iの生成物(0.20g、0.397mmol)及び4-アミノ-1,1,1-トリフルオロブタン-2-オール塩酸塩(0.107g、0.596mmol)を含む室温のアセトニトリル溶液(4mL)に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.030g、0.477mmol)を加えた。19時間後、塩化水素の溶液(0.496mL、1.99mmol、ジオキサン中4M)を滴加した(活発なガス発生)。1時間後、反応混合物を水酸化アンモニウム(0.045mL、2.38mmol)でクエンチし、アセトニトリル(3mL)及び水(1mL)で希釈した。Celite (登録商標) (1g)を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物をTeledyne ISCO 100g 逆相C18カラム上にドライローディングし、10~100%メタノール/バッファー(ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液)のグラジエントで溶出して、標題化合物(0.048g、0.109mmol、27%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.95 (s, 1H), 7.10 (br s, 2H), 6.41 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.21 – 4.09 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.93 – 3.84 (m, 1H), 3.57 – 3.43 (m, 1H), 3.13 – 3.02 (m, 1H), 2.76 (dt, J = 17.3, 5.8 Hz, 2H), 2.67 – 2.51 (m, 1H), 2.35 (dd, J = 16.5, 7.3 Hz, 1H), 1.80 (ddd, J = 12.1, 8.6, 5.5 Hz, 1H), 2.04 – 1.50 (m, 3H); MS (APCI⁺) m/z 442 [M+H]⁺.

【0381】

実施例53: 5- {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(4,4,4-トリフルオロ-3-メトキシブチル) アミノ] -5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物152)

実施例22Iの生成物(0.20g、0.397mmol)及び4,4,4-トリフルオロ-3-メトキシブタン-1-アミン(0.082mL、0.596mmol)を含む室温のアセトニトリル溶液(4mL)に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.030g、0.477mmol)を加えた。19時間後、塩化水素の溶液(0.496mL、1.99mmol、ジオキサン中4M)を滴加した(活発なガス発生)。1時間後、反応混合物を水酸化アンモニウム(0.045mL、2.383mmol)でクエンチし、アセトニトリル(3mL)及び水(1mL)で希釈した。Celite (登録商標) (1g)を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物をTeledyne ISCO 100g 逆相C18カラム上にドライローディングし、10~100%メタノール/バッファー(ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液)のグラジエントで溶出して、標題化合物(0.016g、0.034mmol、9%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.16 (s, 1H), 6.44 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H)

), 3.88 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.47 – 3.38 (m, 1H), 3.34 – 3.28 (m, 1H), 3.09 – 2.93 (m, 2H), 2.89 – 2.56 (m, 3H), 2.17 – 2.05 (m, 1H), 2.00 – 1.47 (m, 3H); MS (APCI⁺) m/z 456 [M+H]⁺.

【0382】

実施例54: 5-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(5,5,5-トリフルオロペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物153)

実施例54A: 5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオントリフルオロアセテート

トリフルオロ酢酸(0.1mL、1.34mmol、15.0当量)を、実施例44Hの生成物であるtert-ブチル6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート(44mg、0.09mmol、1当量)を含む23℃のジクロロメタン懸濁液(0.45mL)に加えた。反応混合物を30分間23℃で攪拌した。次いで、この生成物混合物を23℃のエーテル(1.0mL)で希釈した。沈殿物が直ちに生じた。希釈した混合物を窒素流下で濃縮した。得られた標題化合物をさらに精製することなく使用した。MS (APCI⁺) m/z 433 [M+H+C₃H₃NCN]⁺.

【0383】

実施例54B: 5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-(5,5,5-トリフルオロペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

実施例54Aの生成物である5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオントリフルオロアセテート(名目上0.09mmol、1当量)、炭酸カリウム(62mg、0.45mmol、5.0当量)、及び5,5,5-トリフルオロペンチル4-メチルベンゼンスルホネート(40mg、0.14mmol、1.5当量; Erdeljac, N., et al. Chem. Commun, 2018, 54, 12002-12005)のアセトニトリル懸濁液(0.45mL)を、19時間攪拌しながら60℃まで加熱した。次いで、反応混合物を23℃まで冷却した。冷却した反応混合物を、塩化水素水溶液(1.0M、0.5mL)、水(0.5mL)、及びジメチルスルホキシド(1.0mL)で順次希釈した。希釈した混合物を、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した(100g RediSep Rf Gold(登録商標)C18カラム、10カラム体積にわたって10~100% [v/v] メタノール-0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液[固体二酸化炭素で酸性化した]のグラジエントで溶出、次いで3カラム体積にわたって100%メタノールで定組成溶出、流速=60mL/分)。得られた標題化合物(44mg)をさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (APCI⁺) m/z 516 [M+H]⁺.

【0384】

実施例54C: 5-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(5,5,5-トリフルオロペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

三塩化ホウ素のジクロロメタン溶液(1.0M、0.9mL、0.90mmol、11.3当量)を、実施例54Bの生成物(名目上44mg、0.08mmol、1当量)及びペンタメチルベンゼン(37mg、0.25mmol、3.0当量)を含む-78℃のジクロロメタン懸濁液(0.85mL)に加えた。反応混合物を4時間-78℃で攪拌した。次いで、この反応混合物を-78℃のメタノール(0.5mL)で希釈した。希釈し

10

20

30

40

50

た混合物を15分間にわたって23℃まで温めた。温めた混合物を濃縮した。得られた残留物を逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー(100g RediSep Rf Gold(登録商標)C18カラム、10カラム体積にわたって10~100% [v/v] メタノール-0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液[固体二酸化炭素で酸性化した]のグラジエントで溶出、次いで3カラム体積にわたって100%メタノールで定組成溶出、流速=60mL/分)によって精製すると、標題化合物(14mg、41%収率、2ステップ)がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.52 (s, 1H), 4.10 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 3.94 (2, 2H), 3.17 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.86 (app bs, 2H), 2.35-2.23 (m, 2H), 1.71 (app bs, 2H), 1.59-1.47; MS (APCI⁺) m/z 426 [M+H]⁺.

10

【0385】

実施例55: 5-(1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-{(3-メチルブチル) [(ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物154)

実施例22Iの生成物(0.3492g、0.693mmol)及び2-(アミノメチル)ピリジン(0.192mL、1.66mmol)を含む室温のアセトニトリル溶液(7mL)に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.087g、1.39mmol)を加えた。19時間後、イソバレルアルデヒド(0.299mL、2.77mmol)を加えた。6時間後、塩化水素の溶液(1.73mL、6.93mmol、ジオキサン中4M)を滴加した(活発なガス発生)。1時間後、反応混合物を水酸化アンモニウム(0.157mL、8.32mmol)でクエンチし、アセトニトリル(4mL)及び水(2mL)で希釈した。Celite(登録商標)(2g)を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物をTeledyne ISCO 275g逆相C18カラム上にドライローディングし、10~100%メタノール/バッファー(ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液)のグラジエントで溶出した。溶出の遅い画分を合わせ、濃縮して標題化合物(0.163g、0.341mmol、49%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.21 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.92 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.64-4.46 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.75-3.58 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.27-3.06 (m, 3H), 2.90-2.68 (m, 4H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.59-1.41 (m, 3H), 0.83 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 2.2 Hz, 3H); MS (APCI⁺) m/z 477 [M+H]⁺.

20

30

【0386】

実施例56: 5-(1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-{[(ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物155)

40

実施例22Iの生成物(0.3492g、0.693mmol)及び2-(アミノメチル)ピリジン(0.192mL、1.66mmol)を含む室温のアセトニトリル溶液(7mL)に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.087g、1.387mmol)を加えた。19時間後、イソバレルアルデヒド(0.299mL、2.77mmol)を加えた。6時間後、塩化水素の溶液(1.73mL、6.93mmol、ジオキサン中4M)を滴加した(活発なガス発生)。1時間後、反応混合物を水酸化アンモニウム(0.157mL、8.32mmol)でクエンチし、アセトニトリル(4mL)及び水(2mL)で希釈した。Celite(登録商標)(2g)を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物をTeledyne ISCO 275g逆相C18カラム上にドライローディングし、10~100%メタノール/バッファー(ドライアイスを加えることによりp

50

H 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出した。溶出の早い画分を合わせ、濃縮して標題化合物 (0.0972 g、0.239 mmol、34.5% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) は回転異性体の混合物を示し、主要な回転異性体のデータは、 δ ppm 9.37 (s, 1H), 9.21 (s, 2H), 8.57 (td, J = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.84 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 1H), 7.35 (dt, J = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.03 – 4.87 (m, 2H), 4.38 – 4.24 (m, 1H), 4.00 – 3.78 (m, 2H), 3.45 (dd, J = 5.9, 3.7 Hz, 1H), 3.00 – 2.53 (m, 3H), 2.33 (s, 2H), 1.89 – 1.62 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 477 [M+H]⁺である。

10

【0387】

実施例 57: 5 – {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-[(4,4,4-トリフルオロ-2-ヒドロキシブチル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} – 1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物 156)

実施例 22 I の生成物 (0.302 g、0.600 mmol) 及び 1-アミノ-4,4,4-トリフルオロブタン-2-オール (0.1 g、0.699 mmol) を含む室温のアセトニトリル溶液 (6 mL) に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.045 g、0.715 mmol) を加えた。18 時間後、塩化水素の溶液 (1.19 mL、4.77 mmol、ジオキサン中 4 M) を滴加した (活発なガス発生)。2 時間後、反応混合物を水酸化アンモニウム (0.068 mL、3.57 mmol) でクエンチし、アセトニトリル (3 mL) 及び水 (1 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (1 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物を Teledyne ISCO 100 g 逆相 C18 カラム上にドライローディングし、10~100% メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることにより pH 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物 (0.0694 g、0.157 mmol、26.4% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 9.26 (s, 1H), 8.65 (br s, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.12 – 4.08 (m, 1H), 3.94 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 3.50 – 3.39 (m, 1H), 3.22 – 3.17 (m, 1H), 3.15 – 2.99 (m, 2H), 2.86 – 2.67 (m, 2H), 2.64 – 2.41 (m, 2H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 1.79 – 1.62 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 442 [M+H]⁺。

20

30

【0388】

実施例 58: 5 – (7 – { [2 – (ジフルオロメトキシ) エチル] アミノ} – 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) – 1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物 157)

実施例 22 I の生成物 (0.302 g、0.600 mmol) 及び 2 – (ジフルオロメトキシ) エタン-1-アミン (0.1 g、0.900 mmol) を含む室温のアセトニトリル溶液 (6 mL) に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.045 g、0.715 mmol) を加えた。18 時間後、塩化水素の溶液 (1.191 mL、4.77 mmol、ジオキサン中 4 M) を滴加した (活発なガス発生)。2 時間後、反応混合物を水酸化アンモニウム (0.068 mL、3.57 mmol) でクエンチし、アセトニトリル (3 mL) 及び水 (1 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (1 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物を Teledyne ISCO 100 g 逆相 C18 カラム上にドライローディングし、10~100% メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることにより pH 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物 (0.0604 g、0.148 mmol、24.6% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 9.29 (s,

40

50

1 H), 8.79 (br s, 2 H), 6.80 (t, $J = 75.2$ Hz, 1 H), 6.48 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 4.17 – 4.08 (m, 2 H), 3.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 2 H), 3.52 – 3.44 (m, 1 H), 3.39 (t, $J = 5.2$ Hz, 2 H), 3.16 – 3.08 (m, 1 H), 2.83 (dt, $J = 17.2, 4.6$ Hz, 1 H), 2.75 (ddd, $J = 17.0, 11.4, 5.4$ Hz, 1 H), 2.61 – 2.53 (m, 1 H), 2.23 – 2.16 (m, 1 H), 1.72 (qd, $J = 11.7, 5.4$ Hz, 1 H); MS (APCI⁺) m/z 410 [M+H]⁺.

【0389】

実施例 59: 5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-ペンタンイミドイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 158)

実施例 59A: 5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-ペンタンイミドイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.15 mL, 0.84 mmol, 5.5 当量) を、実施例 54A の生成物である 5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオントリフルオロアセテート (名目上 0.15 mmol, 1 当量) 及びエチルペンタンイミデート塩酸塩 (50 mg, 0.31 mmol, 2.0 当量; Goebel, M, et al. ChemMedChem 2009, 4, 1136-1142) を含む 23℃ のアセトニトリル懸濁液 (0.75 mL) に加えた。反応容器を密封し、この密封容器を、60℃ に予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を 18 時間 60℃ で攪拌した。次いで、反応混合物を 23℃ まで冷却した。追加のエチルペンタンイミデート塩酸塩 (150 mg, 0.93 mmol, 6.0 当量) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.40 mL, 2.29 mmol, 15.0 当量) を 23℃ で加えた。反応容器を密封し、この密封容器を、60℃ に予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を 3 時間 60℃ で攪拌し、次いで 23℃ まで冷却した。冷却した混合物を、塩化水素水溶液 (1.0 M, 3.0 mL) 及びジメチルスルホキシド (3.0 mL) で順次希釈した。希釈した混合物を、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した (100 g RediSep Rf Gold (登録商標) C18 カラム、10 カラム体積にわたって 10~100% [v/v] メタノール-0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液 [固体二酸化炭素で酸性化した] のグラジエントで溶出、次いで 3 カラム体積にわたって 100% メタノールで定組成溶出、流速 = 60 mL/分)。標題化合物 (146 mg) をさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (APCI⁺) m/z 475 [M+H]⁺.

【0390】

実施例 59B: 5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-ペンタンイミドイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

三塩化ホウ素のジクロロメタン溶液 (1.0 M, 0.31 mL, 0.31 mmol, 1.0 当量) を、ペンタメチルベンゼン (141 mg, 0.92 mmol, 3.0 当量) 及び実施例 59A の生成物 (名目上 146 mg, 0.307 mmol, 1 当量) を含む -78℃ のジクロロメタン懸濁液 (3.0 mL) に加えた。反応混合物を 15 分間 -78℃ で攪拌した。追加の三塩化ホウ素のジクロロメタン溶液 (1.0 M, 0.35 mL, 0.35 mmol, 1.17 当量) を -78℃ で加えた。反応混合物を 30 分間 -78℃ で攪拌した。追加の三塩化ホウ素のジクロロメタン溶液 (1.0 M, 0.40 mL, 0.40 mmol, 1.33 当量) を -78℃ で加えた。反応混合物を 30 分間 -78℃ で攪拌した。次いでこの混合物を、-78℃ で、酢酸エチル (1.5 mL) 及びエタノール (1.5 mL) で順次希釈した。希釈した混合物を 15 分間にわたって 23℃ まで温めた。温めた

10

20

30

40

50

混合物を濃縮した。得られた残留物を逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー（100 g Redi Sep Rf Gold（登録商標）C18カラム、10カラム体積にわたって10～100% [v/v] メタノール-0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液〔固体二酸化炭素で酸性化した〕のグラジエントで溶出、次いで3カラム体積にわたって100%メタノールで定組成溶出、流速=60 mL/分）によって精製すると、標題化合物（12 mg、0.031 mmol、10%収率、2ステップ）がもたらされた。¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 6.47（s, 1H）, 4.51（s, 2H）, 4.19（d, J = 17.5 Hz, 1H）, 3.75-3.61（m, 2H）, 3.23（d, J = 17.5 Hz, 1H）, 2.82（t, J = 5.9 Hz, 2H）, 2.58（t, J = 7.9 Hz, 2H）, 1.56-1.48（m, 2H）, 1.41-1.31（m, 2H）, 0.91（t, J = 7.9 Hz, 2H）; MS（APCI⁺）m/z 385 [M+H]⁺.

【0391】

実施例60：5-[2-(3-シクロプロピルプロピル)-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン（化合物159）

実施例60A：5-[6-(ベンジルオキシ)-2-(3-シクロプロピルプロピル)-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例54Aの生成物である5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオントリフルオロアセテート（名目上0.15 mmol、1当量）、炭酸カリウム（106 mg、0.77 mmol、5.0当量）、及び3-シクロプロピルプロピル4-メチルベンゼンスルホネート（60 mg、0.23 mmol、1.5当量；Wagner, P J, et al. J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 3837-3841）のアセトニトリル懸濁液（0.80 mL）を、4 mLのバイアルに密封した。この密封容器を、60℃に予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を18時間60℃で攪拌した。次いで、反応混合物を23℃まで冷却した。冷却した混合物をジメチルスルホキシド（3.0 mL）で希釈した。希釈した混合物を、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー（100 g Redi Sep Rf Gold（登録商標）C18カラム、10カラム体積にわたって10～100% [v/v] メタノール-0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液〔固体二酸化炭素で酸性化した〕のグラジエントで溶出、次いで3カラム体積にわたって100%メタノールで定組成溶出、流速=60 mL/分）によって精製すると、標題化合物（68 mg、0.14 mmol、93%収率、2ステップ）がもたらされた。MS（APCI⁺）m/z 474 [M+H]⁺.

【0392】

実施例60B：5-[2-(3-シクロプロピルプロピル)-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

三塩化ホウ素のジクロロメタン溶液（1.0 M、0.14 mL、0.14 mmol、1.0当量）を、実施例60Aの生成物（65 mg、0.14 mmol、1当量）及びペンタメチルベンゼン（61 mg、0.41 mmol、3.0当量）を含む-78℃のジクロロメタン懸濁液（1.4 mL）に加えた。反応混合物を15分間-78℃で攪拌した。追加の三塩化ホウ素のジクロロメタン溶液（1.0 M、0.30 mL、0.30 mmol、2.1当量）を-78℃に加えた。反応混合物を15分間-78℃で攪拌し、次いで-78℃のメタノール（0.5 mL）で希釈した。希釈した混合物を15分間にわたって23℃まで温めた。温めた生成物混合物を濃縮した。得られた残留物を、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した（100 g Redi Sep Rf Gold（登録商標）C18カラム、10カラム体積にわたって10～100% [v/v] メタノール-0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液〔固体二酸化炭素で酸性化した〕のグラジエ

10

20

30

40

50

ントで溶出、次いで3カラム体積にわたって100%メタノールで定組成溶出、流速=60 mL/分)。生成物を含む画分を合わせ、合わせた画分を濃縮した。得られた残留物を、同じクロマトグラフィー条件を使用して精製すると、標題化合物(5 mg、0.013 mmol、9%収率)がもたらされた。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.33 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.69–2.62 (m, 2H), 2.59–2.54 (m, 2H), 2.49–2.44 (m, 2H), 1.59 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.24–1.13 (m, 4H), 0.74–0.65 (m, 1H), 0.40–0.36 (m, 2H), 0.02–0.01 (m, 2H). MS (APCI⁺) m/z 384 [M+H]⁺.

【0393】

実施例61: 5-[2-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物160)

実施例61A: 5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

tert-ブチル6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート(0.200 g、0.407 mmol、実施例44H)のジクロロメタン懸濁液(1.4 mL)を含むバイアルを0℃まで冷却した。次いで、2,2,2-トリフルオロ酢酸(0.19 mL、2.4 mmol)を滴加し、その後に冷却浴を外した。2時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をトルエン(3×3 mL)と共沸し、次いでSCX-2カートリッジ(ロードしてメタノール/ジクロロメタン(1:1)でまず溶出し、次いで2 M アンモニアメタノール溶液で溶出)に通して、標題化合物(0.159 g、0.406 mmol、100%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.49 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 2H), 7.38–7.32 (m, 2H), 7.32–7.27 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.36–3.31 (m, 2H), 2.94 (t, J = 6.2 Hz, 2H); MS (ESI⁺) m/z 433.2 [M+CH₃CN+H]⁺; MS (ESI⁻) m/z 390.2 [M-H]⁻.

【0394】

実施例61B: tert-ブチル6-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

バイアルに、5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(0.040 g、0.10 mmol、実施例61A)、tert-ブチル6-オキソ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(0.024 g、0.11 mmol)、及びジクロロメタン(0.34 mL)を加えた。得られた懸濁液を環境温度で10分間攪拌し、次いでトリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム(0.043 g、0.20 mmol)を加えた。16時間後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、20分間攪拌した。次に、水を加え、この混合物をジクロロメタン(4×20 mL)で抽出した。有機相を合わせ、50%塩化ナトリウム水溶液及びブラインで順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して標題化合物を得た。この物質をさらに精製することなく使用した。MS (ESI⁺) m/z 587.0 [M+H]⁺; MS (ESI⁻) m/z 585.2 [M-H]⁻.

【0395】

実施例61C: tert-ブチル6-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1,1

， 4-トリオキソ-1 λ^6 ， 2， 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3， 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-イル]-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート

5%パラジウム炭素 (0.120 g、0.525 mmol) を含む 20 mL の *Barnstead Hast C* 反応器に、tert-ブチル 6-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ^6 ， 2， 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3， 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-イル]-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート (理論上 0.10 mmol、実施例 61B) 及びテトラヒドロフラン (2 mL) を加えた。得られた混合物を環境温度で 2.7 時間、50 psi の水素雰囲気下で攪拌した。次いで触媒を濾過により除去し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して標題化合物 (0.033 g、0.066 mmol) を得た。この物質をさらに精製することなく使用した。MS (ESI⁺) m/z 497.2 [M+H]⁺; MS (ESI⁻) m/z 495.2 [M-H]⁻.

【0396】

実施例 61D: 5-[2-(2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル)-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1 λ^6 ， 2， 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

tert-ブチル 6-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ^6 ， 2， 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3， 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-イル]-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート (0.033 g、0.066 mmol、実施例 61C) のジクロロメタン懸濁液 (0.22 mL) を含むバイアルを 0°C まで冷却した。次いで、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (0.031 mL、0.40 mmol) を滴加し、その後に冷却浴を外した。1 時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をトルエン (3×3 mL) と共沸し、逆相分取 HPLC [Waters XBridge (商標) RP18 カラム、5 μ m、30×100 mm、流速 40 mL/分、5~70% メタノール/水 (水酸化アンモニウムで pH 10 に調整した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] を使用して精製した。生成物を含む画分を合わせ、減圧下で濃縮した。残留物を SCX-2 カートリッジ (ロードしてメタノール/ジクロロメタン (1:1) でまず溶出し、次いで 2 M アンモニアメタノール溶液で溶出) に通して、標題化合物 (5.0 mg、0.013 mmol、3 ステップで 13% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.44 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.76 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 2.67 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.49 - 2.40 (m, 2H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 2.14 - 1.95 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 397.2 [M+H]⁺.

【0397】

実施例 62: 5-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(6, 6, 6-トリフルオロヘキシル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1 λ^6 ， 2， 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 161)

実施例 62A: 5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-(6, 6, 6-トリフルオロヘキシル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1 λ^6 ， 2， 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例 54A の生成物である 5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1 λ^6 ， 2， 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン トリフルオロアセテート (名目上 0.25 mmol、1 当量)、トリエチルアミン (0.18 mL、1.3 mmol、5.0 当量)、及び 6-ブromo-1, 1, 1-トリフルオロヘキサン (86 mg、0.38 mmol、1.5 当量) のアセトニトリル懸濁液 (1.3 mL) を、4 mL のバイアルに密封した。この密封容器を、60°C に予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を 18 時間 60°C で攪拌し、次いで

23℃まで冷却した。冷却した混合物を濃縮した。得られた残留物を、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー（100g RediSep Rf Gold（登録商標）C18カラム、10カラム体積にわたって10～100% [v/v] メタノール-0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液〔固体二酸化炭素で酸性化した〕のグラジエントで溶出、次いで3カラム体積にわたって100%メタノールで定組成溶出、流速=60mL/分）によって精製すると、標題化合物（53mg、0.10mmol、39%収率）がもたらされた。MS（APCI⁺）m/z 530 [M+H]⁺。

【0398】

実施例62B：5-〔8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-（6,6,6-トリフルオロヘキシル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル〕-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

三塩化ホウ素のジクロロメタン溶液（1.0M、1.0mL、1.0mmol、10.0当量）を、フラスコの側面に沿ってゆっくりと、実施例62Aの生成物（53mg、0.10mmol、1当量）及びペンタメチルベンゼン（48mg、0.33mmol、3.3当量）を含む-78℃のジクロロメタン懸濁液（1.5mL）に加えた。反応混合物を30分間-78℃で攪拌し、次いで-78℃のエタノール（0.8mL）でゆっくりと希釈した。希釈した混合物を30分間にわたって23℃まで温め、濃縮した。得られた残留物をヘプタン（3×5mL）で粉碎した。得られた残留物を逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー（100g RediSep Rf Gold（登録商標）C18カラム、10カラム体積にわたって10～100% [v/v] メタノール-0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液〔固体二酸化炭素で酸性化した〕のグラジエントで溶出、次いで3カラム体積にわたって100%メタノールで定組成溶出、流速=60mL/分）によって精製すると、標題化合物（8.6mg、20%収率）がもたらされた。¹H NMR（500MHz, DMSO-d₆）δ ppm 9.59（bs, 1H）, 6.55（s, 1H）, 3.94（s, 2H）, 3.25-2.83（m, 6H）, 2.34-2.20（m, 2H）, 1.76-1.66（m, 2H）, 1.53（p, J = 7.2 Hz, 2H）, 1.39（p, J = 7.7 Hz, 2H）。MS（APCI⁺）m/z 440 [M+H]⁺。

【0399】

実施例63：5-〔2-〔（3,3-ジフルオロシクロブチル）メチル〕-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル〕-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン（化合物162）

実施例63A：5-〔6-（ベンジルオキシ）-2-〔（3,3-ジフルオロシクロブチル）メチル〕-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル〕-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

実施例54Aの生成物である5-〔6-（ベンジルオキシ）-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル〕-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオントリフルオロアセテート（名目上0.25mmol、1当量）、炭酸カリウム（176mg、1.27mmol、5.0当量）、及び3-（ブロモメチル）-1,1-ジフルオロシクロブタン（61mg、0.33mmol、1.3当量）のアセトニトリル懸濁液（1.3mL）を、4mLのバイアルに密封した。この密封容器を、60℃に予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を18時間60℃で攪拌し、次いで23℃まで冷却した。冷却した混合物を珪藻土のプラグ（1.0cm×0.5cm）で濾過した。濾過ケーキをアセトニトリル（5×1.0mL）で濯いだ。濾液を合わせ、合わせた濾液を0.45μm PTFE膜Whatman（登録商標）シリンジフィルターに通した。濾液を濃縮した。得られた残留物をさらに精製することなく次のステップに使用した。MS（APCI⁺）m/z 496 [M+H]⁺。

【0400】

実施例63B：5-〔2-〔（3,3-ジフルオロシクロブチル）メチル〕-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル〕-1λ

⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

三塩化ホウ素のジクロロメタン溶液 (1.0 M、2.0 mL、2.0 mmol、7.9 当量) を、フラスコの側面に沿ってゆっくりと、実施例 63A の生成物 (名目上 0.25 mmol、1 当量) 及びペンタメチルベンゼン (122 mg、0.92 mmol、3.3 当量) を含む -78°C のジクロロメタン懸濁液 (2.0 mL) に加えた。反応混合物を 30 分間 -78°C で攪拌し、次いで -78°C のエタノール (0.8 mL) でゆっくりと希釈した。希釈した混合物を 30 分間にわたって 23°C まで温め、濃縮した。得られた残留物をヘプタン (3 × 5 mL) で粉碎した。得られた残留物を逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー (100 g RediSep Rf Gold (登録商標) C18 カラム、10 カラム体積にわたって 10~100% [v/v] メタノール-0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液 [固体二酸化炭素で酸性化した] のグラジエントで溶出、次いで 3 カラム体積にわたって 100% メタノールで定組成溶出、流速 = 60 mL/分) によって精製すると、標題化合物 (8 mg、0.020 mmol、8% 収率、3 ステップ) がもたらされた。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.71 (bs, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.52-4.08 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.11-2.63 (m, 6H); MS (APCI⁺) m/z 406 [M+H]⁺.

【0401】

実施例 64: 5-[2-(アゼチジン-3-イル)-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 163)

実施例 64A: tert-ブチル 3-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-イル]アゼチジン-1-カルボキシレート

バイアルに、5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.045 g、0.12 mmol、実施例 61A)、tert-ブチル 3-オキソアゼチジン-1-カルボキシレート (0.022 g、0.13 mmol)、及びジクロロメタン (0.38 mL) を加えた。この懸濁液を環境温度で 10 分間攪拌し、次いでトリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム (0.049 g、0.23 mmol) を加えた。14 時間後、さらに tert-ブチル 3-オキソアゼチジン-1-カルボキシレート (0.022 g、0.13 mmol) 及びトリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム (0.049 g、0.23 mmol) を加えた。さらに 4 時間後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、20 分間攪拌した。次に、水を加え、この混合物をジクロロメタン (4 × 20 mL) で抽出した。有機相を合わせ、50% 塩化ナトリウム水溶液及びブラインで順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して標題化合物を得た。この物質をさらに精製することなく使用した。MS (ESI⁺) m/z 588.1 [M+CH₃CN+H]⁺; MS (ESI⁻) m/z 545.2 [M-H]⁻.

【0402】

実施例 64B: tert-ブチル 3-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-イル]アゼチジン-1-カルボキシレート

5%パラジウム炭素 (0.057 g、0.25 mmol) を含む 20 mL の Barnstead Hast C 反応器に、tert-ブチル 3-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-イル]アゼチジン-1-カルボキシレート (理論上 0.12 mmol、実施例 64A) 及びテトラヒドロフラン (2 mL) を加えた。得られた混合物を環境温度で 1.8 時間、100 psi の水素雰囲気下で攪拌した。次いで触媒を濾過により除去し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、逆相分取 HPLC [Waters XBridge (商標) RP18 カラム、5 μm、30

10

20

30

40

50

×100mm、流速40mL/分、5～70%アセトニトリル/水（水酸化アンモニウムでpH10に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した）のグラジエント]の使用により精製して、標題化合物（0.019g、0.042mmol、2ステップで36%収率）を得た。¹H NMR（500 MHz, メタノール-d₄）δ ppm 7.26（d, J = 1.3 Hz, 1H）, 4.76（s, 2H）, 4.71（s, 2H）, 4.16（s, 2H）, 4.10（s, 1H）, 3.51（t, J = 5.9 Hz, 2H）, 3.37 – 3.30（m, 4H）, 2.15（s, 9H）; MS（ESI⁺）m/z 456.9 [M+H]⁺.

【0403】

実施例64C：5-〔2-（アゼチジン-3-イル）-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル〕-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

tert-ブチル3-〔8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-（1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル）-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル〕アゼチジン-1-カルボキシレート（0.019g、0.042mmol、実施例64B）のジクロロメタン溶液（0.21mL）を含むバイアルを0℃まで冷却した。次いで、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸（0.019mL、0.25mmol）を滴加し、得られた混合物を0℃で攪拌した。1時間後、さらに2, 2, 2-トリフルオロ酢酸（0.019mL、0.25mmol）を加え、冷却浴を外した。さらに1.5時間後、反応混合物をSCX-2カートリッジ（ロードしてメタノール/ジクロロメタン（1：1）でまず溶出し、次いで2Mアンモニアメタノール溶液で溶出）に通して、標題化合物（5.5mg、0.015mmol、37%収率）を得た。¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 8.78（s, 3H）, 6.47（d, J = 1.3 Hz, 1H）, 4.04（dd, J = 10.9, 7.3 Hz, 2H）, 3.97 – 3.89（m, 4H）, 3.48（p, J = 7.0 Hz, 1H）, 3.41（s, 2H）, 2.73（t, J = 5.9 Hz, 2H）, 2.55（t, J = 5.8 Hz, 2H）; MS（APCI⁺）m/z 357.4 [M+H]⁺.

【0404】

実施例65：5-（8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-〔2-〔（プロパン-2-イル）アミノ〕エチル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン（化合物164）

実施例65A：5-〔6-（ベンジルオキシ）-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル〕-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例44Hの生成物（133mg、0.271mmol）のジクロロメタン溶液（5mL）にトリフルオロ酢酸（617mg、5.41mmol）を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮して、標題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た（137mg、0.271mmol、100%収率）。MS（ESI⁻）m/z 390 [M-H]⁻.

【0405】

実施例65B：tert-ブチル〔2-〔6-（ベンジルオキシ）-8-フルオロ-7-（1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル）-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル〕エチル〕プロパン-2-イルカルバメート

実施例65Aの生成物（138mg、0.274mmol）、トリエチルアミン（139mg、1.370mmol）、tert-ブチルイソプロピル（2-オキソエチル）カルバメート（60.7mg、0.301mmol）及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（232mg、1.096mmol）の混合物を含むアセトニトリル及びメタノール（4：1、1.5mL）を、室温で1.5時間攪拌した。この混合物をメタノール/水（1：2、2mL）でクエンチし、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を分取HPLC [YMC TriArt（商標）C18 Hybrid 20μmカラム、25×15

10

20

30

40

50

0 mm、流速 80 mL / 分、0 ~ 80 % メタノール / バッファー（水酸化アンモニウムで pH 10 に調整した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液）のグラジエント] によって精製して、標題化合物（79 mg、0.137 mmol、50 % 収率）を得た。MS（ESI⁺）m/z 575 [M-H]⁺。

【0406】

実施例 65C：5-〔6-（ベンジルオキシ）-8-フルオロ-2-〔2-〔（プロパン-2-イル）アミノ〕エチル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル〕-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例 65B の生成物（73 mg、0.127 mmol）のジクロロメタン溶液（3 mL）にトリフルオロ酢酸（722 mg、6.33 mmol）を加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、標題化合物（75 mg、0.127 mmol、100 % 収率）をトリフルオロ酢酸塩として得た。MS（ESI⁺）m/z 475 [M-H]⁺。

【0407】

実施例 65D：5-（8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-〔2-〔（プロパン-2-イル）アミノ〕エチル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン（55.0 mg、0.371 mmol）と実施例 65C の生成物（73 mg、0.124 mmol）の混合物を含む -78 °C のジクロロメタン（3 mL）にトリクロロボラン（1.48 mL、1.48 mmol、ジクロロメタン中 1 M）を加えた。この混合物を -78 °C で 10 分間、次いで -20 °C で 20 分間攪拌した。この混合物をエタノール（2 mL）でクエンチし、減圧下で濃縮した。残留物をヘプタン（4 × 4 mL）及びジクロロメタン（6 × 3 mL）で洗浄し、減圧下で乾燥させて標題化合物（33 mg、0.066 mmol、53 % 収率）を得た。¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 11.16（br s, 1H），10.40（br s, 1H），9.10（br s, 2H），6.65（s, 1H），4.30 - 4.60（m, 2H），4.27（s, 2H），3.40 - 3.54（m, 4H），3.15 - 3.30（m, 4H），3.07（m, 1H），1.28（d, J = 7 Hz, 6H）；MS（ESI⁺）m/z 385 [M-H]⁺。

【0408】

実施例 66：5-〔2-〔（アゼチジン-3-イル）メチル〕-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル〕-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン（化合物 165）

実施例 66A：tert-ブチル 3-〔〔6-（ベンジルオキシ）-8-フルオロ-7-（1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル）-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル〕メチル〕アゼチジン-1-カルボキシレートバイアルに、5-〔6-（ベンジルオキシ）-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル〕-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン（0.045 g、0.12 mmol、実施例 61A）、tert-ブチル 3-ホルミルアゼチジン-1-カルボキシレート（0.023 g、0.13 mmol）、及びジクロロメタン（0.38 mL）を加えた。この懸濁液を環境温度で 10 分間攪拌し、次いでトリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム（0.049 g、0.23 mmol）を加えた。14 時間後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、20 分間攪拌した。次に、水を加え、この混合物をジクロロメタン（4 × 20 mL）で抽出した。有機相を合わせ、50 % 塩化ナトリウム水溶液及びブラインで順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して標題化合物を得た。この物質をさらに精製することなく使用した。MS（ESI⁺）m/z 561.1 [M+H]⁺。

【0409】

実施例 66B：tert-ブチル 3-〔〔8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-（1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル）-3, 4-ジヒド

10

20

30

40

50

ロイソキノリン-2 (1H) -イル] メチル} アゼチジン-1-カルボキシレート

5%パラジウム炭素 (0.067 g、0.29 mmol) を含む20 mLのBarnstead Hast C反応器に、tert-ブチル3- {[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル] メチル} アゼチジン-1-カルボキシレート (理論上0.12 mmol、実施例66A) 及びテトラヒドロフラン (2 mL) を加えた。得られた混合物を環境温度で2.4時間、100 psiの水素雰囲気下で攪拌した。次いで触媒を濾過により除去し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、逆相分取HPLC [Waters XBridge (商標) RP18カラム、5 μm、30×100 mm、流速40 mL/分、5~70%アセトニトリル/水 (水酸化アンモニウムでpH10に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.023 g、0.049 mmol、2ステップで43%収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 6.60 - 6.56 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.10 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.24 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.19 - 3.13 (m, 2H), 3.11 - 3.02 (m, 1H), 2.99 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H); MS (ESI⁺) m/z 471.1 [M+H]⁺; MS (ESI⁻) m/z 469.1 [M-H]⁻.

[0410]

実施例66C: 5- {2- [(アゼチジン-3-イル) メチル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

tert-ブチル3- {[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル] メチル} アゼチジン-1-カルボキシレート (0.023 g、0.049 mmol、実施例66B) のアセトニトリル懸濁液 (0.24 mL) を含むバイアルを0℃まで冷却した。塩化水素の溶液 (ジエチルエーテル中2.0 M、0.098 mL、0.20 mmol) を滴加し、その後に冷却浴を外した。1時間後、第2の分量の塩化水素 (ジエチルエーテル中2.0 M、0.098 mL、0.20 mmol) を数滴の水と共に加えた。さらに2.5時間後、この混合物を減圧下で濃縮し、逆相HPLC [Waters XBridge (商標) RP18カラム、5 μm、30×100 mm、流速40 mL/分、5~70%メタノール/水 (水酸化アンモニウムでpH10に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] を使用して精製した。生成物を含む画分を合わせ、減圧下で濃縮した。残留物をSCX-2カートリッジ (ロードしてメタノール/ジクロロメタン (1:1) でまず溶出し、次いで2 Mアンモニアメタノール溶液で溶出) に通して、標題化合物 (8.7 mg、0.023 mmol、48%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.44 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 10.5, 8.5 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.67 (dd, J = 10.4, 7.0 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.07 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 14.9, 6.6 Hz, 4H), 2.61 (t, J = 5.7 Hz, 2H); MS (APCI⁺) m/z 371.4 [M+H]⁺.

[0411]

実施例67: 5- {2- [(アゼチジン-3-イル) メチル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物166)

実施例67A: 6'-(ベンジルオキシ)-8'-フルオロ-3', 4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[[1,3]ジオキサラン-2, 2'-ナフタレン]

実施例22Bの生成物 (100 g、348 mmol) 及びベンジルアルコール (50.

5 mL、488 mmol) のジオキサン溶液 (200 mL) に、ナトリウム *tert*-ブトキシド (40.2 g、418 mmol)、N, N'-ジフェンエチルオキサリド (1.032 g、3.48 mmol) 及びヨウ化銅 (I) (0.663 g、3.48 mmol) を加えた。得られた混合物を脱気し (3×真空/窒素パージ)、次いで 80℃ まで加熱した。48 時間後、水 (1 L) を加え、得られた混合物を環境温度まで冷却した。この混合物を濾過し、固体を水 (200 mL) で洗浄した。濾液を酢酸エチル (3×500 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタン (1 L) に溶解させ、Celite (登録商標) (100 g) で濾過した。濾液を真空中で濃縮した。得られた固体をイソプロパノール (200 mL) で粉碎して、85 g (244 mmol、78% 収率) の標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.46 – 7.28 (m, 5H), 6.74 – 6.60 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.00 – 3.88 (m, 4H), 2.86 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.72 (s, 2H), 1.83 (t, J = 6.7 Hz, 2H); MS (APCI⁺) m/z 315 [M+H]⁺.

【0412】

実施例 67B: 6'-(ベンジルオキシ)-7'-ブromo-8'-フルオロ-3', 4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[[1, 3]ジオキサラン-2, 2'-ナフタレン]

2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (164 mL、964 mmol) を含む 0℃ のテトラヒドロフラン溶液 (500 mL) に、*n*-ブチルリチウムの溶液 (360 mL、ヘキサン中 2.5 M、900 mL) を 40 分間にわたってゆっくりと加えた。30 分間攪拌した後、反応混合物をテトラヒドロフラン (500 mL) で希釈し、-78℃ まで冷却した。実施例 67A の生成物 (202.11 g、643 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (500 mL) を、内部温度が -70℃ 未満に保たれるように 30 分間にわたってゆっくりと加えた。2 時間後、1, 2-ジブromo-1, 1, 2, 2-テトラフルオロエタン (92 mL、772 mmol) を、内部温度が -60℃ 未満に保たれるようにゆっくりと加えた。完全に加えたら反応混合物を -10℃ まで温め、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液 (500 mL) でクエンチし、水 (1.5 L) 及び酢酸エチル (2 L) で希釈した。層を分離し、有機層を 1 M 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及びブライン (500 mL) で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残留物をイソプロパノール (500 mL) で希釈し、次いで 50℃ まで加熱し、環境温度までゆっくりと冷却した。得られた固体を濾過によって収集して、標題化合物 (130.3 g、331 mmol、51.5% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.50 – 7.28 (m, 5H), 6.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.10 – 3.97 (m, 4H), 2.93 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.89 (s, 2H), 1.92 (t, J = 6.7 Hz, 2H); MS (APCI⁺) m/z 393 [M+H]⁺.

【0413】

実施例 67C: *tert*-ブチル { [6'-(ベンジルオキシ)-8'-フルオロ-3', 4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[[1, 3]ジオキサラン-2, 2'-ナフタレン]-7'-イル] アミノ } アセテート

実施例 67B の生成物 (14.17 g、36 mmol)、炭酸セシウム (35.2 g、108 mmol)、BrettPhos (0.387 g、0.721 mmol)、及び BrettPhos Pd G3 プレ触媒 (0.653 g、0.721 mmol) の 1, 4-ジオキサン懸濁液 (280 mL) に、*tert*-ブチルグリシネート (7.39 mL、54.1 mmol) を加えた。得られた懸濁液を脱気し (5×真空/窒素パージ)、次いで 90℃ まで加熱した。16 時間後、反応混合物を 30℃ 未満まで冷却し、追加の BrettPhos Pd G3 プレ触媒を加えた (0.653 g、0.721 mmol)。反応混合物を脱気し (5×真空/窒素パージ)、次いで 90℃ まで加熱を再開した。7 時間後、反応混合物を 30℃ 未満まで冷却し、追加の BrettPhos Pd G3 プレ触媒を加

10

20

30

50

えた (0.653 g、0.721 mmol)。反応混合物を脱気し (5×真空/窒素パージ)、次いで90℃まで加熱を再開した。16時間後、反応混合物を30℃未満まで冷却し、追加のBrett Phos Pd G3プレ触媒を加えた (0.328 g、0.362 mmol)。反応混合物を脱気し (5×真空/窒素パージ)、次いで90℃まで加熱を再開した。4時間後、反応混合物を環境温度まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (70 mL) でクエンチし、水 (70 mL) 及び酢酸エチル (140 mL) で希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチル (2×70 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (42 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。シリカ (35 g) を濾液に加え、この混合物を真空中で濃縮して粉末にし、これを220 g gold Teledyne ISCOシリカカラム上にドライローディングし、0.1%トリエチルアミンを加えたヘプタン中0~40%酢酸エチルのグラジエントを実行することによって精製して、12.44 g (28.1 mmol、78%収率) の標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.50 – 7.27 (m, 5H), 6.45 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.10 – 3.97 (m, 5H), 3.97 – 3.91 (m, 2H), 2.88 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.84 (s, 2H), 1.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H); MS (APCI⁺) m/z 444 [M+H]⁺.

【0414】

実施例67D: tert-ブチル { [6' – (ベンジルオキシ) – 8' – フルオロ – 3', 4' – ジヒドロ – 1' H – スピロ [[1, 3] ジオキソラン – 2, 2' – ナフタレン] – 7' – イル] ({ [(プロパー – 2 – エン – 1 – イル) オキシ] カルボニル } スルファモイル) アミノ } アセテート

クロロスルホニルイソシアネート (3.65 mL、42.1 mmol) のジクロロメタン溶液 (124 mL) に、アリルアルコール (2.86 mL、42.1 mmol) を滴加した。30分後、用意しておいた実施例67Cの生成物 (12.44 g、28.1 mmol) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (9.8 mL、56.1 mmol) のジクロロメタン溶液 (62 mL) を添加漏斗でゆっくりと加えた。45分後、反応混合物を水 (125 mL) でクエンチし、5分間攪拌した。層を分離し、水層をジクロロメタン (2×62 mL) で抽出した。有機層を合わせ、1 M硫酸水素ナトリウム水溶液 (62 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して標題化合物を得て、これを精製せずに次のステップに使用した。MS (APCI⁺) m/z 624 [M+NH₄]⁺.

【0415】

実施例67E: 5 – [6' – (ベンジルオキシ) – 8' – フルオロ – 3', 4' – ジヒドロ – 1' H – スピロ [[1, 3] ジオキソラン – 2, 2' – ナフタレン] – 7' – イル] – 5λ, 2, 5 – チアジアゾリジン – 1, 1, 3 – トリオン

実施例67Dの粗生成物 (17.0 g、28.1 mmol) のメタノール溶液 (340 mL) に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.648 g、0.561 mmol)、続いてナトリウムメトキシドの溶液 (38.5 mL、メタノール中25重量%、168 mmol) を加えた。得られた混合物を脱気し (3×真空/窒素パージ)、次いで60℃まで加熱した。1時間後、反応混合物を環境温度まで冷却し、1 M塩酸 (190 mL) でクエンチし、酢酸エチル (85 mL) で希釈し、真空中で部分的に濃縮してメタノールを除去した。得られた二相性混合物を酢酸エチル (3×85 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (51 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、Celite (登録商標) (5 g) で濾過し、真空中で濃縮した。残留物をtert-ブチルメチルエーテル (85 mL) に懸濁し、加熱して沸騰させ、次いで環境温度まで冷却した。得られた固体を濾過によって収集し、冷たい濾液で洗浄し、次いで冷たいtert-ブチルメチルエーテル (34 mL) で洗浄し、50℃の真空オーブンで乾燥させて、7.95 g (17.72 mmol、63.2%収率) の標題化合物を得た。MS (AP

C I⁺) m/z 449 [M+H]⁺.

【0416】

実施例67F: 5-[3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

実施例67Eの生成物(1.5g、3.34mmol)を88%ギ酸(7.5mL、196mmol)に懸濁した。45分後、ブライン(15mL)の滴加によって反応混合物を希釈した。得られた固体を濾過によって収集し、水(4×7.5mL)で洗浄し、50℃の真空オーブンで乾燥させて、1.33g(3.30mmol、99%収率)の標題化合物を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.47(d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.45-7.28(m, 3H), 7.05(s, 1H), 5.19(s, 2H), 4.40(s, 2H), 3.47(s, 2H), 3.06(t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.50(t, J = 6.7 Hz, 2H); MS(APCI⁺) m/z 422 [M+NH₄]⁺.

【0417】

実施例67G: 5-{3-(ベンジルオキシ)-7-[(4,4-ジフルオロブチル)アミノ]-1-フルオロ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

実施例67Fの生成物(0.5g、1.24mmol)のエタノール溶液(10mL)に、4,4-ジフルオロブタン-1-アミン塩酸塩(0.270g、1.86mmol)、続いてトリエチルアミン(0.517mL、3.71mmol)を加えた。30分後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.093g、1.48mmol)を固体として加えた。この混合物を16時間攪拌させ、次いで水酸化アンモニウム(0.14mL、7.42mmol)でクエンチし、アセトニトリル(10mL)及び水(2mL)で希釈した。Celite(登録商標)(5g)を加え、混合物を真空中で濃縮して粉末を得た。得られた混合物をTeledyne ISCO 275g逆相C18カラム上にドライローディングし、10~100%メタノール/バッファー(ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液)のグラジエントで溶出して、標題化合物(0.386g、0.776mmol、63%収率)を得た。MS(APCI⁺) m/z 498 [M+H]⁺.

【0418】

実施例67H: 5-{2-[(アゼチジン-3-イル)メチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

実施例67Gの生成物(0.386g、0.776mmol)及びペンタメチルベンゼン(0.230g、1.55mmol)を含む-78℃のジクロロメタン懸濁液(7.7mL)に、三塩化ホウ素の溶液(4.66mL、ジクロロメタン中1M、4.66mmol)をフラスコの側面に沿ってゆっくりと加えた。得られた混合物を5分間攪拌し、次いで0℃の内部温度まで温め、次いで-78℃まで冷却し、酢酸エチル(4mL)、続いてエタノール(4mL)でクエンチした。この反応混合物を環境温度まで温め、真空中で濃縮した。この残留物をヘプタン(3×8mL)、1:1の酢酸エチル/ヘプタン(2×4mL)、ジクロロメタン(2×4mL)及びアセトニトリル(3×4mL)で粉碎し、次いで50℃の真空オーブンで乾燥させて、標題化合物をHCl塩として得た(0.297g、0.669mmol、86%収率)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.17(br s, 1H), 9.00(br s, 2H), 6.54(s, 1H), 6.15(tt, J = 56.6, 4.2 Hz, 1H), 4.32(s, 2H), 3.48-3.40(m, 1H), 3.16-3.02(m, 3H), 2.88-2.70(m, 2H), 2.61(dd, J = 16.1, 10.0 Hz, 1H), 2.24-2.16(m, 1H), 2.09-1.86(m, 2H), 1.84-1.67(m, 3H); MS(APCI⁺) m/z 408 [M

+ H]⁺.

【0419】

実施例68：5-（1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-（（3-メチルブチル）[2-（ピリジン-2-イル）エチル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン（化合物167）

実施例22Iの生成物（0.3g、0.596mmol）及び2-（2-アミノエチル）ピリジン（0.107mL、0.894mmol）を含む室温のアセトニトリル溶液（6mL）に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（0.075g、1.191mmol）を加えた。18時間後、イソバレルアルデヒド（0.257mL、2.383mmol）を加えた。23時間後、塩化水素の溶液（1.489mL、5.96mmol、ジオキサン中4M）を滴加した（活発なガス発生）。4時間後、反応混合物を水酸化アンモニウム（0.090mL、4.77mmol）でクエンチし、アセトニトリル（4mL）及び水（2mL）で希釈した。Celite（登録商標）（2g）を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物をTeledyne ISCO 275g逆相C18カラム上にドライローディングし、10~100%メタノール／バッファー（ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液）のグラジエントで溶出して、標題化合物（0.0363g、0.074mmol、12.4%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 9.17（s, 1H）, 8.51（dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H）, 7.75（tt, J = 7.2, 3.6 Hz, 1H）, 7.62（s, 2H）, 7.37（d, J = 7.8 Hz, 1H）, 7.27（dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H）, 6.44（s, 1H）, 3.90（s, 2H）, 3.81 - 3.65（m, 1H）, 3.62 - 3.50（m, 2H）, 3.25 - 3.16（m, 2H）, 3.07 - 2.97（m, 1H）, 2.84 - 2.73（m, 2H）, 2.20 - 2.10（m, 1H）, 1.86 - 1.75（m, 1H）, 1.63 - 1.51（m, 3H）, 1.48 - 1.33（m, 1H）, 0.86（d, J = 5.7 Hz, 6H）; MS（APCI⁺）m/z 491 [M+H]⁺.

【0420】

実施例69：5-（8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-（（スピロ[2.3]ヘキサン-5-イル）メチル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン（化合物168）

実施例69A：5-（6-（ベンジルオキシ）-8-フルオロ-2-（（スピロ[2.3]ヘキサン-5-イル）メチル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

実施例54Aの生成物である5-（6-（ベンジルオキシ）-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオントリフルオロアセテート（名目上0.25mmol、1当量）、炭酸カリウム（175mg、1.27mmol、5.0当量）、及び5-（プロモメチル）スピロ[2.3]ヘキサン（89mg、0.51mmol、2.0当量）のアセトニトリル懸濁液（1.7mL）を、4mLのバイアルに密封した。この密封容器を、60℃に予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を18時間60℃で攪拌し、次いで23℃まで冷却した。冷却した混合物を珪藻土のプラグ（1.0cm×0.5cm）で濾過した。濾過ケーキをアセトニトリル（5×1.0mL）で濯いだ。濾液を合わせ、合わせた濾液を濃縮した。得られた残留物をさらに精製することなく次のステップに使用した。MS（APCI⁺）m/z 486 [M+H]⁺.

【0421】

実施例69B：5-（8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-（（スピロ[2.3]ヘキサン-5-イル）メチル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

三塩化ホウ素のジクロロメタン溶液（1.0 M、1.5 mL、1.5 mmol、6.0 当量）を、フラスコの側面に沿ってゆっくりと、実施例 69 A の生成物（名目上 0.25 mmol、1 当量）及びペンタメチルベンゼン（113 mg、0.76 mmol、3.0 当量）を含む -78℃ のジクロロメタン懸濁液（1.3 mL）に加えた。反応混合物を 30 分間 -78℃ で攪拌し、次いで -78℃ のエタノール（0.8 mL）でゆっくりと希釈した。希釈した混合物を 30 分間にわたって 23℃ まで温め、濃縮した。得られた残留物をヘプタン（3×5 mL）で粉碎した。得られた残留物を逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー（100 g Redi Sep Rf Gold（登録商標）C18 カラム、10 カラム体積にわたって 10~100% [v/v] メタノール-0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液 [固体二酸化炭素で酸性化した] のグラジエントで溶出、次いで 3 カラム体積にわたって 100% メタノールで定組成溶出、流速 = 60 mL/分）によって精製すると、標題化合物（12 mg、0.030 mmol、12% 収率、3 ステップ）がもたらされた。¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 9.68（bs, 1H），6.56（s, 1H），3.94（s, 2H），3.16-2.83（m, 4H），2.22-2.01（m, 4H），0.33-0.33（m, 4H）。MS（APCI⁺）m/z 396 [M+H]⁺。

【0422】

実施例 70：5-（1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-（[2-（トリフルオロメトキシ）エチル]アミノ）-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン（化合物 169）

この標題化合物は、実施例 26 に記載した方法論を使用し、2-（トリフルオロメトキシ）エタンアミン塩酸を 2,2-ジフルオロ-2-フェニルエタンアミン塩酸の代わりに用いて調製した。¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 9.20（br s, 1H），8.92（br s, 4H），6.47（s, 1H），4.35（m, 2H），3.93（s, 2H），3.41（m, 2H），3.07（m, 1H），2.75（m, 2H），2.55（m, 2H），2.15（m, 1H），1.69（m, 1H）；MS（ESI⁻）m/z 426 [M-H]⁻。

【0423】

実施例 71：5-〔8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-（3-ヒドロキシ-3-メチルブチル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル〕-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン（化合物 170）

実施例 71 A：5-〔6-（ベンジルオキシ）-8-フルオロ-2-（3-ヒドロキシ-3-メチルブチル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル〕-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

実施例 65 A の生成物（139 mg、0.275 mmol）、4-ブロモ-2-メチルブタン-2-オール（59.7 mg、0.358 mmol）及び炭酸セシウム（448 mg、1.375 mmol）の混合物を含む N,N-ジメチルホルムアミド（1.5 mL）を、70℃ で 2.5 時間、次いで室温で 3 日間攪拌した。この混合物をメタノール/水（2:1、5 mL）でクエンチし、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を分取 HPLC [YMC TriArt（商標）C18 Hybrid 5 μm カラム、50×100 mm、流速 140 mL/分、5~65% メタノール/水（0.1% トリフルオロ酢酸）のグラジエント] によって精製して、標題化合物（53 mg、0.090 mmol、33% 収率）を得た。MS（ESI⁻）m/z 476 [M-H]⁻。

【0424】

実施例 71 B：5-〔8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-（3-ヒドロキシ-3-メチルブチル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル〕-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

1,2,3,4,5-ペンタメチルベンゼン（50.1 mg、0.338 mmol）と実施例 71 A（50 mg、0.085 mmol）の混合物を含む -78℃ のジクロロメタン（3 mL）に、トリクロロボラン（0.93 mL、0.930 mmol、ジクロロメタ

10

20

30

40

50

ン中1M)を加えた。この混合物を -78°C で10分間、次いで -20°C で30分間攪拌した。この混合物をエタノール(3mL)でクエンチし、減圧下で濃縮した。残留物をヘプタン(4×4mL)、ジクロロメタン(6×3mL)で洗浄し、減圧下で乾燥させて標題化合物(39mg、0.078mmol、92%収率)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.48 (br s, 1H), 10.34 (br s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.29 (m, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 1.88 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 1.16 (s, 6H); MS (ESI^+) m/z 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0425】

実施例72: 3-ヒドロキシブチル8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1,1,4-トリオキソ-1 λ^6 , 2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート(化合物171)

実施例72A: 3-ヒドロキシブチル6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-(1,1,4-トリオキソ-1 λ^6 , 2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート

実施例44Hの生成物(116mg、0.236mmol)のジクロロメタン溶液(5mL)にトリフルオロ酢酸(538mg、4.72mmol)を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮して中間体の6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-(1,1,4-トリオキソ-1 λ^6 , 2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸を得た。前記中間体に、4-ブロモブタン-2-オール(45.1mg、0.295mmol)及び炭酸セシウム(384mg、1.180mmol)を含むN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)を加えた。この混合物を 50°C で18時間攪拌し、室温まで冷却した。この混合物を酢酸エチル(80mL)で希釈し、0.2N HCl水溶液(15mL)及びブライン(2×15mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。この混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をメタノール/N,N-ジメチルホルムアミド(2:1、3mL)に溶解させ、分取HPLC[YMC TriArt(商標)C18 Hybrid 20 μm カラム、25×150mm、流速80mL/分、0~70%メタノール/バッファー(水酸化アンモニウムでpH10に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液)のグラジエント]によって精製して、標題化合物(25mg、0.048mmol、20.2%収率)をアンモニウム塩として得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.53 (br s, 4H), 6.48 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.04 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H); MS (ESI^-) m/z 506 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

【0426】

実施例72B: 3-ヒドロキシブチル8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1,1,4-トリオキソ-1 λ^6 , 2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート

1,2,3,4,5-ペンタメチルベンゼン(16.65mg、0.112mmol)と実施例72Aの生成物(19mg、0.037mmol)の混合物を含む -78°C のジクロロメタン(2mL)にトリクロロボラン(0.441mL、0.441mmol、ジクロロメタン中1M)を加えた。この混合物を -78°C で10分間、次いで -20°C で20分間攪拌した。この混合物をエタノール(3mL)でクエンチし、減圧下で濃縮した。残留物をヘプタン(4×4mL)及びジクロロメタン(6×3mL)で洗浄した。得られた残留物をメタノール/N,N-ジメチルホルムアミド(2:1、3mL)に溶解させ、分取HPLC[YMC TriArt(商標)C18 Hybrid 20 μm カラム、25×150mm、流速80mL/分、0~50%メタノール/バッファー(水酸化アンモ

10

20

30

40

50

ニウムでpH10に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液)のグラジエント]によって精製して、標題化合物(10mg、0.023mmol、61.5%収率)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.53 (br s, 4H), 6.48 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.04 (d, J = 7 Hz, 3H); MS (ESI⁻) m/z 416 [M-H]⁻.

【0427】

実施例73: 5-{1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-[3-(プロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物172)

実施例67Fの生成物(0.1g、0.247mmol)のエタノール溶液(2mL)に、3-(プロパン-2-イル)ピロリジン塩酸塩(0.056g、0.371mmol)、続いてトリエチルアミン(0.103mL、0.742mmol)を加えた。30分後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.019g、0.297mmol)を固体として加えた。16時間後、反応混合物を水酸化アンモニウム(0.028mL、1.48mmol)でクエンチし、アセトニトリル(2mL)及び水(1mL)で希釈した。Celite(登録商標)(1g)を加え、この混合物を真空中で濃縮して粉末を得た。得られた混合物をTeledyne ISCO 100g逆相C18カラム上にドライローディングし、10~100%メタノール/バッファ(ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液)のグラジエントで溶出して、5-{3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-7-[3-(プロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(0.08g、0.159mmol、64.4%収率)を得た。MS (APCI⁺) m/z 502 [M+H]⁺.

【0428】

5-{3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-7-[3-(プロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(0.08g、0.159mmol)及びペンタメチルベンゼン(0.047g、0.319mmol)を含む-78℃のジクロロメタン懸濁液(2.9mL)に、三塩化ホウ素の溶液(0.96mL、ジクロロメタン中1M、0.96mmol)をフラスコの側面に沿ってゆっくりと加えた。得られた混合物を5分間攪拌し、次いで0℃の内部温度まで温め、次いで-78℃まで冷却し、酢酸エチル(1mL)、続いてエタノール(1mL)でクエンチした。この反応混合物を環境温度まで温め、真空中で濃縮した。この残留物をヘプタン(3×2mL)、1:1の酢酸エチル/ヘプタン(2×2mL)、ジクロロメタン(2×2mL)及びアセトニトリル(2×1mL)で粉碎し、次いで50℃の真空オーブンで乾燥させて、標題化合物をHCl塩として得た(0.0493g、0.110mmol、69.1%収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.85 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.32 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.73 - 3.52 (m, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 3.37 - 3.04 (m, 3H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.81 - 2.66 (m, 3H), 2.37 - 2.20 (m, 1H), 2.16 - 1.91 (m, 2H), 1.85 - 1.62 (m, 1H), 1.62 - 1.48 (m, 1H), 0.95 - 0.87 (m, 6H); MS (APCI⁺) m/z 412 [M+H]⁺.

【0429】

実施例74: 5-{7-[(2-シクロヘキシルエチル)アミノ]-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物173)

実施例67Fの生成物(0.1g、0.247mmol)のエタノール溶液(2mL)

に2-シクロヘキシルエタンアミン(0.047 g、0.371 mmol)を加えた。30分後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.019 g、0.297 mmol)を固体として加えた。16時間後、反応混合物を水酸化アンモニウム(0.028 mL、1.484 mmol)でクエンチし、アセトニトリル(2 mL)及び水(1 mL)で希釈した。Celite(登録商標)(1 g)を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物をTeledyne ISCO 100 g 逆相C18カラム上にドライローディングし、10~100%メタノール/バッファー(ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液)のグラジエントで溶出して、5-{3-(ベンジルオキシ)-7-[(2-シクロヘキシルエチル)アミノ]-1-フルオロ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(0.0517 g、0.100 mmol、40.5%収率)を得た。MS (APCI⁺) m/z 516 [M+H]⁺.

【0430】

5-{3-(ベンジルオキシ)-7-[(2-シクロヘキシルエチル)アミノ]-1-フルオロ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(0.0517 g、0.100 mmol)及びペンタメチルベンゼン(0.030 g、0.201 mmol)を含む-78℃のジクロロメタン懸濁液(2 mL)に、三塩化ホウ素の溶液(0.602 mL、ジクロロメタン中1 M、0.602 mmol)をフラスコの側面に沿ってゆっくりと加えた。得られた混合物を5分間攪拌し、次いで0℃の内部温度まで温め、次いで-78℃まで冷却し、酢酸エチル(1 mL)、続いてエタノール(1 mL)でクエンチした。この反応混合物を環境温度まで温め、真空中で濃縮した。この粗固体をヘプタン(3×2 mL)、1:1の酢酸エチル/ヘプタン(2×2 mL)、ジクロロメタン(2×2 mL)及びアセトニトリル(2×1 mL)で粉碎し、次いで50℃の真空オーブンで乾燥させて、標題化合物をHCl塩として得た(0.0452 g、0.098 mmol、98%収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.17 (s, 1H), 8.97 (tq, J = 12.0, 6.1 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.13 (dd, J = 15.9, 5.5 Hz, 1H), 3.01 (dq, J = 12.4, 6.4 Hz, 2H), 2.82 (dt, J = 17.1, 4.5 Hz, 1H), 2.73 (ddd, J = 17.3, 11.4, 5.4 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 16.0, 10.1 Hz, 1H), 2.25 - 2.18 (m, 1H), 1.80 - 1.58 (m, 6H), 1.61 - 1.51 (m, 2H), 1.35 (td, J = 8.7, 7.0, 3.7 Hz, 1H), 1.18 (dddd, J = 24.2, 15.2, 12.2, 6.2 Hz, 3H), 0.92 (q, J = 11.8 Hz, 2H); MS (APCI⁺) m/z 426 [M+H]⁺.

【0431】

実施例75: 5-{7-[(3,3-ジメチルブチル)アミノ]-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物174)

実施例67Fの生成物(0.1 g、0.247 mmol)のエタノール溶液(2 mL)に3,3-ジメチルブチルアミン(0.038 g、0.371 mmol)を加えた。30分後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.019 g、0.297 mmol)を固体として加えた。16時間後、反応混合物を水酸化アンモニウム(0.028 mL、1.48 mmol)でクエンチし、アセトニトリル(2 mL)及び水(1 mL)で希釈した。Celite(登録商標)(1 g)を加え、この混合物を真空中で濃縮して白色の粉末を得た。得られた混合物をTeledyne ISCO 100 g 逆相C18カラム上にドライローディングし、10~100%メタノール/バッファー(ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液)のグラジエントで溶出して、5-{3-(ベンジルオキシ)-7-[(3,3-ジメチルブチル)アミノ]-1-

フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.0714 g, 0.146 mmol, 59% 収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 490 [M+H]⁺。

【0432】

5- {3- (ベンジルオキシ) -7- [(3, 3-ジメチルブチル) アミノ] -1-フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.0714 g, 0.146 mmol) 及びペンタメチルベンゼン (0.043 g, 0.292 mmol) を含む-78℃のジクロロメタン懸濁液 (2.14 mL) に、三塩化ホウ素の溶液 (0.875 mL、ジクロロメタン中 1 M, 0.875 mmol) をフラスコの側面に沿ってゆっくりと加えた。得られた混合物を5分間攪拌し、次いで0℃の内部温度まで温め、次いで-78℃まで冷却し、酢酸エチル (1 mL)、続いてエタノール (1 mL) でクエンチした。この反応混合物を環境温度まで温め、真空中で濃縮した。この粗固体をヘプタン (3×2 mL)、1:1の酢酸エチル/ヘプタン (2×2 mL)、ジクロロメタン (2×2 mL) 及びアセトニトリル (2×1 mL) で粉砕し、次いで50℃の真空オーブンで乾燥させて、標題化合物をHCl塩として得た (0.0573 g, 0.131 mmol, 90% 収率)。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.08 (s, 1H), 8.91 (dt, J = 29.1, 5.8 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.42 (s, 1H), 3.14 (dd, J = 15.9, 5.5 Hz, 1H), 3.00 (dq, J = 12.3, 6.4 Hz, 2H), 2.83 (dt, J = 17.3, 4.5 Hz, 1H), 2.74 (ddd, J = 17.3, 11.6, 5.5 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 15.9, 10.4 Hz, 1H), 2.25 - 2.20 (m, 1H), 1.73 (qd, J = 11.8, 5.3 Hz, 1H), 1.60 - 1.54 (m, 2H), 0.93 (s, 9H); MS (APCI⁺) m/z 400 [M+H]⁺。

【0433】

実施例76: 5- [7- (ブチルアミノ) -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物175)

実施例67Fの生成物 (0.1 g, 0.247 mmol) のエタノール溶液 (2 mL) にブチルアミン (0.037 mL, 0.371 mmol) を加えた。30分後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.019 g, 0.297 mmol) を固体として加えた。16時間後、反応混合物を水酸化アンモニウム (0.028 mL, 1.484 mmol) でクエンチし、アセトニトリル (2 mL) 及び水 (1 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (1 g) を加え、混合物を真空中で濃縮して粉末を得た。得られた混合物をTeledyne ISCO 100 g 逆相C18カラム上にドライローディングし、10~100%メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、5- [3- (ベンジルオキシ) -7- (ブチルアミノ) -1-フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.0803 g, 0.174 mmol, 70.4% 収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 462 [M+H]⁺。

【0434】

5- [3- (ベンジルオキシ) -7- (ブチルアミノ) -1-フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.0803 g, 0.174 mmol) 及びペンタメチルベンゼン (0.052 g, 0.348 mmol) を含む-78℃のジクロロメタン懸濁液 (1.6 mL) に、三塩化ホウ素の溶液 (1.04 mL, 1.04 mmol, ジクロロメタン中 1 M) をフラスコの側面に沿ってゆっくりと加えた。得られた混合物を5分間攪拌し、次いで0℃の内部温度まで温め、次いで-78℃まで冷却し、酢酸エチル (1 mL)、続いてエタ

ノール（1 mL）でクエンチした。この反応混合物を環境温度まで温め、真空中で濃縮した。この粗固体をヘプタン（3×2 mL）、1：1の酢酸エチル／ヘプタン（2×2 mL）、ジクロロメタン（2×2 mL）及びアセトニトリル（2×1 mL）で粉碎し、次いで50℃の真空オーブンで乾燥させて、標題化合物をHCl塩として得た（0.0665 g、0.163 mmol、94%収率）。¹H NMR（600 MHz，DMSO-d₆）δ ppm 10.12（s，1H），8.90（ddd，J = 22.0，12.4，6.5 Hz，2H），6.53（s，1H），4.30（s，2H），3.46 – 3.35（m，1H），3.12（dd，J = 16.0，5.6 Hz，1H），3.00（dq，J = 12.5，6.6 Hz，2H），2.82（dt，J = 17.2，4.5 Hz，1H），2.74（ddd，J = 17.2，11.4，5.5 Hz，1H），2.60（dd，J = 16.1，10.2 Hz，1H），2.24 – 2.17（m，1H），1.73（qd，J = 11.8，4.7 Hz，1H），1.63（dq，J = 12.7，8.1，7.5 Hz，2H），1.37（h，J = 7.4 Hz，2H），0.91（t，J = 7.3 Hz，3H）；MS（APCI⁺）m/z 372 [M+H]⁺。

【0435】

実施例77：5- { (7S) - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチルブチル) アミノ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン（化合物176）

実施例24の生成物（0.299 g、0.660 mmol）を分取キラルSFCによって分離した。分取SFCは、SuperChrom（商標）ソフトウェアの制御下で動作するTHAR/Waters SFC 80システムにおいて行った。分取SFCシステムは、8ウェイ分取カラムスイッチャー、CO₂ポンプ、モディファイアポンプ、自動背圧制御器（ABPR）、UV検出器、及び6ポジションフラクションコレクターを備えていた。移動相は、流速80 g/分でメタノール（0.1%トリエチルアミン）のモディファイアを含む、350 psiに加圧された絶乾状態非保証CO₂のデュワーによって供給される超臨界CO₂から構成されていた。カラムは環境温度におき、背圧制御器は100 barを維持するように設定した。試料は15 mg/mLの濃度でメタノールに溶解させた。試料は0.25 mL（3.75 mg）の注入でモディファイア流へとロードした。移動相は40%共溶媒：CO₂で定組成に保った。画分の収集は、時間に基づいて始動した。この機器は、内径2.1 mm×長さ250 mmの寸法で、5 μm粒子のCHIRALPAK（登録商標）ICカラムを装着したものであった。溶出の早いエナンチオマーピークから標題化合物を得た（0.1069 mg、0.236 mmol、17.4%回収）。¹H NMR及びMSデータは、実施例24のものと同一であった。絶対立体配置は、実施例18の生成物のクロマトグラフィー溶出順と同様に割り当てた。

【0436】

実施例78：5- { (7R) - 1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチルブチル) アミノ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン（化合物177）

実施例24の生成物（0.2993 g、0.660 mmol）を分取キラルSFCによって分離した。分取SFCは、SuperChrom（商標）ソフトウェアの制御下で動作するTHAR/Waters SFC 80システムにおいて行った。分取SFCシステムは、8ウェイ分取カラムスイッチャー、CO₂ポンプ、モディファイアポンプ、自動背圧制御器（ABPR）、UV検出器、及び6ポジションフラクションコレクターを備えていた。移動相は、流速70 g/分でメタノール（0.1%トリエチルアミン）のモディファイアを含む、350 psiに加圧された絶乾状態非保証CO₂のデュワーによって供給される超臨界CO₂から構成されていた。カラムは環境温度におき、背圧制御器は100 barを維持するように設定した。試料は15 mg/mLの濃度でメタノールに溶解させ

た。試料は0.25 mL (3.75 mg) の注入でモディファイア流へとロードした。移動相は40%共溶媒: CO₂で定組成に保った。画分の収集は、時間に基づいて始動した。この機器は、内径21 mm×長さ250 mmの寸法で、5 μm粒子のCHIRALPAK (登録商標) ICカラムを装着したものであった。溶出の遅いエナンチオマーピークから標題化合物を得た (0.0723 mg、0.159 mmol、48.3%回収)。¹H NMR及びMSデータは、実施例24のものと同一であった。絶対立体配置は、実施例19の生成物のクロマトグラフィー溶出順と同様に割り当てた。

【0437】

実施例79: 5- {7- [(2-シクロペンチルエチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物178)

実施例67Fの生成物 (0.05 g、0.124 mmol) のエタノール溶液 (1 mL) に2-シクロペンチルエタンアミン (0.021 g、0.185 mmol) を加えた。30分後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.009 g、0.148 mmol) を固体として加えた。16時間後、反応混合物を水酸化アンモニウム (0.014 mL、0.742 mmol) でクエンチし、アセトニトリル (2 mL) 及び水 (1 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (1 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物をTeledyne ISCO 100 g 逆相C18カラム上にドライローディングし、10~100%メタノール/バッファ (ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、5- {3- (ベンジルオキシ) -7- [(2-シクロペンチルエチル) アミノ] -1-フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.0338 g、0.067 mmol、54.5%収率) をオフホワイト (ベージュ色) の固体として得た。MS (APCI⁺) m/z 502 [M+H]⁺。

【0438】

5- {3- (ベンジルオキシ) -7- [(2-シクロペンチルエチル) アミノ] -1-フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.0338 g、0.067 mmol) 及びペンタメチルベンゼン (0.020 g、0.135 mmol) を含む-78℃のジクロロメタン懸濁液 (1.4 mL) に、三塩化ホウ素の溶液 (0.404 mL、0.404 mmol、ジクロロメタン中1 M) をフラスコの側面に沿ってゆっくりと加えた。得られた混合物を5分間攪拌し、次いで0℃の内部温度まで温め、次いで-78℃まで冷却し、酢酸エチル (1 mL)、続いてエタノール (1 mL) でクエンチした。この反応混合物を環境温度まで温め、真空中で濃縮した。この粗固体をヘプタン (3×2 mL)、1:1の酢酸エチル/ヘプタン (2×2 mL)、ジクロロメタン (2×2 mL) 及びアセトニトリル (2×1 mL) で粉碎し、次いで50℃の真空オーブンで乾燥させて、標題化合物をHCl塩として得た (0.0264 g、0.059 mmol、87%収率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.16 (s, 1H), 9.00 - 8.82 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.41 (s, 1H), 3.12 (dd, J = 16.0, 5.5 Hz, 1H), 3.00 (dq, J = 12.0, 6.3 Hz, 2H), 2.83 (dt, J = 16.9, 4.4 Hz, 1H), 2.74 (ddd, J = 17.1, 11.4, 5.4 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 16.1, 10.2 Hz, 1H), 2.24 - 2.18 (m, 1H), 1.89 - 1.44 (m, 9H), 1.20 - 1.05 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 412 [M+H]⁺。

【0439】

実施例80: 5- [2- (2-シクロヘキシルエチル) -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物179)

実施例 80A: 5-[6-(ベンジルオキシ)-2-(2-シクロヘキシルエチル)-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例 54A の生成物である 5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオントリフルオロアセテート (名目上 0.25 mmol、1 当量)、炭酸カリウム (176 mg、1.27 mmol、5.0 当量)、及び (2-ブロモエチル)シクロヘキサン (99 mg、0.51 mmol、2.0 当量) のアセトニトリル懸濁液 (0.8 mL) を、4 mL のバイアルに密封した。この密封容器を、60℃に予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を 18 時間 60℃で攪拌し、次いで 23℃まで冷却した。冷却した生成物混合物を珪藻土のプラグ (1.0 cm×0.5 cm) で濾過した。濾過ケーキをアセトニトリル (5×1.0 mL) で濯いだ。濾液を合わせ、合わせた濾液を濃縮した。得られた残留物をさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (APCI⁺) m/z 502 [M+H]⁺.

[0440]

実施例 80B: 5-[2-(2-シクロヘキシルエチル)-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

三塩化ホウ素のジクロロメタン溶液 (1.0 M、2.5 mL、2.5 mmol、10.0 当量) を、フラスコの側面に沿ってゆっくりと、実施例 80A の生成物 (名目上 0.25 mmol、1 当量) 及びペンタメチルベンゼン (113 mg、0.76 mmol、3.0 当量) を含む -78℃のジクロロメタン懸濁液 (1.3 mL) に加えた。反応混合物を 15 分間 -78℃で攪拌した。次いでこの反応混合物を 0℃の氷浴に入れ、1.5 時間 0℃で攪拌した。次いで、この混合物を -78℃のエタノール (0.8 mL) でゆっくりと希釈した。希釈した混合物を 30 分間にわたって 23℃まで温め、濃縮した。得られた残留物をヘプタン (3×5 mL) で粉碎した。得られた残留物を逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー (100 g Redi Sep Rf Gold (登録商標) C18 カラム、10 カラム体積にわたって 10~100% [v/v] メタノール-0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液 [固体二酸化炭素で酸性化した] のグラジエントで溶出、次いで 3 カラム体積にわたって 100% メタノールで定組成溶出、流速=60 mL/分) によって精製すると、標題化合物 (32 mg、0.078 mmol、31% 収率、3 ステップ) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.69 (b s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.57-3.94 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.28-3.14 (m, 4H), 3.00 (s, 2H), 1.75-1.57 (m, 7H), 1.38-1.07 (m, 4H), 1.00-0.89 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 412 [M+H]⁺.

[0441]

実施例 81: 5-{1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 180)

実施例 67F の生成物 (0.05 g、0.124 mmol) のエタノール溶液 (1 mL) に 2-アミノエチルイソプロピルエーテル (0.019 g、0.185 mmol) を加えた。30 分後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.009 g、0.148 mmol) を固体として加えた。16 時間後、反応混合物を水酸化アンモニウム (0.014 mL、0.742 mmol) でクエンチし、アセトニトリル (2 mL) 及び水 (1 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (1 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物を Teledyne ISCO 100 g 逆相 C18 カラム上にドライローディングし、10~100% メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることにより pH 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、5-[3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-7-({2-[(プロパン-2-イル)オキ

シ] エチル} アミノ) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.0390 g、0.079 mmol、64.2%収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 492 [M+H]⁺.

【0442】

5-[3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-7-({2-[(プロパン-2-イル) オキシ] エチル} アミノ) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.0390 g、0.079 mmol) 及びペンタメチルベンゼン (0.024 g、0.159 mmol) を含む-78℃のジクロロメタン懸濁液 (1.6 mL) に、三塩化ホウ素の溶液 (0.476 mL、ジクロロメタン中 1M、0.476 mmol) フラスコの側面に沿ってゆっくりと加えた。得られた混合物を5分間攪拌し、次いで0℃の内部温度まで温め、次いで-78℃まで冷却し、酢酸エチル (1 mL)、続いてエタノール (1 mL) でクエンチした。この反応混合物を環境温度まで温め、真空中で濃縮した。この粗固体をヘプタン (3×2 mL)、1:1の酢酸エチル/ヘプタン (2×2 mL)、ジクロロメタン (2×2 mL) 及びアセトニトリル (2×1 mL) で粉碎し、次いで50℃の真空オーブンで乾燥させて、標題化合物をHCl塩として得た (0.0262 g、0.073 mmol、92%収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.22 (s, 1H), 9.07 - 8.97 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.72 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.44 (s, 1H), 3.19 - 3.06 (m, 5H), 2.89 - 2.78 (m, 1H), 2.80 - 2.67 (m, 1H), 2.62 (dd, J = 16.0, 10.4 Hz, 1H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 1.74 (qd, J = 11.8, 5.4 Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 360 [M+H]⁺.

【0443】

実施例82: 5-{1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-[2-(プロパン-2-イル) モルホリン-4-イル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物181)

実施例67Fの生成物 (0.05 g、0.124 mmol) のエタノール溶液 (1 mL) に2-イソプロピルモルホリン (0.024 g、0.185 mmol) を加えた。30分後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.009 g、0.148 mmol) を固体として加えた。16時間後、反応混合物を水酸化アンモニウム (0.014 mL、0.742 mmol) でクエンチし、アセトニトリル (2 mL) 及び水 (1 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (1 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物をTeledyne ISCO 100 g 逆相C18カラム上にドライローディングし、10~100%メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、5-{3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-7-[2-(プロパン-2-イル) モルホリン-4-イル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.0321 g、0.062 mmol、50.2%収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 518 [M+H]⁺.

【0444】

5-{3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-7-[2-(プロパン-2-イル) モルホリン-4-イル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.0321 g、0.062 mmol) 及び10%水酸化パラジウム炭素 (0.064 g、0.228 mmol、水中50重量%) のテトラヒドロフラン懸濁液 (3 mL) を、22時間にわたって100 psiの水素下で攪拌した。濾過後、Celite (登録商標) (1 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物をTeledyne ISCO 50 g 逆相C18カラム上にドライローディングし、10~100%メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエ

トで溶出して、標題化合物 (0.0025 g、0.00585 mmol、9.4% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.05 (br s, 1H), 7.15 (br s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.89 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.61 – 3.45 (m, 2H), 2.89 – 2.74 (m, 4H), 2.75 – 2.63 (m, 2H), 2.58 – 2.46 (m, 1H), 2.12 – 2.00 (m, 1H), 1.67 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.58 (s, 1H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 3H); MS (APCI⁺) m/z 428 [M+H]⁺.

【0445】

実施例 83: 5- {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(2R)-2-(プロパン-2-イル) モルホリン-4-イル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 182)

実施例 67F の生成物 (0.05 g、0.124 mmol) のエタノール溶液 (1 mL) に (R)-2-イソプロピルモルホリン (0.024 g、0.185 mmol) を加えた。30 分後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.009 g、0.148 mmol) を固体として加えた。16 時間後、反応混合物を水酸化アンモニウム (0.014 mL、0.742 mmol) でクエンチし、アセトニトリル (2 mL) 及び水 (1 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (1 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物を Teledyne ISCO 100 g 逆相 C18 カラム上にドライローディングし、10~100% メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることにより pH 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、5- {3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-7- [(2R)-2-(プロパン-2-イル) モルホリン-4-イル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.027 g、0.052 mmol、42.3% 収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 518 [M+H]⁺.

【0446】

5- {3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-7- [(2R)-2-(プロパン-2-イル) モルホリン-4-イル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.0271 g、0.052 mmol) 及び 10% 水酸化パラジウム炭素 (0.055 g、0.196 mmol、水中 50 重量%) を水 (0.5 mL) とテトラヒドロフラン (4 mL) に含む混合懸濁液を、20.5 時間にわたって 113 psi の水素下で攪拌した。濾過後、Celite (登録商標) (1 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物を Teledyne ISCO 50 g 逆相 C18 カラム上にドライローディングし、10~100% メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることにより pH 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物 (0.011 g、0.026 mmol、49.1% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.05 (br s, 1H), 7.15 (br s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.89 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.61 – 3.45 (m, 2H), 2.89 – 2.74 (m, 4H), 2.75 – 2.63 (m, 2H), 2.58 – 2.46 (m, 1H), 2.12 – 2.00 (m, 1H), 1.67 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.58 (s, 1H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 3H); MS (APCI⁺) m/z 428 [M+H]⁺.

【0447】

実施例 84: 5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [(ピロリジン-2-イル) メチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 183)

実施例 84A: 5- (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ

イソキノリン-7-イル)-1, 2, 5-チアジアゾリジン-3-オン1, 1-ジオキシド
20 mLのBarnstead Hast C反応器において、実施例44Hの生成物 (200 mg、0.41 mmol) 及びテトラヒドロフラン (5 mL) を10% Pd (OH)₂/C (含水) (114 mg、0.41 mmol) に加え、この混合物を25℃で19時間、65 psiの水素下で攪拌した。追加のPd/C (5%、含水JM#9) (400 mg、1.75 mmol) を加え、反応混合物を30℃でさらに19時間にわたって65 psiの水素下で攪拌した。この混合物を珪藻土のパットで濾過し、揮発物を濾液から減圧下で除去し、粗製のtert-ブチル8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレートを精製せずに次のステップに進めた。MS (APCI⁻) m/z 400 [M-H]⁻.

【0448】

粗製のtert-ブチル8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレートの塩化メチレン溶液 (3 mL) に、トリフルオロ酢酸 (3 mL) を加えた。反応混合物を1時間室温で攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、残留物を分取HPLC [Phenomenex (登録商標) Luna (登録商標) C18 (2) 5 μm 100 Å AXIA (商標) カラム (250 mm×25 mm)。アセトニトリル (A) 及び0.1%トリフルオロ酢酸水溶液 (B) の30~100%グラジエントを15分間にわたって25 mL/分の流速で使用] に供して、標題化合物のトリフルオロ酢酸塩 (80 mg、0.19 mmol、2ステップで47%収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 302 [M+H]⁺.

【0449】

実施例84B: 5-{8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[(ピロリジン-2-イル)メチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例84Aの生成物のトリフルオロ酢酸塩 (40 mg、0.096 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解させ、続いて炭酸ナトリウム (28.1 mg、0.266 mmol) を加えた。5分間攪拌した後、tert-ブチル2-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート (52.9 mg、0.266 mmol) 及び酢酸 (0.038 mL、0.664 mmol) を加え、この混合物を5分間室温で攪拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (25.0 mg、0.4 mmol) を加え、この混合物を室温で一晩攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、粗製のtert-ブチル2-{[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]メチル}ピロリジン-1-カルボキシレートを精製せずに次のステップに供した。MS (APCI⁻) m/z 483 [M-H]⁻.

【0450】

粗製のtert-ブチル2-{[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]メチル}ピロリジン-1-カルボキシレートの塩化メチレン溶液 (3 mL) に、トリフルオロ酢酸 (3 mL) を加えた。反応混合物を1時間室温で攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、残留物を分取HPLC [Phenomenex (登録商標) Luna (登録商標) C18 (2) 5 μm 100 Å AXIA (商標) カラム (250 mm×25 mm)。アセトニトリル (A) 及び0.1%トリフルオロ酢酸水溶液 (B) の30~100%グラジエントを15分間にわたって25 mL/分の流速で使用] に供して、標題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た (28 mg、0.056 mmol、2ステップで58%収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.15 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.31 - 4.27 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.19 - 4.11 (m, 1H), 4.10 - 4.01

(m, 1H), 3.47 – 3.32 (m, 4H), 3.28 – 3.22 (m, 2H), 3.02 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.26 – 2.13 (m, 1H), 2.05 – 1.81 (m, 2H), 1.66 (dq, J = 12.9, 8.4 Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 385 [M+H]⁺.

【0451】

実施例85: 5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [(ピリジン-2-イル) メチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物184)

実施例84Aの生成物のトリフルオロ酢酸塩 (40mg、0.096mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (2mL) に溶解させ、続いて炭酸ナトリウム (28.1mg、0.266mmol) を加えた。5分間攪拌した後、2-ピリジンカルボキシアルデヒド (28.4mg、0.266mmol) 及び酢酸 (0.038mL、0.66mmol) を加え、この混合物を5分間室温で攪拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (25.0mg、0.4mmol) を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、残留物を分取HPLC [Phenomenex (登録商標) Luna (登録商標) C18 (2) 5μm 100Å AXIA (商標) カラム (250mm×25mm)。アセトニトリル (A) 及び0.1%トリフルオロ酢酸水溶液 (B) の30~100%グラジエントを15分間にわたって25mL/分の流速で使用] に供して、標題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た (21mg、0.039mmol、41%収率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.30 (s, 1H), 8.72 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.97 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 7.7, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 6.64 – 6.60 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.52 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 6.3 Hz, 2H); MS (APCI⁺) m/z 393 [M+H]⁺.

【0452】

実施例86: 5- {7- [(2-シクロブチルエチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物185)

実施例67Fの生成物 (0.05g、0.124mmol) のエタノール溶液 (1mL) に2-シクロブチルエタン-1-アミン (0.018g、0.185mmol) を加えた。30分後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.009g、0.148mmol) を固体として加えた。16時間後、反応混合物を水酸化アンモニウム (0.014mL、0.742mmol) でクエンチし、アセトニトリル (2mL) 及び水 (1mL) で希釈した。Celite (登録商標) (1g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物をTeledyne ISCO 100g逆相C18カラム上にドライローディングし、10~100%メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、5- {3- (ベンジルオキシ) -7- [(2-シクロブチルエチル) アミノ] -1-フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.0378g、0.078mmol、62.7%収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 488 [M+H]⁺.

【0453】

5- {3- (ベンジルオキシ) -7- [(2-シクロブチルエチル) アミノ] -1-フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.0378g、0.078mmol) 及びペンタメチルベンゼン (0.023g、0.155mmol) を含む-78℃のジクロロメタン懸濁液 (1.6mL) に、三塩化ホウ素の溶液 (0.465mL、0.465mmol、ジクロロメタン中1M) をフラスコの側面に沿ってゆっくりと加えた。得られた混合物

を5分間攪拌し、次いで0℃の内部温度まで温め、次いで-78℃まで冷却し、酢酸エチル(1mL)、続いてエタノール(1mL)でクエンチした。この反応混合物を環境温度まで温め、真空中で濃縮した。この粗固体をヘプタン(3×2mL)、1:1の酢酸エチル/ヘプタン(2×2mL)、ジクロロメタン(2×2mL)及びアセトニトリル(2×1mL)で粉碎し、次いで50℃の真空オーブンで乾燥させて、標題化合物をHCl塩として得た(0.0320g、0.074mmol、95%収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.16 (s, 1H), 8.99 – 8.82 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.43 – 3.35 (m, 1H), 3.11 (dd, J = 16.0, 5.5 Hz, 1H), 2.94 – 2.84 (m, 2H), 2.83 – 2.65 (m, 2H), 2.60 (dd, J = 16.1, 10.1 Hz, 1H), 2.32 (h, J = 7.7 Hz, 1H), 2.24 – 2.16 (m, 1H), 2.12 – 1.96 (m, 3H), 1.93 – 1.57 (m, 7H); MS (APCI⁺) m/z 398 [M+H]⁺. [0454]

10

実施例87: 5-[1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-({2-[(プロパン-2-イル)オキシ]エチル}アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物186)

実施例67Fの生成物(0.05g、0.124mmol)のエタノール溶液(1mL)に2-アミノエチルイソプロピルエーテル(0.019g、0.185mmol)を加えた。30分後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.009g、0.148mmol)を固体として加えた。16時間後、反応混合物を水酸化アンモニウム(0.014mL、0.742mmol)でクエンチし、アセトニトリル(2mL)及び水(1mL)で希釈した。Celite(登録商標)(1g)を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物をTeledyne ISCO 100g逆相C18カラム上にドライローディングし、10~100%メタノール/バッファー(ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液)のグラジエントで溶出して、5-[3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-7-({2-[(プロパン-2-イル)オキシ]エチル}アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(0.0426g、0.087mmol、70.1%収率)を得た。MS (APCI⁺) m/z 492 [M+H]⁺. [0455]

20

30

5-[3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-7-({2-[(プロパン-2-イル)オキシ]エチル}アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(0.0426g、0.087mmol)及び10%水酸化パラジウム炭素(0.085g、0.303mmol、水中50重量%)を水(0.5mL)とテトラヒドロフラン(5mL)に含む混合懸濁液を、20.5時間にわたって160psiの水素下で攪拌した。濾過後、Celite(登録商標)(1g)を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物をTeledyne ISCO 50g逆相C18カラム上にドライローディングし、10~100%メタノール/バッファー(ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液)のグラジエントで溶出して、標題化合物(0.0204g、0.051mmol、58.6%収率)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.24 (s, 1H), 8.36 (br s, 2H), 6.46 (s, 1H), 3.93 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 3.62 (dt, J = 8.4, 5.7 Hz, 3H), 3.43 – 3.34 (m, 1H), 3.18 (q, J = 5.0 Hz, 2H), 3.08 (dd, J = 15.8, 5.4 Hz, 1H), 2.80 (dt, J = 17.1, 4.4 Hz, 1H), 2.71 (ddd, J = 17.2, 11.5, 5.5 Hz, 1H), 2.57 – 2.50 (m, 1H), 2.16 (dd, J = 11.0, 5.1 Hz, 1H), 1.68 (qd, J = 11.7, 5.3 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 6.1 Hz, 6H); MS (

40

50

APCI⁺) m/z 402 [M+H]⁺.

【0456】

実施例88：5- {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- [(2-ヒドロキシ-3-メチルブチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物187)

実施例67Fの生成物 (0.1 g、0.247 mmol) のエタノール溶液 (2 mL) に1-アミノ-3-メチルブタン-2-オール (0.038 g、0.371 mmol) を加えた。30分後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.019 g、0.297 mmol) を固体として加えた。16時間後、反応混合物を水酸化アンモニウム (0.028 mL、1.484 mmol) でクエンチし、アセトニトリル (2 mL) 及び水 (1 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (1 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物をTeledyne ISCO 100 g 逆相C18カラム上にドライローディングし、10~100%メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、5- {3- (ベンジルオキシ) -1-フルオロ-7- [(2-ヒドロキシ-3-メチルブチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.0583 g、0.119 mmol、48%収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 492 [M+H]⁺.

【0457】

5- {3- (ベンジルオキシ) -1-フルオロ-7- [(2-ヒドロキシ-3-メチルブチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.0583 g、0.119 mmol) 及び5%水酸化パラジウム炭素 (0.0201 g、0.084 mmol、水中44.4重量%) をN, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL)、テトラヒドロフラン (2 mL) 及び水 (0.5 mL) に含む混合懸濁液を、18時間にわたって50 psiの水素下で攪拌した。濾過後、Celite (登録商標) (1 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物をTeledyne ISCO 100 g 逆相C18カラム上にドライローディングし、10~100%メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物 (0.0324 g、0.081 mmol、68.1%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.22 (br s, 1H), 8.48 (br s, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.28 (br s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.20 - 3.05 (m, 2H), 2.96 - 2.65 (m, 3H), 2.66 - 2.50 (m, 1H), 2.20 (dd, J = 29.2, 12.1 Hz, 1H), 1.81 - 1.60 (m, 2H), 0.91 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 2.9 Hz, 3H); MS (APCI⁺) m/z 402 [M+H]⁺.

【0458】

実施例89：5- {7- [(2-シクロプロピル-2-ヒドロキシエチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物188)

実施例67Fの生成物 (0.1 g、0.247 mmol) のエタノール溶液 (2 mL) に2-アミノ-1-シクロプロピルエタン-1-オール (0.038 g、0.371 mmol) を加えた。30分後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.019 g、0.297 mmol) を固体として加えた。16時間後、反応混合物を水酸化アンモニウム (0.028 mL、1.484 mmol) でクエンチし、アセトニトリル (2 mL) 及び水 (1 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (1 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物をTeledyne ISCO 100 g 逆相C18カラム上にドライローディングし、10~100%メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることによ

り pH 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、5- {3- (ベンジルオキシ) -7- [(2-シクロプロピル-2-ヒドロキシエチル) アミノ] -1-フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.0909 g、0.186 mmol、75% 収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 490 [M+H]⁺. [0459]

5- {3- (ベンジルオキシ) -7- [(2-シクロプロピル-2-ヒドロキシエチル) アミノ] -1-フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.0909 g、0.186 mmol) 及び 5% 水酸化パラジウム炭素 (0.030 g、0.125 mmol、水中 44.4 重量%) を N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) とテトラヒドロフラン (2 mL) に含む混合懸濁液を、18 時間にわたって 50 psi の水素下で攪拌した。濾過後、Celite (登録商標) (1 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物を Teledyne ISCO 100 g 逆相 C18 カラム上にドライローディングし、10~100% メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることにより pH 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物 (0.0230 g、0.058 mmol、31% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.24 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 2H), 3.52 - 3.36 (m, 2H), 3.25 - 2.98 (m, 5H), 2.88 - 2.67 (m, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.23 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.84 - 1.54 (m, 1H), 0.95 - 0.84 (m, 1H), 0.51 - 0.41 (m, 2H), 0.35 (ddt, J = 8.8, 4.9, 1.8 Hz, 1H), 0.32 - 0.22 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 400 [M+H]⁺. [0460]

実施例 90: 5- (1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- { [3- (トリメチルシリル) プロピル] アミノ} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 189)

実施例 67 F の生成物 (0.1 g、0.247 mmol) のエタノール溶液 (2 mL) に (3-アミノプロピル) トリメチルシラン (0.049 g、0.371 mmol) を加えた。30 分後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.019 g、0.297 mmol) を固体として加えた。16 時間後、反応混合物を水酸化アンモニウム (0.028 mL、1.484 mmol) でクエンチし、アセトニトリル (2 mL) 及び水 (1 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (1 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物を Teledyne ISCO 100 g 逆相 C18 カラム上にドライローディングし、10~100% メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることにより pH 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、5- [3- (ベンジルオキシ) -1-フルオロ-7- { [3- (トリメチルシリル) プロピル] アミノ} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.0917 g、0.176 mmol、71.4% 収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 520 [M+H]⁺. [0461]

5- [3- (ベンジルオキシ) -1-フルオロ-7- { [3- (トリメチルシリル) プロピル] アミノ} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.0917 g、0.176 mmol) 及び 5% 水酸化パラジウム炭素 (0.049 g、0.204 mmol、水中 44.4 重量%) を N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) とテトラヒドロフラン (2 mL) に含む混合懸濁液を、18 時間にわたって 50 psi の水素下で攪拌した。濾過後、Celite

te (登録商標) (1 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物を Teledyne ISCO 100 g 逆相 C18 カラム上にドライローディングし、10~100%メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることにより pH 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物 (0.0271 g、0.063 mmol、35.8% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.22 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 6.49 – 6.44 (m, 18H), 3.93 (s, 2H), 3.56 – 3.35 (m, 1H), 3.08 (dd, J = 16.1, 5.5 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 8.9, 6.7 Hz, 2H), 2.85 – 2.66 (m, 2H), 2.60 – 2.46 (m, 1H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 1.75 – 1.53 (m, 3H), 0.59 – 0.50 (m, 2H), 0.02 (s, 9H); MS (APCI⁺) m/z 430 [M+H]⁺.

【0462】

実施例 91: 5-[1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-({3-[ヒドロキシ(ジメチル)シリル]プロピル} アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 190)

実施例 67F の生成物 (0.1 g、0.247 mmol) のエタノール溶液 (2 mL) に 3-(エトキシジメチルシリル)プロピルアミン (0.060 g、0.371 mmol) を加えた。30 分後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.019 g、0.297 mmol) を固体として加えた。16 時間後、反応混合物を水酸化アンモニウム (0.028 mL、1.484 mmol) でクエンチし、アセトニトリル (2 mL) 及び水 (1 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (1 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物を Teledyne ISCO 100 g 逆相 C18 カラム上にドライローディングし、10~100%メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることにより pH 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、5-[3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-7-({3-[ヒドロキシ(ジメチル)シリル]プロピル} アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.0419 g、0.080 mmol、16.9% 収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 522 [M+H]⁺.

【0463】

5-[3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-7-({3-[ヒドロキシ(ジメチル)シリル]プロピル} アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.0419 g、0.080 mmol) 及び 5% 水酸化パラジウム炭素 (0.0143 g、0.060 mmol、水中 44.4 重量%) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) とテトラヒドロフラン (2 mL) に含む混合懸濁液を、18 時間にわたって 50 psi の水素下で攪拌した。濾過後、Celite (登録商標) (1 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物を Teledyne ISCO 100 g 逆相 C18 カラム上にドライローディングし、10~100%メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることにより pH 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物 (0.0205 g、0.048 mmol、59.1% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.92 (br s, 1H), 8.91 (br s, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.42 (br s, 1H), 3.12 (dd, J = 15.6, 5.5 Hz, 1H), 3.06 – 2.94 (m, 2H), 2.91 – 2.71 (m, 1H), 2.62 (dd, J = 16.1, 10.1 Hz, 1H), 2.27 – 2.15 (m, 1H), 1.78 – 1.65 (m, 3H), 0.63 – 0.54 (m, 2H), 0.10 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 432 [M+H]⁺.

【0464】

実施例 92: 5-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 191)

実施例 92A: 5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-(ピリジン-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (2.3 M、0.24 mL、0.55 mmol、2.2 当量) を、実施例 54A の生成物である 5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオントリフルオロアセテート (名目上 0.25 mmol、1 当量) を含む 0℃ のテトラヒドロフラン懸濁液 (1.5 mL) に滴加した。反応容器を直ちに冷却浴から外し、混合物を 10 分間 23℃ で攪拌した。2-フルオロピリジン (0.03 mL、0.35 mmol、1.4 当量) を反応混合物に 23℃ で加え、得られた混合物を 30 分間 23℃ で攪拌した。次いで反応容器を密封し、この密封容器を、60℃ に予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を 19 時間 60℃ で攪拌した。反応混合物の液体クロマトグラフィー質量分析は、反応が起こらなかったことを示した。反応混合物を濃縮した。得られた残留物をジメチルスルホキシド (0.6 mL) に溶解させた。追加の 2-フルオロピリジン (0.06 mL、0.70 mmol、2.8 当量) を 23℃ で加えた。反応容器を密封し、この密封容器を、100℃ に予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を 20 時間 100℃ で攪拌し、次いで 23℃ まで冷却した。追加の 2-フルオロピリジン (0.06 mL、0.70 mmol、2.8 当量) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL、0.76 mmol、3.0 当量) を 23℃ で加えた。反応容器を密封し、この密封容器を、100℃ に予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を 26 時間 100℃ で攪拌し、次いで 23℃ まで冷却した。この混合物を水酸化アンモニウム水溶液 (30% w/v、1.0 mL) で希釈し、希釈した混合物を、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した (100 g RediSep Rf Gold (登録商標) C18 カラム、10 カラム体積にわたって 10~100% [v/v] メタノール-0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液 [固体二酸化炭素で酸性化した] のグラジエントで溶出、次いで 3 カラム体積にわたって 100% メタノールで定組成溶出、流速 = 60 mL/分)。生成物を含む画分を収集し、濃縮した (約 63 mg)。得られた残留物をさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (APCI⁺) m/z 469 [M+H]⁺.

【0465】

実施例 92B: 5-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

三塩化ホウ素のジクロロメタン溶液 (1.0 M、0.80 mL、0.80 mmol、5.95 当量) を、実施例 92A の生成物 (名目上 63 mg、0.13 mmol、1 当量) 及びペンタメチルベンゼン (51 mg、0.34 mmol、2.6 当量) を含む -78℃ のジクロロメタン懸濁液 (1.0 mL) に加えた。反応混合物を 2 分間 -78℃ で攪拌した。次いで反応容器を冷却浴から外し、0℃ の氷浴に入れた。反応混合物を 20 分間 0℃ で攪拌した。次いで生成物混合物を 10 分間にわたって -78℃ まで冷却し、エタノール (1.5 mL) で希釈した。希釈した混合物を窒素流下で濃縮した。得られた残留物をヘプタン (2×3.0 mL) で粉碎した。得られた残留物を 25% メタノール-アセトニトリル (v/v、7.0 mL) に溶解させ、酢酸エチル (約 4 mL) をゆっくりと加えた。懸濁液が生じた。母液をデカントし、得られた残留物を 15% 酢酸エチル-40% ペンタン-45% アセトニトリル混合物 (v/v/v、5 mL) で粉碎すると、標題化合物 (12 mg、0.032 mmol、24% 収率) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.13 (bs, 1H), 8.08 (dd, J = 5.9, 1.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.89 (t, J = 6.

10

20

30

40

50

7 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.23 (s, 2H) 3.84 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 5.8 Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 379 [M+H]⁺.

【0466】

実施例93: 5- {2- [2- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) エチル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物192)

実施例93A: 5- [6- (ベンジルオキシ) -8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオントリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル 6- (ベンジルオキシ) -8-フルオロ-7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキシレート (0.125 g, 0.254 mmol, 実施例44H) のジクロロメタン懸濁液 (0.85 mL) を含むバイアルを、0℃まで冷却した。次いで、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (0.20 mL, 2.5 mmol) を滴加し、その後に冷却浴を外した。3時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をトルエン (3×3 mL) と共沸して標題化合物を得た。この物質をさらに精製することなく使用した。MS (APCI⁺) m/z 433.4 [M+CH₃CN+H]⁺.

【0467】

実施例93B: 5- {6- (ベンジルオキシ) -2- [2- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) エチル] -8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

5- [6- (ベンジルオキシ) -8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオントリフルオロアセテート (理論上 0.254 mmol, 実施例93A) を含むバイアルに、炭酸カリウム (0.176 g, 1.27 mmol) 及びアセトニトリル (0.64 mL) を加えた。次に、2- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) エチル 4-メチルベンゼンスルホネート (0.111 g, 0.381 mmol, 実施例93D) を最小体積のアセトニトリル (およそ 0.050 mL) に含む溶液を加えた。バイアルに蓋をし、混合物を 60℃まで加熱した。18時間後、反応混合物を環境温度まで冷却し、珪藻土の薄いパッドで濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー [4 g カラム、0~20% メタノール/ジクロロメタンのグラジエント、次いで 50% メタノール/ジクロロメタン] の使用により精製して、標題化合物 (0.073 g, 0.14 mmol, 2ステップで 56% 収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 510.5 [M+H]⁺.

【0468】

実施例93C: 5- {2- [2- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) エチル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

10% 水酸化パラジウム炭素 (0.140 g, 0.498 mmol) を含む 20 mL の Barnstead Hast C 反応器に、55- {6- (ベンジルオキシ) -2- [2- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) エチル] -8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.071 g, 0.14 mmol, 実施例93B) 及びテトラヒドロフラン (6 mL) を加えた。得られた混合物を環境温度で 21.2 時間、>160 psi の水素雰囲気下で攪拌した。次いで触媒を濾過により除去し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、逆相分取 HPLC [Waters XBridge (商標) RP18 カラム、5 μm、30×100 mm、流速 40 mL/分、5~70% メタノール/水 (水酸化アンモニウムで pH 10 に調整した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] を使用して精製した。生成物を含む画分を合わせ、減圧下で濃縮した。残留物を SCX-2 カートリッジ (ロードしてメタノール/ジクロロメタン (1:1) で

10

20

30

40

50

まず溶出し、次いで2 Mアンモニアメタノール溶液で溶出)に通して、標題化合物(0.018 g、0.043 mmol、31%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.37 (br s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.80 (br s, 2H), 2.98 (br s, 2H), 2.84 – 2.75 (br m, 4H), 2.71 – 2.57 (m, 2H), 2.37 – 2.16 (m, 2H), 2.16 – 1.98 (m, 1H), 1.79 (q, J = 7.6 Hz, 2H); MS (APCI⁺) m/z 420.3 [M+H]⁺.

【0469】

実施例93D: 2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)エチル4-メチルベンゼンスルホネート

2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)エタノール(0.340 g、2.50 mmol)及びトリエチルアミン(0.45 mL、3.2 mmol)のジクロロメタン溶液(12.5 mL)を含むバイアルを、0℃まで冷却した。次いで、4-メチルベンゼンスルホン酸無水物(0.978 g、3.00 mmol)を一度に加え、その後に冷却浴を外した。18時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をジエチルエーテル(100 mL)に懸濁し、1 M塩酸(75 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(75 mL)、及びブラインで順次洗浄した。次いで有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー[4 gカラム、0~50%酢酸エチル/ヘプタンのグラジエント、次いで100%酢酸エチル]の使用により精製して、2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)エチル4-メチルベンゼンスルホネート(0.595 g、2.05 mmol、82%収率)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 4.01 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.69 – 2.55 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.24 – 2.05 (m, 3H), 1.88 – 1.80 (m, 2H).

【0470】

実施例94: 5-{8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物193)

実施例94A: 5-{6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオントリフルオロ酢酸塩(理論上0.254 mmol、実施例93A)を含むバイアルに、アセトニトリル(0.85 mL)、炭酸カリウム(0.176 g、1.27 mmol)、及び1-(2-ブロモエチル)ピロリジン臭化水素酸塩(0.099 g、0.38 mmol)を加えた。バイアルに蓋をし、混合物を60℃まで加熱した。22時間後、第2の分量の1-(2-ブロモエチル)ピロリジン臭化水素酸塩(0.099 g、0.38 mmol)を加えた。計42時間の反応の後、混合物を環境温度まで冷却し、珪藻土で濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー[4 gカラム、0~40%メタノール(1%水酸化アンモニウムを含む)/ジクロロメタンのグラジエント]の使用により部分的に精製して、いくらかの不純物と共に標題化合物(0.066 g、0.14 mmol)を得た。この物質をさらに精製することなく使用した。MS (APCI⁺) m/z 488.4 [M+H]⁺.

【0471】

実施例94B: 5-{8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

10%水酸化パラジウム炭素(0.120g、0.427mmol)を含む20mLのBarnstead Hast C反応器に、不純物を含む5-{6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(0.066g、0.14mmol)及びテトラヒドロフラン(2mL)を加えた。得られた混合物を環境温度で20.6時間、110psiの水素雰囲気下で攪拌した。次いで触媒を濾過により除去し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、逆相分取HPLC[Waters XBridge(商標)RP18カラム、5μm、30×100mm、流速40mL/分、5~70%メタノール/水(水酸化アンモニウムでpH10に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した)のグラジエント]を使用して精製した。生成物を含む画分を合わせ、減圧下で濃縮した。残留物をSCX-2カートリッジ(ロードしてメタノール/ジクロロメタン(1:1)でまず溶出し、次いで2Mアンモニアメタノール溶液で溶出)に通して、¹H NMR分析により決定して純度およそ90%の標題化合物(9.0mg、0.020mmol、3ステップで8%収率)を得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.25 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.35 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 2.78 (2つの重なった多重線, 4H), 2.71 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 4H); MS (APCI⁺) m/z 399.4 [M+H]⁺.

[0472]

実施例95: 5-{2-[2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物194)

実施例95A: 5-{6-(ベンジルオキシ)-2-[2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル]-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオントリフルオロ酢酸塩(理論上0.407mmol、実施例93A)を含むバイアルに、アセトニトリル(1.0mL)、炭酸カリウム(0.281g、2.04mmol)、及び4-(2-ブロモエチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール(0.124g、0.611mmol)を加えた。バイアルに蓋をし、混合物を60℃まで加熱した。14時間後、第2の分量の4-(2-ブロモエチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール(0.124g、0.611mmol)を追加の炭酸カリウム(0.141g、1.02mmol)と共に加えた。計62時間の反応の後、反応混合物を環境温度まで冷却し、ジクロロメタンで希釈し、珪藻土で濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。まずシリカゲルクロマトグラフィー[12gカラム、0~50%メタノール/ジクロロメタンのグラジエント]を使用し、次いで逆相クロマトグラフィー[12g Biotage(登録商標)Sfar C18 Duo 100Å 30μmカラム、10~100%メタノール/水(ドライアイスでpH7に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した)のグラジエント]を使用して残留物を精製して、標題化合物(0.070g、0.14mmol、2ステップで34%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.01 (br s, 1H), 7.51 (dd, J = 8.1, 6.4 Hz, 2H), 7.40 - 7.26 (2つの重なった多重線, 3H), 6.88 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.43 (br s, 2H), 3.12 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.77 (dd, J = 10.5, 6.3 Hz, 2H), 2.14 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 514.4 [M+H]⁺.

[0473]

実施例 95B: 5- {2- [2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

10%水酸化パラジウム炭素 (0.037 g、0.13 mmol) を含む 20 mL の B ar n s t e a d H a s t C 反応器に、5- {6- (ベンジルオキシ) -2- [2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチル] -8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.067 g、0.13 mmol、実施例 95A) 及びテトラヒドロフラン (4 mL) を加えた。得られた混合物を環境温度で 20 時間、60 psi の水素雰囲気下で攪拌した。次いで触媒を濾過により除去し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー [30 g B i o t a g e (登録商標) S f a r C 18 D u o 100 Å 30 μm カラム、10~100% メタノール/水 (ドライアイスで pH 7 に調整した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.023 g、0.054 mmol、42% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.04 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.36 (br s, 2H), 3.10 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.74 (dd, J = 10.1, 6.7 Hz, 2H), 2.13 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 424.1 [M+H]⁺.

[0474]

実施例 96: N- [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -3-メチルブタンイミドアミド (化合物 195)

実施例 67F の生成物 (0.2 g、0.495 mmol) のエタノール溶液 (4 mL) に酢酸アンモニウム (0.0762 g、9.89 mmol) を加えた。30 分後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.037 g、0.148 mmol) を固体として加えた。16 時間後、反応混合物をアセトニトリル (2 mL) 及び水 (1 mL) で希釈した。C e l i t e (登録商標) (2 g) を加え、この混合物を真空中で濃縮して白色の粉末を得た。得られた混合物を T e l e d y n e I S C O 100 g 逆相 C 18 カラム上にドライローディングし、10~100% メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることにより pH 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、5- [7-アミノ-3- (ベンジルオキシ) -1-フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.0771 g、0.190 mmol、38.5% 収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 406 [M+H]⁺.

[0475]

5- [7-アミノ-3- (ベンジルオキシ) -1-フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.0340 g、0.084 mmol) 及びメチル 3-メチルブタンカルボキシイミデート塩酸塩 (0.019 g、0.126 mmol) を含む 0℃ の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.7 mL) に、N, N-ジイソプロピルアミン (0.044 mL、0.252 mmol) を加えた。完全に加えてから、反応混合物を 60℃ まで加熱した。17 時間後、反応混合物を室温まで冷却し、T e l e d y n e I S C O 50 g 逆相 C 18 カラム上にロードし、10~100% メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることにより pH 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出することにより直接精製して、N- [6- (ベンジルオキシ) -8-フルオロ-7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -3-メチルブタンイミドアミド (0.0300 g、0.061 mmol、73.2% 収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z

489 [M+H]⁺.

【0476】

N-〔6-（ベンジルオキシ）-8-フルオロ-7-（1,1,4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル〕-3-メチルブタンイミドアミド（0.0300g、0.061mmol）及びペンタメチルベンゼン（0.018g、0.123mmol）を含む-78℃のジクロロメタン懸濁液（1.2mL）に、三塩化ホウ素の溶液（0.368mL、0.368mmol、ジクロロメタン中1M）をフラスコの側面に沿ってゆっくりと加えた。得られた混合物を5分間攪拌し、次いで0℃の内部温度まで温め、次いで-78℃まで冷却し、酢酸エチル（1mL）、続いてエタノール（1mL）でクエンチした。この反応混合物を環境温度まで温め、真空中で濃縮した。この粗固体をヘプタン（3×2mL）、1:1の酢酸エチル/ヘプタン（2×2mL）、ジクロロメタン（2×2mL）及びアセトニトリル（2×1mL）で粉碎し、次いで50℃の真空オーブンで乾燥させて、標題化合物（0.0126g、0.032mmol、51.5%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 9.11（br s, 4H）, 6.47（s, 1H）, 3.97 - 3.90（m, 2H）, 3.92 - 3.83（m, 1H）, 3.00（dd, J = 16.1, 5.3 Hz, 1H）, 2.86 - 2.72（m, 2H）, 2.45（dd, J = 16.1, 9.1 Hz, 1H）, 2.27（d, J = 7.6 Hz, 2H）, 2.02（七重線, J = 7.0 Hz, 1H）, 1.98 - 1.91（m, 1H）, 1.72（dtd, J = 12.4, 9.9, 6.2 Hz, 1H）, 0.92（d, J = 6.5 Hz, 6H）; MS（APCI⁺）m/z 399 [M+H]⁺.

【0477】

実施例97: 5-〔8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-〔3-（オキサン-4-イル）プロピル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル〕-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン（化合物196）

実施例97A: 5-〔6-（ベンジルオキシ）-8-フルオロ-2-〔3-（オキサン-4-イル）プロピル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル〕-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

5-〔6-（ベンジルオキシ）-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル〕-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオントリフルオロアセテート（理論上0.10mmol、実施例93A）を含むバイアルに、炭酸カリウム（0.070g、0.51mmol）及びアセトニトリル（0.26mL）を加えた。次に、最小体積のアセトニトリル（およそ0.050mL）に溶解させた4-（3-ブロモプロピル）テトラヒドロ-2H-ピラン（0.032g、0.15mmol）を加えた。バイアルに蓋をし、混合物を60℃まで加熱した。18時間後、反応混合物を環境温度まで冷却し、珪藻土の薄いパッドで濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー〔4gカラム、0~20%メタノール/ジクロロメタンのグラジエント、次いで50%メタノール/ジクロロメタン〕の使用により精製して、標題化合物（0.050g、0.096mmol、2ステップで94%収率）を得た。¹H NMR（600 MHz, DMSO-d₆-D₂O）δ ppm 7.51 - 7.45（m, 2H）, 7.38 - 7.31（m, 2H）, 7.31 - 7.27（m, 1H）, 6.81（s, 1H）, 5.12（s, 2H）, 3.97（s, 2H）, 3.92（br s, 2H）, 3.81（ddd, J = 11.6, 4.5, 1.8 Hz, 2H）, 3.26（td, J = 11.7, 2.1 Hz, 2H）, 3.08（br s, 2H）, 2.91（br s, 4H）, 1.69 - 1.60（m, 2H）, 1.57（dd, J = 12.4, 1.7 Hz, 2H）, 1.51 - 1.43（m, 1H）, 1.23（q, J = 7.3 Hz, 2H）, 1.17 - 1.08（m, 2H）; MS（APCI⁺）m/z 518.4 [M+H]⁺.

【0478】

実施例 97B: 5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [3- (オキサン-4-イル) プロピル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

10%水酸化パラジウム炭素 (0.100 g、0.356 mmol) を含む 20 mL の Barnstead Hast C 反応器に、5- {6- (ベンジルオキシ) -8-フルオロ-2- [3- (オキサン-4-イル) プロピル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.100 g、0.193 mmol) 及びテトラヒドロフラン (4 mL) を加えた。得られた混合物を環境温度で 22.1 時間、60 psi の水素雰囲気下で攪拌した。次いで触媒を濾過により除去し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ [4 g カラム、0~50% メタノール (1% 水酸化アンモニウムを含む) / ジクロロメタンのグラジエント] を使用して精製した。生成物を含む画分を合わせ、減圧下で濃縮した。残留物を SCX-2 カートリッジ (ロードしてメタノール/ジクロロメタン (1:1) でまず溶出し、次いで 2 M アンモニアメタノール溶液で溶出) に通して、標題化合物 (0.035 g、0.082 mmol、42% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, ピリジン-d₅) δ ppm 6.80 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.97 (dd, J = 10.7, 3.4 Hz, 2H), 3.33 (td, J = 11.7, 2.1 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.87 (dd, J = 9.0, 6.6 Hz, 2H), 1.73 (tt, J = 10.1, 6.6 Hz, 2H), 1.50 (ddd, J = 12.6, 3.9, 1.8 Hz, 2H), 1.38 (dtq, J = 14.6, 7.0, 3.4 Hz, 1H), 1.29 - 1.19 (m, 3H), 1.21 - 1.14 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 428.4 [M+H]⁺.

【0479】

実施例 98: 5- [1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- (3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 197)

実施例 98A: 5- [3- (ベンジルオキシ) -1-フルオロ-7- (3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ) ナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例 1H の生成物 (100 mg、0.249 mmol)、4-ブromo-2-メチルブタン-2-オール (49.8 mg、0.298 mmol) 及び Cs₂CO₃ (162 mg、0.497 mmol) の混合物を含む N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) を、環境温度で 14 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル及び 0.2 N HCl (15 mL) で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して標題化合物を得て、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (APCI⁻) m/z 487.5 [M-H]⁻.

【0480】

実施例 98B: 5- [1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- (3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ) ナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

5% Pd/C (含水) (145 mg、0.681 mmol) を投入した 20 mL の Barnstead Hastelloy C 反応器に、実施例 98A の生成物 (120 mg、0.246 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (6 mL) を加えた。この混合物を、圧力 150 psi の水素下で 25 時間にわたり、25 °C で攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残留物をジクロロメタンで粉砕して標題化合物 (65 mg、0.163 mmol、66% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.22 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 9.1, 1.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.0, 2

. 6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.19 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.90 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.19 (s, 6H); MS (APCI⁻) m/z 397.7 [M-H]⁻.

【0481】

実施例98C: 5-[1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

10%水酸化パラジウム炭素(120mg、0.427mmol)を投入した20mLのBarnstead Hastelloy C反応器に、実施例98Bの生成物(118mg、0.296mmol)の酢酸溶液(4mL)を加えた。この混合物を、182psiの水素下、25℃で20時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC[YMC TriArt(商標)C18 Hybrid 20μmカラム、25×150mm、流速80mL/分、0~50%メタノール/バッファー(水酸化アンモニウムでpH10に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液)のグラジエント]によって精製して、標題化合物(49mg、0.117mmol、39%収率)を得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.91 (br s, 1H), 7.20 (br s, 4H), 6.41 (br s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.46-2.61 (m, 2H), 1.70-1.87 (m, 2H), 1.65 (t, J = 8 Hz, 2H), 1.09 (s, 6H); MS (ESI⁻) m/z 401 [M-H]⁻.

【0482】

実施例99: 5-[(7R)-7-アミノ-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物198)

実施例99A: 7'-ブromo-8'-フルオロ-6'-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]-3',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[[1,3]ジオキサラン-2,2'-ナフタレン]

2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(4.35mL、25.6mmol)を含む<2℃(内部温度)のテトラヒドロフラン溶液(50mL)に、n-ブチルリチウムの溶液(9.61mL、24.01mmol、ヘキサン中2.5M)をゆっくりと加えた(内部温度<7℃)。この反応混合物を30分間攪拌し、次いで<-75℃の内部温度まで冷却した。実施例22Dの生成物(5.00g、16.01mmol)のテトラヒドロフラン溶液(25.00mL)を、フラスコの側面に沿ってゆっくりと加え(内部温度<-67℃)、続いてN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(3.62mL、24.01mmol)を加えた。この反応混合物を、内部温度を-75℃未満に維持しながら90分間攪拌し、次いで1,2-ジブromotetraクロロエタン(7.82g、24.01mmol)のテトラヒドロフラン溶液(12.50mL)を、フラスコの中心にゆっくりと加えた(内部温度<-65℃)。完全に加えた後、反応混合物を5分間攪拌し、次いで冷却浴を外した。10℃に達した後、反応混合物を50% 1.0Mチオ硫酸ナトリウム水溶液-飽和塩化アンモニウム水溶液(50mL)でクエンチし、酢酸エチル(50mL、2×25mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(15mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、約80mLの総体積まで濃縮した。シリカゲル(約10g)を加え、この混合物を濃縮して粉末を得た。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(120g RediSep Rf Gold(登録商標)シリカカラム、0~50%酢酸エチル-0.1%トリエチルアミン-ヘプタン混合物のグラジエントで溶出)によって精製して、標題化合物(4.89g、12.50mmol、78%収率)を得た。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.79 (br s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.07-3.99 (m, 4H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.9

7-2.91 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.88 (s, 2H), 1.92 (t, J = 6.7 Hz, 2H).

【0483】

実施例99B: 7-ブロモ-8-フルオロ-6-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]-3,4-ジヒドロナフタレン-2(1H)-オン

実施例99Aの生成物(4.74g、12.12mmol、1当量)を23℃の88%ギ酸(w/v、26.0mL、606.0mmol、50.0当量)に懸濁し、20分間攪拌した。次いでこの生成物混合物を、23℃の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(350mL)と酢酸エチル(400mL)の攪拌混合物に注意深く注ぎ入れた。得られた二相性混合物を20分間23℃で攪拌した。次いでこの混合物を分液漏斗に移し、生じた層を分離した。水層を酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。有機層を合わせ、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(6×100mL)、水(100mL)、及び飽和塩化ナトリウム水溶液(100mL)で順次洗浄した。洗浄した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥した溶液を珪藻土プラグ(2.0cm×8.0cm)で濾過した。濾過ケーキを酢酸エチル(50mL)で濯いだ。濾液を合わせ、濃縮した。得られた残留物をエーテル(15mL)から1回、ペンタン(15mL)から1回再濃縮して、標題化合物(4.18g、12.0mmol、99%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.91 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.91-3.86 (m, 2H), 3.60-3.52 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.09-2.99 (m, 2H), 2.62-2.56 (m, 2H).

【0484】

実施例99C: (2R)-7-ブロモ-8-フルオロ-6-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]-N-[(1S)-1-(ナフタレン-1-イル)エチル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン

250mLの丸底フラスコに、実施例99Bの生成物(3.84g、11.06mmol、1当量)及び脱酸素メタノール(予め窒素を30分間スパージした、110mL)を投入した。次いでこの反応容器をラバーセブタムで密封した。この反応混合物を、短時間真空に供し(10~20秒)、窒素(×2)をバックフィルすることによってさらに脱酸素した。次いで(S)-1-(ナフタレン-1-イル)エタンアミン(1.86g、11.06mmol、1.0当量)をこの溶液に窒素下23℃で滴加した。深紅色の混合物が生じた。次いでこの反応容器を、70℃に予熱しておいた加熱ブロックに入れ、1時間攪拌した。透明なオレンジ色の溶液が30分以内に生じた。次いで、さらに2時間攪拌を続けながら、ブロック温度を80℃まで上昇させた。追加の(S)-1-(ナフタレン-1-イル)エタンアミン(330mg、1.93mmol、0.2当量)を80℃で加え、攪拌をさらに1時間続けた。次いでこの反応混合物を-20℃の冷却浴(ブライナー氷)に入れ、20分間攪拌した。反応容器を短時間開封し、水素化ホウ素ナトリウム(1.26g、33.20mmol、3.0当量)を一度に-20℃で懸濁液に加えた。反応容器を再度密封し、反応混合物を30分間-20℃で攪拌した。次いでこの生成物混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液(50mL)、水(50mL)、及び酢酸エチル(150mL)で順次希釈した。水層を酢酸エチル(3×150mL)で抽出した。有機層を合わせ、合わせた有機層をブライン(2×75mL)で洗浄した。洗浄した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥した溶液を珪藻土プラグ(2.0cm×8.0cm)で濾過した。濾過ケーキを酢酸エチル(50mL)で濯いだ。濾液を合わせ、濃縮した。得られた残留物を75%ジクロロメタン-酢酸エチル(100mL)に溶解させた。珪藻土(11g)を溶液に加え、混合物を濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(120g RediSep Rf Gold(登録商標)シリカカラム、0~10%メタノール-ジクロロメタンのグラジエントで溶出)によって精製した。生成物を含む画分を収集し、合わせた画分を濃縮した。得られた残留物をジクロロメタン(100mL)に溶解させた。珪藻土(24g)を溶液に加え、混合物を濃縮した。得られた残留物をペンタン(100mL)から再濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラ

フィー (120 g RediSep Rf Gold (登録商標) シリカカラム、0~80% 酢酸エチル-ヘプタン、次いで80~100% 酢酸エチル-ヘプタンのグラジエントで溶出) によって精製すると、標題化合物 (2.87 g、5.70 mmol、52% 収率) がもたらされた。MS (APCI⁺) m/z 502 [M+H]⁺。

【0485】

実施例99D: tert-ブチル { [(7R)-1-フルオロ-3-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]-7-{ [(1S)-1-(ナフタレン-1-イル)エチル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]アミノ} アセテート

250 mLの丸底フラスコに、実施例99Cの生成物 (2.87 g、5.71 mmol、1当量) の1,4-ジオキサン溶液 (60 mL)、及びtert-ブチルグリシネート (1.2 mL、8.78 mmol、1.5当量)、BrettPhos (61 mg、0.11 mmol、2.0 mol%)、BrettPhos Pd G3 (104 mg、0.11 mmol、2.0 mol%)、及び炭酸セシウム (5.58 g、17.13 mmol、3.0当量) を投入した。この反応容器は還流凝縮器及びラバーセプタムを装備していた。反応混合物を短時間真空に供し (5~15秒)、窒素 (×5) をバックフィルした。次いでこの反応容器を、100℃に予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を14時間100℃で攪拌し、次いで30分間にわたって23℃まで冷却した。追加のBrettPhos Pd G3 (146 mg、0.16 mmol、2.8 mol%) を加えた。反応混合物を密封し、上記のように窒素バックフィル (×5) によって脱酸素した。次いでこの反応容器を、100℃に予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を4時間100℃で攪拌し、次いで30分間にわたって23℃まで冷却した。追加のBrettPhos Pd G3 (110 mg、0.11 mmol、2.0 mol%) を加えた。反応混合物を密封し、上記のように窒素バックフィル (×5) によって脱酸素した。次いでこの反応容器を、100℃に予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を16時間100℃で攪拌し、次いで30分間にわたって23℃まで冷却した。冷却した混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) と酢酸エチル (300 mL) の攪拌混合物に注ぎ入れた。得られた二相性混合物を10分間攪拌した。次いでこの混合物を分液漏斗に移し、生じた層を分離した。水層を酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄した。洗浄した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥した溶液を濾過し、濾液を濃縮した。得られた残留物を酢酸エチル (100 mL) に溶解させた。珪藻土 (25 g) を溶液に加え、混合物を濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (120 g RediSep Rf Gold (登録商標) シリカカラム、0~80% 酢酸エチル-ヘプタン、次いで80~100% 酢酸エチル-ヘプタンのグラジエントで溶出) によって精製すると、標題化合物 (2.32 g、4.2 mmol、74% 収率) がもたらされた。MS (APCI⁺) m/z 553 [M+H]⁺。

【0486】

実施例99E: tert-ブチル ({(7R)-7-アミノ-1-フルオロ-3-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} アミノ) アセテート

実施例99Dの生成物 (2.32 g、4.20 mmol、1当量) 及び10%水酸化パラジウム炭素 (1.30 g、4.6 mmol、1.1当量、50% 含水) のテトラヒドロフラン懸濁液 (50 mL) を、ステンレス鋼製Parr反応器において、水素下 (50 psi) で34時間にわたって23℃で攪拌した。次いで生成物混合物を濾過し、濾液を濃縮した。得られた残留物をさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (APCI⁺) m/z 399 [M+H]⁺。

【0487】

実施例99F: tert-ブチル ({(7R)-7-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-フルオロ-3-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} アミノ) アセテート

4-ジメチルアミノピリジン (56 mg、0.46 mmol、12.3 mol%) を、実施例 99E の生成物 (名目上 3.73 mmol、1 当量) 及び *tert*-ブチルジカルボネート (900 mg、4.12 mmol、1.1 当量) を含む 23°C のジクロロメタン溶液 (20 mL) に加えた。反応混合物を 16 時間 23°C で攪拌した。この混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL)、水 (50 mL)、及び酢酸エチル (150 mL) で順次希釈した。水層を酢酸エチル (2×75 mL) で抽出した。有機層を合わせ、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL) で洗浄した。洗浄した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥した溶液を濾過し、濾液を濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (80 g RediSep Rf Gold (登録商標) シリカカラム、0~100% 酢酸エチル-ヘプタンのグラジエントで溶出) によって精製すると、標題化合物 (1.57 g、3.15 mmol、84% 収率、2 ステップ) がもたらされた。MS (APCI⁺) *m/z* 499 [M+H]⁺.

【0488】

実施例 99G: *tert*-ブチル [{ (7R) -7- [(*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ] -1-フルオロ-3- [(2-メトキシエトキシ) メトキシ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル } ({ [(プロパー-2-エン-1-イル) オキシ] カルボニル } スルファモイル) アミノ] アセテート

アリルアルコール (0.28 mL、4.07 mmol、1.5 当量) を、クロロスルホンイソシアネート (0.35 mL、4.07 mmol、1.5 当量) を含む 0°C のジクロロメタン溶液 (6 mL) に滴加した。反応混合物を 30 分間 0°C で攪拌した。次いで、実施例 99F の生成物 (1.35 g、2.71 mmol、1 当量) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.95 mL、5.42 mmol、2.0 当量) のジクロロメタン溶液 (5 mL) を、フラスコの側面に沿って 0°C でゆっくりと加えた。反応混合物を 30 分間 0°C で攪拌し、次いで水 (5 mL) で希釈した。次いでこの混合物を分液漏斗に移し、生じた層を分離した。水層をジクロロメタン (2×10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、合わせた有機層を硫酸水素ナトリウム水溶液 (1.0 M、10 mL) で洗浄した。合わせた水層をジクロロメタン (3×5 mL) で再抽出した。有機層を合わせ、合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄した。洗浄した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥した溶液を濾過し、濾液を濃縮した。得られた残留物をさらに精製することなく使用した。

【0489】

実施例 99H: *tert*-ブチル [(2R) -8-フルオロ-6- [(2-メトキシエトキシ) メトキシ] -7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] カルバメート

テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (94 mg、0.08 mmol、3.0 mol%)、実施例 99G の生成物 (名目上 2.71 mmol、1 当量)、及びナトリウムメトキシド (メタノール中 25 重量%、3.8 mL、16.5 mmol、6.1 当量) のメタノール溶液 (30 mL) を、短時間真空に供し窒素バックフィル (×3) を行うことによって脱酸素した。次いでこの反応容器を、70°C に予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を 1.5 時間 70°C で攪拌した。次いで、生成物混合物を 23°C まで冷却した。冷却した生成物混合物を濃縮した。濃縮した混合物を、16% アセトニトリル-酢酸エチル混合物 (v/v、60 mL)、及び塩酸水溶液 (1.0 M、25.0 mL) に溶解させた。得られた二相性混合物を 5 分間攪拌した。次いでこの二相性混合物を分液漏斗に移し、生じた層を分離した。水層を 10% アセトニトリル-酢酸エチル混合物 (v/v、3×15 mL) で抽出した。有機層を合わせ、合わせた有機層をブライン (2×5 mL) で洗浄した。洗浄した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥した溶液を珪藻土のプラグ (2.0 cm×6.0 cm) で濾過した。珪藻土 (約 15 g) を濾液に加え、混合物を濃縮した。得られた残留物を、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー (275 g RediSep Rf Gold (登録商標) C18 カラム、10 カラム体積にわたって 5~100% [v/v] メタノール-0.025 M 炭酸水素アンモニウム

10

20

30

40

50

水溶液〔固体二酸化炭素で酸性化した〕のグラジエントで溶出、次いで3カラム体積にわたって100%メタノールで定組成溶出、流速=125 mL/分、 $\lambda=214, 254$)によって精製すると、標題化合物(900 mg、1.78 mmol、66%収率、2ステップ)がもたらされた。MS (APCI⁺) m/z 404 [M+H-C(O)OC(CH₃)₃]⁺.

【0490】

実施例99I: 5-[(7R)-7-アミノ-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1 λ^6 , 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン塩酸塩

塩化水素のジオキサン溶液(4.0 M、0.1 mL、0.40 mmol、6.1当量)を、実施例99Hの生成物(33.0 mg、0.066 mmol、1当量)を含む23℃のアセトニトリル溶液(0.2 mL)に加えた。沈殿物が直ちに生じた。反応混合物を1時間23℃で攪拌した。次いでこの反応混合物をエーテル(1.0 mL)で希釈すると、さらなる沈殿物が直ちに生じた。この沈殿物を沈降させ、上清を除去した。得られた残留物を10%アセトニトリル-酢酸エチル混合物(v/v、3×1.0 mL)で粉碎した。このようにして得られた残留物の¹H NMR分析は、出発物質の存在を示した。この残留物を23℃の塩化水素ジオキサン溶液(4.0 M、0.4 mL、1.60 mmol、24.2当量)に懸濁した。反応混合物を4時間23℃で攪拌した。次いでこの生成物混合物を濃縮すると、標題化合物(21.0 mg、0.060 mmol、91%収率)がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.97 (bs, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.76-3.63 (m, 1H), 3.01 (dd, J = 16.0, 5.5 Hz, 1H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.77-1.64 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 316 [M+H]⁺.

【0491】

実施例100: 5-{(7R)-7-[(4,4-ジフルオロブチル)アミノ]-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1 λ^6 , 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物199)

実施例67の生成物(0.3470 g、0.782 mmol)を分取キラルSFCによって分離した。分取SFCは、SuperChrom(商標)ソフトウェアの制御下で動作するTHAR/Waters SFC 80システムにおいて行った。分取SFCシステムは、8ウェイ分取カラムスイッチャー、CO₂ポンプ、モディファイアポンプ、自動背圧制御器(ABPR)、UV検出器、及び6ポジションフラクションコレクターを備えていた。移動相は、流速70 g/分でメタノール(0.1%トリエチルアミン)のモディファイアを含む、350 psiに加圧された絶乾状態非保証CO₂のデュワーによって供給される超臨界CO₂から構成されていた。カラムは環境温度におき、背圧制御器は100 barを維持するように設定した。試料は10 mg/mLの濃度でメタノール:ジメチルスルホキシド(90:10)に溶解させた。試料は0.4 mL(4 mg)の注入でモディファイア流へとロードした。移動相は35%共溶媒:CO₂で定組成に保った。画分の収集は、時間に基づいて始動した。この機器は、内径21 mm×長さ250 mmの寸法で、5 μ m粒子のCHIRALPAK(登録商標)ICカラムを装着したものであった。溶出の早いエナンチオマーピークから標題化合物を得た(0.1043 g、0.256 mmol、65.5%回収)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.18 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.12 (tt, J = 56.6, 4.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.09-2.99 (m, 3H), 2.82-2.63 (m, 2H), 2.10 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.00-1.82 (m, 2H), 1.66 (ddt, J = 27.2, 11.2, 6.7 Hz, 3H); MS (APCI⁺) m/z 408 [M+H]⁺.

【0492】

実施例101: 5-[(7R)-7-[(2-シクロペンチルエチル)アミノ]-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン(化合物200)

実施例101A: 6-(ベンジルオキシ)-7-ブロモ-8-フルオロ-3, 4-ジヒドロナフタレン-2(1H)-オン

実施例67Bの生成物(33.31g、73.1mmol)を88%ギ酸(70mL)に懸濁した。1.5時間後、混合物を水(400mL)で希釈した。得られた固体を濾過によって収集し、水(800mL)で洗浄し、30℃の真空オーブンで乾燥させて、標題化合物(26.84g、71.7mmol、98%収率)を一水和物として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.49 (ddt, J = 7.7, 1.4, 0.7 Hz, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 7.09 – 7.05 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.50 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 3.08 – 3.01 (m, 2H), 2.48 (s, 2H)。

【0493】

実施例101B: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-7-ブロモ-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン塩酸塩

一塩基性リン酸ナトリウム(38.2g、318mmol)の水溶液(0.95L)に、濃塩酸(175mL)を加え、続いてsec-ブチルアミン(235mL、2326mmol)を少量ずつ加えた。濃塩酸を加えることによりpHを6.5に調整した。混合物を30℃まで冷却した後、ピリドキサル-5-ホスフェート(0.625g、286mmol)を加え、100mLのバッファー溶液を下記の使用のために除去した。残りのバッファー溶液に、濃塩酸または50%sec-ブチルアミン水溶液のいずれかを加えることによりpHを7.25~7.75に維持しながら、実施例101Aの生成物(118g、338mmol)のジメチルスルホキシド溶液(0.95L)をゆっくりと加えた。完全に加えてから、Codexis(登録商標)ATA-025(12g)を上記のバッファー100mLに含む分散液を加え、得られた混合物を、濃塩酸または50%sec-ブチルアミン水溶液のいずれかを加えることによりpHを7.25~7.75に維持しながら、40℃まで加熱した。24時間後、反応混合物を10℃まで冷却し、濾過した。固体を水(2×250mL)、続いてアセトニトリル(2×250mL)で粉碎し、次いで40℃の真空オーブンで乾燥させて、標題化合物を得た(126g、HPLCによる力価91%、327mmol、96.9%力価調整収率)。分析的HPLC条件: Supelco Acen-tis(登録商標)Express C18カラム、4.6×150mm、2.7ミクロン、35℃に保持、30~90%アセトニトリル/0.1%過塩素酸水溶液のグラジエントで6分間にわたって溶出、90%アセトニトリルに1分間保持してから、0.1分間で30%アセトニトリルに戻す; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 6.78 – 6.73 (m, 1H), 5.16 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 3.61 – 3.50 (m, 1H), 3.21 (ddt, J = 16.1, 5.7, 1.7 Hz, 1H), 2.99 – 2.84 (m, 2H), 2.65 (dd, J = 16.3, 9.8 Hz, 1H), 2.21 (ddd, J = 14.5, 7.3, 4.2, 1.7 Hz, 1H), 1.84 (ddd, J = 12.7, 11.1, 10.2, 6.3 Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 350 [M+H]⁺。

【0494】

実施例101C: ベンジル[(2R)-6-(ベンジルオキシ)-7-ブロモ-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]カルバメート

実施例101Bの生成物(2g、5.17mmol)を含むテトラヒドロフラン(20mL)と水(10mL)の混合溶液に、1M水酸化ナトリウム水溶液(10.35mL、10.35mmol)、続いてクロロギ酸ベンジル(1.811mL、トルエン中3M、

10

20

30

40

50

5.43 mL)を滴加した。10分後、反応混合物を酢酸エチル(3×10 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を沸騰酢酸エチル(10 mL)に溶解させ、この溶液をヘプタン(12 mL)の滴加により希釈し、次いで室温までゆっくりと冷却した。固体を濾過によって収集し、1:1の酢酸エチル/ヘプタン(10 mL)で洗浄し、50℃の真空オーブンで乾燥させて、標題化合物(1.8513 g、3.82 mmol、74%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.47 – 7.23 (m, 9H), 6.85 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.82 – 3.57 (m, 1H), 2.91 (dd, J = 16.5, 5.3 Hz, 1H), 2.84 – 2.76 (m, 1H), 2.79 – 2.66 (m, 1H), 2.47 – 2.39 (m, 1H), 1.94 – 1.86 (m, 1H), 1.67 – 1.55 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 484 [M+H]⁺.

【0495】

実施例101D: (R)-tert-ブチル2-((3-(ベンジルオキシ)-7-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-1-フルオロ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)アミノ)アセテート

実施例101Cの生成物(2.0876 g、4.31 mmol)、炭酸セシウム(4.21 g、12.93 mmol)、BrettPhos(0.093 g、0.172 mmol)、及びBrettPhos Pd G3プレ触媒(0.078 g、0.086 mmol)のジオキサン懸濁液(41.8 mL)に、tert-ブチル2-アミノアセテート(0.883 mL、6.47 mmol)を加えた。得られた混合物を5回の真空/窒素バックフィルによって脱気し、5分間攪拌し、次いで90℃まで加熱した。3時間後、この混合物を30℃未満まで冷却し、BrettPhos Pd G3プレ触媒(0.078 g、0.086 mmol)を加え、混合物を3回の真空/窒素バックフィルによって脱気し、5分間攪拌し、次いで90℃まで加熱した。16時間後、この混合物を30℃未満まで冷却し、BrettPhos Pd G3プレ触媒(0.078 g、0.086 mmol)を加え、混合物を3回の真空/窒素バックフィルによって脱気し、5分間攪拌し、次いで90℃まで加熱した。3時間後、反応混合物を環境温度まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液(20 mL)でクエンチし、水(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(20 mL、2×10 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。シリカ(10 g)を濾液に加え、得られた混合物を真空中で濃縮して黄色の粉末を得た。得られた混合物を80 g Teledyne ISCO RediSep Rf Gold(登録商標)カラム上にドライローディングし、0.1%トリエチルアミンを加えたヘプタン中0~35%酢酸エチルのグラジエントで溶出して、標題化合物(1.7647 g、3.30 mmol、77%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.43 – 7.31 (m, 6H), 7.31 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.76 (td, J = 6.8, 2.7 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 2H), 3.69 – 3.57 (m, 1H), 2.86 (dd, J = 16.4, 5.5 Hz, 1H), 2.75 – 2.66 (m, 2H), 2.36 (dd, J = 16.5, 9.7 Hz, 1H), 1.95 – 1.87 (m, 1H), 1.60 – 1.48 (m, 1H), 1.34 (s, 9H); MS (APCI⁺) m/z 535 [M+H]⁺.

【0496】

早い画分から、水素化脱ハロゲン化副生成物のベンジル[(2R)-6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]カルバメ

ート (0.1848 g、0.456 mmol、10.6% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.49 – 7.39 (m, 3H), 7.42 – 7.34 (m, 6H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 6.68 (dd, J = 11.5, 2.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.69 (s, 1H), 2.90 (dd, J = 16.5, 5.6 Hz, 1H), 2.80 (tt, J = 16.6, 5.5 Hz, 2H), 2.39 (dd, J = 16.6, 9.6 Hz, 1H), 1.93 (dd, J = 12.7, 4.1 Hz, 1H), 1.59 (dtd, J = 12.3, 10.5, 5.7 Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 406 [M+H]⁺. メタノール溶液をゆっくりと蒸発させることにより、水素化脱ハロゲン化副生成物の X 線結晶構造解析に好適な結晶を成長させた。X 線結晶学的分析は、絶対立体配置が (R) であることを裏付けた。

【0497】

実施例 101E: tert-ブチル { [(7R) – 3 – (ベンジルオキシ) – 7 – { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} – 1 – フルオロ – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル] ({ [(プロパー – 2 – エン – 1 – イル) オキシ] カルボニル} スルファモイル) アミノ} アセテート

クロロスルホニルイソシアネート (0.430 mL、4.95 mmol) を含む 0℃ のジクロロメタン溶液 (17.6 mL) に、アリルアルコール (0.337 mL、4.95 mmol) を滴加した。30 分後、用意しておいた実施例 101D の生成物 (1.7647 g、3.30 mmol) 及び N, N – ジイソプロピルアミン (1.73 mL、9.90 mmol) のジクロロメタン溶液 (17.6 mL) を、フラスコの側面に沿ってゆっくりと加えた。45 分後、反応物を水 (18 mL) でクエンチし、層を分離した。水層をジクロロメタン (2 × 9 mL) で抽出した。有機層を合わせ、1 M 硫酸水素ナトリウム水溶液 (9 mL) で洗浄した。硫酸水素ナトリウム層をジクロロメタン (9 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して標題化合物を得て、これを精製せずに次の反応に使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.49 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.47 – 7.24 (m, 10H), 6.73 (s, 1H), 5.69 (ddtd, J = 17.4, 10.7, 5.5, 1.5 Hz, 1H), 5.23 – 5.05 (m, 3H), 5.07 – 4.95 (m, 6H), 4.59 (dd, J = 17.3, 3.0 Hz, 1H), 4.28 – 4.18 (m, 1H), 4.21 – 4.07 (m, 2H), 3.74 – 3.54 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 16.7, 5.4 Hz, 1H), 2.81 – 2.68 (m, 1H), 2.38 (dd, J = 16.5, 9.6 Hz, 1H), 1.97 – 1.87 (m, 1H), 1.29 (d, J = 3.0 Hz, 9H); MS (APCI⁺) m/z 642 [M – tert-ブチル + H]⁺.

【0498】

実施例 101F: ベンジル [(2R) – 6 – (ベンジルオキシ) – 8 – フルオロ – 7 – (1, 1, 4 – トリオキソ – 1 λ⁶, 2, 5 – チアジアゾリジン – 2 – イル) – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル] カルバメート

実施例 101E の生成物 (2.306 g、3.30 mmol) 及び テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.076 g、0.066 mmol) のメタノール懸濁液 (23 mL) に、ナトリウムメトキシドの溶液 (5.29 mL、メタノール中 25 重量%、23.13 mmol) を加え、得られた混合物を 60℃ まで加熱した。1.5 時間後、反応混合物を環境温度まで冷却し、1 M 塩酸 (23 mL) でクエンチし、酢酸エチル (23 mL) で希釈し、部分的に濃縮してメタノールを除去した。粗製の混合物水溶液を 2 – メチルテトラヒドロフラン (3 × 23 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、Celite (登録商標) (5 g) で濾過し、真空中で濃縮した。残留物をアセトニトリル (23 mL) に溶解させ、Celite (登録商標) (5 g) を加え、混合物を濃縮した。得られた混合物を 40 g

Teledyne ISCO RediSep Rf Gold (登録商標) カラム上にドライローディングし、0~100%アセトニトリル/ジクロロメタンのグラジエントで溶出して、標題化合物 (1.3459 g、2.494 mmol、75%収率) を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.51 – 7.39 (m, 3H), 7.39 – 7.34 (m, 6H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.08 – 5.00 (m, 2H), 4.38 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 3.74 – 3.70 (m, 1H), 2.95 – 2.75 (m, 3H), 2.44 (dd, J = 16.6, 9.3 Hz, 1H), 1.97 – 1.91 (m, 1H), 1.62 (dtd, J = 12.5, 10.4, 5.5 Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 540 [M+H]⁺.
[0499]

10

実施例101G: ベンジル [(2R) – 6 – (ベンジルオキシ) – 8 – フルオロ – 7 – (1, 1, 4 – トリオキソ – 1λ⁶, 2, 5 – チアジアゾリジン – 2 – イル) – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル] (2 – シクロペンチルエチル) カルバメートアンモニウム塩

実施例101Fの生成物 (0.1 g、0.185 mmol) のN, N – ジメチルホルムアミド溶液 (1 mL) に、炭酸カリウム (0.026 g、0.185 mmol)、続いて (2 – ブロモエチル) シクロペンタン (0.051 mL、0.371 mmol) を加えた。5分間攪拌した後、カリウムtert – ブトキシド (0.042 g、0.371 mmol) のN, N – ジメチルホルムアミド懸濁液 (1 mL) を30分間にわたって滴加した。90分後、追加の (2 – ブロモエチル) シクロペンタン (0.30 mL、0.219 mmol)、続いてカリウムtert – ブトキシド (0.042 g、0.371 mmol) のN, N – ジメチルホルムアミド懸濁液 (1 mL) を30分間にわたって加えた。1時間後、反応混合物を水 (1 mL) で希釈し、ガラスマイクロファイバースリットで濾過した。得られた溶液をTeledyne ISCO 100 g 逆相C18カラム上にロードし、10~100%メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出することにより直接精製して、標題化合物 (0.0501 g、0.036 mmol、41.4%収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 653 [M+NH₄]⁺.
[0500]

20

30

実施例101H: 5 – { (7R) – 7 – [(2 – シクロペンチルエチル) アミノ] – 1 – フルオロ – 3 – ヒドロキシ – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル} – 1λ⁶, 2, 5 – チアジアゾリジン – 1, 1, 3 – トリオン

実施例101Gの生成物 (0.0300 g、0.061 mmol) 及びペンタメチルベンゼン (0.018 g、0.123 mmol) を含む – 78℃のジクロロメタン懸濁液 (1.2 mL) に、三塩化ホウ素の溶液 (0.368 mL、0.368 mmol、ジクロロメタン中1 M) をフラスコの側面に沿ってゆっくりと加えた。得られた混合物を5分間攪拌し、次いで0℃の内部温度まで温め、次いで – 78℃まで冷却し、酢酸エチル (1 mL)、続いてエタノール (1 mL) でクエンチした。この反応混合物を環境温度まで温め、真空中で濃縮した。残留物をヘプタン (3×2 mL)、1:1の酢酸エチル/ヘプタン (2×2 mL)、及びジクロロメタン (2×2 mL) で粉碎した。粗固体をメタノール (5 mL) に溶解させ、Celite (登録商標) (1 g) を加え、混合物を濃縮した。得られた混合物をTeledyne ISCO 50 g 逆相C18カラム上にドライローディングし、10~100%メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物 (0.0203 g、0.049 mmol、64.3%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.21 (br s, 1H), 8.47 (br s, 2H), 6.47 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.45 – 3.38 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 16.0, 5.4 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 10.0, 6.1 Hz, 2H), 2.85 – 2.65 (m

40

50

, 2 H), 2.57 – 2.46 (m, 1 H), 2.16 (dd, J = 11.5, 5.1 Hz, 1 H), 1.88 – 1.42 (m, 9 H), 1.18 – 1.05 (m, 2 H); MS (APCI⁺) m/z 412 [M+H]⁺.

【0501】

実施例102: 5 – { (7R) – 7 – [(2 – シクロブチルエチル) アミノ] – 1 – フルオロ – 3 – ヒドロキシ – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル } – 1 λ⁶, 2, 5 – チアジアゾリジン – 1, 1, 3 – トリオン (化合物201)

実施例102A: 2 – シクロブチルエチル 4 – メチルベンゼンスルホネート

2 – シクロブチルエタノール (0.5 g、4.99 mmol)、4 – ジメチルアミノピリジン (0.030 g、0.250 mmol)、及び塩化 p – トルエンスルホン (1.047 g、5.49 mmol) を含む 0 °C のジクロロメタン溶液 (20 mL) に、N, N – ジイソプロピルエチルアミン (1.308 mL、7.49 mmol) を加えた。30 分後、反応混合物を環境温度まで温めた。19 時間後、反応物を水 (10 mL) でクエンチし、層を分離した。水層をジクロロメタン (2 × 2 mL) で抽出した。有機層を合わせ、1 M 硫酸水素ナトリウム水溶液 (2 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、シリカプラグ (1 g) で濾過し、真空中で濃縮して標題化合物 (0.8254 g、3.25 mmol、65 % 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.82 – 7.74 (m, 2 H), 7.39 – 7.31 (m, 2 H), 3.95 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.31 (dt, J = 15.7, 7.9 Hz, 1 H), 2.11 – 1.92 (m, 2 H), 1.92 – 1.73 (m, 2 H), 1.72 (q, J = 6.7 Hz, 2 H), 1.63 – 1.49 (m, 2 H); MS (APCI⁺) m/z 255 [M+H]⁺.

【0502】

実施例102B: ベンジル [(2R) – 6 – (ベンジルオキシ) – 8 – フルオロ – 7 – (1, 1, 4 – トリオキソ – 1 λ⁶, 2, 5 – チアジアゾリジン – 2 – イル) – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル] (2 – シクロブチルエチル) カルバメートアンモニウム塩

実施例101Fの生成物 (0.1 g、0.185 mmol) 及び実施例102Aの生成物 (0.1615 g、0.635 mmol) のN, N – ジメチルホルムアミド溶液 (1 mL) に、カリウムtert – ブトキシド (0.104 g、0.927 mmol) のN, N – ジメチルホルムアミド懸濁液 (2 mL) を30分間にわたって滴加した。1時間後、反応混合物を水 (1 mL) で希釈し、ガラスマイクロファイバーフリットで濾過した。得られた溶液をTeledyne ISCO 50 g 逆相C18カラム上にロードし、10 ~ 100 % メタノール / バッファー (ドライアイスを加えることによりpH 7に酸性化した0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出することにより直接精製して、標題化合物をアンモニウム塩として得た (0.0577 g、0.090 mmol、48.7 % 収率)。MS (APCI⁺) m/z 639 [M+NH₄]⁺.

【0503】

実施例102C: 5 – { (7R) – 7 – [(2 – シクロブチルエチル) アミノ] – 1 – フルオロ – 3 – ヒドロキシ – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル } – 1 λ⁶, 2, 5 – チアジアゾリジン – 1, 1, 3 – トリオン

実施例102Bの生成物 (0.0501 g、0.078 mmol) 及び10 % 水酸化パラジウム炭素 (0.05 g、水中50重量%、0.0178 mmol) のテトラヒドロフラン懸濁液 (4 mL) を19時間にわたって60 psiの水素下で攪拌した。濾過後、Celite (登録商標) (1 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物をTeledyne ISCO 50 g 逆相C18カラム上にドライローディングし、10 ~ 100 % メタノール / バッファー (ドライアイスを加えることによりpH 7に酸性化した0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物 (0.0051 g、0.013 mmol、16.4 % 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ ppm 9.18 (br s, 1 H), 8.26 (br s,

2 H), 6.46 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.40 – 3.30 (m, 1H), 3.06 (dd, J = 16.0, 5.4 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 9.8, 6.2 Hz, 2H), 2.83 – 2.65 (m, 2H), 2.51 – 2.46 (m, 1H), 2.32 (七重線, J = 7.8 Hz, 1H), 2.16 – 2.00 (m, 3H), 1.92 – 1.75 (m, 2H), 1.75 – 1.56 (m, 5H); MS (APCI⁺) m/z 398 [M+H]⁺.

【0504】

実施例103: 5-[(7R) -7- { [2-(3,3-ジフルオロシクロブチル) エチル] アミノ} -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物202)

10

実施例103A: 2-(3,3-ジフルオロシクロブチル) エチル 4-メチルベンゼンスルホネート

2-(3,3-ジフルオロシクロブチル) エタノール (0.340 g、2.496 mmol) 及びトリエチルアミン (0.42 mL、3.24 mmol) を含む0℃のジクロロメタン溶液 (12.5 mL) に、4-メチルベンゼンスルホン酸無水物 (0.978 mL、3.00 mmol) を加えた。30分後、反応物を環境温度まで温めた。19時間後、反応混合物を真空中で濃縮した。残留物をジエチルエーテル (100 mL) と1M塩酸 (75 mL) とに分配した。層を分離し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (75 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を40 g Teledyne ISCO RediSep Rf Gold (登録商標) カラム上にロードし、0~50%酢酸エチル/ヘプタンのグラジエントで溶出することによって精製して、標題化合物 (0.595 g、2.049 mmol、82%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 4.01 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.69 – 2.54 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.24 – 2.05 (m, 3H), 1.88 – 1.80 (m, 2H).

20

【0505】

実施例103B: ベンジル [(2R) -6-(ベンジルオキシ) -8-フルオロ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-2-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] [2-(3,3-ジフルオロシクロブチル) エチル] カルバメート

30

実施例101Fの生成物 (0.1 g、0.185 mmol) 及び実施例103Aの生成物 (0.140 g、0.482 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (1 mL) に、カリウムtert-ブトキシド (0.104 g、0.927 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド懸濁液 (2 mL) を30分間にわたって滴加した。1時間後、反応混合物を水 (1 mL) で希釈し、ガラスマイクロファイバーフリットで濾過した。濾液をTeledyne ISCO 50 g 逆相C18カラム上にロードし、10~100%メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出することにより直接精製して、標題化合物をアンモニウム塩として得た (0.0488 g、0.072 mmol、39%収率)。MS (APCI⁺) m/z 676 [M+NH₄]⁺.

40

【0506】

実施例103C: 5-[(7R) -7- { [2-(3,3-ジフルオロシクロブチル) エチル] アミノ} -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

実施例103Bの生成物 (0.0488 g、0.072 mmol) 及び10%水酸化パラジウム炭素 (0.05 g、水中50重量%、0.0178 mmol) のテトラヒドロフラン懸濁液 (4 mL) を20時間にわたって60 psiの水素下で攪拌した。濾過後、Celite (登録商標) (1 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物

50

をTeledyne ISCO 50 g 逆相C18カラム上にドライローディングし、10～100%メタノール／バッファー（ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液）のグラジエントで溶出して、標題化合物（0.0093 g、0.021 mmol、29.7%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 9.15（s, 1H）, 8.17（s, 2H）, 6.46（s, 1H）, 3.93（s, 2H）, 3.46 – 3.33（m, 1H）, 3.05（dd, J = 15.9, 5.3 Hz, 1H）, 2.92（t, J = 7.8 Hz, 2H）, 2.86 – 2.62（m, 4H）, 2.52 – 2.43（m, 1H）, 2.36 – 2.07（m, 4H）, 1.78（q, J = 7.6 Hz, 2H）, 1.64（qd, J = 11.4, 7.8 Hz, 1H）; MS（APCI⁺）m/z 434 [M+H]⁺.

【0507】

実施例104：5-[(7R)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-[(3-メチルペンチル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン（化合物203）

実施例104A：3-メチルペンチル4-メチルベンゼンスルホネート

3-メチルペンタン-1-オール（0.534 mL、4.3 mmol）、4-ジメチルアミノピリジン（0.053 g、0.430 mmol）、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（2.253 g、1.667 mmol）を含む0℃のジクロロメタン溶液（10 mL）に、塩化p-トルエンスルホン（0.902、4.73 mmol）を加えた。30分後、反応物を環境温度まで温めた。19時間後、反応物を水（5 mL）でクエンチし、層を分離した。水層をジクロロメタン（2×2 mL）で抽出した。有機層を合わせ、1 M硫酸水素ナトリウム水溶液（2 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、シリカプラグ（1 g）で濾過し、真空中で濃縮して標題化合物（0.8135 g、3.17 mmol、73.8%収率）を得た。¹H NMR（600 MHz, CDCl₃）δ ppm 7.82 – 7.77（m, 2H）, 7.39 – 7.32（m, 2H）, 4.11 – 4.01（m, 2H）, 2.45（d, J = 0.7 Hz, 3H）, 1.72 – 1.63（m, 1H）, 1.48 – 1.37（m, 2H）, 1.32 – 1.22（m, 1H）, 1.16 – 1.06（m, 1H）, 0.86 – 0.77（m, 6H）; MS（APCI⁺）m/z 257 [M+H]⁺.

【0508】

実施例104B：ベンジル[(2R)-6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル](3-メチルペンチル)カルバメート

実施例101Fの生成物（0.1 g、0.185 mmol）及び実施例104Aの生成物（0.143 g、0.556 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド溶液（1 mL）に、カリウムtert-ブトキシド（0.104 g、0.927 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド懸濁液（2 mL）を30分間にわたって滴加した。1時間後、反応混合物を水（1 mL）で希釈し、ガラスマイクロファイバーフリットで濾過した。得られた溶液をTeledyne ISCO 50 g 逆相C18カラム上にロードし、10～100%メタノール／バッファー（ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液）のグラジエントで溶出することにより直接精製して、標題化合物をアンモニウム塩として得た（0.0723 g、0.113 mmol、60.9%収率）。MS（APCI⁺）m/z 641 [M+NH₄]⁺.

【0509】

実施例104C：5-[(7R)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-[(3-メチルペンチル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

実施例104Bの生成物（0.0723 g、0.113 mmol）及びペンタメチルベンゼン（0.033 g、0.226 mmol）を含む-78℃のジクロロメタン懸濁液（

10

20

30

40

50

3.6 mL) に、三塩化ホウ素の溶液 (1.128 mL、ジクロロメタン中 1 M、1.128 mmol) をフラスコの側面に沿ってゆっくりと加えた。得られた混合物を 5 分間攪拌し、次いで 0°C の内部温度まで温め、次いで -78°C まで冷却し、酢酸エチル (1 mL)、続いてエタノール (1 mL) でクエンチした。この混合物を環境温度まで温め、真空中で濃縮した。残留物をヘプタン (3×2 mL)、1:1 の酢酸エチル/ヘプタン (2×2 mL)、及びジクロロメタン (2×2 mL) で粉碎した。粗固体をメタノール (5 mL) に溶解させ、Celite (登録商標) (1 g) を加えた。この混合物を濃縮した。得られた混合物を Teledyne ISCO 50 g 逆相 C18 カラム上にドライローディングし、10~100% メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることにより pH 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、

10
標題化合物 (0.0146 g、0.037 mmol、32.4% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.19 (br s, 1H), 8.39 (br s, 2H), 6.47 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.47 – 3.37 (m, 1H), 3.18 – 2.93 (m, 3H), 2.86 – 2.66 (m, 2H), 2.57 – 2.46 (m, 1H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 1.74 – 1.56 (m, 2H), 1.52 – 1.27 (m, 3H), 1.26 – 1.10 (m, 1H), 0.92 – 0.83 (m, 6H); MS (APCI⁺) m/z 400 [M+H]⁺.

【0510】

実施例 105: 5 – { (7R) – 7 – [(3 – エチルペンチル) アミノ] – 1 – フルオロ – 3 – ヒドロキシ – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル } – 1 λ⁶, 2, 5 – チアジアゾリジン – 1, 1, 3 – トリオン (化合物 204)

実施例 105A: 3 – エチルペンチル 4 – メチルベンゼンスルホネート

3 – エチルペンタン – 1 – オール (0.5 mL、4.3 mmol)、4 – ジメチルアミノピリジン (0.053 g、0.430 mmol)、及び N, N – ジイソプロピルエチルアミン (2.253 g、1.667 mmol) を含む 0°C のジクロロメタン溶液 (10 mL) に、塩化 p – トルエンスルホン (0.902 g、4.73 mmol) を加えた。30 分後、反応混合物を環境温度まで温めた。19 時間後、反応物を水 (5 mL) でクエンチし、層を分離した。水層をジクロロメタン (2×2 mL) で抽出した。有機層を合わせ、1 M 硫酸水素ナトリウム水溶液 (2 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、シリカプラグ (1 g) で濾過し、真空中で濃縮して標題化合物 (0.9158 g、3.39 mmol、79% 収率) を得た。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.82 – 7.77 (m, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 4.05 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.61 – 1.56 (m, 2H), 1.36 – 1.12 (m, 5H), 0.78 (t, J = 7.3 Hz, 6H); MS (APCI⁺) m/z 271 [M+H]⁺.

【0511】

実施例 105B: ベンジル [(2R) – 6 – (ベンジルオキシ) – 8 – フルオロ – 7 – (1, 1, 4 – トリオキソ – 1 λ⁶, 2, 5 – チアジアゾリジン – 2 – イル) – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル] (3 – エチルペンチル) カルバメート

実施例 101F の生成物 (0.1 g、0.185 mmol) 及び実施例 105A の生成物 (0.150 g、0.556 mmol) の N, N – ジメチルホルムアミド溶液 (1 mL) に、カリウム tert – ブトキシド (0.104 g、0.927 mmol) の N, N – ジメチルホルムアミド懸濁液 (2 mL) を 30 分間にわたって滴加した。1 時間後、反応混合物を水 (1 mL) で希釈し、ガラスマイクロファイバーフリットで濾過した。得られた溶液を Teledyne ISCO 50 g 逆相 C18 カラム上にロードし、10~100% メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることにより pH 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出することにより直接精製して、標題化合物をアンモニウム塩として得た (0.0305 g、0.047 mmol、25.1% 収率)。MS (APCI⁺) m/z 655 [M+NH₄]⁺.

10

20

30

40

50

【0512】

実施例105C：5-[(7R)-7-[(3-エチルペンチル)アミノ]-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

実施例105Bの生成物(0.0305g、0.047mmol)及びペンタメチルベンゼン(0.014g、0.093mmol)を含む-78℃のジクロロメタン懸濁液(3.6mL)に、三塩化ホウ素の溶液(0.466mL、ジクロロメタン中1M、0.466mmol)をフラスコの側面に沿ってゆっくりと加えた。得られた混合物を5分間攪拌し、次いで0℃の内部温度まで温め、次いで-78℃まで冷却し、酢酸エチル(1mL)、続いてエタノール(1mL)でクエンチした。この反応混合物を環境温度まで温め、真空中で濃縮した。残留物をヘプタン(3×2mL)、1:1の酢酸エチル/ヘプタン(2×2mL)、及びジクロロメタン(2×2mL)で粉碎した。粗固体をメタノール(5mL)に溶解させた。Celite(登録商標)(1g)を混合物に加え、得られた混合物を濃縮した。残留物をTeledyne ISCO 50g逆相C18カラム上にドライローディングし、10~100%メタノール/バッファー(ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液)のグラジエントで溶出して、標題化合物(0.0156g、0.038mmol、81%収率)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.23(b r s, 1H), 8.49(b r s, 2H), 6.47(d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.96-3.91(m, 2H), 3.51-3.37(m, 1H), 3.10(dd, J = 16.0, 5.4 Hz, 1H), 3.05-2.97(m, 2H), 2.86-2.66(m, 2H), 2.59-2.51(m, 1H), 2.21-2.13(m, 1H), 1.69(qd, J = 11.4, 5.6 Hz, 1H), 1.60-1.54(m, 2H), 1.35-1.26(m 5H), 0.85(t, J = 7.0 Hz, 6H); MS (APCI⁺) m/z 414 [M+H]⁺.

【0513】

実施例106：8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-(3-メチルブチル)-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド(化合物205)

実施例106A：4-ニトロフェニルイソペンチルカルバメート

3-メチルブタン-1-アミン(105mg、1.2mmol)のジクロロメタン溶液(1mL)を、クロロギ酸4-ニトロフェニル(242mg、1.200mmol)及びトリエチルアミン(182mg、1.800mmol)をジクロロメタン(3mL)に含む0℃の攪拌溶液に滴加した。反応混合物を室温まで自然昇温させ、室温で18時間維持した。次いでこの反応混合物を酢酸エチル(60mL)で希釈し、0.2N HCl水溶液(15mL)及びブライン(2×15mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この残留物を、ヘプタン/酢酸エチル(0~20%)で溶出するシリカゲル(40g)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物(205mg、0.813mmol、68%収率)を得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.26(dd, J = 8, 2 Hz, 2H), 8.02(m, 1H), 7.39(dd, J = 8, 2 Hz, 2H), 3.11(dt, J = 8, 7 Hz, 2H), 1.62(m, 1H), 1.38(m, 2H), 0.89(d, J = 7 Hz, 6H).

【0514】

実施例106B：6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-N-(3-メチルブチル)-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

実施例65Aの生成物(122mg、0.18mmol)、実施例106Aの生成物(59.0mg、0.234mmol)、及び炭酸カリウム(87mg、0.630mmol)の混合物を含むN,N-ジメチルホルムアミド(0.8mL)を、60℃で1時間攪

拌した。混合物を室温まで冷却し、0.5 N HCl水溶液(1.6 mL)及びN, N-ジメチルホルムアミド(1 mL)を加えた。この溶液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC[YMC TriArt(商標)C18 Hybrid 20 µmカラム、25×150 mm、流速80 mL/分、10~75%メタノール/バッファー(水酸化アンモニウムでpH 10に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液)のグラジエント]によって精製して、標題化合物(76 mg、0.146 mmol、81%収率)を得た。MS (ESI⁻) m/z 503 [M-H]⁻。

【0515】

実施例106C: 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-(3-メチルブチル)-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン(57.1 mg、0.385 mmol)と実施例106B(67 mg、0.128 mmol)の混合物を含む-78℃のジクロロメタン(3 mL)に、トリクロロボラン(1.927 mL、1.93 mmol、ジクロロメタン中1 M)を加えた。この混合物を-78℃で20分間、次いで0℃で30分間攪拌した。この混合物をエタノール(2 mL)でクエンチし、減圧下で濃縮した。残留物をヘプタン(3×2 mL)及びジクロロメタン(2×2 mL)で洗浄し、減圧下で乾燥させた。得られた残留物をメタノール/N, N-ジメチルホルムアミド(1:1、3 mL)に溶解させ、分取HPLC[YMC TriArt(商標)C18 Hybrid 20 µmカラム、25×150 mm、流速80 mL/分、5~55%メタノール/バッファー(水酸化アンモニウムでpH 10に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液)のグラジエント]によって精製して、標題化合物(36 mg、0.083 mmol、65%収率)を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.23 (br s, 1H), , 6.57 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.49 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.64 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.31 (m, 2H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 6H); MS (ESI⁻) m/z 413 [M-H]⁻。

【0516】

実施例107: 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-(2-メチルプロピル)-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド(化合物206)

この標題化合物は、実施例106に記載した方法論を使用し、2-メチルプロパン-1-アミンを3-メチルブタン-1-アミンの代わりに用いて調製した。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.22 (br s, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.56 (br s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.67 (t, J = 6 Hz, 2H), 1.70 (m, 1H), 0.88 (m, 2H), 0.81 (d, J = 7 Hz, 6H); MS (ESI⁻) m/z 399 [M-H]⁻。

【0517】

実施例108: 5-{8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[3-(ピリジン-3-イル)プロピル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン(化合物207)

この標題化合物は、実施例71に記載した方法論を使用し、3-(3-ブロモプロピル)ピリジン臭化水素酸を4-ブロモ-2-メチルブタン-2-オールの代わりに用いて調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.31 (br s, 2H), 8.77 (br s, 1H), 8.71 (d, J = 7 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8, 7 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.41 (br s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.23 (m, 4H), 2.98 - 3.08 (m, 2H), 2.83 (m, 2H)

), 2.13 (m, 2H); MS (ESI⁻) m/z 419 [M-H]⁻.

【0518】

実施例109: 5-{2-[(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)メチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物208)

実施例109A: 5-{6-(ベンジルオキシ)-2-[(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)メチル]-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオントリフルオロ酢酸塩(理論上0.10mmol、実施例93A)を含むバイアルに、アセトニトリル(0.34mL)、4-(クロロメチル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール(0.022g、0.15mmol)、及び炭酸カリウム(0.070g、0.51mmol)を加えた。次いでこのバイアルを50℃まで加熱した。90分後、反応混合物を環境温度まで冷却し、ジクロロメタン/メタノール(9:1v/v)を用いて珪藻土で濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー[4gカラム、0~20%メタノール/ジクロロメタンのグラジエント]の使用により精製して、標題化合物(0.041g、0.082mmol、80%収率)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.53-7.45 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.73 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); MS (APCI⁺) m/z 501.3 [M+H]⁺.

【0519】

実施例109B: 5-{2-[(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)メチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオンアンモニウム塩

5-{6-(ベンジルオキシ)-2-[(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)メチル]-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(0.076g、0.15mmol、実施例109A)及び1,2,3,4,5-ペンタメチルベンゼン(0.068g、0.46mmol)のジクロロメタン懸濁液(1.5mL)を含むバイアルを、窒素の雰囲気下で攪拌しながら-78℃まで冷却した。次に、トリクロロボラン(ジクロロメタン中1.0M、1.2mL、1.2mmol)をゆっくりと加えた。得られた褐色がかった混合物を-78℃で10分間攪拌し、次いでドライアイス-アセトン浴を氷水浴と交換した。10分後、混合物を-78℃まで再冷却し、ジクロロメタン(5mL)で希釈し、酢酸エチル(3mL)及びエタノール(3mL)を連続的に加えることによってクエンチした。次いでこの混合物を環境温度まで自然昇温させ、15分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで残留物をエタノール(2×5mL)と共に同時蒸発させた。残留物を逆相クロマトグラフィー[60g Biotage(登録商標)Sfar C18 Duo 100Å 30μmカラム、10~100%メタノール/水(ドライアイスでpH7に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した)のグラジエント]の使用により精製して、標題化合物を対応するアンモニウム塩として得た(0.048g、0.11mmol、74%収率)。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.28 (br s, 1H), 7.27-6.85 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.55 (br s, 4H), 2.85-2.68 (br s, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (s, 3H);

MS (APCI⁺) m/z 411.3 [M+H]⁺.

【0520】

実施例110: 5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [2- (1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物209)

実施例110A: 5- (6- (ベンジルオキシ) -8-フルオロ-2- (2- (1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -1, 2, 5-チアジアゾリジン-3-オン1, 1-ジオキシド

実施例93Aの生成物 (理論上0.10mmol) を含むバイアルに、1, 2-ジクロロロエタン (0.31mL) 及びトリエチルアミン (0.028mL、0.20mmol) を加えた。この混合物を5分間攪拌した。次いで、2- (1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル) アセトアルデヒド (0.023g、0.15mmol、実施例110C) の1, 2-ジクロロロエタン溶液 (0.20mL) を加え、得られた懸濁液を環境温度で攪拌した。10分後、トリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム (0.054g、0.26mmol) を加えた。12時間後、ジクロロメタンを用いて、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20mL) に注ぎ入れた。得られた二相性混合物を20分間攪拌した。次いで層を分離し、水相をジクロロメタン (2×20mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー [4gカラム、0~25%メタノール/ジクロロメタンのグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.049g、0.093mmol、91%収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 528.4 [M+H]⁺.

【0521】

実施例110B: 5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [2- (1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

5- (6- (ベンジルオキシ) -8-フルオロ-2- (2- (1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -1, 2, 5-チアジアゾリジン-3-オン1, 1-ジオキシド (0.049g、0.093mmol、実施例110A) 及び1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン (0.041g、0.28mmol) のジクロロメタン懸濁液 (0.93mL) を含むバイアルを、窒素の雰囲気下で攪拌しながら-78℃まで冷却した。次に、トリクロロロラン (ジクロロメタン中1.0M) (0.74mL、0.74mmol) をゆっくりと加えた。得られた褐色がかった混合物を-78℃で10分間攪拌し、次いでドライアイス-アセトン浴を氷水浴と交換した。10分後、混合物を-78℃まで再冷却し、ジクロロメタン (5mL) で希釈し、酢酸エチル (3mL) 及びエタノール (3mL) を連続的に加えることによってクエンチした。次いでこの混合物を環境温度まで自然昇温させ、15分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いでエタノール (2×5mL) と共に同時蒸発させた。残留物を逆相クロマトグラフィー [60g Biotage (登録商標) Sfar C18 Duo 100Å 30µmカラム、10~100%メタノール/水 (ドライアイスでpH7に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.027g、0.062mmol、67%収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆-D₂O) δ ppm 6.59 (s, 1H), 4.27 (br s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.43 (br s, 2H), 3.13 (dd, J = 8.9, 6.2 Hz, 2H), 3.05 - 2.94 (m, 2H), 2.74 (dd, J = 10.6, 6.4 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); MS (APCI⁺) m/z 438.3 [M+H]⁺.

【0522】

実施例 110C: 2-(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル) アセトアルデヒド

フラスコに、2-(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル) エタノール (0.050 g、0.32 mmol) 及びジクロロメタン (1.6 mL) を加えた。白色の懸濁液を環境温度で攪拌し、デス・マーチンペルヨージナン (0.206 g、0.486 mmol) を少量ずつ加えた。2時間後、ジクロロメタンを用いた珪藻土での濾過によって固形物を除去した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を tert-ブチルメチルエーテル (20 mL) で処理し、珪藻土で濾過した。濾液を 0.1 M チオ硫酸ナトリウム／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1:1 v/v) (20 mL) と共に 15 分間攪拌した。次いで層を分離し、水相を tert-ブチルメチルエーテル (2×15 mL) で抽出した。有機相を合わせ、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー [4 g カラム、0~50% アセトニトリル／ジクロロメタンのグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.032 g、0.21 mmol、65% 収率) を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.48 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.44 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.98 (s, 3H)。

【0523】

実施例 111: 5-{8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(ピリミジン-5-イル) エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 210)

実施例 111A: 2-(ピリミジン-5-イル) エチル 4-メチルベンゼンスルホネート 4-ジメチルアミノピリジン (4.9 mg、0.040 mmol、5.0 mol%) を、塩化 p-トルエンスルホニル (161.0 mg、0.846 mmol、1.1 当量)、2-(ピリミジン-5-イル) エタノール (100.0 mg、0.806 mmol、1 当量)、及びトリエチルアミン (0.34 mL、2.42 mmol、3.0 当量) を含む 23℃ のジクロロメタン溶液 (4.0 mL) に加えた。反応混合物を 19 時間 23℃ で攪拌した。次いでこの反応混合物を、酢酸エチル (25 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL)、及び水 (3 mL) で順次希釈した。得られた二相性混合物を分液漏斗に移し、生じた層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (5 mL) で洗浄した。洗浄した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥した溶液を濾過し、濾液を濃縮した。得られた残留物を 2% 酢酸エチル-エーテル (v/v、2 mL) に溶解させ、ペンタン (5 mL) で希釈した。白色の沈殿物が生じた。懸濁液を珪藻土のプラグ (0.5 cm×1.0 cm) で濾過した。濾過ケーキをエーテル (3×3 mL) で濯いだ。濾液を合わせ、合わせた濾液を濃縮した。得られた標題化合物をさらに精製することなく次のステップに使用した。

【0524】

実施例 111B: 5-{6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-[2-(ピリミジン-5-イル) エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオンアンモニア塩

実施例 111A の生成物 (80.0 mg、0.29 mmol、1.4 当量)、5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオントリフルオロアセテート (名目上 0.203 mmol、1 当量、実施例 54A)、及び炭酸カリウム (80.0 mg、0.58 mmol、2.9 当量) のアセトニトリル懸濁液 (0.8 mL) を、70℃ に予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を 18 時間 70℃ で攪拌した。反応混合物を 23℃ まで冷却した。冷却した反応混合物をジメチルスルホキシド (1 mL) 及び水 (0.5 mL) で希釈した。希釈した混合物を、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー (50 g Redi Sep (登録商標) Gold C18 カラム、10 カラム体積にわたって 10~100% [v/v] メタノール-0.025 M 炭酸水素アンモニウ

ム水溶液〔固体二酸化炭素で酸性化した〕のグラジエントで溶出、次いで3カラム体積にわたって100%メタノールで定組成溶出、流速=60mL/分)によって精製すると、標題化合物(52mg、52%収率、2ステップ)がもたらされた。MS (APCI⁺) m/z 498 [M+H]⁺.

【0525】

実施例111C: 5-{8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(ピリミジン-5-イル)エチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

三塩化ホウ素のジクロロメタン溶液(1.0M、0.65mL、0.65mmol、6.2当量)を、実施例111Bの生成物(52mg、0.105mmol、1当量)を含む-78℃のジクロロメタン懸濁液(0.53mL)に加えた。反応容器を直ちに0℃の冷却浴に移した。反応混合物を15分間0℃で攪拌した。次いで反応容器を-78℃の冷却浴に移した。追加の三塩化ホウ素を含むジクロロメタン(1.0M、1.00mL、1.00mmol、9.5当量)を-78℃に加えた。反応容器を直ちにその冷却浴から外し、1.5時間にわたって23℃まで温めた。反応容器を-78℃の冷却浴に移し、30分間にわたって-78℃まで冷却した。この反応混合物を-78℃のエタノール(2.5mL)でゆっくりと希釈した。希釈した混合物を15分間にわたって23℃まで温めた。温めた混合物を濃縮した。得られた残留物を1%メタノール-ジクロロメタン(v/v、1.0mL)、酢酸エチル(2.0mL)、30%アセトン-ヘプタン(2.0mL)、及びヘプタン(2.0mL)で順次粉碎すると、標題化合物(36mg、0.088mmol、84%収率)がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.28 (bs, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.58 - 4.19 (m, 5H), 3.60 - 3.48 (m, 2H), 3.39 - 3.24 (m, 4H), 3.10 - 2.96 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 408 [M+H]⁺.

【0526】

実施例112: 5-{2-[2-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)エチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物211)

実施例112A: 5-{6-(ベンジルオキシ)-2-[2-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)エチル]-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

実施例93Aの生成物(理論上0.203mmol)を含むバイアルに、1,2-ジクロロエタン(0.61mL)及びトリエチルアミン(0.057mL、0.41mmol)を加えた。この混合物を5分間攪拌した。次いで、2-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)アセトアルデヒド(0.042g、0.31mmol、実施例112C)の1,2-ジクロロエタン溶液(0.41mL)を加え、得られた懸濁液を環境温度で攪拌した。10分後、トリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム(0.108g、0.508mmol)を加えた。12時間後、ジクロロメタンを用いて、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)に注ぎ入れた。得られた二相性混合物を20分間攪拌した。次いで層を分離し、水相をジクロロメタン(2×20mL)で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー[12gカラム、0~25%メタノール/ジクロロメタンのグラジエント]の使用により精製して、標題化合物(0.088g、0.17mmol、84%収率)を得た。MS (APCI⁺) m/z 515.3 [M+H]⁺.

【0527】

実施例112B: 5-{2-[2-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)エチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

5- {6- (ベンジルオキシ) -2- [2- (3, 5-ジメチル-1, 2-オキサゾール-4-イル) エチル] -8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.085 g、0.17 mmol) 及び1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン (0.073 g、0.50 mmol) のジクロロメタン懸濁液 (1.7 mL) を含むバイアルを、窒素の雰囲気下で攪拌しながら-78℃まで冷却した。次に、トリクロロボラン (ジクロロメタン中1.0 M) (1.3 mL、1.3 mmol) をゆっくりと加えた。得られた褐色がかった混合物を-78℃で10分間攪拌し、次いでドライアイス-アセトン浴を氷水浴と交換した。10分後、混合物を-78℃まで再冷却し、ジクロロメタン (5 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 mL) 及びエタノール (3 mL) を連続的に加えることによってクエンチした。次いでこの混合物を環境温度まで自然昇温させ、15分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いでエタノール (2×5 mL) と共に同時蒸発させた。残留物を逆相クロマトグラフィー [100 g Isco RediSep Rf Gold (登録商標) C18カラム、10~100%メタノール/水 (ドライアイスでpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.039 g、0.092 mmol、56%収率) を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆-D₂O) δ ppm 6.59 (s, 1H), 4.16 (br s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.40 - 3.17 (br m, 4H), 3.05 - 2.92 (m, 2H), 2.78 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 424.9 [M+H]⁺.

【0528】

実施例112C: 2- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) アセトアルデヒド

フラスコに、2- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) エタノール (0.200 g、1.42 mmol) 及びジクロロメタン (7.1 mL) を加えた。白色の懸濁液を環境温度で攪拌し、デス・マーチンペルヨージナン (0.721 g、1.70 mmol) を少量ずつ加えた。2時間後、tert-ブチルメチルエーテルを用いた珪藻土での濾過によって固形物を除去した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をtert-ブチルメチルエーテル (50 mL) で処理し、珪藻土で濾過した。濾液を0.1 Mチオ硫酸ナトリウム/飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1:1 v/v) (50 mL) と共に15分間攪拌した。次いで層を分離し、水相をtert-ブチルメチルエーテル (2×50 mL) で抽出した。有機相を合わせ、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して標題化合物 (0.061 g、0.44 mmol、31%収率) を得た。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.66 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

【0529】

実施例113: 5- {2- [(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物212)

実施例113A: 5- {6- (ベンジルオキシ) -2- [(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] -8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例93Aの生成物 (理論上0.15 mmol) を含むバイアルに、1, 2-ジクロロエタン (0.77 mL) 及びトリエチルアミン (0.043 mL、0.31 mmol) を加えた。得られた混合物を5分間攪拌し、次いで3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.028 g、0.23 mmol、実施例113C) を加えた。10分後、トリアセトキシヒドロハウ素ナトリウム (0.081 g、0.38 mmol) を加えた。13時間後、ジクロロメタンを用いて、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム

水溶液 (20 mL) に注ぎ入れた。得られた二相性混合物を20分間攪拌した。次いで層を分離し、水相をジクロロメタン (2×20 mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー [100 g Isco RediSep Rf Gold (登録商標) C18カラム、10~100%メタノール/水 (ドライアイスでpH 7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.045 g、0.090 mmol、59%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆-D₂O) δ ppm 7.44 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.22 (br s, 4H), 4.00 (s, 2H), 3.34 (br s, 2H), 3.02 (br s, 2H), 2.20 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 500.4 [M+H]⁺.

【0530】

実施例113B: 5- {2- [(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

5- {6- (ベンジルオキシ) -2- [(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] -8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.044 g、0.088 mmol、実施例113A) 及び1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン (0.039 g、0.26 mmol) のジクロロメタン懸濁液 (0.88 mL) を含むバイアルを、窒素の雰囲気下で攪拌しながら-78℃まで冷却した。次に、トリクロロボラン (ジクロロメタン中1.0 M) (0.71 mL、0.71 mmol) をゆっくりと加えた。得られた褐色がかった混合物を-78℃で10分間攪拌し、次いでドライアイス-アセトン浴を氷水浴と交換した。10分後、混合物を-78℃まで再冷却し、ジクロロメタン (5 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 mL) 及びエタノール (3 mL) を連続的に加えることによってクエンチした。次いでこの混合物を環境温度まで自然昇温させ、15分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いでエタノール (2×5 mL) と共に同時蒸発させた。残留物を逆相クロマトグラフィー [60 g Biotage (登録商標) Sfar C18 Duo 100 Å 30 µmカラム、10~100%メタノール/水 (ドライアイスでpH 7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.023 g、0.056 mmol、64%収率) を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆-D₂O) δ ppm 6.55 (s, 1H), 4.05 (br s, 4H), 3.97 (s, 2H), 3.24 (br s, 2H), 2.92 (br s, 2H), 2.18 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 410.3 [M+H]⁺.

【0531】

実施例113C: 3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

フラスコに、(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) メタノール (0.188 g、1.49 mmol) 及びジクロロメタン (7.5 mL) を加えた。白色の懸濁液を環境温度で攪拌し、デス・マーチンペルヨージナン (0.948 g、2.24 mmol) を少量ずつ加えた。2時間後、tert-ブチルメチルエーテルを用いた珪藻土での濾過によって固形物を除去した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をtert-ブチルメチルエーテル (50 mL) で処理し、珪藻土で濾過した。濾液を0.1 Mチオ硫酸ナトリウム/飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1:1 v/v) (50 mL) と共に15分間攪拌した。次いで層を分離し、水相をtert-ブチルメチルエーテル (2×50 mL) で抽出した。有機相を合わせ、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して標題化合物 (0.085 g、0.69 mmol、46%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.97 (s, 1H), 2.52 (s, 6H).

【0532】

実施例114: 5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物213)

実施例114A: 5- {6- (ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2- [(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例93Aの生成物 (理論上0.15mmol) を含むバイアルに、1, 2-ジクロロロエタン (0.77mL) 及びトリエチルアミン (0.043mL、0.31mmol) を加えた。この混合物を5分間攪拌し、次いで1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.032g、0.23mmol) を加えた。10分後、トリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム (0.081g、0.38mmol) を加えた。13時間後、ジクロロメタンを用いて、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20mL) に注ぎ入れた。得られた二相性混合物を20分間攪拌した。次いで層を分離し、水相をジクロロメタン (2×20mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー [100g Isco RediSep Rf Gold (登録商標) C18カラム、10~100%メタノール/水 (ドライアイスでpH7に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.050g、0.097mmol、64%収率) を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆-D₂O) δ ppm 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.17 (br s, 4H), 3.99 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.27 (br s, 2H), 2.98 (br s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); MS (APCI⁺) m/z 514.4 [M+H]⁺.

【0533】

実施例114B: 5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

5- {6- (ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2- [(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.047g、0.092mmol、実施例114A) 及び1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン (0.041g、0.28mmol) のジクロロメタン懸濁液 (0.92mL) を含むバイアルを、窒素の雰囲気下で攪拌しながら-78℃まで冷却した。次に、トリクロロボラン (ジクロロメタン中1.0M) (0.73mL、0.73mmol) をゆっくりと加えた。得られた褐色がかった混合物を-78℃で10分間攪拌し、次いでドライアイス-アセトン浴を氷水浴と交換した。10分後、混合物を-78℃まで再冷却し、ジクロロメタン (5mL) で希釈し、酢酸エチル (3mL) 及びエタノール (3mL) を連続的に加えることによってクエンチした。次いでこの混合物を環境温度まで自然昇温させ、15分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いでエタノール (2×5mL) と共に同時蒸発させた。残留物を逆相クロマトグラフィー [60g Biotage (登録商標) Sfar C18 Duo 100Å 30µmカラム、10~100%メタノール/水 (ドライアイスでpH7に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.028g、0.066mmol、72%収率) を得た。¹H NMR (600 MHz, ピリジン-d₅) δ ppm 6.77 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.83 (s, 4H), 2.39 (s, 3H),

2.15 (s, 3H); MS (APCI⁺) m/z 424.2 [M+H]⁺.
【0534】

実施例114C: 1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド
フラスコに、(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール (0.209 g、1.49 mmol) 及びジクロロメタン (7.5 mL) を加えた。白色の懸濁液を環境温度で攪拌し、デス・マーチンペルヨージナン (0.759 g、1.79 mmol) を少量ずつ加えた。2時間後、tert-ブチルメチルエーテルを用いた珪藻土での濾過によって固形物を除去した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をtert-ブチルメチルエーテル (50 mL) で処理し、珪藻土で濾過した。濾液を0.1 Mチオ硫酸ナトリウム／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1:1 v/v) (50 mL) と共に15分間攪拌した。次いで層を分離し、水相をtert-ブチルメチルエーテル (2×50 mL) で抽出した。有機相を合わせ、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して標題化合物 (0.101 g、0.731 mmol、49%収率) を得た。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.89 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

【0535】

実施例115: 5-{8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(オキサン-4-イル)エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物214)

実施例115A: 5-{6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-[2-(オキサン-4-イル)エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例93Aの生成物 (理論上0.15 mmol) を含むバイアルに、1, 2-ジクロロエタン (0.77 mL) 及びトリエチルアミン (0.043 mL、0.31 mmol) を加えた。この混合物を5分間攪拌し、次いで2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアルデヒド (0.029 g、0.23 mmol) を加えた。10分後、トリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム (0.081 g、0.38 mmol) を加えた。14時間後、ジクロロメタンを用いて、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) に注ぎ入れた。得られた二相性混合物を20分間攪拌した。次いで層を分離し、水相をジクロロメタン (2×20 mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して標題化合物を得た。この物質をさらに精製することなく使用した。MS (APCI⁺) m/z 504.3 [M+H]⁺.

【0536】

実施例115B: 5-{8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(オキサン-4-イル)エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

5-{6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-[2-(オキサン-4-イル)エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (理論上0.15 mmol) 及び1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン (0.068 g、0.46 mmol) のジクロロメタン懸濁液 (1.5 mL) を含むフラスコを、窒素の雰囲気下で攪拌しながら-78℃まで冷却した。次に、トリクロロボラン (ジクロロメタン中1.0 M) (1.2 mL、1.2 mmol) をゆっくりと加えた。得られた褐色がかった混合物を-78℃で15分間攪拌し、次いでドライアイス-アセトン浴を氷水浴と交換した。15分後、混合物を-78℃まで再冷却し、ジクロロメタン (5 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 mL) 及びエタノール (3 mL) を連続的に加えることによってクエンチした。次いでこの混合物を環境温度まで自然昇温させ、15分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いでエタノール (2×5 mL) と共に同時蒸発させた。残留物を逆相クロマトグラフィー [120 g Biotage (登録商標) Sfar C18 Duo 100 Å 30 µmカラム、10~100%メタノール／水 (ドライアイスでpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶

液で緩衝した)のグラジエント]の使用により精製して、標題化合物(0.026g、0.064mmol、42%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆-D₂O) δ ppm 6.58 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.79 (dd, J = 11.1, 3.4 Hz, 2H), 3.40 – 3.30 (m, 2H), 3.25 (td, J = 11.7, 1.9 Hz, 2H), 3.21 – 3.13 (m, 2H), 2.97 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.69 – 1.60 (m, 2H), 1.60 – 1.47 (m, 3H), 1.25 – 1.09 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 414.3 [M+H]⁺.

【0537】

実施例116: 5-[2-(2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル)-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物215)

実施例116A: 5-[6-(ベンジルオキシ)-2-(2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル)-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオンアンモニウム塩

5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオントリフルオロアセテート(名目上0.19mmol、1当量、実施例54A)、過塩素酸ナトリウム(96mg、0.78mmol、4.0当量)、及び2-シクロヘキシルオキシラン(50mg、0.39mmol、2.0当量)のアセトニトリル懸濁液(0.5mL)を、66時間23℃で攪拌した。追加の過塩素酸ナトリウム(114mg、0.93mmol、4.8当量)を23℃に加えた。反応混合物を5時間23℃で攪拌した。次いでこの混合物を水(0.5mL)及びジメチルスルホキシド(1.0mL)で希釈した。希釈した混合物を、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー(100g Redi Sep Gold(登録商標)C18カラム、10カラム体積にわたって10~100% [v/v]メタノール-0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液[固体二酸化炭素で酸性化した]のグラジエントで溶出、次いで3カラム体積にわたって100%メタノールで定組成溶出、流速=80mL/分)によって精製すると、標題化合物(37mg、0.069mmol、37%収率)がもたらされた。MS (APCI⁺) m/z 518 [M+H]⁺.

【0538】

実施例116B: 5-[2-(2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシエチル)-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

三塩化ホウ素のジクロロメタン溶液(1.0M、1.07mL、1.07mmol、15.0当量)を、実施例116Aの生成物(52mg、0.071mmol、1当量)を含む-78℃のジクロロメタン懸濁液(0.7mL)に加えた。反応容器を直ちに0℃の冷却浴に移した。反応混合物を40分間0℃で攪拌した。次いで反応容器を-78℃の冷却浴に移し、10分間にわたって-78℃まで冷却した。この反応混合物を酢酸エチル(1.0mL)及びエタノール(1.0mL)で-78℃にて順次ゆっくりと希釈した。希釈した混合物を15分間にわたって23℃まで温めた。温めた混合物を濃縮した。得られた残留物を20%アセトン-ヘプタン(3×2.0mL)で粉碎すると、標題化合物(9.0mg、0.021mmol、30%収率)がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.73 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.21-4.08 (m, 2H), 3.64-3.45 (m, 3H), 2.96 (dt, J = 10.9, 5.6 Hz, 2H), 1.80-0.89 (m, 13H); MS (APCI⁺) m/z 428 [M+H]⁺.

【0539】

実施例117: 5-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物216)

実施例 117A: 5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-(2-メトキシエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

実施例 65A の生成物 (150 mg、0.297 mmol) のアセトニトリル懸濁液 (1.5 mL) を含むバイアルに、炭酸カリウム (205 mg、1.484 mmol) を加え、この混合物を環境温度で 10 分間攪拌した。次いで、1-ブromo-2-メトキシエタン (0.028 mL、0.298 mmol) を加え、この混合物を 50℃ まで 40 時間加熱した。この溶液を室温まで冷却し、次いで珪藻土で濾過し、アセトニトリル及びメタノールで順次溶出した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をガラスマイクロファイバースリットで濾過し、最小量のメタノールで濯いだ。得られた溶液を逆相 HPLC [Waters XBridge (商標) RP18 カラム、5 μm、30×100 mm、流速 40 mL/分、5~100% アセトニトリル/バッファ (水酸化アンモニウムで pH 10 に調整した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエント] によって精製して、標題化合物 (93 mg、0.207 mmol、69.7% 収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 450 [M+H]⁺.

【0540】

実施例 117B: 5-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

トリクロロメタン (ジクロロメタン中 1.0 M、1068 μL、1.068 mmol) を、-78℃ まで冷却した実施例 117A の生成物 (60 mg、0.133 mmol) 及び 1,2,3,4,5-ペンタメチルベンゼン (59.4 mg、0.400 mmol) のジクロロメタン懸濁液 (0.929 mL) を含むバイアルに滴加した。得られた混合物を -78℃ で 15 分間、次いで 0℃ で 45 分間、次いで環境温度で 1.5 時間攪拌した。この混合物を再度 -78℃ まで冷却し、ジクロロメタン (5 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 mL) 及びエタノール (3 mL) を加えてクエンチした。次いでこの混合物を環境温度まで温め、さらに 15 分間攪拌した。この混合物をエタノールで希釈し、減圧下で濃縮した。残留物をガラスマイクロファイバースリットで濾過し、最小量のメタノールで濯いだ。得られた溶液を逆相 HPLC [Waters XBridge (商標) RP18 カラム、5 μm、30×100 mm、流速 40 mL/分、5~100% アセトニトリル/バッファ (水酸化アンモニウムで pH 10 に調整した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエント] によって精製して、標題化合物のアンモニウム塩 (24.1 mg、0.067 mmol、50.2% 収率) を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 7.36 (s, 3H), 6.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.76 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.38 (s, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.02 (s, 2H); MS (APCI⁺) m/z 360.33 [M+H]⁺.

【0541】

実施例 118: 5-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(3-メトキシプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物 217)

実施例 118A: 5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-(3-メトキシプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

実施例 65A の生成物 (100 mg、0.198 mmol) のアセトニトリル懸濁液 (1.5 mL) を含むバイアルに、炭酸カリウム (137 mg、0.989 mmol) 及び 1-ブromo-3-メトキシプロパン (0.033 mL、0.297 mmol) を加えた。混合物を 60℃ で 4 時間攪拌した。この溶液を、過剰量のアセトニトリルを用いて珪藻土のパッドで濾過し、減圧下で濃縮した。次いでこの残留物を、最小量のメタノールで濯いだ。得られた溶液を逆相 HPLC [Wat

ers X Bridge (商標) RP18カラム、5 μ m、30 $\times$ 100mm、流速40 mL/分、5~100%アセトニトリル/バッファー (水酸化アンモニウムでpH10に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエント] によって精製して、標題化合物 (40.4mg、0.087mmol、44.1%収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 464 [M+H]⁺。

【0542】

実施例118B: 5-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(3-メトキシプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1 λ 6,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

トリクロロメタン (ジクロロメタン中1.0M、604 μ L、0.604mmol) を、-78℃まで冷却した実施例118Aの生成物 (35mg、0.076mmol) 及び1,2,3,4,5-ペンタメチルベンゼン (33.6mg、0.227mmol) のジクロロメタン懸濁液 (755 μ L) を含むバイアルに滴加した。得られた混合物を-78℃で15分間、次いで0℃で15分間攪拌した。この混合物を再度-78℃まで冷却し、ジクロロメタン (5mL) で希釈し、酢酸エチル (3mL) 及びエタノール (3mL) でクエンチした。この混合物を環境温度まで温め、15分間攪拌した。この混合物をエタノールで希釈し、減圧下で濃縮した。この残留物を、最小量のメタノールで濯いだガラスマイクロファイバーフリットで濾過した。得られた濾液を逆相HPLC [Waters X Bridge (商標) RP18カラム、5 μ m、30 $\times$ 100mm、流速40mL/分、5~100%アセトニトリル/バッファー (水酸化アンモニウムでpH10に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエント] によって精製して、標題化合物をアンモニウム塩として得た (23.7mg、0.058mmol、77%収率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 7.31 (s, 6H), 6.59 (s, 1H), 4.13 (s, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.41 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 1.97 (s, 2H); MS (APCI⁺) m/z 374 [M+H]⁺。

【0543】

実施例119: 5-[2-(3-アミノプロピル)-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1 λ 6,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物218)

実施例119A: tert-ブチル {3-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-(1,1,4-トリオキソ-1 λ 6,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル} カルバメートアンモニア塩

トリエチルアミン (0.12mL、0.86mmol、3.4当量) を、5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1 λ 6,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオントリフルオロアセテート (名目上0.25mmol、1当量、実施例54A) を含む23℃のアセトニトリル懸濁液 (0.80mL) に加えた。反応混合物を30分間23℃で攪拌した。tert-ブチル (3-オキソプロピル) カルバメート (57mg、0.33mmol、1.3当量) のアセトニトリル溶液 (0.3mL) を23℃に加えた。反応混合物を3分間23℃で攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (135mg、0.64mmol、2.5当量) を一度に23℃に加えた。反応混合物を1.5時間23℃で攪拌した。この反応混合物を硫酸水素ナトリウム水溶液 (1.0mL、注意: ガス発生) 及びジメチルスルホキシド (1.0mL) で順次希釈した。希釈した混合物を、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー (50g Redi Sep Rf Gold (登録商標) C18カラム、10カラム体積にわたって10~100% [v/v] メタノール-0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液 [固体二酸化炭素で酸性化した] のグラジエントで溶出、次いで3カラム体積にわたって100%メタノールで定組成溶出、流速=60mL/分) によって精製すると、標題化合物 (70mg、0.12mmol、50%収率、2ステップ) がもたらされた。MS (APCI⁺) m/z 549 [M+H]⁺。

【0544】

実施例119B：5-[2-(3-アミノプロピル)-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオンビス(塩酸塩)

三塩化ホウ素のジクロロメタン溶液(1.0M、2.06mL、2.06mmol、14.5当量)を、実施例119Aの生成物(78mg、0.142mmol、1当量)を含む-78℃のジクロロメタン懸濁液(1.4mL)に加えた。反応容器を直ちに0℃の冷却浴に移した。反応混合物を30分間0℃で攪拌した。次いで反応容器を-78℃の冷却浴に移し、15分間にわたって-78℃まで冷却した。追加の三塩化ホウ素を含むジクロロメタン(1.0M、1.00mL、1.00mmol、9.5当量)を-78℃で加えた。反応容器を直ちにその冷却浴から外し、1.5時間にわたって23℃まで温めた。反応容器を-78℃の冷却浴に移し、15分間にわたって-78℃まで冷却した。この反応混合物を酢酸エチル(1.0mL)及びエタノール(1.0mL)で-78℃にて順次ゆっくりと希釈した。希釈した混合物を15分間にわたって23℃まで温めた。温めた混合物を濃縮した。得られた残留物をエタノール(3×1.0mL)、アセトニトリル(1.0mL)、及び酢酸エチル(1.0mL)で連続的に粉碎すると、標題化合物(55mg、0.13mmol、90%収率)がもたらされた。¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.89 (bs, 1H), 10.13 (bs, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.46-4.36 (m, 1H), 4.17-4.08 (m, 3H), 3.71-3.58 (m, 2H), 3.32-3.13 (m, 4H), 2.99-2.86 (m, 2H), 2.19-2.07 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 359 [M+H]⁺.

【0545】

実施例120：5-{8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[3-(ピペリジン-4-イル)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物219)

実施例120A：tert-ブチル4-{3-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル}ピペリジン-1-カルボキシレート

トリエチルアミン(0.100mL、0.718mmol)を、実施例65Aの生成物(182mg、0.359mmol)のジクロロメタン懸濁液(1mL)に加え、得られた混合物を環境温度で5分間攪拌した。次いで、tert-ブチル4-(3-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート(130mg、0.539mmol)を含むジクロロメタン(1mL)を加え、得られた混合物をさらに10分間攪拌させた。次いで、トリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム(190mg、0.898mmol)を加え、反応混合物を環境温度で48時間攪拌した。次いでこの反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム(20mL)と共に20分間攪拌した。この混合物をジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー(60g Biotage(登録商標)Sfar C18 Duo 100Å 30µmカラム、流速50mL/分、10~100%メタノール/水[CO₂(s)でpH7に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した])によって精製して、標題化合物(73.4mg、0.119mmol、33.1%収率)を得た。MS (APCI⁺) m/z 618 [M+H]⁺.

【0546】

実施例120B：5-{8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[3-(ピペリジン-4-イル)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

トリクロロボラン(ジクロロメタン中1.0M、778µL、0.778mmol)を、-78℃まで冷却した実施例120Aの生成物(60mg、0.097mmol)及び

1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン (43.3 mg、0.292 mmol) のジクロロメタン懸濁液 (973 μ L) を含むバイアルに滴加した。得られた混合物を-78℃で15分間、次いで0℃で15分間攪拌した。この混合物を再度-78℃まで冷却し、ジクロロメタン (5 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 mL) 及びエタノール (3 mL) でクエンチした。次いでこの混合物を環境温度まで温め、15分間攪拌した。この混合物をエタノールで希釈し、減圧下で濃縮した。この残留物を、最小量のメタノールで濯いだガラスマイクロファイバースプリットで濾過した。濾液を逆相HPLC [Waters XBridge (商標) RP18カラム、5 μ m、30×100 mm、流速40 mL/分、5~100%アセトニトリル/バッファ (水酸化アンモニウムでpH10に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエント] によって精製して、標題化合物 (10.5 mg、0.025 mmol、25.3%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 6.56 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.28 – 3.20 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.82 (td, J = 12.8, 3.0 Hz, 2H), 1.87 – 1.76 (m, 3H), 1.67 (s, 2H), 1.54 (s, 1H), 1.32 – 1.17 (m, 5H); MS (APCI⁺) m/z 427 [M+H]⁺.

【0547】

実施例121: 5-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(3-メチルブチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1 λ ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物220)

実施例121A: 5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-(3-メチルブチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1 λ ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオンアンモニウム塩

トリエチルアミン (0.11 mL、0.79 mmol、3.1当量) 及びイソバレルアルデヒド (0.04 mL、0.37 mmol、1.5当量) を、5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1 λ ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオントリフルオロアセテート (名目上0.254 mmol、1当量、実施例54A) を含む23℃のアセトニトリル懸濁液 (0.6 mL) に連続して加えた。反応混合物を5分間23℃で攪拌した。懸濁した反応物の著しい溶解が、イソバレルアルデヒドを加えてから1分以内に観察された。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (75 mg、0.36 mmol、1.4当量) を一度に23℃で加えた。反応混合物を1時間23℃で攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (0.5 mL) 及びジメチルスルホキシド (3.0 mL) で希釈した。希釈した混合物を、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー (50 g RediSep Rf Gold (登録商標) C18カラム、10カラム体積にわたって10~100% [v/v] メタノール-0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液 [固体二酸化炭素で酸性化した] のグラジエントで溶出、次いで3カラム体積にわたって100%メタノールで定組成溶出、流速=60 mL/分) によって精製すると、標題化合物 (82 mg、0.17 mmol、70%収率、2ステップ) がもたらされた。MS (APCI⁺) m/z 462 [M+H]⁺.

【0548】

実施例121B: 5-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(3-メチルブチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1 λ ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン塩酸塩

三塩化ホウ素のジクロロメタン溶液 (1.0 M、1.80 mL、1.80 mmol、1.0当量) を、実施例121Aの生成物 (82 mg、0.178 mmol、1当量) を含む-78℃のジクロロメタン懸濁液 (1.0 mL) に加えた。反応容器を直ちに0℃の冷却浴に移した。反応混合物を30分間0℃で攪拌した。次いで反応容器を-78℃の冷却浴に移し、15分間にわたって-78℃まで冷却した。この反応混合物を-78℃のエタノール (1.0 mL) でゆっくりと希釈した。希釈した混合物を15分間にわたって2

3℃まで温めた。温めた混合物を濃縮した。得られた残留物をエタノール (3×1.0 mL)、アセトニトリル (1.0 mL)、及び酢酸エチル (1.0 mL) で連続的に粉碎すると、標題化合物 (8.0 mg、0.016 mmol、11%収率) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.33 (bs, 1H), 9.84 (bs, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.46 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.13 (dd, J = 15.5, 7.8 Hz, 1H), 3.31 – 2.93 (m, 6H), 1.71 – 1.56 (m, 3H), 0.92 (d, J = 5.5 Hz); MS (APCI⁺) m/z 372 [M+H]⁺.

【0549】

実施例122: tert-ブチル8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート (化合物221)

5%パラジウム炭素 (0.140 g、0.613 mmol) を含む20 mLのBarnstead Hast C反応器に、tert-ブチル6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート (0.075 g、0.15 mmol、実施例44H) 及びテトラヒドロフラン (4 mL) を加えた。得られた混合物を50℃で25時間、64 psiの水素雰囲気下で攪拌した。次いで触媒を濾過により除去し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、逆相クロマトグラフィー [120 g Biotage (登録商標) Sfar C18 Duo 100 Å 30 μmカラム、10~100%メタノール/水 (ドライアイスでpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、いくつかの不純物と共に標題化合物を対応するアンモニウム塩として得た。この混合物を逆相クロマトグラフィー [30 g Biotage (登録商標) Sfar C18 Duo 100 Å 30 μmカラム、10~100%メタノール/水 (ドライアイスでpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物を対応するアンモニウム塩として得た (0.023 g、0.055 mmol、36%収率)。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆-D₂O) δ ppm 6.51 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.49 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H); MS (ESI⁻) m/z 400.1 [M-H]⁻.

【0550】

実施例123: 5-{8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[(7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物222)

実施例123A: 5-{6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-[(7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオンアンモニア塩

トリエチルアミン (0.21 mL、1.50 mmol、3.0当量) 及び7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルバルデヒド (82 mg、0.65 mmol、1.3当量) を、5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオントリフルオロアセテート (名目上0.5 mmol、1当量、実施例54A) を含む23℃のアセトニトリル懸濁液 (1.0 mL) に連続して加えた。反応混合物を5分間23℃で攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (138 mg、0.65 mmol、1.3当量) を一度に23℃に加えた。反応混合物を18時間23℃で攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (0.6 mL) 及びジメチルスルホキシド (3.

10

20

30

40

50

0 mL) で希釈した。希釈した混合物を、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー (50 g Redi Sep Rf Gold (登録商標) C18カラム、10カラム体積にわたって10~100% [v/v] メタノール-0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液 [固体二酸化炭素で酸性化した] のグラジエントで溶出、次いで3カラム体積にわたって100%メタノールで定組成溶出、流速=60 mL/分) によって精製すると、標題化合物 (224 mg、0.432 mmol、89%収率、2ステップ) がもたらされた。MS (APCI⁺) m/z 502 [M+H]⁺。

【0551】

実施例123B: 5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [(7-オキサビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) メチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオンアンモニウム塩

パラジウム炭素 (10重量%、42 mg、0.04 mmol、10.0 mol%)、ギ酸アンモニウム (126 mg、1.99 mmol、5.0当量)、及び実施例123Aの生成物 (200 mg、0.399 mmol、1当量) のエタノール懸濁液 (2.0 mL) を、3時間23℃で攪拌した。反応混合物を珪藻土のプラグ (1.0 cm×0.5 cm) で濾過した。濾過ケーキをメタノール (3×1.0 mL) で濯いだ。濾液を合わせ、濃縮した。得られた残留物を逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー (50 g Redi Sep Rf Gold (登録商標) C18カラム、10カラム体積にわたって10~100% [v/v] メタノール-0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液 [固体二酸化炭素で酸性化した] のグラジエントで溶出、次いで3カラム体積にわたって100%メタノールで定組成溶出、流速=60 mL/分) によって精製すると、標題化合物 (130 mg、0.30 mmol、76%収率) がもたらされた。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.66 (bs, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.61-4.39 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.11-2.77 (m, 2H), 2.45-2.21 (m, 1H), 1.80-1.66 (m, 1H), 1.62-1.25 (m, 5H); MS (APCI⁺) m/z 412 [M+H]⁺。

【0552】

実施例124: 5- {7- [(3, 3-ジフルオロプロピル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物223)

実施例124A: 5- {3- (ベンジルオキシ) -7- [(3, 3-ジフルオロプロピル) アミノ] -1-フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例67Fの生成物 (0.5294 g、1.309 mmol) 及び3, 3-ジフルオロプロパン-1-アミン塩酸塩 (0.254 g、1.931 mmol) のエタノール懸濁液 (10 mL) に、トリエチルアミン (0.550 mL、3.93 mmol) を加えた。30分後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.099 g、1.571 mmol) を固体として加えた。16時間後、反応混合物を水酸化アンモニウム (0.150 mL、7.85 mmol) でクエンチし、得られた混合物をアセトニトリル (10 mL) 及び水 (2 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (4 g) を加え、この混合物を真空中で濃縮して白色の粉末を得た。得られた混合物をTeledyne ISCO 275 g逆相C18カラム上にドライローディングし、10~100%メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物 (0.3947 g、0.816 mmol、62.4%収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 484 [M+H]⁺。

【0553】

実施例124B: 5- {7- [(3, 3-ジフルオロプロピル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

5- {3- (ベンジルオキシ) -7- [(3, 3-ジフルオロプロピル) アミノ] -1-フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.3947 g, 0.816 mmol) 及びペンタメチルベンゼン (0.225 g, 1.518 mmol) をジクロロメタン (8 mL) 及び1, 2-ジクロロエタン (4 mL) に含む-78℃の懸濁液に、三塩化ホウ素の溶液 (9.10 mL, ジクロロメタン中1 M, 9.10 mmol) をフラスコの側面に沿ってゆっくりと加えた。得られた混合物を5分間攪拌し、次いで0℃の内部温度まで温め、次いで-78℃まで冷却し、酢酸エチル (4 mL) 及びエタノール (4 mL) で順次クエンチした。この反応混合物を環境温度まで温め、真空中で濃縮した。この粗固体をヘプタン (3×5 mL)、1:1の酢酸エチル/ヘプタン (2×5 mL)、及びジクロロメタン (2×5 mL) で粉碎して残留物を得て、これをメタノール (20 mL) に溶解させた。Celite (登録商標) (3 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物をTeledyne ISCO 100 g 逆相C18カラム上にドライローディングし、10~100%メタノール/バッファ (ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物 (0.1798 g, 0.457 mmol, 60.2%収率) を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.26 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.23 (tt, J = 56.0, 4.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.43 (br s, 1H), 3.17 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.07 (dd, J = 16.0, 5.5 Hz, 1H), 2.85 - 2.68 (m, 2H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 2.16 - 2.10 (m, 1H), 1.69 (qd, J = 11.2, 5.5 Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 394 [M+H]⁺.

【0554】

実施例125: 5- (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- {1- [(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] アゼチジン-3-イル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物224)

実施例125A: tert-ブチル3- [6- (ベンジルオキシ) -8-フルオロ-7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル] アゼチジン-1-カルボキシレートアンモニウム塩

実施例93Aの生成物 (理論上0.407 mmol) を含むバイアルに、1, 2-ジクロロエタン (2.0 mL) 及びトリエチルアミン (0.11 mL, 0.81 mmol) を加えた。この混合物を10分間攪拌し、次いでtert-ブチル3-オキソアゼチジン-1-カルボキシレート (0.105 g, 0.611 mmol) を加えた。30分後、トリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム (0.216 g, 1.02 mmol) を加えた。12時間後、ジクロロメタンを用いて、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) に注ぎ入れた。得られた二相性混合物を20分間攪拌した。次いで層を分離し、水相をジクロロメタン (4×30 mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー [120 g Agela Claricep (商標) 球状C18 100 Å 40~60 µmカラム、10~100%メタノール/水 (ドライアイスでpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物を対応するアンモニウム塩として得た (0.207 g, 0.367 mmol, 90%収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆-D₂O) δ ppm 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.45 (s, 1H), 2.80 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.68 (s

, 2H), 1.35 (s, 9H); MS (APCI⁺) m/z 588.3 [M+C₃CN+H]⁺.

【0555】

実施例125B: 5-[2-(アゼチジン-3-イル)-6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオントリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル 3-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]アゼチジン-1-カルボキシレートアンモニウム塩 (0.180g、0.319mmol) のジクロロメタン懸濁液 (1.1mL) を含むバイアルを 0℃まで冷却した。次いで、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (0.25mL、3.2mmol) を滴加し、その後に冷却浴を外した。1時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をトルエン (2×1mL) と共沸し、次いでメタノール (1mL) と共に同時蒸発させて標題化合物を得た。この物質をさらに精製することなく使用した。MS (APCI⁺) m/z 447.3 [M+H]⁺.

【0556】

実施例125C: 5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-{1-[(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]アゼチジン-3-イル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

5-[2-(アゼチジン-3-イル)-6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオントリフルオロ酢酸塩 (理論上 0.319mmol) を含むバイアルに、1, 2-ジクロロエタン (1.6mL) 及びトリエチルアミン (0.089mL、0.64mmol) を加えた。この混合物を 10分間攪拌し、次いで 1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.066g、0.48mmol) を加えた。30分後、トリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム (0.169g、0.798mmol) を加えた。37時間後、さらに 1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.066g、0.48mmol) を加え、15分後にさらに トリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム (0.169g、0.798mmol) を加えた。42時間後、ジクロロメタンを用いて、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50mL) に注ぎ入れた。得られた二相性混合物を 20分間攪拌した。次いで層を分離し、水相をジクロロメタン (4×30mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー [120g Agela Claricep (商標) 球状 C18 100Å 40~60μm カラム、10~100%メタノール/水 (ドライアイスで pH7 に調整した 0.025M 炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.057g、0.10mmol、2ステップで 32% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.58 (br s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.17 (2つの重なった一重線, 3H), 4.04 (br s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.81 (br s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.40 (br s, 1H), 2.78 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); MS (APCI⁺) m/z 569.4 [M+H]⁺.

【0557】

実施例125D: 5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{1-[(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]アゼチジン-3-イル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-

1, 1, 3-トリオン

5%パラジウム炭素(0.80g、3.5mmol)を含む20mLのBarnstead Hast C反応器に、5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-{1-[(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]アゼチジン-3-イル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン(0.070g、0.12mmol)及びテトラヒドロフラン(4mL)を加えた。得られた混合物を25℃で42時間、45psiの水素雰囲気下で攪拌した。次いで触媒を濾過により除去し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、逆相クロマトグラフィー[60g Biotage(登録商標)Sfarc18 Duo 100Å 30µmカラム、10~100%のメタノール/水(ドライアイスでpH7に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した)グラジエント]の使用により精製して、標題化合物(0.011g、0.024mmol、19%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.21(s, 1H), 6.47(s, 1H), 4.11(s, 2H), 4.07-3.98(m, 2H), 3.94(s, 2H), 3.82(br s, 2H), 3.64(s, 3H), 3.41(s, 3H), 2.73(t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.56(t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.25(s, 3H), 2.15(s, 3H); MS (APCI⁺) m/z 479.3 [M+H]⁺.

【0558】

実施例126: 5-{8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン(化合物225)

実施例126A: 2-(7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)アセトアルデヒド

カリウムtert-ブトキシドのテトラヒドロフラン溶液(1.0M、1.0mL、1.0mmol、1.1当量)を、塩化(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウム(326mg、0.95mmol、1.0当量)を含む0℃のテトラヒドロフラン懸濁液(5mL)に加えた。反応混合物を5分間0℃で攪拌した。7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルバルデヒド(120mg、0.95mmol、1当量)のテトラヒドロフラン溶液(1.0mL)を0℃に加えた。反応混合物を5分間0℃で攪拌した。薄層クロマトグラフィー分析は、出発物質の消費を示した(新しいスポット: R_f = 0.60、3:1ヘプタン:酢酸エチル、2, 4-ジニトロフェニルヒドラジンで展開)。塩酸水溶液(1.0M、4.0mL、4.0mmol、4.2当量)を0℃に加えた。反応混合物を直ちにその冷却浴から外し、この反応混合物を20時間23℃で攪拌した。次いでこの反応混合物をエーテル(15mL)及びペンタン(10mL)で順次希釈した。希釈した混合物を10分間攪拌した。次いで、得られた二相性混合物を分液漏斗に移し、生じた層を分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5mL)及び飽和塩化ナトリウム水溶液(5mL)で順次洗浄した。洗浄した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥した溶液を濾過し、濾液を濃縮した。得られた残留物を50%エーテル-ペンタン混合物(v/v、5.0mL)で抽出した。上清をシリカプラグ(1.5cm×0.5cm)で濾過した。濾過ケーキを50%エーテル-ペンタン混合物(v/v、3×1mL)で洗浄した。濾液を合わせ、濃縮した。得られた残留物をさらに精製することなく使用した。R_f = 0.18、3:1ヘプタン:酢酸エチル、2, 4-ジニトロフェニルヒドラジンで展開)。

【0559】

実施例126B: 5-{6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-[2-(7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオンアンモニア塩

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (97 mg、0.46 mmol、1.2 当量) を、実施例 126 A の生成物 (名目上 0.95 mmol、2.5 当量)、トリエチルアミン (0.16 mL、1.14 mmol、3.0 当量)、及び 5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオントリフルオロアセテート (名目上 0.38 mmol、1 当量、実施例 54 A) を含む 23℃ のアセトニトリル懸濁液 (1.5 mL) に一度に加えた。反応混合物を 5 時間 23℃ で攪拌した。次いでこの反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (0.5 mL) 及びジメチルスルホキシド (1.0 mL) で希釈した。希釈した混合物を、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー (50 g Red i Sep Rf Gold (登録商標) C18 カラム、10 カラム体積にわたって 10~100% [v/v] メタノール-0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液 [固体二酸化炭素で酸性化した] のグラジエントで溶出、次いで 3 カラム体積にわたって 100% メタノールで定組成溶出、流速 = 60 mL/分) によって精製すると、標題化合物 (80 mg、0.15 mmol、41% 収率) がもたらされた。MS (APCI⁺) m/z 516 [M+H]⁺.

【0560】

実施例 126 C: 5-{8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオンアンモニウム塩

パラジウム炭素 (10 重量%、16 mg、0.016 mmol、10.0 mol%)、ギ酸アンモニウム (49 mg、0.78 mmol、5.0 当量)、及び実施例 126 B の生成物 (80 mg、0.155 mmol、1 当量) のエタノール懸濁液 (1.5 mL) を、2 時間 23℃ で攪拌した。反応混合物を珪藻土のプラグ (1.0 cm×0.5 cm) で濾過した。濾過ケーキをメタノール (3×1.0 mL) で濯いだ。濾液を合わせ、濃縮した。得られた残留物を逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー (50 g Red i Sep Rf Gold (登録商標) C18 カラム、10 カラム体積にわたって 10~100% [v/v] メタノール-0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液 [固体二酸化炭素で酸性化した] のグラジエントで溶出、次いで 3 カラム体積にわたって 100% メタノールで定組成溶出、流速 = 60 mL/分) によって精製すると、標題化合物 (42 mg、0.095 mmol、61% 収率) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.70 (bs, 1H), 9.59 (bs, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.50 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.3 Hz, 0.5H)*, 4.38 (t, J = 4.8 Hz, 0.5H)*, 4.26 (d, 4.6 Hz, 0.5H)*, 4.13 (bs, 0.5H)*, 3.94 (s, 2H), 3.67 (bs, 0.5H), 3.24-3.08 (m, 1H), 2.98 (bs, 2H), 1.96-1.36 (m, 8H), 1.26-1.19 (m, 0.5H)*, 0.96 (dd, J = 11.4, 4.61 Hz, 0.5H)*. *は異性体共鳴を示す。MS (APCI⁻) m/z 424 [M-H]⁻.

【0561】

実施例 127: 5-(2-{2-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}-4, 4, 8-トリフルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 226)

実施例 127 A: 3-アセチル-4-オキソペンタン酸エチル

NaH (4.19 g、105 mmol) を含むテトラヒドロフラン (240 mL) の混合物に、ペンタン-2, 4-ジオン (10 g、100 mmol) を 0℃ で滴加した。混合物を 1 時間 0℃ で、N₂ 下にて攪拌した。2-ブロモ酢酸エチル (16.68 g、100 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (60 mL) をこの混合物に 20℃ で滴加し、この混合物を 18 時間 N₂ 下で攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl (200 mL) でクエンチ

し、混合物を酢酸エチル（ $3 \times 200 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（ 200 mL ）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して標題化合物（約 20 g ）を得て、これをさらに精製することなく後続のステップで使用した。MS（ESI⁺） m/z 187 [M+H]⁺.

【0562】

実施例127B：エチル2-（3，5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル）アセテート

実施例127Aの生成物（ 10.5 g ）のメタノール溶液（ 100 mL ）に、 20°C のヒドラジン水和物（ 2.96 g 、 59.2 mmol ）を加えた。この混合物を3時間 20°C で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。次いでこの粗混合物を水（ 100 mL ）で希釈し、酢酸エチル（ $3 \times 50 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（ 50 mL ）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して標題化合物（ 7.091 g 、 38.9 mmol 、2ステップで74%収率）を得た。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz ， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm $1.05 - 1.35$ （m， 5 H ） $1.96 - 2.27$ （m， 6 H ） $3.25 - 3.48$ （m， 2 H ） $3.95 - 4.24$ （m， 2 H ）.

【0563】

実施例127C：エチル2-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3，5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル）アセテート

実施例127Bの生成物（ 2.55 g 、 14.0 mmol ）のテトラヒドロフラン溶液（ 20 mL ）に、 20°C のカリウム2-メチルプロパン-2-オレート（ 2.120 g 、 18.89 mmol ）を加え、この混合物を10分間攪拌した。次いで、2，2-ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート（ 8.09 g 、 37.8 mmol ）を混合物に 0°C で加えた。この混合物を12時間 20°C で攪拌した。混合物を水（ 50 mL ）で希釈し、酢酸エチル（ $3 \times 20 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（ $3 \times 10 \text{ mL}$ ）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して標題化合物（ 3.2 g 、 13.0 mmol 、93%収率）を得た。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz ， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm 2.14 （s， 3 H ） 2.42 （t， $J = 7.32 \text{ Hz}$ ， 2 H ） 2.50 （br s， 5 H ） $3.28 - 3.41$ （m， 5 H ） 4.39 （td， $J = 14.95$ ， 3.75 Hz ， 2 H ） $4.55 - 4.70$ （m， 1 H ） $6.08 - 6.44$ （m， 1 H ）.

【0564】

実施例127D：2-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3，5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル）エタノール

実施例127Cの生成物（ 2.8 g 、 11.4 mmol ）のテトラヒドロフラン溶液（ 30 mL ）に、 LiAlH_4 （ 0.665 g 、 17.51 mmol ）を少量ずつ、 0°C 、 N_2 下で加えた。混合物を1時間 0°C で、 N_2 下にて攪拌した。水（ 0.7 mL ）、 NaOH 水溶液（ 0.7 mL 、水中15%）及び水（ 2.1 mL ）を 0°C の混合物に連続的に加えた。10分後、混合物を濾過し、減圧下で濃縮して標題化合物（ 1.8 g 、 8.8 mmol 、77%収率）を得て、これを精製せずに次のステップに使用した。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz ， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm 2.14 （s， 3 H ） 2.42 （t， $J = 7.32 \text{ Hz}$ ， 2 H ） 2.50 （br s， 5 H ） $3.28 - 3.41$ （m， 5 H ） 4.39 （td， $J = 14.95$ ， 3.75 Hz ， 2 H ） $4.55 - 4.70$ （m， 1 H ） $6.08 - 6.44$ （m， 1 H ）.

【0565】

実施例127E：2-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3，5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル）アセトアルデヒド

実施例127Dの生成物（ 100 mg 、 0.441 mmol ）のジクロロメタン溶液（ 2 mL ）に、デス・マーチンペルヨージナン（1，1，1-トリス（アセチルオキシ）-1，1-ジヒドロ-1，2-ベンゾジオキソール-3-（1H）-オン）（ 280 mg 、 0.661 mmol ）を 20°C で加えた。この混合物を1時間 20°C で攪拌した。混合物

を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル）によって精製して標題化合物（20 mg、0.099 mmol、収率20%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ ppm 2.11 – 2.29（m, 6 H）3.33 – 3.46（m, 2 H）4.30 – 4.42（m, 2 H）5.88 – 6.25（m, 1 H）9.59（t, J = 2.25 Hz, 1 H）。

【0566】

実施例127F：メチル2-（N-（3-（（ベンジルアミノ）メチル）-6-（ベンジルオキシ）-4-ブロモ-2-フルオロフェニル）-2,2,2-トリフルオロアセトアミド）アセテート

フェニルメタンアミン（16.16 g、151 mmol）のジクロロメタン溶液（350 mL）に、実施例44Aの生成物（55 g、101 mmol）のジクロロメタン溶液（600 mL）を0℃で滴加した。この混合物を30分間20℃で攪拌した。酢酸（0.288 mL、5.03 mmol）及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（32.0 g、151 mmol）を混合物に20℃で連続的に加えた。得られた混合物を12時間20℃で攪拌した。55 gスケールの追加のバイアル1つを上述のように準備した。混合物を合わせ、水（800 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×500 mL）で抽出した。有機相を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル=20：1）によって精製して標題化合物（100 g、171 mmol、収率77%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ ppm 3.67（s, 3 H）3.71 – 3.82（m, 2 H）3.87 – 4.06（m, 3 H）4.61（d, J = 16.88 Hz, 1 H）4.89 – 5.21（m, 2 H）7.10（s, 1 H）7.30 – 7.52（m, 10 H）。

【0567】

実施例127G：メチル{[6-（ベンジルオキシ）-3-{[ベンジル（プロパー2-エン-1-イル）アミノ]メチル}-4-ブロモ-2-フルオロフェニル]（トリフルオロアセチル）アミノ}アセテート

実施例127Fの生成物（47.5 g、73.3 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド溶液（500 mL）に、3-ブロモプロパー1-エン（13.30 g、110 mmol）及びK₂CO₃（30.4 g、220 mmol）を20℃で加えた。この混合物を12時間40℃で攪拌した。それぞれ5 g及び47.5 gスケールの2つの追加の反応を、上述のように準備した。反応混合物を合わせ、ブライン（1000 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×1000 mL）で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル=20：1）によって精製して標題化合物（97 g、0.156 mol、91%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ ppm 3.08（d, J = 6.48 Hz, 2 H）3.51 – 3.62（m, 1 H）3.59（d, J = 2.08 Hz, 1 H）3.65（s, 3 H）3.68 – 3.82（m, 2 H）3.97（d, J = 16.75 Hz, 1 H）4.56（d, J = 16.75 Hz, 1 H）4.97 – 5.28（m, 4 H）5.94（ddt, J = 17.04, 10.35, 6.48, 6.48 Hz, 1 H）7.08（d, J = 1.71 Hz, 1 H）7.27（m, 11 H）。

【0568】

実施例127H：メチル{[2-ベンジル-6-（ベンジルオキシ）-8-フルオロ-4-メチリデン-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]（トリフルオロアセチル）アミノ}アセテート

実施例127Gの生成物（30 g、46.3 mmol）のトルエン溶液（300 mL）に、クロロ（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル）[2-（2'-アミノ-1,1'-ビフェニル）]パラジウム（II）（SPhos Pd G2、3.34 g、4.63 mmol）及びCs₂CO₃（45.2 g、139 mmol）を20℃で加えた。混合物を100℃で4日間加熱した。30 gスケールの2つの

追加の反応を上述のように実行した。反応混合物を合わせ、濾過し、水（1000 mL）で希釈した。次いでこの混合物を酢酸エチル（3×500 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（500 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝10：1）によって精製して標題化合物（44 g、81.1 mmol、52.8%収率）を得た。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ ppm 3.26 – 3.45（m, 2 H）3.62 – 3.82（m, 7 H）3.99（d, J = 16.88 Hz, 1 H）4.65（d, J = 16.76 Hz, 1 H）5.01 – 5.19（m, 3 H）5.59（s, 1 H）7.09（d, J = 1.00 Hz, 1 H）7.28 – 7.46（m, 10 H）。

10

【0569】

実施例127I：メチル { [6-（ベンジルオキシ）-8-フルオロ-4-メチリデン-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]（トリフルオロアセチル）アミノ} アセテート

実施例127Hの生成物（10.5 g、17.42 mmol）及び1, 8-ビス（ジメチルアミノ）ナフタレン（3.73 g、17.42 mmol）の1, 2-ジクロロエタン溶液（200 mL）に、クロロギ酸1-クロロエチル（3.74 g、26.1 mmol）を0℃で滴加した。この混合物を1時間20℃で攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物をメタノール（200 mL）で希釈した。この混合物を1時間55℃で攪拌した。2 gスケールの1つの追加の反応及び10.5 gスケールの3つの付加反応を上述のように実行した。反応混合物を合わせ、減圧下で濃縮して粗製の標題化合物（78 g）を得て、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。MS（ESI⁺） m/z 453 [M+H]⁺。

20

【0570】

実施例127J：tert-ブチル6-（ベンジルオキシ）-8-フルオロ-7- [（2-メトキシ-2-オキソエチル）（トリフルオロアセチル）アミノ]-4-メチリデン-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボキシレート

実施例127Iの生成物（35 g、69.6 mmol）をテトラヒドロフラン（350 mL）及び水（70 mL）に含む溶液に、炭酸水素ナトリウム（11.70 g、139 mmol）及びジ-tert-ブチルジカルボネート（19.40 mL、84 mmol）を連続的に0℃で加えた。この混合物を1時間20℃で攪拌した。8 g及び35 gスケールの2つの追加の反応を上述のように実行した。反応混合物を合わせ、水（1500 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×500 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（300 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝20：1）によって精製して、標題化合物（38 g、68.8 mmol、89%収率）を得た。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ ppm 1.49（s, 8 H），3.59 – 3.74（m, 3 H），3.92 – 4.06（m, 1 H），4.10 – 4.31（m, 2 H），4.49 – 4.74（m, 3 H），5.04 – 5.18（m, 2 H），5.26（br s, 1 H），5.46 – 5.61（m, 1 H），7.04（s, 1 H），7.33 – 7.48（m, 6 H）。

30

40

【0571】

実施例127K：tert-ブチル6-（ベンジルオキシ）-8-フルオロ-7- [（2-メトキシ-2-オキソエチル）（トリフルオロアセチル）アミノ]-4-オキソ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボキシレート

実施例127Jの生成物（10 g、16.29 mmol）を水（20 mL）及びテトラヒドロフラン（100 mL）に含む溶液に、四酸化オスミウム（0.511 mL、第三級ブタノール中0.4 mmol/L）及び過ヨウ素酸ナトリウム（10.45 g、48.9 mmol）を連続的に20℃で加えた。この混合物を1時間20℃で攪拌した。2 gスケールの1つの追加の反応及び10.5 gスケールの3つの付加反応を上述のように実行し

50

た。反応混合物を合わせ、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (200 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=20：1) によって精製して、標題化合物 (14.5 g、26.2 mmol、37.4% 収率) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.29 – 1.44 (m, 9H), 3.63 (s, 3H), 4.30 – 4.44 (m, 2H), 4.47 – 4.66 (m, 2H), 4.74 (br d, $J = 15.51$ Hz, 2H), 5.24 – 5.45 (m, 2H), 7.42 (br d, $J = 2.75$ Hz, 4H), 7.54 (s, 1H).

【0572】

実施例 127L: tert-ブチル 6-(ベンジルオキシ)-4,4,8-トリフルオロ-7-[(2-メトキシ-2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート

実施例 127K の生成物 (3 g、4.87 mmol) のジクロロメタン溶液 (30 mL) に、三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (DAST, 30 mL、227 mmol) を 0℃ で加えた。この混合物を 12 時間 40℃ で攪拌した。0.5 g、2 g 及び 3 g (3 つの反応) のスケールで 5 つの追加の反応を上述のように実行した。反応混合物を合わせ、20℃ の飽和 NaHCO_3 (800 mL) でクエンチした。次いでこの混合物を水 (500 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×300 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=20：1) によって精製して、標題化合物 (9.5 g、16.5 mmol、56.7% 収率) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.44 – 1.55 (m, 9H), 3.60 – 3.74 (m, 3H), 3.86 – 3.96 (m, 1H), 4.13 (q, $J = 7.09$ Hz, 2H), 4.45 – 4.59 (m, 1H), 4.66 (br d, $J = 16.88$ Hz, 2H), 5.08 – 5.24 (m, 2H), 7.18 (br s, 1H), 7.31 – 7.48 (m, 5H).

【0573】

実施例 127M: tert-ブチル 6-(ベンジルオキシ)-4,4,8-トリフルオロ-7-[(2-メトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート

実施例 127L の生成物 (9 g、14.05 mmol) のメタノール溶液 (90 mL) に、 K_2CO_3 (3.88 g、28.1 mmol) を 20℃ で加えた。この混合物を 1 時間 20℃ で攪拌した。0.5 g 及び 4.5 g スケールの 2 つの追加の反応を上述のように実行した。反応混合物を合わせ、水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して標題化合物 (7.9 g、16.4 mmol、90% 収率) を得て、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.51 (s, 9H), 3.75 (s, 3H), 3.97 (br t, $J = 10.82$ Hz, 2H), 4.06 – 4.26 (m, 2H), 4.59 (br s, 2H), 4.77 (br s, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.86 – 7.10 (m, 1H), 7.31 – 7.53 (m, 5H).

【0574】

実施例 127N: tert-ブチル 6-(ベンジルオキシ)-4,4,8-トリフルオロ-7-[(2-メトキシ-2-オキソエチル)({[(プロパー-2-エン-1-イル)オキシ]カルボニル}スルファモイル)アミノ]-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート

クロロスルホニルイソシアネート (0.854 mL、9.83 mmol) のジクロロメタン溶液 (5 mL) に、アリルアルコール (0.669 mL、9.83 mmol) を 0℃ で滴加した。この混合物を 30 分間 0℃ で攪拌した。実施例 127M の生成物 (3.5 g

10

20

30

40

50

、6.56 mmol) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (2.290 mL、13.11 mmol) のジクロロメタン溶液 (5 mL) を上記混合物に 0℃ で滴加した。この混合物を 30 分間 0℃ で攪拌した。混合物を水 (10 mL) で希釈した。有機相を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して標題化合物 (6 g、粗製) を得て、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (ESI⁺) m/z 666 [M + Na]⁺。

【0575】

実施例 127O: tert-ブチル 6-(ベンジルオキシ)-4,4,8-トリフルオロ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート

実施例 127N の生成物 (6 g、6.53 mmol) の無水メタノール溶液 (5 mL) に、K₂CO₃ (2.98 g、21.53 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.226 g、0.196 mmol) を 20℃、N₂ 下で加えた。この混合物を 20℃、N₂ 下で 12 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を水 (20 mL) で希釈し、HCl 水溶液 (1 mol/L) で pH=3 に調整し、酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=10:1) によって精製して標題化合物 (2.1 g、4.0 mmol、収率 53.2%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.33 – 1.50 (m, 1H), 1.45 (s, 8H), 3.19 (s, 2H), 3.76 – 4.03 (m, 1H), 4.04 – 4.21 (m, 4H), 4.58 (br s, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.26 – 7.42 (m, 1H), 7.31 – 7.42 (m, 1H), 7.31 – 7.42 (m, 1H), 7.52 (d, J = 7.13 Hz, 2H); MS (ESI⁻) m/z 526 [M-H]⁻。

【0576】

実施例 127P: 5-[6-(ベンジルオキシ)-4,4,8-トリフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

実施例 127O の生成物 (200 mg、0.341 mmol) のジクロロメタン溶液 (3 mL) に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を 0℃ で滴加した。この混合物を 1 時間 20℃ で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、標題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得て (160 mg、99% 収率)、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (ESI⁻) m/z 426 [M-H]⁻。

【0577】

実施例 127Q: 5-[6-(ベンジルオキシ)-2-{2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}-4,4,8-トリフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

実施例 127P の生成物 (150 mg、0.316 mmol) の 1,2-ジクロロエタン溶液 (2 mL) に、トリエチルアミン (0.088 mL、0.632 mmol)、続いて実施例 127E の生成物 (106 mg、0.474 mmol) を含む 20℃ の 1,2-ジクロロエタン溶液 (2 mL) を加えた。10 分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (167 mg、0.790 mmol) を加え、この混合物を 20℃ で 12 時間攪拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル=10:1~1:1) によって精製して標題化合物 (90 mg、0.15 mmol、41.8% 収率) を得た。MS (ESI⁻) m/z 612 [M-H]⁻。

【0578】

実施例 127R: 5-(2-{2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}-4,4,8-トリフルオロ-6-ヒドロキシー-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

実施例 127Q の生成物 (90 mg、0.132 mmol) を含むジクロロメタン (1 mL) の混合物に、ペンタメチルベンゼン (58.7 mg、0.396 mmol) を 20 °C で加えた。この混合物を N₂ 下で -78 °C まで冷却した後、三塩化ホウ素 (1.056 mL、1.056 mmol) を加えた。次いでこの混合物を 10 分間 -78 °C で、また 1 時間 0 °C で攪拌した。次いでこの反応物を、-78 °C で、酢酸エチル (3 mL) 及びエタノール (3 mL) の滴加によってクエンチした。混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをアセトニトリル (A) 及び 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液 (B)、流速 25 mL/分 (0~8 分間線形グラジエント 30~60% A、8~10 分間 100% A) のグラジエントで溶出した Phenomenex (登録商標) C18 Gemini-NX 3 μm 150×30 mm カラムでの分取 HPLC によって精製して、標題化合物 (3.3 mg、0.006 mmol、4.6% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 2.22 (br d, J = 19.14 Hz, 6 H) 2.70 (br s, 4 H) 3.24 (br s, 2 H) 3.78 (br s, 2 H) 4.23 - 4.46 (m, 4 H) 5.83 - 6.24 (m, 1 H) 7.01 (br s, 1 H); MS (ESI⁻) m/z 522 [M-H]⁻.

[0579]

実施例 128: 5-(4-{[8-フルオロ-6-ヒドロキシー-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]メチル}-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2,2-ジメチルペンタンニトリル (化合物 227)

実施例 128A: 5-(4-{[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]メチル}-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2,2-ジメチルペンタンニトリル

実施例 93A の生成物 (理論上 0.15 mmol) を含むバイアルに、1,2-ジクロロエタン (0.77 mL) 及びトリエチルアミン (0.043 mL、0.31 mmol) を加えた。この混合物を 10 分間攪拌し、次いで 5-(4-ホルミル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2,2-ジメチルペンタンニトリル (0.054 g、0.23 mmol) を加えた。30 分後、トリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム (0.081 g、0.38 mmol) を加えた。14 時間後、ジクロロメタンを用いて、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (25 mL) に注ぎ入れた。得られた二相性混合物を 20 分間攪拌した。次いで層を分離し、水相をジクロロメタン (4×15 mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー [120 g Agela Claricep (商標) 球状 C18 100 Å 40~60 μm カラム、10~100% メタノール/水 (ドライアイスで pH 7 に調整した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.081 g、0.13 mmol、87% 収率) を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.50 (br s, 1 H), 7.50 - 7.45 (m, 2 H), 7.38 - 7.31 (m, 2 H), 7.31 - 7.22 (m, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 4.48 (br d, J = 15.0 Hz, 1 H), 4.38 (br d, J = 14.0 Hz, 1 H), 4.24 (br d, J = 13.6 Hz, 1 H), 4.17 (br d, J = 13.6 Hz, 1 H), 4.04 - 3.99 (m, 2 H), 3.99 - 3.91 (m, 2 H), 3.58 (br s, 1 H), 3.30 (br s, 1 H), 3.03 (br s, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.93 - 1.75 (m, 2 H), 1.62 - 1.43 (m, 2

10

20

30

40

50

H), 1.28 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 609.4 [M+H]⁺.
【0580】

実施例128B: 5-(4-{[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]メチル}-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2, 2-ジメチルペンタンニトリル

5-(4-{[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]メチル}-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2, 2-ジメチルペンタンニトリル (0.077g, 0.13mmol、実施例128A) 及び1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン (0.056g, 0.38mmol) のジクロロメタン懸濁液 (1.3mL) を含むバイアルを、窒素の雰囲気下で攪拌しながら-78℃まで冷却した。次に、トリクロロボラン (ジクロロメタン中1.0M) (1.0mL, 1.0mmol) をゆっくりと加えた。得られた混合物を-78℃で10分間攪拌し、次いでドライアイス-アセトン浴を氷水浴と交換した。60分後、混合物を-78℃まで再冷却し、酢酸エチル (3mL) 及びエタノール (3mL) を連続的に加えることによってクエンチした。次いでこの混合物を環境温度まで自然昇温させ、15分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いでエタノール (2×5mL) と共に同時蒸発させた。残留物を逆相クロマトグラフィー [120g Agela Claricep (商標) 球状C18 100Å 40~60µmカラム、10~100%メタノール/水 (ドライアイスでpH7に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.059g, 0.11mmol, 90%収率) を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.73 (br s, 1H), 9.61 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.14 (br s, 4H), 4.00 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.26 (br s, 2H), 2.96 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.55 - 1.47 (m, 2H), 1.28 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 519.2 [M+H]⁺.

【0581】

実施例129: 5-{8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[(ピペリジン-4-イル) メチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物228)

実施例129A: tert-ブチル 4-{[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]メチル} ピペリジン-1-カルボキシレート

トリエチルアミン (0.083mL, 0.594mmol) を、実施例65Aの生成物 (150mg, 0.297mmol) を含むジクロロメタン (1mL) に加え、この混合物を環境温度で5分間攪拌した。次いで、tert-ブチル 4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレート (130mg, 0.610mmol) を含むジクロロメタン (1mL) を加え、得られた混合物をさらに10分間攪拌した。次いで、トリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム (157mg, 0.742mmol) を加え、反応混合物を環境温度で15時間攪拌した。この反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム (20mL) と共に20分間攪拌した。この混合物をジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー (60g Biotage (登録商標) Sfar C18 Duo 100Å 30µmカラム、流速50mL/分、10~100%メタノール/水 [CO₂ (s) でpH7に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した]) によって2回精製して、標題化合物 (111.7mg, 0.190mmol, 63.9%収率) を得た。MS (APC

I^+) m/z 590 $[M+H]^+$.

【0582】

実施例129B: 5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [(ピペリジン-4-イル)メチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

トリクロロボラン (ジクロロメタン中1.0M、679μL、0.679mmol) を、-78℃まで冷却した実施例129Aの生成物 (50mg、0.085mmol) 及び1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン (37.8mg、0.255mmol) のジクロロメタン懸濁液 (849μL) を含むバイアルに加えた。得られた混合物を-78℃で30分間攪拌し、次いでエタノール (4mL) でクエンチした。次いでこの混合物を環境温度まで温め、15分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を逆相カラムクロマトグラフィー (120g Agela Technologies Claricep (商標) Flash C18 100Å 40~60μmカラム、流速50mL/分、10~100%メタノール/水 [CO₂ (s) でpH7に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した]) によって精製して、標題化合物 (6.5mg、0.016mmol、19.2%収率) を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.44 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.23 (dt, J = 12.7, 3.4 Hz, 2H), 2.86 (td, J = 12.6, 2.9 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.34 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.84 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.28 - 1.18 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 399 $[M+H]^+$.

【0583】

実施例130: 5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [3- (モルホリン-4-イル)プロピル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物229)

実施例130A: 5- {6- (ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2- [3- (モルホリン-4-イル)プロピル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例65Aの生成物 (150mg、0.297mmol) のアセトニトリル懸濁液 (2.5mL) を含むバイアルに、炭酸カリウム (205mg、1.484mmol) 及び3-モルホリノプロピルメタンスルホネート (133mg、0.594mmol) を加えた。この反応混合物を60℃まで2時間加熱した。この反応混合物を、アセトニトリル及びメタノールで順次溶出する珪藻土のパッドで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー (120g Agela Technologies Claricep (商標) Flash C18 100Å 40~60μmカラム、流速50mL/分、10~100%メタノール/水 [CO₂ (s) でpH7に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した]) によって精製して、標題化合物 (43.2mg、0.083mmol、28.1%収率) を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 8.2, 6.7 Hz, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.67 (s, 4H), 2.88 - 2.85 (m, 3H), 2.77 - 2.65 (m, 11H), 1.85 (s, 2H); MS (APCI⁺) m/z 519 $[M+H]^+$.

【0584】

実施例130B: 5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [3- (モルホリン-4-イル)プロピル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

トリクロロボラン (ジクロロメタン中1.0M、614μL、0.614mmol) を、-78℃まで冷却した実施例130Aの生成物及び1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチル

ベンゼン (34.1 mg、0.230 mmol) のジクロロメタン懸濁液 (767 μ L) を含むバイアルに加えた。得られた混合物を -78°C で1時間、次いで 0°C で30分間攪拌した。この混合物を再度 -78°C まで冷却し、エタノール (4 mL) でクエンチした。次いでこの混合物を環境温度まで自然昇温させ、15分間攪拌した。次いでこの混合物を減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー (120 g Agela Technologies Claricep (商標) Flash C18 100 $\text{\AA}$ 40~60 μm カラム、流速50 mL/分、10~100%メタノール/水 [CO_2 (s) で pH 7 に調整した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した]) によって精製して、標題化合物 (19.7 mg、0.046 mmol、59.9% 収率) を得た。 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.39 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.67 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 3.01 (s, 2H), 2.88 – 2.84 (m, 3H), 2.82 (s, 5H), 2.77 (s, 2H), 1.90 (t, J = 7.2 Hz, 2H); MS (APCI $^{+}$) m/z 429 [M+H] $^{+}$.

【0585】

実施例 131: 5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [2- (ピペリジン-4-イル) エチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 230)

実施例 131A: tert-ブチル 4- {2- [6- (ベンジルオキシ) -8-フルオロ-7- (1, 1, 4-トリオキソ-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル] エチル} ピペリジン-1-カルボキシレート

トリエチルアミン (0.083 mL、0.594 mmol) を、5- [6- (ベンジルオキシ) -8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン 2, 2, 2-トリフルオロアセテート (150 mg、0.297 mmol、実施例 54A) を含むジクロロメタン (5 mL) に加え、この混合物を環境温度で5分間攪拌した。次いで、tert-ブチル 4- (2-オキソエチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (130 mg、0.572 mmol) を加え、混合物をさらに10分間攪拌した。次いで、トリアセトキシヒドロウ素ナトリウム (157 mg、0.742 mmol) を加え、反応混合物を環境温度で16時間攪拌した。この反応混合物をジクロロメタン (5 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム (20 mL) と共に20分間攪拌した。混合物をジクロロメタンで抽出した。有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー (120 g Agela Technologies Claricep (商標) Flash C18 100 $\text{\AA}$ 40~60 μm カラム、流速50 mL/分、10~100%メタノール/水 [CO_2 (s) で pH 7 に調整した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した]) によって精製して、標題化合物 (173.2 mg、0.287 mmol、97% 収率) を得た。MS (APCI $^{+}$) m/z 603 [M+H] $^{+}$.

【0586】

実施例 131B: 5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [2- (ピペリジン-4-イル) エチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

トリクロロボラン (ジクロロメタン中 1.0 M、929 μ L、0.929 mmol) を、 -78°C まで冷却した実施例 131A の生成物 (51.7 mg、0.348 mmol) のジクロロメタン懸濁液 (1161 μ L) を含むバイアルに加えた。この混合物を -78°C で10分間、次いで 0°C で20分間攪拌した。この反応混合物を再度 -78°C まで冷却し、酢酸エチル (3 mL) 及びエタノール (3 mL) を加えてクエンチした。次いでこの混合物を環境温度まで自然昇温させ、さらに15分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィー (120 g Agela Technologies Claricep (商標) Flash C18 100 $\text{\AA}$ 40~60 μm カラム、流速50

10

20

30

40

50

mL/分、10～100%メタノール/水[CO₂(s)でpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した]によって精製して、標題化合物(10.3 mg、0.025 mmol、21.5%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.44(s, 1H), 3.93(s, 2H), 3.21(d, J = 12.8 Hz, 3H), 2.82(t, J = 12.5 Hz, 2H), 2.70(d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.59(t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.82(d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.62(s, 2H), 1.47(q, J = 7.5, 7.1 Hz, 2H), 1.30 – 1.29(m, 3H); MS (APCI⁺) m/z 413 [M+H]⁺.

【0587】

実施例132: 5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{2-[(1s, 3r)-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]エチル}-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン(化合物231)

実施例132A: 5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-{2-[(1s, 3r)-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]エチル}-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオンアンモニア塩

実施例135Hの生成物(120.0 mg、0.356 mmol、1.4当量)、5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオントリフルオロアセテート(名目上0.254 mmol、1当量、実施例54A)、及び炭酸カリウム(176 mg、1.27 mmol、5.0当量)のアセトニトリル懸濁液(0.8 mL)を、60℃に予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を18時間60℃で攪拌した。反応混合物を23℃まで冷却した。冷却した反応混合物をジメチルスルホキシド(1 mL)及び飽和塩化アンモニウム水溶液(0.5 mL)で希釈した。希釈した混合物を、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー(50 g Redi Sep(登録商標) Gold C18カラム、10カラム体積にわたって10～100% [v/v]メタノール-0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液[固体二酸化炭素で酸性化した]のグラジエントで溶出、次いで3カラム体積にわたって100%メタノールで定組成溶出、流速=60 mL/分)によって精製すると、標題化合物(35 mg、0.061 mmol、25%収率、2ステップ)がもたらされた。MS (APCI⁺) m/z 558 [M+H]⁺.

【0588】

実施例132B: 5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{2-[(1s, 3r)-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]エチル}-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオンアンモニア塩

パラジウム炭素(10重量%、6.7 mg、0.006 mmol、10.0 mol%)、ギ酸アンモニウム(20 mg、0.314 mmol、5.0当量)、及び実施例132Aの生成物(35 mg、0.063 mmol、1当量)のエタノール懸濁液(1.0 mL)を、2時間23℃で攪拌した。追加のギ酸アンモニウム(58 mg、0.920 mmol、14.6当量)を23℃で加えた。反応混合物を30分間23℃で攪拌した。追加のパラジウム炭素(10重量%、15.0 mg、0.014 mmol、22.3 mol%)を23℃で加えた。反応混合物を1時間23℃で攪拌した。水(0.2 mL)を23℃で加えた。次いでこの反応容器を、40℃に予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を1時間40℃で攪拌した。次いで、反応混合物を23℃まで冷却した。冷却した混合物を珪藻土のプラグ(1.0 cm×0.5 cm)で濾過した。濾過ケーキをメタノール(3×1.0 mL)で濯いだ。濾液を合わせ、濃縮した。得られた残留物を逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー(5.5 g Redi Sep Rf Gold(登録商標) C18カラム、10カラム体積にわたって10～100% [v/v]メタノール-0.02

10

20

30

40

50

5 M炭酸水素アンモニウム水溶液 [固体二酸化炭素で酸性化した] のグラジエントで溶出、次いで3カラム体積にわたって100%メタノールで定組成溶出、流速=13 mL/分) によって精製すると、標題化合物 (20 mg、0.041 mmol、66%収率) がもたらされた。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.67 (bs, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.68 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 4.56 – 4.02 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.79 – 3.46 (m, 1H), 3.24 – 2.89 (m, 5H), 1.88 (app s, 5H); MS (APCI⁺) m/z 468 [M+H]⁺.

【0589】

実施例133: 5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [3- (4-メチルピペラジーン-1-イル) プロピル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物232)

実施例133A: 5- {6- (ベンジルオキシ) -8-フルオロ-2- [3- (4-メチルピペラジーン-1-イル) プロピル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例65Aの生成物のアセトニトリル懸濁液 (2 mL) (150 mg、0.297 mmol) を含むバイアルに、炭酸カリウム (205 mg、1.484 mmol)、及び1- (3-プロモプロピル) -4-メチルピペラジン2臭化水素酸 (162 mg、0.297 mmol) を加え、この混合物を60℃で3時間攪拌した。この溶液を、アセトニトリルで溶出する珪藻土のパッドで濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。生成物を逆相カラムクロマトグラフィー (120 g Agela Technologies Claricep (商標) Flash C18 100 Å 40~60 μmカラム、流速50 mL/分、10~100%メタノール/水 [CO₂ (s) でpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した]) によって精製して、標題化合物 (49.1 mg、0.092 mmol、31.1%収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 532 [M+H]⁺.

【0590】

実施例133B: 5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [3- (4-メチルピペラジーン-1-イル) プロピル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

トリクロロボラン (ジクロロメタン中1.0 M、584 μL、0.584 mmol) を、-78℃まで冷却した実施例133Aの生成物 (38.8 mg、0.073 mmol) 及び1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン (32.5 mg、0.219 mmol) のジクロロメタン懸濁液 (730 μL) を含むバイアルに加えた。この混合物を-78℃で10分間、次いで0℃で20分間攪拌した。この混合物を再度-78℃まで冷却し、ジクロロメタン (2 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 mL) 及びエタノール (3 mL) を連続的に加えることによってクエンチした。この混合物を室温まで温め、15分間攪拌した。この混合物をエタノールで希釈し、減圧下で濃縮した。この化合物を逆相カラムクロマトグラフィー (60 g Biotage (登録商標) Sfar C18 Duo 100 Å 30 μmカラム、流速50 mL/分、10~100%メタノール/水 [CO₂ (s) でpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した]) によって精製して、標題化合物 (16.8 mg、0.038 mmol、52.1%収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.21 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.80 (s, 8H), 2.75 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.75 – 2.54 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 1.75 (p, J = 7.2 Hz, 2H); MS (APCI⁺) m/z 442 [M+H]⁺.

【0591】

実施例134: 5- (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- {2- [(プロパン-2-イル) オキシ] エチル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -1

λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 233)

実施例 134A: 5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-{2-[(プロパン-2-イル)オキシ]エチル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例 65A の生成物 (100 mg、0.198 mmol) のアセトニトリル懸濁液 (2 mL) を含むバイアルに、炭酸カリウム (137 mg、0.989 mmol) を加えた。得られた溶液を環境温度で 10 分間攪拌した。次いで、アセトニトリル (0.5 mL) に溶解させた 2-イソプロポキシエチルメタンスルホネート (54.1 mg、0.297 mmol) を加え、得られた混合物を 60℃ まで 17 時間加熱した。この溶液を、アセトニトリル及びメタノールで溶出する珪藻土のパッドで濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。生成物を逆相カラムクロマトグラフィー (120 g Agela Technologies Claricep (商標) Flash C18 100 Å 40~60 µm カラム、流速 50 mL/分、10~100% メタノール/水 [CO₂ (s) で pH 7 に調整した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した]) によって精製して、標題化合物 (16.2 mg、0.034 mmol、17.15% 収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 478 [M+H]⁺.

【0592】

実施例 134B: 5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{2-[(プロパン-2-イル)オキシ]エチル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

トリクロロボラン (ジクロロメタン中 1.0 M、271 µL、0.271 mmol) を、-78℃ まで冷却した実施例 134A の生成物 (16.2 mg、0.034 mmol) 及び 1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン (15.09 mg、0.102 mmol) のジクロロメタン懸濁液 (339 µL) を含むバイアルに加えた。得られた混合物を -78℃ で 30 分間攪拌した。この混合物をエタノール (1 mL) で希釈し、次いで環境温度まで温め、さらに 15 分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を逆相カラムクロマトグラフィー (60 g Biotage (登録商標) Sfar C18 Duo 100 Å 30 µm カラム、10~100% メタノール/水 [CO₂ (s) で pH 7 に調整した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した]) によって精製して、標題化合物 (5.6 mg、0.014 mmol、42.6% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.59 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.72 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.63 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.95 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.13 (d, J = 6.1 Hz, 6H); MS (APCI⁺) m/z 388 [M+H]⁺.

【0593】

実施例 135: 5-[1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-({2-[(1s, 3r)-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]エチル}アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 234)

実施例 135A: ベンジル (1s, 3s)-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブタン-1-カルボキシレート

固体のトリフルオロメタンスルホン酸銀 (394 g、1536 mmol)、1-クロロメチル-4-フルオロ-1, 4-ジアゾニアビシクロ [2.2.2] オクタンビス (テトラフルオロボレート) (204 g、576 mmol) 及びフッ化カリウム (89.2 g、1536 mmol) の混合物に、ベンジル (1s, 3s)-3-ヒドロキシシクロブタン-1-カルボキシレート (88 g、¹H NMR により純度 90%、384 mmol) の酢酸エチル溶液 (1800 mL)、続いて 2-フルオロピリジン (132 mL、1536 mmol) 及び (トリフルオロメチル) トリメチルシラン (274 g、960 mmol) を滴加した。36 時間後、反応混合物を Celite (登録商標) で濾過し、真空中で濃

10

20

30

40

50

縮して粗生成物を得て、これを、石油エーテルと酢酸エチルの20:1混合物で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して標題化合物(90g、 ^1H NMRにより純度90%、295mmol、76.8%収率)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.43 – 7.32 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.58 (p, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.87 – 2.70 (m, 1H), 2.65 (dtd, $J = 9.6, 7.3, 2.6$ Hz, 2H), 2.60 – 2.49 (m, 2H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H).

【0594】

実施例135B: (1s, 3s) – 3 – (トリフルオロメトキシ) シクロブタン – 1 – カルボン酸

実施例135Aの生成物(90g、 ^1H NMRにより純度90%、295mmol)のテトラヒドロフラン溶液(500mL)に、水酸化パラジウム(II)炭素(30g、214mmol)を加え、反応混合物を水素ガス雰囲気(15psi)下においた。1時間後、反応混合物を通気し、次いでCelite(登録商標)で濾過した。濾液を真空中で濃縮した。この残留物を、石油エーテルと酢酸エチルの20:1混合物で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物(60g、 ^1H NMRにより純度90%、293mmol、99%収率)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.66 (br s, 1H), 4.60 (p, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.85 – 2.62 (m, 3H), 2.61 – 2.49 (m, 2H).

【0595】

実施例135C: [(1s, 3s) – 3 – (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] メタノール

実施例135Bの生成物(30.0g、 ^1H NMRにより純度90%、146mmol)を含む0℃のテトラヒドロフラン溶液(600mL)に、水素化アルミニウムリチウム(6.68g、176mmol)を少量ずつ加えた。30分後、反応物を水(5mL)でクエンチし、5分間攪拌してから、15%水酸化ナトリウム水溶液(5mL)、続いて水(15mL)を加えた。混合物をCelite(登録商標)で濾過し、濾液を真空中で濃縮した。この残留物を、石油エーテルと酢酸エチルの20:1混合物で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物(17.00g、 ^1H NMRにより純度90%、90mmol、61.6%収率)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.57 (p, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.55 – 2.37 (m, 2H), 2.19 – 1.93 (m, 3H), 1.43 (br s, 1H).

【0596】

実施例135D: [(1s, 3s) – 3 – (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] メチル4-メチルベンゼン – 1 – スルホネート

実施例135Cの生成物(17g、90mmol、90%純度)を含む0℃のジクロロメタン溶液(400mL)に、トリエチルアミン(21.84g、216mmol)、続いて塩化4-トルエンスルホニル(25.7g、135mmol)を少量ずつ加えた。12時間後、反応混合物を水(200mL)で希釈し、ジクロロメタン(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。この残留物を、石油エーテルと酢酸エチルの20:1混合物で溶出するカラムによって精製して、標題化合物(28.00g、86.3mmol、95.9%収率)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.52 (p, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.52 – 2.38 (m, 5H), 2.31 – 2.17 (m, 1H), 2.04 – 1.88 (m, 2H).

【0597】

実施例135E: [(1s, 3r) – 3 – (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] ア

セトニトリル

実施例 135D の生成物 (19 g、55.7 mmol) のジメチルスルホキシド溶液 (200 mL) にシアン化ナトリウム (3.27 g、66.8 mmol) を加えた。12 時間後、反応物を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して標題化合物 (10.6 g、¹H NMR により純度 90%、49.2 mmol、88.3% 収率) を得て、これを精製せずに次のステップに使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.54 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 2.72 – 2.60 (m, 2H), 2.52 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.31 – 2.17 (m, 1H), 2.14 – 2.05 (m, 2H)。

【0598】

実施例 135F: [(1s, 3s) – 3 – (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] 酢酸

実施例 135E の生成物 (10.6 g、¹H NMR により純度 90%、49.2 mmol) を含む水 (90 mL) とメタノール (90 mL) の混合溶液に、水酸化ナトリウム (39.4 g、985 mmol) を加え、得られた混合物を 100℃ まで加熱した。12 時間後、反応混合物を環境温度まで冷却し、水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (200 mL) で洗浄した。1M 塩酸を加えて水層を pH 3 に調整し、次いで酢酸エチル (3×150 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して標題化合物 (12 g、48.5 mmol、80% 純度、98% 収率) を得て、これを精製せずに次のステップに使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.53 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 2.62 (dtd, J = 9.6, 7.0, 3.1 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.33 – 2.19 (m, 1H), 2.02 – 1.90 (m, 2H)。

【0599】

実施例 135G: 2 – [(1s, 3r) – 3 – (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] エタン – 1 – オール

実施例 135F の生成物 (11 g、¹H NMR により純度 80%、44.4 mmol) を含む 0℃ のテトラヒドロフラン溶液 (110 mL) に、ボランテトラヒドロフラン複合溶液 (89 mL、テトラヒドロフラン中 1M、89 mmol) を少量ずつ加えた。30 分後、反応混合物を室温まで温め、12 時間攪拌し、次いでメタノール (100 mL) でクエンチした。混合物を真空中で濃縮し、この残留物を、石油エーテルと酢酸エチルの 20:1 混合物で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (7.50 g、38.7 mmol、91.7% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.51 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.59 – 2.48 (m, 2H), 2.04 – 1.93 (m, 1H), 1.93 – 1.83 (m, 2H), 1.72 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.42 – 1.21 (m, 1H)。

【0600】

実施例 135H: 2 – [(1s, 3r) – 3 – (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] エチル 4 – メチルベンゼン – 1 – スルホネート

実施例 135G の生成物 (3.50 g、18.06 mmol) を含む 0℃ のジクロロメタン溶液 (30 mL) に、トリエチルアミン (6.04 mL、43.3 mmol)、続いて塩化 p – トルエンスルホニル (5.16 g、27.1 mmol) を少量ずつ加えた。12 時間後、反応物を水 (30 mL) でクエンチし、水層を酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。この残留物を、石油エーテルと酢酸エチルの 20:1 混合物で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (5.74 g、14.93 mmol、93.9% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.46 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2

10

20

30

40

50

. 54 – 2.37 (m, 5H), 1.99 – 1.87 (m, 1H), 1.86 – 1.75 (m, 4H).

【0601】

実施例135I: 2-[(1s, 3r)-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]エタン-1-アミン

実施例135Hの生成物(0.5487g、1.622mmol)及びジ-tert-ブチルイミノジカルボキシレート(3.88g、1.784mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(5.5mL)に、炭酸セシウム(0.793g、2.43mmol)を加え、得られた混合物を60℃まで加熱した。17時間後、混合物を環境温度まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液(2.25mL)でクエンチし、水(5.5mL)で希釈し、酢酸エチル(3×5.5mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(3×5.5mL)及びブライン(2.25mL)で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチル(5.5mL)に溶解させ、塩化水素の溶液(5.5mL、ジオキサン中4M、22mmol)を加えた。3日後、混合物を濃縮し、次いで酢酸エチル(5.5mL)を加えた。得られた固体を濾過によって収集し、酢酸エチル(2.25mL)で洗浄し、50℃の真空オーブンで乾燥させて、標題化合物を塩酸塩として得た(0.285g、1.298mmol、80%収率)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 4.62 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 2.89 – 2.82 (m, 2H), 2.63 – 2.53 (m, 2H), 2.10 – 1.83 (m, 3H), 1.83 – 1.73 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 184 [M+H]⁺.

【0602】

実施例135J: 5-[3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-7-({2-[(1s, 3r)-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]エチル} アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例67Fの生成物(0.350g、0.865mmol)のエタノール溶液(6mL)に、トリエチルアミン(0.362mL、2.60mmol)、続いて実施例135Iの生成物(0.285g、1.298mmol)を加えた。30分後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.065g、1.039mmol)を固体として加えた。16時間後、反応混合物を水酸化アンモニウム(0.088mL、5.19mmol)でクエンチし、アセトニトリル(10mL)及び水(2mL)で希釈した。Celite (登録商標)(4g)を加え、この混合物を真空中で濃縮して粉末を得た。得られた混合物をTelle dyne ISCO 275g 逆相C18カラム上にドライローディングし、10~100%メタノール/バッファー(ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液)のグラジエントで溶出して、標題化合物(0.3830g、0.670mmol、77.0%収率)を得た。MS (APCI⁺) m/z 572 [M+H]⁺.

【0603】

実施例135K: 5-[1-フルオロ-3-ヒドロキシー-7-({2-[(1s, 3r)-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]エチル} アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例135Jの生成物(0.3830g、0.670mmol)及びペンタメチルベンゼン(0.199g、1.34mmol)を含む-78℃のジクロロメタン懸濁液(7.6mL)に、三塩化ホウ素の溶液(4.02mL、ジクロロメタン中1M、4.02mmol)をフラスコの側面に沿ってゆっくりと加えた。得られた混合物を5分間攪拌し、次いで0℃の内部温度まで温め、次いで-78℃まで冷却し、酢酸エチル(4mL)、続いてエタノール(4mL)でクエンチした。この反応混合物を環境温度まで温め、真空中で濃縮した。この粗固体をヘプタン(3×8mL)、1:1の酢酸エチル/ヘプタン(2

× 8 mL)、及びジクロロメタン (2 × 8 mL) で粉碎してタール状物を得て、これをメタノール (20 mL) に溶解させた。Celite (登録商標) (3 g) を加え、この混合物を真空中で濃縮して粉末を得た。得られた混合物をTeledyne ISCO 100 g 逆相 C18 カラム上にドライローディングし、10 ~ 100 % メタノール / バッファー (ドライアイスを加えることにより pH 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物 (0.2012 g、0.418 mmol、62.4 % 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.25 (s, 1H), 8.49 (br s, 2H), 6.47 (s, 1H), 4.68 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.47 – 3.32 (m, 3H), 3.08 (dd, J = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 2.99 – 2.91 (m, 2H), 2.77 (qt, J = 16.8, 7.8 Hz, 2H), 2.57 – 2.51 (m, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 1.99 – 1.81 (m, 3H), 1.82 – 1.72 (m, 2H), 1.68 (dh, J = 11.4, 5.7 Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 482 [M+H]⁺.

【0604】

実施例 136: 5 – (1 – フルオロ – 3 – ヒドロキシ – 7 – { [(1s, 3s) – 3 – (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] アミノ} – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル) – 1 λ⁶, 2, 5 – チアジアゾリジン – 1, 1, 3 – トリオン (化合物 235)

実施例 136A: tert – ブチル [(1s, 3s) – 3 – (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] カルバメート

実施例 135B の生成物 (12 g、58.7 mmol、90 % 純度) のトルエン溶液に、トリエチルアミン (16.35 mL、117 mmol)、続いてジフェニルホスホリルアジド (18.96 mL、88 mmol) を加えた。30 分後、tert – ブタノール (360 mL) を加え、得られた混合物を 110 °C まで加熱した。18 時間後、反応混合物を環境温度まで冷却し、次いで真空中で濃縮した。この残留物を、石油エーテルと酢酸エチルの 10 : 1 混合物で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (16.00 g、¹H NMR により純度 80 %、50.2 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.58 (br s, 1H), 4.29 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.75 (br s, 1H), 2.76 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.08 – 1.91 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

【0605】

実施例 136B: (1s, 3s) – 3 – (トリフルオロメトキシ) シクロブタン – 1 – アミン

塩化水素の溶液 (320 mL、酢酸エチル中 4 M、1280 mmol) に、実施例 136A の生成物 (14 g、¹H NMR により純度 80 %、50.2 mmol) を加えた。4 時間後、反応混合物を真空中で濃縮した。残留物をメチル tert – ブチルエーテル (25 mL) で粉碎して、標題化合物を塩酸塩として得た (8.1 g、42.3 mmol、84.2 % 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.38 (br s, 3H), 4.66 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.28 – 3.35 (m, 1H), 2.65 – 2.78 (m, 2H), 2.30 – 2.45 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 156 [M+H]⁺.

【0606】

実施例 136C: 5 – [3 – (ベンジルオキシ) – 1 – フルオロ – 7 – { [(1s, 3s) – 3 – (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] アミノ} – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル] – 1 λ⁶, 2, 5 – チアジアゾリジン – 1, 1, 3 – トリオン

実施例 67F の生成物 (0.285 g、0.705 mmol) のエタノール溶液 (5.

10

20

30

40

50

7 mL) に、トリエチルアミン (0.295 mL、2.12 mmol)、続いて実施例 136B の生成物 (0.2025 g、1.057 mmol) を加えた。30 分後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.053 g、0.846 mmol) を固体として加えた。16 時間後、反応混合物を水酸化アンモニウム (0.080 mL、4.23 mmol) でクエンチし、アセトニトリル (10 mL) 及び水 (2 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (4 g) を加え、混合物を真空中で濃縮して粉末を得た。得られた混合物を Teledyne ISCO 275 g 逆相 C18 カラム上にドライローディングし、10~100% メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることにより pH 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物 (0.2553 g、0.470 mmol、66.6% 収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 544 [M+H]⁺.

【0607】

実施例 136D: 5-(1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-{[(1s, 3s)-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]アミノ}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例 136C の生成物 (0.2553 g、0.470 mmol) 及びペンタメチルベンゼン (0.139 g、0.939 mmol) を含む -78℃ のジクロロメタン懸濁液 (5 mL) に、三塩化ホウ素の溶液 (2.82 mL、ジクロロメタン中 1 M、2.82 mmol) をフラスコの側面に沿ってゆっくりと加えた。得られた混合物を 5 分間攪拌し、次いで 0℃ の内部温度まで温め、次いで -78℃ まで冷却し、酢酸エチル (2.5 mL)、続いてエタノール (2.5 mL) でクエンチした。この反応混合物を環境温度まで温め、真空中で濃縮した。この粗固体をヘプタン (3×5 mL)、1:1 の酢酸エチル/ヘプタン (2×5 mL)、及びジクロロメタン (2×5 mL) で粉碎して固体を得て、これをメタノール (20 mL) に溶解させた。Celite (登録商標) (3 g) を加え、混合物を真空中で濃縮して粉末を得た。得られた混合物を Teledyne ISCO 100 g 逆相 C18 カラム上にドライローディングし、10~100% メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることにより pH 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物 (0.1761 g、0.388 mmol、83.0% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.13 (s, 1H), 7.13 (br s, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.60 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.5-3.3 (m, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.91 (dd, J = 16.2, 5.3 Hz, 1H), 2.81-2.63 (m, 4H), 2.36 (dd, J = 16.5, 9.4 Hz, 1H), 2.21 (s, 2H), 1.95 (d, J = 25.7 Hz, 1H), 1.56 (dt, J = 15.8, 10.8 Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 454 [M+H]⁺.

【0608】

実施例 137: 5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{1-[(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 236)

実施例 137A: tert-ブチル 4-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン 2, 2, 2-トリフルオロアセテート (理論上 0.407 mmol) を含むバイアルに、1, 2-ジクロロエタン (2.0 mL) 及びトリエチルアミン (0.11 mL、0.81 mmol) を加えた。この混合物を 10 分間攪拌し、次いで tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (0.122 g、0.611 mmol) を加えた。60 分後

、トリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム（0.216 g、1.02 mmol）を加えた。96時間後、ジクロロメタンを用いて、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50 mL）に注ぎ入れた。得られた二相性混合物を20分間攪拌した。次いで層を分離し、水相をジクロロメタン（4×30 mL）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー [120 g Agela Claricep (商標) 球状C18 100 Å 40~60 µm カラム、10~100%メタノール/水（ドライアイスでpH7に調整した0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した）のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物（0.177 g、0.308 mmol、2ステップで76%収率）を得た。¹H NMR（600 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 9.75 (br s, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.72 (br s, 1H), 3.63 – 3.57 (m, 1H), 3.32 – 3.21 (m, 1H), 3.04 (br s, 2H), 2.77 (br s, 2H), 2.11 (br s, 1H), 2.03 (br s, 1H), 1.65 (br s, 1H), 1.56 (br s, 1H), 1.41 (s, 9H); MS (APCI⁺) m/z 575.3 [M+H]⁺.

【0609】

実施例137B: 5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン2,2,2-トリフルオロアセテート

tert-ブチル4-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート（0.161 g、0.280 mmol）のジクロロメタン懸濁液（0.93 mL）を含むバイアルを、0℃まで冷却した。次いで、2,2,2-トリフルオロ酢酸（0.22 mL、2.8 mmol）を滴加し、その後に冷却浴を外した。1時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をトルエン（2×1 mL）と共沸し、次いでメタノール（1 mL）と共に同時蒸発させて標題化合物を得た。この物質をさらに精製することなく使用した。MS (APCI⁺) m/z 475.3 [M+H]⁺.

【0610】

実施例137C: 5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-{1-[(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン2,2,2-トリフルオロアセテート（理論上0.280 mmol）を含むバイアルに、1,2-ジクロロエタン（1.4 mL）及びトリエチルアミン（0.078 mL、0.56 mmol）を加えた。この混合物を10分間攪拌し、次いで1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド（0.058 g、0.42 mmol）を加えた。30分後、トリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム（0.148 g、0.700 mmol）を加えた。18時間後、さらに1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド（0.058 g、0.42 mmol）を加え、15分後にさらにトリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム（0.148 g、0.700 mmol）を加えた。24時間後、ジクロロメタンを用いて、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50 mL）に注ぎ入れた。得られた二相性混合物を20分間攪拌した。次いで層を分離し、水相をジクロロメタン（4×30 mL）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマト

10

20

30

40

50

グラフィー [120 g Agela Claricep (商標) 球状C18 100 Å 40~60 μmカラム、10~100%メタノール/水 (ドライアイスでpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.120 g、0.201 mmol、2ステップで72%収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆-D₂O) δ ppm 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.94 (br s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.59 (br s, 2H), 3.35 (br s, 2H), 2.85 (br s, 2H), 2.73 (br s, 5H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.05 – 1.94 (br m, 2H), 1.79 – 1.60 (br m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 597.4 [M+H]⁺.

【0611】

実施例137D: 5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{1-[(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-{1-[(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (0.110 g、0.184 mmol) 及び1,2,3,4,5-ペンタメチルベンゼン (0.082 g、0.55 mmol) のジクロロメタン懸濁液 (1.8 mL) を含むバイアルを、窒素の雰囲気下で攪拌しながら-78℃まで冷却した。次に、トリクロロボラン (ジクロロメタン中1.0 M) (1.5 mL、1.5 mmol) をゆっくりと加えた。得られた褐色がかった混合物を-78℃で10分間攪拌し、次いでドライアイス-アセトン浴を氷水浴と交換した。60分後、混合物を-78℃まで再冷却し、ジクロロメタン (3 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 mL) 及びエタノール (3 mL) を連続的に加えることによってクエンチした。次いでこの混合物を環境温度まで自然昇温させ、15分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いでエタノール (2×5 mL) と共に同時蒸発させた。残留物を逆相クロマトグラフィー [120 g Biotage (登録商標) Sfar C18 Duo 100 Å 30 μmカラム、10~100%メタノール/水 (ドライアイスでpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.072 g、0.14 mmol、77%収率) を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.18 (s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.99 (br s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.60 (br s, 2H), 3.34 (br s, 2H), 3.17 (br s, 1H), 2.85 (br s, 2H), 2.81 – 2.64 (br m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.05 – 1.96 (br m, 2H), 1.77 – 1.67 (br m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 507.4 [M+H]⁺.

【0612】

実施例138: 5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{2-[(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル}-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物237)

実施例138A: tert-ブチル 6-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキ

10

20

30

40

50

ノリン-7-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン2, 2, 2-トリフルオロアセテート (実施例93A、理論上0.407mmol) を含むバイアルに、1, 2-ジクロロエタン (2.0mL) 及びトリエチルアミン (0.11mL、0.81mmol) を加えた。この混合物を10分間攪拌し、次いでtert-ブチル6-オキソ-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート (0.129g、0.611mmol) を加えた。30分後、トリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム (0.216g、1.02mmol) を加えた。12時間後、ジクロロメタンを用いて、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50mL) に注ぎ入れた。得られた二相性混合物を20分間攪拌した。次いで層を分離し、水相をジクロロメタン (4×30mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー [120g Agela Claricep (商標) 球状C18 100Å 40~60µmカラム、10~100%メタノール/水 (ドライアイスでpH7に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.220g、0.375mmol、2ステップで92%収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.00 (br s, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.37 (br s, 1H), 4.02 (br s, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.74 (br s, 1H), 3.51 (br s, 1H), 3.13 (br s, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.58 (br t, J = 8.9 Hz, 2H), 2.43 (br s, 2H), 1.37 (s, 9H); MS (APCI⁺) m/z 587.3 [M+H]⁺.

[0613]

実施例138B: 5-[2-(2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル) -6-(ベンジルオキシ) -8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン2, 2, 2-トリフルオロアセテート

tert-ブチル6-[6-(ベンジルオキシ) -8-フルオロ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル] -2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート (0.082g、0.14mmol) のジクロロメタン懸濁液 (0.47mL) を含むバイアルを0℃まで冷却した。次いで、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (0.11mL、1.4mmol) を滴加し、その後に冷却浴を外した。3時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をトルエン (2×1mL) と共沸し、次いでメタノール (1mL) と共に同時蒸発させて標題化合物を得た。この物質をさらに精製することなく使用した。MS (APCI⁺) m/z 487.1 [M+H]⁺.

[0614]

実施例138C: 5-[6-(ベンジルオキシ) -8-フルオロ-2-{2-[(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] -2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

5-[2-(2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル) -6-(ベンジルオキシ) -8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン2, 2, 2-トリフルオロアセテート (理論上0.14mmol) を含むバイアルに、1, 2-ジクロロエタン (0.70mL) 及びトリエチルアミン (0.039mL、0.28mmol) を加えた。この混合物を10分間攪拌し、次いで1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.029g、0.21mmol) を加えた。30分後、トリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム (0.074g、0.35mmol) を加えた。18時間後、さらに1, 3

、5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.029 g、0.21 mmol) を加え、15分後にさらにトリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム (0.074 g、0.35 mmol) を加えた。22時間後、ジクロロメタンを用いて、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) に注ぎ入れた。得られた二相性混合物を20分間攪拌した。次いで層を分離し、水相をジクロロメタン (4×30 mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー [60 g Biotage (登録商標) Sfar C18 Duo 100 Å 30 μm カラム、10~100% メタノール/水 (ドライアイスで pH 7 に調整した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.054 g、0.089 mmol、2ステップで 64% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆-D₂O) δ ppm 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 2.80 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.42 – 2.36 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.09 – 2.03 (br m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 609.3 [M+H]⁺.

[0615]

実施例 138D: 5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{2-[(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル}-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

バイアルに、5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-{2-[(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル}-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (0.053 g、0.088 mmol)、ギ酸アンモニウム (0.028 g、0.44 mmol)、及び 10% パラジウム炭素 (0.009 g、0.009 mmol) を投入した。バイアルに蓋をし、窒素でパージした。次に、エタノール (0.44 mL) を加え、混合物を 60℃ まで加熱した。16時間後、混合物を環境温度まで冷却し、メタノールを用いて珪藻土で濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー [120 g Biotage (登録商標) Sfar C18 Duo 100 Å 30 μm カラム、10~100% メタノール/水 (ドライアイスで pH 7 に調整した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.012 g、0.023 mmol、27% 収率) を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆-D₂O) δ ppm 6.62 (s, 1H), 4.65 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.04 – 3.96 (m, 2H), 3.83 – 3.77 (m, 1H), 3.65 (dt, J = 13.6, 7.4 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.53 – 3.50 (m, 1H), 3.42 – 3.37 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.18 – 3.04 (m, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.19 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.07 – 2.03 (m, 3H), 2.03 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 518.9 [M+H]⁺.

[0616]

実施例 139: 5-(2-{2-[1-(ジフルオロメチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物 238)

実施例 139A: 5-[6-(ベンジルオキシ)-2-{2-[1-(ジフルオロメチル)-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン 2, 2, 2-トリフルオロアセテート (実施例 93A、理論上 0.15 mmol) を含むバイアルに、1, 2-ジクロロエタン (0.77 mL) 及びトリエチルアミン (0.043 mL、0.31 mmol) を加えた。この混合物を 5 分間攪拌し、次いで 2-(1-(ジフルオロメチル)-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) アセトアルデヒド (0.043 g、0.23 mmol) を加えた。30 分後、トリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム (0.081 g、0.38 mmol) を加えた。16 時間後、ジクロロメタンを用いて、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) に注ぎ入れた。得られた二相性混合物を 20 分間攪拌した。次いで層を分離し、水相をジクロロメタン (4×25 mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー [120 g Biotage (登録商標) Sfar C18 Duo 100 Å 30 µm カラム、10~100% メタノール/水 (ドライアイスで pH 7 に調整した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.040 g、0.070 mmol、2 ステップで 46% 収率) を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.89 (br s, 1H), 7.67 (t, J = 58.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.63 (br s, 1H), 4.25 (br s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.81 (br s, 1H), 3.32 (br s, 3H), 3.07 (s, 2H), 2.85 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); MS (APCI⁺) m/z 564.3 [M+H]⁺.

[0617]

実施例 139B: 5-(2-{2-[1-(ジフルオロメチル)-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

5-[6-(ベンジルオキシ)-2-{2-[1-(ジフルオロメチル)-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.038 g、0.067 mmol) 及び 1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン (0.030 g、0.20 mmol) のジクロロメタン懸濁液 (0.67 mL) を含むバイアルを、窒素の雰囲気下で攪拌しながら -78℃ まで冷却した。次に、トリクロロボラン (ジクロロメタン中 1.0 M) (0.54 mL、0.54 mmol) をゆっくりと加えた。得られた褐色がかった混合物を -78℃ で 10 分間攪拌し、次いでドライアイス-アセトン浴を氷水浴と交換した。60 分後、混合物を -78℃ まで再冷却し、ジクロロメタン (5 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 mL) 及びエタノール (3 mL) を連続的に加えることによってクエンチした。次いでこの混合物を環境温度まで自然昇温させ、15 分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いでエタノール (2×5 mL) と共に同時蒸発させた。残留物を逆相クロマトグラフィー [60 g Biotage (登録商標) Sfar C18 Duo 100 Å 30 µm カラム、10~100% メタノール/水 (ドライアイスで pH 7 に調整した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.031 g、0.065 mmol、97% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆-D₂O) δ ppm 7.57 (t, J = 58.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.

2.3 (br s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.23 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.83 (dd, $J = 10.1$, 7.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). 注: 2つの交換不可能なプロトンについては考慮していない; MS (APCI⁺) m/z 474.2 [M+H]⁺.

【0618】

実施例139C: 2-(1-(ジフルオロメチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)エタン-1-オール

バイアルに、2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)エタン-1-オール (0.282 g, 2.01 mmol)、フッ化カリウム (0.234 g, 4.03 mmol)、及びアセトニトリル (8.1 mL) を加えた。得られた懸濁液を、環境温度、窒素の雰囲気下で攪拌した。次に、ジエチル (ブROMOジフルオロメチル) ホスホネート (0.538 g, 2.01 mmol) のアセトニトリル溶液 (2.0 mL) を滴加した。得られた混合物を環境温度で攪拌した。20時間後、混合物を珪藻土で濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー [12 g カラム、0~100% 酢酸エチル/ヘプタンのグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.377 g, 1.98 mmol, 98% 収率) を得た。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.09 (t, $J = 59.3$ Hz, 1H), 3.69 (td, $J = 6.7$, 5.6 Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (t, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.53 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 191.7 [M+H]⁺.

【0619】

実施例139D: 2-(1-(ジフルオロメチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)アセトアルデヒド

フラスコに、2-(1-(ジフルオロメチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)エタン-1-オール (0.360 g, 1.89 mmol) 及びジクロロメタン (9.5 mL) を加えた。この懸濁液を環境温度で攪拌し、デス・マーチンペルヨージナン (1.20 g, 2.84 mmol) を少量ずつ加えた。2時間後、tert-ブチルメチルエーテルを用いた珪藻土での濾過によって固形物を除去した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をtert-ブチルメチルエーテル (50 mL) で処理し、0.1 M チオ硫酸ナトリウム/飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1:1 v/v) (50 mL) と共に15分間攪拌した。次いで層を分離し、水相をtert-ブチルメチルエーテル (3×20 mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム/硫酸ナトリウム (1:1 w/w) で乾燥させ、減圧下で濃縮して標題化合物 (0.348 g, 1.85 mmol, 98% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.62 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 59.3$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); MS (APCI⁺) m/z 189.7 [M+H]⁺.

【0620】

実施例140: 5-{2-[2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)エチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物239)

実施例140A: 2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)アセトアルデヒド

デス・マーチンペルヨージナン (275 mg, 0.648 mmol, 1.0 当量) を、2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)エタノール (91 mg, 0.648 mmol, 1 当量) を含む23℃のジクロロメタン溶液 (3.3 mL) に加えた。反応混合物を1.5時間23℃で攪拌した。次いでこの反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL)、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (5 mL)、エーテル (25 mL)、及びペンタン (3 mL) に分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (3 mL) で洗浄した。洗浄した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥した溶液を濾過し、濾液を

濃縮した。得られた残留物をエーテル（3 mL）に懸濁し、この懸濁液を珪藻土のプラグ（1.0 cm×0.5 cm）で濾過した。濾過ケーキをエーテル（3×1.0 mL）で濯いだ。濾液を合わせ、濃縮した。得られた標題化合物をさらに精製することなく次のステップに使用した。

【0621】

実施例140B：5- {6- (ベンジルオキシ) -2- [2- (ビシクロ [2.2.1] ヘプタン-1-イル) エチル] -8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオンアンモニア塩

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（97 mg、0.46 mmol、1.2当量）を、実施例140Aの生成物（名目上0.648 mmol、2.0当量）、トリエチルアミン（0.14 mL、0.972 mmol、3.0当量）、及び5- [6- (ベンジルオキシ) -8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオントリフルオロアセテート（名目上0.324 mmol、1当量、実施例54A）を含む23℃のアセトニトリル懸濁液（0.75 mL）に一度に加えた。反応混合物を18時間23℃で攪拌した。次いでこの反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（0.5 mL）、水（0.5 mL）、及びジメチルスルホキシド（2.0 mL）で希釈した。希釈した混合物を、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー（50 g RediSep Rf Gold（登録商標）C18カラム、10カラム体積にわたって10~100% [v/v] メタノール-0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液 [固体二酸化炭素で酸性化した] のグラジエントで溶出、次いで3カラム体積にわたって100%メタノールで定組成溶出、流速=60 mL/分）によって精製すると、標題化合物（45 mg、0.085 mmol、27%収率）がもたらされた。MS (APCI⁺) m/z 514 [M+H]⁺.

【0622】

実施例140C：5- {2- [2- (ビシクロ [2.2.1] ヘプタン-1-イル) エチル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオンアンモニア塩

パラジウム炭素（10重量%、9.3 mg、0.009 mmol、10.0 mol%）、ギ酸アンモニウム（28 mg、0.438 mmol、5.0当量）、及び実施例140Bの生成物（45 mg、0.088 mmol、1当量）のエタノール懸濁液（0.5 mL）を、圧力放出スクリュキャップ付きの1ドラムバイアルに密封した。この密封容器を、50℃に予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を1時間50℃で攪拌した。次いで、反応混合物を23℃まで冷却した。冷却した混合物を珪藻土のプラグ（1.0 cm×0.5 cm）で濾過した。濾過ケーキをメタノール（3×1.0 mL）で濯いだ。濾液を合わせ、濃縮した。得られた残留物を逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー（5.5 g RediSep Rf Gold（登録商標）C18カラム、10カラム体積にわたって10~100% [v/v] メタノール-0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液 [固体二酸化炭素で酸性化した] のグラジエントで溶出、次いで3カラム体積にわたって100%メタノールで定組成溶出、流速=13 mL/分）によって精製すると、標題化合物（22 mg、0.05 mmol、57%収率）がもたらされた。¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 9.65 (bs, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.60 - 4.06 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.79 - 3.49 (m, 1H)*, 3.23 (app bs, 2H), 2.97 (app bs), 2.16 (s, 1H), 2.14 - 1.88 (m, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 2H), 1.43 - 1.32 (m, 2H), 1.32 - 1.20 (m, 4H), 1.17 (s, 2H); MS (APCI⁺) m/z 424 [M+H]⁺.

【0623】

実施例141：5- [7-アミノ-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7- (プロパー2-エン-1-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶,

2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 240)

実施例 141A: N'-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロナフタレン-2(1H)-イルインデン] ベンゾヒドラジド

実施例 67F の生成物 (1.0207 g、2.52 mmol) のエタノール懸濁液 (20 mL) に、ベンゾヒドラジド (0.412 g、3.03 mmol) を加え、得られた懸濁液を勢いよく攪拌した。20 分後、混合物を水 (40 mL) で希釈し、1 分間超音波処理し、勢いよく 5 分間攪拌した。得られた固体を濾過によって収集し、水 (3 $\times$ 10 mL) で洗浄し、50 $^{\circ}$ C の真空オーブンで乾燥させて標題化合物 (1.1295 g、2.162 mmol、86% 収率) を得た。¹H NMR は、E/Z 異性体及び回転異性体の混合物を示した。MS (APCI⁺) m/z 523 [M+H]⁺.

【0624】

実施例 141B: N'-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-(プロパー-2-エン-1-イル)-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] ベンゾヒドラジド

アリルトリクロロシラン (1 mL、6.90 mmol) を含む 0 $^{\circ}$ C の 1, 2-ジクロロエタン溶液 (20 mL) に、トリエチルアミン (1.742 mL、12.5 mmol) を加え、続いて 2-(メチルアミノ) エタノール (0.5 mL、6.25 mmol) を滴加した。30 分後、混合物を環境温度まで温めた。20 時間後、混合物を Celite (登録商標) (1.5 g) で濾過し、固体を 1, 2-ジクロロエタン (3 mL) で濯いだ。濾液を 25 mL のメスフラスコに移し、25 mL の総体積まで希釈し、理論上 0.25 M 濃度の 2-アリル-2-クロロ-3-メチル-1, 3, 2-オキサザシロリジンを得た。

【0625】

実施例 141A の生成物 (0.5623 g、1.076 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン懸濁液 (11 mL) にトリエチルアミン (0.150 mL、1.076 mmol) を加えた。3 分後、2-アリル-2-クロロ-3-メチル-1, 3, 2-オキサザシロリジンの溶液 (6.03 mL、1, 2-ジクロロエタン中 0.25 M、1.507 mmol) を加え、得られた混合物を 3 回の真空/窒素バックフィルで脱気した。18 時間後、反応物をメタノール (3 mL) でクエンチし、アセトニトリル (11 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (3 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた残留物を Teledyne ISCO 100 g 逆相 C18 カラム上にドライローディングし、10~100% メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることにより pH 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物をアンモニウム塩として得た (0.1761 g、0.388 mmol、83.0% 収率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.85 (s, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 2H), 7.70 - 7.54 (m, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 5H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.07 (ddt, J = 16.4, 10.7, 7.3 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.13 - 5.05 (m, 4H), 3.97 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 2.95 (dt, J = 17.3, 6.6 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.23 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.80 (dt, J = 13.2, 6.5 Hz, 1H), 1.65 (dt, J = 13.2, 6.4 Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 565 [M+H]⁺.

【0626】

実施例 141C: 5-[7-アミノ-3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-7-(プロパー-2-エン-1-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1 λ ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

十分に脱気した (5 $\times$ 真空/窒素バックフィル)、実施例 141B の生成物 (0.200 g、0.344 mmol) を含むテトラヒドロフラン (2 mL) とメタノール (2 mL

の混合溶液に、ヨウ化サマリウム (II) の溶液 (10.32 mL、テトラヒドロフラン中 0.1 M、1.032 mmol) を 3 分間にわたってゆっくりと加えた。20 分後、反応混合物を水 (2 mL) 及びアセトニトリル (8 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (2 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物を Teledyne ISCO 100 g 逆相 C18 カラム上にドライローディングし、10~100% メタノール／バッファー (ドライアイスを加えることにより pH 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物 (0.0770 g、0.173 mmol、50.3% 収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 446 [M+H]⁺。

【0627】

実施例 141D: 5-[7-アミノ-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-(プロパー-2-エン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ6,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

実施例 141C の生成物 (0.0770 g、0.173 mmol) 及びペンタメチルベンゼン (0.051 g、0.346 mmol) を含む -78℃ のジクロロメタン懸濁液 (3 mL) に、三塩化ホウ素の溶液 (2.074 mL、ジクロロメタン中 1 M、2.074 mmol) をフラスコの側面に沿ってゆっくりと加えた。得られた混合物を 5 分間攪拌し、次いで 0℃ の内部温度まで温め、次いで -78℃ まで冷却し、酢酸エチル (1 mL)、続いてエタノール (1 mL) でクエンチした。この反応混合物を環境温度まで温め、真空中で濃縮した。この粗固体をヘプタン (3×3 mL)、1:1 の酢酸エチル／ヘプタン (2×3 mL)、ジクロロメタン (2×3 mL) 及びアセトニトリル (2×3 mL) で粉碎して固体を得て、これを 1:1 のジメチルスルホキシド／メタノール (6 mL) に溶解させた。得られた溶液を 0.45 μm PTFE フリットで濾過し、Teledyne ISCO 100 g 逆相 C18 カラム上に直接ロードし、10~100% メタノール／バッファー (ドライアイスを加えることにより pH 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物 (0.0238 g、0.067 mmol、38.7% 収率) を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.27 (s, 1H), 7.85 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 5.91 (ddt, J = 17.5, 10.2, 7.4 Hz, 1H), 5.27 - 5.19 (m, 2H), 3.95 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.82 - 2.70 (m, 3H), 2.67 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.40 - 2.36 (m, 2H), 1.84 (七重線, J = 6.6 Hz, 2H); MS (APCI⁺) m/z 356 [M+H]⁺。

【0628】

実施例 142: N'-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-プロピル-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ6,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]ベンゾヒドラジド (化合物 241)

実施例 141B の生成物 (0.200 g、0.344 mmol) 及び 10% 水酸化パラジウム炭素 (0.4 g、水中 46.6 w%、1.752 mmol) をテトラヒドロフラン (1.786 mL) とメタノール (4.47 mL) に含む混合懸濁液を、16 時間にわたって 60 psi の水素下で攪拌した。濾過後、Celite (登録商標) (2 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物を Teledyne ISCO 100 g 逆相 C18 カラム上にドライローディングし、10~100% メタノール／バッファー (ドライアイスを加えることにより pH 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物をアンモニウム塩として得た (0.070 g、0.142 mmol、41.2% 収率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.78 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 8.2, 6.7 Hz, 2H), 7.29 - 6.94 (m, 4H), 6.46 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.88 (dt, J =

10

20

30

40

50

17.5, 6.2 Hz, 1H), 2.64 – 2.54 (m, 2H), 2.54 – 2.44 (m, 1H), 1.78 – 1.71 (m, 1H), 1.69 – 1.62 (m, 1H), 1.51 – 1.41 (m, 2H), 1.44 – 1.32 (m, 2H), 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 3H); MS (APCI⁺) m/z 477 [M+H]⁺.

【0629】

実施例143: 5-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物242)

実施例143A: 5-{6-(ベンジルオキシ)-2-[3-(ベンジルオキシ)ブチル]-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

トリエチルアミン(0.055 mL、0.396 mmol)を、実施例65Aの生成物(100 mg、0.198 mmol)のジクロロメタン懸濁液(1 mL)を含むバイアルに加え、この混合物を環境温度で5分間攪拌した。次いで3-(ベンジルオキシ)ブタナール(35.3 mg、0.198 mmol)を含むジクロロメタン(1 mL)を加え、この混合物をさらに10分間攪拌させた。次いで、トリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム(105 mg、0.495 mmol)を加え、反応混合物を環境温度で14時間攪拌した。次いでこの反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(20 mL)と共に20分間攪拌した。混合物をジクロロメタンで抽出した。有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー(120 g Agela Technologies Claricep(商標)Flash C18 100 Å 40~60 μmカラム、流速50 mL/分、10~100%メタノール/水[CO₂(s)でpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した])によって精製して、標題化合物(44.9 mg、0.081 mmol、41.0%収率)を得た。MS (APCI⁺) m/z 554 [M+H]⁺.

【0630】

実施例143B: 5-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

トリクロロボラン(ジクロロメタン中1.0 M、539 μL、0.539 mmol)を、-78℃まで冷却した実施例143Aの生成物(37.3 mg、0.067 mmol)及び1,2,3,4,5-ペンタメチルベンゼン(30.0 mg、0.202 mmol)のジクロロメタン懸濁液(674 μL)を含むバイアルに加えた。この混合物を-78℃で10分間、次いで0℃で20分間攪拌した。この反応物を再度-78℃まで冷却し、酢酸エチル(2 mL)及びエタノール(2 mL)を連続的に加えることによってクエンチした。この混合物を環境温度まで温め、さらに15分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を逆相カラムクロマトグラフィー(60 g Biotage(登録商標)Sfar C18 Duo 100 Å 30 μmカラム、10~100%メタノール/水[CO₂(s)でpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した])によって精製して、標題化合物(14.3 mg、0.038 mmol、56.8%収率)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.62 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.71 (ddd, J = 8.1, 6.1, 3.9 Hz, 1H), 3.24 – 3.09 (m, 2H), 2.97 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.80 (td, J = 11.7, 9.9, 4.9 Hz, 1H), 1.72 (dddd, J = 13.2, 10.1, 8.1, 5.6 Hz, 1H), 1.46 (s, 2H), 1.12 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (APCI⁺) m/z 374 [M+H]⁺.

【0631】

実施例144: 5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{2-[1-(トリフルオ

ロメチル) シクロプロピル] エチル} - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 243)

実施例 144A: 2-(1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル) アセトアルデヒド 2-(1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル) エタノール (106.2 mg、0.689 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶解させ、0℃まで冷却した。その後、クロロクロム酸ピリジニウム (297 mg、1.378 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で3時間攪拌した。この反応混合物を、ジクロロメタンで洗浄したシリカプラグで濾過した。濾液を減圧下で濃縮して標題化合物 (105 mg、0.689 mmol、63% 収率) を得て、これをさらに精製することなく使用した。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.88 - 9.75 (m, 1H), 2.55 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 1.19 - 1.16 (m, 2H), 0.83 - 0.74 (m, 2H).

【0632】

実施例 144B: 5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-{2-[1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル] エチル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例 65A の生成物 (110 mg、0.218 mmol) のジクロロメタン懸濁液 (1 mL) を含むバイアルにトリエチルアミンを加え、環境温度で5分間攪拌した。次いで、ジクロロメタン (1 mL) に溶解させた実施例 144A の生成物 (51.5 mg、0.339 mmol) を加え、環境温度で10分間攪拌した。その後、トリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム (115 mg、0.544 mmol) を加え、反応混合物を環境温度で3日間攪拌した。この反応混合物をメタノール (10 mL) で希釈し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー (120 g Agela Technologies Claricep (商標) Flash C18 100 Å 40~60 μm カラム、流速 50 mL/分、10~100% メタノール/水 [CO₂ (s) で pH 7 に調整した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した]) によって精製して、標題化合物 (78.3 mg、0.040 mmol、68.2% 収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 528 [M+H]⁺.

【0633】

実施例 144C: 5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{2-[1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル] エチル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

トリクロロボラン (ジクロロメタン中 1.0 M、1.190 mL、1.187 mmol) を、-78℃まで冷却した実施例 144B の生成物 (78.3 mg、0.148 mmol) 及び 1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン (66 mg、0.445 mmol) のジクロロメタン懸濁液 (1.48 mL) を含むバイアルに加えた。この混合物を -78℃で10分間、次いで 0℃で20分間攪拌した。この混合物を再度 -78℃まで冷却し、酢酸エチル (2 mL) 及びエタノール (2 mL) を連続的に加えることによってクエンチした。次いでこの混合物を環境温度まで温め、さらに15分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を逆相カラムクロマトグラフィー (60 g Biotage (登録商標) Sfar C18 Duo 100 Å 30 μm カラム、10~100% メタノール/水 [CO₂ (s) で pH 7 に調整した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した]) によって精製して、標題化合物 (33.6 mg、0.077 mmol、51.8% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ ppm 6.58 (s, 1H), 4.30 - 4.07 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.30 (s, 4H), 3.02 - 2.91 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 0.98 - 0.95 (m, 2H), 0.85 - 0.82 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 438 [M+H]⁺.

【0634】

実施例 145: 5-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシプロピル

)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジ
アゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物244)

実施例145A: 5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-{3-[(プロ
パン-2-イル)オキシ]プロピル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7
-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例65Aの生成物のアセトニトリル懸濁液(2mL)(125mg、0.247m
mol)を含むバイアルに、炭酸カリウム(171mg、1.237mmol)及び3-
イソプロポキシプロピルメタンスルホネート(87mg、0.445mmol)を加えた
。混合物を60℃で6時間攪拌した。この反応混合物を、アセトニトリル及びメタノール
を用いて珪藻土のプラグで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。生成物を逆相カラムクロマ
トグラフィー(60g Biotage (登録商標) Sfar C18 Duo 100Å
30µmカラム、流速50mL/分、10~100%メタノール/水[CO₂(s)でp
H7に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した])によって精製し
て、標題化合物(91.7mg、0.187mmol、75%収率)を得た。MS (APCI⁺)
m/z 492 [M+H]⁺.

【0635】

実施例145B: 5-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシプロピ
ル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チア
ジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

トリクロロロラン(ジクロロメタン中1.0M、1492µL、1.492mmol)
を、-78℃まで冷却した実施例145Aの生成物(91.7mg、0.187mmol)
及び1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン(83mg、0.560mmol)の
ジクロロメタン懸濁液(1865µL)を含むバイアルに加えた。この混合物を-78℃
で10分間、次いで0℃で1時間攪拌した。この混合物を再度-78℃まで冷却し、酢酸
エチル(2mL)及びエタノール(2mL)を連続的に加えることによってクエンチした
。次いでこの混合物を環境温度まで温め、さらに15分間攪拌した。混合物を減圧下で濃
縮し、残留物を逆相カラムクロマトグラフィー(60g Biotage (登録商標) S
far C18 Duo 100Å 30µmカラム、流速50mL/分、10~100%
メタノール/水[CO₂(s)でpH7に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水
溶液で緩衝した])によって精製して、標題化合物(28.1mg、0.078mmol、
41.9%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ
ppm 6.60 (s, 1H), 4.43 - 4.05 (m, 3H), 3.96 (s,
2H), 3.51 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.
01 (s, 2H), 1.89 (p, J = 6.3 Hz, 2H); MS (APCI⁺)
m/z 360 [M+H]⁺.

【0636】

実施例146: 5-{2-[(2S)-2-アミノプロピル]-8-フルオロ-6-ヒ
ドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-
チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物2245)

実施例146A: tert-ブチル{(2S)-1-[6-(ベンジルオキシ)-8-
フルオロ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イ
ル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパン-2-イル}カルバ
メート

5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキ
ノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン2, 2,
2-トリフルオロアセテート(実施例93A、理論上0.305mmol)を含むバイ
アルに、炭酸カリウム(0.211g、1.53mmol)、tert-ブチル(S)-
4-メチル-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート2, 2-ジオキシ
ド(0.109g、0.458mmol)、アセトニトリル(0.57mL)、及び水(
0.19mL)を加えた。バイアルに蓋をし、混合物を60℃まで加熱した。16時間後

、反応混合物を環境温度まで冷却し、1.0 M塩酸（6.1 mL、6.1 mmol）で処理した。得られた混合物を環境温度で27時間攪拌した。この後、水（30 mL）を加え、混合物を酢酸エチル（4×30 mL）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して標題化合物を得た。この物質をさらに精製することなく使用した。MS（ESI⁻）m/z 547.1 [M-H]⁻.

【0637】

実施例146B：5- {2- [(2S)-2-アミノプロピル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

tert-ブチル { (2S)-1- [6- (ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-イル] プロパン-2-イル} カルバメート（理論上0.305 mmol）及び1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン（0.136 g、0.915 mmol）のジクロロメタン懸濁液（3.1 mL）を含むフラスコを、窒素の雰囲気下で攪拌しながら-78℃まで冷却した。次に、トリクロロボラン（ジクロロメタン中1.0 M）（3.1 mL、3.1 mmol）をゆっくりと加えた。得られた褐色がかった混合物を-78℃で10分間攪拌し、次いでドライアイス-アセトン浴を外し、混合物を環境温度まで自然昇温させた。3時間後、混合物を-78℃まで再冷却し、ジクロロメタン（3 mL）で希釈し、酢酸エチル（3 mL）及びエタノール（3 mL）を連続的に加えることによってクエンチした。次いでこの混合物を環境温度まで自然昇温させ、15分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いでエタノール（2×5 mL）と共に同時蒸発させた。残留物を逆相クロマトグラフィー [120 g Biotage（登録商標）Sfarc18 Duo 100 Å 30 µmカラム、10~100%メタノール/水（ドライアイスでpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した）のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物（0.044 g、0.12 mmol、3ステップで40%収率）を得た。¹H NMR（600 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 6.46 (s, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 2H), 3.61 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 2.80 - 2.69 (m, 3H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.52 - 2.47 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 359.0 [M+H]⁺.

【0638】

実施例147：5- {2- [(2R)-2-アミノプロピル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン（化合物246）

実施例147A：tert-ブチル { (2R)-1- [6- (ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-イル] プロパン-2-イル} カルバメート

5- [6- (ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン2, 2, 2-トリフルオロアセテート（実施例93A、理論上0.305 mmol）を含むバイアルに、炭酸カリウム（0.211 g、1.53 mmol）、tert-ブチル (R)-4-メチル-1, 2, 3-オキサチアジアゾリジン-3-カルボキシレート2, 2-ジオキシド（0.109 g、0.458 mmol）、アセトニトリル（0.57 mL）、及び水（0.19 mL）を加えた。バイアルに蓋をし、混合物を60℃まで加熱した。16時間後、反応混合物を環境温度まで冷却し、1.0 M塩酸（6.1 mL、6.1 mmol）で処理した。得られた混合物を環境温度で27時間攪拌した。この後、水（30 mL）を加え、混合物を酢酸エチル（4×30 mL）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して標題化合物を得た。この物質をさらに精

10

20

30

40

50

製することなく使用した。MS (ESI⁻) m/z 547.1 [M-H]⁻.

【0639】

実施例147B: 5-{2-[(2R)-2-アミノプロピル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

tert-ブチル{(2R)-1-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパン-2-イル}カルバメート(理論上0.305mmol)及び1,2,3,4,5-ペンタメチルベンゼン(0.136g、0.915mmol)のジクロロメタン懸濁液(3.1mL)を含むフラスコを、窒素の雰囲気下で攪拌しながら-78℃まで冷却した。次に、トリクロロボラン(ジクロロメタン中1.0M)(3.1mL、3.1mmol)をゆっくりと加えた。得られた褐色がかった混合物を-78℃で10分間攪拌し、次いでドライアイス-アセトン浴を外し、混合物を環境温度まで自然昇温させた。3時間後、混合物を-78℃まで再冷却し、ジクロロメタン(3mL)で希釈し、酢酸エチル(3mL)及びエタノール(3mL)を連続的に加えることによってクエンチした。次いでこの混合物を環境温度まで自然昇温させ、15分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いでエタノール(2×5mL)と共に同時蒸発させた。残留物を逆相クロマトグラフィー[120g Biotage(登録商標)Sfara C18 Duo 100Å 30µmカラム、10~100%メタノール/水(ドライアイスでpH7に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した)のグラジエント]の使用により精製して、¹H NMR分析により決定して純度およそ90%の標題化合物(0.036g、0.090mmol、3ステップで30%収率)を得た。¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.48 (s, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 2H), 3.60 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 2H), 2.80 - 2.68 (m, 3H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.53 - 2.47 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 359.1 [M+H]⁺.

【0640】

実施例148: 5-{8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(ピペラジン-1-イル)エチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物247)

実施例148A: tert-ブチル4-{2-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル}ピペラジン-1-カルボキシレート

実施例65Aの生成物(150mg、0.297mmol)のアセトニトリル懸濁液(2mL)を含むバイアルに、炭酸カリウム(205mg、1.484mmol)を加え、この混合物を環境温度で15分間攪拌した。その後、tert-ブチル4-(2-ブロモエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(131mg、0.445mmol)を加え、この混合物を50℃で34時間攪拌した。この溶液を、過剰量のアセトニトリルで溶出する珪藻土のパッドで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。生成物を逆相カラムクロマトグラフィー(120g Agela Technologies Claricep(商標)Flash C18 100Å 40~60µmカラム、流速50mL/分、10~100%メタノール/水[CO₂(s)でpH7に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した])によって精製して、標題化合物(45.4mg、0.075mmol、25.3%収率)を得た。MS (APCI⁺) m/z 604 [M+H]⁺.

【0641】

実施例148B: 5-{8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(ピペラジン-1-イル)エチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶,

2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

トリクロロボラン（ジクロロメタン中1.0M、464 μ L、0.464 mmol）を、-78℃まで冷却した実施例148Aの生成物（35mg、0.058 mmol）及び1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン（25.8mg、0.174 mmol）のジクロロメタン懸濁液（580 μ L）を含むバイアルに加えた。この混合物を-78℃で10分間、次いで0℃で10分間攪拌した。この混合物を再度-78℃まで冷却し、ジクロロメタン（2mL）で希釈し、エタノール（3mL）でクエンチした。次いでこの混合物を環境温度で15分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を逆相カラムクロマトグラフィー（60g Biotage（登録商標）Sfar C18 Duo 100 Å 30 μ mカラム、流速50mL/分、10~100%メタノール/水[CO₂(s)でpH7に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した]）によって精製して、標題化合物（14.6mg、0.035 mmol、60.9%収率）を得た。¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆） δ ppm 9.12（s, 1H）, 6.44（s, 1H）, 3.93（s, 2H）, 3.46（s, 2H）, 3.01（t, J = 5.1 Hz, 4H）, 2.70（t, J = 5.8 Hz, 2H）, 2.61（dt, J = 14.5, 8.3 Hz, 9H）, 2.57（s, 1H）; MS（APCI⁺）m/z 414 [M+H]⁺.

【0642】

実施例149：5-（8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-（[rac-（1R, 2R）-2-（ピリジン-4-イル）シクロプロピル]メチル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン（化合物248）

実施例149A：5-〔6-（ベンジルオキシ）-8-フルオロ-2-（[rac-（1R, 2R）-2-（ピリジン-4-イル）シクロプロピル]メチル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル〕-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオンアンモニア塩

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（64mg、0.30 mmol、1.2当量）を、5-〔6-（ベンジルオキシ）-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル〕-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオントリフルオロアセテート（名目上0.25 mmol、1当量、実施例54A）、トリエチルアミン（0.11mL、0.80 mmol、3.2当量）、及びrac-（1R, 2R）-2-（ピリジン-4-イル）シクロプロパン-1-カルバルデヒド（44mg、0.30 mmol、1.2当量）を含む23℃のアセトニトリル懸濁液（1.2mL）に加えた。反応混合物を18時間23℃で攪拌した。rac-（1R, 2R）-2-（ピリジン-4-イル）シクロプロパン-1-カルバルデヒド（150mg、1.02 mmol、4.1当量）のアセトニトリル溶液（0.5mL）を23℃に加えた。反応混合物を5時間23℃で攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（0.5mL）及びジメチルスルホキシド（3.0mL）で順次希釈した。希釈した混合物を、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー（100g Redi Sep Rf Gold（登録商標）C18カラム、10カラム体積にわたって10~100% [v/v] メタノール-0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液[固体二酸化炭素で酸性化した]のグラジエントで溶出、次いで3カラム体積にわたって100%メタノールで定組成溶出、流速=60mL/分）によって精製すると、標題化合物（84mg、0.16 mmol、64%収率）がもたらされた。MS（APCI⁺）m/z 523 [M+H]⁺.

【0643】

実施例149B：5-（8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-（[rac-（1R, 2R）-2-（ピリジン-4-イル）シクロプロピル]メチル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオンアンモニア塩

パラジウム炭素（10重量%、34mg、0.03 mmol、20mol%）、ギ酸ア

10

20

30

40

50

ンモニウム (51 mg、0.80 mmol、5.0 当量)、及び 5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-{[rac-(1S, 2S)-2-(ピリジン-4-イル)シクロプロピル]メチル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオンアンモニア塩 (84 mg、0.16 mmol、1 当量) の混合物を含むエタノール (1.6 mL) を、20 時間 23℃ で攪拌した。次いでこの反応混合物を珪藻土のプラグ (1.0 cm×0.5 cm) で濾過した。濾過ケーキをメタノール (3×1.0 mL) で洗浄した。濾液を合わせ、合わせた濾液を濃縮した。得られた残留物を逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー (50 g RediSep Rf Gold (登録商標) C18 カラム、10 カラム体積にわたって 10~100% [v/v] メタノール-0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液 [固体二酸化炭素で酸性化した] のグラジエントで溶出、次いで 3 カラム体積にわたって 100% メタノールで定組成溶出、流速=40 mL/分) によって精製すると、標題化合物 (35 mg、0.078 mmol、48% 収率) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.60 (bs, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.15 - 7.12 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.25 - 4.02 (m, 2H), ~3.22 - 3.15 (m, 2H)*, 3.90 (s, 2H), 2.93 (bs, 2H), 2.00 (dt, J = 8.9, 4.9 Hz, 1H), 1.63 - 1.56 (m, 1H), 1.20 (dt, J = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 1.15 (dt, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H); * 共鳴は溶媒のため不明瞭であった。MS (APCI⁺) m/z 433 [M+H]⁺. [0644]

実施例 150: 5-[2-(2-シクロペンチル-2-メトキシエチル)-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 249)

実施例 150A: 5-[6-(ベンジルオキシ)-2-(2-シクロペンチル-2-メトキシエチル)-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオンアンモニア塩

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (79 mg、0.38 mmol、1.5 当量) を、5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオントリフルオロアセテート (名目上 0.25 mmol、1 当量、実施例 54A)、トリエチルアミン (0.14 mL、1.00 mmol、4.0 当量)、及び 2-シクロペンチル-2-メトキシアセトアルデヒド (54 mg、0.38 mmol、1.5 当量) を含む 23℃ のアセトニトリル懸濁液 (1.2 mL) に加えた。反応混合物を 3 時間 23℃ で攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (0.5 mL) 及びジメチルスルホキシド (3.0 mL) で順次希釈した。希釈した混合物を、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー (100 g RediSep Rf Gold (登録商標) C18 カラム、10 カラム体積にわたって 10~100% [v/v] メタノール-0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液 [固体二酸化炭素で酸性化した] のグラジエントで溶出、次いで 3 カラム体積にわたって 100% メタノールで定組成溶出、流速=60 mL/分) によって精製すると、標題化合物 (101 mg、0.19 mmol、78% 収率) がもたらされた。MS (APCI⁺) m/z 518 [M+H]⁺. [0645]

実施例 150B: 5-[2-(2-シクロペンチル-2-メトキシエチル)-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオンアンモニア塩

三塩化ホウ素のジクロロメタン溶液 (1.0 M、2.0 mL、2.00 mmol、10.3 当量) を、実施例 150A の生成物 (101 mg、0.195 mmol、1 当量) 及びペンタメチルベンゼン (38 mg、0.256 mmol、1.3 当量) を含む -78℃ のジクロロメタン懸濁液 (1.0 mL) に加えた。反応容器を直ちに 0℃ の冷却浴に移し

た。反応混合物を1時間0℃で攪拌した。次いで反応容器を-78℃の冷却浴に移し、15分間にわたって-78℃まで冷却した。三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液(0.2 mL、0.20 mmol、1.0当量)を-78℃で加えた。反応容器を直ちに0℃の冷却浴に移した。反応混合物を1時間0℃で攪拌した。次いで反応容器を-78℃の冷却浴に移し、15分間にわたって-78℃まで冷却した。この反応混合物を-78℃のエタノール(1.0 mL)でゆっくりと希釈した。希釈した混合物を15分間にわたって23℃まで温めた。温めた混合物を濃縮した。得られた残留物を、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した(50 g RediSep Rf Gold (登録商標) C18カラム、10カラム体積にわたって10~100% [v/v] メタノール-0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液[固体二酸化炭素で酸性化した]のグラジエントで溶出、次いで3カラム体積にわたって100%メタノールで定組成溶出、流速=40 mL/分)。生成物を含む画分を収集し、濃縮した。得られた残留物を逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー(5.5 g RediSep Rf Gold (登録商標) C18カラム、10カラム体積にわたって10~100% [v/v] メタノール-0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液[固体二酸化炭素で酸性化した]のグラジエントで溶出、次いで3カラム体積にわたって100%メタノールで定組成溶出、流速=13 mL/分)によって再精製すると、標題化合物(9 mg、0.020 mmol、10%収率)がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.62 (bs, 1H), 7.26 - 6.93 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.09 - 2.75 (m, 2H), 2.19 - 2.03 (m, 1H), 1.79 - 1.17 (m, 8H); MS (APCI⁺) m/z 428 [M+H]⁺.

【0646】

実施例151: 5-{2-[(2R)-2-アミノ-4-シクロヘキシルブタノイル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物250)

実施例151A: (9H-フルオレン-9-イル)メチル{(2R)-1-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]-4-シクロヘキシル-1-オキソブタン-2-イル}カルバメートアンモニウム塩

N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.30 mL、1.73 mmol、6.9当量)を、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルアミニウムテトラフルオロボレート(TBTU、88 mg、0.28 mmol、1.1当量)、(R)-α-[[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]アミノ]シクロヘキサンプタン酸(153 mg、0.38 mmol、1.5当量)、及び5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオントリフルオロアセテート(名目上0.25 mmol、1当量、実施例54A)を含む23℃のアセトニトリル懸濁液(1.2 mL)に加えた。反応混合物を18時間23℃で攪拌した。この反応混合物を水(0.5 mL)及びジメチルスルホキシド(1.0 mL)で希釈した。希釈した混合物を、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した(100 g RediSep Rf Gold (登録商標) C18カラム、10カラム体積にわたって10~100% [v/v] メタノール-0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液[固体二酸化炭素で酸性化した]のグラジエントで溶出、次いで3カラム体積にわたって100%メタノールで定組成溶出、流速=60 mL/分)。生成物を含む画分を収集し、濃縮した。得られた標題化合物をさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (APCI⁺) m/z 781 [M+H]⁺.

【0647】

実施例151B: 5-{2-[(2R)-2-アミノ-4-シクロヘキシルブタノイル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物250)

イル} - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオンアンモニウム塩

パラジウム炭素 (10重量%, 53mg, 0.05mmol, 10mol%), ギ酸アンモニウム (79mg, 1.25mmol, 5.0当量)、及び実施例151Aの生成物 (名目上0.25mmol, 1当量) の混合物を含むエタノール (1.3mL) を、1.5時間50℃で攪拌した。次いで、反応混合物を23℃まで冷却した。冷却した混合物を珪藻土のプラグ (1.0cm×0.5cm) で濾過した。濾過ケーキをメタノール (3×1.0mL) で濯いだ。濾液を合わせ、合わせた濾液を濃縮した。得られた残留物を逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー (50g RediSep Rf Gold (登録商標) C18カラム、10カラム体積にわたって10~100% [v/v] メタノール-0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液 [固体二酸化炭素で酸性化した] のグラジエントで溶出、次いで3カラム体積にわたって100%メタノールで定組成溶出、流速=40mL/分) によって精製すると、標題化合物 (35mg, 0.072mmol, 3ステップで30%) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.58 (s, 1H), 4.73 - 4.26 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.81 - 3.63 (m, 2H), 1.83 - 1.53 (m, 7H), 1.36 - 1.08 (m, 6H), 0.97 - 0.80 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 469 [M+H]⁺.

【0648】

実施例152: 5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{3-[(プロパン-2-イル)オキシ]プロピル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物251)

20mLのBarnstead STEM RS10反応器において、実施例145Aの生成物 (50.4mg, 0.103mmol) を含むテトラヒドロフラン (4mL) を、5% Pd/C (含水) (50mg, 0.219mmol) を加え、この混合物を25℃、57~65psiの水素雰囲気下で、21.5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。この生成物を逆相カラムクロマトグラフィー (60g Biota ge (登録商標) Sfar C18 Duo 100Å 30µmカラム、10~100%メタノール/水 [CO₂ (s) でpH7に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した]) によって精製して、標題化合物 (32.3mg, 0.080mmol, 78%収率) を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.64 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.55 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.23 (s, 5H), 2.98 (s, 2H), 1.93 (s, 2H), 1.09 (d, J = 6.1 Hz, 6H); MS (APCI⁺) m/z 402 [M+H]⁺.

【0649】

実施例153: 5-{8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物252)

実施例153A: 5-{6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン2, 2, 2-トリフルオロアセテート (実施例93A、理論上0.15mmol) を含むバイアルに、1, 2-ジクロロエタン (0.77mL) 及びトリエチルアミン (0.043mL, 0.31mmol) を加えた。この混合物を5分間攪拌し、次いで2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アセトアルデヒド (0.028g, 0.23mmol) を加えた。30分後、トリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム (0.081g, 0.38mmol) を加えた。14時間後、ジクロロメタンを用いて、反応混合物を飽和炭酸水素ナ

トリウム水溶液 (50 mL) に注ぎ入れた。得られた二相性混合物を20分間攪拌した。次いで層を分離し、水相をジクロロメタン (4×25 mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー [120 g Agela Claricep (商標) 球状C18 100 Å 40~60 µmカラム、10~100%メタノール/水 (ドライアイスでpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.065 g、0.13 mmol、2ステップで85%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆-D₂O) δ ppm 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 3H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.33 (br s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.48 (br s, 2H), 3.45 – 3.31 (m, 2H), 3.13 – 3.00 (m, 2H), 2.90 (t, J = 8.2 Hz, 2H); MS (APCI⁺) m/z 500.3 [M+H]⁺.
[0650]

実施例153B: 5- {8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

5- {6- (ベンジルオキシ) -8-フルオロ-2- [2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.063 g、0.13 mmol) 及び1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン (0.056 g、0.38 mmol) のジクロロメタン懸濁液 (1.3 mL) を含むバイアルを、窒素の雰囲気下で攪拌しながら-78℃まで冷却した。次に、トリクロロボラン (ジクロロメタン中1.0 M) (1.0 mL、1.0 mmol) をゆっくりと加えた。得られた褐色がかった混合物を-78℃で10分間攪拌し、次いでドライアイス-アセトン浴を氷水浴と交換した。60分後、混合物を-78℃まで再冷却し、ジクロロメタン (3 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 mL) 及びエタノール (3 mL) を連続的に加えることによってクエンチした。次いでこの混合物を環境温度まで自然昇温させ、15分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いでエタノール (2×5 mL) と共に同時蒸発させた。残留物を逆相クロマトグラフィー [120 g Agela Claricep (商標) 球状C18 100 Å 40~60 µmカラム、10~100%メタノール/水 (ドライアイスでpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.046 g、0.11 mmol、89%収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆-D₂O) δ ppm 7.54 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.15 (br s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.26 (br s, 4H), 2.95 (s, 2H), 2.85 (t, J = 8.1 Hz, 2H); MS (ESI⁺) m/z 410.1 [M+H]⁺.
[0651]

実施例153C: 2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アセトアルデヒドフラスコに、2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) エタン-1-オール (0.200 g、1.59 mmol) 及びジクロロメタン (7.9 mL) を加えた。この懸濁液を環境温度で攪拌し、デス・マーチンペルヨージナン (1.01 g、2.38 mmol) を少量ずつ加えた。30分後、tert-ブチルメチルエーテル/酢酸エチル (1:1 v/v) を用いた珪藻土での濾過によって固形物を除去した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をtert-ブチルメチルエーテル/酢酸エチル (1:1 v/v) (50 mL) で処理し、0.1 Mチオ硫酸ナトリウム/飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1:1 v/v) (50 mL) と共に15分間攪拌した。次いで層を分離し、水相をtert-ブチルメチルエーテル/酢酸エチル (1:1 v/v) (3×20 mL) で抽出した。有機相を合わ

せ、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム／硫酸ナトリウム（１：１w／w）で乾燥させ、減圧下で濃縮した。この残留物を、ヘプタン／酢酸エチル（１：１v／v）を使用してシリカゲルの薄いパッドで濾過して、標題化合物（０．０７７g、０．６２mmol、３９％収率）を得た。¹H NMR（５００ MHz，CDCl₃）δ ppm ９．７１（t，J = ２．０ Hz，１H），７．３９（s，１H），７．３３（s，１H），３．９０（s，３H），３．５７（dt，J = １．９，０．６ Hz，２H）。

【０６５２】

実施例１５４：５－（２－（２－〔１－（２，２－ジフルオロエチル）－３，５－ジメチル－１H－ピラゾール－４－イル〕エチル）－８－フルオロ－６－ヒドロキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）－１λ⁶，２，５－チアジアゾリジン－１，１，３－トリオン（化合物２５３）

実施例１５４A：５－〔６－（ベンジルオキシ）－２－（２－〔１－（２，２－ジフルオロエチル）－３，５－ジメチル－１H－ピラゾール－４－イル〕エチル）－８－フルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル〕－１λ⁶，２，５－チアジアゾリジン－１，１，３－トリオン

５－〔６－（ベンジルオキシ）－８－フルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル〕－１λ⁶，２，５－チアジアゾリジン－１，１，３－トリオン２，２，２－トリフルオロアセテート（実施例９３A、理論上０．１５mmol）を含むバイアルに、１，２－ジクロロエタン（０．７７mL）及びトリエチルアミン（０．０４３mL、０．３１mmol）を加えた。この混合物を５分間攪拌し、次いで２－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－３，５－ジメチル－１H－ピラゾール－４－イル）アセトアルデヒド（０．０４６g、０．２３mmol）を加えた。３０分後、トリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム（０．０８１g、０．３８mmol）を加えた。１４時間後、ジクロロメタンを用いて、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０mL）に注ぎ入れた。得られた二相性混合物を２０分間攪拌した。次いで層を分離し、水相をジクロロメタン（４×２５mL）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー〔１２０g Agela Clearicep（商標）球状C18 １００Å ４０～６０μmカラム、１０～１００％メタノール／水（ドライアイスでpH 7に調整した０．０２５M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した）のグラジエント〕の使用により精製して、標題化合物（０．０７６g、０．１３mmol、２ステップで８６％収率）を得た。¹H NMR（４００ MHz，DMSO-d₆-D₂O）δ ppm ７．５１－７．４４（m，２H），７．３８－７．３２（m，２H），７．３２－７．２４（m，１H），６．８９（s，１H），６．２２（tt，J = ５５．０，３．８ Hz，１H），５．１４（s，２H），４．４１（td，J = １５．１，３．８ Hz，２H），４．２８（br s，２H），３．９９（s，２H），３．３５（br s，２H），３．２４－３．１４（m，２H），３．１３－３．０１（m，２H），２．８６－２．７１（m，２H），２．１９（s，３H），２．１１（s，３H）；MS（APCI⁺）m/z ５７８．３ [M+H]⁺。

【０６５３】

実施例１５４B：５－（２－（２－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－３，５－ジメチル－１H－ピラゾール－４－イル）エチル）－８－フルオロ－６－ヒドロキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）－１，２，５－チアジアゾリジン－３－オン１，１－ジオキシド

５－〔６－（ベンジルオキシ）－２－（２－〔１－（２，２－ジフルオロエチル）－３，５－ジメチル－１H－ピラゾール－４－イル〕エチル）－８－フルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル〕－１λ⁶，２，５－チアジアゾリジン－１，１，３－トリオン（０．０７４g、０．１３mmol）及び１，２，３，４，５－ペンタメチルベンゼン（０．０５７g、０．３８mmol）のジクロロメタン懸濁液（１．３mL）を含むバイアルを、窒素の雰囲気下で攪拌しながら－７８℃まで冷却した。次に、ト

ジクロロボラン（ジクロロメタン中 1.0 M）（1.0 mL、1.0 mmol）をゆっくりと加えた。得られた褐色がかった混合物を -78℃ で 10 分間攪拌し、次いでドライアイス-アセトン浴を氷水浴と交換した。60 分後、混合物を -78℃ まで再冷却し、ジクロロメタン（3 mL）で希釈し、酢酸エチル（3 mL）及びエタノール（3 mL）を連続的に加えることによってクエンチした。次いでこの混合物を環境温度まで自然昇温させ、15 分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いでエタノール（2 × 5 mL）と共に同時蒸発させた。残留物を逆相クロマトグラフィー [120 g Agela Claricep（商標）球状 C18 100 Å 40~60 µm カラム、10~100% メタノール/水（ドライアイスで pH 7 に調整した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した）のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物（0.053 g、0.11 mmol、86% 収率）を得た。¹H NMR（600 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 9.84（br s, 1H）, 9.72（s, 1H）, 6.60（s, 1H）, 6.27（tt, J = 55.1, 3.9 Hz, 1H）, 4.57（br s, 1H）, 4.44（td, J = 15.0, 3.9 Hz, 2H）, 4.19（br s, 1H）, 3.96（s, 2H）, 3.81（br s, 1H）, 3.27（br s, 1H）, 3.17（br s, 2H）, 3.04（s, 2H）, 2.80（t, J = 8.6 Hz, 2H）, 2.21（s, 3H）, 2.13（s, 3H）; MS（ESI⁺）m/z 487.6 [M+H]⁺.

【0654】

実施例 154C：1-（2,2-ジフルオロエチル）-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

バイアルに、3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド（0.050 g、0.40 mmol）、炭酸カリウム（0.111 g、0.806 mmol）、2,2-ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート（0.129 g、0.604 mmol）、及びアセトニトリル（1.0 mL）を加えた。バイアルに蓋をし、混合物を 60℃ まで加熱した。18 時間後、反応混合物を環境温度まで冷却し、ジクロロメタンを用いて珪藻土の薄いパッドで濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー [4 g カラム、0~100% 酢酸エチル/ヘプタンのグラジエント] の使用により精製して、標題化合物（0.057 g、0.31 mmol、76% 収率）を得た。¹H NMR（600 MHz, CDCl₃）δ ppm 9.93（s, 1H）, 6.11（tt, J = 55.4, 4.4 Hz, 1H）, 4.34（td, J = 13.2, 4.4 Hz, 2H）, 2.54（s, 3H）, 2.44（s, 3H）; MS（APCI⁺）m/z 230.6 [M+CH₃CN+H]⁺.

【0655】

実施例 154D：1-（2,2-ジフルオロエチル）-4-（2-メトキシビニル）-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール

フラスコに、塩化（メトキシメチル）トリフェニルホスホニウム（1.05 g、3.07 mmol）及びテトラヒドロフラン（5.9 mL）を加えた。フラスコを 0℃ まで冷却し、次いでカリウム 2-メチルプロパン-2-オレート（テトラヒドロフラン中 1.0 M）（2.8 mL、2.8 mmol）を加えた。白色の懸濁液は直ちに暗赤色の懸濁液に変わり、これを 15 分間攪拌した。次に、1-（2,2-ジフルオロエチル）-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド（0.445 g、2.37 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（5.9 mL）を加えた。得られた混合物を 0℃ で 2 時間、次いで環境温度で 5 時間攪拌した。次いでこの混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（80 mL）に注ぎ入れ、酢酸エチル（4 × 25 mL）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー [24 g カラム、0~100% 酢酸エチル/ヘプタンのグラジエント] の使用により精製して、1-（2,2-ジフルオロエチル）-4-（2-メトキシビニル）-3,5-ジメチル-1H-ピラゾールをオレフィン異性体の混合物 [69:31（E）対（Z）] として得た（0.205 g、0.948 mmol、40% 収率）。（E）-異性体の

10

20

30

40

50

データ： ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.57 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 6.04 (tt, $J = 55.9, 4.5$ Hz, 1H), 5.48 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.30 (td, $J = 13.3, 4.6$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). (Z)-異性体のデータ： ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.06 (tt, $J = 55.6, 4.6$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.30 (td, $J = 13.3, 4.6$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); MS (APCI $^+$) m/z 217.6 [M+H] $^+$.

10

【0656】

実施例154E：2-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)アセトアルデヒド

バイアルに、1-(2,2-ジフルオロエチル)-4-(2-メトキシビニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール (0.170 g、0.786 mmol) 及びテトラヒドロフラン (2.6 mL) を加えた。このバイアルを0℃まで冷却した。この溶液を6.0 M塩酸 (2.6 mL、16 mmol) で処理し、その後に氷浴を外した。反応混合物を環境温度まで自然昇温させ、次いで50℃まで加熱した。16時間後、バイアルを環境温度まで冷却し、この溶液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (60 mL) を含むビーカーに移した。得られた混合物を15分間攪拌し、次いで酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー [4 gカラム、0~100%酢酸エチル/ヘプタンのグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.135 g、0.668 mmol、85%収率) を得た。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.59 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.06 (tt, $J = 55.7, 4.4$ Hz, 1H), 4.32 (td, $J = 13.4, 4.4$ Hz, 2H), 3.42 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); MS (ESI $^+$) m/z 203.4 [M+H] $^+$.

20

【0657】

実施例155：5-[7-アミノ-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-(4-メチルペンチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1 λ^6 ,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物254)

30

実施例155A：N'-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-[(2E)-4-メチルペンタ-2,4-ジエン-1-イル]-7-(1,1,4-トリオキソ-1 λ^6 ,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]ベンゾヒドラジド

実施例141Bの生成物 (0.5208 g、0.895 mmol) 及び [(ジ(1-アダマンチル)-ブチルホスフィン)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート、(cataCXium (登録商標) APdG3、0.033 g、0.045 mmol) のN,N-ジメチルアセトアミド溶液 (5.2 mL) に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.469 mL、2.69 mmol)、続いて2-ブロモプロペン (0.118 mL、1.343 mmol) を加えた。得られた混合物を5回の真空/窒素バックフィルによって脱気し、次いで100℃まで加熱した。24時間後、反応混合物を環境温度まで冷却し、アセトニトリル (20 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (10 g) を加え、この混合物を濃縮して粉末を得て、これをTeledyne ISCO 275 g逆相C18カラム上にドライローディングし、10~100%メタノール/pH7バッファのグラジエントで溶出して、標題化合物のアンモニウム塩 (0.2766 g、0.445 mmol、49.7%収率) をE異性体とZ異性体の混合物として得た。MS (APCI $^+$) m/z 605 [M+H] $^+$.

40

【0658】

50

実施例 155B: N' - [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(4-メチルペンチル)-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] ベンゾヒドラジド

実施例 155A の生成物 (0.425 g、0.684 mmol) 及び 10% 水酸化パラジウム (II) 炭素 (0.230 g、水中 50 重量%、0.820 mmol) をメタノール (8.54 mL) とテトラヒドロフラン (2.85 mL) に含む混合懸濁液を、16 時間にわたって 60 psi の水素下で攪拌した。濾過及び濾液の濃縮により標題化合物 (0.2794 g、0.539 mmol、79% 収率) を得て、これを精製せずに次の反応に使用した。MS (APCI⁺) m/z 519 [M+H]⁺.

【0659】

実施例 155C: 5-[7-アミノ-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-(4-メチルペンチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

十分に脱気した (5 $\times$ 真空/窒素バックフィル)、実施例 155B の生成物 (0.2990 g、0.577 mmol) のメタノール溶液 (6 mL) に、ヨウ化サマリウム (II) の溶液 (17.3 mL、テトラヒドロフラン中 0.1 M、1.73 mmol) をゆっくりと加えた。5 分後、反応混合物を水 (1.5 mL) でクエンチし、アセトニトリル (15 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (3 g) を加え、得られた混合物を濃縮して粉末を得て、これを Teledyne ISCO 100 g 逆相 C18 カラム上にドライローディングし、10~100% メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることにより pH 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物 (0.097 g、0.243 mmol、42.1% 収率) を得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.29 (s, 1H), 8.17 - 7.57 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 2.81 - 2.72 (m, 3H), 2.68 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.86 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.60 - 1.49 (m, 3H), 1.43 - 1.32 (m, 2H), 1.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 0.88 (dd, J = 6.6, 1.3 Hz, 6H); MS (APCI⁺) m/z 400 [M+H]⁺.

【0660】

実施例 156: 5-(7-アミノ-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-プロピル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 255)

十分に脱気した (5 $\times$ 真空/窒素バックフィル)、実施例 142 の生成物 (0.0456 g、0.096 mmol) のメタノール溶液 (1 mL) に、ヨウ化サマリウム (II) の溶液 (2.87 mL、テトラヒドロフラン中 0.1 M、0.287 mmol) をゆっくりと加えた。10 分後、反応混合物を水 (0.25 mL) でクエンチし、アセトニトリル (3 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (1 g) を加え、得られた混合物を濃縮して粉末を得て、これを Teledyne ISCO 50 g 逆相 C18 カラム上にドライローディングし、10~100% メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることにより pH 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物 (0.0118 g、0.033 mmol、34.5% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.49 (s, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 2.77 - 2.70 (m, 3H), 2.63 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 1.82 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.58 - 1.51 (m, 2H), 1.43 - 1.31 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (APCI⁺) m/z 358 [M+H]⁺.

【0661】

実施例 157: 5-{2-[2-(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

10

20

30

40

50

ー7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物256)

実施例157A: 5- {6- (ベンジルオキシ) -2- [2- (1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチル] -8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

5- [6- (ベンジルオキシ) -8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオントリフルオロ酢酸塩 (理論上0.15mmol、実施例93A) を含むバイアルに、1, 2-ジクロロエタン (0.77mL) 及びトリエチルアミン (0.043mL、0.31mmol) を加えた。この混合物を5分間攪拌し、次いで2- (1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) アセトアルデヒド (0.032g、0.23mmol、実施例157D) を加えた。30分後、トリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム (0.081g、0.38mmol) を加えた。14時間後、ジクロロメタンを用いて、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50mL) に注ぎ入れた。得られた二相性混合物を20分間攪拌した。次いで層を分離し、水相をジクロロメタン (4×25mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー [120g Agela Claricep (商標) 球状C18 100Å 40~60μmカラム、10~100%メタノール/水 (ドライアイスでpH7に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] によって精製して、標題化合物 (0.070g、0.14mmol、2ステップで89%収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆-D₂O) δ ppm 7.49 - 7.46 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.32 (br s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.33 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.83 (dd, J = 9.1, 7.9 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 513.9 [M+H]⁺.

[0662]

実施例157B: 5- {2- [2- (1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

5- {6- (ベンジルオキシ) -2- [2- (1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチル] -8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.066g、0.13mmol) 及び1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン (0.057g、0.39mmol) のジクロロメタン懸濁液 (1.3mL) を含むフラスコを、窒素の雰囲気下で攪拌しながら-78℃まで冷却した。次に、トリクロロボラン (ジクロロメタン中1.0M) (1.0mL、1.0mmol) を加えた。得られた混合物を-78℃で10分間攪拌し、次いでドライアイス-アセトン浴を氷水浴と交換した。60分後、混合物を-78℃まで再冷却し、ジクロロメタン (3mL) で希釈し、酢酸エチル (3mL) 及びエタノール (3mL) を連続的に加えることによってクエンチした。次いでこの混合物を環境温度まで自然昇温させ、15分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いでエタノール (2×5mL) と共に同時蒸発させた。残留物を逆相クロマトグラフィー [120g Agela Claricep (商標) 球状C18 100Å 40~60μmカラム、10~100%メタノール/水 (ドライアイスでpH7に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] によって精製して、標題化合物 (0.043g、0.10mmol、79%収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆-D₂O) δ ppm 7.45 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.30 (br s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.53 (br s, 2H), 3.30 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.07 - 2.9

6 (m, 2H), 2.82 (dd, J = 9.6, 7.1 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 423.8 [M+H]⁺.

【0663】

実施例157C: 4-(2-メトキシビニル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール
 フラスコに、塩化(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウム(1.62g、4.71mmol)及びテトラヒドロフラン(6.0mL)を加えた。フラスコを0℃まで冷却し、次いでカリウム2-メチルプロパン-2-オレート(テトラヒドロフラン中1.0M、4.4mL、4.4mmol)を加えた。15分後、1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(0.450g、3.62mmol)のテトラヒドロフラン溶液(6.0mL)を加えた。得られた混合物を0℃で2時間、次いで環境温度で46時間
 10 攪拌した。次いでこの混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液(80mL)に注ぎ入れ、酢酸エチル(4×25mL)で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー[24gカラム、0~100%酢酸エチル/ヘプタンのグラジエント]の使用により精製して、標題化合物をオレフィン異性体の混合物[60:40(E)対(Z)]として得た(0.387g、2.54mmol、70%収率)。(E)-異性体のデータ: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.16 (s, 1H), 6.69 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). (Z)-異性体のデータ: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.65 (s, 1H), 6.01 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 153.3 [M+H]⁺.

【0664】

実施例157D: 2-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)アセトアルデヒド

バイアルに、4-(2-メトキシビニル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール(0.200g、1.31mmol)及びテトラヒドロフラン(6.6mL)を加えた。このバイアルを0℃まで冷却した。この溶液を6.0M塩酸(6.6mL、39mmol)で処理し、その後に氷浴を外した。バイアルを環境温度まで自然昇温させ、次いで50℃まで加熱した。16時間後、バイアルを環境温度まで冷却し、この溶液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(60mL)を含むビーカーに移した。得られた混合物を15分間攪拌し、次いで酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー[24gカラム、0~100%酢酸エチル/ヘプタンのグラジエント]の使用により精製して、2-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)アセトアルデヒド(0.037g、0.27mmol、20%収率)を得た。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.67 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.49 (dd, J = 2.1, 0.6 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H).

【0665】

実施例158: 5-{2-[2-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物257)

実施例158A: 5-{6-(ベンジルオキシ)-2-[2-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル]-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

10

20

30

40

50

ルオロ酢酸塩（理論上 0.15 mmol、実施例 93A）を含むバイアルに、1,2-ジクロロエタン（0.77 mL）及びトリエチルアミン（0.043 mL、0.31 mmol）を加えた。この混合物を 5 分間攪拌し、次いで 2-（1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル）アセトアルデヒド（0.032 g、0.23 mmol、実施例 158D）を加えた。30 分後、トリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム（0.081 g、0.38 mmol）を加えた。14 時間後、ジクロロメタンを用いて、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50 mL）に注ぎ入れた。得られた二相性混合物を 20 分間攪拌した。次いで層を分離し、水相をジクロロメタン（4×25 mL）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー [120 g Agela Claricep（商標）球状 C18 100 Å 40~60 µm カラム、10~100% メタノール/水（ドライアイスで pH 7 に調整した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した）のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物（0.068 g、0.13 mmol、2 ステップで 86% 収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆-D₂O）δ ppm 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.35 (br s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.49 (br s, 2H), 3.32 (dd, J = 10.4, 6.4 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.83 (dd, J = 9.7, 7.0 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 513.9 [M+H]⁺.

【0666】

実施例 158B: 5- {2- [2- (1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

5- {6- (ベンジルオキシ) -2- [2- (1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチル] -8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン（0.064 g、0.12 mmol）及び 1,2,3,4,5-ペンタメチルベンゼン（0.055 g、0.37 mmol）のジクロロメタン懸濁液（1.2 mL）を含むフラスコを、窒素の雰囲気下で攪拌しながら -78℃ まで冷却した。次に、トリクロロボラン（ジクロロメタン中 1.0 M）（0.99 mL、0.99 mmol）を加えた。得られた混合物を -78℃ で 10 分間攪拌し、次いでドライアイス-アセトン浴を氷水浴と交換した。60 分後、混合物を -78℃ まで再冷却し、ジクロロメタン（3 mL）で希釈し、酢酸エチル（3 mL）及びエタノール（3 mL）を連続的に加えることによってクエンチした。次いでこの混合物を環境温度まで自然昇温させ、15 分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いでエタノール（2×5 mL）と共に同時蒸発させた。残留物を逆相クロマトグラフィー [120 g Agela Claricep（商標）球状 C18 100 Å 40~60 µm カラム、10~100% メタノール/水（ドライアイスで pH 7 に調整した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した）のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物（0.041 g、0.097 mmol、78% 収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆-D₂O）δ ppm 7.27 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.29 (br s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.47 (br s, 2H), 3.29 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.81 (dd, J = 9.6, 7.7 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 423.8 [M+H]⁺.

【0667】

実施例 158C: 4- (2-メトキシビニル) -1,5-ジメチル-1H-ピラゾール
フラスコに、塩化（メトキシメチル）トリフェニルホスホニウム（1.62 g、4.7

1 mmol) 及びテトラヒドロフラン (6.0 mL) を加えた。フラスコを 0℃まで冷却し、次いでカリウム 2-メチルプロパン-2-オレート (テトラヒドロフラン中 1.0 M) (4.4 mL、4.4 mmol) を加えた。15 分後、1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.450 g、3.62 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (6.0 mL) を加えた。得られた混合物を 0℃で 2 時間、次いで環境温度で 46 時間攪拌した。次いでこの混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (80 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (4×25 mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー [12 g カラム、0~100% 酢酸エチル/ヘプタンのグラジエント] の使用により精製して、標題化合物をオレフィン異性体の混合物 [50:50 (E) 対 (Z)] として得た (0.408 g、2.68 mmol、74% 収率)。異性体の混合物のデータ: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.78 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.73 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 6.5, 0.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 153.3 [M+H]⁺.

【0668】

実施例 158D: 2-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) アセトアルデヒド

バイアルに、4-(2-メトキシビニル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール (0.200 g、1.31 mmol) 及びテトラヒドロフラン (6.6 mL) を加えた。このバイアルを 0℃まで冷却した。この溶液を 6.0 M 塩酸 (6.6 mL、39 mmol) で処理し、その後に氷浴を外した。バイアルを環境温度まで自然昇温させ、次いで 50℃まで加熱した。16 時間後、バイアルを環境温度まで冷却し、この溶液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (60 mL) を含むビーカーに移した。得られた混合物を 15 分間攪拌し、次いで酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー [12 g カラム、0~100% 酢酸エチル/ヘプタンのグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.035 g、0.25 mmol、19% 収率) を得た。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.63 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.46 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H).

【0669】

実施例 159: N-(シクロプロピルメチル)-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド (化合物 258)

実施例 159A: 6-(ベンジルオキシ)-N-(シクロプロピルメチル)-8-フルオロ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

実施例 54A の生成物 (39.1 mg、0.1 mmol) をアセトニトリル (1 mL) に溶解させた。N,N-ジイソプロピルエチルアミン (87 μL、0.5 mmol) 及びトリホスゲン (10.4 mg、0.035 mmol) を含むアセトニトリル (1 mL) を連続的に加え、この混合物を室温で 20 分間攪拌した。次いで、シクロプロピルメタンアミン (5:2 の N,N-ジメチルホルムアミド/アセトニトリル中 0.29 M、700 μL) を加え、この混合物を 1 時間室温で攪拌した。反応混合物を Phenomenex (登録商標) Luna (登録商標) C8 (2) 5 μm 100 Å AXIA (商標) カラム (50 mm×30 mm) での逆相分取 HPLC によって直接精製した。アセトニトリル (A) 及び 0.1% トリフルオロ酢酸水溶液 (B) のグラジエントを、40 mL/分の流速 (0~0.5 分間 5% A、0.5~8.0 分間線形グラジエント 5~100% A、8.0~

10

20

30

40

50

9.0分間100%A、9.0～9.1分間線形グラジエント100～5%A、9.1～10.0分間5%A)で使用して、標題化合物を得た。MS (APCI⁺) m/z 489.1 [M+H]⁺.

【0670】

実施例159B: N-(シクロプロピルメチル)-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

実施例159Aの上記生成物と5%Pd/C(5mg)の混合物を含むメタノール(5mL)を、水素(45psi)下、室温で一晩攪拌した。粗反応混合物を珪藻土のパッドで濾過し、濃縮した。残留物をメタノール(2mL)中で再構成し、Waters XBridge(商標)C8 5μmカラム(75mm×30mm)での逆相分取HPLCによって精製した。メタノール(A)及び25mM炭酸水素アンモニウムバッファー(pH10)水溶液(B)のグラジエントを、40mL/分の流速(0～0.5分間5%A、0.5～8.0分間線形グラジエント5～100%A、8.0～9.0分間100%A、9.0～9.1分間線形グラジエント100～5%A、9.1～10.0分間5%A)で使用して、標題化合物(13.5mg、0.034mmol、2ステップで34%収率)を得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.38-6.86(m, 2H), 6.74(t, J=5.5Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 4.38(s, 2H), 3.95(s, 2H), 3.52(t, J=5.8Hz, 2H), 2.93(dd, J=6.7, 5.5Hz, 2H), 2.67(t, J=5.5Hz, 2H), 1.04-0.88(m, 1H), 0.44-0.32(m, 2H), 0.19-0.12(m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 399.2 [M+H]⁺.

【0671】

実施例160: 5-{(7S)-7-[(3,3-ジフルオロプロピル)アミノ]-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物259)

実施例124Bの生成物(150mg、0.381mmol)を分取キラルSFCによって分離した。分取SFCは、SuperChrom(商標)ソフトウェアの制御下で動作するTHAR/Waters SFC 80システムにおいて行った。分取SFCシステムは、8ウェイ分取カラムスイッチャー、CO₂ポンプ、モディファイアポンプ、自動背圧制御器(ABPR)、UV検出器、及び6ポジションフラクションコレクターを備えていた。移動相は、流速70g/分でメタノール(0.1%トリエチルアミン)のモディファイアを含む、350psiに加圧された絶乾状態非保証CO₂のデュワーによって供給される超臨界CO₂から構成されていた。カラムは環境温度におき、背圧制御器は100barを維持するように設定した。試料は5mg/mLの濃度でメタノール:ジメチルスルホキシド(70:30)に溶解させた。試料は2mL(10mg)の注入でモディファイア流へとロードした。移動相は40%共溶媒:CO₂で定組成に保った。画分の収集は、時間に基づいて始動した。この機器は、内径21mm×長さ250mmの寸法で、5μm粒子のCHIRALPAK(登録商標)ICカラムを装着したものであった。溶出の早いエナンチオマーピークから標題化合物を得た(61.5mg、0.156mmol、82%回収)。¹H NMR及びMSデータは、実施例124Bのものと同じであった。絶対立体配置は、実施例18の生成物のクロマトグラフィー溶出順と同様に、暫定的に割り当てた。

【0672】

実施例161: 5-{(7R)-7-[(3,3-ジフルオロプロピル)アミノ]-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物260)

実施例124Bの生成物(150mg、0.381mmol)を分取キラルSFCによって分離した。分取SFCは、SuperChrom(商標)ソフトウェアの制御下で動

作するTHAR/Waters SFC 80システムにおいて行った。分取SFCシステムは、8ウェイ分取カラムスイッチャー、CO₂ポンプ、モディファイアポンプ、自動背圧制御器（ABPR）、UV検出器、及び6ポジションフラクションコレクターを備えていた。移動相は、流速70 g/分でメタノール（0.1%トリエチルアミン）のモディファイアを含む、350 psiに加圧された絶乾状態非保証CO₂のデュワーによって供給される超臨界CO₂から構成されていた。カラムは環境温度におき、背圧制御器は100 barを維持するように設定した。試料は5 mg/mLの濃度でメタノール：ジメチルスルホキシド（70：30）に溶解させた。試料は2 mL（10 mg）の注入でモディファイア流へとロードした。移動相は40%共溶媒：CO₂で定組成に保った。画分の収集は、時間に基づいて始動した。この機器は、内径2.1 mm×長さ250 mmの寸法で、5 µm粒子のCHIRALPAK（登録商標）ICカラムを装着したものであった。溶出の遅いエナンチオマーピークから標題化合物を得た（55.0 mg、0.140 mmol、73.3%回収）。¹H NMR及びMSデータは、実施例124Bのものと同一であった。絶対立体配置は、実施例19の生成物のクロマトグラフィー溶出順と同様に、暫定的に割り当てた。

【0673】

実施例162：8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-[(オキサン-4-イル)メチル]-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド（化合物261）

実施例162A：6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-N-[(オキサン-4-イル)メチル]-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

この標題化合物は、実施例159Aについて記載した手順を使用して、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタンアミンから調製した。MS (APCI⁺) m/z 533.2 [M+H]⁺.

【0674】

実施例162B：8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-[(オキサン-4-イル)メチル]-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

この標題化合物は、実施例159Bについて記載した手順を使用して、上記実施例162Aから37%の収率（2ステップ）で調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.68 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.82 (ddd, J = 11.1, 4.1, 1.8 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 2.93 (dd, J = 6.9, 5.6 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.72 - 1.61 (m, 1H), 1.57 - 1.50 (m, 2H), 1.16 - 1.04 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 433.3 [M+H]⁺.

【0675】

実施例163：N-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド（化合物262）

実施例163A：6-(ベンジルオキシ)-N-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル]-8-フルオロ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

この標題化合物は、実施例159Aについて記載した手順を使用して、(3,3-ジフルオロシクロブチル)メタンアミンから調製した。MS (APCI⁺) m/z 539.1 [M+H]⁺.

【0676】

実施例 163B: N-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

この標題化合物は、実施例 159B について記載した手順を使用して、上記実施例 163A から 46% の収率 (2 ステップ) で調製した。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.82 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.50 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.56 (ddd, J = 14.3, 8.8, 5.5 Hz, 2H), 2.31 - 2.24 (m, 3H); MS (APCI⁺) m/z 449.2 [M+H]⁺.

10

【0677】

実施例 164: 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-[(オキソラン-2-イル)メチル]-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド (化合物 263)

実施例 164A: 6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-N-[(オキソラン-2-イル)メチル]-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

この標題化合物は、実施例 159A について記載した手順を使用して、(テトラヒドロフラン-2-イル)メタンアミンから調製した。MS (APCI⁺) m/z 519.2 [M+H]⁺.

20

【0678】

実施例 164B: 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-[(オキソラン-2-イル)メチル]-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

この標題化合物は、実施例 159B について記載した手順を使用して、上記実施例 164A から 31% の収率 (2 ステップ) で調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.71 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.51 - 6.47 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.85 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 3.50 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.15 - 3.01 (m, 2H), 2.68 - 2.62 (m, 2H), 1.88 - 1.71 (m, 3H), 1.58 - 1.47 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 429.2 [M+H]⁺.

30

【0679】

実施例 165: N-(2-シクロプロピルエチル)-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド (化合物 264)

実施例 165A: 6-(ベンジルオキシ)-N-(2-シクロプロピルエチル)-8-フルオロ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

40

この標題化合物は、実施例 159A について記載した手順を使用して、2-シクロプロピルエタン-1-アミンから調製した。MS (APCI⁺) m/z 503.1 [M+H]⁺.

【0680】

実施例 165B: N-(2-シクロプロピルエチル)-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

この標題化合物は、実施例 159B について記載した手順を使用して、上記実施例 165A から 28% の収率 (2 ステップ) で調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.71 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.51 - 6.47 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.85 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 3.50 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.15 - 3.01 (m, 2H), 2.68 - 2.62 (m, 2H), 1.88 - 1.71 (m, 3H), 1.58 - 1.47 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 503.1 [M+H]⁺.

50

O-d₆) δ ppm 6.63 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.49 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.15 – 3.06 (m, 2H), 2.68 – 2.60 (m, 2H), 1.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.76 – 0.55 (m, 1H), 0.37 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 2H), 0.12 – -0.07 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 413.2 [M+H]⁺.

【0681】

実施例166: N-[(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド (化合物265)

10

実施例166A: 6-(ベンジルオキシ)-N-[(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル]-8-フルオロ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

この標題化合物は、実施例159Aについて記載した手順を使用して、(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタンアミンから調製した。MS (APCI⁺) m/z 543.1 [M+H]⁺.

【0682】

実施例166B: N-[(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

20

この標題化合物は、実施例159Bについて記載した手順を使用して、上記実施例166Aから5%の収率(2ステップ)で調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.12 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.21 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.52 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.69 – 2.63 (m, 2H), 2.06 (s, 3H); MS (APCI⁺) m/z 453.3 [M+H]⁺.

30

【0683】

実施例167: 5-{2-[2-(1-tert-ブチル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物266)

実施例167A: 5-(6-(ベンジルオキシ)-2-(2-(1-(tert-ブチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン1,1-ジオキシド

5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオントリフルオロ酢酸塩(理論上0.15 mmol、実施例93A)を含むバイアルに、1,2-ジクロロエタン(0.77 mL)及びトリエチルアミン(0.043 mL、0.31 mmol)を加えた。この混合物を5分間攪拌し、次いで2-(1-(tert-ブチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)アセトアルデヒド(0.045 g、0.23 mmol、実施例167D)を加えた。30分後、トリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム(0.081 g、0.38 mmol)を加えた。36時間後、ジクロロメタンを用いて、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 mL)に注ぎ入れた。得られた二相性混合物を20分間攪拌した。次いで層を分離し、水相をジクロロメタン(4×25 mL)で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減

40

50

圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー [120 g Agela Claricep (商標) 球状C18 100 Å 40~60 µmカラム、10~100%メタノール/水 (ドライアイスでpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.074 g、0.13 mmol、2ステップで85%収率) を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.83 (br s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.62 (br s, 1H), 4.23 (br s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.81 (br s, 1H), 3.16 (br s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.52 (s, 9H); MS (APCI⁺) m/z 570.4 [M+H]⁺.

【0684】

実施例167B: 5-{2-[2-(1-tert-ブチル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

5-(6-(ベンジルオキシ)-2-(2-(1-(tert-ブチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン1,1-ジオキシド (0.071 g、0.13 mmol) 及び1,2,3,4,5-ペンタメチルベンゼン (0.056 g、0.38 mmol) のジクロロメタン懸濁液 (1.3 mL) を含むフラスコを、窒素の雰囲気下で攪拌しながら-78℃まで冷却した。次に、トリクロロボラン (ジクロロメタン中1.0 M) (1.0 mL、1.0 mmol) を加えた。得られた混合物を-78℃で10分間攪拌し、次いでドライアイス-アセトン浴を氷水浴と交換した。60分後、混合物を-78℃まで再冷却し、ジクロロメタン (3 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 mL) 及びエタノール (3 mL) を連続的に加えることによってクエンチした。次いでこの混合物を環境温度まで自然昇温させ、15分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いでエタノール (2×5 mL) と共に同時蒸発させた。残留物を逆相クロマトグラフィー [120 g Agela Claricep (商標) 球状C18 100 Å 40~60 µmカラム、10~100%メタノール/水 (ドライアイスでpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.057 g、0.12 mmol、94%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆-D₂O) δ ppm 6.60 (s, 1H), 4.30 (br s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.47 (br s, 2H), 3.12 (dd, J = 11.4, 6.2 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.73 (dd, J = 9.3, 6.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.47 (s, 9H); MS (APCI⁺) m/z 480.3 [M+H]⁺.

【0685】

実施例167C: 1-(tert-ブチル)-4-(2-メトキシビニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール

フラスコに、塩化(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウム (1.11 g、3.25 mmol) 及びテトラヒドロフラン (4.2 mL) を加えた。フラスコを0℃まで冷却し、次いでカリウム2-メチルプロパン-2-オレート (テトラヒドロフラン中1.0 M) (3.0 mL、3.0 mmol) を加えた。15分後、1-(tert-ブチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.450 g、2.50 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (4.2 mL) を加えた。得られた混合物を0℃で1時間、次いで環境温度で17時間攪拌した。次いでこの混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (80 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (4×25 mL) で抽出した。有機相を合わせ、

ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー〔40 g カラム、0～100% 酢酸エチル／ヘプタンのグラジエント〕の使用により精製して、標題化合物をオレフィン異性体の混合物〔73：27（E）対（Z）〕として得た（0.444 g、2.13 mmol、85% 収率）。（E）-異性体のデータ：¹H NMR（500 MHz, CDCl₃）δ ppm 6.52（d, J = 13.0 Hz, 1H）, 5.50（d, J = 13.0 Hz, 1H）, 3.65（s, 3H）, 2.36（s, 3H）, 2.22（s, 3H）, 1.61（s, 9H）。（Z）-異性体のデータ：¹H NMR（500 MHz, CDCl₃）δ ppm 6.01（d, J = 6.7 Hz, 1H）, 4.99（d, J = 6.7 Hz, 1H）, 3.65（s, 3H）, 2.31（s, 3H）, 2.17（s, 3H）, 1.61（s, 9H）; MS（APCI⁺）m/z 209.7 [M+H]⁺.

10

【0686】

実施例 167D：2-（1-（tert-ブチル）-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル）アセトアルデヒド

バイアルに、1-（tert-ブチル）-4-（2-メトキシビニル）-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール（0.200 g、0.960 mmol）及びテトラヒドロフラン（4.8 mL）を加えた。このバイアルを0℃まで冷却した。この溶液を6.0 M 塩酸（4.8 mL、29 mmol）で処理し、その後に氷浴を外した。バイアルを環境温度まで自然昇温させ、次いで50℃まで加熱した。3時間後、バイアルを環境温度まで冷却し、この溶液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（60 mL）を含むビーカーに移した。得られた混合物を15分間攪拌し、次いで酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー〔4 g カラム、0～100% 酢酸エチル／ヘプタンのグラジエント〕の使用により精製して、標題化合物（0.169 g、0.870 mmol、91% 収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ ppm 9.53（t, J = 2.6 Hz, 1H）, 3.37（d, J = 2.6 Hz, 2H）, 2.31（s, 3H）, 2.17（s, 3H）, 1.62（s, 9H）; MS（ESI⁺）m/z 195.5 [M+H]⁺.

20

【0687】

実施例 168：5-〔2-（アミノメチル）-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル〕-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン（化合物 267）

30

実施例 168A：5-（ベンジルオキシ）-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン

5-ブロモ-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン1-オン（59 g、232 mmol）、水（20.88 mL、1159 mmol）及び炭酸セシウム（177 g、543 mmol）の混合物を含むN,N-ジメチルホルムアミド（600 mL）に、Rock Phos Pd G3プレ触媒（1.944 g、2.318 mmol）をN₂下、25℃で加えた。混合物を60℃まで加熱し、12時間60℃で、N₂下にて攪拌した。次いでこの混合物を25℃まで冷却した。臭化ベンジル（33.0 mL、278 mmol）を混合物に加え、混合物を2時間25℃で攪拌した。59 gスケールの（5-ブロモ-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン1-オンに関して）追加のバイアル1つを、上述のように並行して準備した。これら2つの反応混合物を合わせ、水（2 L）及び酢酸エチル（800 mL）で希釈した。次いで、得られた混合物を珪藻土で濾過した。濾液の二相をカットし、水相を酢酸エチル（2×800 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（3×500 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。この残留物を、酢酸エチル／石油エーテル（0～10%）で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物（76 g、267 mmol、57.6% 収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ ppm 7.46 – 7.35（m, 5H）, 6.81 – 6.76（m, 1H）, 6.61（dd, J

40

50

= 10.88, 1.88 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.12 – 3.06 (m, 2H), 2.73 – 2.67 (m, 2H).

【0688】

実施例168B: 5-(ベンジルオキシ)-2-ブロモ-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン

実施例168Aの生成物(25g、88mmol)をクロロホルム(125mL)及び酢酸エチル(125mL)に含む溶液に、25℃の臭化銅(II)(23.53g、105mmol)を加えた。次いでこの混合物を2時間80℃で攪拌した。次いで、臭化銅(II)(23.53g、105mmol)を反応混合物に25℃に加え、混合物を2時間80℃で攪拌した。20gスケールの追加のバイアル1つ及び25gスケールの追加のバイアル1つを、上述のように並行して準備した。これら3つの反応混合物を合わせ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を5:1の石油エーテル/酢酸エチルで粉碎し、濾過した。濾過ケーキが標題化合物であった。濾液をフラッシュカラムクロマトグラフィー(10:1石油エーテル/酢酸エチル)により精製し、濾過ケーキと合わせて標題化合物(67.5g、181mmol、73.7%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.47 – 7.35 (m, 5H), 6.78 – 6.74 (m, 1H), 6.67 (dd, J = 10.63, 1.88 Hz, 1H), 5.19 – 5.12 (m, 2H), 4.62 (dd, J = 7.50, 3.13 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 18.39, 7.50 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 18.39, 3.13 Hz, 1H).

【0689】

実施例168C: 5-(ベンジルオキシ)-7-フルオロ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボニトリル

シアン化ナトリウム(18.6g、380mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(280mL)及び水(40mL)に含む溶液に、実施例168Bの生成物(42.5g、114mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(120mL)を0℃で滴加した。次いでこの混合物を30分間25℃で攪拌した。1gスケールの追加のバイアル1つ、2.8gスケールの追加のバイアル1つ、7.6gスケールの追加のバイアル1つ、及び25gスケールの追加のバイアル1つを、上述のように並行して準備した。次いでこの混合物を水(4L)で希釈し、逆相カラムクロマトグラフィーによって精製した(Agela Claricep(商標)Flash AQ C18カラム、20~35µm、100Å、800g、流速100mL/分、0~100%アセトニトリル/水のグラジエント、波長:220&254nm)。溶出液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物を、テトラヒドロフラン/石油エーテル(0~30%)で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物(45.2g、145mmol、69.3%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.52 – 7.31 (m, 6H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (br d, J = 11.51 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H).

【0690】

実施例168D: 5-(ベンジルオキシ)-7-フルオロ-1-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボニトリル

実施例168Cの生成物(30g、96mmol)をメタノール(300mL)及びテトラヒドロフラン(300mL)に含む溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(5.45g、144mmol)を少量ずつ0℃で加えた。次いでこの混合物を2時間25℃で攪拌した。500mgスケールの追加のバイアル3つ、5.7gスケールの追加のバイアル1つ、及び8gスケールの追加のバイアル1つを、上述のように並行して準備した。これら6つの反応物を合わせ、水(1500mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×500mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(300mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物を、石油エーテル/テトラヒドロフラン(10:1~5:1、10:1副生成物、5:1生成物)で溶出するシリカゲルでのカ

ラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (35 g、111 mmol、77%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.41 (d, J = 4.38 Hz, 5H), 6.67 (br d, J = 5.38 Hz, 1H), 6.62 (dt, J = 10.76, 2.44 Hz, 1H), 5.67 (t, J = 4.63 Hz, 1H), 5.48 (t, J = 5.38 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.54 – 3.33 (m, 2H), 3.30 – 3.08 (m, 1H), 2.52 (d, J = 4.88 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 5.38 Hz, 1H)。

【0691】

実施例 168E: 2-(アミノメチル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-オール塩酸塩

Pd-C (5 g、4.70 mmol) を含むメタノール (500 mL) と HCl (50 mL、600 mmol) の混合物に、実施例 168D の生成物 (10 g、31.8 mmol) を 25℃ で加えた。次いでこの混合物を 48 時間 25℃ で、H₂ (15 psi) 下に攪拌した。10 g スケールの追加のバイアル 1 つを、上述のように並行して準備した。これら 2 つの反応混合物を合わせ、メタノール (1000 mL) で洗浄した珪藻土で濾過した。濾液を減圧下で蒸発させて標題化合物 (13.7 g、56.6 mmol、89%収率) を得て、これを次のステップに直接使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.11 – 9.26 (m, 1H), 8.14 (br s, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.36 (dd, J = 10.88, 1.50 Hz, 1H), 2.83 – 3.02 (m, 4H), 2.77 – 2.55 (m, 3H)。

【0692】

実施例 168F: tert-ブチル [(4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチル]カルバメート

実施例 168E の生成物 (15.2 g、62.8 mmol) をテトラヒドロフラン (150 mL) 及び水 (150 mL) に含む溶液に、炭酸水素ナトリウム (26.4 g、314 mmol) 及び tert-ブチルジカルボネート (21.89 mL、94 mmol) を 0℃ で滴加した。次いでこの混合物を 12 時間 25℃ で攪拌した。500 mg スケールの追加のバイアル 1 つ及び 6 g スケールの追加のバイアル 1 つを、上述のように並行して準備した。これら 3 つの反応物を合わせた。得られた混合物を水 (500 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。この粗生成物を、石油エーテル/酢酸エチル (20:1~5:1) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (21.4 g、72.3 mmol、80%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.48 (s, 1H), 6.38 (br d, J = 10.13 Hz, 1H), 4.71 (br s, 1H), 3.29 – 3.14 (m, 1H), 3.29 – 3.14 (m, 1H), 3.05 – 2.91 (m, 2H), 2.75 – 2.50 (m, 3H), 1.46 (d, J = 1.50 Hz, 10H)。

【0693】

実施例 168G: tert-ブチル ({4-フルオロ-6-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル}メチル)カルバメート

実施例 168F の生成物 (5.6 g、17.92 mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (150 mL) に、炭酸セシウム (8.76 g、26.9 mmol) を 25℃ で加え、次いで塩化 2-メトキシエトキシメチル (2.435 mL、21.50 mmol) を 0℃ で滴加した。次いでこの混合物を 1 時間 0℃ で攪拌した。薄層クロマトグラフィー (リンモリブデン酸、石油エーテル:酢酸エチル=3:1) は、50% の出発物質が残っていたことを示した。次いで、炭酸セシウム (5.84 g、17.92 mmol) 及び塩化 2-メトキシエトキシメチル (2.029 mL、17.92 mmol) を混合物に加え、1 時間 0℃ で攪拌した。薄層クロマトグラフィー (リンモリブデン酸、石油エーテル:酢酸

10

20

30

40

50

エチル＝３：１）は、５０％の出発物質が依然として残っていたことを示した。１．３ｇスケールの追加のバイアル１つ及び５．６ｇスケールの追加のバイアル１つを、上述のように並行して準備した。これら３つの反応物を合わせた。合わせた反応混合物を水（６００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。２ｇスケールの追加のバイアル２つを上述のように準備した。粗生成物を合わせ、酢酸エチル／石油エーテル（１０～１２％）で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、実施例１６８Ｆ及び１６８Ｇの生成物の混合物（１８ｇ）を得て、これを直接使用した。実施例１６８Ｆ及び１６８Ｇの生成物（１ｇ、３．５５ｍｍｏｌ）のアセトン溶液（１０ｍＬ）に、炭酸セシウム（１．７３７ｇ、５．３３ｍｍｏｌ）を２５℃で加え、次いで塩化２－メトキシエトキシメチル（０．４８３ｍＬ、４．２７ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。次いでこの混合物を１時間０℃で攪拌した。１ｇスケールの追加のバイアル１７個を、上述のように並行して準備した。これらの反応物を合わせた。得られた混合物を水（６００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物を、酢酸エチル／石油エーテル（１０～１２％）で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物（１．７ｇ、４１．４ｍｍｏｌ、６４．７％収率）を得た。 ^1H NMR（４００ MHz, CDCl_3 ） δ ppm ６．７１（s, １H），６．６１－６．５４（m, １H），５．２２（s, ２H），４．６６（br s, １H），３．８１（dd, J ＝５．５０，３．８８ Hz, ２H），３．５７（dd, J ＝５．４４，３．８１ Hz, ３H），３．３９（s, ３H），３．２０（br d, J ＝５．５０ Hz, ２H），３．０３（br dd, J ＝１５．５１，７．５０ Hz, ２H），１．４６（s, ９H），２．５５－２．７５（m, ３H）。

【０６９４】

実施例１６８Ｈ：tert-ブチル（{４-フルオロ-５-ヨード-６-[(２-メトキシエトキシ)メトキシ]-２,３-ジヒドロ-１H-インデン-２-イル}メチル）カルバメート

実施例１６８Ｇの生成物（５．９ｇ、１４．３７ｍｍｏｌ）の無水テトラヒドロフラン溶液（１５０ｍＬ）に、n-ブチルリチウム（３４．５ｍＬ、８６ｍｍｏｌ）を－７０℃、 N_2 下で滴加した。この混合物を６０分間－７０℃で、 N_2 下にて攪拌した。次いで、 I_2 （２３．７１ｇ、９３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン溶液（３０ｍＬ）を、－７０℃、 N_2 下で加えた。この混合物を６０分間－７０℃で、 N_2 下にて攪拌した。次いでこの混合物を、飽和 NH_4Cl 水溶液及び飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液（１：１、５００ｍＬ）の滴加によりクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。５ｇスケールの追加のバイアル１つ及び５．９ｇスケールの追加のバイアル１つを、上述のように並行して準備した。これらの粗生成物を合わせ、酢酸エチル：石油エーテル＝１５～２０％で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物（１４．５ｇ、２６．３ｍｍｏｌ、６４．３％収率）を得た。 ^1H NMR（４００ MHz, CDCl_3 ） δ ppm ６．８０（s, １H），５．３１（s, ２H），４．６６（br s, １H），３．９３－３．８２（m, ２H），３．６３－３．５４（m, ２H），３．３９（s, ３H），３．２６－３．１３（m, ２H），３．１２－２．９９（m, ２H），２．７５－２．６１（m, ３H），１．４６（s, ９H）。

【０６９５】

実施例１６８Ｉ：tert-ブチル[(２-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-４-フルオロ-６-[(２-メトキシエトキシ)メトキシ]-２,３-ジヒドロ-１H-インデン-５-イル)アミノ]アセテート

実施例１６８Ｈの生成物（２ｇ、３．６３ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液（２０ｍＬ）に

、炭酸セシウム (3.55 g、10.90 mmol)、続いてtert-ブチル2-アミノアセテート (1.430 g、10.90 mmol) を25℃で加えた。次いでBrett Phos Pd G3プレ触媒 (0.725 g、0.799 mmol) をN₂下で加えた。次いでこの混合物を4時間95℃で、N₂下にて攪拌した。735 mgスケールの追加のバイアル1つ及び2 gスケールの追加のバイアル6つを、上述のように並行して準備した。得られた混合物を水 (500 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物を、酢酸エチル/石油エーテル=11~18%) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (10 g、19.05 mmol、70.9%収率) を得た。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.77 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.64 (br s, 1H), 4.41 (br s, 1H), 3.95 (br s, 2H), 3.89 – 3.81 (m, 2H), 3.61 – 3.55 (m, 2H), 3.43 – 3.35 (m, 3H), 3.19 (br s, 2H), 3.07 – 2.87 (m, 2H), 2.73 – 2.50 (m, 3H), 1.46 (s, 18H).
【0696】

実施例168J: tert-ブチル [(2-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)]-{[(プロパー-2-エン-1-イル)オキシ]カルボニル}スルファモイル)アミノ]アセテート

クロロスルホニルイソシアネート (1.985 mL、22.86 mmol) のジクロロメタン溶液 (3 mL) に、アリルアルコール (1.555 mL、22.86 mmol) を0℃で滴加した。この混合物を30分間0℃で、N₂下にて攪拌した。次いでこの混合物を、実施例168Iの生成物 (6 g、11.43 mmol) とトリエチルアミン (4.78 mL、34.3 mmol) の混合物を含むジクロロメタン (60 mL) に0℃で滴加した。得られた混合物を2時間0℃で、N₂下で攪拌した。次いでこの混合物を水 (30 mL) で希釈し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して標題化合物 (8.5 g、12.84 mmol、112%収率) を得て、これを次のステップに直接使用した。MS (ESI⁺) m/z 661 [M+23, M+46]⁺.
【0697】

実施例168K: tert-ブチル [(4-フルオロ-6-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]-5-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチル]カルバメート

実施例168Jの生成物 (2.2 g、3.32 mmol) の無水メタノール溶液 (22 mL) に、4 Åの分子ふるい (2.2 g) を加えた。得られた混合物を10分間25℃で攪拌した。次いで、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (150 mg、0.130 mmol) 及びナトリウムメトキシド (4.31 g、19.95 mmol) を、25℃、N₂下で加えた。この混合物を2時間60℃で、N₂下にて攪拌した。200 mgスケールの追加のバイアル1つ及び2 gスケールの追加のバイアル1つを、上述のように並行して準備した。これら3つの反応物を合わせた。合わせた混合物を濾過し、濾過ケーキを水 (100 mL) 及びメタノール (20 mL) で洗浄した。濾液をHCl水溶液 (1 mol/L) でpH=4に調整し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインとHCl水溶液 (1 mol/L) の混合物 (4:1) (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物を分取HPLCによって精製した [Shimadzu LC-8A分取HPLC; Agela DuraShell C18カラム、250×70 mm×10 μm、流速130 mL/分、20分で20~40%アセトニトリル/水 (10 mM NH₄HCO₃) のグラジエント]。生成物を含む溶出液に1 M HCl (水溶液) を加えてpH=4にし、酢酸エチル (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して標題化合物 (1.5 g、2.83 mmol、

42.6%収率)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.06 – 6.99 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.40 (s, 3H), 3.76 – 3.69 (m, 2H), 3.45 (dd, $J = 5.38$, 4.00 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.04 – 2.86 (m, 4H), 2.68 – 2.56 (m, 3H), 1.38 (s, 9H).

【0698】

実施例168L: 5-[2-(アミノメチル)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]-1 λ^6 , 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン2,2,2-トリフルオロアセテート

実施例168Kの生成物(1.3g、2.453mmol)のジクロロメタン溶液(18mL)に、トリフルオロ酢酸(6mL、78mmol)を0℃で滴加した。この混合物を2時間25℃で攪拌した。100mgスケールの追加のバイアル1つを、上述のように並行して準備した。これら2つの反応物を合わせた。合わせた混合物を減圧下で蒸発させた。残留物をメタノール/水(3:1)で粉碎して、標題化合物(430mg、0.989mmol、31.5%収率)をトリフルオロ酢酸塩として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.13 (br s, 1H), 7.78 (br s, 3H), 6.57 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.05 – 2.86 (m, 4H), 2.77 – 2.58 (m, 3H); MS (ESI⁻) m/z 314 [M-H]⁻.

【0699】

実施例169: 5-(4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{[(3-メチルブチル)アミノ]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1 λ^6 , 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物268)

実施例168Lの生成物(25mg、0.058mmol)をジクロロメタン(0.75mL)及びエタノール(0.5mL)に含む懸濁液に、トリエチルアミン(0.011mL、0.082mmol)を加えた。得られた懸濁液を環境温度で5分間攪拌した。次いで3-メチルブタナール(8.31 μ L、0.076mmol)を加え、さらに21時間攪拌した。その後、テトラヒドロホウ酸ナトリウム(5.5mg、0.146mmol)を加え、さらに3時間攪拌した。この反応混合物をメタノール(5mL)で希釈し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー(60g Biotage (登録商標) Sfar C18 Duo 100 $\text{\AA}$ 30 μ mカラム、流速50mL/分、10~100% CH_3OH /水 [CO_2 (s) でpH7に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した])によって精製して、標題化合物(11.3mg、0.029mmol、50.3%収率)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.03 – 3.92 (m, 4H), 2.89 (dd, $J = 9.9$, 6.4 Hz, 2H), 2.72 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 2H), 1.66 – 1.51 (m, 1H), 1.50 – 1.40 (m, 2H), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); MS (APCI⁺) m/z 386 [M+H]⁺.

【0700】

実施例170: 5-(2-{[ビス(3-メチルブチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1 λ^6 , 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物269)

実施例168Lの生成物(30mg、0.070mmol)のジクロロメタン懸濁液(1.0mL)に、トリエチルアミン(0.019mL、0.140mmol)を加えた。得られた懸濁液を環境温度で5分間攪拌した。次いで、ジクロロメタン(1.0mL)に溶解させた3-メチルブタナール(9.20 μ L、0.084mmol)を加え、反応混合物をさらに10分間攪拌した。その後、トリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム(37.0mg、0.175mmol)を加え、反応物を環境温度で攪拌した。14時間後、反

応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20 mL）で希釈し、環境温度で20分間攪拌した。次いでこの混合物をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（60 g Biotage（登録商標）Sfar C18 Duo 100 Å 30 μmカラム、流速50 mL/分、10~100% CH₃OH/水 [CO₂ (s) でpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した]）によって精製して、標題化合物（18.4 mg、0.040 mmol、57.8%収率）を得た。¹H NMR（600 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 9.07 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.16 – 3.05 (m, 6H), 2.86 (s, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 2H), 1.65 – 1.58 (m, 2H), 1.54 (s, 4H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 12H); MS (APCI⁺) m/z 456 [M+H]⁺.

【0701】

実施例171: 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-[(オキソラン-3-イル)メチル]-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド(化合物270)

実施例171A: 6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-N-[(オキソラン-3-イル)メチル]-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

この標題化合物は、実施例159Aについて記載した手順を使用して、(テトラヒドロフラン-3-イル)メタンアミンから調製した。MS (APCI⁺) m/z 531.2 [M+H]⁺.

【0702】

実施例171B: 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-[(オキソラン-3-イル)メチル]-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

この標題化合物は、実施例159Bについて記載した手順を使用して、上記実施例171Aから29%の収率(2ステップ)で調製した。¹H NMR（600 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 6.78 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.69 (td, J = 8.0, 5.7 Hz, 1H), 3.65 – 3.55 (m, 2H), 3.50 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.42 (dd, J = 8.5, 5.2 Hz, 1H), 3.08 – 2.96 (m, 2H), 2.65 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.41 – 2.32 (m, 1H), 1.87 (dtd, J = 12.2, 8.0, 5.7 Hz, 1H), 1.58 – 1.49 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 429.2 [M+H]⁺.

【0703】

実施例172: N-[(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド(化合物271)

実施例172A: 6-(ベンジルオキシ)-N-[(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-8-フルオロ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

この標題化合物は、実施例159Aについて記載した手順を使用して、(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミンから調製した。MS (APCI⁺) m/z 543.2 [M+H]⁺.

【0704】

実施例 172B: N-[(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1,1,4-トリオキソ-1 λ^6 ,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

この標題化合物は、実施例 159B について記載した手順を使用して、上記実施例 172A から 19% の収率 (2 ステップ) で調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.00 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.10 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.51 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.17 (d, J = 0.7 Hz, 3H); MS (APCI⁺) m/z 453.3 [M+H]⁺.
【0705】

10

実施例 173: 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル]-7-(1,1,4-トリオキソ-1 λ^6 ,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド (化合物 272)

実施例 173A: 6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル]-7-(1,1,4-トリオキソ-1 λ^6 ,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

20

この標題化合物は、実施例 159A について記載した手順を使用して、(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタンアミンから調製した。MS (APCI⁺) m/z 529.1 [M+H]⁺.

【0706】

実施例 173B: 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル]-7-(1,1,4-トリオキソ-1 λ^6 ,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

この標題化合物は、実施例 159B について記載した手順を使用して、上記実施例 172A から 18% の収率 (2 ステップ) で調製した。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.25 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.55 - 6.46 (m, 1H), 6.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.28 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.53 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 5.8 Hz, 2H); MS (APCI⁺) m/z 439.3 [M+H]⁺.

30

【0707】

実施例 174: 5-(2-{2-[3,5-ジメチル-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1 λ^6 ,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物 273)

40

実施例 174A: 5-[6-(ベンジルオキシ)-2-{2-[3,5-ジメチル-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1 λ^6 ,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1 λ^6 ,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオントリフルオロ酢酸塩 (理論上 0.15 mmol、実施例 93A) を含むバイアルに、1,2-ジクロロエタン (0.77 mL) 及びトリエチルアミン (0.043 mL、0.31 mmol) を加えた。この混合物を 5 分間攪拌し、次いで 2-(1-イソプロピル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)アセトアルデヒド (0.041 g、0.23 mmol)

50

ol、実施例174D)を加えた。30分後、トリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム(0.081g、0.38mmol)を加えた。13時間後、ジクロロメタンを用いて、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)に注ぎ入れた。得られた二相性混合物を20分間攪拌した。次いで層を分離し、水相をジクロロメタン(4×25mL)で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー[120g Agela Claricep(商標)球状C18 100Å 40~60μmカラム、10~100%メタノール/水(ドライアイスでpH7に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した)のグラジエント]の使用により精製して、標題化合物(0.077g、0.14mmol、2ステップで90%収率)を得た。¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.88(br s, 1H), 7.54–7.47(m, 2H), 7.38–7.33(m, 2H), 7.32–7.28(m, 1H), 6.91(s, 1H), 5.17(s, 2H), 4.62(br s, 1H), 4.39(七重線, J = 6.6 Hz, 1H), 4.24(br s, 1H), 3.97(s, 2H), 3.81(br s, 1H), 3.20(br s, 3H), 3.07(br s, 2H), 2.78(t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.19(s, 3H), 2.12(s, 3H), 1.30(d, J = 6.5 Hz, 6H); MS(APCI⁺) m/z 556.4 [M+H]⁺.

【0708】

実施例174B: 5-(2-{2-[3, 5-ジメチル-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

5-[6-(ベンジルオキシ)-2-{2-[3, 5-ジメチル-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン(0.074g、0.13mmol)及び1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン(0.059g、0.40mmol)のジクロロメタン懸濁液(1.3mL)を含むフラスコを、窒素の雰囲気下で攪拌しながら-78℃まで冷却した。次に、トリクロロボラン(ジクロロメタン中1.0M)(1.1mL、1.1mmol)を加えた。得られた混合物を-78℃で10分間攪拌し、次いでドライアイス-アセトン浴を氷水浴と交換した。60分後、混合物を-78℃まで再冷却し、ジクロロメタン(3mL)で希釈し、酢酸エチル(3mL)及びエタノール(3mL)を連続的に加えることによってクエンチした。次いでこの混合物を環境温度まで自然昇温させ、15分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いでエタノール(2×5mL)と共に同時蒸発させた。残留物を逆相クロマトグラフィー[120g Agela Claricep(商標)球状C18 100Å 40~60μmカラム、10~100%メタノール/水(ドライアイスでpH7に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した)のグラジエント]の使用により精製して、標題化合物(0.048g、0.10mmol、78%収率)を得た。¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.89(br s, 1H), 9.74(s, 1H), 6.60(s, 1H), 4.56(br s, 1H), 4.39(七重線, J = 6.6 Hz, 1H), 4.20(br s, 1H), 3.96(s, 2H), 3.79(br s, 1H), 3.36(br s, 1H), 3.19(br s, 2H), 3.04(br s, 2H), 2.78(t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.19(s, 3H), 2.12(s, 3H), 1.30(d, J = 6.6 Hz, 6H); MS(ESI⁺) m/z 466.0 [M+H]⁺.

【0709】

実施例174C: 1-イソプロピル-4-(2-メトキシビニル)-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール

フラスコに、塩化(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウム(1.21g、3.5

10

20

30

40

50

2 mmol) 及びテトラヒドロフラン (4.5 mL) を加えた。フラスコを 0℃まで冷却し、次いでカリウム 2-メチルプロパン-2-オレート (テトラヒドロフラン中 1.0 M) (3.3 mL、3.3 mmol) を加えた。15 分後、1-イソプロピル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.450 g、2.71 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (4.5 mL) を加えた。得られた混合物を 0℃で 1 時間、次いで環境温度で 23 時間攪拌した。次いでこの混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (80 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (4×25 mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー [40 g カラム、0~100% 酢酸エチル/ヘプタンのグラジエント] の使用により精製して、標題化合物をオレフィン異性体の混合物 [71:29 (E) 対 (Z)] として得た (0.415 g、2.14 mmol、79% 収率)。(E)-異性体のデータ: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.55 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.46 – 4.22 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。(Z)-異性体のデータ: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.46 – 4.22 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); MS (ESI^+) m/z 195.5 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

【0710】

実施例 174D: 2-(1-イソプロピル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)アセトアルデヒド

バイアルに、1-イソプロピル-4-(2-メトキシビニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール (0.206 g、1.06 mmol) 及びテトラヒドロフラン (5.3 mL) を加えた。このバイアルを 0℃まで冷却した。この溶液を 6.0 M 塩酸 (5.3 mL、32 mmol) で処理し、その後に氷浴を外した。バイアルを環境温度まで自然昇温させ、次いで 50℃まで加熱した。1 時間後、バイアルを環境温度まで冷却し、この溶液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (60 mL) を含むビーカーに移した。得られた混合物を 15 分間攪拌し、次いで酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー [12 g カラム、0~100% 酢酸エチル/ヘプタンのグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.074 g、0.41 mmol、39% 収率) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.55 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.42 – 4.30 (m, 1H), 3.38 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); MS (ESI^+) m/z 213.5 [$\text{M} + \text{CH}_3\text{OH} + \text{H}$] $^+$.

【0711】

実施例 175: 5-(2-{[(3-シクロプロピルプロピル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1 λ^6 ,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物 274)

実施例 168L の生成物 (50 mg、0.116 mmol) をジクロロメタン (1.5 mL) 及びエタノール (1 mL) に含む懸濁液に、トリエチルアミン (0.023 mL、0.163 mmol) を加えた。反応混合物を環境温度で 5 分間攪拌した。次いで、3-シクロプロピルプロパノール (0.019 mL、0.151 mmol) を加え、反応物を環境温度で 22 時間攪拌した。その後、テトラヒドロホウ酸ナトリウム (11.01 mg、0.291 mmol) を加え、得られた混合物を環境温度でさらに 2 時間攪拌した。この反応混合物をメタノール (10 mL) で希釈し、ドライローディングのために珪藻土で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー (60 g Biotage (登録商標

10

20

30

40

50

) Sfar C18 Duo 100 Å 30 μmカラム、流速50 mL/分、10~100% CH₃OH/水 [CO₂ (s) でpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した]) によって精製して、標題化合物 (13.9 mg、0.035 mmol、30.0% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.54 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.01 – 2.86 (m, 4H), 2.86 – 2.78 (m, 2H), 2.74 – 2.55 (m, 3H), 1.62 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 1.20 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 0.70 – 0.59 (m, 1H), 0.42 – 0.33 (m, 2H), 0.02 – -0.06 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 398 [M+H]⁺. [0712]

10

実施例176: 5-(4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{[(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物275)

実施例168Lの生成物 (25 mg、0.058 mmol) をジクロロメタン (0.750 mL) 及びエタノール (0.5 mL) に含む懸濁液に、トリエチルアミン (0.011 mL、0.082 mmol) を加えた。この反応混合物を環境温度で5分間攪拌してから、新たに蒸留したイソブチルアルデヒド (6.95 μL、0.076 mmol) を加え、得られた混合物をさらに17.5時間攪拌した。その後、テトラヒドロホウ酸ナトリウム (5.51 mg、0.146 mmol) を加え、この混合物を2時間攪拌した。この反応混合物をメタノール (10 mL) で希釈し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー (60 g Biotage (登録商標) Sfar C18 Duo 100 Å 30 μmカラム、流速50 mL/分、10~100% CH₃OH/水 [CO₂ (s) でpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した]) によって精製して、標題化合物 (8.1 mg、0.022 mmol、37.5% 収率) を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.04 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.05 – 2.97 (m, 3H), 2.97 (s, 1H), 2.82 – 2.75 (m, 1H), 2.75 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.62 (m, 2H), 1.97 – 1.89 (m, 1H), 0.96 – 0.92 (m, 6H); MS (APCI⁺) m/z 372 [M+H]⁺.

20

[0713]

実施例177: 5-{2-[2-(1-エチル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物276)

実施例177A: 5-{6-(ベンジルオキシ)-2-[2-(1-エチル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル]-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

5-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオントリフルオロ酢酸塩 (理論上0.15 mmol、実施例93A) を含むバイアルに、1,2-ジクロロエタン (0.77 mL) 及びトリエチルアミン (0.043 mL、0.31 mmol) を加えた。この混合物を5分間攪拌し、次いで2-(1-エチル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)アセトアルデヒド (0.038 g、0.23 mmol、実施例177D) を加えた。30分後、トリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム (0.081 g、0.38 mmol) を加えた。13時間後、ジクロロメタンを用いて、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) に注ぎ入れた。得られた二相性混合物を20分間攪拌した。次いで層を分離し、水相をジクロロメタン (4×25 mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した

30

40

50

。残留物を逆相クロマトグラフィー [120 g Agela Claricep (商標) 球状C18 100 Å 40~60 µmカラム、10~100%メタノール/水 (ドライアイスでpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.074 g、0.14 mmol、2ステップで89%収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆-D₂O) δ ppm 7.45 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 8.4, 6.1 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.34 (br s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.90 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.49 (br s, 2H), 3.16 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.84 – 2.68 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (APCI⁺) m/z 542.3 [M+H]⁺.

[0714]

実施例177B: 5- {2- [2- (1-エチル-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン 5- {6- (ベンジルオキシ) -2- [2- (1-エチル-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチル] -8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.070 g、0.13 mmol) 及び1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン (0.058 g、0.39 mmol) のジクロロメタン懸濁液 (1.3 mL) を含むフラスコを、窒素の雰囲気下で攪拌しながら-78℃まで冷却した。次に、トリクロロボラン (ジクロロメタン中1.0 M) (1.0 mL、1.0 mmol) を加えた。得られた混合物を-78℃で10分間攪拌し、次いでドライアイス-アセトン浴を氷水浴と交換した。60分後、混合物を-78℃まで再冷却し、ジクロロメタン (3 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 mL) 及びエタノール (3 mL) を連続的に加えることによってクエンチした。次いでこの混合物を環境温度まで自然昇温させ、15分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いでエタノール (2×5 mL) と共に同時蒸発させた。残留物を逆相クロマトグラフィー [120 g Agela Claricep (商標) 球状C18 100 Å 40~60 µmカラム、10~100%メタノール/水 (ドライアイスでpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.054 g、0.12 mmol、92%収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.86 (br s, 1H), 9.74 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.57 (br s, 1H), 4.20 (br s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.93 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.80 (br s, 1H), 3.36 (br s, 1H), 3.18 (br s, 2H), 3.04 (br s, 2H), 2.87 – 2.71 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 452.0 [M+H]⁺.

[0715]

実施例177C: 1-エチル-4- (2-メトキシビニル) -3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール

フラスコに、塩化 (メトキシメチル) トリフェニルホスホニウム (1.32 g、3.84 mmol) 及びテトラヒドロフラン (4.9 mL) を加えた。フラスコを0℃まで冷却し、次いでカリウム2-メチルプロパン-2-オレート (テトラヒドロフラン中1.0 M) (3.6 mL、3.6 mmol) を加えた。15分後、1-エチル-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.450 g、2.96 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (4.9 mL) を加えた。得られた混合物を0℃で1時間、次いで環境温度で17時間攪拌した。次いでこの混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (80 mL)

に注ぎ入れ、酢酸エチル（4×25 mL）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー〔40 g カラム、0～100% 酢酸エチル／ヘプタンのグラジエント〕の使用により精製して、標題化合物〔62：38（E）対（Z）〕を得た（0.342 g、1.90 mmol、64% 収率）。（E）-異性体のデータ：¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ ppm 6.56（d, J = 13.1 Hz, 1H）, 5.52（d, J = 13.0 Hz, 1H）, 4.08 – 3.96（m, 2H）, 3.65（s, 3H）, 2.22（s, 3H）, 2.20（s, 3H）, 1.36（t, J = 7.3 Hz, 3H）。（Z）-異性体のデータ：¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ ppm 5.99（d, J = 6.7 Hz, 1H）, 5.00（d, J = 6.7 Hz, 1H）, 4.08 – 3.96（m, 2H）, 3.66（s, 3H）, 2.18（2つの重なった一重線, 6H）, 1.36（t, J = 7.3 Hz, 3H）; MS（ESI⁺）m/z 181.6 [M+H]⁺.

【0716】

実施例 177D：2-（1-エチル-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル）アセトアルデヒド

バイアルに、1-エチル-4-（2-メトキシビニル）-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール（0.200 g、1.11 mmol）及びテトラヒドロフラン（5.6 mL）を加えた。このバイアルを 0℃ まで冷却した。この溶液を 6.0 M 塩酸（5.6 mL、33 mmol）で処理し、その後に氷浴を外した。バイアルを環境温度まで自然昇温させ、次いで 50℃ まで加熱した。1 時間後、バイアルを環境温度まで冷却し、この溶液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（60 mL）を含むビーカーに移した。得られた混合物を 15 分間攪拌し、次いで酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー〔12 g カラム、0～100% 酢酸エチル／ヘプタンのグラジエント〕の使用により精製して、標題化合物（0.114 g、0.686 mmol、62% 収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ ppm 9.56（t, J = 2.5 Hz, 1H）, 4.03（q, J = 7.3 Hz, 2H）, 3.39（d, J = 2.5 Hz, 2H）, 2.17（s, 3H）, 2.15（s, 3H）, 1.38（t, J = 7.3 Hz, 3H）; MS（ESI⁺）m/z 167.2 [M+H]⁺.

【0717】

実施例 178：N-（2, 2-ジメチルプロピル）-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-（1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル）-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボキサミド（化合物 277）

実施例 178A：6-（ベンジルオキシ）-N-（2, 2-ジメチルプロピル）-8-フルオロ-7-（1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル）-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボキサミド

この標題化合物は、実施例 159A について記載した手順を使用して、2, 2-ジメチルプロパン-1-アミンから調製した。MS（APCI⁺）m/z 505.2 [M+H]⁺.

【0718】

実施例 178B：N-（2, 2-ジメチルプロピル）-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-（1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル）-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボキサミド

この標題化合物は、実施例 159B について記載した手順を使用して、上記実施例 178A から 14% の収率（2 ステップ）で調製した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 7.10（s, 1H）, 6.56 – 6.47（m, 2H）, 4.39（s, 2H）, 3.94（s, 2H）, 3.53（t, J = 5.8 Hz, 2H）, 2.90（d, J = 6.1 Hz, 2H）, 2.66（t, J = 5.7 Hz, 2H）, 0.81（s, 9H）; MS（APCI⁺）m/z 415.2 [

10

20

30

40

50

$[M+H]^+$.

【0719】

実施例179：8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-(3-メトキシプロピル)-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド(化合物278)

実施例179A：6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-N-(3-メトキシプロピル)-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

この標題化合物は、実施例159Aについて記載した手順を使用して、3-メトキシプロパン-1-アミンから調製した。MS (APCI⁺) m/z 507.2 $[M+H]^+$.

10

【0720】

実施例179B：8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-(3-メトキシプロピル)-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

この標題化合物は、実施例159Bについて記載した手順を使用して、上記実施例179Aから13%の収率(2ステップ)で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.62 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.49 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.31 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.08 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.65 (p, J = 6.6 Hz, 2H); MS (APCI⁺) m/z 417.2 $[M+H]^+$.

20

【0721】

実施例180：8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド(化合物279)

実施例180A：6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-N-(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

この標題化合物は、実施例159Aについて記載した手順を使用して、3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロパン-1-アミンから調製した。MS (APCI⁺) m/z 535.2 $[M+H]^+$.

30

【0722】

実施例180B：8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

この標題化合物は、実施例159Bについて記載した手順を使用して、上記実施例180Aから7%の収率(2ステップ)で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.49 (s, 1H), 6.42 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.51 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 2.98 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 0.79 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 445.3 $[M+H]^+$.

40

【0723】

実施例181：N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド(化合物280)

実施例181A：6-(ベンジルオキシ)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-8-フルオロ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

50

この標題化合物は、実施例 159A について記載した手順を使用して、N, N-ジメチルエタン-1, 2-ジアミンから調製した。MS (APCI⁺) m/z 506.2 [M+H]⁺.

【0724】

実施例 181B: N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

この標題化合物は、実施例 159B について記載した手順を使用して、上記実施例 181A から 8% の収率 (2 ステップ) で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.27 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.53 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.69 (t, J = 5.9 Hz, 2H); MS (APCI⁺) m/z 416.3 [M+H]⁺.

【0725】

実施例 182: 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-[2-(1-メチルシクロプロピル)エチル]-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド (化合物 281)

実施例 182A: 6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-N-[2-(1-メチルシクロプロピル)エチル]-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

この標題化合物は、実施例 159A について記載した手順を使用して、2-(1-メチルシクロプロピル)エタン-1-アミンから調製した。MS (APCI⁺) m/z 517.2 [M+H]⁺.

【0726】

実施例 182B: 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-[2-(1-メチルシクロプロピル)エチル]-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

この標題化合物は、実施例 159B について記載した手順を使用して、上記実施例 182A から 6% の収率 (2 ステップ) で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.56 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.48 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.14 - 3.07 (m, 2H), 2.64 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.40 - 1.32 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.32 - 0.15 (m, 4H); MS (APCI⁺) m/z 427.3 [M+H]⁺.

【0727】

実施例 183: 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-(2-メトキシエチル)-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド (化合物 282)

実施例 183A: 6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-N-(2-メトキシエチル)-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

この標題化合物は、実施例 159A について記載した手順を使用して、2-メトキシエタン-1-アミンから調製した。MS (APCI⁺) m/z 493.1 [M+H]⁺.

【0728】

実施例 183B: 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-(2-メトキシエチル)-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

この標題化合物は、実施例 159B について記載した手順を使用して、上記実施例 183A から 12% の収率 (2 ステップ) で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.56 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.48 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.14 - 3.07 (m, 2H), 2.64 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.40 - 1.32 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.32 - 0.15 (m, 4H); MS (APCI⁺) m/z 493.1 [M+H]⁺.

O-d₆) δ ppm 6.69 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.50 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.22 - 3.14 (m, 2H), 2.65 (t, J = 5.8 Hz, 2H); MS (APCI⁺) m/z 403.2 [M+H]⁺.

【0729】

実施例184: 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-[(オキセタン-3-イル)メチル]-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド(化合物283)

実施例184A: 6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-N-[(オキセタン-3-イル)メチル]-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

この標題化合物は、実施例159Aについて記載した手順を使用して、オキセタン-3-イルメタンアミンから調製した。MS (APCI⁺) m/z 505.1 [M+H]⁺.

【0730】

実施例184B: 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-[(オキセタン-3-イル)メチル]-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

この標題化合物は、実施例159Bについて記載した手順を使用して、上記実施例184Aから4%の収率(2ステップ)で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.54 - 9.31 (m, 2H), 4.93 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.69 - 3.57 (m, 2H), 3.47 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.21 (dd, J = 12.6, 7.9 Hz, 1H), 2.91 - 2.77 (m, 2H), 2.31 - 2.18 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 415.2 [M+H]⁺.

【0731】

実施例185: 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-(2-フェニルエチル)-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド(化合物284)

実施例185A: 6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-N-(2-フェニルエチル)-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

この標題化合物は、実施例159Aについて記載した手順を使用して、2-フェニルエタン-1-アミンから調製した。MS (APCI⁺) m/z 539.2 [M+H]⁺.

【0732】

実施例185B: 8-フルオロ-6-ヒドロキシ-N-(2-フェニルエチル)-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

この標題化合物は、実施例159Bについて記載した手順を使用して、上記実施例185Aから14%の収率(2ステップ)で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 3H), 6.76 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.49 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.24 (dd, J = 8.4, 6.3 Hz, 2H), 2.73 (dd, J = 8.7, 6.4 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 5.8 Hz, 2H); MS (APCI⁺) m/z 449.3 [M+H]⁺.

【0733】

実施例186: N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)

－ 3, 4－ジヒドロイソキノリン－ 2 (1 H)－カルボキサミド (化合物 2 8 5)

実施例 1 8 6 A : 6－(ベンジルオキシ)－N－[3－(ジメチルアミノ)プロピル]
－ 8－フルオロ－ 7－(1, 1, 4－トリオキソ－ 1 λ⁶, 2, 5－チアジアゾリジン－
2－イル)－ 3, 4－ジヒドロイソキノリン－ 2 (1 H)－カルボキサミド

この標題化合物は、実施例 1 5 9 A について記載した手順を使用して、N, N－ジメチル
プロパン－ 1, 3－ジアミンから調製した。MS (APCI⁺) m/z 520.1 [M+H]⁺.

【0734】

実施例 1 8 6 B : N－[3－(ジメチルアミノ)プロピル]－ 8－フルオロ－ 6－ヒド
ロキシ－ 7－(1, 1, 4－トリオキソ－ 1 λ⁶, 2, 5－チアジアゾリジン－ 2－イル)
－ 3, 4－ジヒドロイソキノリン－ 2 (1 H)－カルボキサミド

10

この標題化合物は、実施例 1 5 9 B について記載した手順を使用して、上記実施例 1 8
6 A から 4 % の収率 (2 ステップ) で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO
－ d₆) δ ppm 6.55 – 6.43 (m, 1 H), 4.20 (s, 2 H), 3.
.94 (s, 2 H), 3.39 – 3.35 (m, 2 H), 3.22 – 3.14 (m, 2 H), 2.86 – 2.78 (m, 8 H), 2.75 (t, J = 6.0 Hz,
2 H), 1.88 – 1.75 (m, 2 H); MS (APCI⁺) m/z 430.3 [M+H]⁺.

【0735】

実施例 1 8 7 : 5－[2－(3－シクロヘキシルプロピル)－ 8－フルオロ－ 6－ヒド
ロキシ－ 1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－ 7－イル]－ 1 λ⁶, 2, 5－チ
アジアゾリジン－ 1, 1, 3－トリオン (化合物 2 8 6)

20

実施例 1 8 7 A : 5－[6－(ベンジルオキシ)－ 2－(3－シクロヘキシルプロピル)
－ 8－フルオロ－ 1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－ 7－イル]－ 1 λ⁶,
2, 5－チアジアゾリジン－ 1, 1, 3－トリオンアンモニア塩

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (77.0 mg、0.36 mmol、1.2 当
量) を、3－シクロヘキシルプロピオンアルデヒド (100 mg、0.69 mmol、2.
.3 当量)、実施例 5 4 A の生成物 (名目上 0.30 mmol、1 当量)、及びトリエチ
ルアミン (0.13 mL、0.93 mmol、3.1 当量) を含む 23℃ のアセトニトリ
ル懸濁液 (0.86 mL、0.35 M) に一度に加えた。反応混合物を 18 時間 23℃ で
攪拌した。この生成物混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (0.5 mL)、水 (0.5
mL)、及びジメチルスルホキシド (1.0 mL) で順次希釈した。希釈した混合物を、
逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー (50 g Redi Sep Rf Gold (登録商標)
C18 カラム、10 カラム体積にわたって 10 ~ 100 % [v/v] メタノール
－ 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液 [固体二酸化炭素で酸性化した] のグラジエ
ントで溶出、次いで 3 カラム体積にわたって 100 % メタノールで定組成溶出、流速 = 6
0 mL/分) によって精製すると、標題化合物 (134 mg、0.25 mmol、84 %
収率) がもたらされた。MS (APCI⁺) m/z 516 [M+H]⁺.

30

【0736】

実施例 1 8 7 B : 5－[2－(3－シクロヘキシルプロピル)－ 8－フルオロ－ 6－ヒ
ドロキシ－ 1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－ 7－イル]－ 1 λ⁶, 2, 5－
チアジアゾリジン－ 1, 1, 3－トリオンアンモニア塩

40

パラジウム炭素 (10 重量%、27 mg、0.025 mmol、10 mol%)、ギ酸
アンモニウム (79 mg、1.26 mmol、5 当量)、及び実施例 1 8 7 A の生成物 (
134 mg、0.25 mmol、1 当量) のエタノール懸濁液 (2.5 mL、0.1 M)
を、18 時間 23℃ で攪拌した。生成物混合物を珪藻土のプラグ (1.0 cm × 0.5 c
m) で濾過した。濾過ケーキをメタノール (3 × 1.0 mL) で濯いだ。濾液を合わせ、
合わせた濾液を濃縮した。得られた残留物を逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー (
50 g Redi Sep Rf Gold (登録商標) C18 カラム、10 カラム体積にわ
たって 10 ~ 100 % [v/v] メタノール－ 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液

50

〔固体二酸化炭素で酸性化した〕のグラジエントで溶出、次いで3カラム体積にわたって100%メタノールで定組成溶出、流速=60mL/分〕によって精製すると、標題化合物(75mg、0.17mmol、67%収率)がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.67 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.54 – 4.06 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.82 – 3.48 (m, 1H), 3.25 – 2.91 (m, 5H), 1.87 – 1.56 (m, 7H), 1.32 – 1.04 (m, 6H), 0.95 – 0.82 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 467 [M+H+CH₃CN]⁺.

〔0737〕

実施例188: 5-(7-{[(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)メチル]アミノ}-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物287)

10

実施例188A: 5-[3-(ベンジルオキシ)-7-{[(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)メチル]アミノ}-1-フルオロ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオンアンモニウム塩

実施例67Fの生成物(0.080g、0.20mmol)を含むバイアルに、1,2-ジクロロエタン(0.99mL)及び(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)メタンアミン(0.037g、0.30mmol)を加えた。得られた混合物を環境温度で攪拌した。30分後、トリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム(0.105g、0.495mmol)を加えた。14時間後、反応混合物をアセトニトリル(3mL)、飽和塩化アンモニウム水溶液(3mL)、及び水(3mL)で希釈した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー[120g Agela Claricep(商標)球状C18 100Å 40~60μmカラム、10~100%メタノール/水(ドライアイスでpH7に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した)のグラジエント]の使用により精製して、標題化合物をアンモニウム塩として得た(0.082g、0.16mmol、78%収率)。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆-D₂O) δ ppm 7.47 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.98 (dd, J = 15.8, 13.8 Hz, 2H), 3.54 (tdd, J = 10.6, 8.6, 5.5, 3.0 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 16.1, 5.5 Hz, 1H), 2.88 (ddd, J = 17.5, 5.2, 3.4 Hz, 1H), 2.80 (ddd, J = 17.2, 11.5, 5.4 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 16.0, 10.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.35 – 2.31 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.80 (qd, J = 12.0, 5.3 Hz, 1H); MS (ESI⁺) m/z 515.0 [M+H]⁺.

20

30

〔0738〕

実施例188B: 5-(7-{[(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)メチル]アミノ}-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

40

5-[3-(ベンジルオキシ)-7-{[(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)メチル]アミノ}-1-フルオロ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオンアンモニウム塩(0.079g、0.15mmol)及び1,2,3,4,5-ペンタメチルベンゼン(0.066g、0.44mmol)のジクロロメタン懸濁液(1.5mL)を含むフラスコを、窒素の雰囲気下で攪拌しながら-78℃まで冷却した。次に、トリクロロボラン(ジクロロメタン中1.0M)(1.2mL、1.2mmol)を加えた。得られた混合物を-78℃で10分間攪拌し、次いでドライアイス-アセトン浴を氷水浴と交換した

50

。60分後、混合物を -78°C まで再冷却し、ジクロロメタン(3 mL)で希釈し、酢酸エチル(3 mL)及びエタノール(3 mL)を連続的に加えることによってクエンチした。次いでこの混合物を環境温度まで自然昇温させ、15分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いでエタノール(2×5 mL)と共に同時蒸発させた。残留物を逆相クロマトグラフィー[120 g Agela Claricep(商標)球状C18 100 Å 40~60 µmカラム、10~100%メタノール/水(ドライアイスでpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した)のグラジエント]の使用により精製して、標題化合物(0.046 g、0.11 mmol、73%収率)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 - D_2O) δ ppm 6.49 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.99 (dd, $J = 15.9, 13.8$ Hz, 2H), 3.51 (ddt, $J = 14.3, 10.5, 4.4$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 15.9, 5.5$ Hz, 1H), 2.87–2.70 (m, 2H), 2.56 (dd, $J = 15.9, 10.3$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.28 (br s, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.72 (qd, $J = 11.8, 5.5$ Hz, 1H); MS (ESI $^{+}$) m/z 424.8 [M+H] $^{+}$.

【0739】

実施例189: 5-{2-[3-(2,2-ジメチルシクロプロピル)プロピル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物288)

実施例189A: tert-ブチル8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート

実施例44Hの生成物(150 mg、0.31 mmol、1当量)、パラジウム炭素(33 mg、0.03 mmol、10 mol%)及びギ酸アンモニウム(58 mg、0.92 mmol、3.0当量)のエタノール懸濁液(1.5 mL、0.2 M)を、セブタム付きスクリュキャップを装備した20 mLの圧力解放シンチレーションバイアルに密封した。この密封した反応容器を、50°Cに予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を1時間50°Cで攪拌した。生成物混合物を23°Cまで冷却した。冷却した混合物を珪藻土のプラグ(1.0 cm×0.5 cm)で濾過した。濾過ケーキをメタノール(3×3.0 mL)で濯いだ。濾液を合わせ、合わせた濾液を濃縮した。得られた残留物をさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (APCI $^{+}$) m/z 419 [M+N H₄] $^{+}$.

【0740】

実施例189B: 5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオントリフルオロアセテート

トリフルオロ酢酸(0.35 mL、4.58 mmol、15.0当量)を、実施例189Aの生成物(名目上0.31 mmol、1当量)を含む23°Cのジクロロメタン懸濁液(1.5 mL、0.2 M)に加えた。反応混合物を1時間23°Cで攪拌した。生成物混合物をエーテル(5.0 mL)及びアセトニトリル(2.0 mL)で希釈した。この混合物を濃縮した。得られた残留物を20%アセトニトリル-エーテル(v/v、5.0 mL)から再濃縮した。得られた標題化合物の残留物を18時間23°Cの真空下で乾燥させ(137 mg)、さらに精製することなく次のステップに使用した。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.26 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.33 (bs, 2H), 2.92 (t, $J = 6.21$ Hz, 2H).

【0741】

実施例189C: 5-{2-[3-(2,2-ジメチルシクロプロピル)プロピル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオンアンモニア塩

デス・マーチンペルヨージナン (331.0 mg、0.78 mmol、2.6 当量) を、3-(2,2-ジメチルシクロプロピル)プロパノール (100.0 mg、0.78 mmol、2.6 当量) を含む 23℃ のジクロロメタン溶液 (3.90 mL) に加えた。反応混合物を 20 分間 23℃ で攪拌した。次いでこの生成物混合物をエーテル (10 mL) で希釈した。希釈した混合物を珪藻土プラグ (2.0 cm×1.0 cm) で濾過した。濾過ケーキをエーテル (3×2 mL) で濯いだ。濾液を合わせ、合わせた濾液を濃縮して粘性の懸濁液 (約 1 mL) にした。ペンタン (5 mL) を混合物に加えた。得られた懸濁液を珪藻土プラグ (1.0 cm×0.5 cm) で濾過した。濾過ケーキをペンタン (3×1 mL) で濯いだ。濾液を合わせ、合わせた濾液を濃縮した。得られた残留物の 3-(2,2-ジメチルシクロプロピル)プロパノールを、実施例 189B の生成物 (名目上 0.31 mmol、1 当量) 及びトリエチルアミン (0.13 mL、0.92 mmol、3.0 当量) を含む 23℃ のアセトニトリル懸濁液 (3.0 mL、0.1 M) に加えた。反応混合物を 2 分間 23℃ で攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (78 mg、0.37 mmol、1.2 当量) を一度に 23℃ で加えた。反応混合物を 30 分間 23℃ で攪拌した。生成物混合物を水 (0.5 mL) で希釈した。希釈した生成物混合物を約 1 mL の体積まで濃縮した。濃縮した混合物をジメチルスルホキシド (2 mL) で希釈した。希釈した混合物を逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー (30 g RediSep Rf Gold (登録商標) C18 カラム、10 カラム体積にわたって 10~100% [v/v] メタノール-0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液 [固体二酸化炭素で酸性化した] のグラジエントで溶出、次いで 3 カラム体積にわたって 100% メタノールで定組成溶出、流速=40 mL/分) によって精製すると、標題化合物 (98 mg、0.24 mmol、3 ステップで 75%) がもたらされた。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.69 (s, 1H), 9.63 (bs, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.57-4.04 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.67 (bs, 1H), 3.23 (bs, 2H), 3.00 (bs, 2H), 1.80 (h, J = 7.6 Hz, 1H), 1.40 (dq, J = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 1.29 (dq, J = 14.6, 7.5 Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.52 (dtd, J = 8.6, 7.2, 5.2 Hz, 1H), 0.39 (dd, J = 8.5, 4.0 Hz, 1H), -0.05 (dd, J = 5.3, 3.9 Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 412 [M+H]⁺.

[0742]

実施例 190: 5-[(3S)-5-フルオロ-7-ヒドロキシ-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物 289)

実施例 190A: tert-ブチル{(2S)-1-[4-(ベンジルオキシ)-6-ブromo-2-フルオロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)フェニル]プロパン-2-イル}カルバメート

n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (2.44 M、6.90 mL、16.83 mmol、2.2 当量) を、ジイソプロピルアミン (2.62 mL、18.36 mmol、2.4 当量) を含む -76℃ (内部温度) のテトラヒドロフラン溶液 (40 mL) に加えた。わずかな発熱が認められた。この反応混合物を、-76℃ の内部温度が回復するまで 20 分間攪拌した。実施例 12C の生成物 (3.00 g、7.65 mmol、1 当量) のテトラヒドロフラン溶液 (15.0 mL) を、観察される最高内部温度が -72℃ 未満 (内部温度) であるように 45 分間にわたって滴加した。添加の完了後、反応混合物を -72℃ 未満 (内部温度) で 30 分間攪拌した。次いで、(S)-tert-ブチル 4-メチル-1,2,3-オキサチアジアゾリジン-3-カルボキシレート 2,2-ジオキシド (2.36 g、9.95 mmol、1.3 当量) のテトラヒドロフラン溶液 (15.0 mL) を、添加の過程で観察される最高内部温度が -72℃ 未満であるように 45 分間にわたって滴加した。添加の完了後、反応混合物を -72℃ 未満 (内部温度) で 30 分間攪拌した。次いで

10

20

30

40

50

塩化水素水溶液（１．０Ｍ、１０．０ｍＬ、１．３当量）を－７６℃（内部温度）で加えた。反応容器を直ちにその冷却浴から外し、３０分間にわたって約２３℃まで自然昇温させた。追加の塩化水素水溶液（１．０Ｍ、２５．０ｍＬ、３．２７当量）を２３℃で加えた。反応混合物を２５分間２３℃で攪拌した。次いでこの生成物混合物を酢酸エチル（２００ｍＬ）と水（２０ｍＬ）とに分配した。水層を酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、合わせた有機層を飽和硫酸水素アンモニウム水溶液（５０ｍＬ）及び飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で順次洗浄した。洗浄した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥した溶液を濾過し、濾液を濃縮した。得られた残留物を１０％アセトン－２０％酢酸エチル－エーテル混合物（ $v/v/v$ 、３０ｍＬ）に溶解させた。珪藻土（５ｇ）を溶液に加え、混合物を濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇ Redi Sep Rf Gold（登録商標）シリカカラム、０～１００％ $[v/v]$ 酢酸エチル－ヘプタンのグラジエントで溶出）によって精製した。生成物を含む画分を収集し、合わせた画分を濃縮した。このように得られた標題化合物をさらに精製することなく次のステップに使用した。MS（APCI⁺） m/z ４４９ $[M-C(O)OC(CH_3)_3+H]^+$ 。

【０７４３】

実施例１９０Ｂ：メチル { [６－（ベンジルオキシ）－４－ブromo－３－{（２Ｓ）－２－[（tert-ブトキシカルボニル）アミノ] プロピル } －２－フルオロフェニル] （トリフルオロアセチル）アミノ } アセテート

ブromo酢酸メチル（０．７８ｍＬ、８．４２mmol、１．１当量）を、実施例１９０Ａの生成物（名目上７．６５mmol、１当量）、炭酸セシウム（２．１２ｇ、１５．３０mmol、２．０当量）、及びヨウ化カリウム（１．２７ｇ、７．６５mmol、１．０当量）を含む２３℃のアセトン懸濁液（４０ｍＬ、０．２Ｍ）に加えた。反応混合物を２３時間２３℃で攪拌した。反応容器を還流凝縮器で密封し、この密封反応容器を、６０℃に予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を３時間６０℃で攪拌した。次いでこの生成物混合物を窒素流下で濃縮して粘性の懸濁液（約１０ｍＬ）にした。この懸濁液を酢酸エチル（７５ｍＬ）と飽和塩化アンモニウム水溶液（３０ｍＬ）とに分配した。水層を酢酸エチル（２５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で洗浄した。洗浄した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥した溶液を濾過した。珪藻土（約１０ｇ）を濾液に加え、混合物を濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（８０ｇ Redi Sep Rf Gold（登録商標）シリカカラム、０～１００％ $[v/v]$ 酢酸エチル－ヘプタンのグラジエントで溶出）によって精製すると、標題化合物（２．６８ｇ、４．３１mmol、５６％収率）がもたらされた。MS（APCI⁺） m/z ６２１ $[M+H]^+$ 。

【０７４４】

実施例１９０Ｃ：メチル { [６－（ベンジルオキシ）－３－{（２Ｓ）－２－[（tert-ブトキシカルボニル）アミノ] プロピル } －４－エテニル－２－フルオロフェニル] （トリフルオロアセチル）アミノ } アセテート

炭酸セシウム（２．１２ｇ、６．５０mmol、２．０当量）、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム（８７１mg、６．５０mmol、２．０当量）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）二塩化物（１１４mg、０．１６mmol、５．０mol％）、及び実施例１９０Ｂの生成物（名目上２．０２ｇ、３．２５mmol、１当量）の２０％水－ジオキサン懸濁液（ v/v 、３２．５ｍＬ、０．１Ｍ）を含む１００ｍＬの丸底フラスコに還流凝縮器を装備し、ラバーセプタムで密封した。密封した反応混合物を、真空（約５秒）とその後の窒素バックフィル（×２）に繰り返し供することによって脱酸素した。この反応容器を、８０℃に予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を１時間８０℃で攪拌した。次いで、生成物混合物を２３℃まで冷却した。冷却した生成物混合物を珪藻土のプラグ（３．０cm×１．０cm）で濾過した。濾過ケーキを酢酸エチル（３×１５ｍＬ）で洗浄した。濾液を合わせ、合わせた濾液を濃縮した。得られた残留物を酢酸エチル（５０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）とに分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム

10

20

30

40

50

水溶液（10 mL）で洗浄した。洗浄した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥した溶液を濾過した。珪藻土（約5 g）を溶液に加え、混合物を濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（80 g Redi Sep Rf Gold（登録商標）シリカカラム、0～100% [v/v] 酢酸エチル-ヘプタンのグラジエントで溶出）によって精製した。標題化合物を含む画分を収集し、濃縮した。得られた標題化合物（1.62 g、<88%収率）をさらに精製することなく次のステップに使用した。MS（APCI⁺）m/z 469 [M-C(O)OC(CH₃)₃+H]⁺。

【0745】

実施例190D：メチル{[6-(ベンジルオキシ)-3-{(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}-2-フルオロ-4-ホルミルフェニル]}(トリフルオロアセチル)アミノ}アセテート

10

N-メチルモルホリンN-オキシド水溶液（50%w/v、2.00 mL、8.55 mmol、3.0当量）を、オスmium酸カリウム二水和物（42 mg、0.14 mmol、4.0 mmol%）及び実施例190Cの生成物（名目上1.62 g、2.85 mmol、1当量）を25%水-テトラヒドロフラン混合物（v/v、28 mL、0.1 M）に含む23℃の懸濁液に加えた。反応混合物を18時間23℃で攪拌した。メタ過ヨウ素酸ナトリウム（1.83 g、8.55 mmol、3.0当量）を一度に23℃に加えた。反応混合物を3時間23℃で攪拌した。この生成物混合物を、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（15 mL）、水（10 mL）、及び酢酸エチル（75 mL）で順次希釈した。希釈した混合物を20分間23℃で攪拌した。次いで、得られた二相性混合物を分液漏斗に移し、生じた層を分離した。水層を酢酸エチル（25 mL）で抽出した。有機層を合わせ、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（15 mL）で洗浄した。洗浄した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥した溶液を濾過した。珪藻土（約10 g）を濾液に加え、混合物を濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（120 g Redi Sep Rf Gold（登録商標）シリカカラム、0～100% [v/v] 酢酸エチル-ヘプタンのグラジエントで溶出）によって精製すると、標題化合物（410 mg、0.71 mmol、25%収率）がもたらされた。MS（APCI⁺）m/z 471 [M-C(O)OC(CH₃)₃+H]⁺。

20

【0746】

実施例190E：tert-ブチル(3S)-7-(ベンジルオキシ)-5-フルオロ-6-[(2-メトキシ-2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-3-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート

30

トリエチルシラン（0.38 mL、2.36 mmol、3.5当量）及び三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート（0.26 mL、2.02 mmol、3.0当量）を、実施例190Dの生成物（385.0 mg、0.68 mmol、1当量）のジクロロメタン溶液（7.0 mL）に、内部温度が-77℃を超えないような速度で順に滴加した。反応混合物を-75℃未満の内部温度で1時間攪拌した。追加のトリエチルシラン（0.10 mL、0.63 mmol、0.92当量）を、内部温度が-75℃を超えないような速度で加えた。反応混合物を-75℃未満の内部温度で20分間攪拌した。追加の三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート（0.26 mL、2.02 mmol、0.75当量）を、内部温度が-75℃を超えないように加えた。反応混合物を-75℃未満の内部温度で20分間攪拌した。追加のトリエチルシラン（0.10 mL、0.63 mmol、0.92当量）及び三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート（0.26 mL、2.02 mmol、0.75当量）を、内部温度が-75℃を超えないように順次加えた。反応混合物を-75℃未満の内部温度で20分間攪拌した。次いでこの生成物混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（2 mL）、水（1 mL）、及び酢酸エチル（25 mL）で順次希釈し、希釈した混合物を16時間にわたって23℃まで自然昇温させた。温まった混合物を水（2 mL）と酢酸エチル（15 mL）とに分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（2 mL）で洗浄した。洗浄した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥した溶液を濾過し、濾液を濃縮した。得られた残留物を約10%のトルエン-ヘプタン（v/v、8 mL）に溶解させ

40

50

、この溶液をフラッシュカラムクロマトグラフィー（40 g Redi Sep Rf Gold（登録商標）シリカカラム、0～100% [v/v] 酢酸エチル-ヘプタンのグラジエントで溶出）によって精製すると、標題化合物（307 mg、0.543 mmol、82%収率）がもたらされた。MS（APCI⁺）m/z 612 [M+CH₃N+H]⁺。【0747】

190F: tert-ブチル（3S）-7-（ベンジルオキシ）-5-フルオロ-6-[(2-メトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-3-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボキシレート

23℃で窒素下の密封した反応バイアルにおいて、ナトリウムメトキシドのメタノール溶液（0.5 M、2.77 mL、1.38 mmol、2.5当量）を、実施例190Eの生成物（307 mg、0.55 mmol、1当量）の無水メタノール溶液（2.8 mL、0.2 M）に加えた。この反応容器を、50℃に予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を30分間50℃で攪拌した。反応混合物を23℃まで冷却した。冷却した混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（3 mL）で希釈した。希釈した混合物を窒素流下で濃縮した。得られた残留物を酢酸エチル（25 mL）と水（5 mL）とに分配した。水層を酢酸エチル（2×10 mL）で抽出した。有機層を合わせ、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10 mL）及び飽和塩化ナトリウム水溶液（5 mL）で順次洗浄した。洗浄した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥した溶液を濾過し、濾液を濃縮した。得られた標題化合物をさらに精製することなく次のステップに使用した。MS（APCI⁺）m/z 459 [M+H]⁺。【0748】

実施例190G: tert-ブチル（3S）-7-（ベンジルオキシ）-5-フルオロ-6-[(2-メトキシ-2-オキソエチル)（{[(プロパー-2-エン-1-イル)オキシ]カルボニル}スルファモイル)アミノ]-3-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボキシレート

アリルアルコール（0.04 mL、0.61 mmol、1.1当量）を、クロロスルホニルイソシアネート（0.05 mL、0.61 mmol、1.1当量）を含む0℃のジクロロメタン溶液（2.8 mL）に加えた。反応混合物を30分間0℃で攪拌した。実施例190Fの生成物（名目上0.55 mmol、1当量）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.19 mL、1.11 mmol、2.0当量）のジクロロメタン溶液（2.8 mL、全体で0.1 M）を、3分間にわたって0℃で滴加した。反応混合物を1時間0℃で攪拌した。生成物混合物を水（5 mL）で希釈した。得られた二相性混合物を30分間攪拌した。次いでこの混合物を分液漏斗に移し、生じた層を分離した。水層をジクロロメタン（2×10 mL）で抽出した。有機層を合わせ、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（5 mL）で洗浄した。洗浄した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥した溶液を濾過し、濾液を濃縮した。得られた標題化合物をさらに精製することなく次のステップに使用した。MS（APCI⁺）m/z 639 [M+NH₄]⁺。【0749】

実施例190H: tert-ブチル（3S）-7-（ベンジルオキシ）-5-フルオロ-3-メチル-6-（1,1,4-トリオキソ-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-2-イル）-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボキシレート

ナトリウムメトキシドのメタノール溶液（0.5 M、3.32 mL、1.66 mmol、3.0当量）を、実施例190Gの生成物（名目上0.554 mmol、1当量）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（32 mg、0.03 mmol、0.05当量）のメタノール懸濁液（3.0 mL、0.19 M）に、窒素下、23℃に加えた。この反応容器を、60℃に予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を10分間60℃で攪拌した。次いで、生成物混合物を23℃まで冷却した。冷却した混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（3.0 mL）で希釈した。希釈した混合物を部分的に濃縮した。得られた残留物をジメチルスルホキシド（10 mL）及び水（3 mL）に懸濁した。希釈した混合物を、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー（100 g Red

10

20

30

40

50

i Sep Rf Gold (登録商標) C18カラム、10カラム体積にわたって10～100% [v/v] メタノール-0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液 [固体二酸化炭素で酸性化した] のグラジエントで溶出、次いで3カラム体積にわたって100%メタノールで定組成溶出、流速=80mL/分) によって精製すると、標題化合物 (65mg、0.13mmol、3ステップで23%) がもたらされた。MS (APCI⁺) m/z 523 [M+NH₄]⁺.

【0750】

実施例190I: tert-ブチル (3S)-5-フルオロ-7-ヒドロキシ-3-メチル-6-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレートアンモニア塩

実施例190Hの生成物 (65mg、0.13mmol、1当量)、パラジウム炭素 (14mg、0.01mmol、0.1当量) 及びギ酸アンモニウム (20mg、0.32mmol、2.5当量) のエタノール懸濁液 (1.3mL、0.1M) を、セブタム付きスクリュキャップを装備した20mLの圧力解放シンチレーションバイアルに密封した。この密封した反応容器を、50℃に予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を30分間50℃で攪拌した。生成物混合物を23℃まで冷却した。冷却した混合物を珪藻土のプラグ (1.0cm×0.5cm) で濾過した。濾過ケーキをメタノール (3×1.0mL) で濯いだ。濾液を合わせ、合わせた濾液を濃縮した。得られた残留物を50%水-ジメチルスルホキシド (v/v、6mL) に溶解させた。この溶液を、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー (30g Redi Sep Rf Gold (登録商標) C18カラム、10カラム体積にわたって5～100% [v/v] メタノール-0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液 [固体二酸化炭素で酸性化した] のグラジエントで溶出、次いで3カラム体積にわたって100%メタノールで定組成溶出、流速=35mL/分) によって精製すると、標題化合物 (22.5mg、0.050mmol、41%収率) がもたらされた。MS (APCI⁺) m/z 433 [M+NH₄]⁺.

【0751】

実施例190J: 5-[(3S)-5-フルオロ-7-ヒドロキシ-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン塩酸塩

塩化水素のジオキサン溶液 (4.0M、0.14mL、0.56mmol、10.8当量) を実施例190Jの生成物 (22.5mg、0.05mmol、1当量) に23℃で加えた。反応混合物を30分間23℃で攪拌した。生成物混合物を窒素流下で濃縮すると、標題化合物 (塩酸塩) が賦形剤としての1当量の塩化アンモニウムと共にもたらされた (16.9mg、0.046mmol、88%収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.49 (bs, 1H), 9.78 (bs, 1H), 9.47 (bs, 1H), 7.27 (見かけの三重線, 3×NH, 3H), 6.67 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.30-4.17 (m, 2H), 3.52-3.39 (m, 2H), 2.96 (dd, J = 16.8, 4.6 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 17.1, 10.8 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 3H); MS (APCI⁺) m/z 316 [M+H]⁺.

【0752】

実施例191: 5-(7-{ [2-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル) エチル] アミノ}-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物290)

実施例191A: 5-[3-(ベンジルオキシ)-7-{ [2-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル) エチル] アミノ}-1-フルオロ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

実施例67Fの生成物 (0.080g、0.20mmol) を含むバイアルに、1,2

ジクロロエタン (0.99 mL) 及び 2-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)エタン-1-アミン (0.042 g、0.30 mmol) を加えた。得られた混合物を環境温度で攪拌した。30分後、トリアセトキシヒドロホウ素ナトリウム (0.105 g、0.495 mmol) を加えた。14時間後、反応混合物をアセトニトリル (3 mL)、飽和塩化アンモニウム水溶液 (3 mL)、及び水 (3 mL) で希釈した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー [120 g Agela Claricep (商標) 球状 C18 100 Å 40~60 µm カラム、10~100% メタノール/水 (ドライアイスで pH 7 に調整した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.077 g、0.15 mmol、74% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.70 (br s, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.97 (dd, J = 17.4, 13.4 Hz, 2H), 3.51 (br s, 1H), 3.20 - 3.07 (m, 3H), 2.91 - 2.72 (m, 2H), 2.68 (dd, J = 8.4, 6.9 Hz, 2H), 2.62 (dd, J = 16.3, 9.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (br s, 1H), 1.74 (qd, J = 11.4, 5.3 Hz, 1H); MS (ESI⁺) m/z 529.0 [M+H]⁺.

[0753]

実施例 191B: 5-(7-{[2-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)エチル]アミノ}-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン 5-[3-(ベンジルオキシ)-7-{[2-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)エチル]アミノ}-1-フルオロ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (0.072 g、0.14 mmol) 及び 1,2,3,4,5-ペンタメチルベンゼン (0.060 g、0.41 mmol) のジクロロメタン懸濁液 (1.4 mL) を含むフラスコを、窒素の雰囲気下で攪拌しながら -78℃ まで冷却した。次に、トリクロロボラン (ジクロロメタン中 1.0 M) (1.1 mL、1.1 mmol) を加えた。得られた混合物を -78℃ で 10 分間攪拌し、次いでドライアイス-アセトン浴を氷水浴と交換した。60分後、混合物を -78℃ まで再冷却し、ジクロロメタン (3 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 mL) 及びエタノール (3 mL) を連続的に加えることによってクエンチした。次いでこの混合物を環境温度まで自然昇温させ、15分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いでエタノール (2×5 mL) と共に同時蒸発させた。残留物を逆相クロマトグラフィー [120 g Agela Claricep (商標) 球状 C18 100 Å 40~60 µm カラム、10~100% メタノール/水 (ドライアイスで pH 7 に調整した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.049 g、0.11 mmol、83% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.29 (br s, 1H), 8.65 (br s, 2H), 6.48 (s, 1H), 3.95 (dd, J = 15.9, 13.4 Hz, 2H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 3H), 2.82 (dt, J = 17.3, 4.8 Hz, 1H), 2.74 (td, J = 11.7, 11.2, 4.9 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 9.6, 6.6 Hz, 2H), 2.56 (dd, J = 16.1, 9.8 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.19 - 2.15 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 1H); MS (ESI⁺) m/z 439.1 [M+H]⁺.

[0754]

実施例 192: 5-[(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{[(3-メチルブチル)アミノ]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1λ⁶

， 2， 5－チアジアゾリジン－1， 1， 3－トリオン（化合物 291）

実施例 169 の生成物を分取キラル SFC によって分離した。分取 SFC は、Super Chrom（商標）ソフトウェアの制御下で動作する Waters SFC 80Q システムにおいて行った。分取 SFC システムは、8 ウェイ分取カラムスイッチャー、CO₂ ポンプ、モディファイアポンプ、自動背圧制御器（ABPR）、UV 検出器、及び 6 ポジションフラクションコレクターを備えていた。移動相は、流速 70 g/分でメタノール（0.1% トリフルオロ酢酸：トリエチルアミン）のモディファイアを含む、350 psi に加圧された絶乾状態非保証 CO₂ のデュワーによって供給される超臨界 CO₂ から構成されていた。カラムは環境温度におき、背圧制御器は 120 bar を維持するように設定した。試料は 4 mg/mL の濃度でメタノール：ジクロロメタン 1：4 に溶解させた。試料は 2 mL の注入でモディファイア流へとロードした。移動相は 40% 共溶媒：CO₂ で定組成に保った。この機器は、内径 30 mm×長さ 250 mm の寸法で、5 µm 粒子の CHIRALPAK（登録商標）IC カラムを装着したものであった。溶出の早いエナンチオマーピークから標題化合物を得た（14 mg、0.036 mmol、38.4% 収率）。¹H NMR（600 MHz，DMSO-d₆）δ ppm 6.57（s，1H），3.92（s，2H），3.02－2.92（m，4H），2.89－2.84（m，2H），2.76－2.79（m，1H），2.68－2.61（m，2H），1.62（七重線，J = 6.7 Hz，1H），1.49－1.43（m，2H），0.89（d，J = 6.7 Hz，6H）；MS（APCI⁺）m/z 386 [M+H]⁺。

【0755】

実施例 193：5－[(2S)－4－フルオロ－6－ヒドロキシ－2－{[(3－メチルブチル)アミノ]メチル}－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－5－イル]－1λ⁶，2，5－チアジアゾリジン－1，1，3－トリオン（化合物 292）

実施例 169 の生成物を分取キラル SFC によって分離した。分取 SFC は、Super Chrom（商標）ソフトウェアの制御下で動作する Waters SFC 80Q システムにおいて行った。分取 SFC システムは、8 ウェイ分取カラムスイッチャー、CO₂ ポンプ、モディファイアポンプ、自動背圧制御器（ABPR）、UV 検出器、及び 6 ポジションフラクションコレクターを備えていた。移動相は、流速 70 g/分でメタノール（0.1% トリフルオロ酢酸：トリエチルアミン）のモディファイアを含む、350 psi に加圧された絶乾状態非保証 CO₂ のデュワーによって供給される超臨界 CO₂ から構成されていた。カラムは環境温度におき、背圧制御器は 120 bar を維持するように設定した。試料は 4 mg/mL の濃度でメタノール：ジクロロメタン 1：4 に溶解させた。試料は 2 mL の注入でモディファイア流へとロードした。移動相は 40% 共溶媒：CO₂ で定組成に保った。この機器は、内径 30 mm×長さ 250 mm の寸法で、5 µm 粒子の CHIRALPAK（登録商標）IC カラムを装着したものであった。溶出の遅いエナンチオマーピークから標題化合物を得た（9.5 mg、0.025 mmol、26% 収率）。¹H NMR（600 MHz，DMSO-d₆）δ ppm 6.58（s，1H），3.93（s，2H），3.04－2.96（m，4H），2.93－2.87（m，2H），2.78－2.70（m，1H），2.68－2.62（m，2H），1.62（七重線，J = 6.6 Hz，1H），1.51－1.44（m，2H），0.89（d，J = 6.6 Hz，6H）；MS（APCI⁺）m/z 386 [M+H]⁺。

【0756】

実施例 194：5－[8－フルオロ－6－ヒドロキシ－2－(4－メトキシブチル)－1，2，3，4－テトラヒドロイソキノリン－7－イル]－1λ⁶，2，5－チアジアゾリジン－1，1，3－トリオン（化合物 293）

実施例 194A：5－(8－フルオロ－6－ヒドロキシ－1，2，3，4－テトラヒドロイソキノリン－7－イル)－1λ⁶，2，5－チアジアゾリジン－1，1，3－トリオン塩酸塩（実施例 44I の代替的調製物）

塩化水素のジオキサン溶液（4.0 M、1.25 mL、4.98 mmol、4.8 当量）を、実施例 189A の生成物（名目上 1.04 mmol、1 当量）を含む 23℃ のジオキサン懸濁液（4.15 mL、0.25 M）に加えた。反応混合物を 2 時間 23℃ で攪拌した。この混合物をエーテル（3.0 mL）で希釈し、希釈した混合物を濃縮した。得られた残留物を 18 時間にわたって 50℃ の真空オーブンで乾燥させた。追加の塩化水素のジオキサン溶液（4.0 M、3.0 mL、12.00 mmol、11.5 当量）を、得られた残留物に 23℃ で加えた。反応混合物を 18 時間 23℃ で攪拌した。この反応混合物をエーテル（3.0 mL）で希釈し、希釈した混合物を濃縮した。得られた残留物を 6 時間にわたって 50℃ の真空オーブンで乾燥させると、標題化合物がもたらされた。¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 10.28（bs, 1H）, 9.40（bs, 1H）, 6.62（s, 1H）, 4.22（s, 2H）, 4.13（s, 2H）, 3.34 – 3.28（m, 2）, 2.93（t, J = 6.2 Hz, 2H）; MS（APCI⁺）m/z 316 [M+H]⁺.

【0757】

実施例 194B：5-〔8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-（4-メトキシブチル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル〕-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例 194A の生成物（20 mg、0.056 mmol、1.0 当量）を、酢酸ナトリウム／酢酸バッファー（pH 4~5、1.0 mL）に溶解させた。4-メトキシブタナール（メタノール中 0.6 M、246 μL、0.15 mmol、2.5 当量）を室温で加えた。シアノ水素化ホウ素ナトリウム樹脂（Biotage（登録商標）MP-Cyanoborohydride、2.28 mmol/g、63 mg、0.14 mmol、2.5 当量）を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を Waters XBridge（商標）C8 5 μm カラム（75 mm×30 mm）での逆相分取 HPLC によって精製した。メタノール（A）及び 25 mM 炭酸水素アンモニウムバッファー（pH 10）水溶液（B）のグラジエントを、40 mL/分の流速（0~0.5 分間 5% A、0.5~8.0 分間線形グラジエント 5~100% A、8.0~9.0 分間 100% A、9.0~9.1 分間線形グラジエント 100~5% A、9.1~10.0 分間 5% A）で使用する、標題化合物（6.8 mg、0.018 mmol、30% 収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 6.44（s, 1H）, 3.93（s, 2H）, 3.41（s, 2H）, 3.25 – 3.19（m, 5H）, 2.71（t, J = 5.7 Hz, 2H）, 2.60（t, J = 5.8 Hz, 2H）, 2.50 – 2.45（m, 2H）, 1.57 – 1.47（m, 4H）; MS（APCI⁺）m/z 388 [M+H]⁺.

【0758】

実施例 195：5-（8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-〔3-〔3-（トリフルオロメチル）フェニル〕プロピル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン（化合物 294）

実施例 194A の生成物（20 mg、0.056 mmol、1.0 当量）を、酢酸ナトリウム／酢酸バッファー（pH 4~5、1.0 mL）に溶解させた。3-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）プロパノール（メタノール中 0.6 M、246 μL、0.15 mmol、2.5 当量）を室温で加えた。シアノ水素化ホウ素ナトリウム樹脂（Biotage（登録商標）MP-Cyanoborohydride、2.28 mmol/g、63 mg、0.14 mmol、2.5 当量）を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を Waters XBridge（商標）C8 5 μm カラム（75 mm×30 mm）での逆相分取 HPLC によって精製した。メタノール（A）及び 25 mM 炭酸水素アンモニウムバッファー（pH 10）水溶液（B）のグラジエントを、40 mL/分の流速（0~0.5 分間 5% A、0.5~8.0 分間線形グラジエント 5~100% A、8.0~9.0 分間 100% A、9.0~9.1 分間線形グラジエント 100~5% A、9.1~10.0 分間 5% A）で使用する、標題化合物（9.3 mg、0.01

9 mmol、32%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.61 – 7.47 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.77 – 2.68 (m, 4H), 2.59 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.84 (p, J = 7.2 Hz, 2H); MS (APCI⁺) m/z 488 [M+H]⁺.
【0759】

実施例196: 5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{2-メチル-3-[4-(プロパン-2-イル)フェニル]プロピル}-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物295)

実施例194Aの生成物(20mg、0.056mmol、1.0当量)を、酢酸ナトリウム/酢酸バッファー(pH4~5、1.0mL)に溶解させた。3-(4-イソプロピルフェニル)-2-メチルプロパノール(メタノール中0.6M、246μL、0.15mmol、2.5当量)を室温に加えた。シアノ水素化ホウ素ナトリウム樹脂(Biotage(登録商標)MP-Cyanoborohydride、2.28mmol/g、63mg、0.14mmol、2.5当量)を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮し、残留物をWaters XBridge(商標)C8 5μmカラム(75mm×30mm)での逆相分取HPLCによって精製した。メタノール(A)及び25mM炭酸水素アンモニウムバッファー(pH10)水溶液(B)のグラジエントを、40mL/分の流速(0~0.5分間15%A、0.5~8.0分間線形グラジエント15~100%A、8.0~9.0分間100%A、9.0~9.1分間線形グラジエント100~15%A、9.1~10.0分間15%A)で使用する、標題化合物(2mg、0.0042mmol、7%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.84 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.74 – 2.68 (m, 2H), 2.62 – 2.57 (m, 2H), 2.39 – 2.22 (m, 3H), 2.10 – 1.94 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.80 (d, J = 6.5 Hz, 3H); MS (APCI⁺) m/z 476 [M+H]⁺.

【0760】

実施例197: 5-{2-[4-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)ブチル]-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物296)

実施例194Aの生成物(20mg、0.056mmol、1.0当量)を、酢酸ナトリウム/酢酸バッファー(pH4~5、1.0mL)に溶解させた。4-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)ブタノール(メタノール中0.6M、246μL、0.15mmol、2.5当量)を室温に加えた。シアノ水素化ホウ素ナトリウム樹脂(Biotage(登録商標)MP-Cyanoborohydride、2.28mmol/g、63mg、0.14mmol、2.5当量)を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮し、残留物をWaters XBridge(商標)C8 5μmカラム(75mm×30mm)での逆相分取HPLCによって精製した。メタノール(A)及び25mM炭酸水素アンモニウムバッファー(pH10)水溶液(B)のグラジエントを、40mL/分の流速(0~0.5分間5%A、0.5~8.0分間線形グラジエント5~100%A、8.0~9.0分間100%A、9.0~9.1分間線形グラジエント100~5%A、9.1~10.0分間5%A)で使用する、標題化合物(9.4mg、0.020mmol、34%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.24 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.42 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H)

, 3.54 – 3.47 (m, 4H), 3.41 – 3.34 (m, 4H), 2.94 – 2.63 (m, 4H), 1.66 – 1.51 (m, 4H), 1.44 – 1.32 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 0.67 (s, 3H); MS (APCI⁺) m/z 472 [M+H]⁺.

【0761】

実施例198: 5 – {8 – フルオロ – 6 – ヒドロキシ – 2 – [2 – (2, 6, 6 – トリメチルシクロヘキサ – 1 – エン – 1 – イル) エチル] – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロイソキノリン – 7 – イル} – 1 λ⁶, 2, 5 – チアジアゾリジン – 1, 1, 3 – トリオン (化合物297)

実施例194Aの生成物(20mg、0.056mmol、1.0当量)を、酢酸ナトリウム/酢酸バッファー(pH4~5、1.0mL)に溶解させた。2 – (2, 6, 6 – トリメチルシクロヘキサ – 1 – エン – 1 – イル) アセトアルデヒド(メタノール中0.6M、246μL、0.15mmol、2.5当量)を室温に加えた。シアノ水素化ホウ素ナトリウム樹脂(Biotage(登録商標)MP-Cyanoborohydride、2.28mmol/g、63mg、0.14mmol、2.5当量)を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮し、残留物をWaters XBridge(商標)C8 5μmカラム(75mm×30mm)での逆相分取HPLCによって精製した。メタノール(A)及び25mM炭酸水素アンモニウムバッファー(pH10)水溶液(B)のグラジエントを、40mL/分の流速(0~0.5分間15%A、0.5~8.0分間線形グラジエント15~100%A、8.0~9.0分間100%A、9.0~9.1分間線形グラジエント100~15%A、9.1~10.0分間15%A)で使用して、標題化合物(8.2mg、0.018mmol、31%収率)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.45 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.52 – 3.48 (m, 2H), 3.32 – 3.28 (m, 2H), 2.84 – 2.61 (m, 4H), 2.29 – 2.20 (m, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.57 – 1.48 (m, 2H), 1.43 – 1.35 (m, 2H), 0.99 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 452 [M+H]⁺.

【0762】

実施例199: 5 – (8 – フルオロ – 6 – ヒドロキシ – 2 – ペンチル – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロイソキノリン – 7 – イル) – 1 λ⁶, 2, 5 – チアジアゾリジン – 1, 1, 3 – トリオン (化合物298)

実施例194Aの生成物(20mg、0.056mmol、1.0当量)を、酢酸ナトリウム/酢酸バッファー(pH4~5、1.0mL)に溶解させた。ペンタナール(メタノール中0.6M、246μL、0.15mmol、2.5当量)を室温に加えた。シアノ水素化ホウ素ナトリウム樹脂(Biotage(登録商標)MP-Cyanoborohydride、2.28mmol/g、63mg、0.14mmol、2.5当量)を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮し、残留物をWaters XBridge(商標)C8 5μmカラム(75mm×30mm)での逆相分取HPLCによって精製した。メタノール(A)及び25mM炭酸水素アンモニウムバッファー(pH10)水溶液(B)のグラジエントを、40mL/分の流速(0~0.5分間5%A、0.5~8.0分間線形グラジエント5~100%A、8.0~9.0分間100%A、9.0~9.1分間線形グラジエント100~5%A、9.1~10.0分間5%A)で使用して、標題化合物(6mg、0.016mmol、27%収率)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.36 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.96 – 3.54 (m, 4H), 3.17 – 2.62 (m, 6H), 1.71 – 1.53 (m, 2H), 1.38 – 1.23 (m, 4H), 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 3H); MS (APCI⁺) m/z 372 [M+H]⁺.

【0763】

実施例200: 5- {8-フルオロ-2- [3- (4-フルオロフェニル) プロピル] -6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物299)

実施例194Aの生成物 (20mg、0.056mmol、1.0当量) を、酢酸ナトリウム/酢酸バッファー (pH4~5、1.0mL) に溶解させた。3- (4-フルオロフェニル) プロパノール (メタノール中0.6M、246μL、0.15mmol、2.5当量) を室温で加えた。シアノ水素化ホウ素ナトリウム樹脂 (Biotage (登録商標) MP-Cyanoborohydride、2.28mmol/g、63mg、0.14mmol、2.5当量) を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮し、残留物をWaters XBridge (商標) C8 5μmカラム (75mm×30mm) での逆相分取HPLCによって精製した。メタノール (A) 及び25mM炭酸水素アンモニウムバッファー (pH10) 水溶液 (B) のグラジエントを、40mL/分の流速 (0~0.5分間15%A、0.5~8.0分間線形グラジエント15~100%A、8.0~9.0分間100%A、9.0~9.1分間線形グラジエント100~15%A、9.1~10.0分間15%A) で使用して、標題化合物 (8.9mg、0.020mmol、34%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.71 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 4H), 2.46 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.79 (p, J = 7.4 Hz, 2H); MS (APCI⁺) m/z 438 [M+H]⁺. [0764]

実施例201: tert-ブチル [(1r, 4r) -4- {2- [8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル] エチル} シクロヘキシル] カルバメート (化合物300)

実施例194Aの生成物 (20mg、0.056mmol、1.0当量) を、酢酸ナトリウム/酢酸バッファー (pH4~5、1.0mL) に溶解させた。tert-ブチル [(1r, 4r) -4- (2-オキソエチル) シクロヘキシル] カルバメート (メタノール中0.6M、246μL、0.15mmol、2.5当量) を室温で加えた。シアノ水素化ホウ素ナトリウム樹脂 (Biotage (登録商標) MP-Cyanoborohydride、2.28mmol/g、63mg、0.14mmol、2.5当量) を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮し、残留物をWaters XBridge (商標) C8 5μmカラム (75mm×30mm) での逆相分取HPLCによって精製した。メタノール (A) 及び25mM炭酸水素アンモニウムバッファー (pH10) 水溶液 (B) のグラジエントを、40mL/分の流速 (0~0.5分間15%A、0.5~8.0分間線形グラジエント15~100%A、8.0~9.0分間100%A、9.0~9.1分間線形グラジエント100~15%A、9.1~10.0分間15%A) で使用して、標題化合物 (12.5mg、0.024mmol、40%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.23 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.83 - 3.47 (m, 2H), 3.22 - 3.05 (m, 2H), 2.79 (s, 4H), 1.80 - 1.66 (m, 5H), 1.46 (s, 2H), 1.39 - 1.34 (m, 10H), 1.18 - 1.05 (m, 2H), 0.95 (td, J = 14.1, 13.4, 7.3 Hz, 2H); MS (APCI⁺) m/z 527 [M+H]⁺. [0765]

実施例202: 5- {2- [3- (4-tert-ブチルフェニル) プロピル] -8-フルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物301)

実施例 194 A の生成物 (20 mg、0.056 mmol、1.0 当量) を、酢酸ナトリウム／酢酸バッファー (pH 4~5、1.0 mL) に溶解させた。3-(4-(tert-ブチル)フェニル)プロパノール (メタノール中 0.6 M、246 μ L、0.15 mmol、2.5 当量) を室温で加えた。シアノ水素化ホウ素ナトリウム樹脂 (Biotage (登録商標) MP-Cyanoborohydride、2.28 mmol/g、63 mg、0.14 mmol、2.5 当量) を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮し、残留物を Waters XBridge (商標) C8 5 μ m カラム (75 mm $\times$ 30 mm) での逆相分取 HPLC によって精製した。メタノール (A) 及び 25 mM 炭酸水素アンモニウムバッファー (pH 10) 水溶液 (B) のグラジエントを、40 mL/分の流速 (0~0.5 分間 15% A、0.5~8.0 分間線形グラジエント 15~100% A、8.0~9.0 分間 100% A、9.0~9.1 分間線形グラジエント 100~15% A、9.1~10.0 分間 15% A) で使用して、標題化合物 (8 mg、0.017 mmol、28% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.71 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 4H), 2.47 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 2H), 1.26 (s, 9H); MS (APCI⁺) m/z 476 [M+H]⁺.

[0766]

実施例 203: 5-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(3,5,5-トリメチルヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-1 λ ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物 302)

実施例 194 A の生成物 (20 mg、0.056 mmol、1.0 当量) を、酢酸ナトリウム／酢酸バッファー (pH 4~5、1.0 mL) に溶解させた。3,5,5-トリメチルヘキサナール (メタノール中 0.6 M、246 μ L、0.15 mmol、2.5 当量) を室温で加えた。シアノ水素化ホウ素ナトリウム樹脂 (Biotage (登録商標) MP-Cyanoborohydride、2.28 mmol/g、63 mg、0.14 mmol、2.5 当量) を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮し、残留物を Waters XBridge (商標) C8 5 μ m カラム (75 mm $\times$ 30 mm) での逆相分取 HPLC によって精製した。メタノール (A) 及び 25 mM 炭酸水素アンモニウムバッファー (pH 10) 水溶液 (B) のグラジエントを、40 mL/分の流速 (0~0.5 分間 15% A、0.5~8.0 分間線形グラジエント 15~100% A、8.0~9.0 分間 100% A、9.0~9.1 分間線形グラジエント 100~15% A、9.1~10.0 分間 15% A) で使用して、標題化合物 (7.8 mg、0.018 mmol、31% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.21 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.85 - 3.42 (m, 2H), 3.05 - 2.54 (m, 6H), 1.59 - 1.49 (m, 2H), 1.49 - 1.34 (m, 1H), 1.25 (dd, J = 13.9, 3.1 Hz, 1H), 1.05 (dd, J = 14.0, 5.6 Hz, 1H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H); MS (APCI⁺) m/z 428 [M+H]⁺.

[0767]

実施例 204: 5-{8-フルオロ-2-[3-(2-フルオロフェニル)プロピル]-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1 λ ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物 303)

実施例 194 A の生成物 (20 mg、0.056 mmol、1.0 当量) を、酢酸ナトリウム／酢酸バッファー (pH 4~5、1.0 mL) に溶解させた。3-(2-フルオロフェニル)プロパノール (メタノール中 0.6 M、246 μ L、0.15 mmol、2.5 当量) を室温で加えた。シアノ水素化ホウ素ナトリウム樹脂 (Biotage (登録商標) MP-Cyanoborohydride、2.28 mmol/g、63 mg、0.

14 mmol、2.5当量)を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮し、残留物をWaters XBridge (商標) C8 5 μ mカラム (75 mm $\times$ 30 mm)での逆相分取HPLCによって精製した。メタノール (A) 及び25 mM炭酸水素アンモニウムバッファー (pH 10) 水溶液 (B) のグラジエントを、40 mL/分の流速 (0~0.5分間15% A、0.5~8.0分間線形グラジエント15~100% A、8.0~9.0分間100% A、9.0~9.1分間線形グラジエント100~15% A、9.1~10.0分間15% A)で使用して、標題化合物 (0.1 mg、0.0002 mmol、1%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.36 – 7.28 (m, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.75 – 2.62 (m, 4H), 2.59 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.55 – 2.51 (m, 1H), 1.79 (p, J = 7.3 Hz, 2H); MS (APCI⁺) m/z 438 [M+H]⁺.

【0768】

実施例205: 3-ヒドロキシブチル4,4,8-トリフルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1,1,4-トリオキソ-1 λ^6 ,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート (化合物304)

実施例205A: 4-ニトロフェニル6-(ベンジルオキシ)-4,4,8-トリフルオロ-7-(1,1,4-トリオキソ-1 λ^6 ,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート

実施例127Pの生成物 (100 mg、0.211 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) に、トリエチルアミン (0.035 mL、0.253 mmol)、続いて4-ニトロフェニルカルボノクロリデート (63.7 mg、0.316 mmol) を0℃で加えた。この混合物を2時間20℃で攪拌した。次いでこの混合物を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 $\times$ 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=5:1) によって精製して標題化合物 (80 mg、0.135 mmol、57.7%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.90 – 4.08 (m, 2H), 4.09 – 4.28 (m, 1H), 4.30 – 4.51 (m, 1H), 4.70 (br s, 1H), 4.89 (br s, 1H), 5.26 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.27 – 7.40 (m, 3H), 7.43 – 7.61 (m, 4H), 8.29 (d, J = 9.01 Hz, 2H).

【0769】

実施例205B: 3-ヒドロキシブチル6-(ベンジルオキシ)-4,4,8-トリフルオロ-7-(1,1,4-トリオキソ-1 λ^6 ,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート

実施例205Aの生成物 (80 mg、0.122 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) に、ブタン-1,3-ジオール (32.9 mg、0.365 mmol)、続いてカリウムtert-ブトキシド (40.9 mg、0.365 mmol) を0℃で加えた。この混合物を1時間20℃で攪拌した。この混合物を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 $\times$ 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して標題化合物 (40 mg、0.074 mmol、54.5%収率)を得て、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (ESI⁻) m/z 542 [M-H]⁻.

【0770】

実施例205C: 3-ヒドロキシブチル4,4,8-トリフルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1,1,4-トリオキソ-1 λ^6 ,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート

含水Pd(OH)₂/C (9.30 mg、50%) と実施例205Bの生成物 (40 m

10

20

30

40

50

g、0.066 mmol)の混合物を含むテトラヒドロフラン(2 mL)を、 H_2 (15 psi)下、20℃で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。この残留物を、60 mL/分の流速でアセトニトリル(A)及び10 mM NH_4HCO_3 水溶液(B)のグラジエント(0~8分間線形グラジエント1~25% A、8~10分間100% A)で溶出するPhenomenex (登録商標) C18 Gemini-NX 3 μm 150×30 mmカラムでの分取HPLCによって精製して、凍結乾燥後に標題化合物(12 mg、0.026 mmol、38.3%収率)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.06 (d, $J = 6.11$ Hz, 3H), 1.48–1.77 (m, 2H), 3.64–3.79 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 4.03–4.10 (m, 2H), 4.10–4.19 (m, 2H), 4.55 (br s, 2H), 6.96 (s, 1H); MS (ESI[−]) m/z 452 [M−H][−].

【0771】

実施例206: 5-(2-{[(2-シクロブチルエチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1 λ^6 , 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物305)

実施例168Lの生成物(150 mg、0.349 mmol)をジクロロメタン(1.75 mL)及びエタノール(1.5 mL)に含む懸濁液に、トリエチルアミン(0.068 mL、0.489 mmol)を加えた。反応混合物を環境温度で5分間攪拌した。次いで、2-シクロブチルアセトアルデヒド(44.6 mg、0.454 mmol)を含むジクロロメタン(0.5 mL)を加え、反応混合物を環境温度でさらに18時間攪拌した。その後、テトラヒドロホウ酸ナトリウム(33.0 mg、0.873 mmol)を加え、得られた混合物をさらに4時間攪拌した。この反応混合物をメタノールで希釈し、ドライローディングのために珪藻土で濃縮した。この生成物を逆相カラムクロマトグラフィー(120 g Agela Technologies Claricep (商標) Flash C18 100 Å 40~60 μm カラム、流速50 mL/分、10~100% CH_3OH /水[CO_2 (s)でpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した])によって精製して、標題化合物(12.2 mg、0.031 mmol、8.79%収率)を得た。 ^1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7.26 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.95–3.92 (m, 2H), 3.16–3.11 (m, 1H), 3.06–2.98 (m, 1H), 2.92–2.80 (m, 1H), 2.80–2.74 (m, 1H), 2.71–2.63 (m, 1H), 2.59–2.52 (m, 1H), 2.44–2.38 (m, 2H), 2.66–2.34 (m, 1H), 2.21–2.13 (m, 1H), 2.09–2.08 (m, 1H), 2.03–1.96 (m, 2H), 1.86–1.76 (m, 1H), 1.62–1.55 (m, 2H), 1.55–1.47 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 398 [M+H]⁺.

【0772】

実施例207: 5-{2-[2-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)エチル]-4,4,8-トリフルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1 λ^6 , 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物306)

実施例207A: エチル2-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)アセテート

実施例127Aの生成物(6 g、32.2 mmol)のエタノール溶液(60 mL)に、 K_2CO_3 (8.91 g、64.4 mmol)、続いてヒドロキシルアミン塩酸塩(3.36 g、48.3 mmol)を20℃に加えた。混合物を80℃で3時間加熱した。混合物を水(150 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×80 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(200 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して標題化合物(4.4 g、24.0 mmol、74.5%収率)を得て、これを精製

10

20

30

40

50

せずに次のステップに使用した。MS (ESI⁺) m/z 184 [M+H]⁺.

【0773】

実施例207B: 2-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)エタノール

実施例207Aの生成物(4.5g、24.56mmol)のテトラヒドロフラン溶液(2mL)に、LiAlH₄(1.865g、49.1mmol)を少量ずつ0℃で加えた。この混合物を20℃で2時間攪拌した後、水(0.1mL)、NaOH水溶液(0.1mL、水中15%)及び水(0.3mL)を連続的に加えることにより20℃でクエンチした。次いでこの混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して標題化合物(2g、14.2mmol、51.9%収率)を得て、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (ESI⁺) m/z 142 [M+H]⁺.

10

【0774】

実施例207C: 2-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)アセトアルデヒド

実施例207Bの生成物(700mg、4.46mmol)のジクロロメタン溶液(2mL)に、デス・マーチンペルヨージナン(1,1,1-トリス(アセチルオキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾジオキサール-3-(1H)-オン)(2839mg、6.69mmol)を20℃で加えた。混合物を20℃で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=10:1)によって精製して、標題化合物(460mg、3.30mmol、66.7%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.11-2.24 (m, 3H), 2.30-2.43 (m, 3H), 3.43 (d, J = 1.47 Hz, 2H), 9.67 (t, J = 1.71 Hz, 1H).

20

【0775】

実施例207D: 5-{6-(ベンジルオキシ)-2-[2-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)エチル]-4,4,8-トリフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

この標題化合物は、実施例127Qについて記載した手順を使用して、207Cから43.1%の収率で調製した。MS (ESI⁻) m/z 549 [M-H]⁻.

【0776】

30

実施例207E: 5-{2-[2-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)エチル]-4,4,8-トリフルオロ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

この標題化合物は、実施例127Rについて記載した手順を使用して、207Dから48.3%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.17 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.56 (br d, J = 7.50 Hz, 3H), 2.67 (br s, 2H), 3.17 (br t, J = 11.44 Hz, 2H), 3.65 (br s, 2H), 4.03 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 10.07 (br s, 1H); MS (ESI⁻) m/z 459 [M-H]⁻.

40

【0777】

実施例208: 5-[(7R)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-{[(3R)-3-ヒドロキシブチル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物307)

実施例208A: 5-[3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-7-{[(3R)-3-ヒドロキシブチル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

実施例67Fの生成物(0.537g、1.327mmol)のエタノール溶液(11

50

mL) に、(2R)-4-アミノブタン-2-オール塩酸塩 (0.250 g、1.99 mmol) 及びトリエチルアミン (0.555 mL、3.98 mmol) を加えた。30分後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.100 g、1.592 mmol) を固体として加えた。16時間後、反応混合物を水酸化アンモニウム (0.151 mL、7.96 mmol) でクエンチし、アセトニトリル (10 mL) 及び水 (2 mL) で希釈した。Celite (登録商標) (5 g) を加え、混合物を真空中で濃縮した。得られた混合物を Teledyne ISCO 275 g 逆相 C18 カラム上にドライローディングし、10~100% メタノール/バッファー (ドライアイスを加えることにより pH 7 に酸性化した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物 (0.4591 g、0.961 mmol、72.4% 収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 478 [M+H]⁺.

10

【0778】

実施例 208B: 5-[(1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-{[(3R)-3-ヒドロキシブチル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

実施例 208A の生成物 (0.4591 g、0.961 mmol) 及びペンタメチルベンゼン (0.275 g、1.857 mmol) を含む -78℃ のジクロロメタン懸濁液 (9 mL) に、三塩化ホウ素の溶液 (13.9 mL、ジクロロメタン中 1 M、13.9 mmol) をフラスコの側面に沿ってゆっくりと加えた。得られた混合物を 5 分間攪拌し、次いで 0℃ の内部温度まで温め、次いで -78℃ まで冷却し、酢酸エチル (4.6 mL)、続いてエタノール (4.6 mL) でクエンチした。この反応混合物を環境温度まで温め、真空中で濃縮した。この粗固体をヘプタン (3×9 mL)、1:1 の酢酸エチル/ヘプタン (2×5 mL)、ジクロロメタン (2×5 mL) 及びアセトニトリル (2×4.6 mL) で粉碎して、ゴム状の固体を得た。この粗生成物をメタノール (15 mL) に溶解させ、Celite (登録商標) (5 g) を加え、得られた混合物を減圧下で濃縮して粉末を得て、これを Teledyne ISCO 100 g 逆相 C18 カラム上にドライローディングし、206 nm でモニタリングしながら 10~100% メタノール/バッファー (ドライアイスで pH 7 に調整した 0.025 M 炭酸アンモニウム水溶液) のグラジエントで精製して、標題化合物 (0.2464 g、0.636 mmol、66.2% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.23 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 6.47 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.74 (dddd, J = 8.3, 6.4, 4.0, 2.3 Hz, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.11 (ddd, J = 21.0, 17.4, 5.3 Hz, 3H), 2.77 (tp, J = 17.2, 5.2 Hz, 2H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 2.15 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.80 - 1.54 (m, 3H), 1.11 (d, J = 6.1 Hz, 3H); MS (APCI⁺) m/z 388 [M+H]⁺.

20

30

【0779】

実施例 208C: 5-[(7R)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-{[(3R)-3-ヒドロキシブチル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

40

実施例 208B の生成物 (0.2464 g、0.636 mmol) を分取キラル SFC によって分離した。分取 SFC は、Super Chrom (商標) ソフトウェアの制御下で動作する THAR/Waters SFC 80 システムにおいて行った。分取 SFC システムは、8 ウェイ分取カラムスイッチャー、CO₂ ポンプ、モディファイアポンプ、自動背圧制御器 (ABPR)、UV 検出器、及び 6 ポジションフラクションコレクターを備えていた。移動相は、流速 70 g/分でメタノール (0.1% トリエチルアミン) のモディファイアを含む、350 psi に加圧された絶乾状態非保証 CO₂ のデュワーによって供給される超臨界 CO₂ から構成されていた。カラムは環境温度におき、背圧制御器は 100 bar を維持するように設定した。試料は 5 mg/mL の濃度でメタノール:ジメチ

50

ルスルホキシド（70：30）に溶解させた。試料は2 mL（10 mg）の注入でモディファイア流へとロードした。移動相は40%共溶媒：CO₂で定組成に保った。画分の収集は、時間に基づいて始動した。この機器は、内径2.1 mm×長さ250 mmの寸法で、5 μm粒子のCHIRALPAK（登録商標）ICカラムを装着したものであった。溶出の遅いエナンチオマーピークから標題化合物を得た（0.0569 g、0.147 mmol、46.2%回収）。¹H NMR及びMSデータは、実施例208Bのものと同一であった。絶対立体配置は、実施例19の生成物のクロマトグラフィー溶出順と同様に、暫定的に割り当てた。

【0780】

実施例209：5-[(7R)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-[(4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン（化合物308）

実施例209A：5-[(3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-7-[(4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

実施例67Fの生成物（0.439 g、1.085 mmol）のエタノール溶液（8.8 mL）に、4-アミノ-2,2-ジメチルブタン-1-オール塩酸塩（0.250 g、1.627 mmol）及びトリエチルアミン（0.454 mL、3.25 mmol）を加えた。30分後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（0.082 g、1.302 mmol）を固体として加えた。16時間後、反応混合物を水酸化アンモニウム（0.123 mL、6.51 mmol）でクエンチし、アセトニトリル（10 mL）及び水（2 mL）で希釈した。Celite（登録商標）（4 g）を加え、この混合物を真空中で濃縮して粉末を得た。得られた混合物をTeledyne ISCO 275 g 逆相C18カラム上にドライローディングし、10~100%メタノール／バッファー（ドライアイスを加えることによりpH7に酸性化した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液）のグラジエントで溶出して、標題化合物（0.4332 g、0.857 mmol、79%収率）を得た。MS（APCI⁺）m/z 506 [M+H]⁺。

【0781】

実施例209B：5-[(1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-[(4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン塩酸塩

実施例209Aの生成物（0.4332 g、0.857 mmol）及びペンタメチルベンゼン（0.246 g、1.658 mmol）を含む-78℃のジクロロメタン懸濁液（8.6 mL）に、三塩化ホウ素の溶液（12.4 mL、ジクロロメタン中1 M、12.4 mmol）をフラスコの側面に沿ってゆっくりと加えた。得られた混合物を5分間攪拌し、次いで0℃の内部温度まで温め、次いで-78℃まで冷却し、酢酸エチル（4.3 mL）、続いてエタノール（4.3 mL）でクエンチした。この反応混合物を環境温度まで温め、真空中で濃縮した。この粗固体をヘプタン（3×9 mL）、1：1の酢酸エチル／ヘプタン（2×5 mL）、ジクロロメタン（2×5 mL）及びアセトニトリル（2×2.5 mL）で粉碎して、標題化合物を塩酸塩として得た（0.2511 g、0.556 mmol、67.0%収率）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 10.05（s, 1H），8.84（dt, J = 23.9, 5.9 Hz, 1H），6.53（d, J = 1.3 Hz, 1H），4.28（s, 2H），3.44（q, J = 7.0 Hz, 2H），3.16 - 3.08（m, 3H），3.01（dq, J = 11.9, 6.3 Hz, 2H），2.82（dt, J = 17.3, 4.5 Hz, 1H），2.74（ddd, J = 17.3, 11.5, 5.5 Hz, 1H），2.59（dd, J = 16.1, 10.1 Hz, 1H），2.24 - 2.18（m, 1H），1.72（qd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H），1.62 - 1.55（m, 2H），0.85（s, 6H）；MS（APCI⁺）m/z 416 [M+H]⁺。

【0782】

実施例209C：5-[(7R)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-[(4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ6,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

実施例209Bの生成物(0.2511g、0.556mmol)を分取キラルSFCによって分離した。分取SFCは、SuperChrom(商標)ソフトウェアの制御下で動作するTHAR/Waters SFC 80システムにおいて行った。分取SFCシステムは、8ウェイ分取カラムスイッチャー、CO₂ポンプ、モディファイアポンプ、自動背圧制御器(ABPR)、UV検出器、及び6ポジションフラクションコレクターを備えていた。移動相は、流速70g/分でメタノール(0.1%トリエチルアミン)のモディファイアを含む、350psiに加圧された絶乾状態非保証CO₂のデューワーによって供給される超臨界CO₂から構成されていた。カラムは環境温度におき、背圧制御器は100barを維持するように設定した。試料は5mg/mLの濃度でメタノール：ジメチルスルホキシド(70：30)に溶解させた。試料は2mL(10mg)の注入でモディファイア流へとロードした。移動相は40%共溶媒：CO₂で定組成に保った。画分の収集は、時間に基づいて始動した。この機器は、内径21mm×長さ250mmの寸法で、5μm粒子のCHIRALPAK(登録商標)ICカラムを装着したものであった。溶出の遅いエナンチオマーピークから標題化合物を得た(0.0624g、0.150mmol、54.1%回収)。¹H NMR及びMSデータは、実施例209Bのものと同一であった。絶対立体配置は、実施例19の生成物のクロマトグラフィー溶出順と同様に、暫定的に割り当てた。

【0783】

実施例210：5-[1-フルオロ-3-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ6,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物309)

実施例210A：3-(ベンジルオキシ)-1,6-ジブロモナフタレン-2-アミン
3-(ベンジルオキシ)ナフタレン-2-アミン(国際特許公開第WO2008148744号；4.34g、13.9mmol)のCHCl₃溶液(100mL)に、Br₂(1.58mL、30.6mmol)を含むCHCl₃(20mL)を室温で滴加し、攪拌を12時間続けた。この混合物を飽和NaHCO₃溶液(100mL)に注ぎ入れ、層を分離した。水相を酢酸エチル(3×100mL)で抽出し、すべての有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して標題化合物(8.10g、11.9mmol、86%収率、60%純度)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.30(s, 2H), 5.51(s, 2H), 7.40-7.47(m, 5H), 7.57(d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.72(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92(d, J = 2.2 Hz, 1H)。

【0784】

実施例210B：3-(ベンジルオキシ)-6-ブロモナフタレン-2-アミン

実施例210A(16.0g、39.3mmol)を含む室温のエタノール溶液(640mL)に、錫(5.60g、47.2mmol)を一度に加え、続いて濃HCl(160mL)を加え、この混合物を90℃で1時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和NaHCO₃溶液(300mL)に注ぎ入れ、酢酸エチル(3×300mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物(10g、21.3mmol、54%収率)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.24(s, 2H), 5.30(s, 2H), 6.92(s, 1H), 7.22-7.29(m, 2H), 7.31-7.37(m, 1H), 7.37-7.47(m, 3H), 7.55(d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.79(d, J = 2.0 Hz, 1H)。

【0785】

実施例210C：3-(ベンジルオキシ)-6-ブロモ-1-フルオロナフタレン-2

-アミン

実施例 210B (15 g、32.0 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (200 mL) に、N-フルオロ-N-(フェニルスルホニル) ベンゼンスルホンアミド (10.6 g、33.6 mmol) を室温で加え、攪拌を12時間続けた。この混合物をチオ硫酸ナトリウム水溶液 (20 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機画分をブライン (20 mL) で洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮した。この残留物を、石油エーテル：酢酸エチル=100：1～50：1で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (7.3 g、19 mmol、59%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.21 – 5.33 (m, 4H), 7.25 (s, 1H), 7.32 – 7.38 (m, 1H), 7.40 – 7.46 (m, 3H), 7.55 – 7.60 (m, 2H), 7.63 – 7.68 (m, 1H), 7.93 (t, J = 1.7 Hz, 1H).

【0786】

実施例 210D：メチル { [3-(ベンジルオキシ) - 6-ブロモ-1-フルオロナフタレン-2-イル] アミノ } アセテート

実施例 210C (7.3 g、19.0 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (30 mL) に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (13 mL、76 mmol) 及び2-ブロモ酢酸メチル (17.4 g、114 mmol) を環境温度で加え、この混合物を65℃まで温め、12時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (3×80 mL) で抽出した。合わせた有機画分をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この残留物を石油エーテル：酢酸エチル=5：1 (30 mL) で粉碎し、次いで濾過して標題化合物 (5.6 g、10.7 mmol、56%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.62 (s, 3H), 4.21 (dd, J = 6.7, 3.9 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.59 (td, J = 6.7, 2.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.33 – 7.38 (m, 1H), 7.39 – 7.45 (m, 3H), 7.55 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H).

【0787】

実施例 210E：メチル { [3-(ベンジルオキシ) - 6-ブロモ-1-フルオロナフタレン-2-イル] [(tert-ブトキシカルボニル) スルファモイル] アミノ } アセテート

イソシアン酸クロロスルホニル (2.87 g、20.3 mmol) のCH₂Cl₂ 溶液 (4 mL) に、2-メチルプロパン-2-オール (1.9 mL、20 mmol) のCH₂Cl₂ 溶液 (2.00 mL) を0℃で滴加した。この混合物を室温で1時間攪拌した。この混合物に、実施例 210D (5.3 g、10 mmol) 及びトリエチルアミン (5.65 mL、40.5 mmol) のCH₂Cl₂ 溶液 (7 mL) を0℃で加えた。この反応物を環境温度まで自然昇温させ、2時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮して標題化合物 (6 g、9.7 mmol、96%収率) を得た。標題化合物を精製せずに次のステップに使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.30 (s, 9H), 3.53 (s, 3H), 4.45 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 5.17 – 5.35 (m, 2H), 7.31 – 7.37 (m, 2H), 7.38 – 7.44 (m, 2H), 7.52 – 7.62 (m, 3H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H).

【0788】

実施例 210F：メチル { [3-(ベンジルオキシ) - 6-ブロモ-1-フルオロナフタレン-2-イル] (スルファモイル) アミノ } アセテート

実施例 210E (7 g、11 mmol) のCH₂Cl₂ 溶液 (100 mL) に、トリフルオロ酢酸 (20 mL、260 mmol) を0℃で滴加した。この混合物を室温で1時間

10

20

30

40

50

攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。炭酸水素ナトリウム水溶液を漸増的に加えることにより、pHをおよそ8に調整した。水相を酢酸エチル（3×100mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物（4.6g、8.4mmol、74%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 3.51 – 3.60（m, 3H）, 4.25 – 4.37（m, 1H）, 4.42 – 4.54（m, 1H）, 5.18 – 5.36（m, 2H）, 7.10（s, 2H）, 7.31 – 7.47（m, 4H）, 7.55 – 7.62（m, 3H）, 7.92（d, J = 8.9 Hz, 1H）, 8.15（s, 1H）。

【0789】

実施例210G：5-[3-(ベンジルオキシ)-6-ブロモ-1-フルオロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例210F（4.6g、8.42mmol）を含む室温のテトラヒドロフラン溶液（50mL）に、4gの活性化4Å分子ふるい及びナトリウムメタノレートを含むメタノール（3.62g、12.63mmol）を加えた。この混合物を室温で15分間攪拌した。60mLの1N HClを加えて反応物をクエンチし、酢酸エチル（3×100mL）で抽出した。合わせた有機画分をブライン（100mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物（3.7g、6.9mmol、82%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 4.38（s, 2H）, 5.26（s, 2H）, 7.31 – 7.41（m, 3H）, 7.44（s, 1H）, 7.53（d, J = 7.0 Hz, 2H）, 7.60（dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H）, 7.92（d, J = 8.9 Hz, 1H）, 8.16（s, 1H）。

【0790】

実施例210H：5-[3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)ナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

バイアルに、5-[3-(ベンジルオキシ)-6-ブロモ-1-フルオロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン（実施例210G、0.150g、0.322mmol）、メタンスルホナト（2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-3-メトキシ-6-メチル-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル）（2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル）パラジウム（II）（0.005g、0.006mmol）、及び炭酸セシウム（0.315g、0.967mmol）を加えた。バイアルを密封し、排気し、窒素を再充填した。排気／再充填サイクルをさらに3回繰り返した。脱気したN,N-ジメチルホルムアミド（1.1mL）を加えた後、3-メチルブタン-1, 3-ジオール（0.168g、1.61mmol）を含む脱気したN,N-ジメチルホルムアミド溶液（0.54mL）を加えた。このバイアルを80℃まで加熱した。2時間後、バイアルを環境温度まで冷却したら、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル4-メチルベンゼンスルホネート（0.050g、0.19mmol）を加えて、5-[3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン副生成物を所望の生成物に変換した。この混合物を環境温度で60時間攪拌し、次いでこの反応混合物を1M塩酸（40mL）と酢酸エチル（30mL）とに分配した。層を分離し、水相を酢酸エチル（2×30mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー[120g Biotage（登録商標）Sfar C18 Duo 100Å 30μmカラム、10~100%アセトニトリル／水（0.1%トリフルオロ酢酸で緩衝した）のグラジエント]の使用により精製して、標題化合物（0.086g、0.18mmol、54%収率）を得た。¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 7.88（d, J = 9.1 Hz, 1H）, 7.54 – 7.49（m, 2H）, 7.4

10

20

30

40

50

2 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 3H), 7.11 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.19 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 488.2 [M+H]⁺.

【0791】

実施例210I: 5-[1-フルオロ-3-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)ナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

バイアルに、実施例210Hの生成物(0.079g、0.16mmol)、ギ酸アンモニウム(0.061g、0.97mmol)、及びエタノール(0.80mL)を投入した。このバイアルを窒素でパージし、次いで10%パラジウム炭素(0.017g、0.016mmol)を加えた。バイアルに蓋をし、窒素でパージし、60℃まで加熱した。2時間後、バイアルを環境温度まで冷却し、メタノールを用いて反応混合物を珪藻土で濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー[120g Biotage(登録商標)Sfar C18 Duo 100Å 30μmカラム、10~100%アセトニトリル/水(0.1%トリフルオロ酢酸で緩衝した)のグラジエント]の使用により精製して、標題化合物(0.032g、0.081mmol、50%収率)を得た。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.53 (br s, 1H), 7.80 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.19 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 381.0 [M-H₂O+H]⁺.

【0792】

実施例210J: 5-[1-フルオロ-3-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

Parrシェーカーにおいて、10%パラジウム炭素(0.039g、0.0555mmol、水中50重量%)を、実施例210Iの生成物(0.0393g、0.099mmol)のトリフルオロエタノール溶液(4mL)に加えた。反応器を窒素でパージしてから、水素取り込みが完了するまで(5日間)、水素下(120psi)、25℃で攪拌した。反応器を窒素でパージし、固体をメタノールで洗浄しながら粗反応混合物を濾過した。Celite(登録商標)(1g)を濾液に加え、得られた混合物を真空中で濃縮して固体を得て、これをTeledyne ISCO 50g逆相C18カラム上にドライローディングし、206nMで観察しながら10~100%メタノール/バッファー(ドライアイスでpH7に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液)のグラジエントで溶出して、標題化合物(2.2mg、5.2μmol、5.3%収率)を得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.94 (br s, 1H), 7.07 (br s, 4H), 6.41 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 2H), 2.89 (dd, $J = 16.8, 4.5$ Hz, 1H), 2.68 - 2.51 (m, 3H), 1.93 - 1.87 (m, 1H), 1.72 (dt, $J = 13.1, 6.6$ Hz, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.08 (s, 6H); MS (ESI⁻) m/z 401 [M-H]⁻.

【0793】

実施例211: 5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン(化合物310)

実施例211A: 5-[3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-6-ヒドロキシナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

バイアルに、5-[3-(ベンジルオキシ)-6-ブロモ-1-フルオロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン(実施例210 G、0.250 g、0.537 mmol)、メタンスルホナト(2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-3-メトキシ-6-メチル-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(0.005 g、0.005 mmol)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-3-メトキシ-6-メチル-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル(0.003 g、0.005 mmol)、及び炭酸セシウム(0.525 g、1.61 mmol)を加えた。バイアルを密封し、排気し、窒素を再充填した。排気/再充填サイクルをさらに3回繰り返した。次に、水(0.058 mL、3.2 mmol)とN, N-ジメチルアセトアミド(2.7 mL)の脱気した混合物を加えた。このバイアルを80℃まで加熱した。4時間後、バイアルを環境温度まで冷却し、この反応混合物を1M塩酸(50 mL)と酢酸エチル(30 mL)とに分配した。層を分離し、水相を酢酸エチル(2×30 mL)で抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化アンモニウム水溶液(4×30 mL)で洗浄した。塩化アンモニウム洗浄液を合わせ、酢酸エチル(30 mL)で逆抽出した。有機相を合わせ、ブライン/1M塩酸(4:1 v/v)(30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー[120 g Biotage(登録商標)Sfar C18 Duo 100 Å 30 μmカラム、10~100%アセトニトリル/水(0.1%トリフルオロ酢酸で緩衝した)のグラジエント]の使用により精製して、標題化合物(0.159 g、0.395 mmol、74%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.15 (br s, 1H), 7.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.48 (s, 2H); MS (APCI⁺) m/z 403.3 [M+H]⁺.

[0794]

実施例211B: 5-[3-(ベンジルオキシ)-6-(シクロプロピルメトキシ)-1-フルオロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

バイアルに、実施例211Aの生成物(0.100 g、0.249 mmol)、(ブromoメチル)シクロプロパン(0.067 g、0.50 mmol)、炭酸セシウム(0.243 g、0.746 mmol)、及びN, N-ジメチルホルムアミド(0.99 mL)を加えた。得られた混合物を環境温度で攪拌した。14時間後、反応混合物を1M塩酸(25 mL)と酢酸エチル(15 mL)とに分配した。層を分離し、水相を酢酸エチル(2×10 mL)で抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化アンモニウム水溶液(3×15 mL)で洗浄した。塩化アンモニウム洗浄液を合わせ、酢酸エチル(15 mL)で逆抽出した。有機層を合わせ、ブライン/1M塩酸(4:1 v/v)(15 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー[120 g Agela Claricep(商標)球状C18 100 Å 40~60 μmカラム、10~100%アセトニトリル/水(0.1%トリフルオロ酢酸で緩衝した)のグラジエント]の使用により精製して、標題化合物(0.084 g、0.18 mmol、74%収率)を得た。¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.88 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.95 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.34 - 1.24 (m, 1H), 0.65 - 0.55 (m, 2H), 0.41 - 0.31 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 456.2 [M+H]⁺.

【0795】

実施例211C：5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

バイアルに、実施例211Bの生成物(0.074g、0.16mmol)、ギ酸アンモニウム(0.061g、0.97mmol)、及びエタノール(0.81mL)を投入した。このバイアルを窒素でパージし、次いで10%パラジウム炭素(0.017g、0.016mmol)を加えた。バイアルに蓋をし、窒素でパージし、50℃まで加熱した。1.5時間後、バイアルを環境温度まで冷却し、メタノールを用いて反応混合物を珪藻土で濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー[120g Agela Claricep (商標) 球状C18 100Å 40~60μmカラム、10~100%メタノール/水(0.1%トリフルオロ酢酸で緩衝した)のグラジエント]の使用により精製して、標題化合物(0.050g、0.14mmol、84%収率)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.57 (br s, 1H), 7.80 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.93 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.34 - 1.22 (m, 1H), 0.62 - 0.57 (m, 2H), 0.39 - 0.33 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 367.3 [M+H]⁺.

【0796】

実施例211D：5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

Parrシェーカーにおいて、10%パラジウム炭素(0.044g、0.0627mmol、水中50重量%)を、実施例211Cの生成物(0.0443g、0.121mmol)のトリフルオロエタノール溶液(4.8mL)に加えた。反応器を窒素でパージしてから、水素取り込みが完了するまで(4日間)、水素下(120psi)、25℃で攪拌した。反応器を窒素でパージし、固体をメタノールで洗浄しながら粗反応混合物を濾過した。Celite (登録商標) (1g)を濾液に加え、得られた混合物を真空中で濃縮して固体を得て、これをTeledyne ISCO 50g逆相C18カラム上にドライローディングし、206nMで観察しながら10~100%メタノール/バッファー(ドライアイスでpH7に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液)のグラジエントで溶出して、標題化合物(4.5mg、0.012mmol、7.3%収率)を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.96 (br s, 1H), 7.08 (br s, 4H), 6.41 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.70 (dddd, J = 9.2, 7.1, 4.4, 2.5 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.89 (dd, J = 16.6, 4.6 Hz, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 2H), 2.53 - 2.48 (m, 1H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.71 (dtd, J = 13.5, 7.9, 5.8 Hz, 1H), 0.98 (ttt, J = 8.0, 6.8, 4.9 Hz, 1H), 0.48 - 0.40 (m, 2H), 0.18 - 0.12 (m, 2H); MS (ESI⁻) m/z 369 [M-H]⁻.

【0797】

実施例212：5-{6-[(4,4-ジフルオロブチル)アミノ]-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン(化合物311)

実施例212A：5-{3-(ベンジルオキシ)-6-[(4,4-ジフルオロブチル)アミノ]-1-フルオロナフタレン-2-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオントリフルオロ酢酸塩

バイアルに、5-[3-(ベンジルオキシ)-6-ブromo-1-フルオロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン(実施例210

10

20

30

40

50

G、0.150 g、0.322 mmol)、[(2-ジクロロヘキシルホスフィノ-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム(II) メタンスルホネート(0.015 g、0.016 mmol)、2-(ジクロロヘキシルホスフィノ) 3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル(0.009 g、0.016 mmol)、4, 4-ジフルオロブタン-1-アミン塩酸塩(0.094 g、0.65 mmol)、及び炭酸セシウム(0.420 g、1.29 mmol)を加えた。バイアルを密封し、排気し、窒素を再充填した。排気/再充填サイクルをさらに3回繰り返した。脱気したN, N-ジメチルホルムアミド(1.6 mL)を加え、バイアルを80℃まで加熱した。22時間後、バイアルを環境温度まで冷却し、この反応混合物を1M塩酸(40 mL)と酢酸エチル(30 mL)とに分配した。層を分離し、水相を酢酸エチル(2×30 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー[120 g Biotage(登録商標) Sfar C18 Duo 100 Å 30 µmカラム、10~100%アセトニトリル/水(0.1%トリフルオロ酢酸で緩衝した)のグラジエント]の使用により精製して、標題化合物(0.088 g、0.18 mmol、55%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.67(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.52-7.48(m, 2H), 7.40-7.35(m, 2H), 7.35-7.30(m, 1H), 7.06(s, 1H), 6.92(dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 6.67(t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.14(tt, J = 56.8, 4.4 Hz, 1H), 5.21(s, 2H), 4.46(s, 2H), 3.17(t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.03-1.86(m, 2H), 1.72(dq, J = 10.6, 7.2 Hz, 2H); MS(APCI⁺) m/z 494.2 [M+H]⁺.

[0798]

実施例212B: 5-{6-[(4, 4-ジフルオロブチル)アミノ]-1-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-2-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオントリフルオロ酢酸塩

実施例212Aの生成物(0.085 g、0.17 mmol)及び1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン(0.076 g、0.51 mmol)のジクロロメタン懸濁液(1.7 mL)を含むフラスコを、窒素の雰囲気下で攪拌しながら-78℃まで冷却した。次に、トリクロロボラン(ジクロロメタン中1.0M)(1.4 mL、1.4 mmol)を加えた。得られた混合物を-78℃で10分間攪拌し、次いでドライアイス-アセトン浴を氷水浴と交換した。1時間後、フラスコを-78℃まで再冷却した。反応混合物をジクロロメタン(3 mL)で希釈し、酢酸エチル(3 mL)及びエタノール(3 mL)を連続的に加えることによってクエンチした。この混合物を環境温度まで自然昇温させ、15分間攪拌した後に減圧下で濃縮した。この残留物をエタノール(2×5 mL)と共に同時蒸発させ、逆相クロマトグラフィー[120 g Biotage(登録商標) Sfar C18 Duo 100 Å 30 µmカラム、10~100%メタノール/水(0.1%トリフルオロ酢酸で緩衝した)グラジエント]の使用により精製して、標題化合物(0.050 g、0.12 mmol、72%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.23(br s, 1H), 7.61(d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.84(dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 6.76(s, 1H), 6.54(s, 1H), 6.13(tt, J = 56.9, 4.4 Hz, 1H), 4.44(s, 2H), 3.16(t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.02-1.86(m, 2H), 1.77-1.64(m, 2H); MS(APCI⁺) m/z 404.3 [M+H]⁺.

[0799]

実施例212C: 5-{6-[(4, 4-ジフルオロブチル)アミノ]-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1λ⁶, 2

， 5-チアジアゾリジン-1， 1， 3-トリオン

Parrシェーカーにおいて、10%パラジウム炭素（0.0416 g、0.0592 mmol、水中50重量%）を、実施例212Bの生成物（0.0416 g、0.103 mmol）のトリフルオロエタノール溶液（4 mL）に加えた。反応器を窒素でパージしてから、水素取り込みが完了するまで（5日間）、水素下（120 psi）、25℃で攪拌した。反応器を窒素でパージし、固体をメタノールで洗浄しながら粗反応混合物を濾過した。Celite（登録商標）（1 g）を濾液に加え、得られた混合物を真空中で濃縮して固体を得て、これをTeledyne ISCO 50 g 逆相C18カラム上にドライローディングし、206 nMで観察しながら10～100%メタノール／バッファー（ドライアイスでpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液）のグラジエントで溶出して、標題化合物（7.5 mg、0.018 mol、18%収率）を得た。¹H NMR（600 MHz，DMSO-d₆）δ ppm 9.18（br s，1H），8.42（br s，2H），6.48（s，1H），6.15（tt，J = 56.6，4.2 Hz，1H），3.93（s，2H），3.42（s，1H），3.13－3.04（m，3H），2.79（dt，J = 16.9，4.9 Hz，1H），2.71（dd，J = 16.4，9.8 Hz，1H），2.57（ddd，J = 16.7，10.7，6.0 Hz，1H），2.21－2.15（m，1H），2.00－1.87（m，1H），1.78－1.64（m，3H）；MS（ESI⁺）m/z 408 [M+H]⁺。

【0800】

実施例213：5-〔6-（4，4-ジフルオロブトキシ）-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5，6，7，8-テトラヒドロナフタレン-2-イル〕-1λ⁶，2，5-チアジアゾリジン-1，1，3-トリオン（化合物312）

実施例213A：5-〔3-（ベンジルオキシ）-6-（4，4-ジフルオロブトキシ）-1-フルオロナフタレン-2-イル〕-1λ⁶，2，5-チアジアゾリジン-1，1，3-トリオン

バイアルに、実施例211Aの生成物（0.100 g、0.249 mmol）、4-ブロモ-1，1-ジフルオロブタン（0.086 g、0.50 mmol）、炭酸セシウム（0.243 g、0.746 mmol）、及びN，N-ジメチルホルムアミド（0.99 mL）を加えた。得られた混合物を環境温度で攪拌した。14時間後、反応混合物を1 M塩酸（25 mL）と酢酸エチル（15 mL）とに分配した。層を分離し、水相を酢酸エチル（2×10 mL）で抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化アンモニウム水溶液（3×15 mL）で洗浄した。塩化アンモニウム洗浄液を合わせ、酢酸エチル（15 mL）で逆抽出した。有機層を合わせ、ブライン／1 M塩酸（4：1 v/v）（15 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー〔120 g Agela Claricep（商標）球状C18 100 Å 40～60 μmカラム、10～100%アセトニトリル／水（0.1%トリフルオロ酢酸で緩衝した）のグラジエント〕の使用により精製して、標題化合物（0.077 g、0.16 mmol、63%収率）を得た。¹H NMR（500 MHz，DMSO-d₆）δ ppm 7.89（d，J = 9.1 Hz，1H），7.55－7.48（m，2H），7.42－7.36（m，2H），7.36－7.31（m，2H），7.31（t，J = 1.9 Hz，1H），7.15（dd，J = 9.1，2.4 Hz，1H），6.19（tt，J = 56.7，4.3 Hz，1H），5.26（s，2H），4.51（s，2H），4.15（t，J = 6.3 Hz，2H），2.09－1.95（m，2H），1.95－1.85（m，2H）；MS（APCI⁺）m/z 495.3 [M+H]⁺。

【0801】

実施例213B：5-〔6-（4，4-ジフルオロブトキシ）-1-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-2-イル〕-1λ⁶，2，5-チアジアゾリジン-1，1，3-トリオン

バイアルに、実施例 213A の生成物 (0.056 g、0.11 mmol)、ギ酸アンモニウム (0.043 g、0.68 mmol)、及びエタノール (0.57 mL) を投入した。このバイアルを窒素でパージし、次いで 10%パラジウム炭素 (0.012 g、0.011 mmol) を加えた。バイアルに蓋をし、窒素でパージし、50℃まで加熱した。1.5 時間後、バイアルを環境温度まで冷却し、メタノールを用いて反応混合物を珪藻土で濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー [120 g Agela Claricep (商標) 球状 C18 100 Å 40~60 µm カラム、10~100%メタノール/水 (0.1%トリフルオロ酢酸で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.039 g、0.095 mmol、84%収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.57 (br s, 1H), 7.82 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.18 (tt, J = 56.8, 4.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.14 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.09 – 1.95 (m, 2H), 1.94 – 1.84 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 405.3 [M+H]⁺.

[0802]

実施例 213C: 5-[6-(4,4-ジフルオロブトキシ)-1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

Parrr シェーカーにおいて、固体の 10%パラジウム炭素 (0.074 g、0.105 mmol、水中 50 重量%) を、実施例 213B の生成物 (0.0742 g、0.150 mmol) のトリフルオロエタノール溶液 (6 mL) に加えた。反応器を窒素でパージしてから、水素取り込みが完了するまで (5 日間)、水素下 (120 psi)、25℃で攪拌した。反応器を窒素でパージし、固体をメタノールで洗浄しながら粗反応混合物を濾過した。Celite (登録商標) (1 g) を濾液に加え、得られた混合物を真空中で濃縮して固体を得て、これを Teledyne ISCO 50 g 逆相 C18 カラム上にドライローディングし、206 nM で観察しながら 10~100%メタノール/バッファー (ドライアイスで pH 7 に調整した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液) のグラジエントで溶出して、標題化合物 (15.0 mg、0.350 mmol、23.5%収率) を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.96 (br s, 1H), 7.07 (br s, 3H), 6.41 (s, 1H), 6.07 (tt, J = 57.0, 4.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.55 – 3.43 (m, 2H), 2.90 (dd, J = 16.6, 4.5 Hz, 1H), 2.68 – 2.60 (m, 2H), 2.60 – 2.51 (m, 1H), 1.98 – 1.77 (m, 3H), 1.75 – 1.68 (m, 1H), 1.60 (p, J = 6.6 Hz, 2H); MS (ESI⁻) m/z 424 [M-H]⁻.

[0803]

実施例 214: 5-{1-フルオロ-3-ヒドロキシ-6-[(3-メチルブチル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物 313)

実施例 214A: 5-{3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-6-[(3-メチルブチル)アミノ]ナフタレン-2-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

バイアルに、5-[3-(ベンジルオキシ)-6-ブromo-1-フルオロナフタレン-2-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (実施例 210G、0.150 g、0.322 mmol)、[(2-ジ-シクロヘキシルホスフィノ-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート (0.015 g、0.016 mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)3,6-ジ

メトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル (0.009 g、0.02 mmol)、及び炭酸セシウム (0.315 g、0.967 mmol) を加えた。3-メチルブタン-1-アミン (0.056 g、0.65 mmol) を含む脱気した N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (1.6 mL) を加え、バイアルを 80℃ まで加熱した。2 時間後、バイアルを環境温度まで冷却し、この反応混合物を 1 M 塩酸 (40 mL) と酢酸エチル (30 mL) とに分配した。層を分離し、水相を酢酸エチル (2×30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー [120 g Biotage (登録商標) Sfar C18 Duo 100 Å 30 µm カラム、10~100% アセトニトリル/水 (0.1% トリフルオロ酢酸で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物を対応するトリフルオロ酢酸塩として得た (0.137 g、0.234 mmol、73% 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.11 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.72 (dq, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.51 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 6H); MS (ESI⁺) m/z 472.0 [M+H]⁺.

【0804】

実施例 214B: 5- {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-6- [(3-メチルブチル) アミノ] ナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオントリフルオロ酢酸塩

実施例 214A の生成物 (0.129 g、0.220 mmol) 及び 1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン (0.098 g、0.66 mmol) のジクロロメタン懸濁液 (2.2 mL) を含むフラスコを、窒素の雰囲気下で攪拌しながら -78℃ まで冷却した。次に、トリクロロボラン (ジクロロメタン中 1.0 M) (1.8 mL、1.8 mmol) を加えた。得られた混合物を -78℃ で 10 分間攪拌し、次いでドライアイス-アセトン浴を氷水浴と交換した。1 時間後、フラスコを -78℃ まで再冷却した。反応混合物をジクロロメタン (3 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 mL) 及びエタノール (3 mL) を連続的に加えることによってクエンチした。この混合物を環境温度まで自然昇温させ、15 分間攪拌した後に減圧下で濃縮した。この残留物をエタノール (2×5 mL) と共に同時蒸発させ、逆相クロマトグラフィー [120 g Biotage (登録商標) Sfar C18 Duo 100 Å 30 µm カラム、10~100% メタノール/水 (0.1% トリフルオロ酢酸で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.080 g、0.21 mmol、95% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.19 (br s, 1H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.54 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.09 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.73 (dp, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.50 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 6H); MS (APCI⁺) m/z 382.3 [M+H]⁺.

【0805】

実施例 214C: 5- {1-フルオロ-3-ヒドロキシ-6- [(3-メチルブチル) アミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

Parr シェーカーにおいて、10% パラジウム炭素 (0.0674 g、0.0960 mmol、水中 50 重量%) を、実施例 214B の生成物 (0.0674 g、0.177 mmol) のトリフルオロエタノール溶液 (7 mL) に加えた。反応器を窒素でパージしてから、水素取り込みが完了するまで (5 日間)、水素下 (120 psi)、25℃ で攪

10

20

30

40

50

拌した。反応器を窒素でパージし、固体をメタノールで洗浄しながら粗反応混合物を濾過した。Celite（登録商標）（1 g）を濾液に加え、得られた混合物を真空中で濃縮して固体を得て、これをTeledyne ISCO 50 g 逆相C18カラム上にドライローディングし、206 nMで観察しながら10～100%メタノール／バッファー（ドライアイスでpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液）のグラジエントで溶出して、標題化合物（15.3 mg、0.0400 mol、22.5%収率）を得た。¹H NMR（600 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 9.18（br s, 1 H）, 8.41（br s, 2 H）, 6.49（d, J = 1.3 Hz, 1 H）, 3.93（s, 2 H）, 3.47 – 3.42（m, 1 H）, 3.11（dd, J = 16.3, 4.5 Hz, 1 H）, 3.02（t, J = 8.2 Hz, 2 H）, 2.80（dt, J = 16.7, 4.3 Hz, 1 H）, 2.73（dd, J = 16.3, 9.9 Hz, 1 H）, 2.57（dddd, J = 16.8, 10.9, 5.9 Hz, 1 H）, 2.23 – 2.17（m, 1 H）, 1.75 – 1.60（m, 2 H）, 1.50（ddt, J = 10.1, 8.1, 4.0 Hz, 2 H）, 0.92（d, J = 6.6 Hz, 6 H）; MS（ESI⁺）m/z 386 [M+H]⁺.
[0806]

実施例215：5-[1-フルオロ-3-ヒドロキシ-6-(3-メチルブトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン（化合物314）

実施例215A：5-[3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-6-(3-メチルブトキシ)ナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

バイアルに、実施例211Aの生成物（0.100 g、0.249 mmol）、1-ブロモ-3-メチルブタン（0.075 g、0.50 mmol）、炭酸セシウム（0.243 g、0.746 mmol）、及びN,N-ジメチルホルムアミド（0.99 mL）を加えた。得られた混合物を環境温度で攪拌した。14時間後、反応混合物を1 M塩酸（25 mL）と酢酸エチル（15 mL）とに分配した。層を分離し、水相を酢酸エチル（2×10 mL）で抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化アンモニウム水溶液（3×15 mL）で洗浄した。塩化アンモニウム洗浄液を合わせ、酢酸エチル（15 mL）で逆抽出した。有機層を合わせ、ブライン／1 M塩酸（4：1 v/v）（15 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー[120 g Agela Claricep（商標）球状C18 100 Å 40～60 μmカラム、10～100%アセトニトリル／水（0.1%トリフルオロ酢酸で緩衝した）のグラジエント]の使用により精製して、標題化合物（0.092 g、0.20 mmol、79%収率）を得た。¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 7.88（d, J = 9.1 Hz, 1 H）, 7.53 – 7.49（m, 2 H）, 7.41 – 7.37（m, 2 H）, 7.36 – 7.30（m, 3 H）, 7.12（dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1 H）, 5.25（s, 2 H）, 4.51（s, 2 H）, 4.12（t, J = 6.7 Hz, 2 H）, 1.82（dp, J = 13.4, 6.7 Hz, 1 H）, 1.68（q, J = 6.7 Hz, 2 H）, 0.96（d, J = 6.6 Hz, 6 H）; MS（APCI⁺）m/z 473.3 [M+H]⁺.
[0807]

実施例215B：5-[1-フルオロ-3-ヒドロキシ-6-(3-メチルブトキシ)ナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

バイアルに、実施例215Aの生成物（0.090 g、0.19 mmol）、ギ酸アンモニウム（0.072 g、1.1 mmol）、及びエタノール（0.96 mL）を投入した。このバイアルを窒素でパージし、次いで10%パラジウム炭素（0.020 g、0.019 mmol）を加えた。バイアルに蓋をし、窒素でパージし、50℃まで加熱した。1.5時間後、バイアルを環境温度まで冷却し、メタノールを用いて反応混合物を珪藻土で濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー[120 g A

gela Claricep (商標) 球状C18 100 Å 40~60 µmカラム、10~100%メタノール/水(0.1%トリフルオロ酢酸で緩衝した)のグラジエント]の使用により精製して、標題化合物(0.054 g、0.14 mmol、73%収率)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.52 (br s, 1H), 7.80 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.81 (dp, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.67 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 6H); MS (APCI⁺) m/z 383.2 [M+H]⁺.

【0808】

実施例215C: 5-[1-フルオロ-3-ヒドロキシ-6-(3-メチルブトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

Parrシェーカーにおいて、10%パラジウム炭素(0.0912 g、0.130 mmol、水中50重量%)を、実施例215Bの生成物(0.0912 g、0.238 mmol)のトリフルオロエタノール溶液(9.5 mL)に加えた。反応器を窒素でパージしてから、水素取り込みが完了するまで(4日間)、水素下(120 psi)、25℃で攪拌した。反応器を窒素でパージし、固体をメタノールで洗浄しながら粗反応混合物を濾過した。Celite (登録商標) (1 g)を濾液に加え、得られた混合物を真空中で濃縮して固体を得て、これをTeledyne ISCO 50 g 逆相C18カラム上にドライローディングし、206 nMで観察しながら10~100%メタノール/バッファ(ドライアイスでpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液)のグラジエントで溶出して、標題化合物(16.7 mg、0.0410 mmol、17.4%収率)を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.55 (br s, 1H), 6.44 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.50 (dt, J = 9.4, 6.7 Hz, 1H), 3.45 (dt, J = 9.4, 6.7 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 16.9, 4.5 Hz, 1H), 2.68-2.49 (m, 3H), 1.89 (dtd, J = 13.5, 7.6, 6.9, 3.8 Hz, 1H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.63 (dq, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.38 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.86 (dd, J = 6.6, 2.1 Hz, 6H); MS (ESI⁻) m/z 385 [M-H]⁻.

【0809】

実施例216: 5-{1-フルオロ-3-ヒドロキシ-6-[(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物315)

実施例216A: 5-{3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-6-[(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)アミノ]ナフタレン-2-イル}-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオントリフルオロ酢酸塩

バイアルに、5-[3-(ベンジルオキシ)-6-ブromo-1-フルオロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(実施例210G、0.150 g、0.322 mmol)、[(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート(0.015 g、0.016 mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル(0.009 g、0.02 mmol)、及び炭酸セシウム(0.315 g、0.967 mmol)を加えた。バイアルを密封し、排気し、窒素を再充填した。排気/再充填サイクルをさらに3回繰り返した。4-アミノ-2-メチルブタン-2-オール(0.067 g、0.65 mmol)

10

20

30

40

50

ol)を含む脱気したN,N-ジメチルホルムアミド溶液(1.6 mL)を加え、バイアルを80℃まで加熱した。2時間後、バイアルを環境温度まで冷却し、この反応混合物を1M塩酸(40 mL)と酢酸エチル(30 mL)とに分配した。層を分離し、水相を酢酸エチル(2×30 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー[120 g Biotage (登録商標) Sfar C18 Duo 100 Å 30 μmカラム、10~100%アセトニトリル/水(0.1%トリフルオロ酢酸で緩衝した)のグラジエント]の使用により精製して、標題化合物(0.098 g、0.20 mmol、62%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.92 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.17 (dd, J = 9.8, 6.0 Hz, 2H), 1.73 (dd, J = 9.8, 6.0 Hz, 2H), 1.18 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 487.6 [M+H]⁺.

【0810】

実施例216B: 5-{1-フルオロ-3-ヒドロキシ-6-[(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)アミノ]ナフタレン-2-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

バイアルに、実施例216Aの生成物(0.092 g、0.19 mmol)、ギ酸アンモニウム(0.072 g、1.1 mmol)、及びエタノール(0.95 mL)を投入した。このバイアルを窒素でパージし、次いで10%パラジウム炭素(0.020 g、0.019 mmol)を加えた。バイアルに蓋をし、窒素でパージし、50℃まで加熱した。2時間後、バイアルを環境温度まで冷却し、メタノールを用いて反応混合物を珪藻土で濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー[120 g Biotage (登録商標) Sfar C18 Duo 100 Å 30 μmカラム、10~100%メタノール/水(0.1%トリフルオロ酢酸で緩衝した)のグラジエント]の使用により精製して、標題化合物を対応するトリフルオロ酢酸塩として得た(0.072 g、0.14 mmol、74%収率)。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.27 (br s, 1H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.22 – 3.08 (m, 2H), 1.76 – 1.67 (m, 2H), 1.17 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 398.3 [M+H]⁺.

【0811】

実施例216C: 5-{1-フルオロ-3-ヒドロキシ-6-[(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)アミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

Parrシェーカーにおいて、10%パラジウム炭素(0.0624 g、0.0889 mmol、水中50重量%)を、実施例216Bの生成物(0.0624 g、0.122 mmol)のトリフルオロエタノール溶液(4.9 mL)に加えた。反応器を窒素でパージしてから、水素取り込みが完了するまで(5日間)、水素下(120 psi)、25℃で攪拌した。反応器を窒素でパージし、固体をメタノールで洗浄しながら粗反応混合物を濾過した。Celite (登録商標) (1 g)を濾液に加え、得られた混合物を真空中で濃縮して固体を得て、これをTeledyne ISCO 50 g逆相C18カラム上にドライローディングし、206 nMで観察しながら10~100%メタノール/バッファー(ドライアイスでpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液)のグラジエントで溶出して、標題化合物(19.2 mg、0.0480 mmol、39.2%収率)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.17 (br s, 1H), 8.31 (br s, 2H), 6.49 (d, J = 1.3 Hz, 1H)

, 4.58 (br s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.47 – 3.42 (m, 1H), 3.19 – 3.04 (m, 3H), 2.84 – 2.68 (m, 2H), 2.57 (ddd, $J = 16.8, 10.8, 5.9$ Hz, 1H), 2.22 – 2.16 (m, 1H), 1.76 – 1.64 (m, 3H), 1.16 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 402 [M+H]⁺.

【0812】

実施例217: tert-ブチル (2- { [5-フルオロ-7-ヒドロキシ-6- (1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] オキシ} エチル) カルバメート (化合物316)

実施例217A: tert-ブチル (2- { [7- (ベンジルオキシ) -5-フルオロ-6- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) ナフタレン-2-イル] オキシ} エチル) カルバメート

バイアルに、実施例211Aの生成物 (0.100 g、0.249 mmol)、tert-ブチル (2-クロロエチル) カルバメート (0.223 g、1.24 mmol)、臭化テトラブチルアンモニウム (0.040 g、0.12 mmol)、リン酸三カリウム (0.264 g、1.24 mmol)、及びN, N-ジメチルアセトアミド (0.99 mL) を加えた。このバイアルを50℃まで加熱した。5時間後、バイアルを環境温度まで冷却し、この反応混合物を0.5 M塩酸 (40 mL) と酢酸エチル (20 mL) とに分配した。層を分離し、水相を酢酸エチル (2×20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化アンモニウム水溶液 (3×15 mL) で洗浄した。塩化アンモニウム洗浄液を合わせ、酢酸エチル (15 mL) で逆抽出した。有機層を合わせ、ブライン/1 M塩酸 (4:1 v/v) (15 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー [120 g Agela Claricep (商標) 球状C18 100 Å 40~60 µmカラム、10~100%メタノール/水 (ドライアイスでpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物を対応するアンモニウム塩として得た (0.111 g、0.197 mmol、79%収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆-D₂O) δ ppm 7.83 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.34 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 7.05 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.06 – 4.01 (m, 2H), 3.33 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.32 (s, 9H); MS (APCI⁺) m/z 446.3 [M-C(O)OC(CH₃)₃+H]⁺.

【0813】

実施例217B: tert-ブチル (2- { [5-フルオロ-7-ヒドロキシ-6- (1, 1, 4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) ナフタレン-2-イル] オキシ} エチル) カルバメート

バイアルに、実施例217Aの生成物 (0.108 g、0.192 mmol)、ギ酸アンモニウム (0.073 g、1.2 mmol)、及びエタノール (0.96 mL) を投入した。このバイアルを窒素でパージし、次いで10%パラジウム炭素 (0.020 g、0.019 mmol) を加えた。バイアルに蓋をし、窒素でパージし、50℃まで加熱した。1時間後、バイアルを環境温度まで冷却し、メタノールを用いて反応混合物を珪藻土で濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー [120 g Agela Claricep (商標) 球状C18 100 Å 40~60 µmカラム、10~100%メタノール/水 (ドライアイスでpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物を対応するアンモニウム塩として得た (0.081 g、0.17 mmol、90%収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆-D₂O) δ ppm 7.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.06 – 4.01 (m, 2H), 3.33 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.32 (s, 9H).

= 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H); MS (APCI⁺) m/z 397.3 [M-C(O)OC(CH₃)₃+CH₃CN+H]⁺.

【0814】

実施例217C: tert-ブチル(2-{[5-フルオロ-7-ヒドロキシ-6-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]オキシ}エチル)カルバメートアンモニウム塩
Parrシェーカーにおいて、10%パラジウム炭素(0.16g、0.057mmol、水中50重量%)を、実施例217Bの生成物(0.0772g、0.169mmol)のトリフルオロエタノール溶液(2mL)に加えた。反応器を窒素でパージしてから、水素取り込みが完了するまで(4日間)、水素下(120psi)、25℃で攪拌した。反応器を窒素でパージし、固体をメタノールで洗浄しながら粗反応混合物を濾過した。Celite(登録商標)(1g)を濾液に加え、得られた混合物を真空中で濃縮して固体を得て、これをTeledyne ISCO 50g逆相C18カラム上にドライローディングし、206nmで観察しながら10~100%メタノール/バッファー(ドライアイスでpH7に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液)のグラジエントで溶出して、標題化合物(34.8mg、0.073mmol、43.1%収率)を得た。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.31 (br s, 1H), 6.75 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.47 (dt, J = 9.7, 6.2 Hz, 1H), 3.42 (dt, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.05 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.89 (dd, J = 16.9, 4.5 Hz, 1H), 2.62 (td, J = 18.3, 17.2, 6.5 Hz, 2H), 2.56-2.47 (m, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.73 (dq, J = 13.3, 7.1 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H); MS (ESI⁻) m/z 458 [M-H]⁻.

【0815】

実施例218: 5-(1-フルオロ-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物317)

実施例218A: 5-[3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-6-メトキシナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

バイアルに、5-[3-(ベンジルオキシ)-6-ブロモ-1-フルオロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(実施例210G、0.075g、0.16mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.007g、0.008mmol)、ジ-tert-ブチル(2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィン(0.009g、0.02mmol)、及び炭酸セシウム(0.110g、0.338mmol)を加えた。バイアルを密封し、排気し、窒素を再充填した。排気/再充填サイクルをさらに3回繰り返した。次に、メタノール(0.039mL、0.97mmol)を含む脱気したジメチルアセトアミド溶液(0.40mL)を加えた。このバイアルを60℃まで加熱した。14時間後、バイアルを環境温度まで冷却し、この反応混合物を1M塩酸(25mL)と酢酸エチル(25mL)とに分配した。層を分離し、水相を酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー[60g Biotage(登録商標)Sfar C18 Duo 100Å 30µmカラム、10~100%メタノール/水(ドライアイスでpH7に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した)のグラジエント]の使用により精製して、標題化合物を対応するアンモニウム塩として得た(0.046g、0.11mmol、66%収率)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.84 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 7.11 (br s, 3H), 7.09 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.87 (s, 3H); MS (APCI $^+$) m/z 417.0 [M+H] $^+$.

【0816】

実施例218B: 5-(1-フルオロ-3-ヒドロキシ-6-メトキシナフタレン-2-イル)-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例218Aの生成物(0.083 g、0.19 mmol)及び1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン(0.085 g、0.57 mmol)のジクロロメタン懸濁液(1.9 mL)を含むフラスコを、窒素の雰囲気下で攪拌しながら-78°Cまで冷却した。次に、トリクロロボラン(ジクロロメタン中1.0 M)(1.5 mL、1.5 mmol)を加えた。得られた混合物を-78°Cで10分間攪拌し、次いでドライアイス-アセトン浴を氷水浴と交換した。1時間後、フラスコを-78°Cまで再冷却した。反応混合物をジクロロメタン(3 mL)で希釈し、酢酸エチル(3 mL)及びエタノール(3 mL)を連続的に加えることによってクエンチした。この混合物を環境温度まで自然昇温させ、15分間攪拌した後に減圧下で濃縮した。この残留物をエタノール(2×5 mL)と共に同時蒸発させ、逆相クロマトグラフィー[120 g Agela Claricep(商標)球状C18 100 Å 40~60 µmカラム、10~100%メタノール/水(ドライアイスでpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した)のグラジエント]の使用により精製して、標題化合物を対応するアンモニウム塩として得た(0.052 g、0.15 mmol、79%収率)。 $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.77 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.58 (br s, 3H), 7.13 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 9.1, 2.5$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); MS (ESI $^-$) m/z 325.0 (M-H) $^-$.

【0817】

実施例218C: 5-(1-フルオロ-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

Parrシェーカーにおいて、10%パラジウム炭素(0.0582 g、0.0829 mmol、水中50重量%)を、実施例218Bの生成物(0.0582 g、0.178 mmol)のトリフルオロエタノール溶液(7.1 mL)に加えた。反応器を窒素でパージしてから、水素取り込みが完了するまで(4日間)、水素下(120 psi)、25°Cで攪拌した。反応器を窒素でパージし、固体をメタノールで洗浄しながら粗反応混合物を濾過した。Celite(登録商標)(1 g)を濾液に加え、得られた混合物を真空中で濃縮して固体を得て、これをTeledyne ISCO 50 g逆相C18カラム上にドライローディングし、206 nMで観察しながら10~100%メタノール/バッファー(ドライアイスでpH7に調整した0.025 M炭酸水素アンモニウム水溶液)のグラジエントで溶出して、標題化合物を対応するアンモニウム塩として得た(24.3 mg、0.070 mmol、39.2%収率)。 $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.96 (br s, 1H), 7.13 (br s, 4H), 6.41 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.63 – 3.55 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.88 (dd, $J = 16.7, 4.4$ Hz, 1H), 2.67 – 2.55 (m, 2H), 2.56 – 2.46 (m, 1H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.73 (dq, $J = 13.6, 7.1$ Hz, 1H); MS (ESI $^-$) m/z 329 [M-H] $^-$.

【0818】

実施例219: 5-{6-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-1-フルオロ-3-

ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物318)

実施例219A: 5-{3-(ベンジルオキシ)-6-[(シクロプロピルメチル) アミノ] -1-フルオロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

バイアルに、5-[3-(ベンジルオキシ)-6-ブromo-1-フルオロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (実施例210G、0.150g、0.322mmol)、[(2-ジ-シクロヘキシルホスフィノ-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート (0.015g、0.016mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ) 3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル (0.009g、0.02mmol)、及び炭酸セシウム (0.315g、0.967mmol) を加えた。シクロプロピルメタンアミン (0.046g、0.65mmol) を含む脱気したN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (1.6mL) を加え、バイアルを80℃まで加熱した。2時間後、バイアルを環境温度まで冷却し、この反応混合物を1M塩酸 (40mL) と酢酸エチル (30mL) とに分配した。層を分離し、水相を酢酸エチル (2×30mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー [120g Biotage (登録商標) Sfar C18 Duo 100Å 30μmカラム、10~100%アセトニトリル/水 (0.1%トリフルオロ酢酸で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物を対応するトリフルオロ酢酸塩として得た (0.149g、0.261mmol、81%収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.01 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.21 - 1.00 (m, 1H), 0.58 - 0.45 (m, 2H), 0.33 - 0.20 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 455.7 [M+H]⁺.

【0819】

実施例219B: 5-{6-[(シクロプロピルメチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例219Aの生成物 (0.142g、0.249mmol) 及び1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチルベンゼン (0.111g、0.748mmol) のジクロロメタン懸濁液 (2.5mL) を含むフラスコを、窒素の雰囲気下で攪拌しながら-78℃まで冷却した。次に、トリクロロボラン (ジクロロメタン中1.0M) (2.0mL、2.0mmol) を加えた。得られた混合物を-78℃で10分間攪拌し、次いでドライアイス-アセトン浴を氷水浴と交換した。1時間後、フラスコを-78℃まで再冷却した。反応混合物をジクロロメタン (3mL) で希釈し、酢酸エチル (3mL) 及びエタノール (3mL) を連続的に加えることによってクエンチした。この混合物を環境温度まで自然昇温させ、15分間攪拌した後に減圧下で濃縮した。この残留物をエタノール (2×5mL) と共に同時蒸発させ、逆相クロマトグラフィー [120g Biotage (登録商標) Sfar C18 Duo 100Å 30μmカラム、10~100%メタノール/水 (0.1%トリフルオロ酢酸で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物を対応するトリフルオロ酢酸塩として得た (0.093g、0.19mmol、78%収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.28 (br s, 1H), 7.62 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.45

(s, 2H), 2.99 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.16 – 1.03 (m, 1H), 0.53 – 0.47 (m, 2H), 0.28 – 0.23 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 366.3 [M+H]⁺.

【0820】

実施例219C: 5- {6- [(シクロプロピルメチル) アミノ] -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

Parrシェーカーにおいて、10%パラジウム炭素(0.0674g、0.0960mmol、水中50重量%)を、実施例219Bの生成物(0.0674g、0.140mmol)のトリフルオロエタノール溶液(5.6mL)に加えた。反応器を窒素でパージしてから、水素取り込みが完了するまで(5日間)、水素下(120psi)、25℃で攪拌した。反応器を窒素でパージし、固体をメタノールで洗浄しながら粗反応混合物を濾過した。Celite(登録商標)(1g)を濾液に加え、得られた混合物を真空中で濃縮して固体を得て、これをTeledyne ISCO 50g逆相C18カラム上にドライローディングし、206nMで観察しながら10~100%メタノール/バッファー(ドライアイスでpH7に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液)のグラジエントで溶出して、標題化合物(24.8mg、0.067mmol、47.8%収率)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.16 (br s, 1H), 8.47 (br s, 2H), 6.47 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.07 (dd, J = 16.4, 5.0 Hz, 1H), 2.97 – 2.85 (m, 2H), 2.83 – 2.76 (m, 1H), 2.71 (dd, J = 16.4, 10.0 Hz, 1H), 2.56 (td, J = 10.9, 5.3 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.68 (qd, J = 11.3, 5.6 Hz, 1H), 1.04 (tt, J = 7.6, 4.6 Hz, 1H), 0.63 – 0.56 (m, 2H), 0.39 – 0.32 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 370 [M+H]⁺.

【0821】

実施例220: 5- [6- (2-アミノエトキシ) -1-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン(化合物319)

実施例217の生成物(11.6mg、0.0240mmol)の1, 2-ジクロロエタン懸濁液(0.45mL)にトリフルオロ酢酸(0.090mL、1.168mmol)を加えた。1時間後、反応混合物を2分間超音波処理し、次いで攪拌を続けた。2時間後、反応混合物を2分間超音波処理し、次いでメタノール(0.5mL)及びアセトニトリル(0.5mL)で希釈した。得られた溶液を濃縮し、残留物を1:1のメタノール/アセトニトリル(1mL)に溶解させ、Celite(登録商標)(1g)を加え、得られた混合物を減圧下で濃縮して粉末を得た。この固体を50g Teledyne ISCO逆相C18カラム上にドライローディングし、10~100%メタノール/バッファー(ドライアイスでpH7に調整した0.025M炭酸水素アンモニウム水溶液)のグラジエントで溶出して、標題化合物(5.9mg、0.016mmol、67.3%収率)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.73 (br s, 4H), 6.43 (s, 1H), 3.95 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.83 – 3.75 (m, 1H), 3.66 (dt, J = 10.4, 5.2 Hz, 1H), 3.60 (dt, J = 10.5, 5.2 Hz, 1H), 3.00 – 2.89 (m, 3H), 2.68 (dq, J = 19.8, 7.0, 6.5 Hz, 2H), 2.59 – 2.50 (m, 1H), 1.92 – 1.80 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 360 [M+H]⁺.

【0822】

実施例221: 5- {2- [2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル] -4, 4, 8-トリフルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ

イソキノリン-7-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン
(化合物320)

実施例221A: エチル2-(3, 5-ジメチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アセテート

実施例127Bの生成物(450mg、2.470mmol)及びCs₂CO₃(1609mg、4.94mmol)のアセトニトリル溶液(5mL)に、塩化2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM-Cl, 0.657mL、3.70mmol)を0℃で滴加した。この混合物を20℃、N₂下で12時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(3×5mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=20:1)によって精製して標題化合物(630mg、2.02mmol、82%収率)を得た。MS (ESI⁺) m/z 313 [M+H]⁺.

【0823】

実施例221B: 2-(3, 5-ジメチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)エタノール

この標題化合物は、実施例127Dについて記載した手順を使用して、実施例221Aの生成物から98%の収率で調製した。MS (ESI⁺) m/z 271 [M+H]⁺.

【0824】

実施例221C: 2-(3, 5-ジメチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アセトアルデヒド

この標題化合物は、実施例127Eについて記載した手順を使用して、実施例221Bの生成物から55%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm -0.10 - 0.02 (m, 9H), 0.80 - 0.95 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.21 - 2.31 (m, 3H), 3.42 (d, J = 2.38 Hz, 2H), 3.49 - 3.62 (m, 2H), 5.19 - 5.44 (m, 2H), 9.58 (t, J = 2.31 Hz, 1H).

【0825】

実施例221D: 5-{6-(ベンジルオキシ)-2-[2-(3, 5-ジメチル-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール-4-イル)エチル]-4, 4, 8-トリフルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

この標題化合物は、実施例127Qについて記載した手順を使用して、実施例221Cの生成物から53.2%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm -0.05 (s, 9H), 0.73 - 0.92 (m, 3H), 1.01 (br s, 3H), 1.16 - 1.39 (m, 3H), 1.96 (br s, 3H), 2.50 (br s, 4H), 2.77 - 3.06 (m, 2H), 3.50 - 3.57 (m, 2H), 4.22 (br s, 2H), 4.96 (br s, 2H), 5.25 (br s, 2H), 6.73 - 7.26 (m, 6H).

【0826】

実施例221E: 5-{2-[2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル]-4, 4, 8-トリフルオロ-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

この標題化合物は、実施例127Rについて記載した手順を使用して、実施例221Dの生成物から25.4%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 2.20 (s, 6H), 2.49 - 2.79 (m, 4H), 3.15 (br t, J = 11.82 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 6.89 - 7.09 (m, 1H), 7.00 (s, 1H); MS (ESI⁻) m/z 458 [M-H]⁻.

【0827】

実施例 222: N-(シクロヘキシルメチル)-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド (化合物 321)

実施例 222A: 6-(ベンジルオキシ)-N-(シクロヘキシルメチル)-8-フルオロ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

この標題化合物は、実施例 159A について記載した手順を使用して、シクロヘキシルメタンアミンから調製した。MS (APCI⁺) m/z 531.2 [M+H]⁺.

【0828】

実施例 222B: N-(シクロヘキシルメチル)-8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド

この標題化合物は、実施例 159B について記載した手順を使用して、上記実施例 222A から 33% の収率 (2 ステップ) で調製した。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.06 (s, 3H), 6.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.50 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.68-1.56 (m, 6H), 1.41 (m, 1H), 1.13 (m, 2H), 0.82 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 441.2 [M+H]⁺.

【0829】

実施例 223: N-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] アセトアミド (化合物 322)

実施例 223A: 5-[7-アミノ-3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

5-[3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (0.2 g、0.495 mmol、実施例 67F) のメタノール溶液 (5 mL) に、酢酸アンモニウム (1.8 g、23.35 mmol) を室温で加えた。1 時間後、NaBH₃CN (0.047 g、0.742 mmol) を懸濁液に加えた。この混合物を室温で 18 時間攪拌した後、N, N-ジメチルホルムアミドで希釈し、50 mL/分の流速でアセトニトリル (A) 及び 0.1% トリフルオロ酢酸水溶液 (B) のグラジエント (0~1 分間 10% A、1~20 分間線形グラジエント 10~90%) で溶出する Phenomenex (登録商標) Luna (登録商標) 10 μ m C18 カラム (30 mm $\times$ 250 mm) での分取 HPLC によって精製して、標題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た (85 mg、0.164 mmol、33.1% 収率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.99 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.05 (dd, J = 16.3, 5.5 Hz, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.72 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 406.1 [M+H]⁺.

【0830】

実施例 223B: N-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] アセトアミド

実施例 223A の生成物 (43 mg、0.106 mmol) 及びトリエチルアミン (5

10

20

30

40

50

3.7 mg、0.530 mmol)を含む23℃のテトラヒドロフラン-ジクロロメタン懸濁液(2:1比、1 mL)に、無水酢酸(21.65 mg、0.212 mmol)を23℃で加えて溶液を得た。この混合物を23℃で0.5時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。この残留物を、1~10%メタノール/ジクロロメタンで溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た(46 mg、0.084 mmol、79%収率)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 6.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.28 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.19 (q, J = 7.3 Hz, 6H), 3.01 (dd, J = 16.6, 5.6 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 7.5, 5.4 Hz, 2H), 2.49 (dd, J = 16.6, 8.8 Hz, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.3 Hz, 9H)。

【0831】

実施例223C: N-[8-フルオロ-6-ヒドロキシ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]アセトアミド

実施例223Bの上記生成物、N-[6-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-7-(1,1,4-トリオキソ-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]アセトアミド、トリエチルアミン(73 mg、0.133 mmol)及び5%Pd/C(72 mg)の混合物を含むテトラヒドロフラン(4 mL)を、水素(80 psi)下、室温で2.5時間攪拌した。粗反応混合物を珪藻土のパッドで濾過し、濃縮した。この残留物を、1~10%メタノール/ジクロロメタンで溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物(50 mg、0.11 mmol、82%収率)をトリエチルアミン塩として得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.02 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 3H), 3.09 (q, J = 7.3 Hz, 6H), 2.85 – 2.79 (m, 1H), 2.78 – 2.64 (m, 2H), 2.34 (dd, J = 16.4, 8.8 Hz, 1H), 1.89 – 1.83 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 9H); MS (APCI⁺) m/z 358.5 [M+H]⁺。

【0832】

上記で得られたトリエチルアミン塩生成物の一定分量(25 mg)を、50 mL/分の流速でアセトニトリル(A)及び0.1%トリフルオロ酢酸水溶液(B)のグラジエント(0~1分間5%A、1~20分間線形グラジエント10~50%)で溶出するPhenomenex(登録商標)Luna(登録商標)10 μm C18カラム(30 mm×250 mm)での分取HPLCによって精製して、標題化合物を遊離塩基として得た(15 mg)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.97 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.93 – 3.86 (m, 1H), 2.84 (dd, J = 16.4, 5.6 Hz, 1H), 2.81 – 2.66 (m, 2H), 2.35 (dd, J = 16.3, 8.8 Hz, 1H), 1.89 – 1.83 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.64 – 1.53 (m, 1H); MS (APCI⁻) m/z 356.4 [M-H]⁻。

【0833】

実施例224: 5-[1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-(4-メチルペンチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリ

10

20

30

40

50

ジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 323)

実施例 224A: 5-[3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-7-(4-メチルペンター-1-イン-1-イル)ナフタレン-2-イル]-1 λ ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオンアンモニウム塩

20 mL の圧力解放バイアルに、実施例 1G の生成物 (0.500 g、1.08 mmol)、[1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.021 g、0.032 mmol)、及びヨウ化銅(I) (0.020 g、0.11 mmol) を加えた。バイアルに蓋をし、排気し、窒素を再充填した。その後、N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL)、トリエチルアミン (1.50 mL、10.8 mmol)、及び 4-メチル-1-ペンチン (0.253 mL、2.15 mmol) を加えた。バイアルを排気し、窒素を 5 回再充填し、次いで 60°C まで加熱した。26 時間後、バイアルを環境温度まで冷却した。追加の [1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.021 g、0.032 mmol) 及びヨウ化銅(I) (0.020 g、0.11 mmol) を加えた。バイアルを排気し、窒素を 3 回再充填してから、さらに 4-メチル-1-ペンチン (0.253 mL、2.15 mmol) を加えた。このバイアルを再度 60°C まで加熱した。41 時間後、バイアルを環境温度まで冷却し、反応物を 1 M 硫酸水素ナトリウム (15 mL) でクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル (3×10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン/1 M 塩酸 (4:1 v/v) (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を珪藻土 (2 g) 上にロードし、減圧下で濃縮し、逆相クロマトグラフィー [100 g Isco RediSep Rf Gold (登録商標) C18 カラム、10~100% メタノール/水 (ドライアイスで pH 7 に調整した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.223 g、0.462 mmol、43% 収率) を得た。MS (ESI⁻) m/z 465.0 [M-H]⁻.

【0834】

実施例 224B: 5-(1-フルオロ-3-ヒドロキシ-7-(4-メチルペンチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1, 2, 5-チアジアゾリジン-3-オン 1, 1-ジオキシドアンモニウム塩

10% 水酸化パラジウム炭素 (0.44 g、1.6 mmol) を含む 20 mL の Barnstead Hast C 反応器に、5-[3-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-7-(4-メチルペンター-1-イン-1-イル)ナフタレン-2-イル]-1 λ ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオンアンモニウム塩 (0.223 g、0.462 mmol) 及び 2, 2, 2-トリフルオロエタノール (10 mL) を加えた。得られた混合物を 35°C で 20 時間、56 psi の水素雰囲気下で攪拌した。次いで触媒を濾過により除去し、メタノールで洗浄した。濾液を珪藻土 (2 g) 上にロードし、減圧下で濃縮し、逆相クロマトグラフィー [100 g Isco RediSep Rf Gold (登録商標) C18 カラム、10~100% メタノール/水 (ドライアイスで pH 7 に調整した 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液で緩衝した) のグラジエント] の使用により精製して、標題化合物 (0.0987 g、0.246 mmol、53% 収率) を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.92 (br s, 1H), 7.09 (br s, 4H), 6.41 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 2.75 - 2.58 (m, 3H), 2.04 (dd, J = 16.5, 10.4 Hz, 1H), 1.85 - 1.79 (m, 1H), 1.61 - 1.50 (m, 2H), 1.40 - 1.29 (m, 4H), 1.25 (dtd, J = 12.7, 11.0, 5.6 Hz, 1H), 1.20 - 1.13 (m, 2H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 6H); MS (APCI⁺) m/z 402.4 [M+NH₄]⁺.

【0835】

実施例 225: 5-(8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{[(2S)-5-オキソ

ピロリジン-2-イル] メチル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 3 2 4)

実施例 2 2 5 A: 5- [6- (ベンジルオキシ) -8-フルオロ-2- { [(2 S) -5-オキソピロリジン-2-イル] メチル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル] -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

実施例 5 4 A の生成物 (名目上 0.315 mmol、1 当量)、炭酸カリウム (218 mg、1.58 mmol、5.0 当量)、及び (S) -5- (プロモメチル) ピロリジン-2-オン (79 mg、0.44 mmol、1.4 当量) のアセトニトリル懸濁液 (1.00 mL、約 0.3 M) を、1 ドラムバイアルに密封した。この密封した反応容器を、70 °C に予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を 20 時間 70 °C で攪拌した。生成物混合物を 23 °C まで冷却した。冷却した生成物混合物を、塩酸水溶液 (3 M、5 mL)、水 (10 mL)、及び酢酸エチル (15 mL) の攪拌混合物に注意深く注ぎ入れた。この混合物を 10 分間 23 °C で攪拌した。次いでこの混合物を分液漏斗に移し、生じた層を分離した。水層を酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出した。水層を濃縮した。得られた固体残留物をメタノール (5 × 6 mL) で粉砕した。上清を合わせ、珪藻土のプラグ (0.5 cm × 1.0 cm) で濾過した。濾過ケーキをメタノール (3 × 3 mL) で濯いだ。濾液を合わせ、合わせた濾液を濃縮した。得られた残留物をさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (APCI⁻) m/z 487 [M-H]⁻.

【0836】

実施例 2 2 5 B: 5- (8-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- { [(2 S) -5-オキソピロリジン-2-イル] メチル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

パラジウム炭素 (10 重量%、17 mg、0.02 mmol、5 mol%)、実施例 2 2 5 A の生成物 (名目上 0.315 mmol、1 当量)、及びギ酸アンモニウム (60 mg、0.95 mmol、3.0 当量) のエタノール懸濁液 (4.0 mL) を、3 時間 23 °C で攪拌した。この反応容器を、50 °C に予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を 2 時間 50 °C で攪拌した。反応混合物を 23 °C まで冷却した。追加のパラジウム炭素 (10 重量%、17 mg、0.02 mmol、5 mol%) 及びギ酸アンモニウム (72 mg、1.14 mmol、3.6 当量) を加えた。この反応容器を、60 °C に予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を 2 時間 60 °C で攪拌した。次いで、生成物混合物を 23 °C まで冷却した。冷却した混合物を珪藻土のプラグ (0.5 cm × 1.0 cm) で濾過した。濾過ケーキをメタノール (3 × 3 mL) で洗浄した。濾液を合わせ、合わせた濾液を濃縮した。得られた残留物を逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー (30 g Redi Sep Rf Gold (登録商標) C18 カラム、5 ~ 100% メタノール - 0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液 [固体二酸化炭素で酸性化した] のグラジエントで溶出) によって精製すると、標題化合物 (55 mg、0.14 mmol、42% 収率、3 ステップ) がもたらされた。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.97 (bs, 1H), 9.74 bs, 1H), 8.00 (bs, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.27 - 4.05 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.01 - 2.86 (m, 1H), 2.28 - 2.09 (m, 3H), 1.76 - 1.68 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 399 [M+H]⁺.

【0837】

実施例 2 2 6: 5- [(3 S) -5-フルオロ-7-ヒドロキシ-3- (4-メチルペンチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル] -1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 3 2 5)

実施例 2 2 6 A: メチル (S) -2- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ペンタ-4-エノエート

ヨードメタン (14.5 mL、232 mmol、2.0 当量) を、炭酸カリウム (32.1 g、232 mmol、2.0 当量) 及び (S) -2- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ペンタ-4-エン酸 (25.0 g、116 mmol、1 当量) を含む 23

°Cのアセトン懸濁液（465 mL、0.25 M）に加えた。反応混合物を24時間23°Cで攪拌した。追加のヨードメタン（14.5 mL、232 mmol、2.0当量）を23°Cで加えた。反応混合物を3日間23°Cで攪拌した。生成物混合物を部分的に濃縮した。得られた残留物を水（150 mL）と酢酸エチル（400 mL）とに分配した。水層を酢酸エチル（150 mL）で抽出した。有機層を合わせ、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（50 mL）で洗浄した。洗浄した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥した溶液を濾過し、濾液を濃縮した。得られた標題化合物をさらに精製することなく次のステップに使用した。TLC R_f = 0.37（1% 酢酸-20% 酢酸エチル-ヘプタン, ニンヒドリン）。¹H NMR（600 MHz, CDCl₃） δ ppm 5.73 – 5.65（m, 1H）, 5.15 – 5.10（m, 2H）, 5.02（bs, 1H）, 4.40 – 4.36（m, 1H）, 3.73（s, 3H）, 2.58 – 2.42（m, 2H）, 1.43（s, 9H）。

【0838】

実施例226B：メチル（S）-2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-6-メチルヘプター-4-エノエート

セプタムキャップ付き還流凝縮器を装備した500 mLの丸底フラスコにおいて、（1, 3-ビス-（2, 4, 6-トリメチルフェニル）-2-イミダゾリジニリデン）ジクロロ（o-イソプロポキシフェニルメチレン）ルテニウム（282 mg、0.45 mmol、4.5 mol%）及び実施例226Aの生成物（2.29 g、10.00 mmol、1当量）のジクロロメタン溶液（100 mL）を、真空（約5秒）とその後の窒素バックフィル（×2）に繰り返し供することによって脱酸素した。反応容器を短時間開封し、液体の3-メチル-1-ブテン（約15.0 mL、135 mmol、13.5当量）を加えた。反応容器を還流凝縮器（窒素下）で密封し、この密封容器を、50°Cに予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を20時間50°Cで攪拌した。次いで、生成物混合物を23°Cまで冷却した。冷却した生成物混合物を濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘプタンで初期溶出、10% [v/v] 酢酸エチル-ヘプタンにグレーディング、1ステップ）によって精製すると、標題化合物（<1.98 g、<73%収率）がもたらされた。TLC R_f = 0.20（10% 酢酸エチル-ヘプタン, パラ-アニスアルデヒド）。¹H NMR（500 MHz, CDCl₃） δ ppm 5.48（dd, J = 15.3, 6.7 Hz, 1H）, 5.26 – 5.20（m, 1H）, 5.00（bs, 1H）, 4.38 – 4.30（m, 1H）, 3.72（s, 3H）, 2.51 – 2.35（m, 3H）, 1.44（s, 9H）, 0.96（d, J = 2.8 Hz, 3H）, 0.95（d, J = 2.8 Hz, 3H）。

【0839】

実施例226C：メチル（S）-2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-6-メチルヘプタノエート

実施例226Bの生成物（名目上1.91 g、7.04 mmol、1当量）及びパラジウム炭素（10重量%、533.0 mg、0.50 mmol、7.1 mol%）のテトラヒドロフラン懸濁液（14.0 mL）を、密封した100 mLの丸底フラスコにおいて、23°Cで、水素雰囲気（1 atm）下で20時間勢よく攪拌した。生成物混合物をメタノール（15 mL）で希釈し、珪藻土のプラグ（2.0 cm×4.0 cm）で濾過した。濾過ケーキをメタノール（3×5 mL）で濯いだ。濾液を合わせ、合わせた濾液を濃縮した。得られた標題化合物をさらに精製することなく次のステップに使用した。TLC R_f = 0.24（10% 酢酸エチル-ヘプタン, パラ-アニスアルデヒド）。¹H NMR（500 MHz, CDCl₃） δ ppm 5.02 – 4.94（m, 1H）, 4.31 – 4.25（m, 1H）, 3.73（s, 3H）, 1.81 – 1.71（m, 1H）, 1.64 – 1.58（m, 1H）, 1.44（s, 9H）, 1.39 – 1.27（m, 3H）, 1.22 – 1.13（m, 2H）, 0.86（d, J = 6.1 Hz, 6H）。

【0840】

実施例 226D: *tert*-ブチル (S) - (1-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン-2-イル) カルバメート

水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (2.0 M、7.04 mL、14.08 mmol、2.0 当量) を、実施例 226C の生成物 (名目上 7.04 mmol、1 当量) を含む 0℃ のテトラヒドロフラン溶液 (50 mL、0.14 M) に加えた。反応混合物を 20 時間にわたって 23℃ まで温めた。次いでこの生成物混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL)、水 (15 mL)、及び酢酸エチル (60 mL) により 23℃ で順次希釈した。得られた二相性混合物を 30 分間攪拌した。次いでこの混合物を分液漏斗に移し、生じた層を分離した。水層を酢酸エチル (35 mL) で抽出した。有機層を合わせ、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄した。洗浄した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥した溶液を濾過し、濾液を濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (33% 酢酸エチル-ヘプタンで溶出) によって精製すると、標題化合物 (983 mg、4.01 mmol、57% 収率、4 ステップ) がもたらされた。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.62 (bs, 1H), 3.69 – 3.49 (m, 3H), 2.54 (bs, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.41 – 1.13 (m, 6H), 0.88 (dd, J = 6.6, 3.5 Hz, 1H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz).

【0841】

実施例 226E: *tert*-ブチル (4S) - 4 - (4-メチルペンチル) - 2 - オキソー 1, 2 λ⁴, 3 - オキサチアゾリジン - 3 - カルボキシレート

塩化チオニルのジクロロメタン溶液 (2.0 M、2.00 mL、4.00 mmol、1.1 当量) を、イミダゾール (989.3 mg、14.53 mmol、4.0 当量) 及びトリエチルアミン (1.19 mL、8.53 mmol、2.4 当量) を含む -40℃ のジクロロメタン溶液 (30.0 mL) に滴加した。反応混合物を 10 分間 -40℃ で攪拌した。実施例 226D の生成物 (891 mg、3.63 mmol、1 当量) のジクロロメタン溶液 (6.0 mL、全体で 0.1 M) を、シリンジポンプにより、30 分間にわたって -40℃ で滴加した。反応混合物を 2 日間にわたって 23℃ まで自然昇温させた。生成物混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (8 mL) で希釈した。水層をジクロロメタン (15 mL) で抽出した。有機層を合わせ、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥した溶液を濾過し、濾液を濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル-ヘプタンで溶出) によって精製すると、標題化合物 (599 mg、2.05 mmol、57% 収率) がもたらされた。TLC R_f = 0.68 (25% 酢酸エチル-ヘプタン, モリブデン酸セリウムアンモニウム)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.81 – 4.70 (m, 2H), 4.04 – 3.95 (m, 1H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 1.75 – 1.63 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.35, 1.15 (m, 4H), 0.92 – 0.85 (m, 1H), 0.87 (dd, J = 6.6, 3.0 Hz, 6H); MS (APCI⁺) m/z 309 [M+NH₄]⁺.

【0842】

実施例 226F: *tert*-ブチル (S) - 4 - (4-メチルペンチル) - 1, 2, 3 - オキサチアゾリジン - 3 - カルボキシレート 2, 2 - ジオキシド

塩化ルテニウム (III) 水和物 (4.6 mg、0.02 mmol、1.0 mol%) 及び過ヨウ素酸ナトリウム (659.0 mg、3.08 mmol、1.5 当量) を、実施例 226E の生成物 (599.0 mg、2.06 mmol、1 当量) を含む 23℃ の 20% 水-アセトニトリル混合溶液 (v/v、7 mL、0.29 M) に連続して加えた。反応混合物を 10 分間 23℃ で攪拌した。次いでこの生成物混合物を酢酸エチル (15 mL) で希釈した。希釈した混合物を珪藻土のプラグ (5.0 cm × 3.0 cm) で濾過した。濾過ケーキを酢酸エチル (3 × 15 mL) で濯いだ。濾液を合わせた。合わせた濾液を分液漏斗に移し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (15 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチル (15 mL) で抽出した。有機層を合わせ、合わせた有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム

水溶液（10 mL）及び飽和塩化ナトリウム水溶液（20 mL）で連続的に洗浄した。洗浄した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥した溶液を珪藻土のプラグ（5.0 cm×3.0 cm）で濾過した。濾過ケーキを酢酸エチル（3×15 mL）で洗浄した。濾液を合わせ、合わせた濾液を濃縮した。得られた残留物をエーテル（3 mL）に溶解させ、シリカゲルのプラグ（0.5 cm×3.0 cm）で濾過した。濾過ケーキをエーテル（3×2 mL）で洗浄した。濾液を合わせ、合わせた濾液を濃縮すると、標題化合物（584 mg、1.90 mmol、92%収率）がもたらされた。TLC R_f = 0.43（20% 酢酸エチル-ヘプタン、モリブデン酸セリウムアンモニウム）。¹H NMR（600 MHz, CDCl₃） δ ppm 4.63（ddd, J = 9.2, 5.9, 0.8 Hz, 1H），4.32 – 4.22（m, 2H），1.94 – 1.84（m, 1H），1.83 – 1.72（m, 1H），1.55（s, 9H），1.39 – 1.26（m, 2H），1.26 – 1.17（m, 2H），0.91（d, J = 6.6 Hz, 1H），0.87（dd, J = 6.6, 3.7 Hz, 6H）；MS（APCI⁺） m/z 325 [M+NH₄]⁺。【0843】

実施例226G：tert-ブチル{（2S）-1-〔4-（ベンジルオキシ）-6-ブロモ-2-フルオロ-3-（2,2,2-トリフルオロアセトアミド）フェニル]-6-メチルヘプタン-2-イル}カルバメート

n-ブチルリチウムのヘキサン溶液（1.91 M、2.08 mL、3.96 mmol、2.1当量）を、ジイソプロピルアミン（0.59 mL、4.15 mmol、2.2当量）を含む-78℃のテトラヒドロフラン溶液（8.0 mL）に加えた。反応混合物を10分間-78℃で攪拌した。実施例12Cの生成物（777.0 mg、1.98 mmol、1.05当量）のテトラヒドロフラン溶液（3.0 mL）を、シリンジポンプにより、20分間にわたって-78℃で滴加した。反応混合物を30分間-78℃で攪拌した。実施例226Fの生成物（580.0 mg、1.89 mmol、1当量）のテトラヒドロフラン溶液（3.0 mL；全体で0.14 M）を、20分間にわたって-78℃で滴加した。反応混合物を30分間-78℃で攪拌した。塩酸水溶液（3 M、3.14 mL、9.43 mmol、5.0当量）を-78℃に加えた。得られた混合物を30分間にわたって23℃まで温めた。この生成物混合物を酢酸エチル（30 mL）で希釈した。次いで、得られた二相性混合物を分液漏斗に移し、生じた層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（5 mL）で洗浄した。洗浄した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥した溶液を濾過し、濾液を濃縮した。得られた標題化合物をさらに精製することなく次のステップに使用した。MS（APCI⁺） m/z 619 [M+H]⁺。【0844】

実施例226H：メチル{〔6-（ベンジルオキシ）-4-ブロモ-3-〔（2S）-2-〔（tert-ブトキシカルボニル）アミノ〕-6-メチルヘプチル〕-2-フルオロフェニル〕（トリフルオロアセチル）アミノ}アセテート

ブロモ酢酸メチル（0.18 mL、1.98 mmol、1.1当量）を、実施例226Gの生成物（名目上1.89 mmol、1当量）、炭酸カリウム（782 mg、5.66 mmol、3.0当量）、及びヨウ化カリウム（157 mg、0.94 mmol、0.5当量）を含む23℃のアセトン懸濁液（9.5 mL、0.2 M）に加えた。反応混合物を65時間23℃で攪拌した。生成物混合物を窒素流下で濃縮した。得られた残留物を、酢酸エチル（20 mL）、水（3 mL）、及び飽和塩化アンモニウム水溶液（5 mL）に分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（3 mL）で洗浄した。洗浄した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥した溶液を濾過した。珪藻土（約5 g）を溶液に加え、混合物を濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（40 g RediSep Rf Gold（登録商標）シリカカラム、0~60%酢酸エチル-ヘプタンのグラジエントで溶出）によって精製すると、標題化合物（945 mg、1.37 mmol、72%収率、2ステップ）がもたらされた。MS（APCI⁺） m/z 591 [M+H-C(O)OC(CH₃)₃]⁺。

【0845】

実施例226I：メチル { [6-(ベンジルオキシ)-3-{(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-メチルヘプチル}-4-エテニル-2-フルオロフェニル] (トリフルオロアセチル)アミノ} アセテート

セブタム密封スクリュキャップを装備した20mLのシンチレーションバイアル内の、炭酸セシウム(890mg、2.73mmol、2.0当量)、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム(366mg、2.73mmol、2.0当量)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)二塩化物(48.0mg、0.07mmol、5.0mol%)、及び実施例226Hの生成物(945mg、1.37mmol、1当量)の20%水-ジオキサン懸濁液(v/v、11.0mL、0.15M)。密封した反応混合物を、真空(約5秒)とその後の窒素バックフィル(×3)に繰り返し供することによって脱酸素した。この反応容器を、80℃に予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を1.5時間80℃で攪拌した。次いで、反応混合物を100℃まで加熱した。反応混合物を3時間100℃で攪拌した。次いで、生成物混合物を23℃まで冷却した。冷却した生成物混合物を珪藻土のプラグ(3.0cm×1.0cm)で濾過した。濾過ケーキを酢酸エチル(3×15mL)で洗浄した。濾液を合わせ、合わせた濾液を濃縮した。得られた残留物を酢酸エチル(50mL)と水(10mL)とに分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液(10mL)で洗浄した。洗浄した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥した溶液を濾過した。珪藻土(約5g)を溶液に加え、混合物を濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(40g RediSep Rf Gold (登録商標)シリカカラム、0~60% [v/v] 酢酸エチル-ヘプタンのグラジエントで溶出)によって精製した。得られた標題化合物(623mg、<71%収率)をさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (APCI⁺) m/z 538 [M-C(O)OC(CH₃)₃+H]⁺。

【0846】

実施例226J：メチル { [6-(ベンジルオキシ)-3-{(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-メチルヘプチル}-2-フルオロ-4-ホルミルフェニル] (トリフルオロアセチル)アミノ} アセテート

N-メチルモルホリンN-オキシド水溶液(50%w/v、0.69mL、2.93mmol、3.0当量)を、オスmium酸カリウム二水和物(14.0mg、0.04mmol、4.0mol%)及び実施例226Iの生成物(623mg、0.98mmol、1当量)を25%水-テトラヒドロフラン混合物(v/v、10mL、約0.1M)に含む23℃の懸濁液に加えた。反応混合物を18時間23℃で攪拌した。メタ過ヨウ素酸ナトリウム(209mg、0.975mmol、1.0当量)を一度に23℃に加えた。反応混合物を6時間23℃で攪拌した。追加のメタ過ヨウ素酸ナトリウム(187mg、0.86mmol、0.89当量)を一度に23℃に加えた。反応混合物を30分間23℃で攪拌した。次いでこの生成物混合物を、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(10mL)、水(5mL)、及び酢酸エチル(50mL)で順次希釈した。希釈した混合物を15分間23℃で攪拌した。次いで、得られた二相性混合物を分液漏斗に移し、生じた層を分離した。水層を酢酸エチル(2×25mL)で抽出した。有機層を合わせ、合わせた有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(10mL)及び飽和塩化ナトリウム水溶液(15mL)で順次洗浄した。洗浄した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥した溶液を濾過し、濾液を濃縮した。得られた標題化合物をさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (APCI⁺) m/z 541 [M-C(O)OC(CH₃)₃+H]⁺。

【0847】

実施例226K：tert-ブチル(3S)-7-(ベンジルオキシ)-5-フルオロ-6-[(2-メトキシ-2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-3-(4-メチルペンチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート
トリエチルシラン(0.86mL、5.36mmol、5.5当量)及び三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート(0.62mL、4.8mmol、5.0当量)を、実施例22

6 J の生成物（名目上 0.98 mmol、1 当量）を含む -78 °C のジクロロメタン溶液（10.0 mL）に順に滴加した。反応混合物を 45 分間 -78 °C で攪拌した。次いでこの生成物混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（4 mL）及び水（1 mL）で順次希釈した。希釈した混合物を攪拌しながら 1 時間にわたって 23 °C まで温めた。次いで、得られた二相性混合物を分液漏斗に移し、生じた層を分離した。水層をジクロロメタン（15 mL）で抽出した。有機層を合わせ、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（5 mL）で洗浄した。洗浄した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥した溶液を濾過した。珪藻土（約 5 g）を溶液に加え、混合物を濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（40 g Redi Sep Rf Gold（登録商標）シリカカラム、0~25% [v/v] 酢酸エチル-ヘプタンのグラジエントで溶出）によって精製した。生成物を含む画分を収集し、濃縮した。得られた標題化合物（<400 mg、2 ステップで <66%）をさらに精製することなく次のステップに使用した。MS（APCI⁺） m/z 525 [M+H-C(O)OC(CH₃)₃]⁺.

【0848】

実施例 226 L: tert-ブチル (3S)-7-(ベンジルオキシ)-5-フルオロ-6-[(2-メトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-3-(4-メチルペンチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート

圧力放出セプタムスクリュウキャップを備えた 20 mL のシンチレーションバイアルにおいて、窒素下で 23 °C にて、ナトリウムメトキシドのメタノール溶液（25% w/v、0.35 mL、1.60 mmol、2.5 当量）を、実施例 226 K の生成物（約 400 mg、約 0.64 mmol、1 当量）の無水メタノール溶液（3.2 mL、0.2 M）に加えた。密封した反応混合物を、真空（約 5 秒）とその後の窒素バックフィル（×3）に供した。この密封した反応混合物を、60 °C に予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を 10 分間 60 °C で攪拌した。次いで、反応混合物を 23 °C まで冷却した。塩化水素のジオキサン溶液（4 M、0.80 mL、3.20 mmol、5 当量）を、冷却した 23 °C の反応混合物に加えた。反応混合物を 10 分間 23 °C で攪拌した。生成物混合物を酢酸エチル（30 mL）、水（3 mL）、及び飽和塩化ナトリウム水溶液（5 mL）で順次希釈した。次いで、得られた二相性混合物を分液漏斗に移し、生じた層を分離した。水層を酢酸エチル（3×15 mL）で抽出した。有機層を合わせ、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（7 mL）で洗浄した。洗浄した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥した溶液を濾過し、濾液を濃縮した。得られた標題化合物をさらに精製することなく次のステップに使用した。MS（APCI⁺） m/z 529 [M+H]⁺.

【0849】

実施例 226 M: tert-ブチル (3S)-7-(ベンジルオキシ)-5-フルオロ-6-[(2-メトキシ-2-オキソエチル)({[(プロパー-2-エン-1-イル)オキシ]カルボニル}スルファモイル)アミノ]-3-(4-メチルペンチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート

アリルアルコール（0.05 mL、0.74 mmol、1.2 当量）を、クロロスルホンイソシアネート（0.06 mL、0.69 mmol、1.1 当量）を含む 0 °C のジクロロメタン溶液（3.20 mL）に加えた。反応混合物を 1 時間 0 °C で攪拌した。実施例 226 L の生成物（名目上 0.64 mmol、1 当量）及びトリエチルアミン（0.27 mL、1.92 mmol、3.0 当量）のジクロロメタン溶液（3.20 mL、全体で 0.1 M）を 0 °C で滴加した。反応混合物を 2 時間 0 °C で攪拌した。生成物混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液（3 mL）で希釈した。次いで、得られた二相性混合物を分液漏斗に移し、生じた層を分離した。水層をジクロロメタン（2×5 mL）で抽出した。有機層を合わせ、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥した溶液を濾過し、濾液を濃縮した。得られた標題化合物をさらに精製することなく次のステップに使用した。MS（APCI⁺） m/z 709 [M+NH₄]⁺.

【0850】

実施例 226 N: tert-ブチル (3S)-7-(ベンジルオキシ)-5-フルオロ

－3－（4－メチルペンチル）－6－（1，1，4－トリオキソ－1λ⁶，2，5－チアジアゾリジン－2－イル）－3，4－ジヒドロイソキノリン－2（1H）－カルボキシレート

ナトリウムメトキシドのメタノール溶液（0.5 M、3.84 mL、1.92 mmol、3.0 当量）を、実施例 226 M の生成物（名目上 0.64 mmol、1 当量）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（37 mg、0.03 mmol、0.05 当量）の無水メタノール懸濁液（2.0 mL、0.32 M）に、窒素下、23℃で加えた。反応容器（セプタム付きスクリュウキャップを備えた 20 mL の圧力放出バイアル）を密封した。密封した反応混合物を、真空（約 5 秒）とその後の窒素バックフィル（×3）に繰り返し供することによって脱酸素した。この反応容器を、60℃に予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を 10 分間 60℃で攪拌し、次いでこの反応混合物を 23℃まで冷却した。冷却した混合物を塩酸水溶液（3.0 M、2.5 mL）と酢酸エチル（15 mL）とに分配した。水層を酢酸エチル（10 mL）で抽出した。有機層を合わせ、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥した溶液を濾過した。珪藻土（約 7 g）を濾液に加え、混合物を濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（12 g Redi Sep Rf Gold（登録商標）シリカカラム、0～100%アセトニトリル－酢酸エチルのグラジエントで溶出）によって精製すると、標題化合物（284 mg、0.493 mmol、77%収率）がもたらされた。MS（APCI⁺）m/z 593 [M+NH₄]⁺.

【0851】

実施例 226 O：5－[(3S)－7－（ベンジルオキシ）－5－フルオロ－3－（4－メチルペンチル）－1，2，3，4－テトラヒドロイソキノリン－6－イル]－1λ⁶，2，5－チアジアゾリジン－1，1，3－トリオン

三塩化ホウ素のジクロロメタン溶液（1.0 M、7.00 mL、7.00 mmol、14.2 当量）を、実施例 226 N の生成物（名目上 0.493 mmol、1 当量）及びペンタメチルベンゼン（80 mg、0.54 mmol、1.1 当量）を含む－78℃のジクロロメタン溶液にゆっくりと加えた。冷却浴を直ちに外し、別個の 0℃の冷却浴と交換した。反応混合物を 1 時間にわたって 0℃まで温めた。反応混合物を－78℃まで冷却した。追加の三塩化ホウ素を含むジクロロメタン（1.0 M、5.00 mL、5.00 mmol、10.1 当量）を－78℃でゆっくりと加えた。冷却浴を直ちに外し、別個の 0℃の冷却浴と交換した。反応混合物を 30 分間にわたって 0℃まで温めた。生成物混合物を－78℃まで冷却した。この混合物を－78℃のエタノール（5.0 mL）でゆっくりと希釈した。希釈した混合物を濃縮した。得られた標題化合物をさらに精製することなく次のステップに使用した。MS（APCI⁺）m/z 476 [M+H]⁺.

【0852】

実施例 226 P：5－[(3S)－5－フルオロ－7－ヒドロキシ－3－（4－メチルペンチル）－1，2，3，4－テトラヒドロイソキノリン－6－イル]－1λ⁶，2，5－チアジアゾリジン－1，1，3－トリオンアンモニウム塩

実施例 226 O の生成物（名目上 0.493 mmol、1 当量）、パラジウム炭素（10 重量%、52 mg、0.05 mmol、0.1 当量）、及びギ酸アンモニウム（155 mg、2.47 mmol、5.0 当量）のエタノール懸濁液（5.00 mL、約 0.1 M）を、セプタム付きスクリュウキャップを備えた 20 mL の圧力放出バイアルに密封した。この密封した反応容器を、60℃に予熱しておいた加熱ブロックに入れた。反応混合物を 4 時間 60℃で攪拌した。生成物混合物を 23℃まで冷却した。冷却した生成物混合物を珪藻土のプラグ（0.5 cm×1.0 cm）で濾過した。濾過ケーキをメタノール（3×3 mL）で濯いだ。濾液を合わせ、合わせた濾液を濃縮した。得られた残留物を逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー（100 g Redi Sep Rf Gold（登録商標）C18 カラム、5～100%メタノール－0.025 M 炭酸水素アンモニウム水溶液〔固体二酸化炭素で酸性化した〕のグラジエントで溶出）によって精製すると、回収された出発物質（18.5 mg、8%）及び標題化合物（5.5 mg、0.014 mmol、

3%収率、2ステップ)がもたらされた。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.55 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.93 (dd, J = 16.7, 4.7 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 16.8, 11.1 Hz, 1H), 1.71 – 1.65 (m, 1H), 1.61 – 1.52 (m, 2H), 1.46 – 1.39 (m, 2H), 1.23 – 1.17 (m, 2H), 0.91 – 0.86 (m, 7H); MS (APCI⁺) m/z 386 [M+H]⁺.

【0853】

生物学的アッセイ

略語

BSA: ウシ血清アルブミン、DMEM: ダルベッコ改変イーグル培地、DMSO: ジメチルスルホキシド、DTT: ジチオスレイトール、EDTA: エチレンジアミン四酢酸、EGTA: エチレングリコールビス(2-アミノエチルエーテル)-N, N, N', N'-四酢酸、FBS: ウシ胎児血清、HEPES: 4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-エタンスルホン酸、IFN γ : インターフェロンガンマ、PBS: リン酸緩衝生理食塩水、PE標識: フィコエリトリン標識、RPMI 1640: Roswell Park Memorial Institute 1640培地、S-MEM: 最小必須培地イーグルスピナー改変、TNF α : 腫瘍壊死因子アルファ、及びTween (登録商標) 20: ポリエチレングリコールソルビタンモノラウレート。

【0854】

実施例227: PTPN2阻害物質の力価を決定するために使用した移動度シフトアッセイ

インビトロ酵素反応において、インハウスのHisタグ付きPTPN2 (TC45) タンパク質 (配列番号1) を使用して、化合物の活性を決定した。活性を決定するために使用した酵素アッセイは、Caliper Life SciencesによるLabChip EZ Readerを使用した移動度シフトアッセイであった。酵素反応はアッセイバッファー (50mM HEPES pH7.5、1mM EGTA、10mM EDTA、0.01% Tween (登録商標) 20、及び2mM DTT) において行った。異なる濃度 (12ポイント、1:3希釈) でLabcyte Echoを使用して、化合物を白色384ウェルProxiPlate (商標) (PerkinElmerカタログ番号6008289) プレート上に分注した。酵素 (0.5 nM) を化合物と共に10分間室温でインキュベートした。次いで、基質 (リン酸化インスリン受容体プローブ配列: (OG488) - (NH-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CO) - T-R-D-I- (PY) - E-T-D-Y-Y-R-K-K-NH₂) (配列番号2) を2 μ Mでプレートに加え、さらに10分間室温でインキュベートした。最後に、クエンチ溶液 (水及び4-ブromo-3-(2-オキソ-2-プロポキシエトキシ)-5-(3-{[1-(フェニルメタンスルホニル)ピペリジン-4-イル]アミノ}フェニル)チオフェン-2-カルボン酸) をプレートに加えてから、これをEZ Reader (励起488 nm、発光530 nm) で読み取って、変換% (リン酸化基質がPTPN2によって脱リン酸化された量) を測定した。各プレートは100%対照 (阻害物質: 4-ブromo-3-(2-オキソ-2-プロポキシエトキシ)-5-(3-{[1-(フェニルメタンスルホニル)ピペリジン-4-イル]アミノ}フェニル)チオフェン-2-カルボン酸) 及び0%対照 (DMSO) を有しており、これらを使用して阻害%を計算した。次いでこの阻害%を使用してIC₅₀値を計算した。

【0855】

実施例228: PTPN1阻害物質の力価を決定するために使用した移動度シフトアッセイ (MSA)

インビトロ酵素反応において、インハウスのHisタグ付き完全長PTPN1タンパク質 (配列番号3) を使用して、化合物の活性を決定した。活性を決定するために使用する酵素アッセイは、Caliper Life SciencesによるLabChip E

10

20

30

40

50

Z Readerを使用した移動度シフトアッセイである。酵素反応はアッセイバッファー（50mM HEPES pH7.5、1mM EGTA、10mM EDTA、0.01% Tween（登録商標）20、及び2mM DTT）において行った。異なる濃度（12ポイント、1：3希釈）でLabcyte Echo（登録商標）リキッドハンドラーを使用して、化合物を白色384ウェルProxiPlate（商標）（Perkin Elmerカタログ番号6008289）プレート上に分注した。酵素（0.5nM）を化合物と共に10分間室温でインキュベートした。次いで、基質（リン酸化インスリン受容体プローブ配列：（OG488）-（NH-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CO）-T-R-D-I-（PY）-E-T-D-Y-Y-R-K-K-NH₂）（配列番号2）を2μMでプレートに加え、さらに10分間室温でインキュベートした。最後に、クエンチ溶液（水及び4-ブロモ-3-（2-オキソ-2-プロポキシエトキシ）-5-（3-（1-（フェニルメタンスルホニル）ピペリジン-4-イル）アミノ）フェニル）チオフェン-2-カルボン酸）をプレートに加えてから、これをEZ Reader（励起488nm、発光530nm）で読み取って、変換%（リン酸化基質がPTPN1によって脱リン酸化された量）を測定した。各プレートは100%対照（阻害物質：4-ブロモ-3-（2-オキソ-2-プロポキシエトキシ）-5-（3-（1-（フェニルメタンスルホニル）ピペリジン-4-イル）アミノ）フェニル）チオフェン-2-カルボン酸）及び0%対照（DMSO）を有しており、これらを使用して阻害%を計算した。次いでこの阻害%を使用してIC₅₀値を計算した。

【0856】

以下の表2に、本開示の例示的な化合物に関するPTPN2 MSAアッセイ及びPTPN1 MSAアッセイを使用して得られたIC₅₀データを要約する。この表において、「A」は1nM未満のIC₅₀を表し、「B」は1nM～10nMのIC₅₀を表し、「C」は10nM超～100nMのIC₅₀を表し、「D」は100nM超のIC₅₀を表す。

【0857】

（表2）PTPN2及びPTPN1移動度シフトアッセイ（MSA）における本開示の例示的な化合物のIC₅₀値

10

20

30

40

50

化合物番号	PTPN2 MSA IC ₅₀ (nM)	PTPN1 MSA IC ₅₀ (nM)	化合物番号	PTPN2 MSA IC ₅₀ (nM)	PTPN1 MSA IC ₅₀ (nM)
100	C	B	101	B	B
102	A	B	103	C	
104	C	C	105	B	B
106	C	C	107	C	C
108	C	C	109	C	C
110	C	C	111	C	C
112	D	D	113	D	D
114	C	C	115	C	C
116	C	C	117	C	C
118	B	B	119	B	B
120	B	B	121	B	C
122	B	C	123	B	B

10

20

30

40

50

化合物番号	PTPN2 MSA IC ₅₀ (nM)	PTPN1 MSA IC ₅₀ (nM)	化合物番号	PTPN2 MSA IC ₅₀ (nM)	PTPN1 MSA IC ₅₀ (nM)
124	B	B	125	B	C
126	B	B	127	B	B
128	B	B	129	B	B
130	B	B	131	B	B
132	C	C	133	B	B
134	C	C	135	C	C
136	C	C	137	A	B
138	C	C	139	B	C
140	C	C	141	B	C
142	B	C	143	C	D
144	B	C	145	C	C
146	B		147	C	C
148	A	A	149	B	C
150	B	B	151	B	C
152	B		153	C	C
154	B	C	155	C	C
156	B	B	157	B	C
158	C	D	159	C	C
160	C	C	161	B	C
162	B	C	163	C	D

10

20

30

40

50

化合物番号	PTPN2 MSA IC ₅₀ (nM)	PTPN1 MSA IC ₅₀ (nM)	化合物番号	PTPN2 MSA IC ₅₀ (nM)	PTPN1 MSA IC ₅₀ (nM)
164	C	D	165	C	C
166	A	B	167	B	C
168	C	C	169	C	
170	C	D	171	B	B
172	C	C	173	B	B
174	B	B	175	B	C
176	C	C	177	A	B
178	A	B	179	C	C
180	C	D	181	B	B
182	C	C	183	D	D
184	D	D	185	B	B
186	C	C	187	B	B
188	C	C	189	B	D
190	B	C	191	C	C
192	C	C	193	D	C
194	B	B	195	C	C
196	C	C	197	C	C
198	C	D	199	A	A
200	A	A	201	A	A
202	A	B	203	A	B

10

20

30

40

50

化合物番号	PTPN2 MSA IC ₅₀ (nM)	PTPN1 MSA IC ₅₀ (nM)	化合物番号	PTPN2 MSA IC ₅₀ (nM)	PTPN1 MSA IC ₅₀ (nM)
204	A	B	205	B	C
206	C	C	207	C	C
208	C	C	209	B	B
210	D	C	211	B	B
212	D	D	213	D	D
214	C	C	215	D	D
216	D	D	217	D	D
218	D	C	219	C	C
220	C	C	221	C	B
222	C	C	223	C	B
224	D	C	225	B	C
226	C	C	227	D	D
228	D	C	229	C	C
230	D	C	231	C	B
232	D	C	233	D	C
234	C	B	235	C	C
236	D	C	237	D	D
238	B	B	239	B	B
240	C	D	241	C	C
242	C	C	243	B	B

10

20

30

40

50

化合物番号	PTPN2 MSA IC ₅₀ (nM)	PTPN1 MSA IC ₅₀ (nM)	化合物番号	PTPN2 MSA IC ₅₀ (nM)	PTPN1 MSA IC ₅₀ (nM)
244	C	C	245	C	C
246	C	C	247	C	C
248	C	C	249	C	C
250	C	C	251	C	C
252	D	D	253	B	B
254	C	C	255	D	C
256	B	B	257	B	B
258	B	B	259	C	C
260	B	B	261	C	C
262	C	B	263	C	
264	C	C	265	C	
266	B	B	267	C	
268	C	C	269	B	B
270	C	C	271	C	C
272	C	C	273	B	B
274	B	B	275	C	C
276	A	B	277	B	C
278	C	C	279	C	C
280	D	D	281	C	C
282	C	C	283	C	D

10

20

30

40

50

化合物番号	PTPN2 MSA IC ₅₀ (nM)	PTPN1 MSA IC ₅₀ (nM)	化合物番号	PTPN2 MSA IC ₅₀ (nM)	PTPN1 MSA IC ₅₀ (nM)
284	C	C	285	C	
286	B	B	287	C	D
288	C	B	289	C	D
290	B	B	291	B	B
292	C	C	293	C	C
294	C	C	295	C	D
296	C	D	297	A	B
298	C	C	299	B	C
300	B	B	301	C	D
302	B	C	303	B	
304	D	D	305	C	C
306	D	D	307	B	B
308	B	B	309	C	C
310	C	C	311	B	B
312	C	C	313	B	C
314	C	D	315	B	C
316	C	D	317	C	D
318	B	C	319	C	D
320	D	D	321	B	B
322	C		323	B	

化合物番号	PTPN2 MSA IC ₅₀ (nM)	PTPN1 MSA IC ₅₀ (nM)	化合物番号	PTPN2 MSA IC ₅₀ (nM)	PTPN1 MSA IC ₅₀ (nM)
324	B		325	B	

実施例 229: B16F10 IFN γ 誘導性細胞成長阻害アッセイ

B16F10 マウス黒色腫細胞 (ATCC カタログ番号 CRL-6475, Manassas, VA) を、384 ウェル透明底プレート (Corning カタログ番号 3765, Corning, NY) において 1 ウェル当たり 500 細胞の密度で、25 μ L 総体積の DMEM+10% FBS (Sigma カタログ番号 D6429 及び Sigma カタログ番号 F4135, St. Louis, MO) に播種した。細胞は一晚 37°C+5% CO₂ で接着させた。翌日、12.5 μ L のマウス IFN γ (RDS systems カタログ番号 485-MI/CF, Minneapolis, MN) をプレートの半分 (カラム 13~24) に 2 ng/mL の濃度で加え、IFN γ の最終アッセイ濃度を 0.5 ng/mL とした。プレートの残部 (カラム 1~12) には培地のみ (12.5 μ L の DMEM+10% FBS) を加えた。次に、DMSO (Sigma カタログ番号 D2650) に 100 mM で再懸濁した化合物を、DMSO の範囲が 100 mM~0.001 mM の半対数希釈で希釈し、DMSO のみの対照を含めた。化合物/DMSO 希釈物を DMEM+10% FBS 中で 1:250 にさらに希釈し、これらの希釈物 12.5 μ L を、両方の処置群 (IFN γ あり及びなし) の細胞に三連で加えた。最終化合物濃度は 100 μ M~0.001 μ M の範囲であり、最終 DMSO 濃度は 0.1% であった。周縁効果を最小限に抑えるため、化合物はプレート外周部のウェル 2 列を避けて内側の 240 ウェルのみに投与した。最後に、37°C+5% CO₂ インキュベータ内に維持した IncuCyte (登録商標) S3 Live Cell Analysis System (Essen Bioscience-Sartorius, Ann Arbor, MI) にプレートをロードし、2 時間平衡化させ、5 日間にわたって 6 時間毎に画像化した。IFN γ の存在下及び非存在下における化合物希釈物の時間に対するコンフルエンスを測定した。成長阻害値は、「DMSO/IFN γ なし」対照が >95% のコンフルエンスに達したときに得られた。これらの時点において、すべての化合物用量レベルにおける各化合物の成長阻害率を「DMSO/IFN γ あり」対照に比して計算し、これを使用して IC₅₀ を決定した。

【0859】

腫瘍成長を阻害するための新規戦略の探索は、腫瘍学の新薬開発において盛んに研究されている分野である。特定の種類のがん、とりわけ黒色腫の成長は、T 細胞または NK 細胞のような免疫系細胞によって産生されるサイトカインである IFN γ によって抑制され得る。IFN γ シグナリングの消失は腫瘍成長を促進する。対照的に、IFN γ シグナリングの増強は、腫瘍成長阻害を増進する。PTPN2 及び PTPN1 は、JAK 及び STAT タンパク質の脱リン酸化による IFN γ シグナリングなどのサイトカインシグナリングの負の制御因子であるため、強力な化合物は、IFN γ の存在下で腫瘍成長抑止を促進するはずである。

【0860】

本開示の化合物は、IFN γ の存在下で B16F10 黒色腫成長阻害を増進する。重要なことに、腫瘍成長阻害は IFN γ の非存在下では観察されない。これは、化合物のオンターゲット機構を示している。

【0861】

以下の表 3 に、本開示の例示的な化合物の B16F10 IFN γ 誘導性細胞成長阻害 IC₅₀ 値を要約する。この表において、「A」は 1 μ M 未満の IC₅₀ を表し、「B」は 1 μ M~10 μ M の IC₅₀ を表し、「C」は 10 μ M 超~100 μ M の IC₅₀ を表し、「D」は 100 μ M 超の IC₅₀ を表す。

【0862】

(表 3) B16F10 IFN γ 誘導性細胞成長阻害 (GI) アッセイにおける本開示の例示的な化合物の IC₅₀ 値

10

20

30

40

50

化合物番号	B16F10 GI IC50 (μM)	化合物番号	B16F10 GI IC50 (μM)
102	A	103	B
104	C	106	C
107	C	108	C
109	C	111	C
112	C	116	B
117	B	118	A
119	B	120	A
122	B	123	B
124	A	125	C
126	B	127	A
128	B	129	A
130	B	131	A
133	A	134	B

10

20

30

40

50

135	B	136	D
137	C	139	C
142	C	143	B
145	B	146	A
148	A	150	B
151	B	153	D
155	C	156	A
157	B	161	C
166	A	169	C
172	B	173	A
174	A	175	A
177	A	178	A
179	B	180	B
184	C	185	A
187	A	188	A
189	B	190	B
194	B	196	B
197	B	199	A
200	A	202	A
203	A	205	B
206	B	208	C
209	B	211	A

10

20

30

40

50

214	B	217	B
218	C	221	B
223	A	225	B
229	B	231	B
234	B	235	B
238	B	241	C
243	B	245	B
247	C	250	D
251	B	252	C
253	B	254	B
255	B	257	B
258	B	259	B
260	A	262	C
268	B	269	C
276	B	286	B
288	B	291	A
292	B	293	B
306	D	307	A
308	A		

10

20

30

40

【 0 8 6 3 】

実施例 230：ヒト全血 pSTAT1 近位薬力 (PD) アッセイ

AbbVie Inc の社内献血プログラムを通じ、AbbVie の労働安全衛生プロトコルに従ってヒト血液試料を取得した。ヘパリンナトリウムを被覆したバキュテナー管に静脈穿刺によって血液を採取し、実験開始前に長くとも 1 時間にわたって室温に保った。漸増濃度の化合物の 10 倍希釈標準溶液 10 μ L を含む 96 ウェルプレートの個々のウェルにヒト血液試料 (90 μ L) を加えて、0.025 μ M ~ 500 μ M の範囲の最終濃度とし、3 時間 37 $^{\circ}$ C でインキュベートした。次いで、STAT1 リン酸化を誘導するために、試料を組換えヒト IFN γ (R&D Systems、カタログ番号 285-IF、Minneapolis, MN; 100 nM 最終濃度) で 20 分間処理し、3 μ L /

50

ウェルのBV421標識抗CD14表面抗体(Biolegend, San Diego, CA、カタログ番号301830)を45分間加えた後に固定し、BD Phosflow Lyse/Fixバッファ(BD Biosciences, San Jose, CA、カタログ番号558049)を用いて赤血球溶解を行った。その後、BD Perm II バッファ(BD Biosciences, San Jose, CA、カタログ番号558050)を加えて氷上で細胞の透過処理を行い、使用まで-80℃で保管した。染色前に0.1%BSAを含むPBSで細胞を洗浄した。最適化した濃度のBUV395標識抗CD45抗体(BD Biosciences, San Jose, CA、カタログ番号563792)及びPE標識抗ホスホ-STAT1抗体(pY701; Invitrogen, Carlsbad, CA、カタログ番号12-9008-42)を細胞懸濁液に加え、2時間インキュベートした。0.1%BSAを含むPBSで細胞を洗浄し、BD FACSDiva(商標)ソフトウェアを使用してBD LSRFortessa(商標) X20フローサイトメーター(BD Biosciences, San Jose, CA)により分析した。データはFlowJo V10分析ソフトウェア(FlowJo LLC, Ashland, OR)を使用して分析した。STATリン酸化量についてはCD14+単球におけるpSTAT1の平均蛍光強度(MFI)によって測定した。4パラメータロジスティック非線形回帰モデルを使用して化合物の用量-応答曲線を決定し、ここから半数有効濃度(EC₅₀)を計算した。すべての統計分析でGraphPadソフトウェア(San Diego, CA)を用いた。

【0864】

タンパク質チロシンホスファターゼPTPN2及びPTPN1は、いくつかの細胞経路、とりわけJAK/STAT媒介性サイトカインシグナリング(例えばIFN γ 、IFN α 、IL2)の負の制御因子である。PTPN2/N1の阻害は、STATタンパク質の脱リン酸化を遅延させることにより、STATリン酸化を高めると期待されている。ヒト全血における近位のトランスレーショナルな薬力学的マーカーとして、直接的なPTPN2/N1標的であるSTAT1のリン酸化を測定することにより、IFN γ シグナリングに対する化合物の影響を評価した。全血に含まれる細胞は、生理学的に密接に関連する設定を提供すると共に、小分子タンパク質の結合特性及びその標的に対する作用に利用可能な遊離薬物の量の評価を容易にする。活性化化合物を添加したヒト全血では、IFN γ での刺激後にSTAT1リン酸化の用量依存的増強が観察された。本開示の化合物は、STAT1のIFN γ 誘導性リン酸化を増進する。以下の表4に、本開示の例示的な化合物のpSTAT EC₅₀値を要約する。

【0865】

タンパク質チロシンホスファターゼPTPN2及びPTPN1は、いくつかの細胞経路、とりわけJAK/STAT媒介性サイトカインシグナリング(例えばIFN γ 、IFN α 、IL2)の負の制御因子である。PTPN2/N1の阻害は、STATタンパク質の脱リン酸化を遅延させることにより、STATリン酸化を高めると期待されている。ヒト全血における近位のトランスレーショナルな薬力学的マーカーとして、直接的なPTPN2/N1標的であるSTAT1のリン酸化を測定することにより、IFN γ シグナリングに対する化合物の影響を評価した。全血に含まれる細胞は、生理学的に密接に関連する設定を提供すると共に、小分子タンパク質の結合特性及びその標的に対する作用に利用可能な遊離薬物の量の評価を容易にする。活性化化合物を添加したヒト全血では、IFN γ での刺激後にSTAT1リン酸化の用量依存的増強が観察された。本開示の化合物は、STAT1のIFN γ 誘導性リン酸化を増進する。以下の表4に、本開示の例示的な化合物のpSTAT EC₅₀値を要約する。

【0866】

(表4) B16F10成長阻害アッセイにおける選択された化合物のIC₅₀値とヒト全血IFN γ 誘導性STAT1リン酸化におけるEC₅₀値の比較

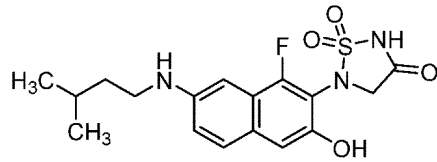
10

20

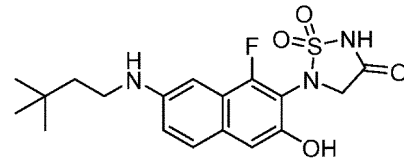
30

40

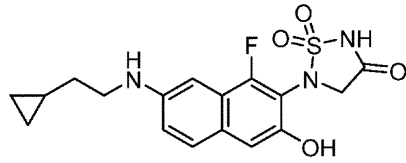
50



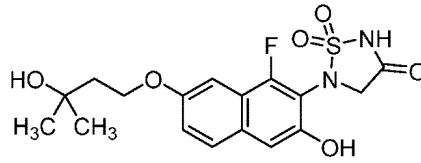
化合物 V



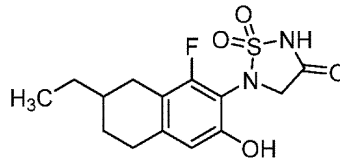
化合物 W



化合物 X



化合物 Y



化合物 Z

化合物	B16F10 成長阻害 IC ₅₀ (μM)	ヒト全血IFNγ 誘導性pSTAT1 EC ₅₀ (μM)
化合物 V	3.2	
化合物 W	4.1	
化合物 X	4.1	
化合物 Y	5.8	38
化合物 Z	17.8	>500
118	0.11	0.58
133	0.22	1.6
146	<0.05	0.4
177	0.14	2
199	<0.05	0.83
200	<0.05	2.4
259	1.5	14.2
260	0.18	4.4

【 0 8 6 7 】

実施例 231: T細胞機能アッセイ

MACS 汎 T細胞単離キット II (Miltenyi Biotec, Auburn, CA) を製造業者の説明書に従って使用し、汎 T細胞を C57BL/6 脾細胞から単離した。単離した T細胞 (96 ウェル平底プレートにて 200,000 細胞/ウェル) を、10% の FBS、50 nM の 2-メルカプトエタノール、100 U/mL のペニシリン、及び 100 μg/mL のストレプトマイシンを補った RPMI 1640 中で培養し、0.3 μM の化合物または DMSO と共に二連でインキュベートした。1 時間後、マウス T細胞 アクチベータ CD3/CD28 Dynabeads (ThermoFisher Sci

entific, Waltham, MA) を 1 : 5 のビーズ対細胞比で加えて、T 細胞を 3 日間刺激した。T 細胞を、化合物ありまたはなしで、T 細胞アクチベータビーズの非存在下でインキュベートして、化合物が T 細胞を非特異的に刺激するかどうかを評価した。3 日間の刺激の後、上清を収集し、MSD V-p lex アッセイ (Meso Scale Discovery, Rockville, MD) を使用して上清中の IFN γ 及び TNF α を評価した。

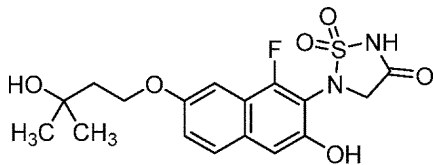
【0868】

T 細胞活性化、最も重要なことには T 細胞機能の増加は、腫瘍免疫を促進するための新規の免疫腫瘍学アプローチの主な戦略である。初代 T 細胞を使用したインビトロアッセイは、T 細胞の活性化及び機能に対する化合物の影響を評価するために一般的に使用されている。

【0869】

腫瘍免疫にとって重要な T 細胞機能の測定値は、IFN γ 及び TNF α のような炎症促進性抗腫瘍発生病性サイトカインの産生である。これは、インビトロで刺激された T 細胞の上清中のサイトカインの検出によって評価することができる。免疫刺激性化合物は、IFN γ 及び TNF α の産生を増加させると期待される。本開示の化合物は、刺激された T 細胞の IFN γ 及び TNF α の産生を促進する。重要なことに、化合物が TCR 刺激の非存在下で IFN γ 及び TNF α の産生を非特異的に増加させることはなかった。以下の表 5 に、本開示の例示的な化合物に関する、3 日間にわたり TCR (抗 CD3 / CD28) によって刺激した T 細胞あるいは非刺激のままにした T 細胞 (刺激なし) から産生された IFN γ 及び TNF α の量を要約する。

【0870】



化合物 Y

(表 5) T 細胞機能アッセイによるサイトカインデータ。

化合物番号	IFN γ [pg/mL]		TNF α [pg/mL]	
	刺激なし	抗 CD3/CD28	刺激なし	抗 CD3/CD28
DMSO	1.1	49	1.1	73.7
118	1.8	261.3	1.1	159.1
133	1.0	204.1	0.8	142.0
148	1.0	168.4	0.8	123.4
177	1.0	168.2	0.7	113.7
199	1.8	212.9	1.1	147.8
204	1.8	148.8	1.1	105.4
254	0.7	97.0	1.1	91.2
260	0.8	139.6	1.1	100.0
291	0.7	83.3	1.1	91.2
307	1.2	66.7	1.1	89.5
化合物 Y	1.2	67.2	1.0	32.5

【0871】

実施例232。MC38マウス腫瘍モデルにおけるPTPN2阻害物質のインビボ効力及び薬力学的マーカーに対する影響

マウス

すべての実験は、AbbVieのInstitutional Animal Care and Use Committee及びNational Institutes of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animalsのガイドラインを遵守し、Association for the Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Careの認証を受けた施設において実施した。雌のC57BL/6マウスをCharles River (Wilmington, MA) から取得した。マウスは1ケージ当たり10匹で集団飼育した。食物及び水は、自由に摂取させた。実験開始前に少なくとも1週間にわたって動物を動物施設に順化させた。12時間点灯：12時間消灯（0600時点灯）の明暗期スケジュールで動物を試験した。

【0872】

腫瘍細胞の接種及び処置

細胞は3継代までインビトロで成長させた。計 1×10^5 個の生きたMC-38細胞を0日目に雌C57BL/6マウス（7～12週齢）の右側腹部皮下に接種した。注射量は0.1mLであり、S-MEMとMatrigel（登録商標）（Corning, NY, USA）の1：1混合物から構成されていた。14日目に腫瘍サイズを比較し、マウスの平均体重は約21gであった。サイズ比較時の平均腫瘍体積（TV）はおよそ $196 \pm 64 \text{ mm}^3$ であった。サイズ比較後、同日に処置を開始した。マウスへの投与は経口で1日2回（BID）午前7時及び午後5時に、21日間にわたって実施した。マウスには化合物118またはビヒクル対照のいずれか（ 10 mg/kg ／用量）を投与した（ $n=15$ 匹／群）。化合物118は、10%エタノール、30%PEG-400及び60%Phosal-50PGで製剤し、 10 mL/kg で投与した。腫瘍体積は1週間に3回計算した。腫瘍の長さ（L）及び幅（W）の測定を電子ノギスによって行い、Study Director Version 3.1.399.22（Studylog Systems, Inc, CA, USA）を使用し、次式： $V = L \times W^2 / 2$ に従って体積を計算した。腫瘍体積が $\leq 3000 \text{ mm}^3$ であったとき、または皮膚潰瘍が生じたときには、マウスを安楽死させた。腫瘍体積を測定した各時点について、腫瘍成長阻害（TGI）を、 $TGI = 1 - (\text{平均TV時点（処置）} / \text{平均TV時点（ビヒクル）})$ として計算した。報告されるTGI最大は、該当する処置群の腫瘍体積が収集された時点において最大のTGI値である。

【0873】

マウス全血におけるpSTAT5フローサイトメトリーアッセイ

化合物118投与8日目（投与16回目の2時間後）のマウスから、心穿刺によって全血をEDTA粉末被覆管に採取した。90μLの全血を、37℃、5%CO₂で20分間、IL-2の最終濃度が100ng/mLとなるように10μLのマウスIL-2（R&D Systems, Minneapolis, MN、カタログ番号402-ML）で刺激した。刺激後、温めておいた1.8mLのBD Phosflow Lyse/Fix Buffer（BD Biosciences, San Jose, CA）を、20分間にわたって37℃で加えた。細胞をFACSバッファー（0.2%BSAを含むダルベッコPBS）で2回洗浄し、氷上で30分間、冷たいPerm Buffer III（BD Biosciences, San Jose, CA）においてインキュベートした。細胞をFACSバッファーで洗浄し、抗体と共に50μLのFACSバッファーに再懸濁し、3時間室温で穏やかに振盪しながら染色した。加えた抗体は、次のものの組み合わせであった：抗CD3-AF647、クローン145-2C11（Biolegend、カタログ番号564279）；抗CD4-FITC、クローンGK1.5（Biolegend, San Diego, CA、カタログ番号100406）；抗pSTAT5（pY69

4) -PE、クローン47 (BD Biosciences, San Jose, CA、カタログ番号562077) ; 抗CD45-BUV395、クローン30-F11 (BD Biosciences, San Jose, CA、カタログ番号564279)。染色後、細胞をFACSバッファーで2回洗浄し、試料をBD LSRFortessa (商標) X20フローサイトメーター (BD Biosciences, San Jose, CA) 上に取り、FlowJo V10ソフトウェア (FlowJo, Ashland, OR) を用いて分析した。ビヒクルまたは化合物118で処置した動物のCD3+T細胞集団におけるリン酸化STAT5の量の測度としてのpSTAT5の平均蛍光強度 (MFI) を報告した。

【0874】

マウス脾臓におけるCD8⁺T細胞フローサイトメトリーアッセイのグランザイムB染色
化合物118投与8日目 (投与16回目の2時間後) にマウスを 殺し、脾臓を切除した。gentleMACSディソシエータ (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany) を用いて脾臓を分離させ、赤血球を溶解させ、単細胞懸濁液を調製した。死細胞を除外するため、ダルベッコPBSに希釈したZombie UV (商標) Fixable Viabilityキット (Biolegend, San Diego, CA) を用い、10分間室温で脾細胞を染色した後、45分間氷上で、autoMACS Running Buffer (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany) に希釈した次のフローサイトメトリー抗体を使用して、表面マーカーを染色した: Brilliant Violet 510標識抗CD45、Brilliant Ultraviolet 395標識抗CD3、Brilliant Violet 786標識抗CD4、APC/Cy7標識抗CD8。細胞をautoMACS Running Bufferで2回洗浄し、固定/透過処理バッファー (FoxP3/Transcription Factor Staining Buffer Set; eBioscience) を用いて透過処理を行い、透過処理バッファー (FoxP3/Transcription Factor Staining Buffer Set; eBioscience, San Diego, CA) に希釈したPE標識抗グランザイムB抗体を用いて1時間氷上で細胞内を染色した。染色後、細胞をautoMACS Running Bufferで2回洗浄し、試料をBD LSRFortessa (商標) X20フローサイトメーター (BD Biosciences, San Jose, CA) 上に取り、FlowJo V10ソフトウェア (FlowJo, Ashland, OR) を用いて分析した。ビヒクルまたは化合物118で処置した動物のCD8+T細胞集団におけるグランザイムB+細胞の発生頻度を報告した。

【0875】

マウス血漿におけるサイトカインの測定

化合物118投与8日目 (投与16回目の2時間後) のマウスから、心穿刺によって全血をEDTA粉末被覆管に採取し、血漿を遠心分離によって調製した。Th1/Th2 Cytokine & Chemokine 20-Plex Mouse ProcartaPlex (商標) Panel 1 (Invitrogen, Carlsbad, CA) を使用し、血漿中のサイトカインを測定した。ビヒクルまたは化合物118で処置した動物におけるIP10レベル (pg/mL) を報告した。

【0876】

結果

腫瘍細胞における、ホスファターゼPTPN2と、それと高い相同性を有するPTPN1の発現は、腫瘍指向性免疫応答の負の制御因子であることが最近報告された。腫瘍細胞における外来因子のシグナリングカスケードを阻害するPTPN2の機能的活性、特にIFN γ 受容体下流におけるSTAT分子の脱リン酸化は、抗腫瘍免疫応答を回避または抑制する腫瘍細胞の能力に大きく寄与するものと定義された。これらの主張を裏付けるため、PTPN2/N1の特異的阻害物質を作り、その腫瘍成長阻害能力及び抗腫瘍炎症誘発能力について、インビボ同系マウス腫瘍モデルにおいて試験した。マウスの後方側腹部に

10

20

30

40

50

マウス結腸腺癌MC-38を接種した。腫瘍細胞を2週間成長させた後、マウスに対し、ビヒクルまたは製剤した化合物118のいずれかの21日間の経口BID処置を開始した。化合物118は耐容性良好であり、明らかな健康上の有害事象はなかった。しかしながら、化合物118を投与した動物では、処置7～10日以内に明らかな腫瘍の静止及び退縮が観察された。最終的に、化合物118で処置したマウスの70%が完全治癒及び94%の全体的TGI最大を達成した（表6）。化合物118で観察された腫瘍に対する著しい効力について、インビボでの化合物の直接的な標的との結合ならびに抗腫瘍免疫応答に対するそれらの効果をさらに検査することによって追跡調査した。

【0877】

T細胞におけるIL2シグナリングは、T細胞のホメオスタシス及び増殖を促進する。STAT5は、IL2経路におけるシグナリング分子であり、IL2シグナリングの負の制御因子として働くPTPN2及びPTPN1の直接的な標的である。PTPN2/N1阻害物質は、IL2によって刺激されるとSTAT5のリン酸化を増加させると期待される。インビボでの標的結合を示すために、PTPN2/N1阻害物質を投与した動物の全血由来のT細胞において、IL2を用いて全血をエクスピボで刺激した後のpSTAT5レベルを測定した。化合物118で処置したマウスにおいて、全血T細胞中のpSTAT5レベルは、ビヒクル対照処置動物（MFI=802±52）と比して1.6倍高かった（MFI=1261±97）（表6）。

【0878】

免疫療法の望ましい効果の1つは、腫瘍免疫を改善し得る機能的な細胞傷害性T細胞の誘導である。化合物118で処置したマウスでは、脾臓における細胞傷害性CD8+T集団内の機能的なグランザイムB（GzB）産生細胞の発生頻度は、ビヒクル対照処置動物（1.1±0.1%）と比して3.9倍高かった（4.3±0.9%）（表6）。

【0879】

PTPN2/N1阻害物質はJAK及びSTATシグナリング分子のリン酸化を増加させることによってIFNγシグナリングを促進し、IP10はIFNγ誘導性タンパク質であることから、PTPN2/N1阻害物質は、IP10の産生を増加させると期待される。化合物118で処置したマウスの血漿中のIP10レベルは、ビヒクル対照処置動物（153±15pg/mL）と比して1.7倍高かった（256±30pg/mL）（表6）。

【0880】

（表6）MC-38同系腫瘍モデルにおける記載の処置の経口BID投与が腫瘍成長及びPDマーカー動態に及ぼす影響。TGI最大は試験全体を対象として決定した。PDマーカーは投与8日目（投与16回目の2時間後）に評価した。データは値±SEMとして表している。

化合物	ビヒクルと比較した[%] 腫瘍成長阻害 (最大)	脾臓CD8+ T細胞内の GzB+細胞の%	IL2刺激全血由来 CD8+ T細胞中の pSTAT5レベル[MFI]	血漿中IP10 [pg/mL]
ビヒクル	-	1.1 ± 0.1	802 ± 52	153 ± 15
118	94	4.3 ± 0.9	1261 ± 97	256 ± 30

【0881】

均等物及び範囲

特許請求の範囲では、「1つの(a)」、「1つの(an)」、及び「その(the)」

」などの冠詞は、反対の指示がない限り、または別途文脈から明らかでない限り、1つまたは複数を意味し得る。グループの1つ以上のメンバー間に「または」を含む特許請求の範囲または説明は、反対の指示がない限り、または別途文脈から明らかでない限り、グループメンバーの1つ、複数、またはすべてが、所与の生成物またはプロセスに存在するか、用いられるか、または別途関連する場合に満たされているとみなされる。本発明は、グループの1つのメンバーだけが、所与の生成物またはプロセスに存在するか、用いられるか、または別途関連する実施形態を含む。本発明は、グループメンバーのうちの複数またはすべてが、所与の生成物またはプロセスに存在するか、用いられるか、または別途関連する実施形態を含む。

【0882】

さらに、本発明は、列挙された請求項のうちの1つ以上から1つ以上の制限、要素、節、及び記述用語が別の請求項に導入されているすべての変形、組み合わせ、及び順列を包含する。例えば、別の請求項に従属する任意の請求項は、同じ基本請求項に従属する任意の他の請求項に見出される1つ以上の制限を含むように修飾され得る。要素が、一覧として、例えば、マーカッシュ群形式で提示される場合、要素の各亜群も開示され、いずれの要素（複数可）もこの群から除去され得る。一般に、本発明、または本発明の態様が特定の要素及び／または特長を含むものとみなされる場合、本発明の特定の実施形態または本発明の態様は、かかる要素及び／または特長からなる、またはそれらから本質的になることを理解されたい。本明細書では、簡略化のために、これらの実施形態を逐語的に具体的に記載していない。「含む（comprising）」及び「含む（containing）」という用語は、開放的であることが意図され、追加の要素またはステップの包含を許容することにも留意されたい。範囲が与えられている場合、両端点が含まれる。さらに、特に示さない限り、またはさもない限り、またはさもない限り、またはさもない限り、範囲として表される値は、文脈上別意に解されることが明らかでない限り、範囲の下限の単位の小数第1位まで、本発明の様々な実施形態における規定範囲内の任意の特定の値または部分範囲をとることができる。

【0883】

本出願は、様々な発行された特許、公開された特許出願、学術雑誌記事、及び他の刊行物を参照し、これらのすべてを参照により本明細書に援用する。援用された参考文献のうちのいずれかと本明細書との間に矛盾がある場合は、本明細書が優先するものとする。さらに、本発明の特定の実施形態で先行技術の範囲に入るものはいずれも、請求項のうちのいずれか1つ以上から明確に除外され得る。かかる実施形態は当業者に公知であるとみなされるため、除外が本明細書に明記されていなくとも除外され得る。本発明のいずれの特定の実施形態も、先行技術の存在に関連するかどうかにかかわらず、あらゆる理由により、任意の請求項から除外され得る。

【0884】

当業者であれば、定法による実験のみを使用して、本明細書に記載される特定の実施形態に対する多くの均等物を認識するか、または確認することができよう。本明細書に記載される本件実施形態の範囲は、上記説明に限定されるように意図されるものではなく、むしろ添付の特許請求の範囲に記載されるとおりである。当業者には、以下の特許請求の範囲に定義されるように、本発明の趣旨または範囲から逸脱することなく本明細書への様々な変更及び改変が行われ得ることが理解されよう。

【配列表】

0007204005000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (74)代理人 100160923
弁理士 山口 裕孝
- (74)代理人 100119507
弁理士 刑部 俊
- (74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
- (74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
- (74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
- (74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
- (74)代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀
- (74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
- (74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
- (72)発明者 ボグダン アンドリユー
アメリカ合衆国 60201 イリノイ州 エヴァンストン ジャクソン アベニュー 2526 アパ
ートメント 25
- (72)発明者 ハルボーセン ジェフ ティー.
アメリカ合衆国 60048 イリノイ州 リバティービル ブレーナード アベニュー 350 ユニ
ット 5ビー
- (72)発明者 ファーニー エリオット ピー.
アメリカ合衆国 60061 イリノイ州 ヴァーノン ヒルズ ミュージアム ブールバード 112
5 ユニット 513
- (72)発明者 フロスト ジェニファー エム.
アメリカ合衆国 60031 イリノイ州 ガーニー ヨークタウン レーン 635
- (72)発明者 キム フィリップ アール.
アメリカ合衆国 60048 イリノイ州 リバティービル グレイスウッド アベニュー 1002
- (72)発明者 マトゥレンコ マーク エイ.
アメリカ合衆国 60048 イリノイ州 リバティービル カントリーサイド ドライブ 1875
- (72)発明者 オコナー マシュー
アメリカ合衆国 60048 イリノイ州 リバティービル クレーン ブールバード 725
- (72)発明者 シルーディ レザ
アメリカ合衆国 60060 イリノイ州 マンデレイン ハンプトン レーン 1165
- (72)発明者 ヴォイト エリック
アメリカ合衆国 53158 ウィスコンシン州 プレザント プレイリー フォーティーエイス ア
ベニュー 10615
- (72)発明者 ション チャオミン
アメリカ合衆国 60089 イリノイ州 バッファロー グローブ リバー オークス サークル イ
ースト 37
- (72)発明者 チャン シンウェイ
アメリカ合衆国 60048 イリノイ州 リバティービル サウス ファルコン ドライブ 1820
- (72)発明者 バウムガートナー クリスティーナ
アメリカ合衆国 53147 ウィスコンシン州 レイク ジェニーバ タウンライン ロード 6423
- (72)発明者 アボット ジェイソン
アメリカ合衆国 60048 イリノイ州 リバティービル ブロードウェイ ストリート 408

-
- (72)発明者 エコノモウ クリストス
アメリカ合衆国 60091 イリノイ州 ウィルメット ハンター ロード 601
- (72)発明者 フォス ステイシー
アメリカ合衆国 60044 イリノイ州 レイク ブラフ ストラットフォード コート 3333
ユニット2ビー
- 審査官 中島 芳人
- (56)参考文献 特表2009-518419 (JP, A)
特表2009-532379 (JP, A)
特表2010-529075 (JP, A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D 285/10
A61K 31/433
A61P 3/00
A61P 35/00
A61P 37/00
A61P 43/00
CAplus/REGISTRY (STN)