

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-543452

(P2024-543452A)

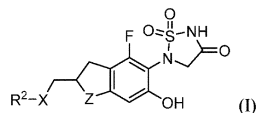
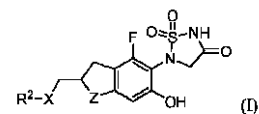
(43)公表日 令和6年11月21日(2024.11.21)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 417/04 (2006.01)		C 0 7 D 417/04		C S P 4 C 0 8 6	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00		1 1 1	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00			
A 6 1 P 11/00 (2006.01)		A 6 1 P 11/00			
A 6 1 K 31/433 (2006.01)		A 6 1 K 31/433			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全155頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-527750(P2024-527750)				
(86)(22)出願日	令和4年11月10日(2022.11.10)				
(85)翻訳文提出日	令和6年7月4日(2024.7.4)				
(86)国際出願番号	PCT/US2022/049584				
(87)国際公開番号	WO2023/086498				
(87)国際公開日	令和5年5月19日(2023.5.19)				
(31)優先権主張番号	63/278,339				
(32)優先日	令和3年11月11日(2021.11.11)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く				
(71)出願人	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 94080, サウス サンフランシスコ, ベテランズ ブールバード 1170				
(71)出願人	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・60064、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	100205707 弁理士 小寺 秀紀 最終頁に続く				

(54)【発明の名称】 プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤及びその使用方法

(57)【要約】

本発明は、非小細胞肺癌の処置における薬剤として有用な、式(I)の化合物(式中、 R^2 、X、及びZは、本明細書で定義される値のいずれかを有する)、及びその薬学的に許容される塩を提供するものである。

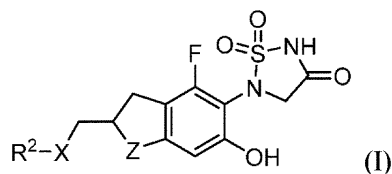


【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :



で表される化合物またはその薬学的に許容される塩であって、
式中、

X は、 $-O-$ または $-N(R^a)-$ であり、

Z は、 $-O-$ または $-N(R^1)-$ であり、

R^1 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、

R^2 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-フェニルからなる群より選択され、

ここで、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-フェニルは、任意選択で、それぞれ R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つまたはそれ以上の置換基により、1つ以上の利用可能な炭素上で置換されていてもよく、

ここで、 $-C_{1-6}$ 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有する場合、その環窒素原子は、任意選択で、 R^h により置換されていてもよく、

R^g は、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、フェニル、及び C_{1-6} アルコキシからなる群より、出現ごとに独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、フェニル、及び C_{1-6} アルコキシは、任意選択で、それぞれ R^p から独立して選択される1つ、2つ、3つまたはそれ以上の置換基により置換されていてもよく、

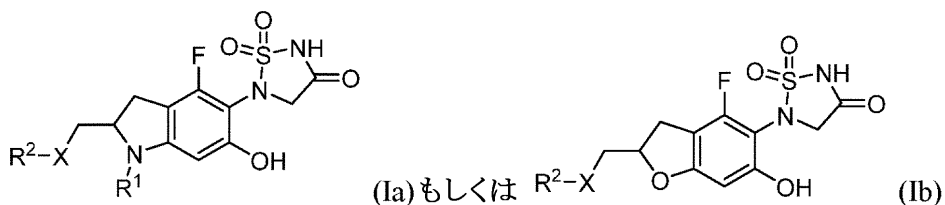
R^h は、 C_{1-6} アルキル- $O-C(O)-$ であり、

R^p は、ハロゲン及びヒドロキシルからなる群より、出現ごとに独立して選択され、

R^a は、水素及び C_{1-6} アルキルからなる群より選択され、 C_{1-6} アルキルは、任意選択で、それぞれハロゲン、シアノ、オキソ、ヒドロキシル、及び C_{3-6} シクロアルキルからなる群より独立して選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよい、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

式 (I a) もしくは式 (I b) :



で表される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

式 (I a-1) もしくは式 (I a-2) :

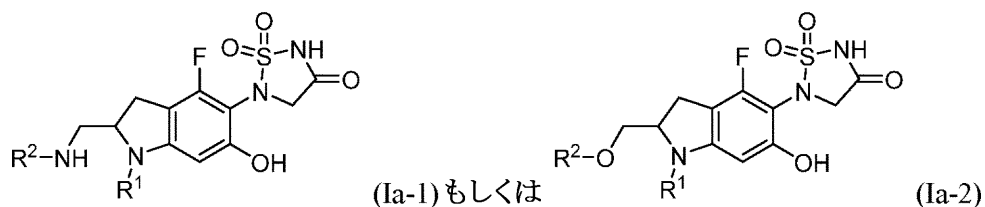
10

20

30

40

50



で表される、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

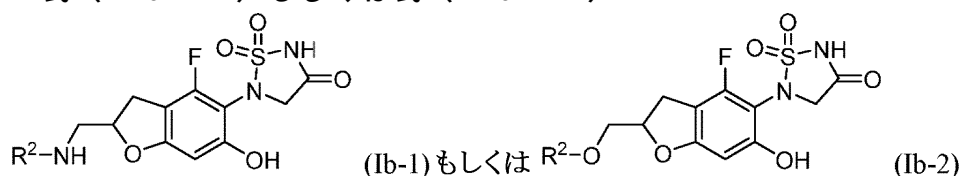
【請求項 4】

R^1 が水素である、請求項 3 に記載の化合物。

10

【請求項 5】

式 (Ib-1) もしくは式 (Ib-2) :



で表される、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

20

R^2 が、 R^g の 1 つ、2 つ、または 3 つの実例で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルある、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

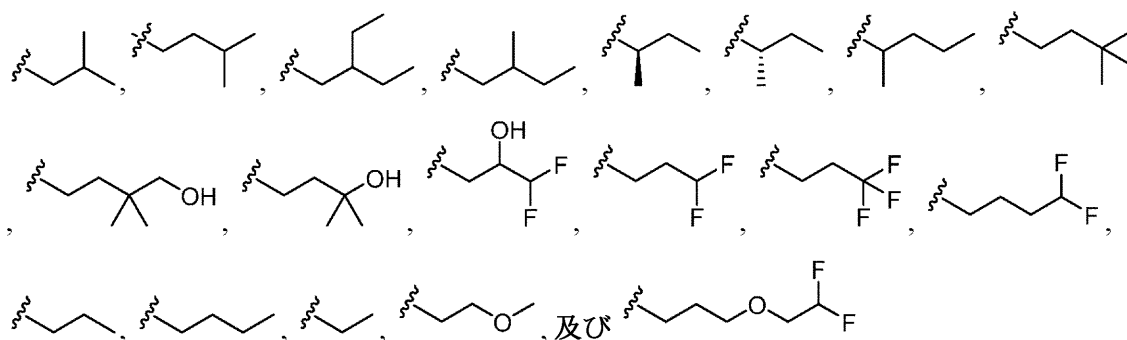
R^g が、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシから選択され、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシが、それぞれ R^p から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つまたはそれ以上の置換基により置換されていてもよく、

R^p が、ハロゲンから、出現ごとに独立して選択される、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^2 が、

30



40

からなる群より選択される、請求項 6 または 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^2 が、 C_{1-6} アルキレン- C_{3-6} シクロアルキルであり、 C_{1-6} アルキレン- C_{3-6} シクロアルキルが、任意選択で、それぞれ R^g から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つまたはそれ以上の置換基により置換されていてもよい、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

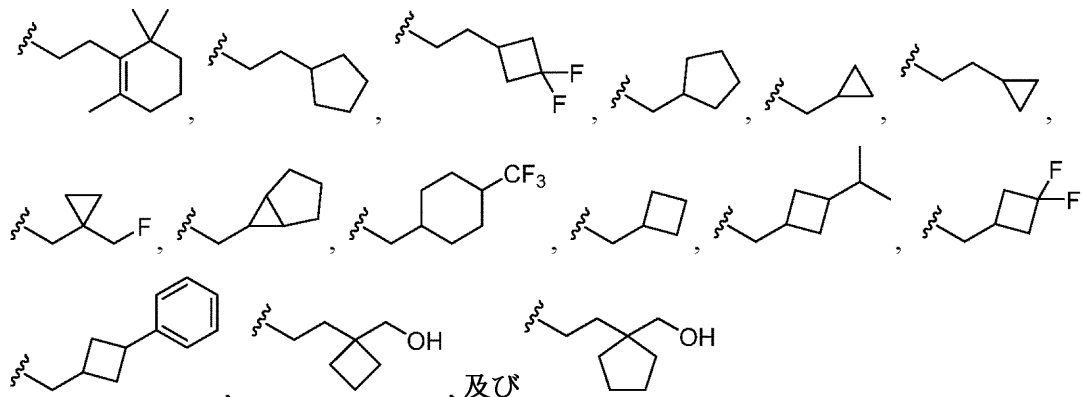
R^g が、フッ素、 C_{1-6} アルキル、及びフェニルからなる群より、出現ごとに独立して選択され、 C_{1-6} アルキル及びフェニルが、任意選択で、それぞれ R^p から独立して選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基により置換されていてもよく、

50

R^P が、ヒドロキシルまたはフッ素から、出現ごとに独立して選択される、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^2 が、



10

からなる群より選択される、請求項 9 または 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^2 が、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4~6 員ヘテロシクリルであり、前記 $-C_{1-6}$ アルキレン-4~6 員ヘテロシクリルが、任意選択で、それぞれ R^g から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つまたはそれ以上の置換基により置換されていてもよく、

20

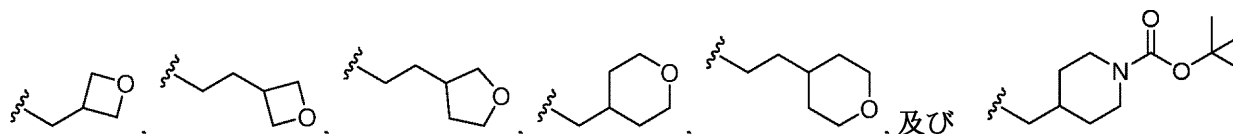
$-C_{1-6}$ アルキレン-4~6 員ヘテロシクリルが置換可能な環窒素原子を含有する場合、その環窒素原子が、任意選択で、 R^h により置換されていてもよい、請求項 1~5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

R^h が、 C_{1-6} アルキル-O-C(O)-である、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

R^2 が、



30

からなる群より選択される、請求項 12 または 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

5-[(2R)-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-ベンゾフラン-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-{[(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

40

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-ベンゾフラン-5-イル)-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-[(2R)-2-{[(2-シクロペンチルエチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-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-{[(4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル)アミノ]メチル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

50

5 - [(2 R) - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - { [(3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) アミノ] メチル } - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 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 R) - 2 - ({ [2 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) 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 - 1 - ベンゾフラン - 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 R) - 2 - { [(4, 4 - ジフルオロブチル) アミノ] メチル } - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 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 R) - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - ({ [2 - (オキサラン - 3 - イル) エチル] アミノ } メチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 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 R) - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [(プロピルアミノ) メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 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 R) - 2 - [(ジプロピルアミノ) メチル] - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 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 R) - 2 - [(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 - ベンゾフラン - 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 R) - 2 - [(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 - 1 - ベンゾフラン - 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 R) - 2 - { [(シクロペンチルメチル) アミノ] メチル } - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 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 R) - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - ({ [(オキサン - 4 - イル) メチル] アミノ } メチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 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 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 - ベンゾフラン - 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 R) - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - { [(2 - メチルブチル) アミノ] メチル } - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 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 R) - 2 - { [(シクロプロピルメチル) アミノ] メチル } - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 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 R) - 2 - { [ビス (シクロプロピルメチル) アミノ] メチル } - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 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 R) - 2 - { [(シクロブチルメチル) アミノ] メチル } - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 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 R) - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - ({ [(オキセタン - 3 - イル) メチル] アミノ } メチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 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 R) - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [({ 2 - [1 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル] エチル } アミノ) メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラ

10

20

30

40

50

ン-5-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- [(2- [1- (ヒドロキシメチル) シクロペンチル] エチル) アミノ) メチル] -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [(2R)-2- ({ [3- (2, 2-ジフルオロエトキシ) 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-ベンゾフラン-5-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

4- [({ [(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-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-1-ベンゾフラン-2-イル] メチル} アミノ) メチル] ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル、

10

5- [(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- ({ [2- (オキサン-4-イル) エチル] アミノ} メチル) -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- {(2R)-2- [({ [(1RS, 5SR) -ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル] メチル} アミノ) メチル] -4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-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-フェニルプロピル) アミノ] メチル} -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

20

5- [(2R)-4-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] アミノ} メチル) -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-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-フェニルシクロブチル) メチル] アミノ} メチル) -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-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- [({ [4- (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メチル} アミノ) メチル] -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

30

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

40

5- [(2R)-2- { [(2-エチルブチル) アミノ] メチル} -4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-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- [(プロピルアミノ) メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-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- { [(2-メトキシエチル) アミノ] メチル} -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5- [(2R)-2- { [(シクロブチルメチル) アミノ] メチル} -4-フルオロ-

50

6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル] - 1 λ⁶, 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-({[(オキサン-4-イル) メチル] アミノ} メチル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル] - 1 λ⁶, 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-インドール-5-イル] - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

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

5-[(2R)-2-({[(3, 3-ジフルオロシクロブチル) メチル] アミノ} メチル) - 4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル] - 1 λ⁶, 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-(オキセタン-3-イル) エチル] アミノ} メチル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル] - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

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

5-[(2R)-2-{ [(シクロペンチルメチル) アミノ] メチル} - 4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル] - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

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

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

5-{ (2R)-2-[(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-インドール-5-イル} - 1 λ⁶, 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-(ヒドロキシメチル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル] - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

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

5-[(2R)-2-{ [(3, 3-ジメチルブチル) アミノ] メチル} - 4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-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 - { (2R) - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [({ [3 - (プロパン - 2 - イル) シクロブチル] メチル} アミノ) メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 5 - イル} - 1 λ⁶, 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 - { [メチル (2 - メチルプロピル) アミノ] メチル} - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 5 - イル] - 1 λ⁶, 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 - 1 - メチル - 2 - { [(2 - メチルプロピル) アミノ] メチル} - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 5 - イル] - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、及び

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

からなる群より選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物及び薬学的に許容される担体を含む、薬学的に許容される組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2021年11月11日に提出された米国仮出願第63/278,339号の利益及び優先権を主張するものであり、その開示全体は、あらゆる目的のために、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

背景

非受容体 2 型プロテインチロシンホスファターゼ (PTPN2) は、T 細胞プロテインチロシンホスファターゼ (TC-PTP) としても知られており、チロシン基質からリン酸基を除去することにより、複数の細胞調節プロセスを制御している。PTPN2 はユビキタスに発現しているが、造血細胞及び胎盤細胞で発現量が最も多い (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 発現は、2 種のスプライスバリエーション: スプライス部位上流からの C 末端に核局在化シグナルを含有する 45 kDa 型、及び C 末端 ER 保留モチーフを有する 48 kDa のカノニカル型の存在によって転写後に制御されている (Tillmann U. et al., Mol Cell Biol 14: 3030-3040; 1994 (非特許文献 2))。45 kDa のアイソフォームは、特定の細胞ストレス条件下において、受動的に細胞質に移行し得る。PTPN2 は、非受容体型チロシンキナーゼ (例えば、JAK1、JAK3)、受容体型チロシンキナーゼ (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) のシグナル伝達を負に制御する。JAK-STAT 経路の決定的な負の制御因子として、PTPN2 は、IFNγ を含むサイトカイン受容体を介したシグナル伝達を直接制御するように機能する。

【0003】

マウス B16F10 移植可能腫瘍モデルにおける CRISPR/Cas9 ゲノム編集を用いた機能喪失 *in vivo* 遺伝子スクリーニングによるデータから、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) + PD-1 チェックポイント遮断薬の免疫療法レジメンに対する応答が改善したことが示されている (Manguso R. T. et al., Nature 547: 413-418; 2017 (非特許文献 3))。Ptpn2 の欠損は、抗原提示及び増殖抑制に対する IFNγ

介在性の効果を増強することにより、腫瘍を免疫療法に対して感作させた。また、同一のスクリーニングによって、PD-L1及びCD47を含む、免疫回避に関与することが知られている遺伝子も免疫療法選択圧下で枯渇したが、一方でIFN γ シグナル伝達経路に関与する遺伝子（IFNGR、JAK1、及びSTAT1を含む）は濃縮されたことが明らかになった。こうした知見は、がん免疫療法レジメンの有効性を高める上で、IFN γ の感知及びシグナル伝達を増強する治療方針の役割が推定されることを指し示している。

【0004】

プロテインチロシンホスファターゼ-1B（PTP1B）としても知られる非受容体1型プロテインチロシンホスファターゼ（PTPN1）は、インスリン及びレプチンシグナル伝達において重要な役割を果たすことが示されており、インスリン及びレプチン受容体シグナル伝達経路の両方を下方制御する機序の主たるものである（Kenner K. A. et al., J Biol Chem 271:19810-19816, 1996（非特許文献4））。PTPN1欠損動物では、グルコース調節及び脂質プロファイルが改善され、高脂肪食を与えた場合でも体重が増加しにくい（Elchebly M. et al., Science 283:1544-1548, 1999（非特許文献5））。したがって、PTPN1阻害剤が医療に必要とされている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Mosinger, B. Jr. et al., Proc Natl Acad Sci USA 89:499-503; 1992

【非特許文献2】Tillmann U. et al., Mol Cell Biol 14:3030-3040; 1994

【非特許文献3】Manguso R. T. et al., Nature 547:413-418; 2017

【非特許文献4】Kenner K. A. et al., J Biol Chem 271:19810-19816, 1996

【非特許文献5】Elchebly M. et al., Science 283:1544-1548, 1999

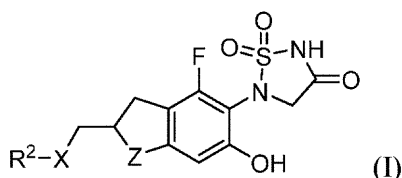
【発明の概要】

【0006】

本開示は、少なくとも部分的には、プロテインチロシンホスファターゼ（例えば、非受容体2型プロテインチロシンホスファターゼ（PTPN2）及び／またはプロテインチロシンホスファターゼ-1B（PTP1B）としても知られる非受容体1型プロテインチロシンホスファターゼ（PTPN1））を阻害するための化合物を目的とする。

【0007】

例えば、本明細書では、式（I）：



で表される化合物またはその薬学的に許容される塩が開示され、式中、

Xは、-O-または-N(R^a)-であり、

Zは、-O-または-N(R¹)-であり、

R¹は、水素またはC₁-6アルキルであり、

R²は、水素、-C₁-6アルキル、-C₁-6アルキレン-C₃-6シクロアルキル、-C₁-6アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、及び-C₁-6アルキレン-フェニル

からなる群より選択され、

ここで、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-フェニルは、任意選択で、それぞれ R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つまたはそれ以上の置換基により、1つ以上の利用可能な炭素上で置換されていてもよく、

ここで、 $-C_{1-6}$ 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有する場合、その環窒素原子は、任意選択で、 R^h により置換されていてもよく、

R^g は、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、フェニル、及び C_{1-6} アルコキシからなる群より、出現ごとに独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、フェニル、及び C_{1-6} アルコキシは、任意選択で、それぞれ R^p から独立して選択される1つ、2つ、3つまたはそれ以上の置換基により置換されていてもよく、

R^h は、 C_{1-6} アルキル- $O-C(O)-$ であり、

R^p は、ハロゲン及びヒドロキシルからなる群より、出現ごとに独立して選択され、

R^a は、水素及び C_{1-6} アルキルからなる群より選択され、 C_{1-6} アルキルは、任意選択で、それぞれハロゲン、シアノ、オキソ、ヒドロキシル、及び C_{3-6} シクロアルキルからなる群より独立して選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよい。

【0008】

配列表の簡単な説明

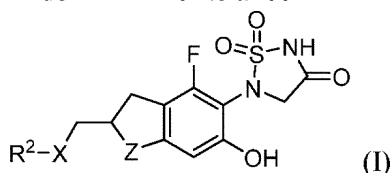
本明細書に開示されるアミノ酸配列を含む配列番号1~配列番号3を含む、「CLS-029PR__ABV21373USL1 SEQ ID List__ST25.txt」と題された配列表は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。本配列表は、本明細書と共に、EFSを介してASCIIテキスト形式で提出されている。本配列表は、2021年6月22日に最初に作成したものであり、サイズは7,282バイトである。

【発明を実施するための形態】

【0009】

詳細な説明

例えば、本明細書では、式(I)：



で表される化合物またはその薬学的に許容される塩が開示され、式中、

Xは、 $-O-$ または $-N(R^a)-$ であり、

Zは、 $-O-$ または $-N(R^1)-$ であり、

R^1 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、

R^2 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-フェニルからなる群より選択され、

ここで、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-フェニルは、任意選択で、それぞれ R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つまたはそれ以上の置換基により、1つ以上の利用可能な炭素上で置換されていてもよく、

ここで、 $-C_{1-6}$ 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有する場合、その環窒素原子は、任意選択で、 R^h により置換されていてもよく、

R^g は、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、フェニル、及び C_{1-6} アルコキシからなる群より、出現ごとに独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、フェニル、及び C_{1-6} アルコキシは、任意選択で、それぞれ R^p から独立して選択される1つ、2つ、

3つまたはそれ以上の置換基により置換されていてもよく、

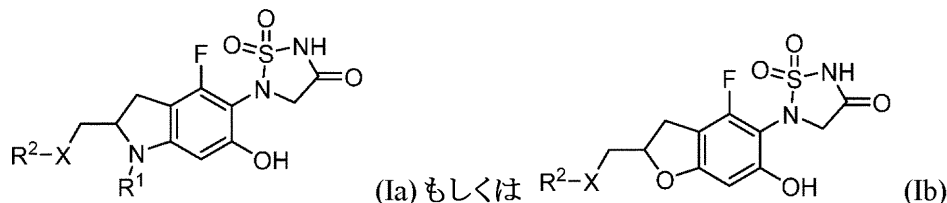
R^h は、 C_{1-6} アルキル- $O-C(O)-$ であり、

R^p は、ハロゲン及びヒドロキシルからなる群より、出現ごとに独立して選択され、

R^a は、水素及び C_{1-6} アルキルからなる群より選択され、 C_{1-6} アルキルは、任意選択で、それぞれハロゲン、シアノ、オキソ、ヒドロキシル、及び C_{3-6} シクロアルキルからなる群より独立して選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよい。

【0010】

本開示は、式 (I-a) もしくは式 (I-b) :

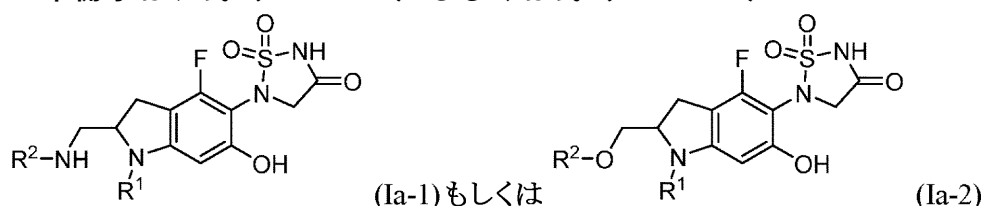


10

で表される化合物またはその薬学的に許容される塩を含み、式中、 R^1 及び R^2 は、本明細書で定義されるものである。

【0011】

本開示は、式 (Ia-1) もしくは式 (Ia-2) :



20

で表される化合物またはその薬学的に許容される塩を含み、式中、 R^1 及び R^2 は、本明細書で定義されるものである。

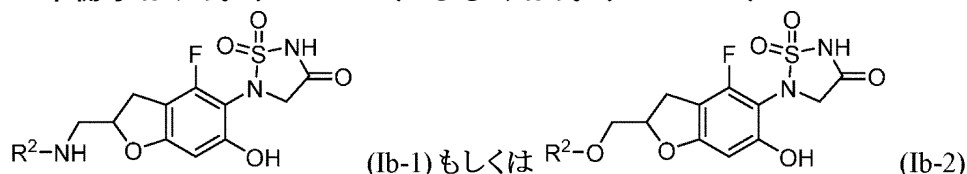
【0012】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、水素または C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は水素である。いくつかの実施形態において、 R^1 はメチルである。

30

【0013】

本開示は、式 (Ib-1) もしくは式 (Ib-2) :



40

で表される化合物またはその薬学的に許容される塩を含み、式中、 R^2 は、本明細書で定義されるものである。

【0014】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-フェニルからなる群より選択され、

ここで、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリル、及び $-C_{1-6}$ アルキレン-フェニルは、任意選択で、それぞれ R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つまたはそれ以上の置換基により、1つ以上の利用可能な炭素上で置換されていてもよく、

50

ここで、 $-C_{1-6}$ 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有する場合、その環窒素原子は、任意選択で、 R^h により置換されていてもよい。

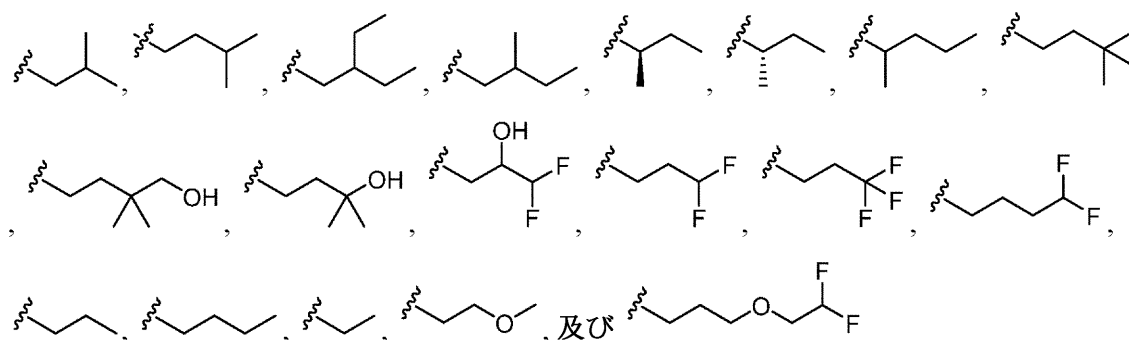
【0015】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、 R^g の1つ、2つ、または3つの実例で置換されていてもよい $-C_{1-6}$ アルキルある。いくつかの実施形態において、 R^2 は、 R^g の1つ、2つ、または3つの実例で置換されていてもよい $-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^g は、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシから選択され、 R^g は、1つ、2つ、3つまたはそれ以上のハロゲンにより置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、 R^2 は、 R^g の1つ、2つ、または3つの実例で置換され得る $-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^g は、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシから選択され、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシは、それぞれ R^p から独立して選択される1つ、2つ、3つまたはそれ以上の置換基により置換されていてもよく、 R^p は、ハロゲンから、出現ごとに独立して選択される。

10

【0016】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、



20

からなる群より選択される。

【0017】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキルであり、 R^2 は、任意選択で、それぞれ R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つまたはそれ以上の置換基により置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキルであり、 R^2 は、それぞれ R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つまたはそれ以上の置換基により置換されている。いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキルであり、 R^2 は、任意選択で、それぞれフッ素、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、及びフェニルからなる群より独立して選択される1つ、2つ、3つまたはそれ以上の置換基により置換されていてもよく、 C_{1-6} アルキルは、任意選択で、1つ、2つまたは3つのヒドロキシルまたはフッ素により置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキルであり、 R^2 は、任意選択で、それぞれ R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つまたはそれ以上の置換基により置換されていてもよく、 R^g は、フッ素、 C_{1-6} アルキル、及びフェニルからなる群より、出現ごとに独立して選択され、 C_{1-6} アルキル及びフェニルは、任意選択で、それぞれ R^p から独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基により置換されていてもよく、 R^p は、ヒドロキシルまたはフッ素から、出現ごとに独立して選択される。

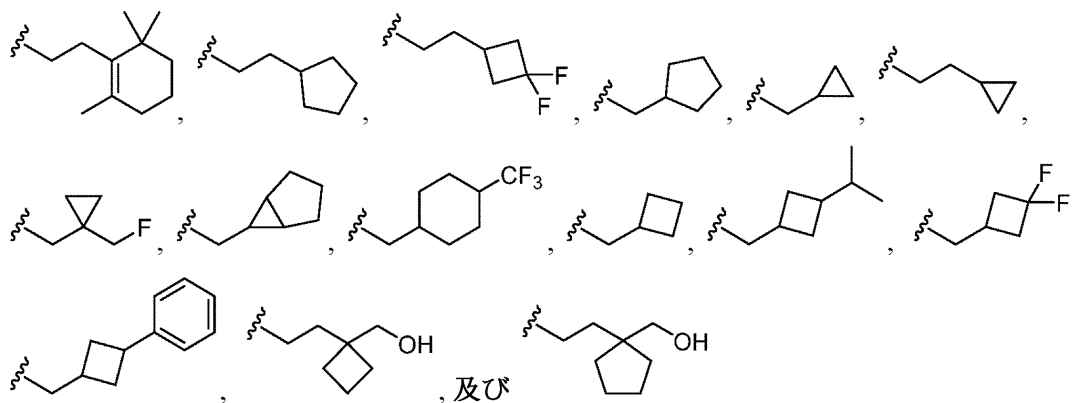
30

40

【0018】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

50



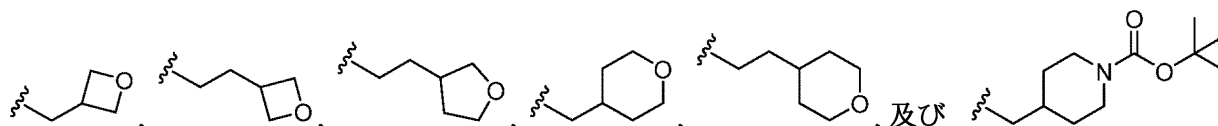
10

からなる群より選択される。

【0019】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $-C_{1-6}$ アルキレン-4~6員ヘテロシクリルであり、 R^2 は、任意選択で、それぞれ R^g から独立して選択される1つ、2つ、3つまたはそれ以上の置換基により置換されていてもよく、4~7員ヘテロシクリルが置換可能な環窒素原子を含有する場合、その環窒素原子は、任意選択で、 R^h により置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、 R^2 は、任意選択で、 R^h により置換されていてもよく、 R^h は、 C_{1-6} アルキル-O-C(O)-である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

20



からなる群より選択される。

【0020】

いくつかの実施形態では、 R^2 は水素である。

【0021】

本開示は、

5-[(2R)-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-ベンゾフラン-5-イル]-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-[(2S)-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-ベンゾフラン-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-ベンゾフラン-5-イル)-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

40

5-[(2R)-2-{ [(2-シクロペンチルエチル) アミノ] メチル }-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

5-[(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{ [(4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル) アミノ] メチル }-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン、

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

5-[(2R)-2-({ [2-(3,3-ジフルオロシクロブチル) エチル] アミノ

50

} メチル) - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - [(2 R) - 2 - {[(4, 4 - ジフルオロブチル) アミノ] メチル} - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - [(2 R) - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - ({ [2 - (オキサラン - 3 - イル) エチル] アミノ} メチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - {(2 R) - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [(プロピルアミノ) メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル} - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

10

5 - {(2 R) - 2 - [(ジプロピルアミノ) メチル] - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル} - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - {(2 R) - 2 - [(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 - ベンゾフラン - 5 - イル} - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - {(2 R) - 2 - [(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 - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル} - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

20

5 - [(2 R) - 2 - {[(シクロペンチルメチル) アミノ] メチル} - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - [(2 R) - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - ({ [(オキサン - 4 - イル) メチル] アミノ} メチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - [(2 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 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

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

30

5 - [(2 R) - 2 - {[(シクロプロピルメチル) アミノ] メチル} - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - [(2 R) - 2 - {[ビス (シクロプロピルメチル) アミノ] メチル} - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - [(2 R) - 2 - {[(シクロブチルメチル) アミノ] メチル} - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

40

5 - [(2 R) - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - ({ [(オキセタン - 3 - イル) メチル] アミノ} メチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - {(2 R) - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [({2 - [1 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル] エチル} アミノ) メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル} - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - {(2 R) - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [({2 - [1 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル] エチル} アミノ) メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル} - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

50

5 - [(2 R) - 2 - ({ [3 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) 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 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

4 - [({ [(2 R) - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 5 - (1, 1, 4 - トリオキソ - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル] メチル} アミノ) メチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル、

5 - [(2 R) - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - ({ [2 - (オキサン - 4 - イル) エチル] アミノ} メチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - { (2 R) - 2 - [({ [(1 R S, 5 S R) - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル] メチル} アミノ) メチル] - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル} - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - [(2 R) - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - { [(3 - フェニルプロピル) アミノ] メチル} - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - [(2 R) - 4 - 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] アミノ} メチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - [(2 R) - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - ({ [(3 - フェニルシクロブチル) メチル] アミノ} メチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - { (2 R) - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [({ [4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メチル} アミノ) メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル} - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

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

5 - [(2 R) - 2 - { [(2 - エチルブチル) 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 - インドール - 5 - 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 - [(プロピルアミノ) メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - 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 - { [(2 - メトキシエチル) アミノ] メチル} - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル] - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン、

5 - [(2 R) - 2 - { [(シクロブチルメチル) 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 - インドール - 5 - 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 - ({ [(オキサン - 4 - イル) メチル] アミノ} メチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル] - 1 λ⁶

10

20

30

40

50

、 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-インドール-5-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1、 1、 3-トリオン、

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

10

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

5-[(2R)-2-{[(3, 3-ジフルオロシクロブチル)メチル]アミノ}メチル]-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-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-(オキセタン-3-イル)エチル]アミノ}メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1、 1、 3-トリオン、

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

20

5-[(2R)-2-{[(シクロペンチルメチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1、 1、 3-トリオン、

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

30

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

5-{(2R)-2-[(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-インドール-5-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-(ヒドロキシメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1、 1、 3-トリオン、

40

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

5-[(2R)-2-{[(3, 3-ジメチルブチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-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-(プロパン-2-イル)シクロブチル)メチル]アミノ}メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-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-{[メチル(2-メチルプロピ

50

番号	構造	番号	構造
110		111	
112		113	
114		115	
116		117	
118		119	
120		121	
122		123	
124		125	

10

20

30

40

50

番号	構造	番号	構造
126		127	
128		129	
130		131	
132		133	
134		135	
136		137	
138		139	
140		141	

10

20

30

40

50

番号	構造	番号	構造
142		143	
144		145	
146		147	
148		149	
150		151	
152		153	
154		155	
156		157	

10

20

30

40

【0024】

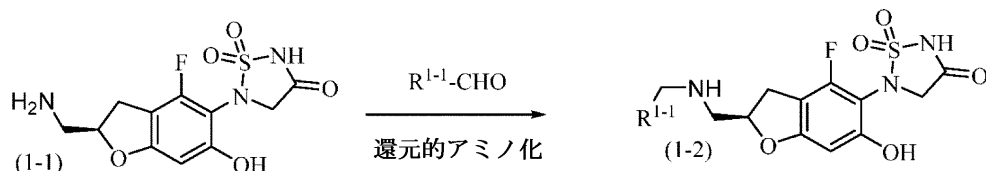
例示的化合物の製造方法

本開示の化合物は、化合物を調製することができる手段を例示する、以下の合成スキーム及び方法に関連して、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。限定するものではないが、代表的な合成手順をスキーム1～2に示す。

【0025】

スキーム1：本開示の例示的化合物を合成するための代表的スキーム

50



スキーム 1 に示すように、式 (1-2) 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 (1-1) の化合物を、アルデヒド、 $\text{R}^{1-1}-\text{CHO}$ (式中、 R^{1-1} は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい $-\text{C}_{1-6}$ アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、置換されていてもよい $-\text{C}_{1-6}$ アルキレン-フェニル、または置換されていてもよい $-\text{C}_{1-6}$ アルキレン-4~6 員ヘテロシクリルである) で還元的にアミノ化して、式 (1-2) の化合物を得ることができる。最初に、式 (1-2) の化合物を、エタノールまたはエタノールとジクロロメタンとの混合物のような溶媒中で、トリエチルアミンの存在下、アルデヒド、 $\text{R}^{1-1}-\text{CHO}$ と反応させることができる。その後、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤で処理することにより、還元的アミノ化を完了させることができる。式 (1-2) の化合物は、式 (I) の化合物の代表である。

10

【0026】

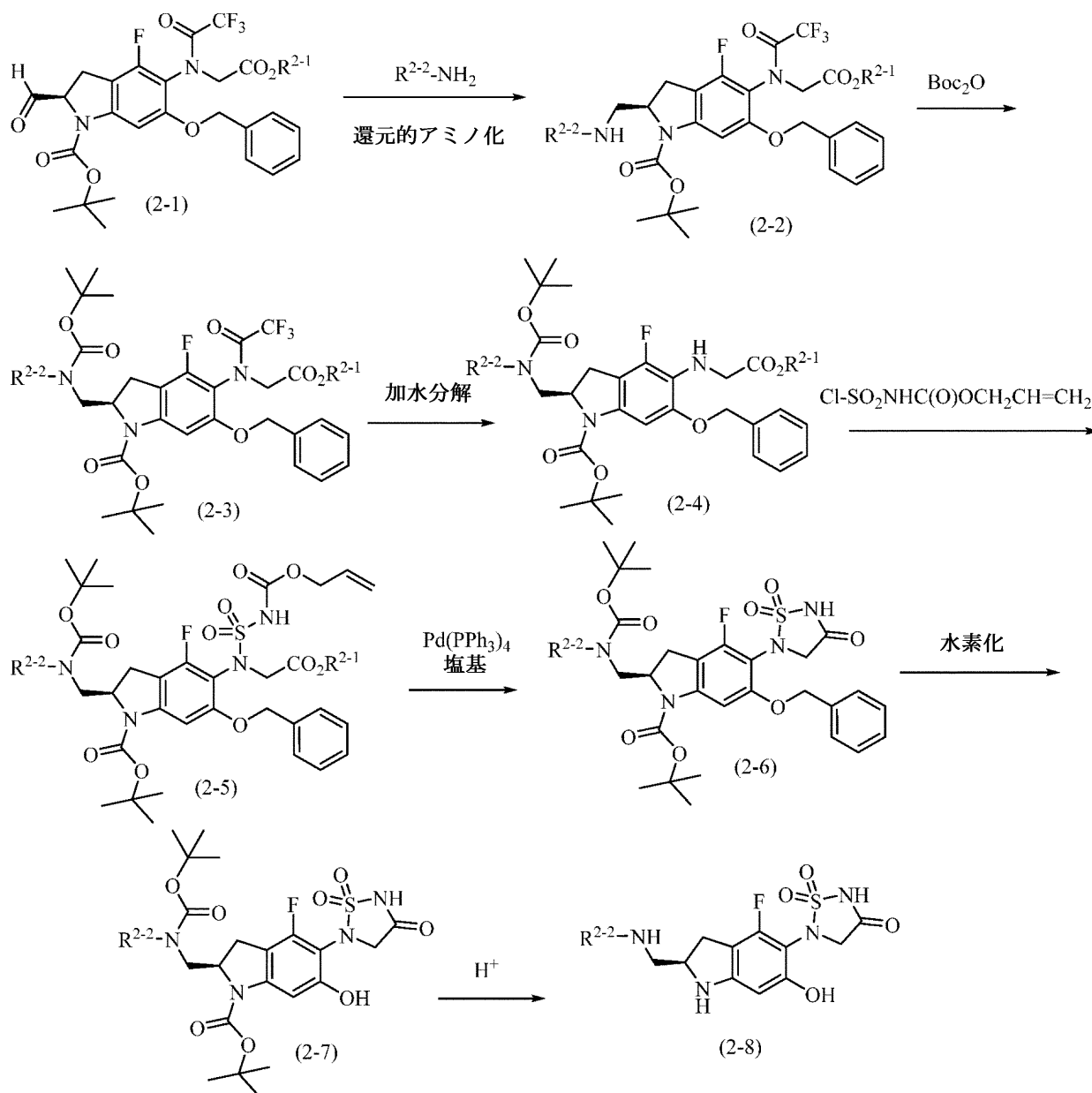
スキーム 2 : 本開示の例示的化合物を合成するための代表的スキーム

20

30

40

50



スキーム 2 に示すように、式 (2-8) の化合物は、式 (2-1) の化合物から調製することができる。式 (2-1) の化合物 (式中、 R^{2-1} は、メチルまたはtertブチルである) を、アミン、 $R^{2-2}-NH_2$ (式中、 R^{2-2} は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン- C_{3-6} シクロアルキル、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン-フェニル、または置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン-4~6 員ヘテロシクリルである) で還元的にアミノ化して、式 (2-2) の化合物を得ることができる。最初に、式 (2-1) の化合物を、1, 2-ジクロロエタン等の溶媒中で、酢酸の存在下、及び任意選択でトリエチルアミンの存在下、アミン、 $R^{2-2}-NH_2$ と組み合わせ、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤で処理して、還元的アミノ化を行う。式 (2-2) のアミンは、アセトニトリル、ジクロロメタン、またはそれらの混合物等の溶媒中で、N, N-ジイソプロピルエチルアミンの存在下、二炭酸ジ-tertブチルで処理するとすぐに保護され、したがって式 (2-3) の化合物を得ることができる。式 (2-3) の化合物のトリフルオロアセチル部分を、温めたメタノール中のナトリウムメトキシド、または任意選択で温めたメタノール中もしくはメタノールとテトラヒドロフランとの混合物中の水酸化リチウム水溶液のいずれかで加水分解することにより除去して、式 (2-4) の化合物を得ることができる。式

(2-4)の化合物を、およそ0℃で、ジクロロメタン中、トリエチルアミン等の塩基の存在下、 $\text{Cl-SO}_2\text{-NC(O)OCH}_2\text{CH=CH}_2$ で処理して、式(2-5)の化合物を得ることができる。式(2-5)の化合物を、加熱したメタノール中、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等の触媒、及び炭酸カリウムまたはナトリウムメトキシド等の塩基で処理することにより、式(2-6)の化合物に変換することができる。式(2-6)の化合物のベンジル部分を、水とエタノールとの混合物等の溶媒中、10%パラジウム炭素等の触媒の存在下、水素化により除去して、式(2-7)の化合物を得ることができる。式(2-7)の化合物を、ジクロロメタン、アセトニトリル、またはそれらの混合物等の溶媒中、任意選択でプロパン-1-アミンの存在下、トリフルオロ酢酸または塩酸等による酸性条件下で処理して、式(2-8)の化合物を得ることができる。式(2-8)の化合物は、式(I)の化合物の代表である。

10

【0027】

医薬組成物

本開示は、本明細書に開示される化合物、例えば、式(I)の化合物を含む医薬組成物を提供するものである。いくつかの実施形態において、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において、本明細書に開示される化合物、例えば、式(I)の化合物は、医薬組成物中、有効量で提供される。いくつかの実施形態において、有効量は、治療有効量である。ある特定の実施形態において、有効量は、予防上の有効量である。

20

【0028】

本開示によって提供される医薬組成物には、活性成分(例えば、実施形態または実施例を含む、本明細書に記載される化合物)を治療有効量、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有する組成物が含まれる。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ことになる。疾患を処置するための方法において投与される場合、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/または疾患症状の軽減、除去、または進行の遅延を実現するのに有効な量の活性成分を含有することになる。本明細書に開示される化合物の治療有効量を決定することは、特に本明細書における詳細な開示を考慮して、十分に当業者の能力の範囲内にある。

30

【0029】

定義

化学的定義

特定の官能基及び化学用語の定義を、より詳しく以下に記載する。化学元素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. (中表紙)に従って同定され、特定の官能基は一般に、それに記載されている通りに定義される。加えて、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Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載されている。

40

【0030】

本明細書で使用される略語は、化学及び生物学技術分野の範囲内におけるその通常の意味を有する。本明細書において記載される化学構造及び式は、化学技術分野において公知

50

の化学原子価の標準規則に従って構築される。

【0031】

本明細書において冠詞「a」及び「an」は、当該冠詞の文法的対象の1つまたは2つ以上（すなわち、少なくとも1つ）を指すように使用され得る。例として、「類似体（an analogue）」は、1つの類似体または2つ以上の類似体を意味する。

【0032】

値の範囲が記載されている場合、その範囲内の各値及び下位範囲が包含されるように意図される。例えば、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_5$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、 $C_1 \sim C_3$ 、 $C_1 \sim C_2$ 、 $C_2 \sim C_6$ 、 $C_2 \sim C_5$ 、 $C_2 \sim C_4$ 、 $C_2 \sim C_3$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_3 \sim C_5$ 、 $C_3 \sim C_4$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_5$ 、及び $C_5 \sim C_6$ アルキルが包含されるように意図される。

10

【0033】

以下の用語は、それと共に下に提示される意味を有するように意図されるものであり、本開示の記載及び意図する範囲の理解に有用である。

【0034】

「アルキル」は、1～20個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖飽和炭化水素基のラジカルを指す（「 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～12個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～8個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim C_8$ アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～6個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～5個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim C_5$ アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～4個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim C_4$ アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～3個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim C_3$ アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～2個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim C_2$ アルキル」）。いくつかの実施形態において、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において、アルキル基は、2～6個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim C_6$ アルキル」）。 $C_1 \sim C_6$ 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 ）、*iso*-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 ）、第三級アミル（ C_5 ）、及び*n*-ヘキシル（ C_6 ）が挙げられる。さらなるアルキル基の例としては、*n*-ヘプチル（ C_7 ）、*n*-オクチル（ C_8 ）及び同様のものが挙げられる。アルキル基の各例は、任意選択で、独立して置換されていてもよく、すなわち、置換されていないか（「非置換アルキル」）または1つ以上の置換基（例えば、1～5つの置換基、1～3つの置換基、もしくは1つの置換基）で置換されている（「置換アルキル」）。ある特定の実施形態において、アルキル基は、非置換 C_1-10 アルキルである（例えば、 $-CH_3$ ）。ある特定の実施形態において、アルキル基は、置換 C_1-6 アルキルである。一般的なアルキルの略語としては、Me（ $-CH_3$ ）、Et（ $-CH_2CH_3$ ）、iPr（ $-CH(CH_3)_2$ ）、nPr（ $-CH_2CH_2CH_3$ ）、*n*-Bu（ $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、または*i*-Bu（ $-CH_2CH(CH_3)_2$ ）が挙げられる。

20

30

40

【0035】

「アルキレン」という用語は、それ自体で、または別の置換基の一部として、別段記載のない限り、限定されないが $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ によって例示されるように、アルキルから誘導される二価の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個の炭素原子を有することになり、本開示においては、10個以下の炭素原子を有する基が好ましい。

【0036】

「アリール」は、6～14個の環炭素原子を有し、芳香環系に備わるヘテロ原子がゼロ

50

である、単環式または多環式（例えば、二環式または三環式） $4n+2$ 芳香環系（例えば、環式配列で共有される6、10、または14個の π 電子を有する）のラジカルを指す（「 $C_6 \sim C_{14}$ アリール」）。いくつかの実施形態において、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において、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-ナフチル等のナフチル）。いくつかの実施形態において、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、 $C_6 \sim C_{10}$ 員アリールとして記載されることがあり、「員」という用語は、部分内の非水素環原子を指す。アリール基としては、限定されないが、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。アリール基の各例は、任意選択で、独立して置換されていてもよく、例えば、置換されていないか（「非置換アリール」）または1つ以上の置換基で置換されている（「置換アリール」）。ある特定の実施形態において、アリール基は、非置換 $C_6 \sim C_{14}$ アリールである。ある特定の実施形態において、アリール基は、置換 $C_6 \sim C_{14}$ アリールである。

10

【0037】

「ハロ」または「ハロゲン」は、独立して、または別の置換基の一部として、別段記載のない限り、フッ素（F）、塩素（Cl）、臭素（Br）、またはヨウ素（I）原子を意味する。「ハロゲン化物」という用語は、それ自体で、または別の置換基の一部として、フッ化物、塩化物、臭化物、またはヨウ化物原子を指す。ある特定の実施形態において、ハロ基は、フッ素または塩素のいずれかである。

20

【0038】

加えて、「ハロアルキル」等の用語は、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味する。例えば、「ハロ- $C_1 \sim C_6$ アルキル」という用語には、限定されないが、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、及び同様のものが含まれる。

【0039】

「ヘテロアリール」は、環炭素原子及び芳香環系に備わる1~4個の環ヘテロ原子を有する、5~10員の単環式 $4n+2$ 芳香環系（例えば、環式配列で共有される6個または10個の π 電子を有する）のラジカルを指し、各ヘテロ原子は独立して、窒素、酸素及び硫黄から選択される（「5~10員ヘテロアリール」）。1個以上の窒素原子を含有するヘテロアリール基では、原子価に余地がある限り、結合点は炭素原子または窒素原子であり得る。

30

【0040】

「シクロアルキル」は、3~10個の環炭素原子を有し（「 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル」）、非芳香環系においてヘテロ原子がゼロである、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において、シクロアルキル基は、3~8個の環炭素原子を有する（「 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル」）。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、3~6個の環炭素原子を有する（「 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル」）。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、3~6個の環炭素原子を有する（「 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル」）。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、5~10個の環炭素原子を有する（「 $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルキル」）。シクロアルキル基は、例えば、 $C_4 \sim C_7$ 員シクロアルキルとして記載されることがあり、「員」という用語は、部分内の非水素環原子を指す。例示的 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基としては、限定されないが、シクロプロピル（ C_3 ）、シクロプロペニル（ C_3 ）、シクロブチル（ C_4 ）、シクロブテニル（ C_4 ）、シクロペンチル（ C_5 ）、シクロペンテニル（ C_5 ）、シクロヘキシル（ C_6 ）、シクロヘキセニル（ C_6 ）、シクロヘキサジエニル（ C_6 ）、及び同様のものが挙げられる。例示的 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基としては、限定されないが、前述の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、ならびにシクロヘプチル（ C_7 ）、シクロヘプテニル（ C_7 ）、シクロヘプタジエニル（ C_7 ）、シクロヘプタトリエニル（ C_7 ）、シクロオクチル（ C_8 ）、シクロオクテニル（ C_8 ）、キュバニル（cubanyl）（ C_8 ）、ビシ

40

50

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)
、及び同様のものが挙げられる。前述の例が例示しているように、ある特定の実施形態
において、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」) 等の縮合環系、架橋環系もしくはスピロ環系を
含有し、飽和であり得るか、または部分的に不飽和であり得る。シクロアルキル基の各例は
、任意選択で、独立して置換されているか、例えば、置換されていないか (「非置換
シクロアルキル」) または1つ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において、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において、シクロアルキル基は、置換 C₃ ~ C₁₀ シク
ロアルキルである。

10

【0041】

いくつかの実施形態において、「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 (「C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル」)。いくつかの
実施形態において、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において、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において、シ
クロアルキル基は、5 ~ 6 個の環炭素原子を有する (「C₅ ~ C₆ シクロアルキル」)。
いくつかの実施形態において、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」)。C₅ ~ C₆ シクロアルキル基の例としては、シクロ
ペンチル (C₅) 及びシクロヘキシル (C₆) が挙げられる。C₃ ~ C₆ シクロアルキル
基の例としては、前述の C₅ ~ C₆ シクロアルキル基、ならびにシクロプロピル (C₃)
及びシクロブチル (C₄) が挙げられる。C₃ ~ C₈ シクロアルキル基の例としては、前
述の C₃ ~ C₆ シクロアルキル基、ならびにシクロヘプチル (C₇) 及びシクロオクチル
(C₈) が挙げられる。別段の定めがない限り、シクロアルキル基の各例は、独立して置
換されていないか (「非置換シクロアルキル」) または1つ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において、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において、シクロアルキル
基は、置換 C₃ ~ C₁₀ シクロアルキルである。

20

【0042】

「ヘテロシクリル」または「複素環」は、環炭素原子及び1 ~ 4 個の環ヘテロ原子を有
する、3 ~ 10 員非芳香環系のラジカルを指し、各ヘテロ原子は独立して、窒素、酸素、
硫黄、ホウ素、リン、及びケイ素から選択される (「3 ~ 10 員ヘテロシクリル」)。1
個以上の窒素原子を含有するヘテロシクリル基では、原子価に余地がある限り、結合点は
炭素原子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」) 等の縮合環系、架橋環系もしくは
スピロ環系のいずれかであり得、飽和であり得るか、または部分的に不飽和であり得る。
ヘテロシクリル二環式系は、一方または両方の環に1つ以上のヘテロ原子を含み得る。「
ヘテロシクリル」には、上で定義したヘテロシクリル環が1つ以上のシクロアルキル基と
縮合し、結合点はシクロアルキル環上もしくはヘテロシクリル環上のいずれかである環系
、または上で定義したヘテロシクリル環が1つ以上のアリール基またはヘテロアリール基
と縮合し、結合点はヘテロシクリル環上である環系も含まれ、このような例において、以
降、環員数はヘテロシクリル環系における環員数を示していく。ヘテロシクリル基は
、例えば、3 ~ 7 員ヘテロシクリルとして記載されることがあり、ここで、「員」という
用語は、部分内の非水素環原子 (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例は、任意選択で、独立して置換されているか
、例えば、置換されていないか (「非置換ヘテロシクリル」) または1つ以上の置換基
で置換されている (「置換ヘテロシクリル」)。ある特定の実施形態において、ヘテロシ
クリル基は、非置換 3 ~ 10 員ヘテロシクリルである。ある特定の実施形態において、ヘ
テロシクリル基は、置換 3 ~ 10 員ヘテロシクリルである。

30

40

50

【0043】

いくつかの実施形態において、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する、5～10員非芳香環系であり、各ヘテロ原子は独立して、窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、及びケイ素から選択される（「5～10員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態において、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する、5～8員非芳香環系であり、各ヘテロ原子は独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される（「5～8員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態において、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する、5～6員非芳香環系であり、各ヘテロ原子は独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される（「5～6員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態において、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において、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において、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。

10

【0044】

1個のヘテロ原子を含有する例示的4員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、アゼチジニル、オキセタニル及びチエタニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含有する例示的5員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ジヒドロチオフエニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル及びピロリル-2, 5-ジオンが挙げられる。2個のヘテロ原子を含有する例示的5員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、ジオキサニル、オキサスルフラニル（oxasulfuranyl）、ジスルフラニル（disulfuranyl）、及びオキサゾリジン-2-オンが挙げられる。3個のヘテロ原子を含有する例示的5員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、トリアゾリニル（triazolinyl）、オキサジアゾリニル（oxadiazolinyl）、及びチアジアゾリニル（thiadiazolinyl）が挙げられる。1個のヘテロ原子を含有する例示的6員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、及びチアニルが挙げられる。2個のヘテロ原子を含有する例示的6員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、及びジオキサニルが挙げられる。C₆アリール環に縮合した例示的5員ヘテロシクリル基（本明細書において、5, 6-二環式複素環とも称される）としては、限定されないが、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリノニル（benzoxazolinonyl）、及び同様のものが挙げられる。アリール環に縮合した例示的6員ヘテロシクリル基（本明細書において、6, 6-二環式複素環とも称される）としては、限定されないが、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、及び同様のものが挙げられる。

20

30

【0045】

「窒素含有ヘテロシクリル」基とは、少なくとも1個の窒素原子を含有する4～7員の非芳香環式基を意味し、例えば、限定されないが、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（N-メチルピペラジン等）である。特定の例としては、アゼチジン、ピペリドン及びピペラゾン（piperazone）が挙げられる。

40

【0046】

「アミノ」は、ラジカル-NR⁷⁰R⁷¹を指し、R⁷⁰及びR⁷¹はそれぞれ独立して、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。いくつかの実施形態において、アミノは、NH₂を指す。

【0047】

50

「シアノ」は、ラジカル－C Nを指す。

【0048】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、ラジカル－O Hを指す。

【0049】

いくつかの実施形態において、開示される化合物に窒素原子が1つ以上存在する場合、その窒素原子は対応するN－オキシドに酸化される。

【0050】

本明細書で定義されるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、及びヘテロアリール基は、置換されていてもよい（例えば、「置換」もしくは「非置換」アルキル基、「置換」もしくは「非置換」アルケニル基、「置換」もしくは「非置換」アルキニル基、「置換」もしくは「非置換」シクロアルキル基、「置換」もしくは「非置換」ヘテロシクリル基、「置換」もしくは「非置換」アリール基、または「置換」もしくは「非置換」ヘテロアリール基）。一般に、「置換されている」という用語は、「任意選択で」という用語が先行するか否かに関わらず、基（例えば、炭素原子または窒素原子）上に存在する少なくとも1つの水素が、許容可能な置換基、例えば、置換と同時に安定な化合物（例えば、転位、環化、脱離、または他の反応等による変換が自発的に起こらない化合物）を生じさせる置換基で置換されていることを意味する。別段の指示がない限り、「置換されている」基は、その基の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いて2つ以上の位置が置換されている場合、置換基は各位置において同一であるかまたは異なる。「置換されている」という用語は、安定な化合物の形成をもたらす本明細書に記載される置換基のいずれか等、有機化合物の全ての許容可能な置換基での置換を含むように企図される。本開示は、安定な化合物に到達するために、ありとあらゆるこのような組み合わせを企図している。本開示の目的に関して、窒素等のヘテロ原子は、水素置換基及び／またはヘテロ原子の原子価を満足し、安定な部分の形成をもたらす、本明細書に記載される任意の適切な置換基を有し得る。

【0051】

任意選択で、2つ以上の置換基を連結させて、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基、またはヘテロシクロアルキル基を形成してもよい。このようないわゆる環形成置換基は、必ずしも環状基本構造に結合している必要はないが、典型的には環状基本構造に結合して見出される。一実施形態では、環形成置換基は、当該基本構造の隣接する員に結合している。例えば、環状基本構造の隣接する員に結合した2つの環形成置換基は、縮合環構造を創出する。別の実施形態では、環形成置換基は、当該基本構造の単一の員に結合している。例えば、環状基本構造の単一の員に結合した2つの環形成置換基は、スピロ環式構造を創出する。さらなる別の実施形態では、環形成置換基は、当該基本構造の隣接していない員に結合している。

【0052】

他の定義

「処置すること」または「処置」は、疾患及び／またはそれに伴う症状を緩和または消失させる方法を指す。ある特定の実施形態において、本明細書に開示される化合物は、非小細胞肺癌の処置に有用である。ある特定の実施形態では、非小細胞肺癌を有するヒト対象を処置する方法であって、その処置を必要とする当該ヒト対象に、治療有効量の式（I）の化合物を投与することを含む、前記方法が提供される。

【0053】

「治療有効量」という語句は、特定の対象または対象集団における処置のために投与された場合に、処置される病状または障害の1つ以上の症状に関して、発症を予防するかまたはある程度緩和するのに十分な、化合物またはその薬学的に許容される塩の量を指す。本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、ヒトを指す。「ヒト」、「患者」、及び「対象」という用語は、本明細書で互換的に使用される。

【0054】

本明細書で定義されるように、タンパク質－阻害剤（例えば、アンタゴニスト）相互作

10

20

30

40

50

用に関する用語「阻害」、「阻害する」、「阻害性」及び同様のものは、阻害剤の非存在下におけるタンパク質の活性または機能を基準として、相対的にタンパク質の活性または機能に負の影響を及ぼす（例えば、低下させる）ことを意味する。

【0055】

処置を必要とする「患者」または「対象」は、本明細書で提供される化合物もしくは医薬組成物の投与によって処置され得る疾患もしくは病状に罹患しているか、または罹患しやすい生体を指す。いくつかの実施形態において、患者はヒトである。

【0056】

「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」は、患者に重大な毒性学的副作用を引き起こすことなく、対象への有効成分の投与及び対象による吸収を補助し、本開示の組成物中に含まれ得る物質を指す。

【0057】

本明細書で使用される場合、「PTPN2」という用語は、非受容体2型プロテインチロシンホスファターゼを指す。「PTPN1」という用語は、プロテインチロシンホスファターゼ-1B（PTP1B）としても知られる非受容体1型プロテインチロシンホスファターゼ（PTPN1）を指す。

【0058】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、開示される化合物及び薬学的に許容される担体を含む、薬学的に許容される組成物として製剤化される。

【実施例】

【0059】

本明細書に記載される本開示をより完全に理解することができるように、以下の実施例を示す。本出願に記載される合成例及び生物学上の例は、本明細書に示される化合物、医薬組成物、及び方法を例示するために提供されるものであり、いかなる形であれ、本出願の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0060】

合成プロトコル

本明細書に示される化合物は、以下に記載する、当業者に公知であるはずの特定の合成プロトコルに変更を加えて、入手容易な出発物質から調製することができる。典型的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）が与えられている場合、別段記載のない限り、他のプロセス条件も使用することができる。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変化するが、このような条件は、当業者により、慣例の最適化手順によって決定され得る。本発明の例示的化合物の製造方法に関する一般的なスキームは、例示的化合物の製造方法と題されたセクションにおいて、追加的に記載している。

【0061】

加えて、当業者には明らかであろうように、ある種の官能基が望ましくない反応を受けるのを防ぐために、従来の保護基が必要な場合がある。特定の官能基に対する適切な保護基の選択、ならびに保護及び脱保護のための適切な条件の選択は、当該技術分野において公知である。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、及びそれにおいて引用されている参考文献に記載されている。

【0062】

略語

APCIは大気圧化学イオン化法、Bocはtert-ブトキシカルボニル、BrettPhosは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は〔（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

10

20

30

40

50

ラジウム (I I) メタンスルホナート、DMSO はジメチルスルホキシド、e e は鏡像体過剰率、ESI はエレクトロスプレーイオン化法、HPLC は高速液体クロマトグラフィー、i . d . は内径、MS は質量スペクトル、NMR は核磁気共鳴、Ph はフェニル、p p m は百万分率、p s i はポンド毎平方インチ、PTFE はポリテトラフルオロエチレン、Rock Phos は 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 Pd G3 は [(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 (I I) メタンスルホナート、Ru Phos Pd G3 は (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル) [2- (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (I I) メタンスルホナート、SFC は超臨界クロマトグラフィー、及び v / v は体積 / 体積である。

10

【0063】

実施例 I-1 : 5- [(2R) -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-ベンゾフラン-5-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 100)

実施例 I-1A-1 及び実施例 I-1A-2 : { [(2S) -4-フルオロ-6-ヒドロキシ-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-1-ベンゾフラン-2-イル] メチル} (2-メチルプロピル) カルバミン酸 tert-ブチル (I-1A-1) 及び { [(2R) -4-フルオロ-6-ヒドロキシ-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-1-ベンゾフラン-2-イル] メチル} (2-メチルプロピル) カルバミン酸 tert-ブチル (I-1A-2)

20

トリエチルアミン (42.5 mg、0.420 mmol) をアセトニトリル (1 mL) 中の実施例 I-3 の生成物 (43 mg、0.115 mmol) の懸濁液に 23℃ で添加し、透明溶液を得た。次いで、二炭酸ジ-tert-ブチル (22.90 mg、0.105 mmol) を添加し、反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、0.2 M HCl 及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。混合物を濾過し、濃縮した。粗残渣をメタノール (5 mL) 中に溶解させ、K₂CO₃ (200 mg、1.45 mmol) を添加し、混合物を周囲温度で 14 時間攪拌した。反応混合物を 0.2 M HCl (20 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル画分をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。混合物を濃縮し、残渣を SFC により精製して、2 つのピークを得た。第 1 のピーク (実施例 I-1A-1) は、任意に (S) -エナンチオマー (15.9 mg、>99% e e、29% 収率) として割り当てた、MS (APCI⁻) m/z 472.6 [M-H]⁻。第 2 のピーク (実施例 I-1A-2) は、任意に (R) -エナンチオマー (24.5 mg、87% e e、45% 収率) として割り当てた、MS (APCI⁻) m/z 472.8 [M-H]⁻。

30

【0064】

分取 SFC は、Waters SFC80Q SFC を ChromScope ソフトウェア制御下で実行させて行った。分取 SFC システムは、CO₂ ポンプ、4 ポート溶媒選択バルブ付きモディファイアーポンプ、自動背圧調整器 (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るものであった。移動相は、350 p s i に加圧された完全乾燥非認証 CO₂ デュワーにより供給される超臨界 CO₂ で構成され、メタノール (0.1% ジエチルアミン) のモディファイアーを含み、流量は 80 g / 分であった。カラムは周囲温度に保持し、背圧調整器は 150 バールを維持するように設定した。サンプルは、8 mg / mL の濃度でメタノール中に溶解させた。サンプルは、0.2 mL (2 mg) インジェクションでモディファイーストリーム中にロードした。移動相は、20% モディファイアーでアイソクラティックに保持した。フラクション回収は時間でトリガーした。装置には、31 mm i . d . × 長さ 250 mm、粒子径 5 μm の CHIRALPAK (登録商標) IC カラムを取り付けた。

40

50

【0065】

ee %は、Waters UPC² SFCシステムをEmpowerソフトウェア制御下で実行させて行う分析用超高速SFCによって決定した。SFCシステムは、6カラムスイッチャー、シリンジ計量法 (partial loop injection) で動作するサンプルマネージャーオートサンプラー、CO₂ポンプ、バイナリーモディファイアーポンプ、カラムオープン、及びコンバージェンスマネージャー (ABPR) を含むものであった。移動相は、メタノール (0.1%ジエチルアミン) - CO₂のモディファイアー混合物を含む、バルク送達された完全乾燥CO₂で構成され、流量は1 mL / 分であった。オープン温度は35℃、アウトレット圧は150バールであった。移動相は、20分にわたる20%アイソクラティックモディファイアーであった。エナンチオマーの保持時間については、実施例I-1A-1では保持時間=11.114分、及び実施例I-1A-2では保持時間=12.581分であった。

10

【0066】

実施例I-1B: 5-[(2R)-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-ベンゾフラン-5-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

ジクロロメタン (1 mL) 中の実施例I-1A-2の生成物 (24 mg、0.051 mmol) (87% ee) 及びトリフルオロ酢酸 (148 mg、1.298 mmol) の混合物を、室温で30分間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をアセトニトリルでトリチュレートして、表題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た (15 mg、0.031 mmol、60.7%収率)。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.27 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.17 (dq, J = 12.3, 7.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.27 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.94 (dd, J = 15.2, 6.8 Hz, 1H), 2.83 (ddt, J = 19.9, 12.1, 6.1 Hz, 2H), 1.99 (七重線, J = 6.8 Hz, 1H), 0.95 (t, J = 6.6 Hz, 6H); MS (APCI⁻) m/z 372.4 [M-H]⁻.

20

【0067】

実施例I-2: 5-[(2S)-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-ベンゾフラン-5-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物101)

表題化合物は、実施例I-1Bで記載した手順と同じ手順を用いて、実施例I-1A-1からトリフルオロ酢酸塩として39%収率で合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.28 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 6.21 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.22 - 5.10 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.26 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 15.3, 6.7 Hz, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 2H), 1.98 (七重線, J = 6.8 Hz, 1H), 0.95 (dd, J = 6.7, 4.3 Hz, 6H); MS (APCI⁺) m/z 374.6 [M+H]⁺.

30

40

【0068】

実施例I-3: 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-ベンゾフラン-5-イル)-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物102)

実施例I-3A: 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

ベンジルアルコール (2.2 mL、21.16 mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の5-ブロモ-1,3-ジフルオロ-2-ニトロベンゼン (5 g、19.96 mmol) 及び炭酸セシウム (13 g、39.9 mmol) 溶液に、0℃で添加した。反応混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL)

50

及び水（100 mL）で希釈した。水層を分離し、酢酸エチル（2×50 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（4×50 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、シリカでのドライロード、イソヘキサン中0–30%酢酸エチル）に供して、表題化合物（5.7 g、16.25 mmol、81%収率、93%純度）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 7.71–7.51（m, 2H）, 7.48–7.31（m, 5H）, 5.37（s, 2H）。

【0069】

実施例 I-3B：2-（ベンジルオキシ）-4-ブロモ-6-フルオロアニリン

メタノール／テトラヒドロフラン（1：1、75 mL）中の亜鉛（5.2 g、80 mmol）及び実施例 I-3Aの生成物（5.7 g、16.25 mmol）の懸濁液に、5℃で、塩化アンモニウム飽和水溶液（28 mL）を15分かけて添加した。反応混合物を2時間かけて室温まで温め、室温で20時間攪拌した。反応混合物を5℃まで冷却し、亜鉛（3.2 g、48.9 mmol）をさらに添加し、反応混合物を5℃で5分間攪拌した。塩化アンモニウム飽和水溶液（17 mL）を10分かけて添加した。反応混合物を1時間かけて室温まで温め、室温で100時間攪拌した。珪藻土（5 g）を反応混合物に添加し、懸濁液を珪藻土パッドに通して濾過した。濾過ケーキを酢酸エチル（2×200 mL）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、酢酸エチル（150 mL）及び水（50 mL）で希釈した。水層を酢酸エチル（2×75 mL）で抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物（4.87 g、14.80 mmol、91%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 7.53–7.45（m, 2H）, 7.43–7.36（m, 2H）, 7.35–7.29（m, 1H）, 7.00–6.92（m, 2H）, 5.16（s, 2H）, 4.84（s, 2H）；MS（ESI⁺）m/z 298, 296 [M+H]⁺。

【0070】

実施例 I-3C：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

トリフルオロ酢酸無水物（2 mL、14.16 mmol）を、ジクロロメタン（20 mL）中の実施例 I-3Bの生成物（4.2 g、13.47 mmol）及びピリジン（1.6 mL、19.78 mmol）溶液に、0℃でゆっくりと添加した。反応混合物を0℃で15分間攪拌し、室温まで温め、18時間攪拌した。反応混合物を水（10 mL）でクエンチし、ジクロロメタン（25 mL）及び水（20 mL）で希釈した。水層を分離し、ジクロロメタン（2×30 mL）で抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、珪藻土でのドライロード、イソヘキサン中0–40%酢酸エチル）に供して、表題化合物（5.0 g、11.93 mmol、89%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 11.04（s, 1H）, 7.50–7.20（m, 7H）, 5.24（s, 2H）；MS（ESI⁻）m/z 390, 392 [M-H]⁻。

【0071】

実施例 I-3D：N-〔6-（ベンジルオキシ）-4-ブロモ-2-フルオロ-3-（プロプ-2-エン-1-イル）フェニル〕-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド

n-ブチルリチウム（ヘキサン中2.5 M）（8.8 mL、22.00 mmol）を、テトラヒドロフラン（20 mL）中のジイソプロピルアミン（3.2 mL、22.83 mmol）溶液に-78℃で滴加した。反応混合物を-78℃で45分間攪拌した。テトラヒドロフラン（3 mL）中の実施例 I-3Cの生成物（4.12 g、9.98 mmol）溶液を10分かけて滴加し、反応混合物を-78℃で30分間攪拌した。臭化アリル（0.9 mL、10.40 mmol）を10分かけて滴加し、混合物を-78℃で45分間攪拌した。反応混合物を1 M塩酸水溶液（50 mL）でクエンチし、酢酸エチル（100 mL

L) 及び水 (30 mL) で希釈した。水層を分離し、酢酸エチル (2 × 70 mL) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、珪藻土でのドライロード、イソヘキサン中 0–10% 酢酸エチル) に供して、表題化合物 (2.38 g、4.41 mmol、44% 収率、80% 純度) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.06 (s, 1H), 7.52–7.20– (m, 6H), 5.97–5.79 (m, 1H), 5.31–5.16 (m, 2H), 5.07 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.53–3.37 (m, 2H); MS (ESI[−]) m/z 430, 432 [M−H][−].
【0072】

10

実施例 I-3E: N- {6- (ベンジルオキシ) -4-ブロモ-2-フルオロ-3- [(オキシラン-2-イル) メチル] フェニル} -2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド
3-クロロ過安息香酸 (4 g、17.38 mmol) を、ジクロロメタン (20 mL) 中の実施例 I-3D の生成物 (2.38 g、4.41 mmol) 溶液に、0℃で少しずつ添加した。反応混合物を 0℃で 1 時間攪拌し、次いで、室温まで温め、18 時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム飽和水溶液 (100 mL)、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (50 mL) 及びジクロロメタン (50 mL) を添加し、混合物を 48 時間急速に攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (100 mL) で希釈し、水層を分離した。水層をジクロロメタン (2 × 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、イソヘキサン中 0–55% 酢酸エチル) に供して、表題化合物 (1.9 g、4.03 mmol、91% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.08 (s, 1H), 7.49–7.24– (m, 6H), 5.24 (s, 2H), 3.20–2.87– (m, 3H), 2.80–2.68 (m, 1H), 2.47–2.41 (m, 1H); MS (ESI[−]) m/z 446, 448.1 [M−H][−].
【0073】

20

実施例 I-3F: 1- [3-アミノ-4- (ベンジルオキシ) -6-ブロモ-2-フルオロフェニル] -3- [(2-メチルプロピル) アミノ] プロパン-2-オール
2-メチルプロパン-1-アミン (6.00 mL、60.4 mmol) を、メタノール (15 mL) 中の実施例 I-3E の生成物 (1.9 g、4.03 mmol) 溶液に添加した。反応混合物を室温で 20 時間攪拌し、次いで、45℃で 30 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン中 0–15% メタノール) に供して、表題化合物 (1.33 g、2.97 mmol、74% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.49 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.45–7.28– (m, 3H), 6.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.85–4.54 (m, 3H), 3.86–3.68 (m, 1H), 2.82–2.62 (m, 2H), 2.53–2.36 (m, 2H), 2.29 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.62 (七重線, J = 6.7 Hz, 1H), 0.84 (d, J = 6.7 Hz, 6H); MS (ESI⁺) m/z 425, 427 [M+H]⁺.
【0074】

30

40

実施例 I-3G: {3- [3-アミノ-4- (ベンジルオキシ) -6-ブロモ-2-フルオロフェニル] -2-ヒドロキシプロピル} (2-メチルプロピル) カルバミン酸 tert-ブチル

二炭酸ジ-tert-ブチル (0.7 g、3.21 mmol) を、ジクロロメタン (15 mL) 中の実施例 I-3F の生成物 (1.33 g、2.97 mmol) 溶液に添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して、表題化合物 (1.57 g、2.83 mmol、95% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO

50

—d₆) δ ppm 7.55 – 7.23 (m, 5H), 6.97 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.94 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.31 – 3.19 (m, 1H), 3.19 – 2.56 (m, 5H), 1.85 (dt, J = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 57.5 Hz, 9H), 0.80 (dd, J = 23.0, 6.7 Hz, 6H); MS (ESI⁺) m/z 425, 427 [M – C(O)OC(CH₃)₃ + H]⁺.

【0075】

実施例 I-3H: {[5-アミノ-6-(ベンジルオキシ)-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]メチル} (2-メチルプロピル)カルバミン酸 tert-ブチル

10

炭酸セシウム (850 mg、2.61 mmol) 及び RockPhos Pd G3 (70 mg、0.083 mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の実施例 I-3G の生成物 (500 mg、0.856 mmol) 溶液に添加した。反応混合物を 15 分間窒素でパージし、100℃で 25 分間攪拌し、室温まで冷却し、次いで、酢酸エチル (25 mL)、水 (20 mL) 及びブライン (15 mL) で希釈した。水層を分離し、酢酸エチル (2×20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (3×20 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、シリカでのドライロード、イソヘキサン中 0–20% 酢酸エチル) に供して、表題化合物 (307 mg、0.622 mmol、73% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.54 – 7.21 (m, 5H), 6.37 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.92 (s, 1H), 4.18 – 3.94 (m, 2H), 3.47 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.26 – 2.91 (m, 4H), 2.81 (dd, J = 15.3, 6.5 Hz, 1H), 1.94 – 1.79 (m, 1H), 1.38 (d, J = 13.0 Hz, 9H), 0.81 (d, J = 6.6 Hz, 6H); MS (ESI⁺) m/z 345 [M – C(O)OC(CH₃)₃ + H]⁺.

20

【0076】

実施例 I-3I: {[6-(ベンジルオキシ)-4-フルオロ-5-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]メチル} (2-メチルプロピル)カルバミン酸 tert-ブチル

30

トリフルオロ酢酸無水物 (85 μL、0.602 mmol) を、ジクロロメタン (1.5 mL) 中のピリジン (70 μL、0.865 mmol) 及び実施例 I-3H の生成物 (287 mg、0.581 mmol) 溶液に、室温で滴加した。反応混合物を室温で 30 分間を攪拌し、水 (10 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (10 mL) で希釈した。水層を分離し、ジクロロメタン (2×10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (410 mg、0.531 mmol、91% 収率、70% 純度) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.47 – 7.23 (m, 6H), 6.57 (s, 1H), 5.19 – 5.00 (m, 3H), 3.48 – 3.21 (m, 3H), 3.18 – 2.80 (m, 3H), 1.96 – 1.76 (m, 1H), 1.39 (d, J = 18.4 Hz, 9H), 0.82 (d, J = 6.5 Hz, 6H); MS (ESI⁺) m/z 441 [M – C(O)OC(CH₃)₃ + H]⁺.

40

【0077】

実施例 I-3J: {[6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル] (トリフルオロアセチル)アミノ} 酢酸メチル

2-ブromo酢酸メチル (95 μL、1.000 mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の N,N-ジイソプロピルエチルアミン (170 μL、0.973 mmol) 及び実施例 I-3I の生成物 (377 mg、0.488 mmol) 溶液に添加し

50

た。反応混合物を60℃で1時間攪拌し、次いで、室温まで冷却した。追加の2-ブロモ酢酸メチル(95μL、1.000mmol)を添加し、反応混合物を60℃で18時間攪拌した後、室温まで冷却した。追加のN,N-ジイソプロピルエチルアミン(170μL、0.973mmol)及び2-ブロモ酢酸メチル(95μL、1.000mmol)を添加し、反応混合物を60℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(20mL)及び水(10mL)で希釈した。水層を分離し、酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(4×10mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、イソヘキサン中0-20%酢酸エチル)に供して、表題化合物(305mg、0.398mmol、82%収率、80%純度)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.44 - 7.26 (m, 5H), 6.64 (s, 1H), 5.21 - 5.02 (m, 3H), 4.52 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.53 - 3.36 (m, 2H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 3.14 - 2.80 (m, 3H), 1.94 - 1.80 (m, 1H), 1.36 (d, J = 32.4 Hz, 9H), 0.90 - 0.71 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 513 [M-C(O)OC(CH₃)₃+H]⁺.

10

【0078】

実施例I-3K: {[6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]アミノ}酢酸メチル

20

ナトリウムメトキシド(メタノール中5.4M)(80μL、0.431mmol)を、メタノール中の実施例I-3Jの生成物(300mg、0.392mmol)溶液に室温で添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、60℃で1時間攪拌した。追加のナトリウムメトキシド(メタノール中5.4M)(80μL、0.431mmol)を添加し、反応混合物を60℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、18時間攪拌した。追加のナトリウムメトキシド(メタノール中5.4M)(80μL、0.431mmol)を添加し、反応混合物を60℃で1時間攪拌した。追加のナトリウムメトキシド(メタノール中5.4M)(145μL、0.784mmol)を添加し、反応混合物を60℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、塩化アンモニウム飽和水溶液(1.5mL)でクエンチし、減圧下で濃縮して、メタノールを除去した。水性懸濁液を、酢酸エチル(10mL)及び水(5mL)で希釈した。水層を酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(200mg、0.390mmol、100%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.51 - 7.26 (m, 5H), 6.42 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.91 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.52 - 3.43 (m, 1H), 3.39 - 3.24 (m, 1H), 3.23 - 2.92 (m, 3H), 2.82 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 1.38 (d, J = 17.6 Hz, 9H), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 6H); MS (ESI⁺) m/z 517 [M+H]⁺.

30

40

【0079】

実施例I-3L: {[6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]({[(プロプ-2-エン-1-イル)オキシ]カルボニル}スルファモイル)アミノ}酢酸メチル

ジクロロメタン(1mL)中のクロロスルホニルイソシアネート(0.09mL、1.037mmol)溶液に、0℃でアリルアルコール(0.07mL、1.029mmol)を滴加した。得られた溶液を0℃で20分間攪拌した後、ジクロロメタン(1mL)中

50

の実施例 I-3 K の生成物 (0.240 g、0.390 mmol) 及びトリエチルアミン (0.2 mL、1.435 mmol) を滴加した。得られた混合物を室温で 30 分間攪拌させた。反応混合物を水 (3 mL) でクエンチし、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、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、イソヘキサン中 0-40% 酢酸エチル) に供して、表題化合物 (170 mg、0.213 mmol、55% 収率、85% 純度) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.55 (s, 1H), 7.55 - 7.22 (m, 5H), 6.69 - 6.32 (m, 2H), 6.01 - 5.64 (m, 2H), 5.34 - 4.96 (m, 4H), 4.80 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.43 (dt, J = 5.4, 1.6 Hz, 2H), 4.37 - 4.11 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.53 - 3.17 (m, 1H), 3.17 - 2.75 (m, 3H), 1.94 - 1.79 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.74 - 0.92 (m, 6H); MS (ESI⁻) m/z 678 [M-H]⁻.
[0080]

10

実施例 I-3 M: { [6-(ベンジルオキシ)-4-フルオロ-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-1-ベンゾフラン-2-イル] メチル } (2-メチルプロピル) カルバミン酸 tert-ブチル-アンモニア

炭酸カリウム (35 mg、0.253 mmol) を、メタノール (1 mL) 中のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (11 mg、9.52 μmol) 及び実施例 I-3 L の生成物 (95 mg、0.119 mmol) の懸濁液に添加した。混合物を 60 °C で 40 分間攪拌した。室温まで冷却した後、塩化アンモニウム (95 mg、1.782 mmol) を反応混合物に添加し、揮発性物質を真空中で除去した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleris (登録商標) 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、珪藻土でのドライロード、10 mM 重炭酸アンモニウム中 5-70% メタノール) に供して、表題化合物をアンモニウム塩として得た (41 mg、0.067 mmol、57% 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.37 - 7.25 (m, 3H), 7.00 (s, 3H), 6.42 (s, 1H), 5.15 - 4.99 (m, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.49 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.41 - 3.19 (m, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.39 (d, J = 18.1 Hz, 9H), 0.87 - 0.76 (m, 6H); MS (ESI⁻) m/z 562 [M-H]⁻.
[0081]

20

30

実施例 I-3 N: { [4-フルオロ-6-ヒドロキシー-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-1-ベンゾフラン-2-イル] メチル } (2-メチルプロピル) カルバミン酸 tert-ブチル-アンモニア

40

脱気した水 (0.5 mL) 及びエタノール (0.5 mL) 中の実施例 I-3 M の生成物 (40 mg、0.067 mmol) 溶液に、10% Pd/C (5 mg) を添加した。得られた懸濁液を、水素 (2 バール) 下で 1 時間攪拌させた。反応混合物を珪藻土パッドに通して濾過し、次いで、パッドをエタノール (50 mL) 及び水 (50 mL) で洗浄した。揮発性物質を減圧下で除去して、表題化合物をアンモニウム塩として得た (32 mg、0.062 mmol、92% 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.14 (s, 1H), 7.09 (s, 3H), 6.12 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.51 - 3.25 (m, 2H), 3.19 (dd, J = 15.1, 9.1 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 36.2 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 15.5 Hz, 1H),

50

1.95 – 1.83 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.82 (d, J = 6.6 Hz, 6H); MS (ESI⁻) m/z 472 [M-H]⁻.

【0082】

実施例 I-30: 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-ベンゾフラン-5-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 (25 μL、0.324 mmol) を、ジクロロメタン (1 mL) 中の実施例 I-3N の生成物 (28 mg、0.054 mmol) 溶液に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物が塩基性になるまで、水中メタノール (95:5) 中の 0.7 M NH₃ を添加した。溶媒を室温にて、減圧下で除去した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleris (登録商標) 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、珪藻土でのドライロード、10 mM 重炭酸アンモニウム中 5–15% メタノール) に供して、表題化合物 (5.46 mg、0.014 mmol、26% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.26 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.22 – 5.08 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.38 – 3.21 (m, 3H), 2.94 (dd, J = 15.3, 6.8 Hz, 1H), 2.88 – 2.75 (m, 2H), 1.97 (七重線, J = 6.8 Hz, 1H), 0.95 (dd, J = 6.7, 5.3 Hz, 6H); MS (ESI⁺) m/z 374 [M+H]⁺.

10

20

【0083】

実施例 I-4: 5-[(2R)-2-{[(2-シクロペンチルエチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物 103)

実施例 I-4A: 1-(ベンジルオキシ)-3,5-ジフルオロベンゼン

N,N-ジメチルホルムアミド (370 mL) 中の 3,5-ジフルオロフェノール (24.1 g、185 mmol) 溶液に、炭酸カリウム (38.3 g、277 mmol) 及び臭化ベンジル (22.0 mL、185 mmol) を添加し、反応混合物を室温で攪拌した。17時間後、水 (800 mL) を添加し、混合物をヘプタン (400 mL) に抽出した。有機抽出物を塩化アンモニウム飽和水溶液 (3×100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、得られた 43.8 g の残渣をヘプタン (20 mL) 中に溶解させ、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー [220 g SiO₂、2 カラム容量のアイソクラティックヘプタンから 11% tert-ブチルメチルエーテル/ヘプタンへ勾配をかけて生成物を溶出、210 nm でモニター/回収] により精製して、表題化合物 (32.1 g、146 mmol、79% 収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 221 [M+H]⁺、しかし、イオン化は観察されなかった。

30

【0084】

実施例 I-4B: (2R)-1-[4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジフルオロフェニル]-3-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]プロパン-2-オール

3つの反応を生じさせ、これらは以下のように同一の様式で実施した。テトラヒドロフラン (259 mL) 中の実施例 I-4A の生成物 (12.8 g、58.3 mmol) 溶液を、内温 -75 °C まで冷却し、ジブチルエーテル中の 1.9 M フェニルリチウム溶液 (33.7 mL、64.1 mmol) を、内温が -72 °C を超えないような速度で滴加した。-75 °C で2時間攪拌した後、テトラヒドロフラン (65 mL) 中の (2R)-2-{[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]メチル}オキシラン (9.45 g、58.3 mmol) 溶液を、内温が -66 °C を超えないような速度で添加した。その後、テトラヒドロフラン (65 mL) 中の三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート (11.1 mL、87.0 mmol) 溶液を、内温が -66 °C を超えないような速度で添加した。その後、反応混合物をさらに10分攪拌し、冷却浴を除去し、反応混合物を室温まで温めた。室温で1時間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (30 mL) を添加することにより、反応をクエンチした。混合物を酢酸エチル (3×50 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を水 (

40

50

1×100 mL) 及びブライン (1×100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。3つの反応の濾液を合わせ、濃縮した。粗残渣をジクロロメタン (20 mL) 中に溶解させ、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー [220 g SiO₂、ヘプタン→15分かけて25.6% tert-ブチルメチルエーテル/ヘプタン、15分保持してから、15分かけて50% tert-ブチルメチルエーテル/ヘプタンへ勾配をかける、210 nmでモニター/回収] により精製して、表題化合物 (18.9 g、49.5 mmol、28%収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 383 [M+H]⁺。

【0085】

実施例 I-4C: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-4-フルオロ-2-{[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]メチル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン

10

テトラヒドロフラン (330 mL) 中の実施例 I-4B の生成物 (18.93 g、49.5 mmol) 溶液に、テトラヒドロフラン中の 1M カリウム tert-ブトキシド溶液 (49.5 mL、49.5 mmol) を添加し、反応混合物を内温 60℃まで加熱した。75分後、混合物を室温まで冷却し、塩化アンモニウム飽和水溶液 (100 mL) でクエンチし、5分攪拌し、次いで、酢酸エチル (2×100 mL) に抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (1×200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して得た 17.9 g の粗製物質をトルエン (10 mL) 中に溶解させ、フラッシュクロマトグラフィー [220 g SiO₂、ヘプタン→18.4% tert-ブチルメチルエーテル/ヘプタン、210 nmでモニター/回収] により精製して、表題化合物 (14.9 g、40.1 mmol、81%収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 363 [M+H]⁺。

20

【0086】

実施例 I-4D: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-5-ブロモ-4-フルオロ-2-{[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]メチル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン

アセトニトリル (255 mL) 中の実施例 I-4C の生成物 (13.8 g、38.2 mmol) 溶液に、新たに再結晶させた N-ブロモスクシンイミド (6.80 g、38.2 mmol) を添加し、反応混合物を室温で攪拌した。49分後、混合物を直接濃縮し、トルエン (25 mL) 中に溶解させ、濾過してフタルイミドを除去し、直ちにシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー [220 g SiO₂、ヘプタン→31% tert-ブチルメチルエーテル/ヘプタン、210 nmでモニター/回収] により精製して、表題化合物 (15.6 g、35.4 mmol、93%収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 442 [M+H]⁺。

30

【0087】

実施例 I-4E: [(2R)-6-(ベンジルオキシ)-5-ブロモ-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]メタノール

実施例 I-4D の生成物 (9.61 g、21.8 mmol) に、ジオキサン中の 4M 塩酸溶液 (109 mL 436 mmol) を添加し、反応混合物を室温で攪拌した。51分後、テトラヒドロフラン中の 0.5M 塩化亜鉛溶液 (17.8 g 塩化亜鉛、131 mmol) を添加した。38分後、濃塩酸 (18.2 mL、218 mmol) を添加した。97分後、定量的変換を認めた。混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (570 mL、653 mmol) 中に非常にゆっくり注ぎ、発泡が止まった後、混合物を酢酸エチル (200 mL) に抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をトルエン (10 mL) 中に溶解させ、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー [120 g SiO₂、ヘプタン→45% tert-ブチルメチルエーテル/ヘプタン、210 nmでモニター/回収] により精製した。得られた物質 8.59 g にはメトキシメチル関連の不純物が混入していたため、トルエン/ジクロロメタン (2:1、15 mL) 中に溶解させ、再びシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー [120 g SiO₂、ヘプタン→8.7% アセトン/ヘプタン、210 nmでモニター/回収] により精製

40

50

して、表題化合物（4.95 g、14.0 mmol、64%収率）を得た。MS（APCI⁺） m/z 354 [M+H]⁺.

【0088】

実施例 I-4 F：{[(2R)-6-(ベンジルオキシ)-5-ブロモ-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]メチル}カルバミン酸ベンジル

無水ジクロロメタン（93 mL）中の実施例 I-4 E の生成物（4.95 g、14.0 mmol）及びトリエチルアミン（3.91 mL、28.0 mmol）溶液を、内温-5℃まで冷却し、メタンスルホンクロリド（1.31 mL、16.8 mmol）を5分かけて滴加した。10分後、反応を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液（100 mL）でクエンチし、層を分離し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、[(2R)-6-(ベンジルオキシ)-5-ブロモ-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]メタンスルホン酸メチル（6.01 g、13.94 mmol、99%収率）を得、これをさらに精製することなくその後のステップで使用した。無水N,N-ジメチルホルムアミド（70 mL）中の粗中間体溶液に、アジ化ナトリウム（2.72 g、41.8 mmol）を添加し、反応混合物を内温80℃まで加熱した。144分後、反応混合物を室温まで冷却し、水（2×300 mL）と酢酸エチル（200 mL）との間で分画した。有機画分をブライン（1×200 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(2R)-2-(アジドメチル)-6-(ベンジルオキシ)-5-ブロモ-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン（5.24 g、13.86 mmol、99%収率）を得、これをさらに精製することなくその後のステップで使用した。テトラヒドロフラン（56 mL）及び水（28 mL）中の粗生成物溶液に、トリフェニルホスフィン（4.41 g、16.8 mmol）を添加し、反応混合物を室温で攪拌した。65分後、内温を57℃まで上昇させた。58分後、内温を61℃まで上昇させた。22分後、定量的変換が達成された。内温を17℃に調整し、水（28 mL）及び1 M水酸化ナトリウム水溶液（14.0 mL、14.0 mmol）を添加し、続いてクロロギ酸ベンジル（2.06 mL、14.4 mmol）を添加し、反応混合物を室温で攪拌した。10分後、混合物を水（100 mL）で希釈し、酢酸エチル（150 mL）に抽出した。有機層をブライン（1×100 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して得た12.7 gの残渣をトルエン（15 mL）中に溶解させ、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー[120 g SiO₂、ヘプタン→25分かけて18.5% アセトン/ヘプタン、210 nmでモニター/回収]により精製して、表題化合物（5.82 g、12.0 mmol、4ステップで85%収率）を得た。MS（APCI⁺） m/z 487 [M+H]⁺.

【0089】

実施例 I-4 G：{[(2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-({[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}メチル)-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]({[(プロプ-2-エン-1-イル)オキシ]カルボニル}スルファモイル)アミノ}酢酸tert-ブチル

触媒の原液は以下のように調製した：100 mLの丸底フラスコに2-メチル-2-ブタノール（36 mL）を充填し、水面下窒素スパーキングにより溶媒を10分間脱酸素した。その後、固体ナトリウムtert-ブトキシド（27.5 mg、0.289 mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（132 mg、0.144 mmol）、及びRock Phos（150 mg、0.318 mmol）を添加し、得られた混合物を内温80℃まで加熱した。30分後、均一溶液を室温まで冷却した。別の容器において、2-メチル-2-ブタノール（41 mL）中の実施例 I-4 F の生成物（5.34 g、10.98 mmol）、トリフルオロ酢酸ナトリウム（1.79 g、13.2 mmol）、tert-ブチル-2-アミノアセテート（1.73 g、13.2 mmol）及び1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン（TBD、1.83 g、13.2 mmol）の混合物を、水面下窒素スパーキングにより20分間脱酸素した。その後、上で調製した触媒原液13.7 mLをカニューレを介して添加し、溶液をさら

に15分間脱酸素し、反応混合物を内温70℃まで加熱した。3時間後に、追加して充填した触媒原液(13.7mL)を添加した。総反応時間である12時間後、プロトンNMRにより定量的変換が示された。その後、混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(150mL)と0.5M塩酸水溶液(200mL)との間で分画した。有機抽出物をブライン(1×80mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液にトルエン(70mL)を添加した。濃縮形態において生成物は空気酸化に対して鋭敏であることに起因して、希釈した生成物を含有するフラスコをロータリーエバポレーターに取り付け、装置を窒素で3回排気及び充填し直してから、窒素存在下で濃縮した。濃縮したら直ちにロータリーエバポレーターを窒素で充填し直し、生成物含有フラスコを素早く取り外し、窒素下でシュレンクラインに配置して、10.43gの{[(2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-({[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}メチル)-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]アミノ}酢酸tert-ブチルを得、これを部分的にトルエン中に溶解させた。粗製物質は、精製することなくその後のステップで使用した。

10

【0090】

内温-10℃のジクロロメタン(336mL)中のクロロスルホニルイソシアネート(1.39mL、16.0mmol)溶液に、アリルアルコール(1.09mL、16.0mmol)を、内温が0℃を超えないような速度で添加した。30分後、前もって形成したジクロロメタン(17.7mL)中の粗{[(2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-({[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}メチル)-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]アミノ}酢酸tert-ブチル及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.72mL、21.3mmol)溶液を、内温が0℃を超えないような速度で添加した。15分後、反応を水(50mL)でクエンチし、混合物を5分間攪拌した。次いで、層を分離した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をジクロロメタン/トルエン(1:1、10mL)中に溶解させ、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー[120g SiO₂、ヘプタン→30%アセトン/ヘプタン、210nmでモニター/回収]により精製して、表題化合物(5.13g、7.33mmol、2ステップで69%収率)を得た。MS (APCI⁺) m/z 700 [M+H]⁺。

20

【0091】

実施例I-4H: {[(2R)-6-(ベンジルオキシ)-4-フルオロ-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-1-ベンゾフラン-2-イル]メチル}カルバミン酸ベンジル

30

無水メタノール(21.2mL)中の実施例I-4Gの生成物(2.67g、3.82mmol)溶液に、ナトリウムtert-ブトキシド溶液(5.72mL、11.5mmol、テトラヒドロフラン中2M)を添加し、溶液を水面下窒素スパーキングにより15分間脱酸素した。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)(22.0mg、0.0190mmol)を添加し、反応混合物を内温50℃まで加熱した。3時間後、混合物を内温-9℃まで冷却し、塩酸溶液(4.07mL、12.2mmol、シクロペンチルメチルエーテル(CPME)中3M)を添加することによりクエンチし、5分間攪拌した後、水(30mL)を添加した。5分間攪拌した後、混合物を酢酸エチル(120mL)と水(50mL)との間で分画した。有機抽出物をブライン(1×50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣(4.19g)を、メタノール/N,N-ジメチルホルムアミド/水(1:1:1、15mL)混合物中に溶解させ、ガラスマイクロファイバーフリットに通して濾過し、HPLC [Waters X-Bridge (商標) BEH C18 OBD Prep Column, 130Å, 5µm, 30mm×100mm、流量40mL/分、バッファー(水酸化アンモニウムでpH10に調整した0.025M重炭酸アンモニウム水溶液)中アセトニトリル5-100%グラジエント(10分かけて5→35%)]により精製した。画分を濃縮して、表題化合物のアンモニウム塩2.22gを得た。その物質を酢酸エチル(70mL)中に

40

50

懸濁させ、6 M HCl (50 mL) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物 (1.98 g、3.60 mmol、48.2% 収率) を得た。MS (APCI⁺) m/z 559 [M+H]⁺。

【0092】

実施例 I-4 I: 5-[(2R)-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-ベンゾフラン-5-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン-塩化水素 (1/1)

テトラヒドロフラン (46 mL) 及び水 (15.3 mL) 中の実施例 I-4 H の生成物 (1.66 g、3.07 mmol) 及び 5% アルミナ担持パラジウム (0.371 g、0.174 mmol [Pd]) の懸濁液を、水素ガスで 50 psi に加圧し、室温で攪拌した。16 時間後、1 M 水酸化ナトリウム (3.07 mL、3.07 mmol) を添加し、溶液を 1 時間攪拌し、追加の水/テトラヒドロフラン (1:3、20 mL) を添加し、15 分間攪拌した後、0.45 μm Whatman PTFE フィルターに通して濾過し、触媒床を追加の水/テトラヒドロフラン (1:3、20 mL) でリンスした。混合物を濃縮して得た 1.31 g の残渣を、塩酸溶液 (シクロペンチルメチルエーテル中 3 M、20.4 mL、61.3 mmol) 中に懸濁させ、室温で 10 分間攪拌した。得られた沈殿物をフリット漏斗で単離し、シクロペンチルメチルエーテル (2×20 mL) で洗浄し、一定質量まで乾燥させて表題化合物 (1.05 g、2.89 mmol、94% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.4 (br s, 1H), 8.31 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 6.33 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.31 (dd, J = 15.4, 9.4 Hz, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.98 (dd, J = 15.4, 6.8 Hz, 1H); MS (APCI⁻) m/z 353 [M]⁻。

【0093】

実施例 I-4 J: 5-[(2R)-2-{[(2-シクロペンチルエチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

4 mL バイアルに、3:2 v/v エタノール/ジクロロメタン (0.75 mL) 中の実施例 I-4 I の生成物 (25 mg、0.074 mmol) 及びトリエチルアミン (31 μL、0.22 mmol、3 当量) を添加した。2-シクロペンチルアセトアルデヒド (16.5 mg、0.15 mmol、2.0 当量) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (11.2 mg、0.30 mmol、4.0 当量) を一度に添加し、混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を氷浴中で 0℃ まで冷却し、塩酸水溶液 (2.0 M、0.74 mL、1.47 mmol、20 当量) をゆっくりと添加し、混合物を窒素気流下で部分的に濃縮した。メタノール (1 mL) を添加し、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) 上の逆相分取 HPLC により精製した。流量 40 mL/分でメタノール (A) 及び水中 25 mM 重炭酸アンモニウムバッファー (pH 7) (B) グラジエント (0-0.5 分 5% A、0.5-8.0 分 リニアグラジエント 5-80% A、8.0-8.1 分 80-100% A、8.1-9.0 分 100% A、9.0-9.1 分 リニアグラジエント 100-5% A、9.1-10.0 分 5% A) を用いて、表題化合物 (11.9 mg、39.1% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.26 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.16-5.07 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.37-3.24 (m, 3H), 2.99-2.89 (m, 3H), 1.84-1.69 (m, 3H), 1.67-1.43 (m, 6H), 1.14-1.03 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 414.3 [M+H]⁺。

【0094】

実施例 I-5: 5-[(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{[(4-ヒド

ロキシ-3, 3-ジメチルブチル) アミノ] メチル} - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル] - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 104)

実施例 I-5A: 2, 2-ジメチル-4-ペンテン酸メチル

実施例 I-23Aに記載した手順を用いて、イソ酪酸メチルから表題化合物を71.8%の収率で合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.57-5.89 (m, 1H), 4.91-5.16 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 1.17 (s, 6H).

【0095】

実施例 I-5B: 2, 2-ジメチル-4-ペンテン-1-オール

実施例 I-23Bに記載した方法と同様にして、実施例 I-5Aから表題化合物を95%の収率で合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.65-5.93 (m, 1H), 4.89-5.11 (m, 2H), 3.19-3.36 (m, 2H), 3.28 (s, 2H), 1.95 (d, J = 7.63 Hz, 2H), 0.82 (s, 6H).

【0096】

実施例 I-5C: tert-ブチル [(2, 2-ジメチル-4-ペンテン-1-イル) オキシ] ジメチルシラン

実施例 I-23Cに記載した方法と同様にして、実施例 I-5Bから表題化合物を74%の収率で合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.63-6.07 (m, 1H), 4.86-5.21 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.00 (d, J = 7.50 Hz, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.84 (s, 6H), 0.01 (s, 6H).

【0097】

実施例 I-5D: 4- {[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 3, 3-ジメチルブタナール

実施例 I-23Dに記載した方法と同様にして、実施例 I-5Cから表題化合物を66%の収率で合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.84 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.28 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 1.02 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 231 [M+H]⁺.

【0098】

実施例 I-5E: 5- [(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- {[(4-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブチル) アミノ] メチル} - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル] - 1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

4 mL バイアルに、3:2 v/v エタノール/ジクロロメタン (1.4 mL) 中の実施例 I-4Iの生成物 (50 mg, 0.14 mmol) 及びトリエチルアミン (59 μL, 0.42 mmol, 3当量) を添加した。実施例 I-5Dの生成物 (65.4 mg, 0.42 mmol, 2.0当量) を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (21.4 mg, 0.57 mmol, 4.0当量) を一度に添加し、得られた混合物を周囲温度で30分間攪拌した。反応混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、塩酸水溶液 (2.0 M, 1.4 mL, 2.8 mmol, 20当量) をゆっくりと添加し、反応混合物を窒素気流下で部分的に濃縮した。メタノール (1 mL) を添加し、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) 上の逆相分取HPLCにより精製した。流量 40 mL/分でメタノール (A) 及び水中 25 mM 重炭酸アンモニウムバッファー (pH 7) (B) グラジエント (0-0.5分5% A、0.5-8.0分リニアグラジエント 5-40% A、8.0-8.1分40-100% A、8.1-9.0分100% A、9.0-9.1分リニアグラジエント 100-5% A、9.1-10.0分5% A) を用いて、表題化合物 (21.7 mg, 36.8% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz,

10

20

30

40

50

DMSO- d_6) δ ppm 6.17 (s, 1H), 5.09 – 5.00 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.28 (dd, J = 15.1, 9.2 Hz, 1H), 3.14 – 3.08 (m, 4H), 2.95 – 2.81 (m, 3H), 1.48 (tt, J = 9.8, 4.9 Hz, 2H), 0.82 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 418.3 [M+H]⁺.

【0099】

実施例 I-6: 5-[(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{[(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)アミノ]メチル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-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 105)

4 mL バイアルに、3:2 v/v エタノール/ジクロロメタン (1.4 mL) 中の実施例 I-4 I の生成物 (50 mg、0.14 mmol) 及びトリエチルアミン (57 μ L、0.41 mmol、3 当量) を添加した。3-ヒドロキシ-3-メチルブタナール (43.3 mg、0.42 mmol、3.0 当量) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (21.4 mg、0.57 mmol、4.0 当量) を一度に添加し、得られた混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。反応混合物を氷浴中で 0℃まで冷却し、飽和塩化アンモニウム (1.0 mL) をゆっくりと添加した。次いで、混合物を窒素気流下で部分的に濃縮した。メタノール (1 mL) を添加し、反応混合物を、Phenomenex (登録商標) Luna (登録商標) C8 (2) 5 μ m 100 Å AXIA (商標) カラム (50 mm $\times$ 30 mm) 上の逆相分取 HPLC により精製した。流量 40 mL/分でメタノール (A) 及び水中 25 mM 重炭酸アンモニウムバッファー (pH 7) (B) グラジエント (0-0.5 分 5% A、0.5-8.0 分 リニアグラジエント 5-60% A、8.0-8.1 分 60-100% A、8.1-9.0 分 100% A、9.0-9.1 分 リニアグラジエント 100-5% A、9.1-10.0 分 5% A) を用いて、表題化合物 (7.9 mg、13.8% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.18 (s, 1H), 5.08 (dq, J = 9.5, 6.4 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.18 (dd, J = 11.9, 4.8 Hz, 3H), 3.06 – 2.87 (m, 4H), 1.67 (td, J = 7.2, 2.4 Hz, 2H), 1.13 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 404.3 [M+H]⁺.

【0100】

実施例 I-7: 5-[(2R)-2-({[2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)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-1-ベンゾフラン-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 106)

4 mL バイアルに、3:2 v/v エタノール/ジクロロメタン (1.4 mL) 中の実施例 I-4 I の生成物 (50 mg、0.14 mmol) 及びトリエチルアミン (57 μ L、0.41 mmol、3 当量) を添加した。2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアルデヒド (56.9 mg、0.42 mmol、3.0 当量) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (21.4 mg、0.57 mmol、4.0 当量) を一度に添加し、得られた混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。反応混合物を氷浴中で 0℃まで冷却し、飽和塩化アンモニウム (1.0 mL) をゆっくりと添加した。次いで、混合物を窒素気流下で部分的に濃縮した。メタノール (1 mL) を添加し、混合物を、Phenomenex (登録商標) Luna (登録商標) C8 (2) 5 μ m 100 Å AXIA (商標) カラム (50 mm $\times$ 30 mm) 上の逆相分取 HPLC により精製した。流量 40 mL/分でメタノール (A) 及び水中 25 mM 重炭酸アンモニウムバッファー (pH 7) (B) グラジエント (0-0.5 分 5% A、0.5-8.0 分 リニアグラジエント 5-60% A、8.0-8.1 分 60-100% A、8.1-9.0 分 100% A、9.0-9.1 分 リニアグラジエント 100-5% A、9.1-10.0 分 5% A) を用いて、表題化合物 (7.2 mg、11.6% 収率) を得た。¹H NMR (40

0 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.26 (s, 1H), 8.82 – 8.37 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.11 (dq, $J = 9.4$, 6.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.35 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.92 (dt, $J = 15.8$, 6.9 Hz, 3H), 2.77 – 2.61 (m, 2H), 2.32 – 2.05 (m, 3H), 1.81 (q, $J = 7.8$ Hz, 2H); MS (APCI⁺) m/z 436.3 [M+H]⁺.

【0101】

実施例 I-8: 5-[(2R)-2-{ [(4,4-ジフルオロブチル) アミノ] メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-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 107)

10

4 mL バイアルに、3:2 v/v エタノール/ジクロロメタン (1.4 mL) 中の実施例 I-4 I の生成物 (50 mg、0.14 mmol) 及びトリエチルアミン (57 μ L、0.41 mmol、3 当量) を添加した。4,4-ジフルオロブタナール (45.8 mg、0.42 mmol、3.0 当量) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (21.4 mg、0.57 mmol、4.0 当量) を一度に添加し、得られた混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。反応混合物を氷浴中で 0℃ まで冷却し、飽和塩化アンモニウム (1.0 mL) をゆっくりと添加した。次いで、混合物を窒素気流下で部分的に濃縮した。メタノール (1 mL) を添加し、混合物を、Phenomenex (登録商標) Luna (登録商標) C8 (2) 5 μ m 100 Å AXIA (商標) カラム (50 mm $\times$ 30 mm) 上の逆相分取 HPLC により精製した。流量 40 mL/分でメタノール (A) 及び水中 25 mM 重炭酸アンモニウムバッファー (pH 7) (B) グラジエント (0-0.5 分 5% A、0.5-8.0 分 リニアグラジエント 5-60% A、8.0-8.1 分 60-100% A、8.1-9.0 分 100% A、9.0-9.1 分 リニアグラジエント 100-5% A、9.1-10.0 分 5% A) を用いて、表題化合物 (10.8 mg、18.7% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.28 (s, 1H), 8.72 – 8.58 (m, 2H), 6.26 – 5.95 (m, 2H), 5.12 (dq, $J = 9.3$, 6.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.33 – 3.26 (m, 3H), 3.02 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.94 (dd, $J = 15.3$, 6.8 Hz, 1H), 1.98 – 1.81 (m, 2H), 1.81 – 1.67 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 410.3 [M+H]⁺.

20

30

【0102】

実施例 I-9: 5-[(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-({ [2-(オキソラン-3-イル) エチル] アミノ} メチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-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 108)

4 mL バイアルに、3:2 v/v エタノール/ジクロロメタン (1.4 mL) 中の実施例 I-4 I の生成物 (50 mg、0.14 mmol) 及びトリエチルアミン (57 μ L、0.41 mmol、3 当量) を添加した。2-(テトラヒドロフラン-3-イル) アセトアルデヒド (48.4 mg、0.42 mmol、3.0 当量) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (21.4 mg、0.57 mmol、4.0 当量) を一度に添加し、得られた混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。反応混合物を氷浴中で 0℃ まで冷却し、飽和塩化アンモニウム (1.0 mL) をゆっくりと添加した。次いで、混合物を窒素気流下で部分的に濃縮した。メタノール (1 mL) を添加し、混合物を、Phenomenex (登録商標) Luna (登録商標) C8 (2) 5 μ m 100 Å AXIA (商標) カラム (50 mm $\times$ 30 mm) 上の逆相分取 HPLC により精製した。流量 40 mL/分でメタノール (A) 及び水中 25 mM 重炭酸アンモニウムバッファー (pH 7) (B) グラジエント (0-0.5 分 5% A、0.5-8.0 分 リニアグラジエント 5-60% A、8.0-8.1 分 60-100% A、8.1-9.0 分 100

40

50

% A、9.0-9.1分リニアグラジエント100-5% A、9.1-10.0分5% A)を用いて、表題化合物(8.8mg、15%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.26 (s, 1H), 8.85-7.98 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.11 (dq, J = 9.4, 6.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.82-3.67 (m, 2H), 3.67-3.56 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 4H), 2.95 (h, J = 7.0, 6.2 Hz, 3H), 2.15 (h, J = 7.1 Hz, 1H), 2.06-1.93 (m, 1H), 1.75-1.56 (m, 2H), 1.53-1.39 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 416.3 [M+H]⁺.

10

【0103】

実施例I-10: 5-{(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[(プロピルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル}-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物109)

4mLバイアルに、3:2 v/vエタノール/ジクロロメタン(1.4mL)中の実施例I-4Iの生成物(50mg、0.14mmol)及びトリエチルアミン(57μL、0.41mmol、3当量)を添加した。プロピオンアルデヒド(24.6mg、0.42mmol、3.0当量)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム(21.4mg、0.57mmol、4.0当量)を一度に添加し、得られた混合物を周囲温度で30分間攪拌した。反応混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、飽和塩化アンモニウム(1.0mL)をゆっくりと添加した。次いで、混合物を窒素気流下で部分的に濃縮した。メタノール(1mL)を添加し、混合物を、Phenomenex(登録商標)Luna(登録商標)C8(2)5μm 100Å AXIA(商標)カラム(50mm×30mm)上の逆相分取HPLCにより精製した。流量40mL/分でメタノール(A)及び水中25mM重炭酸アンモニウムバッファー(pH7)(B)グラジエント(0-0.5分5% A、0.5-8.0分リニアグラジエント5-40% A、8.0-8.1分40-100% A、8.1-9.0分100% A、9.0-9.1分リニアグラジエント100-5% A、9.1-10.0分5% A)を用いて、表題化合物(2.4mg、4.8%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.20 (s, 1H), 5.16-5.04 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.25-3.14 (m, 3H), 2.98-2.84 (m, 3H), 1.60 (qt, J = 8.1, 4.0 Hz, 2H), 0.95-0.83 (m, 3H); MS (APCI⁺) m/z 360.3 [M+H]⁺.

20

30

【0104】

実施例I-11: 5-{(2R)-2-[(ジプロピルアミノ)メチル]-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル}-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物110)

実施例I-11は、実施例I-10の合成における副生成物として単離した(5.9mg、10.4%収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.38-9.11 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.54-3.34 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.89 (dd, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 1.64 (s, 4H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 6H); MS (APCI⁺) m/z 402.3 [M+H]⁺.

40

【0105】

実施例I-12: 5-{(2R)-2-[(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-ベンゾフラン-5-イル}-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物111)

4mLバイアルに、3:2 v/vエタノール/ジクロロメタン(1.4mL)中の実施例I-4Iの生成物(50mg、0.14mmol)及びトリエチルアミン(57μL

50

、0.41 mmol、3当量)を添加した。ブチルアルデヒド(30.6 mg、0.42 mmol、3.0当量)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム(21.4 mg、0.57 mmol、4.0当量)を一度に添加し、得られた混合物を周囲温度で30分間攪拌した。反応混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、飽和塩化アンモニウム(1.0 mL)をゆっくりと添加した。次いで、混合物を窒素気流下で部分的に濃縮した。メタノール(1 mL)を添加し、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)上の逆相分取HPLCにより精製した。流量40 mL/分でメタノール(A)及び水中25 mM重炭酸アンモニウムバッファー(pH 7)(B)グラジエント(0-0.5分5% A、0.5-8.0分リニアグラジエント5-60% A、8.0-8.1分60-100% A、8.1-9.0分100% A、9.0-9.1分リニアグラジエント100-5% A、9.1-10.0分5% A)を用いて、表題化合物(3.8 mg、7.3%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.20(s, 1H), 5.11(dq, J = 8.7, 6.3 Hz, 1H), 3.88(s, 2H), 3.24(d, J = 6.2 Hz, 3H), 2.98-2.88(m, 3H), 1.64-1.51(m, 2H), 1.33(h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.90(t, J = 7.4 Hz, 3H); MS(APCI⁺) m/z 374.3 [M+H]⁺.

10

【0106】

実施例I-13: 5-{(2R)-2-[(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-1-ベンゾフラン-5-イル}-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物112)

20

4 mLバイアルに、3:2 v/v エタノール/ジクロロメタン(1.4 mL)中の実施例I-4Iの生成物(50 mg、0.14 mmol)及びトリエチルアミン(57 μL、0.41 mmol、3当量)を添加した。アセトアルデヒド(10.3 mg、0.42 mmol、3.0当量)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム(21.4 mg、0.57 mmol、4.0当量)を一度に添加し、得られた混合物を周囲温度で30分間攪拌した。反応混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、飽和塩化アンモニウム(1.0 mL)をゆっくりと添加した。次いで、混合物を窒素気流下で部分的に濃縮した。メタノール(1 mL)を添加し、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)上の逆相分取HPLCにより精製した。流量40 mL/分でメタノール(A)及び水中25 mM重炭酸アンモニウムバッファー(pH 7)(B)グラジエント(0-0.5分5% A、0.5-8.0分リニアグラジエント5-40% A、8.0-8.1分40-100% A、8.1-9.0分100% A、9.0-9.1分リニアグラジエント100-5% A、9.1-10.0分5% A)を用いて、表題化合物(10.3 mg、21.1%収率)を得た。¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.25(s, 1H), 8.67-8.45(m, 2H), 6.20(s, 1H), 5.14-5.06(m, 1H), 3.88(s, 2H), 3.37-3.28(m, 1H), 3.26(d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.00(q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.93(dd, J = 15.3, 6.8 Hz, 1H), 1.19(t, J = 7.2 Hz, 3H); MS(APCI⁺) m/z 346.3 [M+H]⁺.

30

40

【0107】

実施例I-14: 5-[(2R)-2-{[(シクロペンチルメチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物113)

4 mLバイアルに、3:2 v/v エタノール/ジクロロメタン(1.4 mL)中の実施例I-4Iの生成物(50 mg、0.14 mmol)及びトリエチルアミン(57 μL、0.41 mmol、3当量)を添加した。シクロペンタンカルボアルデヒド(41.6

50

mg、0.42 mmol、3.0 当量) を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (21.4 mg、0.57 mmol、4.0 当量) を一度に添加し、得られた混合物を周囲温度で30分間攪拌した。反応混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、飽和塩化アンモニウム (1.0 mL) をゆっくりと添加した。次いで、混合物を窒素気流下で部分的に濃縮した。メタノール (1 mL) を添加し、混合物を、Phenomenex (登録商標) Luna (登録商標) C8 (2) 5 μ m 100 Å AXIA (商標) カラム (50 mm $\times$ 30 mm) 上の逆相分取HPLCにより精製した。流量40 mL/分でメタノール (A) 及び水中25 mM重炭酸アンモニウムバッファー (pH 7) (B) グラジエント (0–0.5分5% A、0.5–8.0分リニアグラジエント5–60% A、8.0–8.1分60–100% A、8.1–9.0分100% A、9.0–9.1分リニアグラジエント100–5% A、9.1–10.0分5% A) を用いて、表題化合物 (17.0 mg、30.2% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.27 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.22–5.10 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.38–3.24 (m, 3H), 3.02–2.88 (m, 3H), 2.17 (七重線, J = 7.7 Hz, 1H), 1.84–1.72 (m, 2H), 1.67–1.45 (m, 4H), 1.30–1.14 (m, 2H); MS (APCI⁺) *m/z* 400.3 [M+H]⁺.

10

【0108】

実施例 I-15: 5-[(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- ({ [(オキサン-4-イル) メチル] アミノ } メチル) -2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-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 114)

20

4 mL バイアルに、3:2 v/v エタノール/ジクロロメタン (1.4 mL) 中の実施例 I-4 I の生成物 (50 mg、0.14 mmol) 及びトリエチルアミン (57 μ L、0.41 mmol、3 当量) を添加した。テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボアルデヒド (48.4 mg、0.42 mmol、3.0 当量) を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (21.4 mg、0.57 mmol、4.0 当量) を一度に添加し、得られた混合物を周囲温度で30分間攪拌した。反応混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、飽和塩化アンモニウム (1.0 mL) をゆっくりと添加した。次いで、混合物を窒素気流下で部分的に濃縮した。メタノール (1 mL) を添加し、混合物を、Phenomenex (登録商標) Luna (登録商標) C8 (2) 5 μ m 100 Å AXIA (商標) カラム (50 mm $\times$ 30 mm) 上の逆相分取HPLCにより精製した。流量40 mL/分でメタノール (A) 及び水中25 mM重炭酸アンモニウムバッファー (pH 7) (B) グラジエント (0–0.5分5% A、0.5–8.0分リニアグラジエント5–40% A、8.0–8.1分40–100% A、8.1–9.0分100% A、9.0–9.1分リニアグラジエント100–5% A、9.1–10.0分5% A) を用いて、表題化合物 (17.6 mg、30% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.18 (s, 1H), 5.07 (dt, J = 13.3, 6.2 Hz, 1H), 3.91–3.80 (m, 4H), 3.33–3.22 (m, 3H), 3.12 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.92 (dd, J = 15.2, 6.9 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.92–1.78 (m, 1H), 1.69–1.57 (m, 2H), 1.26–1.12 (m, 2H); MS (APCI⁺) *m/z* 416.3 [M+H]⁺.

30

40

【0109】

実施例 I-16: 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-1-ベンゾフラン-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 115)

4 mL バイアルに、3:2 v/v エタノール/ジクロロメタン (1.4 mL) 中の実施例 I-4 I の生成物 (50 mg、0.14 mmol) 及びトリエチルアミン (57 μ L

50

、0.41 mmol、3当量)を添加した。イソバレルアルデヒド(36.5 mg、0.42 mmol、3.0当量)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム(21.4 mg、0.57 mmol、4.0当量)を一度に添加し、得られた混合物を周囲温度で30分間攪拌した。反応混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、飽和塩化アンモニウム(1.0 mL)をゆっくりと添加した。次いで、混合物を窒素気流下で部分的に濃縮した。メタノール(1 mL)を添加し、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)上の逆相分取HPLCにより精製した。流量40 mL/分でメタノール(A)及び水中25 mM重炭酸アンモニウムバッファー(pH 7)(B)グラジエント(0-0.5分5% A、0.5-8.0分リニアグラジエント5-60% A、8.0-8.1分60-100% A、8.1-9.0分100% A、9.0-9.1分リニアグラジエント100-5% A、9.1-10.0分5% A)を用いて、表題化合物(7.2 mg、13.1%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.20(s, 1H), 5.17-5.05(m, 1H), 3.88(s, 2H), 3.37-3.33(m, 1H), 3.25(d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.99-2.88(m, 3H), 1.61(dh, J = 12.9, 6.7 Hz, 1H), 1.49(ddd, J = 14.0, 6.7, 2.2 Hz, 2H), 0.89(d, J = 6.6 Hz, 6H); MS(APCI⁺) m/z 388.3 [M+H]⁺.

10

20

30

40

50

[0110]

実施例I-17: 5-[(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{[(2-メチルブチル)アミノ]メチル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物116)

4 mLバイアルに、3:2 v/vエタノール/ジクロロメタン(1.4 mL)中の実施例I-4Iの生成物(50 mg、0.14 mmol)及びトリエチルアミン(57 μL、0.41 mmol、3当量)を添加した。2-メチルブタナール(36.5 mg、0.42 mmol、3.0当量)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム(21.4 mg、0.57 mmol、4.0当量)を一度に添加し、得られた混合物を周囲温度で30分間攪拌した。反応混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、飽和塩化アンモニウム(1.0 mL)をゆっくりと添加した。次いで、混合物を窒素気流下で部分的に濃縮した。メタノール(1 mL)を添加し、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)上の逆相分取HPLCにより精製した。流量40 mL/分でメタノール(A)及び水中25 mM重炭酸アンモニウムバッファー(pH 7)(B)グラジエント(0-0.5分5% A、0.5-8.0分リニアグラジエント5-60% A、8.0-8.1分60-100% A、8.1-9.0分100% A、9.0-9.1分リニアグラジエント100-5% A、9.1-10.0分5% A)を用いて、表題化合物(10.8 mg、19.7%収率)を得た。¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.26(s, 1H), 8.71-8.36(m, 2H), 6.21(s, 1H), 5.21-5.13(m, 1H), 3.88(s, 2H), 3.29-3.25(m, 3H), 2.99-2.89(m, 2H), 2.83-2.73(m, 1H), 1.79-1.74(m, 1H), 1.49-1.35(m, 1H), 1.23-1.12(m, 1H), 0.94(t, J = 6.5 Hz, 3H), 0.87(td, J = 7.4, 1.3 Hz, 3H); MS(APCI⁺) m/z 388.3 [M+H]⁺.

[0111]

実施例I-18: 5-[(2R)-2-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物117)

4 mLバイアルに、3:2 v/vエタノール/ジクロロメタン(1.4 mL)中の実

施例 I-4 I の生成物 (50 mg、0.14 mmol) 及びトリエチルアミン (57 μ L、0.41 mmol、3 当量) を添加した。シクロプロパンカルボアルデヒド (29.7 mg、0.42 mmol、3.0 当量) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (21.4 mg、0.57 mmol、4.0 当量) を一度に添加し、得られた混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。反応混合物を氷浴中で 0℃まで冷却し、飽和塩化アンモニウム (1.0 mL) をゆっくりと添加した。次いで、混合物を窒素気流下で部分的に濃縮した。メタノール (1 mL) を添加し、混合物を、Phenomenex (登録商標) Luna (登録商標) C8 (2) 5 μ m 100 Å AXIA (商標) カラム (50 mm $\times$ 30 mm) 上の逆相分取 HPLC により精製した。流量 40 mL/分でメタノール (A) 及び水中 25 mM 重炭酸アンモニウムバッファー (pH 7) (B) グラジエント (0-0.5 分 5% A、0.5-8.0 分 リニアグラジエント 5-40% A、8.0-8.1 分 40-100% A、8.1-9.0 分 100% A、9.0-9.1 分 リニアグラジエント 100-5% A、9.1-10.0 分 5% A) を用いて、表題化合物 (11.1 mg、21.1% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.25 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.15-5.11 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.30-3.24 (m, 4H), 3.00-2.77 (m, 3H), 1.10-0.99 (m, 1H), 0.62-0.53 (m, 2H), 0.39-0.31 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 372.3 [M+H]⁺.

10

20

30

40

50

【0112】

実施例 I-19: 5-[(2R)-2-{[ビス(シクロプロピルメチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-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 118)

実施例 I-19 は、実施例 I-18 の合成における副生成物として単離した (11.5 mg、19.1% 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.18 (s, 1H), 4.08 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.70-3.44 (m, 2H), 3.24-3.09 (m, 4H), 2.96 (dd, J = 15.2, 6.8 Hz, 2H), 1.30-0.85 (m, 2H), 0.83-0.12 (m, 8H); MS (APCI⁺) m/z 426.4 [M+H]⁺.

【0113】

実施例 I-20: 5-[(2R)-2-{[(シクロブチルメチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-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 119)

4 mL バイアルに、3:2 v/v エタノール/ジクロロメタン (1.4 mL) 中の実施例 I-4 I の生成物 (50 mg、0.14 mmol) 及びトリエチルアミン (57 μ L、0.41 mmol、3 当量) を添加した。シクロブタンカルボアルデヒド (35.7 mg、0.42 mmol、3.0 当量) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (21.4 mg、0.57 mmol、4.0 当量) を一度に添加し、得られた混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。反応混合物を氷浴中で 0℃まで冷却し、飽和塩化アンモニウム (1.0 mL) をゆっくりと添加した。次いで、混合物を窒素気流下で部分的に濃縮した。メタノール (1 mL) を添加し、混合物を、Phenomenex (登録商標) Luna (登録商標) C8 (2) 5 μ m 100 Å AXIA (商標) カラム (50 mm $\times$ 30 mm) 上の逆相分取 HPLC により精製した。流量 40 mL/分でメタノール (A) 及び水中 25 mM 重炭酸アンモニウムバッファー (pH 7) (B) グラジエント (0-0.5 分 5% A、0.5-8.0 分 リニアグラジエント 5-40% A、8.0-8.1 分 40-100% A、8.1-9.0 分 100% A、9.0-9.1 分 リニアグラジエント 100-5% A、9.1-10.0 分 5% A) を用いて、表題化合物 (10.1 mg、18.6% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.23 (s, 1H), 8.49-7.91 (m, 2H), 6.

1.9 (s, 1H), 5.16 – 5.06 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.30 – 3.26 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 3.02 – 2.87 (m, 3H), 2.66 – 2.54 (m, 1H), 2.10 – 2.00 (m, 2H), 1.93 – 1.71 (m, 4H); MS (APCI⁺) m/z 386.3 [M+H]⁺.

【0114】

実施例 I-21: 5-[(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- ({ [(オキセタン-3-イル) メチル] アミノ } メチル) -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 120)

10

4 mL バイアルに、3:2 v/v エタノール/ジクロロメタン (1.4 mL) 中の実施例 I-4 I の生成物 (50 mg、0.14 mmol) 及びトリエチルアミン (57 μL、0.41 mmol、3 当量) を添加した。オキセタン-3-カルボアルデヒド (36.5 mg、0.42 mmol、3.0 当量) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (21.4 mg、0.57 mmol、4.0 当量) を一度に添加し、得られた混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。反応混合物を氷浴中で 0℃まで冷却し、飽和塩化アンモニウム (1.0 mL) をゆっくりと添加した。次いで、混合物を窒素気流下で部分的に濃縮した。メタノール (1 mL) を添加し、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) 上の逆相分取 HPLC により精製した。流量 40 mL/分でメタノール (A) 及び水中 25 mM 重炭酸アンモニウムバッファー (pH 7) (B) グラジエント (0-0.5 分 5% A、0.5-8.0 分 リニアグラジエント 5-40% A、8.0-8.1 分 40-100% A、8.1-9.0 分 100% A、9.0-9.1 分 リニアグラジエント 100-5% A、9.1-10.0 分 5% A) を用いて、表題化合物 (13.1 mg、24% 収率) を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.27 (s, 1H), 8.76 – 8.45 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.10 (dtd, J = 9.4, 6.9, 5.3 Hz, 1H), 4.68 – 4.61 (m, 2H), 4.38 – 4.33 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.36 – 3.27 (m, 4H), 3.27 – 3.23 (m, 2H), 2.93 (dd, J = 15.2, 6.8 Hz, 1H); MS (APCI⁺) m/z 388.3 [M+H]⁺.

20

30

【0115】

実施例 I-22: 5- { (2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [({2- [1- (ヒドロキシメチル) シクロブチル] エチル } アミノ) メチル] -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル } -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 121)

実施例 I-22A: tert-ブチル (ジメチル) { [1- (プロプ-2-エン-1-イル) シクロブチル] メトキシ } シラン

無水テトラヒドロフラン (70 mL) 中の (1-アリルシクロブチル) メタノール (Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2002, 10 (4), 1093-1106 に従って調製) (2.5 g、15.85 mmol、80% 純度) 溶液に、イミダゾール (2.158 g、31.7 mmol) を添加し、次いで、tert-ブチルジメチルクロロシラン (3.58 g、23.77 mmol) を数回に分けて 0℃で添加した。反応混合物を 20℃で 3 時間攪拌した。500 mg スケールの反応を 1 回分追加して準備し、上記のように行った。これら 2 つの反応混合物を合わせ、水 (200 mL) で抽出した。有機相を分離し、水相を酢酸エチル (60 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。次いで、残渣を石油エーテルで溶解し、シリカゲルに通して濾過し、濾過ケーキを石油エーテル (1500 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物 (4 g、90% 純度、86% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDC

40

50

CDCl_3) δ ppm 5.79 (ddt, $J = 17.07, 10.07, 7.32$ Hz, 1H), 4.96–5.10 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.21 (d, $J = 7.25$ Hz, 2H), 1.63–1.92 (m, 6H), 0.92 (s, 9H), –0.05 (s, 6H).

【0116】

実施例 I-22B: [1-({tert-ブチル (ジメチル) シリル} オキシ) メチル) シクロブチル] アセトアルデヒド

ジオキサン (120 mL) 及び水 (12 mL) 中の実施例 I-22A の生成物 (3 g、11.23 mmol、純度 90%) 溶液に、t-ブタノール (220 mg、0.865 mmol) 中の 0.2 M 四酸化オスミウム溶液を 20°C で滴加した。15 分後、反応混合物を 0°C まで冷却してから、過ヨウ素酸ナトリウム (9.61 g、44.9 mmol) を数回に分けて添加した。添加後、混合物を 20°C まで温め、その温度で 3 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、濾過した。濾液を、チオ硫酸ナトリウム飽和水溶液 (300 mL) に添加し、得られた混合物を 20°C で 1 時間攪拌した。混合物を分液漏斗に移し、有機相を分離し、ブライン (500 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題化合物 (3 g、純度 70%、収率 77%) を得、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。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.63 (t, $J = 2.75$ Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.46 (d, $J = 2.63$ Hz, 2H), 1.82–1.90 (m, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

10

20

【0117】

実施例 I-22C: 5- { (2R) - 4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [({2- [1- (ヒドロキシメチル) シクロブチル] エチル} アミノ) メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル} -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

4 mL バイアルに、3:2 v/v エタノール/ジクロロメタン (1.4 mL) 中の実施例 I-4I の生成物 (50 mg、0.14 mmol) 及びトリエチルアミン (59 μL 、0.42 mmol、3 当量) を添加した。実施例 I-22B の生成物 (68.5 mg、0.42 mmol、2.0 当量) を添加し、反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (21.4 mg、0.57 mmol、4.0 当量) を一度に添加し、得られた混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。反応混合物を氷浴中で 0°C まで冷却し、塩酸水溶液 (2.0 M、1.4 mL、2.8 mmol、20 当量) をゆっくりと添加し、反応物を窒素気流下で部分的に濃縮した。メタノール (1 mL) を添加し、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 $\times$ 30 mm) 上の逆相分取 HPLC により精製した。流量 40 mL/分でメタノール (A) 及び水中 25 mM 重炭酸アンモニウムバッファー (pH 7) (B) グラジエント (0–0.5 分 5% A、0.5–8.0 分 リニアグラジエント 5–40% A、8.0–8.1 分 40–100% A、8.1–9.0 分 100% A、9.0–9.1 分 リニアグラジエント 100–5% A、9.1–10.0 分 5% A) を用いて、表題化合物 (17.2 mg、28.3% 収率) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.26 (s, 1H), 8.80–8.35 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.15–5.07 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.28 (dd, $J = 9.1, 4.4$ Hz, 3H), 2.97–2.89 (m, 3H), 1.87–1.73 (m, 6H), 1.72–1.64 (m, 2H); MS (APCI $^+$) m/z 430.4 [M+H] $^+$.

30

40

【0118】

実施例 I-23: 5- { (2R) - 4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [({2- [1- (ヒドロキシメチル) シクロペンチル] エチル} アミノ) メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル} -1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-

50

トリオン（化合物 122）

実施例 I-23A：1-アリルシクロペンタンカルボン酸メチル

無水テトラヒドロフラン（720 mL）中のリチウムジイソプロピルアミド（122 mL、243 mmol）溶液に、シクロペンタンカルボン酸メチル（24 g、187 mmol）を、窒素下 -65℃ で滴加した。反応混合物を窒素下 -65℃ で 40 分間攪拌してから、3-ブロモプロプ-1-エン（29.4 g、243 mmol）を滴加した。次いで、混合物を 20℃ まで温め、20℃ で 16 時間攪拌した後、500 mL の NH₄Cl 飽和水溶液を 0℃ で滴加することによりクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル（3×150 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（500 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフで処理し、石油エーテルで溶出して、表題化合物（31.2 g、167 mmol、収率 89%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ ppm 5.76 – 5.64（m, 1H）, 5.06 – 4.98（m, 2H）, 3.67（s, 3H）, 2.34（d, J = 7.3 Hz, 2H）, 2.11 – 2.02（m, 2H）, 1.69 – 1.58（m, 4H）, 1.58 – 1.46（m, 2H）。

10

【0119】

実施例 I-23B：（1-アリルシクロペンチル）メタノール

テトラヒドロフラン（300 mL）中の実施例 I-23A の生成物（15.5 g、77 mmol、純度 90%）溶液に、LiAlH₄（4.65 g、122 mmol）を、窒素下 0℃ で数回に分けて添加した。次いで、混合物を窒素下 0℃ で 2 時間攪拌した。0℃ で 4.65 mL の水を滴加することにより、反応混合物をクエンチし、続いて 4.65 mL の 15% NaOH 水溶液及び 13.95 mL の水を滴加した。同種の反応を、15.5 g スケールで 1 回分追加して、上記のように行った。これら 2 つの反応混合物を合わせ、珪藻土パッドに通して濾過した。濾過ケーキを酢酸エチル（1000 mL）及びテトラヒドロフラン（1000 mL）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物（22.5 g、144 mmol、収率 94%、純度 90%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ ppm 5.86（m, 1H）, 5.13 – 5.03（m, 2H）, 3.40（s, 2H）, 2.17（d, J = 7.4 Hz, 2H）, 1.67 – 1.51（m, 4H）, 1.56 – 1.50 – 1.38（m, 4H）。

20

【0120】

実施例 I-23C：tert-ブチル（ジメチル）{ [1-（プロプ-2-エン-1-イル）シクロペンチル] メトキシ} シラン

無水ジクロロメタン（208 mL）中の実施例 I-23B の生成物（10.4 g、74.2 mmol、純度 90%）及びイミダゾール（12.12 g、178 mmol）溶液に、tert-ブチルジメチルクロロシラン（12.30 g、82 mmol）を 0℃ で添加した。次いで、混合物を 20℃ で 12 時間攪拌した。同種の反応を、2.5 g 及び 10.4 g スケールで 2 回分追加して、上記のように行った。これら 3 つの反応混合物を合わせ、水（300 mL）で希釈し、ジクロロメタン（3×200 mL）で抽出した。合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を石油エーテルで溶出するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物（39.35 g、155 mmol、収率 93%、純度 90%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ ppm 5.87 – 5.76（m, 1H）, 5.06 – 4.99（m, 2H）, 3.31（s, 2H）, 2.13（d, J = 7.3 Hz, 2H）, 1.61 – 1.54（m, 4H）, 1.47 – 1.32（m, 4H）, 0.88（s, 9H）, 0.04（s, 6H）。

30

40

【0121】

実施例 I-23D：[1-（{ [tert-ブチル（ジメチル）シリル] オキシ} メチル）シクロペンチル] アセトアルデヒド

水（60 mL）及びテトラヒドロフラン（300 mL）中の実施例 I-23C の生成物（14.5 g、51.3 mmol、純度 90%）溶液に、2-メチルプロパン-2-オール

50

ル (2 mL) 中の四酸化オスミウム (107 mg、0.421 mmol) 溶液を 20℃で添加した。混合物を 20℃で 15 分間攪拌した。次いで、過ヨウ素酸ナトリウム (43.9 g、205 mmol) を数回に分けて 0℃で添加した。混合物を 20℃で 2 時間攪拌した。同種の反応を、14.5 g 及び 5 g スケールで 2 回分追加して、上記のように行った。これら 2 つの反応混合物を合わせ、酢酸エチル (400 mL) で抽出した。合わせた有機画分を濾過した。濾液を Na₂S₂O₃ 飽和水溶液 (600 mL) でクエンチし、混合物を酢酸エチル (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (300 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を石油エーテルで溶出するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (19 g、70.4 mmol、収率 57.2%、純度 95%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.79 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.39 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 1.71 – 1.66 (m, 6H), 1.52 – 1.41 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).

10

【0122】

実施例 I-23E: 5-[(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[[1-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル]エチル]アミノ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

4 mL バイアルに、3:2 v/v エタノール/ジクロロメタン (1.4 mL) 中の実施例 I-4I の生成物 (50 mg、0.14 mmol) 及びトリエチルアミン (59 µL、0.42 mmol、3 当量) を添加した。実施例 I-23D の生成物 (72.5 mg、0.42 mmol、2.0 当量) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (21.4 mg、0.57 mmol、4.0 当量) を一度に添加し、得られた混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。反応混合物を氷浴中で 0℃まで冷却し、塩酸水溶液 (2.0 M、1.4 mL、2.8 mmol、20 当量) をゆっくりと添加した。混合物を窒素気流下で部分的に濃縮した。メタノール (1 mL) を添加し、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) 上の逆相分取 HPLC により精製した。流量 40 mL/分でメタノール (A) 及び水中 25 mM 重炭酸アンモニウムバッファー (pH 7) (B) グラジエント (0-0.5 分 5% A、0.5-8.0 分 リニアグラジエント 5-60% A、8.0-8.1 分 60-100% A、8.1-9.0 分 100% A、9.0-9.1 分 リニアグラジエント 100-5% A、9.1-10.0 分 5% A) を用いて、表題化合物 (14.8 mg、23.6% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.25 (s, 1H), 8.74 – 8.35 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.16 – 5.05 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.30 – 3.24 (m, 3H), 3.16 (s, 2H), 3.03 – 2.88 (m, 3H), 1.67 (td, J = 7.1, 3.3 Hz, 2H), 1.58 – 1.38 (m, 6H), 1.32 – 1.21 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 444.4 [M+H]⁺.

20

30

40

【0123】

実施例 I-24: 5-[(2R)-2-([3-(2,2-ジフルオロエトキシ)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-ベンゾフラン-5-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 123)

4 mL バイアルに、3:2 v/v エタノール/ジクロロメタン (0.8 mL) 中の実施例 I-4I の生成物 (30 mg、0.08 mmol) 及びトリエチルアミン (36 µL、0.25 mmol、3 当量) を添加した。3-(2,2-ジフルオロエトキシ)プロパナール (35.4 mg、0.25 mmol、3.0 当量) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (13.5 mg、0.34 mmol、4.0 当

50

量)を一度に添加し、得られた混合物を周囲温度で30分間攪拌した。反応混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、飽和塩化アンモニウム(1.0mL)をゆっくりと添加した。次いで、混合物を窒素気流下で部分的に濃縮した。メタノール(1mL)を添加し、混合物を、Phenomenex(登録商標)Luna(登録商標)C8(2)5μm 100Å AXIA(商標)カラム(50mm×30mm)上の逆相分取HPLCにより精製した。流量40mL/分でメタノール(A)及び水中25mM重炭酸アンモニウムバッファー(pH7)(B)グラジエント(0-0.5分5%A、0.5-8.0分リニアグラジエント5-60%A、8.0-8.1分60-100%A、8.1-9.0分100%A、9.0-9.1分リニアグラジエント100-5%A、9.1-10.0分5%A)を用いて、表題化合物(0.8mg、2.2%収率)を得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 6.29 - 5.99 (m, 2H), 5.20 - 5.11 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.74 - 3.60 (m, 4H), 3.42 - 3.25 (m, 3H), 3.10 - 3.04 (m, 2H), 2.96 (dd, J = 15.4, 6.8 Hz, 1H), 1.99 - 1.87 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 440.4 [M+H]⁺.

10

【0124】

実施例I-25: 4-[({[(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-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-1-ベンゾフラン-2-イル]メチル}アミノ)メチル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(化合物124)

20

4mLバイアルに、3:2 v/vエタノール/ジクロロメタン(0.8mL)中の実施例I-4Iの生成物(30mg、0.08mmol)及びトリエチルアミン(36μL、0.25mmol、3当量)を添加した。4-ホルミルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(54.3mg、0.25mmol、3.0当量)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム(13.5mg、0.34mmol、4.0当量)を一度に添加し、得られた混合物を周囲温度で30分間攪拌した。反応混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、飽和塩化アンモニウム(1.0mL)をゆっくりと添加した。次いで、混合物を窒素気流下で部分的に濃縮した。メタノール(1mL)を添加し、混合物を、Phenomenex(登録商標)Luna(登録商標)C8(2)5μm 100Å AXIA(商標)カラム(50mm×30mm)上の逆相分取HPLCにより精製した。流量40mL/分でメタノール(A)及び水中25mM重炭酸アンモニウムバッファー(pH7)(B)グラジエント(0-0.5分5%A、0.5-8.0分リニアグラジエント5-80%A、8.0-8.1分80-100%A、8.1-9.0分100%A、9.0-9.1分リニアグラジエント100-5%A、9.1-10.0分5%A)を用いて、表題化合物(0.1mg、0.23%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 6.27 (s, 1H), 5.21 - 5.14 (m, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 3H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 2H), 3.01 - 2.86 (m, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.01 - 1.84 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.17 - 1.01 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 515.5 [M+H]⁺.

30

40

【0125】

実施例I-26: 5-[({[(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(2-オキサン-4-イル)エチル]アミノ}メチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物125)

4mLバイアルに、3:2 v/vエタノール/ジクロロメタン(0.8mL)中の実施例I-4Iの生成物(30mg、0.08mmol)及びトリエチルアミン(36μL

50

、0.25 mmol、3当量)を添加した。2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアルデヒド(32.6 mg、0.25 mmol、3.0当量)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム(13.5 mg、0.34 mmol、4.0当量)を一度に添加し、得られた混合物を周囲温度で30分間攪拌した。反応混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、飽和塩化アンモニウム(1.0 mL)をゆっくりと添加した。次いで、混合物を窒素気流下で部分的に濃縮した。メタノール(1 mL)を添加し、混合物を、Phenomenex(登録商標)Luna(登録商標)C8(2) 5 μ m 100 Å AXIA(商標)カラム(50 mm×30 mm)上の逆相分取HPLCにより精製した。流量40 mL/分でメタノール(A)及び水中25 mM重炭酸アンモニウムバッファー(pH 7)(B)グラジエント(0-0.5分5% A、0.5-8.0分リニアグラジエント5-60% A、8.0-8.1分60-100% A、8.1-9.0分100% A、9.0-9.1分リニアグラジエント100-5% A、9.1-10.0分5% A)を用いて、表題化合物(4 mg、11%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 6.25 - 6.20 (m, 1H), 5.15 - 5.03 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.37 - 3.23 (m, 3H), 3.16 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 3H), 1.60 - 1.49 (m, 5H), 1.24 - 1.09 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 430.4 [M+H]⁺.

10

【0126】

20

実施例I-27: 5-{(2R)-2-[(1RS, 5SR)-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル]メチル}アミノ)メチル]-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル}-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物126)

4 mLバイアルに、3:2 v/v エタノール/ジクロロメタン(0.8 mL)中の実施例I-4Iの生成物(30 mg、0.08 mmol)及びトリエチルアミン(36 μ L、0.25 mmol、3当量)を添加した。ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボアルデヒド(28.0 mg、0.25 mmol、3.0当量)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム(13.5 mg、0.34 mmol、4.0当量)を一度に添加し、得られた混合物を周囲温度で30分間攪拌した。反応混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、飽和塩化アンモニウム(1.0 mL)をゆっくりと添加した。次いで、混合物を窒素気流下で部分的に濃縮した。メタノール(1 mL)を添加し、混合物を、Phenomenex(登録商標)Luna(登録商標)C8(2) 5 μ m 100 Å AXIA(商標)カラム(50 mm×30 mm)上の逆相分取HPLCにより精製した。流量40 mL/分でメタノール(A)及び水中25 mM重炭酸アンモニウムバッファー(pH 7)(B)グラジエント(0-0.5分5% A、0.5-8.0分リニアグラジエント5-80% A、8.0-8.1分80-100% A、8.1-9.0分100% A、9.0-9.1分リニアグラジエント100-5% A、9.1-10.0分5% A)を用いて、表題化合物(4.2 mg、12.1%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 6.25 (s, 1H), 5.17 - 5.07 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.40 - 3.17 (m, 3H), 2.99 - 2.75 (m, 3H), 1.78 - 1.48 (m, 5H), 1.31 (t, J = 3.2 Hz, 2H), 1.13 - 1.01 (m, 1H), 0.89 - 0.81 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 412.3 [M+H]⁺.

30

40

【0127】

実施例I-28: 5-[(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{[(3-フェニルプロピル)アミノ]メチル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル}-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物127)

4 mLバイアルに、3:2 v/v エタノール/ジクロロメタン(0.8 mL)中の実

50

施例 I-4 I の生成物 (30 mg、0.08 mmol) 及びトリエチルアミン (36 μ L、0.25 mmol、3 当量) を添加した。3-フェニルプロパナール (34.1 mg、0.25 mmol、3.0 当量) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (13.5 mg、0.34 mmol、4.0 当量) を一度に添加し、得られた混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。反応混合物を氷浴中で 0℃まで冷却し、飽和塩化アンモニウム (1.0 mL) をゆっくりと添加した。次いで、混合物を窒素気流下で部分的に濃縮した。メタノール (1 mL) を添加し、混合物を、Phenomenex (登録商標) Luna (登録商標) C8 (2) 5 μ m 100 Å AXIA (商標) カラム (50 mm $\times$ 30 mm) 上の逆相分取 HPLC により精製した。流量 40 mL/分でメタノール (A) 及び水中 25 mM 重炭酸アンモニウムバッファー (pH 7) (B) グラジエント (0-0.5 分 5% A、0.5-8.0 分 リニアグラジエント 5-80% A、8.0-8.1 分 80-100% A、8.1-9.0 分 100% A、9.0-9.1 分 リニアグラジエント 100-5% A、9.1-10.0 分 5% A) を用いて、表題化合物 (4.6 mg、12.5% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 7.36-7.28 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 5.12-5.08 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.45-3.29 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 2H), 2.97-2.87 (m, 3H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.00-1.84 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 436.4 [M+H]⁺.

10

20

【0128】

実施例 I-29: 5-[(2R)-4-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]アミノ}メチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-1 λ^6 , 2,5-チアジアゾリン-1,1,3-トリオン (化合物 128)

4 mL バイアルに、3:2 v/v エタノール/ジクロロメタン (0.8 mL) 中の実施例 I-4 I の生成物 (30 mg、0.08 mmol) 及びトリエチルアミン (36 μ L、0.25 mmol、3 当量) を添加した。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 (42.3 mg、0.25 mmol、3.0 当量) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (13.5 mg、0.34 mmol、4.0 当量) を一度に添加し、得られた混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。反応混合物を氷浴中で 0℃まで冷却し、飽和塩化アンモニウム (1.0 mL) をゆっくりと添加した。次いで、混合物を窒素気流下で部分的に濃縮した。メタノール (1 mL) を添加し、混合物を、Phenomenex (登録商標) Luna (登録商標) C8 (2) 5 μ m 100 Å AXIA (商標) カラム (50 mm $\times$ 30 mm) 上の逆相分取 HPLC により精製した。流量 40 mL/分でメタノール (A) 及び水中 25 mM 重炭酸アンモニウムバッファー (pH 7) (B) グラジエント (0-0.5 分 5% A、0.5-8.0 分 リニアグラジエント 5-80% A、8.0-8.1 分 80-100% A、8.1-9.0 分 100% A、9.0-9.1 分 リニアグラジエント 100-5% A、9.1-10.0 分 5% A) を用いて、表題化合物 (5.4 mg、13.7% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 6.24 (s, 1H), 5.18-5.07 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.40-3.26 (m, 3H), 2.99-2.85 (m, 3H), 2.45-2.27 (m, 2H), 1.89 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.56-1.47 (m, 2H), 1.43-1.35 (m, 2H), 0.98 (s, 6H); MS (APCI⁺) m/z 468.4 [M+H]⁺.

30

40

【0129】

実施例 I-30: 5-[(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-({[(3-フェニルシクロブチル)メチル]アミノ}メチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラ

50

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 129)

4 mL バイアルに、3 : 2 v / v エタノール / ジクロロメタン (0.8 mL) 中の実施例 I-4 I の生成物 (30 mg、0.08 mmol) 及びトリエチルアミン (36 μL、0.25 mmol、3 当量) を添加した。3-フェニルシクロブタン-1-カルボアルデヒド (40.8 mg、0.25 mmol、3.0 当量) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (13.5 mg、0.34 mmol、4.0 当量) を一度に添加し、反応混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。反応混合物を氷浴中で 0 °C まで冷却し、飽和塩化アンモニウム (1.0 mL) をゆっくりと添加した。次いで、混合物を窒素気流下で部分的に濃縮した。メタノール (1 mL) を添加し、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) 上の逆相分取 HPLC により精製した。流量 40 mL / 分でメタノール (A) 及び水中 25 mM 重炭酸アンモニウムバッファー (pH 7) (B) グラジエント (0-0.5 分 5 % A、0.5-8.0 分 リニアグラジエント 5-80 % A、8.0-8.1 分 80-100 % A、8.1-9.0 分 100 % A、9.0-9.1 分 リニアグラジエント 100-5 % A、9.1-10.0 分 5 % A) を用いて、表題化合物 (6.4 mg、16.4 % 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ : D₂O = 9 : 1 (v / v)) δ ppm 7.35 - 7.13 (m, 5H), 6.22 (s, 1H), 5.15 - 5.07 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 3.41 - 3.26 (m, 2H), 3.26 - 3.13 (m, 2H), 3.07 - 3.00 (m, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 462.4 [M+H]⁺.
[0130]

実施例 I-31 : 5- { (2R) - 4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- [({ [4- (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メチル } アミノ) メチル] - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル} -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 130)

4 mL バイアルに、3 : 2 v / v エタノール / ジクロロメタン (0.8 mL) 中の実施例 I-4 I の生成物 (30 mg、0.08 mmol) 及びトリエチルアミン (36 μL、0.25 mmol、3 当量) を添加した。4- (トリフルオロメチル) シクロヘキサ-1-カルボアルデヒド (45.8 mg、0.25 mmol、3.0 当量) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (13.5 mg、0.34 mmol、4.0 当量) を一度に添加し、得られた混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。反応混合物を氷浴中で 0 °C まで冷却し、飽和塩化アンモニウム (1.0 mL) をゆっくりと添加した。次いで、混合物を窒素気流下で部分的に濃縮した。メタノール (1 mL) を添加し、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) 上の逆相分取 HPLC により精製した。流量 40 mL / 分でメタノール (A) 及び水中 25 mM 重炭酸アンモニウムバッファー (pH 7) (B) グラジエント (0-0.5 分 5 % A、0.5-8.0 分 リニアグラジエント 5-80 % A、8.0-8.1 分 80-100 % A、8.1-9.0 分 100 % A、9.0-9.1 分 リニアグラジエント 100-5 % A、9.1-10.0 分 5 % A) を用いて、表題化合物 (7.4 mg、18.2 % 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ : D₂O = 9 : 1 (v / v)) δ ppm 6.24 (s, 1H), 5.21 - 5.11 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.40 - 3.19 (m, 3H), 3.09 - 2.79 (m, 3H), 2.36 - 2.19 (m, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 1.74 - 1.41 (m, 5H), 1.32 - 1.19 (m, 1H), 1.11 - 0.98 (m, 1H); MS (APCI⁺) m/z 482.2 [M+H]⁺.

【0131】

実施例 I-32: 5-[(2R)-4-フルオロ-2-[(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル]アミノ]メチル]-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 131)

4 mL バイアルに、3:2 v/v エタノール/ジクロロメタン (0.8 mL) 中の実施例 I-4I の生成物 (30 mg、0.08 mmol) 及びトリエチルアミン (36 μL、0.25 mmol、3 当量) を添加した。1-(フルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボアルデヒド (26.0 mg、0.25 mmol、3.0 当量) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (13.5 mg、0.34 mmol、4.0 当量) を一度に添加し、混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。反応混合物を氷浴中で 0℃ まで冷却し、飽和塩化アンモニウム (1.0 mL) をゆっくりと添加した。次いで、混合物を窒素気流下で部分的に濃縮した。メタノール (1 mL) を添加し、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) 上の逆相分取 HPLC により精製した。流量 40 mL/分でメタノール (A) 及び水中 25 mM 重炭酸アンモニウムバッファ (pH 7) (B) グラジエント (0-0.5 分 5% A、0.5-8.0 分 リニアグラジエント 5-60% A、8.0-8.1 分 60-100% A、8.1-9.0 分 100% A、9.0-9.1 分 リニアグラジエント 100-5% A、9.1-10.0 分 5% A) を用いて、表題化合物 (2.0 mg、5.9% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 6.20 (s, 1H), 5.04-4.92 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.01-2.77 (m, 3H), 2.65-2.60 (m, 2H), 0.57-0.52 (m, 4H); MS (APCI⁺) m/z 404.3 [M+H]⁺.

10

20

【0132】

実施例 II-1: 5-[(2S)-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-インドール-5-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 132)

実施例 II-1A: (2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[(tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ]プロパン酸メチル

テトラヒドロフラン (260 mL) 中の (2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-ヒドロキシプロパン酸メチル (33.6 g、153 mmol) 及び tert-ブチルジメチルクロロシラン (25.4 g、169 mmol) 溶液に、イミダゾール (25 g、367 mmol) を 0℃ で 15 分かけて少しずつ添加した。得られた混合物を室温まで温め、18 時間攪拌した。メタノール (15 mL) を添加することにより、反応をクエンチした。得られた混合物を 5 分間攪拌した後、水 (50 mL)、ブライン (75 mL) 及び酢酸エチル (400 mL) で順次希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (59.8 g、152 mmol、99% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.35 (dt, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 10.1, 2.8 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 10.1, 3.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.02 (d, J = 5.4 Hz, 6H).

30

40

【0133】

実施例 II-1B: [(2S)-1-[(tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ]-3-ヒドロキシプロパン-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル

テトラヒドロフラン (300 mL) 中の実施例 II-1A の生成物 (29.85 g、7

50

6 mmol) 溶液に、水素化ホウ素リチウム (テトラヒドロフラン中 2 M、57 mL、114 mmol) を 0℃ で 20 分かけて滴加した。得られた無色溶液を室温までゆっくりと温め、80 時間攪拌した。混合物を、塩化アンモニウム飽和水溶液 (20 mL)、水 (75 mL) 及び酢酸エチル (400 mL) で注意深く希釈した。得られた二相の混合物を 20 分間勢いよく攪拌し、次いで分離した。水層を酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。1 M 塩酸水溶液 (100 mL) を、急速に攪拌して合わせた有機層に 0℃ でゆっくりと添加した。添加し終えた後すぐに、混合物をさらに 10 分間攪拌した。有機層を分離し、ブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、イソヘキサン中の 20% tert-ブチルメチルエーテル (200 mL) に取り込み、シリカと珪藻土との混合物 (1:1、5×5 cm) パッドに通して濾過し、イソヘキサン中の 20% tert-ブチルメチルエーテル (3×50 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、表題化合物 (22.73 g、63.2 mmol、83% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.89 – 3.74 (m, 3H), 3.72 – 3.59 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 9H), 0.09 (d, J = 9.4 Hz, 6H)。

10

【0134】

実施例 II-1C: (4R)-4-({[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル)-2-オキソ-1, 2λ⁴, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル

20

ジクロロメタン (200 mL) 中のイミダゾール (17.2 g、253 mmol) 及びトリエチルアミン (26.5 mL、190 mmol) 溶液に、-40℃ で、ジクロロメタン中の塩化チオニル 1 M (76 mL、76 mmol) 溶液を、5 分かけて滴加した。30 分後、ジクロロメタン (45 mL) 中の実施例 II-1B の生成物 (22.73 g、63.2 mmol) 溶液を、シリンジポンプで 30 分かけて滴加した。混合物を室温までゆっくりと温め、20 時間攪拌した。反応を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (125 mL) でクエンチした。水層をジクロロメタン (2×125 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (125 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、イソヘキサン中 0–30% 酢酸エチル) に供して、表題化合物 (16.2 g、41.5 mmol、66% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.07 – 4.90 (m, 1H), 4.86 – 4.66 (m, 1H), 4.24 – 4.01 (m, 2H), 3.85 – 3.69 (m, 1H), 1.61 – 1.47 (m, 9H), 0.96 – 0.81 (m, 9H), 0.16 – 0.00 (m, 6H)。

30

【0135】

実施例 II-1D: (4R)-4-({[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル)-2-ジオキソ-1, 2λ⁶, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル

アセトニトリル (80 mL) 及び水 (20 mL) 中の実施例 II-1C の生成物 (16.2 g、41.5 mmol) 溶液に、0℃ で、塩化ルテニウム (III)、H₂O (0.05 g、0.222 mmol) を添加し、続いて過ヨウ素酸ナトリウム (13.30 g、62.2 mmol) を添加した。10 分後、混合物を珪藻土プラグ (3×3 cm) に通して濾過し、固体を酢酸エチル (3×50 mL) で洗浄した。濾液を、チオ硫酸ナトリウム飽和水溶液 (100 mL) で洗浄した。次いで、水層を酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、チオ硫酸ナトリウム飽和水溶液 (100 mL) 及びブライン (100 mL) で順次洗浄した。混合物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、シリカでのドライロード、イソヘキサン中 0–100% 酢酸エチル) に供して、表題化合物 (12.5 g、32.3 mmol、78% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.67 – 4.55 (m, 2H), 4.31 – 4.21 (m, 1H), 3

40

50

. 86 (dd, $J = 10.2, 4.0$ Hz, 1H), 3.83 – 3.70 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (d, $J = 2.7$ Hz, 6H).

【0136】

実施例II-1E: [(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]-3-{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ]プロパン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル

テトラヒドロフラン(65 mL)中のジイソプロピルアミン(4.30 mL、30.2 mmol)溶液に、 -78°C で、ヘキサン中n-ブチルリチウム2.5 M(12.0 mL、30.0 mmol)を10分かけて滴加した。15分後、テトラヒドロフラン(20 mL)中の実施例I-3Cの生成物(5.25 g、13.12 mmol)溶液を、シリンジポンプを用いて、 -74°C を下回る温度に保ちながら45分かけて滴加した。30分後、テトラヒドロフラン(15 mL)中の実施例II-1Dの生成物(5.33 g、13.78 mmol)溶液を、シリンジポンプを用いて45分かけて滴加し、得られた溶液を、 -74°C を下回る温度に保ちながら、さらに90分間攪拌した。反応を1 M塩酸水溶液(35 mL)でゆっくりとクエンチし、混合物を20分かけて室温まで温めた。1 M塩酸水溶液(25 mL)を添加し、混合物を室温でさらに30分間攪拌した。混合物を酢酸エチル(200 mL)で希釈し、層を分離し、水層を酢酸エチル(2×150 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(150 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、シリカでのドライロード、イソヘキサン中0–10%酢酸エチル)に供して、表題化合物(8.06 g、10.67 mmol、81%収率、90%純度)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.44 – 7.29 (m, 5H), 7.05 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.16 – 4.98 (m, 2H), 4.83 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.68 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H), 3.05 (ddd, $J = 12.7, 10.1, 2.4$ Hz, 1H), 2.91 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 1.38 – 1.13 (m, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.08 (d, $J = 1.7$ Hz, 6H); MS (ESI⁺) m/z 579 (^{79}Br), 581 (^{81}Br) [M-C(O)OC(CH₃)₃+H]⁺.

【0137】

実施例II-1F: [{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]-3-{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ]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]酢酸メチル

ブロモ酢酸メチル(1.1 mL、11.94 mmol)を、アセトン(15 mL)中の実施例II-1Eの生成物(8.06 g、10.67 mmol)、炭酸カリウム(2.95 g、21.35 mmol)及びヨウ化カリウム(1.78 g、10.72 mmol)の懸濁液に室温で添加した。次いで、混合物を 60°C で5時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチル(150 mL)と塩化アンモニウム飽和水溶液(150 mL)との間で分画した。水層を酢酸エチル(2×100 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、シリカでのドライロード、イソヘキサン中0–40%酢酸エチル)に供して、表題化合物(8.4 g、9.50 mmol、89%収率)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.45 – 7.29 (m, 5H), 7.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.11 – 4.98 (m, 2H), 4.82 – 4.67 (m, 1H), 4.53 (dd, $J = 24.1, 16.9$ Hz, 1H), 4.08 – 3.89 (m, 2H), 3.72 – 3.58 (m, 5H), 3.10 – 2.84

(m, 2H), 1.43 – 1.19 (m, 9H), 1.00 – 0.85 (m, 9H), 0.15 – –0.05 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 773 (7⁹Br), 775 (8¹Br) [M+Na]⁺.

【0138】

実施例II-1G: (2S)-6-(ベンジルオキシ)-2-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-フルオロ-5-[(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]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

テトラヒドロフラン(20mL)及び水(2mL)中の実施例II-1Fの生成物(4.2g、4.75mmol)及び炭酸セシウム(4.6g、14.12mmol)混合物中に、窒素を10分間通気した。RuPhos Pd G3(0.4g、0.478mmol)を添加し、混合物中に窒素をさらに5分間通気した後、80℃で8時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、珪藻土パッド(3×3cm)に通して濾過し、酢酸エチル(2×100mL)で洗浄した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、シリカでのドライロード、イソヘキサン中0-25%酢酸エチル)に供して、表題化合物(3.2g、4.77mmol、100%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.55 – 7.29 (m, 6H), 5.15 – 4.98 (m, 2H), 4.64 (dd, J = 16.8, 6.1 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.89 (dd, J = 16.8, 13.1 Hz, 1H), 3.77 – 3.67 (m, 2H), 3.65 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 3.22 – 3.04 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 0.75 (d, J = 20.6 Hz, 9H), 0.04 – –0.10 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 694 [M+H]⁺.

【0139】

実施例II-1H: (2S)-6-(ベンジルオキシ)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-5-[(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]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

テトラヒドロフラン(25mL)中の実施例II-1Gの生成物(3.5g、5.22mmol)溶液に、室温で、テトラヒドロフラン中の1Mフッ化テトラ-N-ブチルアンモニウム(5.8mL、5.80mmol)を添加した。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、シリカでのドライロード、イソヘキサン中0-60%酢酸エチル)に供して、表題化合物(2.41g、4.33mmol、83%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.53 – 7.18 (m, 6H), 5.14 – 4.98 (m, 2H), 4.73 – 4.53 (m, 2H), 3.92 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.87 – 3.71 (m, 2H), 3.65 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 3.27 (td, J = 15.9, 10.1 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 1.76 – 1.45 (m, 9H); MS (ESI⁻) m/z 555 [M-H]⁻.

【0140】

実施例II-1I: (2S)-6-(ベンジルオキシ)-4-フルオロ-2-ホルミル-5-[(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]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

デスー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)(300mg、0.707mmol)を、ジクロロメタン(0.5mL)中の実施例II-1Hの生成物(400mg、0.647mmol)溶液に0℃で添加した。次いで、反応混合物を室温までゆっくりと温め、18時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム飽和水溶液(15mL)及び炭酸水素ナトリウム(15mL)を添加し、二相の混合物をジクロロメタン(30mL)で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層を

炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (3 × 15 mL) 及びブライン (15 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (398 mg、0.574 mmol、89% 収率、80% 純度) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.65 (d, J = 19.1 Hz, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 6H), 5.17 – 5.02 (m, 2H), 4.94 – 4.79 (m, 1H), 4.67 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 3.45 – 3.31 (m, 1H), 3.16 (dt, J = 16.5, 6.3 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H); MS (ESI⁺) m/z 455 [M – C(O)OC(CH₃)₃ + H]⁺.

10

【0141】

実施例 II-1J: (2S)-6-(ベンジルオキシ)-4-フルオロ-5-[(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]-2-{[(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

脱気した1,2-ジクロロエタン (2 mL) 中の実施例 II-1I の生成物 (398 mg、0.574 mmol) 溶液に、2-メチルプロパン-1-アミン (110 μL、1.107 mmol) を添加し、続いて酢酸 (60 μL、1.048 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で20分間攪拌した。追加の2-メチルプロパン-1-アミン (40 μL、0.403 mmol)、次いで、酢酸 (20 μL、0.349 mmol) を添加し、反応混合物を室温で25分間攪拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (180 mg、0.849 mmol) を添加し、混合物を45分間攪拌した。反応混合物を水 (15 mL) 及びジクロロメタン (20 mL) で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン (2 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (12 g SiO₂ カートリッジ、シリカでのドライロード、イソヘキサン中0-100%酢酸エチル) に供して、表題化合物 (190 mg、0.249 mmol、43% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.44 – 7.29 (m, 6H), 5.12 – 5.00 (m, 2H), 4.65 (dd, J = 16.8, 2.5 Hz, 1H), 3.97 – 3.87 (m, 1H), 3.65 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 3.36 – 3.11 (m, 2H), 3.10 – 2.71 (m, 2H), 2.68 – 2.34 (m, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.91 – 1.74 (m, 1H), 1.62 – 1.48 (m, 9H), 1.01 – 0.83 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 613 [M + H]⁺.

20

30

【0142】

実施例 II-1K: (2S)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-5-[(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]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

アセトニトリル (3 mL) 中の実施例 II-1J の生成物 (220 mg、0.306 mmol) 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.16 mL、0.916 mmol) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (130 mg、0.596 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (10 mL) で希釈し、層を分離した。水層をジクロロメタン (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、シリカでのドライロード、12 g カートリッジ、イソヘキサン中0-40%酢酸エチル) に供して、表題化合物 (210 mg、0.280 mmol、92% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.64 – 7.29 (m, 6H), 5.19 – 4.95 (m, 2H), 4.64 (t, J = 16.3 Hz,

40

50

2 H), 3.92 (dd, $J = 16.8, 11.0$ Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.49 (s, 1 H), 3.38 – 3.24 (m, 1 H), 3.24 – 2.76 (m, 4 H), 2.13 – 1.84 (m, 1 H), 1.65 – 1.51 (m, 9 H), 1.41 (d, $J = 12.3$ Hz, 9 H), 0.96 – 0.73 (m, 6 H); MS (ESI⁺) m/z 613 [M – C(O)OC(CH₃)₃ + H]⁺.

【0143】

実施例 II-1 L: (2S) – 6 – (ベンジルオキシ) – 2 – { [(tert-ブトキシカルボニル) (2-メチルプロピル) アミノ] メチル} – 4-フルオロ – 5 – [(2-メトキシ – 2-オキソエチル) アミノ] – 2, 3-ジヒドロ – 1H-インドール – 1-カルボン酸 tert-ブチル

10

メタノール (2.5 mL) 中の実施例 II-1 K の生成物 (520 mg、0.694 mmol) 溶液に、室温で、ナトリウムメトキシド (0.39 mL、2.106 mmol) を添加した。次いで、混合物を 50 °C で 1 時間攪拌し、室温まで冷却し、水 (10 mL) 及び tert-ブチルメチルエーテル (15 mL) で希釈した。混濁した二相の混合物に、塩化アンモニウム飽和水溶液 (10 mL) を添加した。水層を tert-ブチルメチルエーテル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (460 mg、0.523 mmol、75 % 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.63 – 7.07 (m, 6 H), 5.23 – 5.01 (m, 2 H), 4.82 – 4.48 (m, 2 H), 3.99 – 3.77 (m, 2 H), 3.60 – 3.19 (m, 3 H), 3.20 – 2.80 (m, 5 H), 2.12 – 1.79 (m, 2 H), 1.56 (d, $J = 4.2$ Hz, 9 H), 1.41 (s, 9 H), 0.87 (s, 6 H); MS (ESI⁺) m/z 517 [M – C(O)OC(CH₃)₃ + H]⁺.

20

【0144】

実施例 II-1 M: (2S) – 6 – (ベンジルオキシ) – 2 – { [(tert-ブトキシカルボニル) (2-メチルプロピル) アミノ] メチル} – 4-フルオロ – 5 – [(2-メトキシ – 2-オキソエチル) ([(プロブ – 2-エン – 1-イル) オキシ] カルボニル) スルファモイル) アミノ] – 2, 3-ジヒドロ – 1H-インドール – 1-カルボン酸 tert-ブチル

30

ジクロロメタン (1 mL) 中のクロロスルホニルイソシアネート (0.11 mL、1.267 mmol) 溶液に、0 °C でアリアルアルコール (90 μ L、1.323 mmol) を滴加した。得られた溶液を 0 °C で 20 分間攪拌した後、ジクロロメタン (2 mL) 中の実施例 II-1 L の生成物 (460 mg、0.523 mmol) 及びトリエチルアミン (0.25 mL、1.794 mmol) 調製溶液を滴加した。得られた溶液を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (20 mL) で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、シリカでのドライロード、24 g カートリッジ、イソヘキサン中 0 – 35 % 酢酸エチル) に供して、表題化合物 (277 mg、0.249 mmol、48 % 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.51 – 7.30 (m, 6 H), 5.85 – 5.70 (m, 1 H), 5.51 – 5.18 (m, 2 H), 5.17 – 5.06 (m, 2 H), 4.90 – 4.49 (m, 3 H), 4.45 – 4.24 (m, 4 H), 3.73 – 3.59 (m, 3 H), 3.58 – 2.90 (m, 5 H), 2.10 – 1.83 (m, 1 H), 1.57 (d, $J = 15.8$ Hz, 9 H), 1.42 (s, 9 H), 0.88 (t, $J = 6.2$ Hz, 6 H); MS (ESI⁺) m/z 801 [M + Na]⁺.

40

【0145】

実施例 II-1 N: (2S) – 6 – (ベンジルオキシ) – 2 – { [(tert-ブトキシ

50

シカルボニル) (2-メチルプロピル) アミノ] メチル} - 4-フルオロ-5-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル-アンモニア

メタノール (1.5 mL) 中の実施例 II-1 M の生成物 (230 mg、0.207 mmol) 及び炭酸カリウム (110 mg、0.796 mmol) 溶液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (20 mg、0.017 mmol) を添加した。反応混合物を 60℃ で 30 分間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、メタノール (5 mL) で希釈した。珪藻土を添加し、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleris (登録商標) 24 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、珪藻土でのドライロード、10 mM 重炭酸アンモニウム中 5-70% メタノール) に供して、表題化合物をアンモニウム塩として得た (133 mg、0.147 mmol、71% 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.71 - 7.45 (m, 5H), 7.42 - 7.22 (m, 1H), 7.06 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.00 - 3.79 (m, 2H), 3.50 - 3.21 (m, 3H), 3.14 - 2.78 (m, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.44 - 1.20 (m, 9H), 0.81 (d, J = 6.6 Hz, 6H); MS (ESI⁺) m/z 563 [M-C(O)OC(CH₃)₃+H]⁺.

【0146】

実施例 II-1 O: (2S)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル) (2-メチルプロピル) アミノ] メチル} - 4-フルオロ-6-ヒドロキシ-5-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル-アンモニア

脱気した水 (0.1 mL) 及びエタノール (2 mL) 中の実施例 II-1 N の生成物 (130 mg、0.143 mmol) の懸濁液に、10% Pd/C (15 mg) を添加した。得られた懸濁液を、水素 (5 バール) 下で 1.5 時間攪拌させた。追加の 10% Pd/C (23 mg) を添加し、反応混合物を水素 (5 バール) 下で 4 時間攪拌させた。追加の 10% Pd/C (23 mg、0.022 mmol) を添加し、反応混合物を水素 (5 バール) 下で 18 時間攪拌させた。反応混合物を珪藻土パッドに通して濾過し、エタノール (3×20 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleris (登録商標) 24 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、珪藻土でのドライロード、10 mM 重炭酸アンモニウム中 5-55% メタノール) に供して、表題化合物をアンモニウム塩として得た (51 mg、0.082 mmol、57% 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.22 - 6.78 (m, 4H), 4.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.97 - 3.77 (m, 2H), 3.47 - 3.13 (m, 3H), 3.11 - 2.87 (m, 3H), 2.87 - 2.62 (m, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.34 (d, J = 17.7 Hz, 9H), 0.81 (d, J = 6.7 Hz, 6H); MS (ESI⁻) m/z 571 [M-H]⁻.

【0147】

実施例 II-1 P: 5-[(2S)-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-インドール-5-イル]-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

ジクロロメタン (1 mL) 中の実施例 II-1 O の生成物 (50 mg、0.081 mmol) 溶液に、室温で、トリフルオロ酢酸 (0.09 mL、1.168 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物をメタノール: 水 (95:5) 中の 0.7 M NH₃ (5 mL) で中和し、真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleris (登録商標) 12 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、珪藻土でのドライロード、10 mM 重炭酸アンモニウム中 5-20% メタノール) に供して、表題化合物 (7.48 mg、0.020 mmol、25% 収率) を得た。¹H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.20 – 4.07 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.18 – 2.93 (m, 3H), 2.87 – 2.62 (m, 3H), 1.97 (七重線, $J = 6.8$ Hz, 1H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); MS (ESI⁺) m/z 373 [M+H]⁺.

【0148】

実施例II-2: 5-[(2R)-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-インドール-5-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物133)

10

実施例II-2A: (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-{[トリ(プロパン-2-イル)シリル]オキシ}プロパン酸メチル

テトラヒドロフラン(450 mL)中の(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-ヒドロキシプロパン酸メチル(50 g、228 mmol)及びトリイソプロピルクロロシラン(53 mL、250 mmol)溶液に、イミダゾール(34.2 g、502 mmol)を0℃で少しずつ添加した。得られた混合物を室温まで温め、18時間攪拌した。メタノール(20 mL)を添加することにより、反応をクエンチした。得られた混合物を5分間攪拌した後、1:1水:ブライン(500 mL)及び酢酸エチル(300 mL)で順次希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチル(2×300 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(200 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をプラグクロマトグラフィー(SiO₂、500 g、イソヘキサン中10%酢酸エチル)に供して、表題化合物(81.3 g、195 mmol、85%収率、90%純度)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.18 (dt, $J = 8.2, 5.6$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.16 – 0.93 (m, 21H).

20

【0149】

実施例II-2B: [(2R)-1-ヒドロキシ-3-{[トリ(プロパン-2-イル)シリル]オキシ}プロパン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル

30

テトラヒドロフラン(500 mL)中の実施例II-2Aの生成物(81.3 g、195 mmol)溶液に、水素化ホウ素リチウム(テトラヒドロフラン中2M、136 mL、273 mmol)を0℃で1時間20分かけて滴加した。得られた溶液を室温までゆっくりと温め、80時間攪拌した。混合物を、塩化アンモニウム飽和水溶液(50 mL)、水(100 mL)及び酢酸エチル(200 mL)で注意深く希釈した。得られた二相の混合物を20分間勢いよく攪拌した。層を分離した。水層を酢酸エチル(2×200 mL)で抽出した。1M塩酸水溶液(100 mL)を、急速に攪拌して合わせた有機層に0℃でゆっくりと添加した。添加し終えた後すぐに、混合物をさらに10分間攪拌した。有機層を分離し、ブライン(100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(75.8 g、195 mmol、100%収率、90%純度)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.53 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.72 – 3.53 (m, 2H), 3.53 – 3.43 (m, 1H), 3.43 – 3.34 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.14 – 0.94 (m, 21H).

40

【0150】

実施例II-2C: (4S)-2-オキソ-4-({[トリ(プロパン-2-イル)シリル]オキシ}メチル)-1,2λ⁴,3-オキサチアジアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル

ジクロロメタン(300 mL)中のイミダゾール(21.5 g、316 mmol)及びトリエチルアミン(87 mL、622 mmol)溶液に、-60℃で、塩化チオニル(1

50

8.4 mL、252 mmol) を15分かけて滴加した。30分後、ジクロロメタン (100 mL) 中の実施例 II-2B の生成物 (75.8 g、196 mmol) 溶液を、45分かけて滴加した。混合物を室温までゆっくりと温め、18時間攪拌した。反応を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (400 mL) でクエンチし、層を分離した。水層をジクロロメタン (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (125 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をプラグクロマトグラフィー (SiO₂、イソヘキサン中10%酢酸エチル) に供して、表題化合物 (76.8 g、176 mmol、89%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.13 – 4.92 (m, 1H), 4.88 – 4.71 (m, 1H), 4.27 – 4.13 (m, 1H), 4.13 – 4.04 (m, 1H), 3.89 – 3.76 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.18 – 0.93 (m, 21H).

10

【0151】

実施例 II-2D: (4S)-2,2-ジオキソ-4-({[トリ(プロパン-2-イル)シリル]オキシ}メチル)-1,2λ⁶,3-オキサチアゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル

アセトニトリル (100 mL) 及び水 (24 mL) 中の実施例 II-2C の生成物 (10 g、24.14 mmol) 溶液に、0℃で、塩化ルテニウム (III)、H₂O (0.027 g、0.121 mmol) を添加し、続いて過ヨウ素酸ナトリウム (7.74 g、36.2 mmol) を添加した。45分後、混合物を珪藻土プラグに通して濾過し、固体を酢酸エチル (5×50 mL) で洗浄した。濾液を、チオ硫酸ナトリウム飽和水溶液 (150 mL) で10分間攪拌した。次いで、層を分離し、水層を酢酸エチル (2×200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、120 g、イソヘキサン中0-100%ジクロロメタン) に供して、表題化合物 (9.518 g、22.77 mmol、94%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.69 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 4.61 (ddd, J = 9.2, 5.9, 0.9 Hz, 1H), 4.29 (ddd, J = 8.3, 6.1, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 3.97 (ddd, J = 9.9, 4.1, 0.9 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 9.9, 8.7 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.16 – 1.01 (m, 21H).

20

30

【0152】

実施例 II-2E: [(2R)-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]-3-{[トリ(プロパン-2-イル)シリル]オキシ}プロパン-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル

テトラヒドロフラン (80 mL) 中のジイソプロピルアミン (7.5 mL、53.1 mmol) 溶液に、ブチルリチウム (ヘキサン中1.73 M) (30 mL、51.9 mmol) を、-78℃で15分かけて、-63℃を下回る温度に保ちながら滴加した。溶液を-78℃で30分間攪拌した後、テトラヒドロフラン (40 mL) 中の実施例 I-3C の生成物 (10 g、24.23 mmol) 溶液を、シリンジポンプを用いて、-67℃を下回る温度に保ちながら45分かけて滴加した。得られた溶液を-78℃で2時間攪拌した後、テトラヒドロフラン (40 mL) 中の実施例 II-2D の生成物 (10.6 g、25.5 mmol) 溶液を、シリンジポンプを用いて、-67℃を下回る温度に保ちながら30分かけて滴加した。得られた溶液を-78℃で1時間攪拌させておき、次いで、1M塩酸水溶液 (120 mL、120 mmol) でゆっくりとクエンチし、室温で5分間勢いよく攪拌した。二相の混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、5分間攪拌した。層を分離し、水層を酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleeris (登録商標) 330 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、珪藻土

40

50

でのドライロード、0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中50-100%アセトニトリル)に供して、表題化合物(9.75g、13.51mmol、53%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.03 (s, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 6H), 6.55 - 6.45 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.97 - 3.81 (m, 1H), 3.62 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.99 - 2.82 (m, 1H), 2.79 - 2.63 (m, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.10 - 0.95 (m, 21H); MS (ESI⁺) m/z 621/623 [M-C(O)OC(CH₃)₃+H]⁺.

【0153】

実施例II-2F: [{6-(ベンジルオキシ)-4-ブromo-3-[(2R)-2-tert-ブトキシカルボニル]アミノ}-3-{[トリ(プロパン-2-イル)シリル]オキシ}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]酢酸tert-ブチル

アセトン(150mL)中の実施例II-2Eの生成物(15.14g、19.30mmol)溶液に、2-ブromo酢酸tert-ブチル(3.4mL、23.02mmol)、炭酸カリウム(6.0g、43.46mmol)及びヨウ化カリウム(3.86g、23.26mmol)を添加した。得られた懸濁液を55℃で2時間攪拌し、次いで、室温まで冷却した。溶媒を除去し、残渣を塩化アンモニウム飽和水溶液(100mL)と酢酸エチル(100mL)との間で分画した。層を分離し、水層を酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、220g、イソヘキサン中0-30%酢酸エチル)に供して、表題化合物(12.82g、15.30mmol、77%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.47 - 7.29 (m, 6H), 6.52 (d, J = 9.2 Hz, 0.4H), 6.37 (d, J = 9.5 Hz, 0.6H), 5.29 - 5.14 (m, 2H), 4.42 - 4.28 (m, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.91 - 3.77 (m, 1H), 3.68 - 3.51 (m, 2H), 2.98 - 2.84 (m, 1H), 2.81 - 2.64 (m, 1H), 1.39 (s, 4H), 1.38 (s, 5H), 1.30 (s, 4H), 1.26 (s, 5H), 1.05 - 0.96 (m, 21H); MS (ESI⁺) m/z 858 [M+Na]⁺.

【0154】

実施例II-2G: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-4-フルオロ-2-([トリ(プロパン-2-イル)シリル]オキシ)メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

ジオキサン(40mL)中の実施例II-2Fの生成物(13.9g、15.30mmol)溶液に、水(4mL)中の炭酸セシウム(9.97g、30.6mmol)溶液及びBrettPhos(1.232g、2.295mmol)を添加した。得られた混合物を真空下で脱気し、窒素で3回充填し直した。BrettPhos Pd G3(1.387g、1.530mmol)を、混合物に添加し、反応混合物を真空下で脱気し、窒素で3回充填し直した。次いで、反応混合物を70℃で16時間攪拌した。次いで、反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチル(3×30mL)でリンスした短い珪藻土パッドに通して濾過した。濾液を水(30mL)で洗浄し、次いで、ブライン(30mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、220gカートリッジ、イソヘキサン中0-50%(5% tert-ブチルメチルエーテルを含むトルエン))に供した。得られた粗残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、220gカートリッジ、イソヘキサン中0-10%テトラヒドロフラン)に再度供して、表題化合物(10.10g、13.38mmol、79%収率)を得た。

【0155】

実施例II-2H：(2R)-6-(ベンジルオキシ)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

テトラヒドロフラン(30mL)中の実施例II-2Gの生成物(4.6g、5.61mmol)溶液に、室温で、テトラヒドロフラン中の1Mフッ化テトラ-N-ブチルアンモニウム(6.2mL、6.17mmol)を添加した。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、80g、シリカでのドライロード、イソヘキサン中0-60%酢酸エチル)に供して、表題化合物(3.42g、5.09mmol、91%収率、89%純度)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.52-7.28(m, 6H), 5.21-5.04(m, 2H), 4.98(dt, J=11.3, 5.9 Hz, 1H), 4.51-4.35(m, 2H), 4.09-3.91(m, 1H), 3.60-3.42(m, 2H), 3.24-3.11(m, 2H), 1.50(s, 9H), 1.38(s, 9H); MS(ESI⁺) m/z 622 [M+Na]⁺.

10

【0156】

実施例II-2I：(2R)-6-(ベンジルオキシ)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-4-フルオロ-2-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

20

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)(2.379g、5.61mmol)を、ジクロロメタン(25mL)中の実施例II-2Hの生成物(3.43g、5.10mmol)溶液に0℃で添加した。次いで、反応混合物を室温までゆっくりと温め、3時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム飽和水溶液(15mL)及び炭酸水素ナトリウム(15mL)を添加し、二相の混合物を15分間攪拌した。次いで、それをジクロロメタン(30mL)で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層をチオ硫酸ナトリウム飽和水溶液(3×15mL)、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(3×15mL)、及びブライン(15mL)で洗浄した。有機画分を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(3.44g、4.61mmol、90%収率、80%純度)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆ 90℃) δ ppm 9.63(dd, J=7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.54-7.26(m, 6H), 5.30-5.01(m, 3H), 4.42(dd, J=16.5, 3.3 Hz, 1H), 3.90(dd, J=16.5, 3.9 Hz, 1H), 3.46-3.31(m, 1H), 3.16(ddd, J=15.9, 10.4, 4.9 Hz, 1H), 1.50(s, 9H), 1.39(d, J=4.4 Hz, 9H).

30

【0157】

実施例II-2J：(2R)-6-(ベンジルオキシ)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-4-フルオロ-2-{[(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

40

1,2-ジクロロエタン(24mL)中の実施例II-2Iの生成物(3.92g、5.26mmol)溶液に、2-メチルプロパン-1-アミン(1.567mL、15.77mmol)を添加し、続いて酢酸(903μL、15.77mmol)を添加した。得られた溶液を室温で40分間攪拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.671g、7.89mmol)を添加し、混合物を1時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(10mL)でクエンチし、10分間攪拌した。次いで、混合物を水(100mL)で希釈し、酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。合わせ

50

た有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (4.01 g、5.28 mmol、100% 収率、86% 純度) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.50 – 7.24 (m, 6H), 5.23 – 5.03 (m, 2H), 4.54 – 4.35 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.23 – 3.08 (m, 1H), 3.07 – 2.95 (m, 1H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 2.41 – 2.23 (m, 2H), 1.66 – 1.55 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 0.96 – 0.74 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 654 [M+H]⁺.

10

【0158】

実施例 II-2K: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

アセトニトリル (30 mL) 中の実施例 II-2J の生成物 (4.01 g、5.28 mmol) 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.76 mL、15.83 mmol) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (2.303 mg、10.55 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で30分間攪拌した。反応を水 (30 mL) でクエンチした。水層を酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、80 g カートリッジ、イソヘキサン中0-20% 酢酸エチル) に供して、表題化合物 (3.59 g、4.52 mmol、86% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 90 °C) δ ppm 7.54 – 7.24 (m, 6H), 5.24 – 5.06 (m, 2H), 4.78 – 4.63 (m, 1H), 4.44 (dd, J = 16.5, 9.6 Hz, 1H), 3.98 – 3.80 (m, 1H), 3.52 – 3.28 (m, 2H), 3.24 – 3.10 (m, 1H), 3.06 – 2.84 (m, 3H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.54 (d, J = 2.3 Hz, 9H), 1.46 – 1.29 (m, 18H), 0.94 – 0.78 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 777 [M+Na]⁺.

20

30

【0159】

実施例 II-2L: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

水酸化リチウム (2M 水性) (5.71 mL、11.41 mmol) を、メタノール (10 mL) 及びテトラヒドロフラン (10 mL) 中の実施例 II-2K の生成物 (3.019 g、3.80 mmol) 溶液に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃塩酸で pH 7 に中和した。反応物を酢酸エチル (50 mL) 及び水 (50 mL) で希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (2.77 g、3.71 mmol、97% 収率、88% 純度) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 90 °C) δ ppm 7.54 – 7.24 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.61 (dddd, J = 9.3, 7.5, 5.6, 2.1 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.45 – 3.21 (m, 2H), 3.08 – 3.01 (m, 1H), 3.00 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.84 (dd, J = 15.8, 2.1 Hz, 1H), 1.99 – 1.81 (m, 1H), 1.60 – 1.46 (m, 9H), 1.46 – 1.22 (m, 18H),

40

50

0.94 – 0.74 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 658 [M+H]⁺.
[0160]

実施例II-2M: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル){[(プロブ-2-エン-1-イル)オキシ]カルボニル}スルファモイル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

ジクロロメタン(18mL)中のクロロスルホニルイソシアネート(0.6mL、6.91mmol)溶液に、0℃でアリルアルコール(0.5mL、7.35mmol)を滴加した。得られた溶液を0℃で20分間攪拌した後、ジクロロメタン(18mL)中の実施例II-2Lの生成物(2.77g、3.71mmol)及びトリエチルアミン(1.3mL、9.33mmol)調製溶液を滴加した。得られた溶液を室温で30分間攪拌した。反応混合物を水(50mL)でクエンチし、ジクロロメタン(50mL)で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、80gカートリッジ、イソヘキサン中0-40% tert-ブチルメチルエーテル)に供して、表題化合物(2.7g、2.80mmol、66%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 90℃) δ ppm 7.58 – 7.13 (m, 6H), 6.45 (s, 1H), 6.02 – 5.83 (m, 1H), 5.31 – 4.96 (m, 4H), 4.69 (s, 1H), 4.30 – 4.19 (m, 1H), 3.96 (dt, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 13.9, 5.9 Hz, 1H), 3.20 – 2.96 (m, 3H), 2.86 (t, J = 16.7 Hz, 1H), 1.97 – 1.84 (m, 1H), 1.61 – 1.44 (m, 10H), 1.44 – 1.25 (m, 18H), 1.13 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 0.96 – 0.77 (m, 7H); MS (ESI⁺) m/z 844 [M+Na]⁺.

[0161]

実施例II-2N: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-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-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル-アンモニア

メタノール(15mL)中の実施例II-2Mの生成物(2.7g、2.8mmol)及び炭酸カリウム(1.545mg、11.18mmol)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(323mg、0.280mmol)を添加した。反応混合物を60℃で1時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、メタノール(10mL)で希釈した。珪藻土を添加し、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Reveleris(登録商標)80g逆相(C18)フラッシュカートリッジ、珪藻土でのドライロード、10mM重炭酸アンモニウム中5-70%メタノール)に供して、表題化合物をアンモニウム塩として得た(1.50g、1.765mmol、63%収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 90℃) δ ppm 7.72 – 7.14 (m, 6H), 5.16 – 5.02 (m, 2H), 4.74 – 4.62 (m, 1H), 3.95 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.47 – 3.25 (m, 2H), 3.18 – 2.93 (m, 6H), 2.91 – 2.79 (m, 1H), 1.94 (七重線, J = 6.9 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 0.84 (dd, J = 6.7, 1.6 Hz, 6H); MS (ESI⁺) m/z 685 [M+Na]⁺.

[0162]

実施例II-2O: (2R)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-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-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

リオキソー $1\lambda^6$, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル-アンモニア

脱気した水(0.1 mL)及びエタノール(4 mL)中の実施例II-2Nの生成物(500 mg、0.588 mmol)の懸濁液に、10% Pd/C(125 mg)を添加した。得られた懸濁液を、水素(5 バール)下で24時間攪拌させた。反応混合物をWhatmanガラス繊維濾紙に通して濾過し、エタノール(3×20 mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Reveleris(登録商標)40 g 逆相(C18)フラッシュカートリッジ、珪藻土でのドライロード、10 mM重炭酸アンモニウム中5-55%メタノール)に供して、表題化合物をアンモニウム塩として得た(188 mg、0.303 mmol、52%収率)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆ 90 °C) δ ppm 7.77-7.02 (br s, 4H) 7.00 (s, 1H), 4.64 (dddd, J = 9.2, 7.4, 5.6, 2.0 Hz, 1H), 3.99-3.82 (m, 2H), 3.35 (qd, J = 14.1, 6.4 Hz, 2H), 3.13-2.93 (m, 3H), 2.82 (dd, J = 15.7, 2.0 Hz, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.94 (七重線, J = 6.9 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 0.84 (dd, J = 6.7, 1.8 Hz, 6H); MS (ESI⁺) m/z 595 [M+Na]⁺.

10

[0163]

実施例II-2P: 5-[(2R)-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-インドール-5-イル]-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

20

ジクロロメタン(1 mL)中の実施例II-2Oの生成物(80 mg、0.129 mmol)溶液に、室温で、トリフルオロ酢酸(0.1 mL、1.298 mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。トリフルオロ酢酸の第2のアリコート(0.1 mL、1.298 mmol)を添加し、反応物をさらに2時間攪拌した。トリフルオロ酢酸の第3のアリコート(0.1 mL、1.298 mmol)を添加し、反応物をさらに30分間攪拌した。反応混合物を、メタノール:水(95:5)中0.7 M NH₃(7 mL)で中和し、減圧下で珪藻土(1 g)上に濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Reveleris(登録商標)24 g、逆相(C18)フラッシュカートリッジ、珪藻土でのドライロード、10 mM重炭酸アンモニウム中5-20%メタノール)に供して、表題化合物(34 mg、0.089 mmol、69%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.11 (br s, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.26-4.04 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.10 (dd, J = 15.5, 9.3 Hz, 1H), 3.06-2.93 (m, 2H), 2.83-2.76 (m, 2H), 2.73 (dd, J = 15.5, 6.8 Hz, 1H), 1.96 (七重線, J = 6.4 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 6H); MS (ESI⁺) m/z 373 [M+H]⁺.

30

[0164]

実施例II-3: 5-[(2R)-2-{[(2-エチルブチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-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134)

40

実施例II-3A: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2-{[(2-エチルブチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

酢酸(0.25 mL、4.37 mmol)を、1, 2-ジクロロエタン(6 mL)中の2-エチルブタン-1-アミン(0.59 mL、4.43 mmol)及び実施例II-2Iの生成物(1.06 g、1.475 mmol)溶液に添加した。反応混合物を室温で4

50

0 分間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.47 g、2.218 mmol) を添加し、反応混合物を 30 分間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (3 mL) でクエンチし、10 分間攪拌した。反応物を水 (20 mL) で希釈し、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 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (0.95 g、1.282 mmol、87% 収率、92% 純度) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.52 – 7.21 (m, 6H), 5.26 – 5.02 (m, 2H), 4.55 – 4.31 (m, 2H), 4.11 – 3.83 (m, 2H), 3.22 – 2.87 (m, 2H), 2.83 – 2.67 (m, 1H), 2.45 – 2.27 (m, 2H), 2.04 – 1.93 (m, 1H), 1.56 – 1.44 (m, 9H), 1.42 – 1.33 (m, 9H), 1.26 – 1.15 (m, 4H), 0.89 – 0.68 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 683 [M+H]⁺.

10

【0165】

実施例 II-3B: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(2-エチルブチル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

アセトニトリル (6 mL) 中の実施例 II-3A の生成物 (0.95 g、1.282 mmol) 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.672 mL、3.85 mmol) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (0.560 g、2.56 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応を半飽和ブライン (30 mL) でクエンチした。混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、層を分離した。水層を酢酸エチル (2 × 20 mL) でさらに抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、80 g カートリッジ、イソヘキサン中 0-40% 酢酸エチル、60 mL/分) に供して、表題化合物 (927 mg、1.126 mmol、88% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.46 – 7.27 (m, 6H), 5.23 – 5.02 (m, 2H), 4.77 – 4.60 (m, 1H), 4.44 – 4.37 (m, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 1H), 3.55 – 2.71 (m, 7H), 1.54 – 1.44 (m, 9H), 1.42 – 1.36 (m, 9H), 1.36 – 1.11 (m, 13H), 0.89 – 0.70 (m, 6H).

20

30

【0166】

実施例 II-3C: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(2-エチルブチル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

メタノール (2.8 mL) 及びテトラヒドロフラン (2.80 mL) 中の実施例 II-3B の生成物 (927 mg、1.126 mmol) 溶液に、室温で、2 M 水酸化リチウム水溶液 (1.689 mL、3.38 mmol) を添加した。次いで、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 1 M 塩酸水溶液で pH 7 に中和し、水 (10 mL) で希釈した。水層を酢酸エチル (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、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (747 mg、0.980 mmol、87% 収率、90% 純度) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 90 °C) δ ppm 7.55 – 7.27 (m, 5H), 7.16 (s, 1H), 5.24 – 5.03 (m, 2H), 4.80 – 4.59 (m, 1H), 4.55 – 4.37 (m, 1H), 3.95 – 3.78 (m, 2H), 3.44 – 3.24 (m, 2H), 3.21 – 3.03 (m, 3H), 2.91 – 2.75 (m, 1H), 1.70 – 1.46 (m, 9H)

40

50

), 1.46 – 1.32 (m, 18H), 1.32 – 1.13 (m, 5H), 0.84 (tt, J = 7.5, 1.9 Hz, 6H); MS (ESI+) m/z 587 [M+H–C(O)OC(CH₃)₃]⁺
【0167】

実施例II-3D: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(2-エチルブチル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル){[(プロブ-2-エン-1-イル)オキシ]カルボニル}スルファモイル]アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

ジクロロメタン(4.901mL)中のクロロスルホニルイソシアネート(0.16mL、1.843mmol)溶液に、0℃でアリルアルコール(0.13mL、1.912mmol)を滴加した。得られた溶液を0℃で20分間攪拌した後、ジクロロメタン(4.90mL)中の実施例II-3Cの生成物(747mg、0.980mmol)及びトリエチルアミン(0.34mL、2.439mmol)調製溶液を滴加した。得られた溶液を0℃で30分間攪拌した。反応混合物を水(50mL)でクエンチし、ジクロロメタン(50mL)で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、40gカートリッジ、イソヘキサン中0–40% tert-ブチルメチルエーテル、90mL/分)に供して、表題化合物(667mg、0.707mmol、72%収率、90%純度)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.67 – 11.44 (m, 1H), 7.67 – 7.00 (m, 6H), 5.80 – 5.61 (m, 1H), 5.27 – 4.99 (m, 4H), 4.77 – 4.56 (m, 3H), 4.32 – 4.07 (m, 3H), 3.27 – 2.87 (m, 4H), 2.87 – 2.64 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.44 – 1.05 (m, 23H), 0.89 – 0.73 (m, 6H); MS (ESI[–]) m/z 848 [M–H][–].
【0168】

実施例II-3E: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(2-エチルブチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-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-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル-アンモニア

メタノール(7mL)中の実施例II-3Dの生成物(0.667g、0.707mmol)及び炭酸カリウム(0.4g、2.89mmol)溶液を、真空下で脱気し、窒素で3回充填し直した。混合物に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.082g、0.071mmol)を添加し、反応混合物を真空下で脱気し、窒素で3回充填し直した。反応混合物を60℃で4時間攪拌した。混合物を室温まで冷却した。C18シリカゲル(3g)を添加し、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Reveleris(登録商標)40g逆相(C18)フラッシュカートリッジ、C18シリカゲルでのドライロード、0.1%水酸化アンモニウム中10–70%メタノール、40mL/分)に供して、表題化合物をアンモニウム塩として得た(444mg、0.572mmol、81%収率、89%純度)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.57 – 7.44 (m, 2H), 7.43 – 7.25 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 5.17 – 5.05 (m, 2H), 4.78 – 4.56 (m, 1H), 3.94 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.45 – 3.27 (m, 2H), 3.21 (s, 1H), 3.15 – 2.92 (m, 3H), 2.91 – 2.77 (m, 1H), 1.65 – 1.55 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 1.32 – 1.03 (m, 4H), 0.93 – 0.78 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 714 [M+Na]⁺.
【0169】

10

20

30

40

50

実施例 I I - 3 F : (2 R) - 2 - { [(t e r t - ブトキシカルボニル) (2 - エチルブチル) アミノ] メチル } - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 5 - (1 , 1 , 4 - トリオキソ - 1 λ ⁶ , 2 , 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル - アンモニア

脱酸素した水 (0 . 1 m L) 及びエタノール (4 m L) 中の実施例 I I - 3 E の生成物 (4 4 4 m g 、 0 . 5 5 8 m m o l) の懸濁液に、10 % P d / C (1 2 0 m g) を添加した。得られた懸濁液を、水素 (5 バール) 下で 1 8 時間攪拌させた。反応混合物を W h a t m a n ガラス繊維濾紙に通して濾過し、エタノール (3 $\times$ 2 0 m L) で洗浄した。濾液を、減圧下で C 1 8 シリカ (1 . 5 g) 上に濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (R e v e l e r i s (登録商標) 4 0 g 逆相 (C 1 8) フラッシュカートリッジ、C 1 8 シリカでのドライロード、10 m M 重炭酸アンモニウム中 5 - 5 5 % メタノール、4 5 m L / 分) に供して、表題化合物をアンモニウム塩として得た (2 7 0 m g 、 0 . 4 2 7 m m o l 、 7 6 % 収率) 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆ 9 0 $^{\circ}$ C) δ p p m 6 . 9 3 (s , 1 H) , 4 . 7 0 - 4 . 5 8 (m , 1 H) , 3 . 9 5 (d , J = 1 3 . 0 H z , 1 H) , 3 . 8 9 (d , J = 1 3 . 0 H z , 1 H) , 3 . 4 1 - 3 . 2 6 (m , 2 H) , 3 . 1 7 - 3 . 0 0 (m , 3 H) , 2 . 7 8 (d d , J = 1 5 . 6 , 2 . 0 H z , 1 H) , 1 . 6 0 (d t , J = 1 3 . 0 , 6 . 9 H z , 1 H) , 1 . 5 3 (s , 9 H) , 1 . 3 8 (s , 9 H) , 1 . 3 3 - 1 . 1 6 (m , 4 H) , 0 . 8 9 - 0 . 7 8 (m , 6 H) ; M S (E S I ⁺) m / z 6 2 4 [M + N a] ⁺ .

10

20

[0 1 7 0]

実施例 I I - 3 G : 5 - [(2 R) - 2 - { [(2 - エチルブチル) 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 - インドール - 5 - イル] - 1 λ ⁶ , 2 , 5 - チアジアゾリジン - 1 , 1 , 3 - トリオン

ジクロロメタン (1 m L) 中の実施例 I I - 3 F の生成物 (1 0 6 m g 、 0 . 1 6 3 m m o l) 溶液に、室温で、トリフルオロ酢酸 (0 . 1 8 8 m L 、 2 . 4 4 5 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。トリフルオロ酢酸の第 2 のアリコート (0 . 1 8 8 m L 、 2 . 4 4 5 m m o l) を添加し、反応混合物を室温でさらに 1 時間攪拌した。反応混合物を、メタノール : 水 (9 5 : 5) 中 0 . 7 M N H ₃ (7 m L) で中和し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (R e v e l e r i s (登録商標) 2 4 g 逆相 (C 1 8) フラッシュカートリッジ、C 1 8 シリカでのドライロード、0 . 1 % 水酸化アンモニウム中 5 - 2 0 % メタノール、3 5 m L / 分) に供して、表題化合物 (5 9 m g 、 0 . 1 4 7 m m o l 、 8 4 % 収率) を得た。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ p p m 8 . 6 3 (s , 1 H) , 8 . 0 1 (s , 1 H) , 5 . 9 9 (s , 1 H) , 5 . 9 0 (s , 1 H) , 4 . 0 8 (s , 1 H) , 3 . 8 3 (s , 2 H) , 3 . 0 6 (d d , J = 1 5 . 5 , 9 . 3 H z , 1 H) , 2 . 9 2 (s , 2 H) , 2 . 8 2 - 2 . 6 4 (m , 3 H) , 1 . 9 1 (s , 1 H) , 1 . 5 3 (s , 1 H) , 1 . 4 5 - 1 . 2 1 (m , 4 H) , 0 . 8 5 (t , J = 7 . 4 H z , 6 H) ; M S (E S I ⁺) m / z 4 0 1 [M + H] ⁺ .

30

[0 1 7 1]

40

実施例 I I - 4 : 5 - { (2 R) - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - [(プロピル アミノ) メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 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 1 3 5)

実施例 I I - 4 A : (2 R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 5 - [(2 - t e r t - ブトキシ - 2 - オキソエチル) (トリフルオロアセチル) アミノ] - 4 - フルオロ - 2 - [(プロピル アミノ) メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル

酢酸 (0 . 2 5 2 m L 、 4 . 4 0 m m o l) を、1 , 2 - ジクロロエタン (6 m L) 中の実施例 I I - 2 I の生成物 (0 . 9 2 g 、 1 . 4 6 5 m m o l) 及びプロパン - 1 - アミン (0 . 3 6 m L 、 4 . 4 m m o l) 溶液に添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌

50

した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.466 g、2.198 mmol) を添加し、反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (20 mL) でクエンチし、得られた混合物を10分間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (983 mg、1.46 mmol、99% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.48 – 7.28 (m, 6H), 5.22 – 5.04 (m, 2H), 4.52 – 4.44 (m, 1H), 4.40 (dd, J = 16.7, 4.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 16.5, 3.0 Hz, 1H), 3.22 – 3.08 (m, 1H), 3.06 – 2.94 (m, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 1H), 2.60 – 2.38 (m, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.38 (s, 11H), 0.87 – 0.77 (m, 3H); MS (ESI⁺) m/z 640 [M+H]⁺.

【0172】

実施例 II-4B: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(プロピル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

アセトニトリル (6 mL) 中の実施例 II-4A の生成物 (983 mg、1.460 mmol) 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.765 mL、4.38 mmol) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (637 mg、2.92 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。反応を半飽和ブライン (30 mL) でクエンチした。混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、層を分離した。水層を酢酸エチル (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、80 g カートリッジ、イソヘキサン中0-40% 酢酸エチル、60 mL/分) に供して、表題化合物 (831 mg、1.090 mmol、75% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.46 – 7.29 (m, 6H), 5.21 – 5.04 (m, 2H), 4.74 – 4.59 (m, 1H), 4.40 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.29 – 3.01 (m, 4H), 3.01 – 2.77 (m, 2H), 1.56 – 1.43 (m, 11H), 1.38 (s, 9H), 1.36 – 1.24 (m, 9H), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

【0173】

実施例 II-4C: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(プロピル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

メタノール (4 mL) 及びテトラヒドロフラン (4 mL) 中の実施例 II-4B の生成物 (894 mg、1.172 mmol) 溶液に、室温で、水 (4 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (246 mg、5.86 mmol) 溶液を添加した。次いで、反応混合物を室温で40分間攪拌した。反応混合物を1M塩化水素 (5.86 mL、5.86 mmol) でpH 7に中和し、水 (10 mL) で希釈した。水性混合物を酢酸エチル (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、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (778 mg、1.088 mmol、93% 収率、90% 純度) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.56 – 7.18 (m, 6H), 5.22 – 4.95 (m, 2H), 4.63 – 4.51 (m, 1H), 3.50 – 3.16 (m, 2H), 3.16 – 2.67 (m, 4H), 1.56 – 1.42 (m, 14H), 1.42 – 1.20 (m, 17H), 0.86 – 0.75 (m, 3H).

【0174】

実施例ⅠⅠ-4D：(2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(プロピル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル){[(プロプ-2-エン-1-イル)オキシ]カルボニル}スルファモイル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

ジクロロメタン(3mL)中のクロロスルホニルイソシアネート(0.189mL、2.175mmol)溶液に、0℃でアリルアルコール(0.148mL、2.175mmol)を滴加した。得られた溶液を0℃で20分間攪拌した後、ジクロロメタン(5mL)中の実施例ⅠⅠ-4Cの生成物(778mg、1.088mmol)及びトリエチルアミン(0.379mL、2.72mmol)調製溶液を滴加した。得られた溶液を0℃で30分間攪拌した。反応混合物を水(10mL)でクエンチし、ジクロロメタン(10mL)で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40gカートリッジ、イソヘキサン中0-100%酢酸エチル、60mL/分)に供して、表題化合物(394mg、0.391mmol、36%収率、80%純度)を得た。MS (ESI⁻) m/z 805 [M-H]⁻。

【0175】

実施例ⅠⅠ-4E：(2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(プロピル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-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-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル-アンモニア

メタノール(5mL)中の実施例ⅠⅠ-4Dの生成物(394mg、0.391mmol)及び炭酸カリウム(220mg、1.592mmol)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(45mg、0.039mmol)を添加した。反応混合物を60℃で1時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、メタノール(10mL)で希釈した。C18シリカゲル(3g)を添加し、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Reveleris(登録商標)40g逆相(C18)フラッシュカートリッジ、C18シリカゲルでのドライロード、10mM重炭酸アンモニウム中10-70%メタノール、60mL/分)に供して、表題化合物をアンモニウム塩として得た(125mg、0.169mmol、43%収率、90%純度)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.75 - 7.00 (m, 10H), 5.09 (s, 2H), 4.70 - 4.56 (m, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 3.99 - 3.82 (m, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 2H), 3.26 - 3.20 (m, 1H), 3.16 - 2.99 (m, 3H), 2.91 - 2.71 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.38 (s, 4H), 1.30 (s, 5H), 0.80 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 671 [M+Na]⁺。

【0176】

実施例ⅠⅠ-4F：(2R)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(プロピル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-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-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル-アンモニア(部分)

脱気した水(0.5mL)及びエタノール(4mL)中の実施例ⅠⅠ-4Eの生成物(125mg、0.173mmol)溶液に、10% Pd/C(25mg)を添加した。得られた懸濁液を、水素(5バル)下で18時間攪拌させた。懸濁液を、減圧下でC18シリカゲル(2g)上に濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Reveleris(登録商標)24g逆相(C18)フラッシュカートリッジ、C18シリカでのドライロード、10mM重炭酸アンモニウム中10-60%メタノール、40mL/分)に供して、表題生成物を部分的なアンモニウム塩として得た(44mg、0.062mmol)

l、36%収率、80%純度)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.36 (s, 1H), 7.27 – 6.59 (m, 3H), 4.65 – 4.51 (m, 1H), 3.95 – 3.80 (m, 2H), 3.48 – 3.39 (m, 2H), 3.24 – 3.15 (m, 2H), 3.15 – 2.98 (m, 3H), 2.84 – 2.69 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.37 (s, 4H), 1.32 (s, 5H), 0.81 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 581 [M+Na]⁺.

【0177】

実施例II-4G: 5-[(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[(プロピルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

10

ジクロロメタン(3mL)中の実施例II-4Fの生成物(44mg、0.079mmol)溶液に、室温で、トリフルオロ酢酸(0.073mL、0.945mmol)を添加した。反応混合物を25℃で4時間攪拌した。混合物を、メタノール:水(95:5)中0.7Mアンモニア(4mL)で中和し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Reveleris(登録商標)12g逆相(C18)フラッシュカートリッジ、C18シリカゲル上ドライロード、10mM重炭酸アンモニウム中10-50%メタノール、30mL/分)に供して、表題化合物(11mg、0.031mmol、39%収率、90%純度)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.69 (s, 1H), 7.12 (br s, 6H), 6.04 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.18 – 4.04 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.19 – 2.95 (m, 3H), 2.90 (dd, J = 9.4, 6.4 Hz, 2H), 2.73 (dd, J = 15.6, 7.0 Hz, 1H), 1.70 – 1.54 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 359 [M+H]⁺.

20

【0178】

実施例II-5: 5-[(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{[(2-メトキシエチル)アミノ]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン(化合物136)

30

実施例II-5A: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-4-フルオロ-2-{[(2-メトキシエチル)アミノ]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

40

酢酸(0.252mL、4.40mmol)を、1,2-ジクロロエタン(6mL)中の実施例II-2Iの生成物(0.92g、1.465mmol)及び2-メトキシエタンアミン(0.38mL、4.4mmol)溶液に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.466g、2.198mmol)を添加し、反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(20mL)でクエンチし、10分間攪拌した。混合物を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物(992mg、1.437mmol、98%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.46 – 7.29 (m, 6H), 5.21 – 5.03 (m, 2H), 4.53 – 4.44 (m, 1H), 4.40 (dd, J = 16.7, 2.0 Hz, 1H), 3.99 – 3.89 (m, 1H), 3.42 – 3.25 (m, 2H), 3.22 (2s, J = 4.7 Hz, 3H), 3.19 – 3.10 (m, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 1H), 2.77 (dd, J = 11.9, 3.8 Hz, 1H), 2.73 – 2.53 (m, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.38 (s, 9H); MS (ESI⁺) m/z 656 [M+H]⁺.

50

【0179】

実施例ⅠⅠ-5B：(2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(2-メトキシエチル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキシエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

アセトニトリル(6mL)中の実施例ⅠⅠ-5Aの生成物(992mg、1.437mmol)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.753mL、4.31mmol)及び二炭酸ジ-tert-ブチル(627mg、2.87mmol)を室温で添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。反応を半飽和ブライン(30mL)でクエンチした。次いで、混合物を酢酸エチル(20mL)で希釈し、層を分離した。水層を酢酸エチル(2×20mL)でさらに抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、80gカートリッジ、イソヘキサン中0-40%酢酸エチル、60mL/分)に供して、表題化合物(894mg、1.136mmol、79%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.44 - 7.29 (m, 6H), 5.24 - 5.04 (m, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.40 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 3.45 - 3.20 (m, 9H), 3.19 - 3.07 (m, 1H), 2.96 - 2.74 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.37 - 1.23 (m, 9H); MS (ESI⁺) m/z 778 [M+Na]⁺.

10

20

【0180】

実施例ⅠⅠ-5C：(2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(2-メトキシエチル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキシエチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

メタノール(4mL)及びテトラヒドロフラン(4mL)中の実施例ⅠⅠ-5Bの生成物(831mg、1.056mmol)溶液に、室温で、水(4.00mL)中の水酸化リチウム-水和物(221mg、5.28mmol)溶液を添加した。次いで、反応混合物を室温で40分間攪拌した。反応混合物を1M塩化水素(5.28mL、5.28mmol)でpH7に中和し、水(10mL)で希釈した。水性混合物を酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(811mg、1.045mmol、99%収率、85%純度)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.58 - 7.15 (m, 6H), 5.13 - 5.03 (m, 2H), 4.74 - 4.50 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.51 - 3.35 (m, 3H), 3.35 - 3.13 (m, 6H), 3.12 - 3.00 (m, 1H), 2.86 - 2.64 (m, 1H), 1.57 - 1.43 (m, 9H), 1.43 - 1.20 (m, 18H).

30

【0181】

実施例ⅠⅠ-5D：(2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(2-メトキシエチル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキシエチル){[(プロプ-2-エン-1-イル)オキシ]カルボニル}スルファモイル]アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

ジクロロメタン(3mL)中のクロロスルホニルイソシアネート(0.181mL、2.090mmol)溶液に、0℃でアリルアルコール(0.142mL、2.090mmol)を滴加した。得られた溶液を0℃で20分間攪拌した後、ジクロロメタン(3.00mL)中の実施例ⅠⅠ-5Cの生成物(811mg、1.045mmol)及びトリエチルアミン(0.364mL、2.61mmol)調製溶液を滴加した。得られた溶液を0℃で30分間攪拌した。反応混合物を水(10mL)でクエンチし、ジクロロメタン(

40

50

10 mL) で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g カートリッジ、イソヘキサン中 0–100% 酢酸エチル、60 mL/分) に供して、表題化合物 (618 mg、0.676 mmol、65% 収率、90% 純度) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.64 – 11.48 (m, 1H), 7.53 – 7.17 (m, 6H), 5.78 – 5.63 (m, 1H), 5.30 – 5.01 (m, 4H), 4.72 – 4.59 (m, 2H), 4.32 – 4.08 (m, 3H), 3.47 – 3.37 (m, 2H), 3.36 – 3.19 (m, 7H), 3.15 – 3.02 (m, 1H), 2.87 – 2.70 (m, 1H), 1.56 – 1.43 (m, 9H), 1.43 – 1.21 (m, 18H); MS (ESI[−]) m/z 821 [M−H][−].

10

【0182】

実施例 II-5E: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(2-メトキシエチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-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-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル-アンモニア

メタノール (15 mL) 中の実施例 II-5D の生成物 (600 mg、0.656 mmol) 及び炭酸カリウム (363 mg、2.62 mmol) 溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (76 mg、0.066 mmol) を添加した。反応混合物を 60 °C で 1 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、メタノール (10 mL) で希釈した。C18 シリカゲル (3 g) を添加し、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleris (登録商標) 40 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、C18 シリカゲルでのドライロード、10 mM 重炭酸アンモニウム中 10–70% メタノール、60 mL/分) に供して、表題化合物をアンモニウム塩として得た (214 mg、0.232 mmol、35% 収率、74% 純度)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.67 – 7.46 (m, 3H), 7.38 – 7.26 (m, 3H), 7.06 (s, 3H), 5.17 – 5.04 (m, 2H), 4.72 – 4.59 (m, 1H), 4.34 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.98 – 3.82 (m, 2H), 3.50 – 3.36 (m, 5H), 3.24 (s, 3H), 3.15 – 3.02 (m, 1H), 2.94 – 2.68 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.38 (s, 4H), 1.30 (s, 5H); MS (ESI⁺) m/z 687 [M+Na]⁺.

20

30

【0183】

実施例 II-5F: (2R)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(2-メトキシエチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-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-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル-アンモニア

脱気した水 (0.5 mL) 及びエタノール (4 mL) 中の実施例 II-5E の生成物 (214 mg、0.238 mmol) 溶液に、10% Pd/C (25 mg) を添加した。得られた懸濁液を、水素 (5 バール) 下で 18 時間攪拌させた。懸濁液を、減圧下で C18 シリカゲル (3 g) 上に濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleris (登録商標) 24 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、C18 シリカでのドライロード、10 mM 重炭酸アンモニウム中 10–60% メタノール、40 mL/分) に供して、表題生成物をアンモニウム塩として得た (100 mg、0.152 mmol、64% 収率、90% 純度)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.26 (s, 1H), 7.27 – 6.76 (m, 4H), 4.67 – 4.54 (m, 1H), 3.95 – 3.80 (m, 2H), 3.49 – 3.37 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.30 – 3.25 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.11 – 2.95 (m, 1H), 2.82 – 2.63 (m

40

50

, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.38 (s, 4H), 1.32 (s, 5H); MS (ESI⁺) m/z 597 [M+Na]⁺.

【0184】

実施例II-5G: 5-[(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{ [(2-メトキシエチル) アミノ] メチル} -2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

ジクロロメタン (4 mL) 中の実施例II-5Fの生成物 (100 mg、0.152 mmol) 溶液に、室温で、トリフルオロ酢酸 (0.181 mL、2.349 mmol) を添加した。反応混合物を25℃で20時間攪拌した。反応混合物を、メタノール:水 (95:5) 中0.7 M NH₃ (6 mL) で中和し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleris (登録商標) 12 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、C18シリカ上ドライロード、10 mM 重炭酸アンモニウム中10-50% メタノール、30 mL/分) に供して、表題化合物 (29 mg、0.077 mmol、51% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.48 (br s, 1.5H), 6.01 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.18 - 4.06 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.59 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.16 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.13 - 2.98 (m, 3H), 2.72 (dd, J = 15.6, 6.7 Hz, 1H); MS (ESI⁺) m/z 375 [M+H]⁺.

10

20

【0185】

実施例II-6: 5-[(2R)-2-{ [(シクロブチルメチル) アミノ] メチル} -4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物137)

実施例II-6A: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル) (トリフルオロアセチル) アミノ] -2-{ [(シクロブチルメチル) アミノ] メチル} -4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

酢酸 (0.25 mL、4.37 mmol) を、1,2-ジクロロエタン (6 mL) 中のシクロブチルメタンアミン、塩酸 (0.54 g、4.44 mmol) 及び実施例II-2Iの生成物 (1.06 g、1.475 mmol) 溶液に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。トリエチルアミン (0.6 mL、4.30 mmol) を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (470 mg、2.218 mmol) を添加し、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (3 mL) でクエンチし、10分間攪拌した。反応物を水 (20 mL) で希釈し、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 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (0.89 g、1.341 mmol、91% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.49 - 7.25 (m, 6H), 5.23 - 5.02 (m, 2H), 4.52 - 4.31 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 16.6, 2.0 Hz, 1H), 3.21 - 3.06 (m, 1H), 2.99 (ddd, J = 16.0, 7.3, 2.6 Hz, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 2.42 - 2.23 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.87 - 1.68 (m, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.38 (s, 9H); MS (ESI⁺) m/z 667 [M+H]⁺.

30

40

【0186】

実施例II-6B: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{ [(tert-ブトキシカルボニル) (シクロブチルメチル) アミノ] メチル} -5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル) (トリフルオロアセチル) アミノ] -4-フルオロ-2,3-

50

ジヒドロ-1H-インドール-1カルボン酸 *tert*-ブチル

アセトニトリル (6 mL) 中の実施例 II-6A の生成物 (1.05 g、1.341 mmol) 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.702 mL、4.02 mmol) 及び二炭酸ジ-*tert*-ブチル (0.585 g、2.68 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。反応を半飽和ブライン (30 mL) でクエンチした。混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、層を分離した。水層を酢酸エチル (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、80 g カートリッジ、イソヘキサン中 0-40% 酢酸エチル、60 mL/分) に供して、表題化合物 (957 mg、1.187 mmol、89% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.49 – 7.26 (m, 6H), 5.25 – 5.05 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.40 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.54 – 2.73 (m, 7H), 1.98 – 1.87 (m, 2H), 1.87 – 1.73 (m, 2H), 1.73 – 1.59 (m, 2H), 1.54 – 1.46 (m, 9H), 1.41 – 1.37 (m, 9H), 1.37 – 1.22 (m, 9H).

10

【0187】

実施例 II-6C: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(*tert*-ブトキシカルボニル)(シクロブチルメチル)アミノ]メチル}-5-[(2-*tert*-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

20

メタノール (2.8 mL) 及びテトラヒドロフラン (2.8 mL) 中の実施例 II-6B の生成物 (957 mg、1.187 mmol) 溶液に、室温で、2 M 水酸化リチウム水溶液 (1.781 mL、3.56 mmol) を添加した。次いで、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を1 M 塩酸水溶液で pH 7 に中和し、水 (10 mL) で希釈した。水性混合物を酢酸エチル (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、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (735 mg、0.988 mmol、83% 収率、90% 純度) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 90 °C) δ ppm 7.53 – 7.44 (m, 2H), 7.44 – 7.28 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.65 – 4.55 (m, 1H), 4.54 – 4.46 (m, 1H), 3.84 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 3.42 – 3.14 (m, 4H), 3.06 (dd, J = 15.9, 9.2 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 15.9, 2.1 Hz, 1H), 2.62 – 2.52 (m, 1H), 2.07 – 1.91 (m, 2H), 1.91 – 1.74 (m, 2H), 1.74 – 1.60 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.46 – 1.25 (m, 18H); MS (ESI+) m/z 570 [M+H-C(O)OC(CH₃)₃]⁺.

30

【0188】

実施例 II-6D: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(*tert*-ブトキシカルボニル)(シクロブチルメチル)アミノ]メチル}-5-[(2-*tert*-ブトキシ-2-オキソエチル){[(プロプ-2-エン-1-イル)オキシ]カルボニル}スルファモイル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

40

ジクロロメタン (4.94 mL) 中のクロロスルホニルイソシアネート (0.16 mL、1.843 mmol) 溶液に、0 °C でアリルアルコール (0.13 mL、1.912 mmol) を滴加した。得られた溶液を0 °C で20分間攪拌した後、ジクロロメタン (5 mL) 中の実施例 II-6C の生成物 (0.735 g、0.988 mmol) 及びトリエチルアミン (0.35 mL、2.51 mmol) 調製溶液を滴加した。得られた溶液を0 °C で30分間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (50

50

mL)で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、40 gカートリッジ、イソヘキサン中0-40% tert-ブチルメチルエーテル、90 mL/分)に供して、表題化合物(665 mg、0.798 mmol、81%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.69 - 11.44 (m, 1H), 7.56 - 7.06 (m, 6H), 5.75 - 5.63 (m, 1H), 5.27 - 4.95 (m, 4H), 4.73 - 4.56 (m, 2H), 4.33 - 4.19 (m, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 2H), 3.44 - 3.02 (m, 5H), 2.83 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.73 - 1.60 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.42 - 1.21 (m, 19H); MS (ESI⁻) m/z 831 [M-H]⁻.

10

【0189】

実施例II-6E: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(シクロブチルメチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-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-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル-アンモニア

メタノール(8 mL)中の実施例II-6Dの生成物(0.782 g、0.798 mmol)及び炭酸カリウム(0.44 g、3.18 mmol)溶液を、真空下で脱気し、窒素で3回充填し直した。混合物に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.092 g、0.080 mmol)を添加し、反応混合物を真空下で脱気し、窒素で3回充填し直した。反応混合物を60℃で4時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、一晚放置した。反応混合物をメタノール(10 mL)で希釈した。珪藻土(3 g)を添加し、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Reveleris(登録商標)40 g逆相(C18)フラッシュカートリッジ、珪藻土でのドライロード、10 mM重炭酸アンモニウム中5-70%メタノール、15 mL/分)に供して、表題化合物をアンモニウム塩として得た(608 mg、0.677 mmol、85%収率、80%純度)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 90℃) δ ppm 7.69 - 7.58 (m, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 3H), 7.41 - 7.26 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.65 (dddd, J = 9.4, 7.5, 5.7, 2.1 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.39 - 3.25 (m, 2H), 3.07 (ddd, J = 24.4, 12.3, 8.0 Hz, 5H), 2.84 (dt, J = 15.5, 4.0 Hz, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.76 (m, 2H), 1.76 - 1.61 (m, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 9H), 1.37 (s, 9H); MS (ESI⁺) m/z 697 [M+Na]⁺.

20

30

【0190】

実施例II-6F: (2R)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(シクロブチルメチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-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-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

脱気した水(0.1 mL)及びエタノール(4 mL)中の実施例II-6Eの生成物(100 mg、0.111 mmol)の懸濁液に、10% Pd/C(25 mg)を添加した。得られた懸濁液を、水素(5 バール)下で18時間撹拌させた。反応混合物をWhatmanガラス繊維濾紙に通して濾過し、エタノール(3×10 mL)で洗浄した。濾液を、減圧下でC18シリカ(1 g)上に濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Reveleris(登録商標)24 g逆相(C18)フラッシュカートリッジ、珪藻土

40

50

でのドライロード、10 mM 重炭酸アンモニウム中 5 – 55 % メタノール、50 mL / 分) に供して、表題化合物 (44 mg、0.070 mmol、63 % 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ 90 °C) δ ppm 8.65 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.69 – 4.54 (m, 1H), 3.97 – 3.84 (m, 2H), 3.39 – 3.17 (m, 4H), 3.11 – 2.95 (m, 1H), 2.81 (dd, *J* = 15.7, 2.0 Hz, 1H), 2.63 – 2.52 (m, 1H), 2.06 – 1.92 (m, 2H), 1.89 – 1.76 (m, 2H), 1.76 – 1.63 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.38 (s, 9H); MS (ESI⁺) *m/z* 607 [M+Na]⁺.
【0191】

実施例 II – 6 G : 5 – [(2R) – 2 – {[(シクロブチルメチル) アミノ] メチル} – 4 – フルオロ – 6 – ヒドロキシ – 2, 3 – ジヒドロ – 1H – インドール – 5 – イル] – 1 λ⁶, 2, 5 – チアジアゾリジン – 1, 1, 3 – トリオン

ジクロロメタン (1 mL) 中の実施例 II – 6 F の生成物 (96 mg、0.148 mmol) 溶液に、室温で、トリフルオロ酢酸 (0.171 mL、2.226 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を、メタノール : 水 (95 : 5) 中 0.7 M NH₃ (7 mL) で中和し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleeris (登録商標) 24 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、C18 シリカでのドライロード、0.1 % 水酸化アンモニウム中 5 – 20 % メタノール、35 mL / 分) に供して、表題化合物 (56 mg、0.146 mmol、98 % 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.16 – 3.99 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.07 (dd, *J* = 15.5, 9.3 Hz, 1H), 3.01 – 2.83 (m, 4H), 2.71 (dd, *J* = 15.5, 6.7 Hz, 1H), 2.65 – 2.54 (m, 1H), 2.13 – 1.97 (m, 2H), 1.95 – 1.66 (m, 4H); MS (ESI⁺) *m/z* 385 [M+H]⁺.
【0192】

実施例 II – 7 : 5 – [(2R) – 4 – フルオロ – 6 – ヒドロキシ – 2 – ({[(オキサン – 4 – イル) メチル] アミノ } メチル) – 2, 3 – ジヒドロ – 1H – インドール – 5 – イル] – 1 λ⁶, 2, 5 – チアジアゾリジン – 1, 1, 3 – トリオン (化合物 138)

実施例 II – 7 A : (2R) – 6 – (ベンジルオキシ) – 5 – [(2-tert-ブトキシ – 2 – オキソエチル) (トリフルオロアセチル) アミノ] – 4 – フルオロ – 2 – ({[(オキサン – 4 – イル) メチル] アミノ } メチル) – 2, 3 – ジヒドロ – 1H – インドール – 1 – カルボン酸 tert-ブチル

酢酸 (0.252 mL、4.40 mmol) を、1, 2 – ジクロロエタン (6 mL) 中の (テトラヒドロ – 2H – ピラン – 4 – イル) メタンアミン (0.496 mL、4.40 mmol) 及び実施例 II – 2 I の生成物 (0.92 g、1.465 mmol) 溶液に添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.466 g、2.198 mmol) を添加し、反応混合物を 1 時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (20 mL) でクエンチし、10 分間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (1.0345 g、1.472 mmol、100 % 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.44 – 7.27 (m, 6H), 5.22 – 5.02 (m, 2H), 4.51 – 4.44 (m, 1H), 4.40 (dd, *J* = 16.6, 5.8 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 16.6, 3.4 Hz, 1H), 3.84 – 3.76 (m, 2H), 3.27 – 3.07 (m, 3H), 3.07 – 2.93 (m, 1H), 2.79 – 2.69 (m, 1H), 2.63 – 2.52 (m, 1H), 2.45 – 2.3

0 (m, 2H), 1.59 – 1.52 (m, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.14 – 0.98 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 696 [M+H]⁺.

【0193】

実施例II-7B: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-({tert-ブトキシカルボニル}[(オキサン-4-イル)メチル]アミノ}メチル)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

アセトニトリル(6mL)中の実施例II-7Aの生成物(1.0345g、1.472mmol)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.771mL、4.42mmol)及び二炭酸ジ-tert-ブチル(0.643g、2.94mmol)を室温で添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。反応を半飽和ブライン(30mL)でクエンチした。混合物を酢酸エチル(20mL)で希釈し、層を分離した。水層を酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、80gカートリッジ、イソヘキサン中0-40%酢酸エチル、60mL/分)に供して、表題化合物(1.05g、1.253mmol、85%収率)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.46 – 7.29 (m, 6H), 5.22 – 5.05 (m, 2H), 4.76 – 4.63 (m, 1H), 4.41 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.89 – 3.78 (m, 2H), 3.33 – 2.64 (m, 9H), 1.55 – 1.47 (m, 9H), 1.47 – 1.40 (m, 2H), 1.40 – 1.37 (m, 9H), 1.37 – 1.20 (m, 9H), 1.20 – 1.06 (m, 2H).

【0194】

実施例II-7C: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-({tert-ブトキシカルボニル}[(オキサン-4-イル)メチル]アミノ}メチル)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

メタノール(3mL)及びテトラヒドロフラン(3mL)中の実施例II-7Bの生成物(1.05g、1.253mmol)溶液に、室温で、2M水酸化リチウム水溶液(1.880mL、3.76mmol)を添加した。次いで、反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム(20mL)でクエンチした。水層を酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(70mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をイソヘキサン中でトリチュレートした。固体をデカンテーションにより分離して、表題化合物(0.472g、0.682mmol、54%収率)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.53 – 7.44 (m, 2H), 7.40 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.88 – 3.78 (m, 4H), 3.28 – 3.16 (m, 4H), 3.14 – 2.90 (m, 3H), 2.84 – 2.68 (m, 1H), 1.91 – 1.73 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.44 – 1.22 (m, 20H), 1.20 – 1.05 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 700 [M+H]⁺.

【0195】

実施例II-7D: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-({tert-ブトキシカルボニル}[(オキサン-4-イル)メチル]アミノ}メチル)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)({[(プロプ-2-エン-1-イル)オキシ]カルボニル}スルファモイル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インド

ールー1ーカルボン酸 *tert*-ブチル

ジクロロメタン (7 mL) 中のクロロスルホニルイソシアネート (0.155 mL、1.785 mmol) 溶液に、0 °C でアシルアルコール (0.125 mL、1.838 mmol) を滴加した。得られた溶液を 0 °C で 20 分間攪拌した後、ジクロロメタン (7 mL) 中の実施例 II-7C の生成物 (0.530 g、0.682 mmol) 及びトリエチルアミン (0.310 mL、2.224 mmol) 調製溶液を滴加した。得られた溶液を 0 °C で 50 分間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液 (30 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (50 mL) で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (0.628 g、0.655 mmol、96 % 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.53 – 6.81 (m, 7H), 6.07 – 5.64 (m, 2H), 5.55 – 5.00 (m, 6H), 4.82 – 4.39 (m, 4H), 4.31 – 4.07 (m, 2H), 3.88 – 3.74 (m, 2H), 3.28 – 3.01 (m, 4H), 1.95 – 1.72 (m, 1H), 1.53 – 1.42 (m, 9H), 1.42 – 0.99 (m, 22H); MS (ESI⁻) *m/z* 861 [M-H]⁻.

10

【0196】

実施例 II-7E: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-({(*tert*-ブトキシカルボニル) [(オキサン-4-イル) メチル] アミノ} メチル)-4-フルオロ-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-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル-アンモニア (部分)

20

メタノール (10 mL) 中の実施例 II-7D の生成物 (0.628 g、0.655 mmol) 及び炭酸カリウム (0.402 g、2.91 mmol) 溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.084 g、0.073 mmol) を添加した。反応混合物を 60 °C で 1 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、メタノール (10 mL) で希釈した。珪藻土 (2 g) を添加し、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleris (登録商標) 24 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、珪藻土でのドライロード、10 mM 水酸化アンモニウム中 5–70 % メタノール、15 mL/分) に供して、表題化合物を部分的なアンモニウム塩として得た (0.246 g、0.314 mmol、48 % 収率、92 % 純度)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.56 – 7.45 (m, 2H), 7.42 – 7.26 (m, 3H), 7.25 – 6.77 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.70 – 4.64 (m, 1H), 3.98 – 3.77 (m, 4H), 3.28 – 2.96 (m, 7H), 2.91 – 2.63 (m, 1H), 1.86 – 1.81 (m, 1H), 1.63 – 1.20 (m, 20H), 1.19 – 1.03 (m, 2H); MS (ESI⁻) *m/z* 703 [M-H]⁻.

30

【0197】

実施例 II-7F: (2R)-2-({(*tert*-ブトキシカルボニル) [(オキサン-4-イル) メチル] アミノ} メチル)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-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-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

40

水 (2 mL) 及び 1, 4-ジオキサン (2 mL) 中の実施例 II-7E の生成物 (246 mg、0.314 mmol) の懸濁液に、10 % Pd/C (49 mg) を添加した。得られた懸濁液を、水素 (5 バール) 下で 2 時間攪拌させた。追加の 10 % Pd/C (50 mg) を添加し、混合物を水素 (5 バール) 下で 18 時間攪拌させた。反応混合物を Whatman ガラス繊維濾紙に通して濾過し、エタノール (3 × 20 mL) で洗浄した。濾液を、減圧下で珪藻土 (4 g) 上に濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleris (登録商標) 40 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、珪藻土でのドライロード、10 mM 水酸化アンモニウム中 5–55 % メタノール、25 mL/分) に供して、表題化合物 (0.123 g、0.190 mmol、61 % 収率) を得た。¹

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ 90 °C) δ ppm 9.20 – 7.66 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.71 – 4.60 (m, 1H), 3.89 (dd, 2H), 3.84 (ddd, $J = 11.5, 4.4, 2.3$ Hz, 2H), 3.42 – 3.18 (m, 4H), 3.12 – 3.01 (m, 3H), 2.81 (dd, $J = 15.6, 2.0$ Hz, 1H), 1.94 – 1.80 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.55 – 1.43 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.25 – 1.10 (m, 2H); MS (ESI⁻) m/z 613 [M-H]⁻.

【0198】

実施例 II-7G: 5-[(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2- ({ [(オキサ-4-イル) メチル] アミノ } メチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

ジクロロメタン (1 mL) 中の実施例 II-7F の生成物 (116 mg、0.189 mmol) 溶液に、室温で、トリフルオロ酢酸 (0.250 mL、3.24 mmol) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。追加のトリフルオロ酢酸 (0.100 mL、1.298 mmol) を添加し、反応混合物を一晩攪拌した。反応混合物を、メタノール: 水 (95: 5) 中 0.7 M NH_3 (7 mL) で中和し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleris (登録商標) 24 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、シリカゲル C18 シリカゲルでのドライロード、10 mM 重炭酸アンモニウム中 5-20% メタノール、25 mL/分) に供して、表題化合物 (68.6 mg、0.156 mmol、82% 収率) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.64 (s, 1H), 6.00 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.12 – 4.04 (m, 1H), 3.91 – 3.75 (m, 4H), 3.33 – 3.23 (m, 2H), 3.07 (dd, $J = 15.5, 9.3$ Hz, 1H), 2.97 – 2.86 (m, 2H), 2.81 – 2.75 (m, 2H), 2.71 (dd, $J = 15.5, 6.8$ Hz, 1H), 1.95 – 1.77 (m, 1H), 1.63 (dtd, $J = 13.2, 4.6, 2.3$ Hz, 2H), 1.30 – 1.09 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 415 [M+H]⁺.

【0199】

実施例 II-8: 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-インドール-5-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 139)

実施例 II-8A: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル) (トリフルオロアセチル) アミノ] -4-フルオロ-2- { [(3-メチルブチル) アミノ] メチル } -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

酢酸 (0.25 mL、4.37 mmol) を、1, 2-ジクロロエタン (6 mL) 中の 3-メチルブタン-1-アミン (0.51 mL、4.39 mmol) 及び実施例 II-2I の生成物 (1.06 g、1.475 mmol) 溶液に添加した。反応混合物を室温で40分間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (470 mg、2.218 mmol) を添加し、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (3 mL) でクエンチし、10分間攪拌した。反応物を水 (20 mL) で希釈し、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 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (0.97 g、1.415 mmol、96% 収率) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.52 – 7.25 (m, 6H), 5.23 – 5.02 (m, 2H), 4.54 – 4.33 (m, 2H), 3.96 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 3.22 – 3.07 (m, 1H), 3.07 – 2.92 (m, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 1H), 2.62 – 2.42 (m, 3H)

, 1.63 – 1.45 (m, 10H), 1.38 (s, 9H), 1.30 – 1.20 (m, 2H), 0.89 – 0.75 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 669 [M+H]⁺.

【0200】

実施例II-8B: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(3-メチルブチル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

アセトニトリル(6mL)中の実施例II-8Aの生成物(1.05g、1.415mmol)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.742mL、4.25mmol)及び二炭酸ジ-tert-ブチル(0.618g、2.83mmol)を室温で添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。反応を半飽和ブライン(30mL)でクエンチした。混合物を酢酸エチル(20mL)で希釈し、層を分離した。水層を酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、80gカートリッジ、イソヘキサン中0-40%酢酸エチル、60mL/分)に供して、表題化合物(0.995g、1.296mmol、92%収率)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.47 – 7.29 (m, 6H), 5.23 – 5.04 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.40 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.01 – 3.92 (m, 1H), 3.56 – 2.74 (m, 7H), 1.51 (s, 9H), 1.38 (s, 11H), 1.37 – 1.21 (m, 9H), 0.93 – 0.78 (m, 6H).

【0201】

実施例II-8C: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(3-メチルブチル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

メタノール(3mL)及びテトラヒドロフラン(3mL)中の実施例II-8Bの生成物(1.07g、1.296mmol)溶液に、室温で、2M水酸化リチウム水溶液(1.98mL、3.96mmol)を添加した。次いで、反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応を塩化アンモニウム飽和水溶液(20mL)でクエンチした。水層を酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(70mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(0.896g、1.134mmol、87%収率、85%純度)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.54 – 7.28 (m, 6H), 5.21 – 4.96 (m, 2H), 4.73 – 4.44 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.30 – 2.94 (m, 6H), 2.94 – 2.70 (m, 1H), 1.57 – 1.05 (m, 30H), 0.92 – 0.80 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 672 [M+H]⁺.

【0202】

実施例II-8D: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(3-メチルブチル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)([(プロプ-2-エン-1-イル)オキシ]カルボニル)スルファモイル]アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

ジクロロメタン(8mL)中のクロロスルホニルイソシアネート(0.2mL、2.303mmol)溶液に、0℃でアリルアルコール(0.155mL、2.279mmol)を滴加した。得られた溶液を0℃で20分間攪拌した後、ジクロロメタン(8mL)中の実施例II-8Cの生成物(0.896g、1.134mmol)及びトリエチルアミン(0.4mL、2.87mmol)調製溶液を滴加した。得られた溶液を0℃で45分

間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液（30 mL）でクエンチし、ジクロロメタン（50 mL）で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン（2×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、24 g カートリッジ、イソヘキサン中0–50%酢酸エチル、35 mL/分）に供して、表題化合物（0.331 g、0.373 mmol、33%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 11.67–11.43（m, 1H）, 7.58–7.18（m, 6H）, 5.77–5.64（m, 1H）, 5.26–4.98（m, 4H）, 4.70–4.57（m, 2H）, 4.31–4.07（m, 3H）, 3.27–2.74（m, 6H）, 1.57–1.21（m, 30H）, 0.94–0.79（m, 6H）; MS（ESI⁺）m/z 857 [M+Na]⁺.

10

【0203】

実施例II-8E：(2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(3-メチルブチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-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-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル-アンモニア（部分）

メタノール（10 mL）中の実施例II-8Dの生成物（0.389 g、0.354 mmol）及び炭酸カリウム（0.196 g、1.416 mmol）溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.041 g、0.035 mmol）を添加した。反応混合物を60℃で1時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、メタノール（10 mL）で希釈した。珪藻土（1 g）を添加し、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（Reveleris（登録商標）24 g 逆相（C18）フラッシュカートリッジ、シリカでのドライロード、0.1%水酸化アンモニウム中5–70%メタノール、17 mL/分）に供して、表題化合物を部分的なアンモニウム塩として得た（70 mg、0.088 mmol、25%収率、87%純度）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 7.53–7.44（m, 2H）, 7.39–7.30（m, 2H）, 7.33–7.25（m, 1H）, 7.01（t, J = 51.1 Hz, 1H）, 5.09（s, 2H）, 4.65–4.61（m, 1H）, 3.98–3.80（m, 2H）, 3.25–2.70（m, 6H）, 1.49（app s, 10H）, 1.40–1.27（m, 12H）, 0.87（d, J = 6.5 Hz, 6H）; MS（ESI⁺）m/z 699 [M+Na]⁺.

20

30

【0204】

実施例II-8F：(2R)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(3-メチルブチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-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-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル-アンモニア

水（1 mL）及び1,4-ジオキサン（1 mL）中の実施例II-8Eの生成物（70 mg、0.088 mmol）の懸濁液に、10% Pd/C（30 mg）を添加した。得られた懸濁液を、水素（5 バール）下で3時間攪拌させた。追加の10% Pd/C（10 mg）を添加し、混合物を水素（5 バール）下で18時間攪拌させた。反応混合物を珪藻土パッドに通して濾過し、メタノール（3×10 mL）で洗浄した。濾液を、減圧下で逆層C18シリカ（1 g）上に濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（Reveleris（登録商標）24 g 逆相（C18）フラッシュカートリッジ、逆相C18シリカでのドライロード、10 mM水酸化アンモニウム中5–55%メタノール、18 mL/分）に供して、表題化合物をアンモニウム塩として得た（33 mg、0.054 mmol、62%収率）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 9.26（s, 1H）, 7.31–6.74（m, 4H）, 4.61–4.57（m, 1H）, 3.99–3.77（m, 2H）, 3.24–2.61（m, 6H）, 1.50（app s, 10H）, 1.40–1.29（m, 12H）, 0.

40

50

87 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 6H). ; MS (ESI⁻) m/z 585 [M-H]⁻.

【0205】

実施例 II-8G: 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-インドール-5-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

1, 4-ジオキサン (2 mL) 中の実施例 II-8F の生成物 (56 mg、0.091 mmol) 溶液に、室温で、トリフルオロ酢酸 (150 μL、1.947 mmol) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。追加のトリフルオロ酢酸 (200 μL、2.60 mmol) を添加し、反応混合物を1時間攪拌した。1 M 塩酸水溶液 (1 mL) を添加し、反応混合物を1時間攪拌した。6 M 塩酸水溶液 (0.5 mL) を添加し、反応混合物を1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、1, 4-ジオキサン (1 mL) 及び 3 M 塩酸水溶液 (0.5 mL) の混合物中に再度溶解させ、3時間攪拌した。反応混合物を 0.7 M メタノール中アンモニア (2.5 mL) で中和し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleris (登録商標) 12 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、逆相 18 シリカ上ドライロード、0.1% 水酸化アンモニウム中 5-20% メタノール、30 mL/分) に供して、表題化合物 (14.5 mg、0.036 mmol、40% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.13 - 4.08 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.10 (dd, $J = 15.5$, 9.3 Hz, 1H), 3.06 - 2.99 (m, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.73 (dd, $J = 15.5$, 6.9 Hz, 1H), 1.67 - 1.54 (m, 1H), 1.54 - 1.44 (m, 2H), 0.89 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 6H); MS (ESI⁺) m/z 387 [M+H]⁺.

【0206】

実施例 II-9: 5-[(2R)-2-{ [(3, 3-ジフルオロプロピル) アミノ] メチル} -4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル] -1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン (化合物 140)

実施例 II-9A: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル) (トリフルオロアセチル) アミノ] -2-{ [(3, 3-ジフルオロプロピル) アミノ] メチル} -4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

酢酸 (0.230 mL、4.02 mmol) を、1, 2-ジクロロエタン (6 mL) 中の 3, 3-ジフルオロプロパン-1-アミン塩酸塩 (0.529 g、4.02 mmol) 及び実施例 II-2I の生成物 (1 g、1.341 mmol) 溶液に添加した。反応混合物を室温で40分間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.426 g、2.012 mmol) を添加し、反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (3 mL) でクエンチし、10分間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、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 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (1.095 g、1.297 mmol、97% 収率、80% 純度) を得た。MS (ESI⁺) m/z 676 [M+H]⁺.

【0207】

実施例 II-9B: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{ [(tert-ブトキシカルボニル) (3, 3-ジフルオロプロピル) アミノ] メチル} -5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル) (トリフルオロアセチル) アミノ] -4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

アセトニトリル (6 mL) 中の実施例 II-9A の生成物 (1.09 g、1.291 mmol) 溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.676 mL、3.87 mmol)

ol) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (0.563 g、2.58 mmol) を添加した。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。反応を半飽和ブライン (10 mL) でクエンチした。混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、層を分離した。水層を酢酸エチル (3×15 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、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、80 g カートリッジ、イソヘキサン中20%酢酸エチル、60 mL/分) に供して、表題化合物 (965 mg、1.120 mmol、83%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 90 °C) δ ppm 7.44 – 7.29 (m, 6H), 6.05 (tq, J = 56.3, 4.1 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 12.0, 3.9 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 12.0, 2.1 Hz, 1H), 4.76 – 4.67 (m, 1H), 4.43 (dd, J = 16.5, 9.0 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 27.6, 16.5 Hz, 1H), 3.43 – 3.12 (m, 5H), 2.93 – 2.84 (m, 1H), 2.16 – 2.00 (m, 2H), 1.53 (d, J = 2.4 Hz, 9H), 1.40 (d, J = 2.2 Hz, 9H), 1.36 (d, J = 7.5 Hz, 9H); MS (ESI⁺) m/z 798 [M+Na]⁺.

10

【0208】

実施例II-9C: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(3,3-ジフルオロプロピル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

20

メタノール (2.5 mL) 及びテトラヒドロフラン (2.5 mL) 中の実施例II-9Bの生成物 (965 mg、1.182 mmol) 溶液に、室温で、水 (2.5 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (149 mg、3.55 mmol) 溶液を添加した。次いで、反応混合物を室温で40分間攪拌した。反応混合物を1M塩化水素 (3.55 mL、3.55 mmol) でpH7に中和し、水 (10 mL) で希釈した。水性混合物を酢酸エチル (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、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (803 mg、1.063 mmol、90%収率、90%純度) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.56 – 7.22 (m, 6H), 6.09 (t, J = 56.2 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.74 – 4.49 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.45 – 3.15 (m, 4H), 3.15 – 3.01 (m, 1H), 2.85 – 2.65 (m, 1H), 2.05 (s, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.38 (s, 4H), 1.34 (s, 9H), 1.29 (s, 5H); MS (ESI⁺) m/z 680 [M+H]⁺.

30

【0209】

実施例II-9D: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(3,3-ジフルオロプロピル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル){[(プロプ-2-エン-1-イル)オキシ]カルボニル}スルファモイル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

40

ジクロロメタン (3 mL) 中のクロロスルホニルイソシアネート (0.2 mL、2.303 mmol) 溶液に、0 °Cでアリルアルコール (0.16 mL、2.353 mmol) を滴加した。得られた溶液を0 °Cで20分間攪拌した後、ジクロロメタン (5 mL) 中の実施例II-9Cの生成物 (803 mg、1.063 mmol) 及びトリエチルアミン (0.4 mL、2.87 mmol) 調製溶液を滴加した。得られた溶液を0 °Cで30分間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (10 mL) で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、40 g カートリッジ、イソヘキサン中0-100%酢酸エチル、6

50

0 mL / 分) に供して、表題化合物 (737 mg、0.647 mmol、61% 収率、74% 純度) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.55 (s, 1H), 7.53 – 7.22 (m, 6H), 6.10 (t, J = 56.9 Hz, 1H), 5.78 – 5.62 (m, 1H), 5.25 – 5.01 (m, 4H), 4.73 – 4.57 (m, 2H), 4.20 – 4.10 (m, 1H), 3.44 – 3.03 (m, 7H), 2.85 – 2.61 (m, 1H), 2.17 – 2.00 (m, 2H), 1.56 – 1.43 (m, 9H), 1.43 – 1.21 (m, 18H); MS (ESI⁻) m/z 841 [M-H]⁻.
【0210】

実施例 II-9E: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(3,3-ジフルオロプロピル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-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-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル-アンモニア

メタノール (8 mL) 中の実施例 II-9D の生成物 (737 mg、0.647 mmol) 及び炭酸カリウム (358 mg、2.59 mmol) 溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (74.8 mg、0.065 mmol) を添加した。反応混合物を 60℃ で 4 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、メタノール (5 mL) で希釈した。C18 シリカゲル (3 g) を添加し、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleris (登録商標) 40 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、C18 シリカゲルでのドライロード、10 mM 重炭酸アンモニウム中 10-70% メタノール、60 mL / 分) に供して、表題化合物をアンモニウム塩として得た (347 mg、0.425 mmol、66% 収率、86% 純度)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.68 – 7.24 (m, 6H), 7.11 – 6.91 (m, 3H), 6.09 (t, J = 56.4 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.72 – 4.61 (m, 1H), 3.98 – 3.82 (m, 2H), 3.28 – 3.21 (m, 2H), 3.19 – 3.06 (m, 1H), 2.86 – 2.69 (m, 1H), 2.15 – 1.95 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.38 (s, 5H), 1.29 (s, 6H); MS (ESI⁻) m/z 683 [M-H]⁻.
【0211】

実施例 II-9F: (2R)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(3,3-ジフルオロプロピル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-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-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル-アンモニア

脱気した水 (0.5 mL) 及びエタノール (4 mL) 中の実施例 II-9E の生成物 (347 mg、0.436 mmol) 溶液に、10% Pd/C (50 mg) を添加した。得られた懸濁液を、水素 (5 バール) 下で 18 時間攪拌させた。懸濁液を、減圧下で C18 シリカゲル (3 g) 上に濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleris (登録商標) 24 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、C18 シリカでのドライロード、10 mM 重炭酸アンモニウム中 10-60% メタノール、40 mL / 分) に供して、表題生成物をアンモニウム塩として得た (208 mg、0.323 mmol、74% 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.30 (s, 1H), 7.09 (s, 4H), 6.09 (tt, J = 56.3, 4.1 Hz, 1H), 4.67 – 4.51 (m, 1H), 3.96 – 3.80 (m, 2H), 3.38 – 3.19 (m, 4H), 3.07 (dd, J = 15.7, 9.1 Hz, 1H), 2.82 – 2.59 (m, 1H), 2.14 – 1.96 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.38 (s, 4H), 1.32 (s, 5H); MS (ESI⁻) m/z 593 [M-H]⁻.
【0212】

実施例 II-9G: 5-[(2R)-2-{[(3,3-ジフルオロプロピル)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 - インドール - 5 - イル] - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン

ジクロロメタン (4 mL) 中の実施例 II - 9 F の生成物 (99 mg、0.158 mmol) 溶液に、室温で、トリフルオロ酢酸 (0.18 mL、2.336 mmol) を添加した。反応混合物を 25℃ で 7 時間攪拌した。反応混合物を、メタノール : 水 (95 : 5) 中 0.7 M NH₃ (8 mL) で中和し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleris (登録商標) 12 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、C18 シリカ上ドライロード、10 mM 重炭酸アンモニウム中 10 - 50 % メタノール、30 mL / 分) に供して、表題化合物 (43 mg、0.109 mmol、69 % 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 56.0, 4.1 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.17 - 2.97 (m, 5H), 2.74 (dd, J = 15.6, 7.0 Hz, 1H), 2.32 - 2.14 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 395 [M+H]⁺.

10

[0213]

実施例 II - 10 : 5 - [(2R) - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - {(3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) アミノ} メチル} - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル] - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン (化合物 141)

20

実施例 II - 10 A : (2R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 5 - [(2-tert-ブトキシ - 2 - オキソエチル) (トリフルオロアセチル) アミノ] - 4 - フルオロ - 2 - {(3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) アミノ} メチル} - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - カルボン酸 tert-ブチル

酢酸 (0.21 mL、3.67 mmol) を、1, 2 - ジクロロエタン (6 mL) 中の実施例 II - 2 I の生成物 (0.85 g、1.282 mmol) 及び 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 1 - アミン (0.41 mL、3.63 mmol) 溶液に添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.408 g、1.924 mmol) を添加し、反応混合物を 1 時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (20 mL) でクエンチし、10 分間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (1.0577 g、1.128 mmol、88 % 収率、74 % 純度) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.48 - 7.28 (m, 6H), 5.24 - 5.01 (m, 3H), 4.53 - 4.44 (m, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 1H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 2.82 - 2.64 (m, 2H), 2.64 - 2.52 (m, 1H), 2.42 - 2.23 (m, 2H), 1.51 (s, 7H), 1.47 (s, 2H), 1.38 (s, 9H); MS (ESI⁺) m/z 695 [M+H]⁺.

30

40

[0214]

実施例 II - 10 B : (2R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 2 - {(tert-ブトキシカルボニル) (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) アミノ} メチル} - 5 - [(2-tert-ブトキシ - 2 - オキソエチル) (トリフルオロアセチル) アミノ] - 4 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - カルボン酸 tert-ブチル

アセトニトリル (6 mL) 中の実施例 II - 10 A の生成物 (1.05 g、1.211 mmol) 溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.635 mL、3.63 mmol) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (0.529 g、2.422 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応を半飽和ブライン (10 mL) でクエン

50

チした。得られた混合物を酢酸エチル（20 mL）で希釈し、層を分離した。水層を酢酸エチル（3×15 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、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、80 g カートリッジ、イソヘキサン中20%酢酸エチル、60 mL/分）に供して、表題化合物（688 mg、0.823 mmol、68%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆ 90 °C） δ ppm 7.74 – 7.38 (m, 4H), 7.38 – 7.25 (m, 2H), 5.18 (dd, J = 12.0, 2.7 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 4.77 – 4.67 (m, 1H), 4.44 (dd, J = 16.4, 9.5 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 28.6, 16.5 Hz, 1H), 3.46 – 3.28 (m, 4H), 3.19 (dt, J = 16.6, 8.6 Hz, 1H), 2.99 – 2.84 (m, 1H), 2.57 – 2.42 (m, 2H), 1.53 (d, J = 2.4 Hz, 9H), 1.40 (d, J = 1.8 Hz, 9H), 1.36 (d, J = 6.9 Hz, 9H); MS (ESI⁺) m/z 816 [M+Na]⁺.
【0215】

実施例 II-10C: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

メタノール（2.5 mL）及びテトラヒドロフラン（2.5 mL）中の実施例 II-10Bの生成物（688 mg、0.823 mmol）溶液に、室温で、水（2.5 mL）中の水酸化リチウム-水和物（104 mg、2.470 mmol）溶液を添加した。次いで、反応混合物を室温で45分間攪拌した。反応混合物を1M塩酸水溶液（2.470 mL）でpH7に中和し、水（10 mL）で希釈した。水層を酢酸エチル（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、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（632 mg、0.543 mmol、66%収率、60%純度）を得た。MS (ESI⁺) m/z 599 [M-C(O)OC(CH₃)₃+H]⁺.
【0216】

実施例 II-10D: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル){[(プロプ-2-エン-1-イル)オキシ]カルボニル}スルファモイル]アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

ジクロロメタン（3 mL）中のクロロスルホニルイソシアネート（0.15 mL、1.728 mmol）溶液に、0 °Cでアリルアルコール（0.12 mL、1.764 mmol）を滴加した。得られた溶液を0 °Cで20分間攪拌した後、ジクロロメタン（5 mL）中の実施例 II-10Cの生成物（632 mg、0.543 mmol）及びトリエチルアミン（0.30 mL、2.152 mmol）調製溶液を滴加した。得られた溶液を0 °Cで30分間攪拌した。反応混合物を水（10 mL）でクエンチし、ジクロロメタン（10 mL）で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、40 g カートリッジ、イソヘキサン中0-100%酢酸エチル、40 mL/分）に供して、表題化合物（242 mg、0.143 mmol、26%収率、51%純度）を得た。MS (ESI⁺) m/z 765 [M-CH₂CH=CH₂-C(CH₃)₃+H]⁺.
【0217】

実施例 II-10E: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-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-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

メタノール (4 mL) 中の実施例 II-10D の生成物 (242 mg、0.143 mmol) 及び炭酸カリウム (79 mg、0.573 mmol) 溶液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (16.57 mg、0.014 mmol) を添加した。反応混合物を 60℃ で 4 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、メタノール (5 mL) で希釈した。C18 シリカゲル (3 g) を添加し、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleris (登録商標) 40 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、C18 シリカゲルでのドライロード、10 mM 重炭酸アンモニウム中 10-70% メタノール、60 mL/分) に供して、表題化合物 (37.7 mg、0.029 mmol、20% 収率、54% 純度) を得た。MS (ESI⁻) *m/z* 701 [M-H]⁻.

10

[0218]

実施例 II-10F: (2R)-2-{[(*tert*-ブトキシカルボニル) (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) アミノ] メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-5-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

脱気した水 (0.5 mL) 及びエタノール (4 mL) 中の実施例 II-10E の生成物 (37.7 mg、0.029 mmol) 溶液に、10% Pd/C (10 mg) を添加した。得られた懸濁液を、水素 (5 バール) 下で 18 時間攪拌させた。懸濁液を、減圧下で C18 シリカゲル (2 g) 上に濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleris (登録商標) 24 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、C18 シリカでのドライロード、10 mM 重炭酸アンモニウム中 10-60% メタノール、40 mL/分) に供して、表題化合物 (14.5 mg、0.017 mmol、58% 収率、71% 純度) を得た。MS (ESI⁻) *m/z* 611 [M-H]⁻.

20

[0219]

実施例 II-10G: 5-[(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{[(3, 3, 3-トリフルオロプロピル) アミノ] メチル}-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

ジクロロメタン (2 mL) 中の実施例 II-10F の生成物 (14.5 mg、0.017 mmol) 溶液に、室温で、トリフルオロ酢酸 (0.02 mL、0.260 mmol) を添加した。反応混合物を 25℃ で 7 時間攪拌した。反応混合物を、メタノール: 水 (95:5) 中 0.7 M NH₃ (6 mL) で中和し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleris (登録商標) 12 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、C18 シリカ上ドライロード、10 mM 重炭酸アンモニウム中 10-60% メタノール、30 mL/分) に供して、表題化合物 (8.5 mg、0.020 mmol、定量収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.68 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.15-2.99 (m, 3H), 2.77-2.61 (m, 3H); MS (ESI⁺) *m/z* 413 [M+H]⁺.

30

40

[0220]

実施例 II-11: 5-[(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{[(2-メチルブチル) アミノ] メチル}-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-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 142)

実施例 II-11A: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-5-[(2-*tert*-ブトキシ-2-オキソエチル) (トリフルオロアセチル) アミノ]-4-フルオロ-2-{[(2-メチルブチル) アミノ] メチル}-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

酢酸 (0.23 mL、4.02 mmol) を、1, 2-ジクロロエタン (3 mL) 中の 2-メチルブタン-1-アミン (350 mg、4.02 mmol) 及び実施例 II-2I

50

の生成物 (0.885 g、1.335 mmol) 溶液に添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。追加の 2-メチルブタン-1-アミン (175 mg、2.008 mmol) 及び酢酸 (120 mg、2.003 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (420 mg、1.982 mmol) を添加し、反応混合物を 30 分間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (6 mL) でクエンチし、10 分間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、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 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (0.934 g、1.189 mmol、89% 収率、85% 純度) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.50 – 7.20 (m, 6H), 5.23 – 4.99 (m, 2H), 4.56 – 4.31 (m, 2H), 4.09 – 3.85 (m, 1H), 3.15 (dt, J = 15.8, 10.0 Hz, 1H), 3.01 (dt, J = 17.1, 4.0 Hz, 1H), 2.79 – 2.70 (m, 1H), 2.64 – 2.21 (m, 6H), 1.50 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.12 – 0.96 (m, 1H), 0.92 – 0.71 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 669 [M+H]⁺.

10

【0221】

実施例 II-11B: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(2-メチルブチル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

20

アセトニトリル (6 mL) 中の実施例 II-11A の生成物 (935 mg、1.190 mmol) 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.63 mL、3.61 mmol) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (520 mg、2.380 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応を水 (10 mL) でクエンチした。水層を酢酸エチル (3×15 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、24 g カートリッジ、イソヘキサン中 0–30% 酢酸エチル、32 mL/分) に供して、表題化合物 (770 mg、0.903 mmol、76% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.51 – 7.25 (m, 6H), 5.23 – 5.04 (m, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.48 – 4.33 (m, 1H), 4.04 – 3.92 (m, 1H), 3.58 – 2.73 (m, 7H), 1.78 – 1.58 (m, 1H), 1.50 (d, J = 4.6 Hz, 9H), 1.43 – 1.19 (m, 18H), 1.13 – 0.98 (m, 1H), 0.92 – 0.73 (m, 6H).

30

【0222】

実施例 II-11C: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(2-メチルブチル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

40

メタノール (4 mL) 及びテトラヒドロフラン (4 mL) 中の実施例 II-11B の生成物 (770 mg、0.903 mmol) 溶液に、室温で、水 (4.00 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (115 mg、2.74 mmol) 溶液を添加した。次いで、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 1 M 塩化水素溶液で pH 7 に中和し、水 (10 mL) で希釈した。水層を酢酸エチル (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、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (586 mg、0.785 mmol、87% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.58 – 7.12 (m, 6H), 5.08 (s, 2H), 4.77 – 4.64 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.84 (dd, J = 7.1, 2.2 Hz, 2H), 3.50 – 3.2

50

8 (m, 1H), 3.27 – 2.89 (m, 5H), 2.88 – 2.61 (m, 1H), 1.81 – 1.57 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.34 (s, 18H), 1.04 (dt, J = 10.7, 6.8 Hz, 1H), 0.90 – 0.69 (m, 6H).

【0223】

実施例II-11D: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(2-メチルブチル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)({[(プロプ-2-エン-1-イル)オキシ]カルボニル}スルファモイル)アミノ)-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

10

ジクロロメタン(3mL)中のクロロスルホニルイソシアネート(0.14mL、1.612mmol)溶液に、0℃でアリルアルコール(0.11mL、1.617mmol)を滴加した。得られた溶液を0℃で30分間攪拌した後、ジクロロメタン(5mL)中の実施例II-11Cの生成物(586mg、0.785mmol)及びトリエチルアミン(0.27mL、1.937mmol)調製溶液を滴加した。得られた溶液を0℃で30分間攪拌した。反応混合物を水(10mL)でクエンチし、ジクロロメタン(10mL)で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40gカートリッジ、イソヘキサン中0-40%酢酸エチル、40mL/分)に供して、表題化合物(530mg、0.597mmol、76%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.68 – 11.46 (m, 1H), 7.57 – 7.07 (m, 6H), 6.09 – 5.80 (m, 0.5H), 5.79 – 5.62 (m, 0.5H), 5.57 – 5.39 (m, 0.5H), 5.35 – 4.95 (m, 4.5H), 4.78 (dt, J = 6.3, 1.2 Hz, 0.5H), 4.65 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 2H), 4.42 (dt, J = 5.1, 1.6 Hz, 0.5H), 4.33 – 4.05 (m, 2H), 3.31 – 2.71 (m, 6H), 1.66 (s, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.42 – 1.17 (m, 18H), 1.12 – 0.96 (m, 1H), 0.93 – 0.68 (m, 6H).

20

【0224】

実施例II-11E: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(2-メチルブチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-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-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル-アンモニア(部分)

30

メタノール(4mL)中の実施例II-11Dの生成物(623mg、0.597mmol)及び炭酸カリウム(330mg、2.388mmol)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(69.0mg、0.060mmol)を添加した。反応混合物を60℃で5時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Reveleris(登録商標)40g逆相(C18)フラッシュカートリッジ、C18シリカゲルでのドライロード、10mM重炭酸アンモニウム中5-80%メタノール、40mL/分)に供して、表題化合物を部分的なアンモニウム塩として得た(279mg、0.365mmol、61%収率、90%純度)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.67 – 7.45 (m, 3H), 7.40 – 7.24 (m, 3H), 7.09 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.99 – 3.80 (m, 2H), 3.42 (s, 0.5H), 3.37 – 2.70 (m, 7.5H), 1.79 – 1.58 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.43 – 1.19 (m, 9H), 1.12 – 0.97 (m, 1H), 0.93 – 0.72 (m, 6H); MS (ESI⁻) m/z 675 [M-H]⁻.

40

【0225】

50

実施例 I I - 1 1 F : (2 R) - 2 - { [(t e r t - ブトキシカルボニル) (2 - メチルブチル) アミノ] メチル } - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 5 - (1 , 1 , 4 - トリオキソ - 1 λ ⁶ , 2 , 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル - アンモニア

脱気した水 (0 . 5 m L) 及びエタノール (4 m L) 中の実施例 I I - 1 1 E の生成物 (2 7 0 m g 、 0 . 3 5 4 m m o l) 溶液に、 1 0 % P d / C (3 6 m g) を添加した。得られた懸濁液を、水素 (5 バール) 下で 1 8 時間攪拌させた。反応混合物を珪藻土パッドに通して濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (R e v e l e r i s (登録商標) 2 4 g 逆相 (C 1 8) フラッシュカートリッジ、C 1 8 シリカでのドライロード、 1 0 m M 重炭酸アンモニウム中 5 - 6 5 % メタノール、 3 2 m L / 分) に供して、表題化合物をアンモニウム塩として得た (1 8 5 m g 、 0 . 2 9 1 m m o l 、 8 2 % 収率) 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ p p m 9 . 2 6 (s , 1 H) , 7 . 2 9 - 6 . 7 5 (m , 4 H) , 4 . 6 1 (s , 1 H) , 3 . 9 8 - 3 . 7 6 (m , 2 H) , 3 . 5 2 - 3 . 1 6 (m , 3 H) , 3 . 0 4 (d d , J = 1 5 . 7 , 9 . 1 H z , 3 H) , 2 . 8 4 - 2 . 6 3 (m , 1 H) , 1 . 7 9 - 1 . 5 6 (m , 1 H) , 1 . 5 0 (s , 9 H) , 1 . 3 4 (d , J = 1 6 . 5 H z , 9 H) , 1 . 1 2 - 0 . 9 5 (m , 1 H) , 0 . 9 3 - 0 . 6 9 (m , 6 H) ; M S (E S I ⁺) m / z 5 8 7 [M + H] ⁺ .

10

[0 2 2 6]

実施例 I I - 1 1 G : 5 - [(2 R) - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - { [(2 - メチルブチル) アミノ] メチル } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル] - 1 λ ⁶ , 2 , 5 - チアジアゾリジン - 1 , 1 , 3 - トリオン

20

ジクロロメタン (4 m L) 中の実施例 I I - 1 1 F の生成物 (1 6 5 m g 、 0 . 2 4 6 m m o l) 溶液に、室温で、トリフルオロ酢酸 (0 . 2 8 4 m L 、 3 . 6 9 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。追加のトリフルオロ酢酸 (0 . 0 9 5 m L 、 1 . 2 3 0 m m o l) を添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。追加のトリフルオロ酢酸 (0 . 0 9 5 m L 、 1 . 2 3 0 m m o l) を添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を、メタノール : 水 (9 5 : 5) 中 0 . 7 M N H ₃ (1 5 m L) で中和し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (R e v e l e r i s (登録商標) 1 2 g 逆相 (C 1 8) フラッシュカートリッジ、C 1 8 シリカ上ドライロード、 1 0 m M 重炭酸アンモニウム中 1 0 - 3 5 % メタノール、 3 0 m L / 分) に供して、表題化合物 (7 2 . 7 4 m g 、 0 . 1 7 8 m m o l 、 7 2 % 収率) を得た。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ p p m 8 . 6 8 (s , 1 H) , 8 . 2 9 - 8 . 0 1 (m , 2 H) , 6 . 0 2 (d , J = 6 . 3 H z , 1 H) , 5 . 9 3 (s , 1 H) , 4 . 1 3 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 3 . 8 4 (s , 2 H) , 3 . 1 7 - 2 . 9 5 (m , 3 H) , 2 . 9 1 (d t , J = 1 3 . 0 , 6 . 7 H z , 1 H) , 2 . 7 4 (d t , J = 1 5 . 8 , 6 . 4 H z , 2 H) , 1 . 7 5 (h , J = 6 . 7 H z , 1 H) , 1 . 4 8 - 1 . 3 5 (m , 1 H) , 1 . 2 7 - 1 . 1 0 (m , 1 H) , 0 . 9 9 - 0 . 8 0 (m , 6 H) ; M S (E S I ⁺) m / z 3 8 7 [M + H] ⁺ .

30

40

[0 2 2 7]

実施例 I I - 1 2 : 5 - [(2 R) - 2 - ({ [(3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) メチル] 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 - インドール - 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 1 4 3)

実施例 I I - 1 2 A : (2 R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 5 - [(2 - t e r t - ブトキシ - 2 - オキソエチル) (トリフルオロアセチル) アミノ] - 2 - ({ [(3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) メチル] アミノ } メチル) - 4 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル

酢酸 (0 . 2 1 7 m L 、 3 . 7 8 m m o l) を、 1 , 2 - ジクロロエタン (3 m L) 中

50

の(3,3-ジフルオロシクロブチル)メタンアミン、塩酸(0.596 g、3.78 mmol)及び実施例II-2Iの生成物(0.885 g、1.261 mmol)溶液に添加した。トリエチルアミン(0.527 mL、3.78 mmol)を添加し、反応混合物を室温で40分間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.401 g、1.891 mmol)を添加し、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(6 mL)でクエンチし、10分間攪拌した。混合物を水(20 mL)で希釈し、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(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物(0.734 g、1.008 mmol、80%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.47 – 7.26 (m, 6H), 5.23 – 5.02 (m, 1H), 4.52 – 4.33 (m, 1H), 4.08 – 3.87 (m, 1H), 3.22 – 3.07 (m, 1H), 2.99 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.71 – 2.43 (m, 8H), 2.25 – 2.07 (m, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.38 (s, 9H); MS (ESI⁺) m/z 703 [M+H]⁺.

10

【0228】

実施例II-12B: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-({tert-ブトキシカルボニル}[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル]アミノ)メチル)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

20

アセトニトリル(4 mL)中の実施例II-12Aの生成物(884 mg、1.008 mmol)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.56 mL、3.21 mmol)及び二炭酸ジ-tert-ブチル(470 mg、2.154 mmol)を室温で添加した。混合物を室温で30分間攪拌した。反応を水(10 mL)でクエンチした。水層を酢酸エチル(3×15 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、24 gカートリッジ、イソヘキサン中0-40%酢酸エチル、32 mL/分)に供して、表題化合物(630 mg、0.742 mmol、74%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.48 – 7.27 (m, 6H), 5.25 – 5.04 (m, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.40 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.08 – 3.91 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 16.3, 9.3 Hz, 3H), 2.70 – 2.54 (m, 3H), 2.46 – 2.16 (m, 5H), 1.50 (s, 9H), 1.42 – 1.20 (m, 18H).

30

【0229】

実施例II-12C: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-({tert-ブトキシカルボニル}[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル]アミノ)メチル)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

40

メタノール(4 mL)及びテトラヒドロフラン(4 mL)中の実施例II-12Bの生成物(700 mg、0.742 mmol)溶液に、室温で、水(4.00 mL)中の水酸化リチウム-水和物(93 mg、2.226 mmol)溶液を添加した。次いで、反応混合物を室温で40分間攪拌した。反応混合物を1M塩化水素(2.25 mL、2.250 mmol)でpH7に中和し、水(10 mL)で希釈した。水層を酢酸エチル(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、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(535 mg、0.720 mmol、97%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.56 – 7.19 (m, 6H), 5.08 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.84 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 2H)

50

), 3.45 – 3.16 (m, 3H), 3.15 – 2.97 (m, 1H), 2.84 – 2.54 (m, 3H), 2.45 – 2.16 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.42 – 1.20 (m, 18H).

【0230】

実施例II-12D: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-({tert-ブトキシカルボニル}[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル]アミノ}メチル)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル){[(プロプ-2-エン-1-イル)オキシ]カルボニル}スルファモイル]アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

ジクロロメタン(3mL)中のクロロスルホニルイソシアネート(0.125mL、1.438mmol)溶液に、0℃でアリルアルコール(0.1mL、1.470mmol)を滴加した。得られた溶液を0℃で30分間攪拌した後、ジクロロメタン(5mL)中の実施例II-12Cの生成物(534mg、0.719mmol)及びトリエチルアミン(0.250mL、1.797mmol)調製溶液を滴加した。得られた溶液を0℃で30分間攪拌した。反応混合物を水(10mL)でクエンチし、ジクロロメタン(10mL)で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40gカートリッジ、イソヘキサン中0-40%酢酸エチル、40mL/分)に供して、表題化合物(574mg、0.661mmol、92%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.68 – 11.46 (m, 1H), 7.60 – 7.01 (m, 6H), 6.07 – 5.94 (m, 0.5H), 5.93 – 5.80 (m, 0.5H), 5.79 – 5.64 (m, 1H), 5.56 – 5.41 (m, 1H), 5.35 – 5.01 (m, 4H), 4.78 (dt, J = 6.2, 1.2 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 17.5, 8.3 Hz, 2H), 4.42 (dt, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 4.32 – 4.04 (m, 3H), 3.18 – 3.03 (m, 1H), 2.88 – 2.54 (m, 3H), 2.46 – 2.20 (m, 3H), 1.56 – 1.15 (m, 27H).

【0231】

実施例II-12E: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-({tert-ブトキシカルボニル}[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル]アミノ}メチル)-4-フルオロ-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-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル-アンモニア

メタノール(3mL)中の実施例II-12Dの生成物(718mg、0.661mmol)及び炭酸カリウム(365mg、2.64mmol)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(76mg、0.066mmol)を添加した。反応混合物を60℃で5時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。粗製物質をメタノール(8mL)で希釈し、C18シリカゲル(3g)を添加し、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Reveleris(登録商標)40g逆相(C18)フラッシュカートリッジ、C18シリカゲルでのドライロード、10mM重炭酸アンモニウム中5-75%メタノール、40mL/分)に供して、表題化合物をアンモニウム塩として得た(195mg、0.228mmol、35%収率、90%純度)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.59 – 7.45 (m, 3H), 7.41 – 7.22 (m, 3H), 7.07 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 4.67 (s, 1H), 3.90 (q, J = 13.2 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 3.19 – 3.03 (m, 1H), 2.89 – 2.55 (m, 5H), 2.43 – 2.22 (m, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.34 (d, J = 39.1 Hz, 9H); MS (ESI⁻) m/z 709 [M-H]⁻.

【0232】

実施例II-12F: (2R)-2-({tert-ブトキシカルボニル}[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル]アミノ)メチル)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-5-(1,1,4-トリオキソ-1 λ ⁶,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル-アンモニア

脱気した水(0.5mL)及びエタノール(4mL)中の実施例II-12Eの生成物(190mg、0.222mmol)溶液に、10% Pd/C(23.6mg)を添加した。得られた懸濁液を、水素(5バル)下で18時間攪拌させた。反応混合物を珪藻土パッドに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Reveleris(登録商標)24g逆相(C18)フラッシュカートリッジ、C18シリカでのドライロード、10mM重炭酸アンモニウム中5-65%メタノール、32mL/分)に供して、表題化合物をアンモニウム塩として得た(115mg、0.171mmol、77%収率)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.27(s, 1H), 7.28-6.81(m, 4H), 4.62(d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.97-3.75(m, 2H), 3.49-3.13(m, 4H), 3.05(dd, J = 15.6, 9.2 Hz, 1H), 2.82-2.55(m, 3H), 2.44-2.21(m, 4H), 1.50(s, 9H), 1.35(d, J = 27.7 Hz, 9H); MS(ESI⁻) m/z 620 [M-H]⁻.

10

【0233】

実施例II-12G: 5-[(2R)-2-({[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル]アミノ}メチル)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-1 λ ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

ジクロロメタン(4mL)中の実施例II-12Fの生成物(115mg、0.171mmol)溶液に、室温で、トリフルオロ酢酸(0.198mL、2.57mmol)を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を、メタノール:水(95:5)中0.7M NH₃(5mL)で中和し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Reveleris(登録商標)12g逆相(C18)フラッシュカートリッジ、C18シリカ上ドライロード、10mM重炭酸アンモニウム中10-35%メタノール、30mL/分)に供して、表題化合物(39.31mg、0.089mmol、52%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.69(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.35(s, 2H), 6.01(s, 1H), 5.93(s, 1H), 4.11(s, 1H), 3.84(s, 2H), 3.20-2.92(m, 5H), 2.81-2.64(m, 3H), 2.57-2.36(m, 3H); MS(ESI⁺) m/z 421 [M+H]⁺.

20

30

【0234】

実施例II-13: 5-[4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-({[2-(オキセタン-3-イル)エチル]アミノ}メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-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144)

実施例II-13A: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-4-フルオロ-2-({[2-(オキセタン-3-イル)エチル]アミノ}メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

酢酸(0.22mL、3.84mmol)を、1,2-ジクロロエタン(3mL)中の2-(オキセタン-3-イル)エタンアミン(0.38g、3.76mmol)及び実施例II-2Iの生成物(0.885g、1.335mmol)溶液に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。追加の2-(オキセタン-3-イル)エタンアミン(0.19g、1.878mmol)及び酢酸(0.11g、1.832mmol)を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.4g、1.887mmol)を添加し、反応混合物を40分間攪拌した。反応混合物を炭酸水素

40

50

ナトリウム飽和水溶液（6 mL）でクエンチし、10分間攪拌した。混合物を水（20 mL）で希釈し、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（20 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物（0.93 g、1.228 mmol、92%収率、90%純度）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 7.49 – 7.21（m, 6H）, 5.25 – 5.01（m, 2H）, 4.64 – 4.33（m, 3H）, 4.06 – 3.88（m, 1H）, 3.32（s, 3H）, 3.04 – 2.88（m, 1H）, 2.69 – 2.31（m, J = 1.9 Hz, 7H）, 2.29 – 2.10（m, 1H）, 1.76（dd, J = 18.3, 11.1 Hz, 1H）, 1.50（d, J = 3.0 Hz, 9H）, 1.38（s, 9H）; MS（ESI⁺）m/z 683 [M+H]⁺.

10

【0235】

実施例II-13B: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-({tert-ブトキシカルボニル}[2-(オキセタン-3-イル)エチル]アミノ}メチル)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

アセトニトリル（6 mL）中の実施例II-13Aの生成物（846 mg、1.241 mmol）溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.650 mL、3.72 mmol）、4-ジメチルアミノピリジン（152 mg、1.241 mmol）及び二炭酸ジ-tert-ブチル（542 mg、2.482 mmol）を連続して添加した。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。分けた追加の二炭酸ジ-tert-ブチル（271 mg、1.241 mmol）及び4-ジメチルアミノピリジン（152 mg、1.241 mmol）を添加し、反応混合物をさらに30分間攪拌した。反応を半飽和ブライン（10 mL）でクエンチした。混合物を酢酸エチル（20 mL）で希釈し、層を分離した。水層を酢酸エチル（3×15 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、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、80 g カートリッジ、イソヘキサン中20%アイソクラティック酢酸エチル、60 mL/分）に供して、表題化合物（442 mg、0.565 mmol、45%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆ 90 °C）δ ppm 7.43 – 7.35（m, 5H）, 7.37 – 7.30（m, 1H）, 5.22 – 5.06（m, 2H）, 4.60 – 4.49（m, 1H）, 4.48 – 4.38（m, 1H）, 3.97 – 3.77（m, 3H）, 3.26 – 3.13（m, 1H）, 3.00 – 2.92（m, 1H）, 2.73 – 2.51（m, 5H）, 2.44 – 2.28（m, 2H）, 1.93 – 1.75（m, 1H）, 1.54（s, 9H）, 1.47 – 1.34（m, 19H）; MS（ESI⁺）m/z 782 [M+H]⁺.

20

30

【0236】

実施例II-13C: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-({tert-ブトキシカルボニル}[2-(オキセタン-3-イル)エチル]アミノ}メチル)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

メタノール（1.5 mL）及びテトラヒドロフラン（1.5 mL）中の実施例II-13Bの生成物（490 mg、0.564 mmol）溶液に、室温で、水（1.5 mL）中の水酸化リチウム-水和物（71.0 mg、1.692 mmol）溶液を添加した。次いで、反応混合物を室温で45分間攪拌した。反応混合物を1M塩化水素（1.7 mL、1.7 mmol）でpH7に中和し、水（10 mL）で希釈した。水性混合物を酢酸エチル（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、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（371 mg、0.541 mmol、96%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆ 90 °C）δ ppm 7.50 – 7.43（m, 2H）, 7.43 – 7.31（m,

40

50

3 H), 7.20 (s, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 4.48 – 4.44 (m, 1 H), 3.96 – 3.88 (m, 2 H), 3.85 (dd, J = 6.7, 2.0 Hz, 2 H), 3.12 (ddd, J = 15.9, 9.2, 2.7 Hz, 1 H), 2.94 (dt, J = 15.9, 2.7 Hz, 1 H), 2.74 – 2.51 (m, 5 H), 2.43 – 2.27 (m, 2 H), 1.94 – 1.79 (m, 1 H), 1.51 (s, 9 H), 1.45 – 1.41 (m, 10 H), 1.37 (s, 9 H); MS (ESI⁺) m/z 687 [M+H]⁺.

【0237】

実施例 II-13D: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-({tert-ブトキシカルボニル}[2-(オキセタン-3-イル)エチル]アミノ}メチル)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)({[(プロプ-2-エン-1-イル)オキシ]カルボニル}スルファモイル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

10

ジクロロメタン(2 mL)中のクロロスルホニルイソシアネート(0.094 mL、1.082 mmol)溶液を0℃まで冷却し、アリルアルコール(0.074 mL、1.082 mmol)を滴加した。得られた溶液を0℃で20分間攪拌した後、ジクロロメタン(3 mL)中の実施例 II-13Cの生成物(464 mg、0.541 mmol)及びトリエチルアミン(0.189 mL、1.353 mmol)溶液を滴加した。得られた溶液を0℃で30分間攪拌した。反応物をジクロロメタン(10 mL)で希釈し、水でクエンチした。層を分離し、水層をジクロロメタン(3×10 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、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40 gカートリッジ、イソヘキサン中0-100%(3:1酢酸エチル:エタノール)、40 mL/分)に供して、表題化合物(370 mg、0.446 mmol、82%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 90℃) δ ppm 9.65 (s, 1 H), 7.50 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 7.44 – 7.32 (m, 3 H), 7.17 (s, 1 H), 6.49 (s, 2 H), 5.93 (ddt, J = 17.3, 10.0, 4.8 Hz, 1 H), 5.25 – 5.08 (m, 3 H), 5.02 (dq, J = 10.4, 1.8 Hz, 1 H), 4.87 – 4.76 (m, 1 H), 4.38 – 4.22 (m, 1 H), 4.11 – 4.01 (m, 1 H), 3.99 – 3.93 (m, 2 H), 3.59 – 3.08 (m, 6 H), 2.95 – 2.58 (m, 2 H), 2.38 – 2.04 (m, 1 H), 1.88 – 1.64 (m, 1 H), 1.59 – 1.50 (m, 9 H), 1.45 (s, 9 H), 1.42 – 1.38 (m, 1 H), 1.35 (s, 9 H); MS (ESI⁺) m/z 849 [M+H]⁺.

20

30

【0238】

実施例 II-13E: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-({tert-ブトキシカルボニル}[2-(オキセタン-3-イル)エチル]アミノ}メチル)-4-フルオロ-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-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

メタノール(4 mL)中の実施例 II-13Dの生成物(435 mg、0.436 mmol)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(50.3 mg、0.044 mmol)及び炭酸カリウム(241 mg、1.742 mmol)を添加した。反応混合物を60℃で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Reveleris(登録商標)40 g逆相(C18)フラッシュカートリッジ、0.1%水酸化アンモニウム中10-100%メタノール、40 mL/分)に供して、表題化合物(104 mg、0.120 mmol、28%収率、80%純度)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 90℃) δ ppm 7.69 – 7.16 (m, 6 H), 5.10 (s, 2 H), 4.57 – 4.40 (m, 1 H), 3.99 – 3.86 (m, 4 H), 3.23 – 3.10 (m, 1 H), 2.99 – 2.92 (m, 2 H), 2.78 – 2.52 (m, 5 H),

40

50

2.44 – 2.37 (m, 1H), 1.89 – 1.84 (m, 1H), 1.56 – 1.48 (m, 9H), 1.46 – 1.41 (m, 10H); MS (ESI⁺) m/z 691 [M+H]⁺.

【0239】

実施例II-13F: (2R)-2-({tert-ブトキシカルボニル}[2-(オキセタン-3-イル)エチル]アミノ}メチル)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-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-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

エタノール(1.3mL)及び水(0.13mL)中の実施例II-13Eの生成物(104mg、0.120mmol)溶液に、10%パラジウム炭素(28.5mg)を添加した。得られた懸濁液を、水素(5バル)下で16時間攪拌させた。反応混合物をW hatmanガラス繊維濾紙に通して濾過し、エタノール(3×15mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Reveleris(登録商標)12g逆相(C18)フラッシュカートリッジ、C18シリカでのドライロード、0.1%水酸化アンモニウム中10-50%メタノール、30mL/分)に供して、表題化合物(27mg、0.042mmol、35%収率)を得た。MS (ESI⁺) m/z 601 [M+H]⁺.

【0240】

実施例II-13G: 5-[4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-({[2-(オキセタン-3-イル)エチル]アミノ}メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

ジクロロメタン(0.7mL)中の実施例II-13Fの生成物(25mg、0.039mmol)溶液に、室温で、トリフルオロ酢酸(0.045mL、0.587mmol)を添加した。反応混合物を周囲温度で3時間攪拌し、次いで、0℃まで冷却し、メタノール中の0.7Mアンモニア(1.5mL)でクエンチした。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Reveleris(登録商標)12g逆相(C18)フラッシュカートリッジ、C18シリカでのドライロード、0.1%水酸化アンモニウム中5%アイソクラティックメタノール、30mL/分)、次いで、第2のカラムクロマトグラフィー(Reveleris(登録商標)12g逆相(C18)フラッシュカートリッジ、0.1%水酸化アンモニウム中0%アイソクラティックメタノール、30mL/分)に供して、表題化合物(8mg、0.019mmol、49%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 90℃) δ ppm 8.23 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.22 – 4.10 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.51 – 3.32 (m, 3H), 3.31 – 3.11 (m, 5H), 2.69 (dd, J = 15.7, 7.1 Hz, 1H), 2.48 – 2.41 (m, 1H), 2.09 – 1.95 (m, 1H), 1.82 – 1.62 (m, 1H); MS (ESI⁺) m/z 401 [M+H]⁺.

【0241】

実施例II-14: 5-(2-{{(4,4-ジフルオロブチル)アミノ}メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物145)

実施例II-14A: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2-{{(4,4-ジフルオロブチル)アミノ}メチル}-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

酢酸(0.220mL、3.85mmol)を、1,2-ジクロロエタン(6mL)中の4,4-ジフルオロブタン-1-アミン、塩酸(0.560g、3.85mmol)及び実施例II-2Iの生成物(0.85g、1.282mmol)溶液に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.408g

、1.924 mmol) を添加し、反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(20 mL)でクエンチし、10分間攪拌した。混合物を水(20 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物(1.0144 g、1.309 mmol、100%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.46 – 7.29 (m, 6H), 6.21 – 5.87 (m, 1H), 5.21 – 5.03 (m, 2H), 4.47 (s, 1H), 4.40 (dd, J = 16.6, 2.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 16.6, 3.3 Hz, 1H), 3.22 – 3.09 (m, 1H), 3.04 – 2.95 (m, 1H), 2.79 – 2.70 (m, 1H), 2.62 – 2.52 (m, 2H), 1.88 – 1.68 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.48 – 1.41 (m, 4H), 1.38 (s, 9H); MS (ESI⁺) m/z 691 [M+H]⁺.

【0242】

実施例II-14B: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(4,4-ジフルオロブチル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

アセトニトリル(6 mL)中の実施例II-14Aの生成物(1.01 g、1.172 mmol)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.614 mL、3.51 mmol)及び二炭酸ジ-tert-ブチル(0.511 g、2.343 mmol)を添加した。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。反応を半飽和ブライン(10 mL)でクエンチした。混合物を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、層を分離した。水層を酢酸エチル(3×15 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、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、80 gカートリッジ、イソヘキサン中20%アイソクラティック酢酸エチル、60 mL/分)に供して、表題化合物(790 mg、1.001 mmol、83%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 90 °C) δ ppm 7.44 – 7.29 (m, 6H), 6.03 (tq, J = 56.9, 4.2 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 12.0, 3.9 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.75 – 4.65 (m, 1H), 4.43 (dd, J = 16.5, 9.0 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 26.1, 16.5 Hz, 1H), 3.45 – 3.30 (m, 2H), 3.27 – 3.09 (m, 3H), 2.99 – 2.85 (m, 1H), 1.89 – 1.70 (m, 1H), 1.70 – 1.59 (m, 2H), 1.59 – 1.47 (m, 10H), 1.42 – 1.38 (m, 9H), 1.36 (d, J = 7.5 Hz, 9H); MS (ESI⁺) m/z 812 [M+Na]⁺.

【0243】

実施例II-14C: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(4,4-ジフルオロブチル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

メタノール(2.5 mL)及びテトラヒドロフラン(2.5 mL)中の実施例II-14Bの生成物(930 mg、1.001 mmol)溶液に、室温で、水(2.5 mL)中の水酸化リチウム-水和物(126 mg、3.00 mmol)溶液を添加した。次いで、反応混合物を周囲温度で45分間攪拌した。反応混合物を1M塩化水素(3.00 mL、3.00 mmol)でpH7に中和し、水(10 mL)で希釈した。水性混合物を酢酸エチル(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、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(800 mg、0.997 mmol、100%収率、90%純度)を得た。¹H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6 90 °C) δ ppm 7.54 – 7.43 (m, 2H), 7.47 – 7.35 (m, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.02 (tt, J = 56.9, 4.3 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.66 – 4.56 (m, 1H), 4.51 (td, J = 6.7, 2.6 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 6.7, 2.0 Hz, 2H), 3.40 – 3.24 (m, 2H), 3.26 – 3.14 (m, 2H), 3.10 (dd, J = 15.9, 9.2 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 15.9, 2.1 Hz, 1H), 1.86 – 1.52 (m, 4H), 1.51 (s, 9H), 1.38 (s, 18H); MS (ESI⁺) m/z 717 [M+Na]⁺.
【0244】

10

実施例II-14D: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(4,4-ジフルオロブチル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)({[(プロプ-2-エン-1-イル)オキシ]カルボニル}スルファモイル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

ジクロロメタン(3mL)中のクロロスルホニルイソシアネート(0.153mL、1.759mmol)溶液を0℃まで冷却し、アリルアルコール(0.120mL、1.759mmol)を滴加した。得られた溶液を0℃で20分間攪拌した後、ジクロロメタン(5mL)中の実施例II-14Cの生成物(803mg、0.880mmol)及びトリエチルアミン(0.307mL、2.199mmol)溶液を滴加した。得られた溶液を0℃で30分間攪拌した。混合物をジクロロメタン(10mL)で希釈し、反応を水(10mL)でクエンチした。層を分離し、水層をジクロロメタン(3×10mL)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。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40gカートリッジ、イソヘキサン中0-100%酢酸エチル、40mL/分)に供して、表題化合物(549mg、0.640mmol、64%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 90 °C) δ ppm 7.54 – 7.43 (m, 2H), 7.43 – 7.27 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.21 – 5.85 (m, 2H), 5.26 – 5.07 (m, 3H), 5.02 (dq, J = 10.5, 1.7 Hz, 1H), 4.72 – 4.65 (m, 1H), 4.29 – 4.20 (m, 1H), 3.96 (dt, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 3.48 – 3.05 (m, 5H), 2.90 – 2.77 (m, 1H), 1.85 – 1.58 (m, 4H), 1.56 – 1.47 (m, 9H), 1.44 – 1.29 (m, 18H).

20

30

【0245】

実施例II-14E: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(4,4-ジフルオロブチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-5-(1,1,4-トリオキソ-1 λ^6 ,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

メタノール(6mL)中の実施例II-14Dの生成物(686mg、0.640mmol)溶液を、20分間脱酸素した(窒素ガス放出)。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(74.0mg、0.064mmol)及び炭酸カリウム(354mg、2.56mmol)を添加した。反応混合物を60℃で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Reveleris(登録商標)40g逆相(C18)フラッシュカートリッジ、C18シリカでのドライロード、0.1%水酸化アンモニウム中10-100%メタノール、40mL/分)に供して、表題化合物(315mg、0.419mmol、66%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 90 °C) δ ppm 7.69 – 7.25 (m, 5H), 7.23 (s, 1H), 6.03 (tt, J = 56.9, 4.3 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.72 – 4.64 (m, 1H), 4.05 –

40

50

3.91 (m, 2H), 3.42 – 3.29 (m, 2H), 3.26 – 3.05 – (m, 3H), 2.88 – 2.77 (m, 1H), 1.87 – 1.69 (m, 2H), 1.67 – 1.57 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.1 Hz, 9H), 1.37 (s, 9H); MS (ESI⁻) m/z 697 [M-H]⁻.

【0246】

実施例II-14F: (2R)-2-{[(4,4-ジフルオロブチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-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-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

エタノール(4mL)及び水(0.4mL)中の実施例II-14Eの生成物(315mg、0.419mmol)溶液に、10% Pd/C(99mg)を添加した。得られた懸濁液を、水素(5バール)下で16時間攪拌させた。反応混合物をWhatmanガラス繊維濾紙に通して濾過し、エタノール(3×15mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Reveleris(登録商標)40g逆相(C18)フラッシュカートリッジ、C18シリカでのドライロード、0.1%水酸化アンモニウム中10-100%メタノール、40mL/分)に供して、表題化合物(177mg、0.288mmol、69%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆ 90 °C) δ ppm 6.75 (s, 1H), 6.03 (tt, J = 56.9, 4.3 Hz, 1H), 4.66 – 4.53 (m, 1H), 3.98 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.43 – 3.31 (m, 1H), 3.31 – 3.18 (m, 4H), 2.77 – 2.68 (m, 1H), 1.86 – 1.70 (m, 2H), 1.68 – 1.59 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.39 (s, 9H); MS (ESI⁺) m/z 631 [M+Na]⁺.

【0247】

実施例II-14G: 5-(2-{[(4,4-ジフルオロブチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

ジクロロメタン(2mL)中の実施例II-14Fの生成物(170mg、0.277mmol)溶液に、室温で、トリフルオロ酢酸(0.33mL、4.28mmol)を添加した。反応混合物を周囲温度で3時間攪拌した。分けた追加のトリフルオロ酢酸(0.11mL、1.43mmol)を添加し、反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した後、0 °Cまで冷却した。次いで、反応をメタノール中の0.7Mアンモニア(8.5mL)でクエンチした。混合物を減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Reveleris(登録商標)12g逆相(C18)フラッシュカートリッジ、C18シリカでのドライロード、0.1%水酸化アンモニウム中0-20%メタノール、30mL/分)に供して、表題化合物(81mg、0.190mmol、69%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 6.14 (tt, J = 56.5, 4.1 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.13 – 4.08 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.20 – 3.05 (m, 1H), 3.08 – 2.96 (m, 4H), 2.74 (dd, J = 15.8, 6.8 Hz, 1H), 2.00 – 1.81 (m, 2H), 1.80 – 1.67 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 409 [M+H]⁺.

【0248】

実施例II-15: 5-[(2R)-2-{[(シクロペンチルメチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-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II-15A: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-5-[(2-tert-ブ

トキシ-2-オキソエチル) (トリフルオロアセチル) アミノ] - 2 - { [(シクロペンチルメチル) アミノ] メチル} - 4 - フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

酢酸 (0.230 mL、4.02 mmol) を、1, 2-ジクロロエタン (6 mL) 中のシクロペンチルメタンアミン塩酸塩 (0.546 g、4.02 mmol) 及び実施例 II-2I の生成物 (1 g、1.341 mmol) 溶液に添加した。反応混合物を室温で40分間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.426 g、2.012 mmol) を添加し、反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (3 mL) でクエンチし、10分間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、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 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (1.06 g、1.326 mmol、99% 収率、85% 純度) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 90 °C) δ ppm 7.49 – 7.28 (m, 6H), 5.28 – 5.03 (m, 2H), 4.57 – 4.48 (m, 1H), 4.43 (dd, J = 16.4, 6.8 Hz, 1H), 3.94 – 3.82 (m, 1H), 3.17 (dt, J = 15.8, 9.9 Hz, 1H), 3.06 – 2.95 (m, 2H), 2.83 (dt, J = 12.3, 3.8 Hz, 1H), 2.76 – 2.60 (m, 1H), 1.99 – 1.87 (m, 1H), 1.75 – 1.59 (m, 2H), 1.59 – 1.43 (m, 13H), 1.40 (s, 9H), 1.23 – 1.07 (m, 3H); MS (ESI⁺) m/z 680 [M + H]⁺.

10

20

【0249】

実施例 II-15B: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(*tert*-ブトキシカルボニル) (シクロペンチルメチル) アミノ] メチル} - 5 - [(2-*tert*-ブトキシ-2-オキソエチル) (トリフルオロアセチル) アミノ] - 4 - フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

アセトニトリル (6 mL) 中の実施例 II-15A の生成物 (1.06 g、1.326 mmol) 溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.695 mL、3.98 mmol) 及び二炭酸ジ-*tert*-ブチル (0.579 g、2.65 mmol) を添加した。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。反応を半飽和ブライン (10 mL) でクエンチした。混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、層を分離した。水層を酢酸エチル (3×15 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、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、80 g カートリッジ、イソヘキサン中20%酢酸エチル、60 mL/分) に供して、表題化合物 (0.80 g、1.026 mmol、76% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 90 °C) δ ppm 7.44 – 7.29 (m, 6H), 5.18 (dd, J = 12.0, 5.2 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.75 – 4.67 (m, 1H), 4.44 (dd, J = 16.5, 9.6 Hz, 1H), 3.95 – 3.76 (m, 1H), 3.47 – 3.33 (m, 2H), 3.19 – 3.05 (m, 3H), 2.96 – 2.87 (m, 1H), 2.25 – 2.10 (m, 1H), 1.71 – 1.57 (m, 5H), 1.57 – 1.47 (m, 10H), 1.45 – 1.31 (m, 20H); MS (ESI⁺) m/z 803 [M + Na]⁺.

30

40

【0250】

実施例 II-15C: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(*tert*-ブトキシカルボニル) (シクロペンチルメチル) アミノ] メチル} - 5 - [(2-*tert*-ブトキシ-2-オキソエチル) アミノ] - 4 - フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

メタノール (2.8 mL) 及びテトラヒドロフラン (2.8 mL) 中の実施例 II-15B の生成物 (1 g、1.026 mmol) 溶液に、室温で、2 M 水酸化リチウム水溶液

50

(1.5 mL、3.08 mmol) を添加した。次いで、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を1 M塩酸水溶液でpH 7に中和し、水(10 mL)で希釈した。水性混合物を酢酸エチル(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、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(819 mg、0.958 mmol、93%収率、80%純度)を得た。MS (ESI⁺) m/z 708 [M+Na]⁺.

【0251】

実施例II-15D: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(シクロペンチルメチル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)({[(プロブ-2-エン-1-イル)オキシ]カルボニル}スルファモイル)アミノ)-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

ジクロロメタン(5 mL)中のクロロスルホニルイソシアネート(0.16 mL、1.843 mmol)溶液に、0℃でアリルアルコール(0.13 mL、1.912 mmol)を滴加した。得られた溶液を0℃で20分間攪拌した後、ジクロロメタン(5 mL)中の実施例II-15Cの生成物(0.819 g、0.958 mmol)及びトリエチルアミン(0.35 mL、2.51 mmol)調製溶液を滴加した。得られた溶液を0℃で30分間攪拌した。反応混合物を水(50 mL)でクエンチし、ジクロロメタン(50 mL)で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、40 gカートリッジ、イソヘキサン中0-40% tert-ブチルメチルエーテル、90 mL/分)に供して、表題化合物(0.605 g、0.714 mmol、75%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.75 - 11.42 (m, 1H), 7.59 - 7.14 (m, 6H), 5.83 - 5.62 (m, 1H), 5.29 - 4.98 (m, 4H), 4.65 (dd, J = 17.7, 11.2 Hz, 2H), 4.37 - 4.21 (m, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 3.28 - 3.06 (m, 3H), 2.85 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 1H), 1.71 - 1.53 (m, 5H), 1.47 (s, 12H), 1.41 - 1.23 (m, 20H); MS (ESI⁺) m/z 747 [M-C(O)OC(CH₃)₃+H]⁺.

【0252】

実施例II-15E: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(シクロペンチルメチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-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-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

メタノール(7 mL)中の実施例II-15Dの生成物(0.756 g、0.714 mmol)及び炭酸カリウム(0.4 g、2.89 mmol)溶液を、真空下で脱気し、窒素で3回充填し直した。混合物に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.083 g、0.071 mmol)を添加し、反応混合物を真空下で脱気し、窒素で3回充填し直した。反応混合物を60℃で4時間攪拌し、次いで、室温まで冷却した。C18シリカゲル(3 g)を添加し、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Reveleris(登録商標)40 g逆相(C18)フラッシュカートリッジ、C18シリカゲルでのドライロード、0.1%水酸化アンモニウム中10-70%メタノール、40 mL/分)に供して、表題化合物(615 mg、0.774 mmol、100%収率、80%純度)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 90℃) δ ppm 7.69 - 7.57 (m, 2H), 7.43 - 7.25 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.76 - 4.59 (m, 1H), 3.94 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.47 - 3.29 (m, 2H), 3.17

− 3.06 (m, 3H), 2.86 (dd, $J = 15.8$, 2.2 Hz, 1H), 2.19 (七重線, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.73 − 1.57 (m, 4H), 1.52 (s, 11H), 1.37 (s, 9H), 1.26 − 1.10 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 711 [M+Na]⁺.

【0253】

実施例II-15F: (2R)-2- {[(tert-ブトキシカルボニル) (シクロペンチルメチル) アミノ] メチル} − 4-フルオロ-6-ヒドロキシ-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-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

脱気した水 (0.4 mL) 及びエタノール (4 mL) 中の実施例II-15Eの生成物 (300 mg、0.340 mmol) の懸濁液に、10% Pd/C (72 mg) を添加した。得られた懸濁液を、水素 (5 バール) 下で24時間攪拌させた。反応混合物をWhatmanガラス繊維濾紙に通して濾過し、エタノール (3×10 mL) で洗浄した。濾液を、減圧下でC18シリカ (2 g) 上に濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleris (登録商標) 24 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、C18シリカでのドライロード、0.1%水酸化アンモニウム中10-50%メタノール、35 mL/分) に供して、表題化合物 (66 mg、0.105 mmol、31%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 90 °C) δ ppm 6.66 (s, 1H), 4.67 − 4.49 (m, 1H), 4.01 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J = 13.9$, 7.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 13.9$, 5.4 Hz, 1H), 3.18 − 3.08 (m, 3H), 2.93 (dd, $J = 15.1$, 9.1 Hz, 2H), 2.72 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 2.20 (七重線, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.71 − 1.54 (m, 5H), 1.51 (s, 10H), 1.39 (s, 9H), 1.27 − 1.12 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 621 [M+Na]⁺.

【0254】

実施例II-15G: 5-[(2R)-2- {[(シクロペンチルメチル) アミノ] メチル} − 4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル] − 1λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

ジクロロメタン (1 mL) 中の実施例II-15Fの生成物 (60 mg、0.095 mmol) 溶液に、室温で、トリフルオロ酢酸 (0.110 mL、1.432 mmol) を添加した。反応混合物を室温で20時間攪拌した。反応混合物を、メタノール:水 (95:5) 中0.7 M NH₃ (7 mL) で中和し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleris (登録商標) 24 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、C18シリカでのドライロード、0.1%水酸化アンモニウム中5-20%メタノール、35 mL/分)、続いて第2のカラムクロマトグラフィー (Teledyne ISCO RediSep Rf Gold (登録商標) 12 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、C18シリカでのドライロード、0.1%水酸化アンモニウム中0-20%メタノール、35 mL/分) に供して、表題化合物 (33 mg、0.076 mmol、80%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.22 − 4.02 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.15 − 2.95 (m, 3H), 2.92 (dd, $J = 7.3$, 1.8 Hz, 2H), 2.73 (dd, $J = 15.6$, 6.8 Hz, 1H), 2.14 (七重線, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.77 (td, $J = 11.3$, 6.0 Hz, 2H), 1.68 − 1.44 (m, 4H), 1.22 (td, $J = 11.3$, 9.7, 4.3 Hz, 2H); MS (ESI⁺) m/z 399 [M+H]⁺.

【0255】

実施例II-16: 5-[(2R)-2- {[(シクロプロピルメチル) アミノ] メチル

ル} - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル] - 1 λ⁶, 2, 5 - チアジアゾリジン - 1, 1, 3 - トリオン (化合物 147)

実施例 II - 16 A: (2R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 5 - [(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル) (トリフルオロアセチル) アミノ] - 2 - {[(シクロプロピルメチル) アミノ] メチル} - 4 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - カルボン酸 tert-ブチル

酢酸 (0.230 mL、4.02 mmol) を、1, 2 - ジクロロエタン (6 mL) 中のシクロプロピルメタンアミン (0.349 mL、4.02 mmol) 及び実施例 II - 2 I の生成物 (1 g、1.341 mmol) 溶液に添加した。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.426 g、2.012 mmol) を添加し、反応混合物を 1 時間撹拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (3 mL) でクエンチし、10 分間撹拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、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 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (987 mg、1.287 mmol、96% 収率、85% 純度) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 90 °C) δ ppm 7.57 - 7.24 (m, 6H), 5.26 - 5.01 (m, 2H), 4.61 - 4.48 (m, 1H), 4.43 (dd, J = 16.4, 5.9 Hz, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 3.25 - 3.13 (m, 1H), 3.09 - 2.93 (m, 2H), 2.89 (dd, J = 12.0, 3.9 Hz, 1H), 2.70 (dt, J = 12.0, 7.5 Hz, 1H), 2.47 (dd, J = 6.6, 2.3 Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 0.96 - 0.79 (m, 1H), 0.50 - 0.35 (m, 2H), 0.21 - 0.05 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 652 [M+H]⁺.

[0256]

実施例 II - 16 B: (2R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 2 - {[(tert-ブトキシカルボニル) (シクロプロピルメチル) アミノ] メチル} - 5 - [(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル) (トリフルオロアセチル) アミノ] - 4 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - カルボン酸 tert-ブチル

アセトニトリル (6 mL) 中の実施例 II - 16 A の生成物 (0.987 g、1.287 mmol) 溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.675 mL、3.86 mmol) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (0.562 g、2.57 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応を半飽和ブライン (10 mL) でクエンチした。混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、層を分離した。水層を酢酸エチル (3 × 15 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、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g カートリッジ、イソヘキサン中 0 - 40% tert-ブチルメチルエーテル、35 mL/分) に供して、表題化合物 (920 mg、1.187 mmol、93% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 90 °C) δ ppm 7.52 - 7.18 (m, 6H), 5.27 - 5.06 (m, 2H), 4.82 - 4.66 (m, 1H), 4.44 (dd, J = 16.5, 10.4 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 25.3, 16.5 Hz, 1H), 3.54 - 3.34 (m, 2H), 3.25 - 3.07 (m, 2H), 3.07 - 2.85 (m, 2H), 1.62 - 1.45 (m, 9H), 1.45 - 1.30 (m, 18H), 1.08 - 0.89 (m, 1H), 0.55 - 0.38 (m, 2H), 0.28 - 0.15 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 775 [M+Na]⁺.

[0257]

実施例 II - 16 C: (2R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 2 - {[(tert-ブトキシカルボニル) (シクロプロピルメチル) アミノ] メチル} - 5 - [(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル) アミノ] - 4 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イ

ドールー１－カルボン酸 *tert*-ブチル

メタノール（２．８ｍＬ）及びテトラヒドロフラン（２．８ｍＬ）中の実施例ⅠⅠ－１６Ｂの生成物（９２０ｍｇ、１．１８７ｍｍｏｌ）溶液に、室温で、２Ｍ水酸化リチウム水溶液（１．７８１ｍＬ、３．５６ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、反応混合物を室温で１時間攪拌した。反応混合物を１Ｍ塩酸水溶液でｐＨ７に中和し、水（１０ｍＬ）で希釈した。水性混合物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（７６２ｍｇ、１．１６２ｍｍｏｌ、９８％収率）を得た。¹H NMR（４００ MHz，DMSO-*d*₆ 90℃）δ ppm 7.55－7.43（m，2H），7.43－7.29（m，3H），7.16（s，1H），5.09（s，2H），4.70－4.57（m，1H），4.57－4.44（m，1H），3.85（dd，J＝6.7，2.0 Hz，2H），3.46－3.28（m，2H），3.19－2.95（m，3H），2.85（dd，J＝15.9，2.0 Hz，1H），1.50（s，9H），1.38（s，18H），1.09－0.88（m，1H），0.55－0.37（m，2H），0.33－0.08（m，2H）。

【0258】

実施例ⅠⅠ－１６Ｄ：（２Ｒ）－６－（ベンジルオキシ）－２－{[(*tert*-ブトキシカルボニル）（シクロプロピルメチル）アミノ]メチル}－５－[(２-*tert*-ブトキシ－２-オキソエチル）（{[(プロプ－２-エン－１-イル）オキシ]カルボニル}スルファモイル）アミノ]－４-フルオロ－２，３-ジヒドロ－１H-インドール－１-カルボン酸 *tert*-ブチル

ジクロロメタン（５ｍＬ）中のクロロスルホニルイソシアネート（０．１９２ｍＬ、２．２０９ｍｍｏｌ）溶液に、０℃でアリルアルコール（０．１５８ｍＬ、２．３２５ｍｍｏｌ）を滴加した。得られた溶液を０℃で２０分間攪拌した後、ジクロロメタン（５ｍＬ）中の実施例ⅠⅠ－１６Ｃの生成物（０．８４７ｇ、１．１６２ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．４０５ｍＬ、２．９１ｍｍｏｌ）調製溶液を滴加した。得られた溶液を０℃で３０分間攪拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（５０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、４０ｇカートリッジ、イソヘキサン中０－４０％ *tert*-ブチルメチルエーテル、９０ｍＬ／分）に供して、表題化合物（６００ｍｇ、０．６９６ｍｍｏｌ、６０％収率）を得た。¹H NMR（４００ MHz，DMSO-*d*₆）δ ppm 11.73－11.36（m，1H），7.53－7.28（m，6H），5.71（ddt，J＝16.0，10.7，5.6 Hz，1H），5.26－4.99（m，4H），4.73－4.55（m，2H），4.34－4.20（m，1H），4.20－4.06（m，2H），3.23－2.91（m，3H），2.91－2.72（m，1H），1.47（s，9H），1.42－1.20（m，20H），1.01（s，1H），0.54－0.35（m，2H），0.29－0.11（m，2H）；MS（ESI⁺）*m/z* 663 [M-C(O)OC(CH₃)₃-C(CH₃)₃+H]⁺。

【0259】

実施例ⅠⅠ－１６Ｅ：（２Ｒ）－６－（ベンジルオキシ）－２－{[(*tert*-ブトキシカルボニル）（シクロプロピルメチル）アミノ]メチル}－４-フルオロ－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-インドール－１-カルボン酸 *tert*-ブチル

メタノール（７ｍＬ）中の実施例ⅠⅠ－１６Ｄの生成物（０．６ｇ、０．６９６ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．４ｇ、２．８９ｍｍｏｌ）溶液を、真空下で脱気し、窒素で３回充填し直した。混合物に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．０８０ｇ、０．０７０ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を真空下で脱気し、窒素で

10

20

30

40

50

3回充填し直した。反応混合物を60℃で4時間攪拌した。混合物を室温まで冷却した。C18シリカゲル(3g)を添加し、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Reveleris(登録商標)40g逆相(C18)フラッシュカートリッジ、C18シリカゲルでのドライロード、0.1%水酸化アンモニウム中10-70%メタノール、40mL/分)に供して、表題化合物(492mg、0.653mmol、94%収率、90%純度)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.58 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.26 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.78 - 4.64 (m, 1H), 3.94 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.52 - 3.33 (m, 2H), 3.18 - 3.04 (m, 3H), 2.87 (dd, J = 15.8, 2.1 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.09 - 0.91 (m, 1H), 0.46 (dt, J = 9.7, 2.8 Hz, 2H), 0.25 - 0.17 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 683 [M+Na]⁺.
[0260]

10

実施例II-16F: (2R)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(シクロプロピルメチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-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-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

脱酸素した水(0.3mL)及びエタノール(3mL)中の実施例II-16Eの生成物(250mg、0.341mmol)の懸濁液に、10% Pd/C(64mg)を添加した。得られた懸濁液を、水素(5バル)下で2時間攪拌させた。反応混合物をWhatmanガラス繊維濾紙に通して濾過し、エタノール(3×10mL)で洗浄した。濾液を、減圧下でC18シリカ(2g)上に濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Reveleris(登録商標)24g逆相(C18)フラッシュカートリッジ、C18シリカでのドライロード、0.1%水酸化アンモニウム中10-50%メタノール、35mL/分)に供して、表題化合物(168mg、0.280mmol、82%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆ 90℃) δ ppm 6.93 (s, 1H), 4.65 (dddd, J = 9.3, 7.5, 5.8, 2.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.84 (m, 2H), 3.38 (dt, J = 14.0, 6.7 Hz, 2H), 3.14 (dd, J = 14.5, 6.6 Hz, 2H), 3.09 - 2.98 (m, 2H), 2.82 (dd, J = 15.6, 2.0 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.08 - 0.90 (m, 1H), 0.52 - 0.38 (m, 2H), 0.27 - 0.15 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 593 [M+Na]⁺.
[0261]

20

30

実施例II-16G: 5-[(2R)-2-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

ジクロロメタン(1mL)中の実施例II-16Fの生成物(100mg、0.167mmol)溶液に、室温で、トリフルオロ酢酸(0.193mL、2.501mmol)を添加した。反応混合物を室温で20時間攪拌した。反応混合物を、メタノール:水(95:5)中0.7M NH₃(7mL)で中和し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Reveleris(登録商標)24g逆相(C18)フラッシュカートリッジ、C18シリカでのドライロード、0.1%水酸化アンモニウム中5-20%メタノール、35mL/分)、続いて第2のカラムクロマトグラフィー(Teledyne ISCO RediSep Rf Gold(登録商標)12g逆相(C18)フラッシュカートリッジ、C18シリカでのドライロード、0.1%水酸化アンモニウム中0-20%メタノール、35mL/分)に供して、表題化合物(28mg、0.0756mmol、45%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ p

40

50

pm 8.68 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.23 – 4.05 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.19 – 2.94 (m, 3H), 2.85 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.74 (dd, J = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 1.04 (t, J = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 0.67 – 0.50 (m, 2H), 0.46 – 0.29 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 371 [M+H]⁺.
【0262】

実施例II-17: 5-[(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{[(ペンタン-2-イル)アミノ]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物148)

10

実施例II-17A: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-4-フルオロ-2-{[(ペンタン-2-イル)アミノ]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

酢酸(0.273mL、4.78mmol)を、1,2-ジクロロエタン(4mL)中のペンタン-2-アミン(0.566mL、4.78mmol)及び実施例II-2Iの生成物(1.0g、1.592mmol)溶液に添加した。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.506g、2.389mmol)を添加し、反応混合物を周囲温度で3時間及び35℃で20分間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(12mL)でクエンチし、ジクロロメタン(50mL)で希釈し、10分間攪拌した。層を分離し、水層をジクロロメタン(2×25mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物(1.2g、1.581mmol、99%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.45 – 7.29 (m, 4H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 5.21 – 5.04 (m, 2H), 4.46 – 4.35 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 16.6, 5.4 Hz, 1H), 3.21 – 3.07 (m, 1H), 3.06 – 2.98 (m, 1H), 2.85 – 2.71 (m, 1H), 2.62 – 2.51 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.33 – 1.09 (m, 4H), 1.02 – 0.76 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 668 [M+H]⁺.
【0263】

20

30

実施例II-17B: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(ペンタン-2-イル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

ジクロロメタン(5mL)中の実施例II-17Aの生成物(1.2g、1.581mmol)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.846μL、4.84μmol)及び二炭酸ジ-tert-ブチル(0.690g、3.16mmol)を室温で添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。反応を水(10mL)でクエンチした。水性混合物を酢酸エチル(3×15mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、24gカートリッジ、イソヘキサン中0-40%酢酸エチル、35mL/分)に供して、表題化合物(1.44g、1.575mmol、100%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.65 – 7.00 (m, 6H), 5.27 – 5.02 (m, 2H), 4.74 – 4.52 (m, 1H), 4.52 – 4.32 (m, 1H), 4.00 – 3.70 (m, 3H), 3.25 – 2.85 (m, 3H), 1.66 – 1.03 (m, 34H), 0.87 (td, J = 7.4, 2.3 Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 668 [M-C(O)OC(CH₃)₃+H]⁺.

40

50

【0264】

実施例Ⅱ-17C：(2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(ペンタン-2-イル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

メタノール(3mL)及びテトラヒドロフラン(3mL)中の実施例Ⅱ-17Bの生成物(1.44g、1.594mmol)溶液に、室温で、2M水酸化リチウム水溶液(2.2mL、4.40mmol)を添加した。次いで、反応混合物を室温で50分間撹拌した。反応混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液(20mL)でクエンチした。水性混合物を酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(70mL)で洗淨し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、24gカートリッジ、0-40%酢酸エチル/イソヘキサン)に供して、表題化合物(0.741g、1.048mmol、66%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.57-7.26(m, 6H), 5.08(d, J=5.6 Hz, 2H), 4.77-4.43(m, 2H), 3.91-3.51(m, 3H), 3.30-2.80(m, 4H), 1.49(s, 9H), 1.44-1.01(m, 25H), 0.93-0.77(m, 3H); MS(ESI⁺) m/z 672 [M+H]⁺.

10

【0265】

実施例Ⅱ-17D：(2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(ペンタン-2-イル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル){[(プロブ-2-エン-1-イル)オキシ]カルボニル}スルファモイル]アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

ジクロロメタン(8mL)中のクロロスルホニルイソシアネート(0.182mL、2.096mmol)溶液に、0℃でアリルアルコール(0.143mL、2.096mmol)を滴加した。得られた溶液を0℃で20分間撹拌した後、ジクロロメタン(8mL)中の実施例Ⅱ-17Cの生成物(0.741g、1.048mmol)及びトリエチルアミン(0.365mL、2.62mmol)調製溶液を滴加した。得られた溶液を0℃で1時間撹拌した。反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液(30mL)でクエンチし、ジクロロメタン(50mL)で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、24gカートリッジ、イソヘキサン中0-50%酢酸エチル、37mL/分)に供して、表題化合物(674mg、0.743mmol、71%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.52(s, 1H), 7.50-7.22(m, 6H), 5.80-5.62(m, 1H), 5.30-5.00(m, 4H), 4.74-4.51(m, 2H), 4.32-4.08(m, 3H), 3.91-3.37(m, 2H), 3.21-2.83(m, 3H), 1.70-1.43(m, 9H), 1.43-1.00(m, 25H), 0.87(dt, J=11.8, 7.4 Hz, 3H); MS(ESI⁺) m/z 857 [M+Na]⁺.

20

30

40

【0266】

実施例Ⅱ-17E：(2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(ペンタン-2-イル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-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-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

メタノール(10mL)中の実施例Ⅱ-17Dの生成物(0.674g、0.743mmol)及び炭酸カリウム(0.424g、3.07mmol)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.090g、0.078mmol)を添加した。反応混合物を60℃で2時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、メタノール(

50

10 mL) で希釈した。C18シリカ (2 g) を添加し、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleris (登録商標) 24 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、シリカでのドライロード、0.1% 水酸化アンモニウム中 5-70% メタノール、17 mL/分) に供して、表題化合物 (300 mg、0.341 mmol、46% 収率、80% 純度) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 90 °C) δ ppm 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.38 - 7.26 (m, 3H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 5.20 - 5.02 (m, 2H), 4.69 - 4.59 (m, 1H), 3.98 - 3.80 (m, 2H), 3.78 - 3.65 (m, 1H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 3.25 - 3.14 (m, 1H), 3.13 - 3.04 (m, 1H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 1.65 - 1.49 (m, 10H), 1.49 - 1.34 (m, 10H), 1.34 - 1.19 (m, 2H), 1.18 - 1.09 (m, 3H), 0.93 - 0.86 (m, 3H); MS (ESI⁻) m/z 675 [M-H]⁻.

【0267】

実施例 II-17F: (2R)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(ペンタン-2-イル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-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-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル-アンモニア

脱酸素した水 (0.4 mL) 及びエタノール (4 mL) 中の実施例 II-17E の生成物の懸濁液に、10% Pd/C (73 mg) を添加した。得られた懸濁液を、水素 (5 バール) 下で 24 時間攪拌させた。反応混合物を Whatman ガラス繊維濾紙に通して濾過し、エタノール (3×10 mL) で洗浄した。濾液を、C18シリカ (2 g) 上に濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleris (登録商標) 24 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、C18シリカでのドライロード、0.1% 水酸化アンモニウム中 10-50% メタノール、35 mL/分) に供して、表題化合物をアンモニウム塩として、1:1 ジアステレオ異性体混合物として得た (175 mg、0.284 mmol、83% 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.53 (幅広線 s, 1H) 7.06 (幅広線 s, 3H), 6.99 (s, 1H), 4.75 - 4.52 (m, 1H), 3.93 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.82 - 3.62 (m, 1H), 3.35 (dd, J = 14.2, 8.1 Hz, 1H), 3.19 (td, J = 13.9, 5.1 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 15.6, 9.1 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 15.6, 2.2 Hz, 1H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.51 - 1.41 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.35 - 1.19 (m, 2H), 1.15 (dd, J = 12.8, 6.8 Hz, 3H), 0.90 (td, J = 7.3, 2.7 Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 609 [M+Na]⁺.

【0268】

実施例 II-17G: 5-[(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{[(ペンタン-2-イル)アミノ]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

ジクロロメタン (2 mL) 中の実施例 II-17F の生成物 (169 mg、0.274 mmol) 溶液に、室温で、トリフルオロ酢酸 (0.317 mL、4.12 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 20 時間攪拌した。反応混合物を、メタノール:水 (95:5) 中 0.7 M NH₃ (7 mL) で中和し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Teledyne ISCO RediSep Rf Gold (登録商標) 24 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、C18シリカでのドライロード、0.1% 水酸化アンモニウム中 0-20% メタノール、35 mL/分) に供して、表題化合物を 1:1 ジアステレオ異性体混合物として得た (51 mg、0.132 mmol、4

8%収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 6.07 – 5.95 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.22 – 4.03 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.27 – 3.16 (m, 1H), 3.16 – 2.92 (m, 3H), 2.73 (dd, J = 15.4, 7.1 Hz, 1H), 1.76 – 1.61 (m, 1H), 1.49 – 1.34 (m, 2H), 1.34 – 1.22 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 387 [M+H]⁺.

【0269】

実施例II-18: 5-[(2R)-2-({ [(2R)-ブタン-2-イル] アミノ } メチル)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物149)

実施例II-18A: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-({ [(2R)-ブタン-2-イル] アミノ } メチル)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル) (トリフルオロアセチル) アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

酢酸 (0.273 mL、4.78 mmol) を、1,2-ジクロロエタン (4 mL) 中の (R)-ブタン-2-アミン (0.482 mL、4.78 mmol) 及び実施例II-2Iの生成物 (1 g、1.592 mmol) 溶液に添加した。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.506 g、2.389 mmol) を添加し、反応混合物を3時間攪拌した。追加のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.2 g、0.944 mmol) を混合物に添加した。反応混合物を周囲温度で30分間攪拌し、次いで、35℃で20分間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (12 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (50 mL) で希釈し、10分間攪拌した。層を分離し、水層をジクロロメタン (2×25 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (1.196 g、1.592 mmol、100%収率、90%純度) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.45 – 7.38 (m, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 5H), 5.22 – 5.04 (m, 2H), 4.45 – 4.40 (m, 1H), 4.46 – 4.35 (m, 1H), 3.96 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.22 – 2.98 (m, 2H), 2.86 – 2.76 (m, 1H), 2.61 – 2.51 (m, 1H), 2.50 – 2.39 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.43 – 1.12 (m, 11H), 1.04 – 0.88 (m, 3H), 0.88 – 0.71 (m, 3H); MS (ESI⁺) m/z 654 [M+H]⁺.

【0270】

実施例II-18B: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-({ [(2R)-ブタン-2-イル] (tert-ブトキシカルボニル) アミノ } メチル)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル) (トリフルオロアセチル) アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

ジクロロメタン (5 mL) 中の実施例II-18Aの生成物 (1.196 g、1.592 mmol) 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.834 mL、4.78 mmol) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (0.695 g、3.18 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。アセトニトリル (5 mL) を添加し、反応混合物を周囲温度で30分間攪拌し、最大40℃で20分間攪拌した。揮発性物質を真空中で除去した。残渣をジクロロメタン (50 mL) 中に溶解させ、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (50 mL) と共に10分間攪拌した。水層をジクロロメタン (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、40 g カートリッジ、イソヘキサン中0-40%酢酸エチル、4

10

20

30

40

50

0 mL / 分) に供して、表題化合物 (1.05 g、1.379 mmol、87% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.76 – 6.86 (m, 6H), 5.25 – 5.02 (m, 2H), 4.73 – 4.55 (m, 1H), 4.49 – 4.33 (m, 1H), 4.00 – 3.36 (m, 3H), 3.30 – 2.85 (m, 3H), 1.71 – 1.42 (m, 11H), 1.42 – 1.06 (m, 21H), 0.88 – 0.72 (m, 3H); MS (ESI⁺) m/z 776 [M+Na]⁺.

【0271】

実施例 II-18C: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-({[(2R)-ブタン-2-イル](tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

メタノール (3 mL) 及びテトラヒドロフラン (3 mL) 中の実施例 II-18B の生成物 (1.05 g、1.379 mmol) 溶液に、室温で、2 M 水酸化リチウム水溶液 (2 mL、4.00 mmol) を添加した。次いで、反応混合物を室温で 50 分間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液 (20 mL) でクエンチした。水性混合物を酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (70 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、24 g カートリッジ、0–40% 酢酸エチル/イソヘキサン) に供して、表題化合物 (0.677 g、0.906 mmol、66% 収率、90% 純度) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.58 – 7.29 (m, 5H), 7.03 – 6.77 (m, 1H), 5.15 – 5.00 (m, 2H), 4.79 – 4.28 (m, 2H), 3.92 – 3.34 (m, 3H), 3.30 – 2.81 (m, 4H), 1.68 – 1.43 (m, 11H), 1.43 – 1.03 (m, 21H), 0.88 – 0.75 (m, 3H); MS (ESI⁺) m/z 658 [M+H]⁺.

【0272】

実施例 II-18D: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-({[(2R)-ブタン-2-イル](tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)({[(プロプ-2-エン-1-イル)オキシ]カルボニル}スルファモイル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

ジクロロメタン (8 mL) 中のクロロスルホニルイソシアネート (0.157 mL、1.811 mmol) 溶液に、0℃でアリルアルコール (0.123 mL、1.811 mmol) を滴加した。得られた溶液を 0℃で 20 分間攪拌した後、ジクロロメタン (8 mL) 中の実施例 II-18C の生成物 (0.677 g、0.906 mmol) 及びトリエチルアミン (0.316 mL、2.264 mmol) 調製溶液を滴加した。得られた溶液を 0℃で 60 分間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液 (30 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (50 mL) で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (867 mg、0.877 mmol、97% 収率、85% 純度) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.77 – 11.06 (m, 1H), 7.55 – 7.23 (m, 6H), 6.07 – 5.42 (m, 2H), 5.41 – 4.99 (m, 4H), 4.82 – 4.51 (m, 2H), 4.45 – 3.56 (m, 5H), 3.22 – 2.83 (m, 4H), 1.76 – 0.97 (m, 30H), 0.81 (dt, J = 12.0, 7.4 Hz, 3H); MS (ESI⁻) m/z 819 [M-H]⁻.

【0273】

実施例 II-18E: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-({[(2R)-ブタン-2-イル](tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル)-4-フルオロ-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－インドール－１－カルボン酸 *tert*-ブチル－アンモニア

メタノール（９ｍＬ）中の実施例ⅠⅠ－１８Ｄの生成物（０．８６７ｇ、０．８７７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．４８ｇ、３．４７ｍｍｏｌ）溶液を、真空下で脱気し、窒素で３回充填し直した。混合物に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．１０１ｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を真空下で脱気し、窒素で３回充填し直した。反応混合物を６０℃で２４時間攪拌した。混合物を室温まで冷却した。Ｃ１８シリカゲル（３ｇ）を添加し、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（*Reveleris*（登録商標）４０ｇ逆相（Ｃ１８）フラッシュカートリッジ、Ｃ１８シリカゲルでのドライロード、０．１％水酸化アンモニウム中１０－７０％メタノール、４０ｍＬ／分）に供して、表題化合物をアンモニウム塩として得た（５９０ｍｇ、０．３４７ｍｍｏｌ、４０％収率、４０％純度）。¹H NMR（４００ MHz，DMSO-*d*₆ ９０℃）δ ppm ７．９３－７．０９（*m*，６H），５．２１－５．０４（*m*，２H），４．７３－４．５２（*m*，１H），３．９４（*d*，*J*＝１３．０ Hz，１H），３．８７（*d*，*J*＝１３．０ Hz，１H），３．６８－３．５２（*m*，１H），３．３７（*dd*，*J*＝１４．０，９．１ Hz，１H），３．２９－３．１５（*m*，１H），３．１３－２．８８（*m*，２H），１．７３－１．５７（*m*，１H），１．５７－１．４４（*m*，１０H），１．３９（*s*，９H），１．２３－１．０７（*m*，３H），０．９３－０．７５（*m*，３H）；MS（ESI⁺）*m/z* ６８５ [M+Na]⁺．

10

20

【０２７４】

実施例ⅠⅠ－１８Ｆ：（２R）－２－（{[(２R)－ブタン－２－イル]（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ}メチル）－４－フルオロ－６－ヒドロキシ－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－インドール－１－カルボン酸 *tert*-ブチル－アンモニア

脱気した水（０．４ｍＬ）及びエタノール（４ｍＬ）中の実施例ⅠⅠ－１８Ｅの生成物の懸濁液に、１０％ Pd/C（１０９ｍｇ）を添加した。得られた懸濁液を、水素（５バル）下で２４時間攪拌させた。反応混合物をWhatmanガラス繊維濾紙に通して濾過し、エタノール（３×１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を、減圧下でＣ１８シリカ（３ｇ）上に濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（*Reveleris*（登録商標）２４ｇ逆相（Ｃ１８）フラッシュカートリッジ、Ｃ１８シリカでのドライロード、０．１％水酸化アンモニウム中２０－８０％メタノール、３５ｍＬ／分）に供して、表題化合物をアンモニウム塩として得た（１３４ｍｇ、０．１９３ｍｍｏｌ、７５％収率）。¹H NMR（４００ MHz，DMSO-*d*₆ ９０℃）δ ppm ８．６２（*s*，１H），７．００（*s*，４H），４．７０－４．５１（*m*，１H），３．９３（*d*，*J*＝１３．０ Hz，１H），３．８８（*d*，*J*＝１３．０ Hz，１H），３．６０（*q*，*J*＝７．０ Hz，１H），３．３６（*dd*，*J*＝１４．０，９．０ Hz，１H），３．２１（*dd*，*J*＝１４．１，５．０ Hz，１H），３．０９－３．０４（*m*，１H），２．９１（*dd*，*J*＝１５．５，２．２ Hz，１H），１．７２－１．５７（*m*，１H），１．５４（*s*，９H），１．４８（*dd*，*J*＝１３．６，７．３ Hz，１H），１．３９（*s*，９H），１．２１－１．０５（*m*，３H），０．８５（*t*，*J*＝７．４ Hz，３H）；MS（ESI⁺）*m/z* ５９５ [M+Na]⁺．

30

40

【０２７５】

実施例ⅠⅠ－１８Ｇ：５－[(２R)－２－（{[(２R)－ブタン－２－イル]アミノ}メチル）－４－フルオロ－６－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－５－イル]－１λ⁶，２，５－チアジアゾリジン－１，１，３－トリオン

ジクロロメタン（１ｍＬ）中の実施例ⅠⅠ－１８Ｆの生成物（７０ｍｇ、０．１０１ｍｍｏｌ）溶液に、室温で、トリフルオロ酢酸（０．１１７ｍＬ、１．５１４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２０時間攪拌した。反応混合物を、メタノール：水（９５

50

：5) 中0.7 M NH_3 (7 mL) で中和し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Teledyne ISCO RediSep Rf Gold (登録商標) 12 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、C18シリカでのドライロード、0.1% 水酸化アンモニウム中0-20% メタノール、35 mL/分) に供して、表題化合物 (27 mg、0.072 mmol、72% 収率) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.69 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.21 - 2.92 (m, 4H), 2.72 (dd, $J = 15.6, 7.0$ Hz, 1H), 1.84 - 1.67 (m, 1H), 1.53 - 1.36 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); MS (ESI^+) m/z 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

【0276】

実施例 II-19: 5-{(2R)-2-[(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-インドール-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150)

実施例 II-19A: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2-[(ブチルアミノ)メチル]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

酢酸 (0.273 mL、4.78 mmol) を、1,2-ジクロロエタン (6 mL) 中のブタン-1-アミン (0.472 mL、4.78 mmol) 及び実施例 II-2I の生成物 (1 g、1.592 mmol) 溶液に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.506 g、2.389 mmol) を添加し、反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (3 mL) でクエンチし、10分間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 $\times$ 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (1.168 g、1.608 mmol、100% 収率、90% 純度) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.51 - 7.28 (m, 6H), 5.26 - 5.03 (m, 2H), 4.56 - 4.47 (m, 1H), 4.43 (dd, $J = 16.4, 6.6$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 16.4$ Hz, 2H), 3.23 - 3.10 (m, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 2H), 2.81 (dt, $J = 12.2, 3.6$ Hz, 1H), 2.71 - 2.53 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.37 - 1.25 (m, 4H), 0.86 (td, $J = 7.2, 3.1$ Hz, 3H); MS (ESI^+) m/z 654 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

30

【0277】

実施例 II-19B: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(ブチル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

アセトニトリル (8 mL) 中の実施例 II-19A の生成物 (1.168 g、1.608 mmol) 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.85 mL、4.87 mmol) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (0.700 g、3.21 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で24時間攪拌した。反応を水 (10 mL) でクエンチした。水性混合物を酢酸エチル (3 $\times$ 15 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、24 g カートリッジ、イソヘキサン中0-40% 酢酸エチル、35 mL/分) に供して、表題化合物 (1.08 g、1.404 mmol、87% 収率) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ 90 $^\circ\text{C}$) δ ppm

40

50

7.51 – 7.26 (m, 6H), 5.26 – 5.03 (m, 2H), 4.78 – 4.63 (m, 1H), 4.44 (dd, J = 16.5, 9.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 24.3, 16.5 Hz, 1H), 3.48 – 3.27 (m, 2H), 3.23 – 3.07 (m, 2H), 2.92 (dt, J = 15.9, 3.0 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 2.0 Hz, 9H), 1.51 – 1.42 (m, 2H), 1.42 – 1.31 (m, 18H), 1.31 – 1.16 (m, 3H), 0.89 (td, J = 7.3, 4.3 Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 776 [M+Na]⁺.

【0278】

実施例II-19C: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(ブチル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

10

メタノール(4mL)及びテトラヒドロフラン(4mL)中の実施例II-19Bの生成物(1.08g、1.404mmol)溶液に、室温で、水(4.00mL)中の水酸化リチウム-水和物(0.177g、4.21mmol)溶液を添加した。次いで、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を1M塩化水素溶液でpH7に中和し、水(10mL)で希釈した。水性混合物を酢酸エチル(3×15mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(0.93g、1.272mmol、91%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.60 – 7.15 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.84 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.48 – 2.95 (m, 6H), 2.78 (s, 1H), 1.48 (幅広線 s, 11H), 1.41 – 1.09 (m, 20H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

20

【0279】

実施例II-19D: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(ブチル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル){[(プロプ-2-エン-1-イル)オキシ]カルボニル}スルファモイル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

30

ジクロロメタン(3mL)中のクロロスルホニルイソシアネート(0.221mL、2.54mmol)溶液に、0℃でアリルアルコール(0.173mL、2.54mmol)を滴加した。得られた溶液を0℃で30分間攪拌した後、ジクロロメタン(5mL)中の実施例II-19Cの生成物(930mg、1.272mmol)及びトリエチルアミン(0.443mL、3.18mmol)調製溶液を滴加した。得られた溶液を0℃で30分間攪拌した。反応混合物を水(10mL)でクエンチし、ジクロロメタン(10mL)で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40gカートリッジ、イソヘキサン中0-40%酢酸エチル、40mL/分)に供して、表題化合物(836mg、0.984mmol、77%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.66 – 11.46 (m, 1H), 7.66 – 6.89 (m, 6H), 5.75 (s, 1H), 5.28 – 4.97 (m, 4H), 4.73 – 4.52 (m, 2H), 4.33 – 4.05 (m, 3H), 3.49 – 3.01 (m, 5H), 2.91 – 2.70 (m, 1H), 1.47 (s, 10H), 1.43 – 1.12 (m, 21H), 0.88 (q, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI⁻) m/z 819 [M-H]⁻.

40

【0280】

実施例II-19E: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブト

50

キシカルボニル) (ブチル) アミノ] メチル} - 4-フルオロ-5-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル-アンモニア

メタノール (3 mL) 中の実施例 II-19D の生成物 (950 mg、0.984 mmol) 及び炭酸カリウム (544 mg、3.93 mmol) 溶液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (114 mg、0.098 mmol) を添加した。反応混合物を 60°C で 5 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleris (登録商標) 40 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、C18 シリカゲルでのドライロード、10 mM 重炭酸アンモニウム中 5-70% メタノール、40 mL/分) に供して、表題化合物をアンモニウム塩として得た (560 mg、0.700 mmol、71% 収率、90% 純度)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.68 - 7.43 (m, 3H), 7.41 - 7.26 (m, 3H), 7.26 - 6.88 (m, 3H), 5.09 (s, 2H), 4.63 (s, 1H), 4.00 - 3.80 (m, 2H), 3.49 - 2.97 (m, 6H), 2.91 - 2.71 (m, 1H), 1.59 - 1.12 (m, 22H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (ESI⁻) m/z 661 [M-H]⁻.

[0281]

実施例 II-19F: (2R)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル) (ブチル) アミノ] メチル} - 4-フルオロ-6-ヒドロキシ-5-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル-アンモニア

脱気した水 (0.5 mL) 及びエタノール (3 mL) 中の実施例 II-19E の生成物 (250 mg、0.313 mmol) 溶液に、10% Pd/C (34 mg) を添加した。得られた懸濁液を、水素 (5 バール) 下で 2 時間攪拌させた。追加の 10% Pd/C (34 mg) を添加し、得られた懸濁液を水素 (5 バール) 下で 18 時間攪拌させた。追加の 10% Pd/C (34 mg) を添加し、得られた懸濁液を水素 (5 バール) 下で 4 時間攪拌させた。追加の 10% Pd/C (34 mg) を添加し、得られた懸濁液を水素 (5 バール) 下で 18 時間攪拌させた。反応混合物を珪藻土パッドに通して濾過し、減圧下で濃縮した。その物質をエタノール (2 mL) 及び水 (0.5 mL) 中に溶解させ、10% Pd/C (34 mg) を添加した。得られた懸濁液を、水素 (5 バール) 下で 1 時間攪拌させた。追加の 10% Pd/C (34 mg) を添加し、得られた懸濁液を水素 (5 バール) 下で 1 時間攪拌させた。追加の 10% Pd/C (34 mg) を添加し、得られた懸濁液を水素 (5 バール) 下で 80 時間攪拌させた。反応混合物を珪藻土パッドに通して濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleris (登録商標) 24 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、C18 シリカでのドライロード、10 mM 重炭酸アンモニウム中 5-70% メタノール、32 mL/分) に供して、表題化合物をアンモニウム塩として得た (135 mg、0.213 mmol、68% 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.27 (s, 1H), 7.36 - 6.65 (m, 4H), 4.59 (s, 1H), 3.98 - 3.78 (m, 2H), 3.53 - 2.95 (m, 6H), 2.85 - 2.63 (m, 1H), 1.57 - 1.41 (m, 11H), 1.41 - 1.28 (m, 9H), 1.27 - 1.16 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (ESI⁻) m/z 571 [M-H]⁻.

[0282]

実施例 II-19G: 5-{(2R)-2-[(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-インドール-5-イル} - 1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

ジクロロメタン (2 mL) 中の実施例 II-19F の生成物 (133 mg、0.232 mmol) 溶液に、室温で、トリフルオロ酢酸 (0.25 mL、3.24 mmol) を添

加した。反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を、メタノール：水（95：5）中0.7M NH₃（10mL）で中和し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（Teledyne ISCO RediSep Rf Gold（登録商標）12g逆相（C18）フラッシュカートリッジ、C18シリカでのドライロード、10mM重炭酸アンモニウム中0-20%メタノール、30mL/分）に供して、表題化合物（20mg、0.054mmol、28%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 8.69（s, 1H）, 8.26（s, 2H）, 6.01（s, 1H）, 5.92（s, 1H）, 4.11（td, J = 6.5, 3.4 Hz, 1H）, 3.84（s, 2H）, 3.16 - 2.87（m, 5H）, 2.73（dd, J = 15.6, 7.0 Hz, 1H）, 1.57（tt, J = 7.9, 6.4 Hz, 2H）, 1.33（h, J = 7.4 Hz, 2H）, 0.90（t, J = 7.4 Hz, 3H）; MS（ESI⁻）m/z 371 [M-H]⁻.

10

【0283】

実施例II-20：5-[(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-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II-20A：(2R)-6-(ベンジルオキシ)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-4-フルオロ-2-({[トリ(プロパン-2-イル)シリル]オキシ}メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

20

水（8mL）中の水酸化リチウム-水和物（0.787g、18.77mmol）溶液を、テトラヒドロフラン（10mL）及びメタノール（10mL）中の実施例II-2Gの生成物（3.08g、3.75mmol）溶液に添加した。反応混合物を室温で30分間急速に攪拌し、次いで、1M塩酸水溶液を、混合物が中和されるまで添加した。酢酸エチル（50mL）及び水（50mL）を添加し、層を分離した。水層を酢酸エチル（2×25mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（40mL）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物（1.33g、1.81mmol、48%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 7.57 - 7.15（m, 6H）, 5.06（s, 2H）, 4.63（s, 1H）, 4.41（s, 1H）, 3.82（dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 4H）, 3.23 - 3.09（m, 1H）, 2.94（d, J = 15.7 Hz, 1H）, 1.46（s, 9H）, 1.34（s, 9H）, 1.07 - 0.76（m, 21H）.

30

【0284】

実施例II-20B：(2R)-6-(ベンジルオキシ)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)({[(プロパン-2-エン-1-イル)オキシ]カルボニル}スルファモイル)アミノ]-4-フルオロ-2-({[トリ(プロパン-2-イル)シリル]オキシ}メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

40

ジクロロメタン（5mL）中のクロロスルホニルイソシアネート（0.8mL、9.21mmol）溶液に、0℃でアリアルアルコール（0.62mL、9.12mmol）を滴加した。得られた溶液を0℃で30分間攪拌した後、ジクロロメタン（5mL）中の実施例II-20Aの生成物（2.66g、3.63mmol）及びトリエチルアミン（1.7mL、12.20mmol）調製溶液を滴加した。反応混合物を0℃で15分間攪拌した。反応混合物を水（20mL）でクエンチし、ジクロロメタン（20mL）で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン（3×20mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、シリカでのドライロード、220gカートリッジ、0-30%酢酸エチル/イソヘキサン）に供して、表題化合物（1.46g、1.69mmol、47%収

50

率)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.50 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.52 – 7.12 (m, 6H), 5.75 (s, 3H), 5.33 – 4.98 (m, 3H), 4.66 (t, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.40 – 4.03 (m, 2H), 4.03 – 3.59 (m, 2H), 3.21 (dd, $J = 16.0, 9.5$ Hz, 1H), 2.94 (t, $J = 16.9$ Hz, 1H), 1.63 – 1.17 (m, 18H), 0.92 (dd, $J = 49.8, 6.3$ Hz, 21H); MS (ESI⁻) m/z 820 [M-H]⁻.

【0285】

実施例II-20C: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-4-フルオロ-5-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-2-({[トリ(プロパン-2-イル)シリル]オキシ}メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

メタノール(5mL)中の実施例II-20Bの生成物(5.1g、5.89mmol)溶液を窒素で30分間バージした。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.34g、0.294mmol)及びナトリウムメトキシド(5.4mL、29.2mmol)を順次添加した。反応混合物を60℃で30分間攪拌した。1M塩酸水溶液(30mL)を添加した。混合物を水(30mL)及び酢酸エチル(100mL)で希釈した。水層を分離し、酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(50mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、シリカでのドライロード、120gカートリッジ、ジクロロメタン中0-15%メタノール)に供して、表題化合物(1.81g、2.45mmol、25%収率)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.51 – 7.20 (m, 6H), 5.11 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 4.50 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.35 – 4.15 (m, 2H), 3.98 – 3.69 (m, 2H), 3.29 – 3.13 (m, 1H), 2.94 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.11 – 0.77 (m, 21H); MS (ESI⁻) m/z 662 [M-H]⁻.

【0286】

実施例II-20D: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-5-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ^6 , 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルアンモニアトリエチルアミン

室温で、トリエチルアミン三フッ化水素塩(0.33mL、2.027mmol)を、テトラヒドロフラン(5mL)中の実施例II-20Cの生成物(1g、1.356mmol)溶液に添加した。反応混合物を室温で20時間攪拌した。追加のトリエチルアミン三フッ化水素塩(0.35mL、2.149mmol)を添加し、反応混合物を室温で24時間攪拌した。混合物が中和されるまで炭酸水素ナトリウムを添加し、混合物を減圧下で濃縮した。テトラヒドロフラン(10mL)を固体に添加し、懸濁液を超音波処理した。混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Reveleeris(登録商標)40g逆相(C18)フラッシュカートリッジ、珪藻土でのドライロード、10mM重炭酸アンモニウム中5-60%メタノール)に供して、表題化合物をアンモニウム、トリエチルアミン塩として得た(580mg、1.050mmol、77%収率)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.50 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.41 – 7.22 (m, 3H), 7.09 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.94 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.43 – 4.35 (m, 1H), 4.09 (q, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.57 – 3.38 (m, 3H), 3.21 – 3.01 (m, 2H), 3.00 – 2.89 (m, 1H), 1.49 (s,

10

20

30

40

50

9 H), 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 2 H); MS (ESI⁻) m/z 506 [M-H]⁻.

【0287】

実施例 II-20E: (2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-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-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル-アンモニア

脱気した水 (0.1 mL) 及びエタノール (3 mL) 中の実施例 II-20D の生成物 (315 mg、0.570 mmol) の懸濁液に、10% Pd/C (40 mg) を添加した。得られた懸濁液を、水素 (5 バール) 下で 3 時間攪拌させた。反応混合物を珪藻土パッドに通して濾過し、それをエタノール (3 × 20 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleris (登録商標) 12 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、C18 シリカでのドライロード、10 mM 重炭酸アンモニウム中 10-40% メタノール、30 mL/分) に供して、表題化合物をアンモニウム塩として得た (180 mg、0.394 mmol、69% 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.23 (s, 1H), 7.25 - 6.85 (m, 4H), 4.93 (s, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.53 (dd, J = 10.6, 3.4 Hz, 1H), 3.48 - 3.17 (m, 1H), 3.14 - 3.00 (m, 1H), 2.90 (dd, J = 15.8, 2.9 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H); MS (ESI⁻) m/z 416 [M-H]⁻.

【0288】

実施例 II-20F: 5-[(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

ジクロロメタン (4 mL) 中の実施例 II-20E の生成物 (160 mg、0.383 mmol) 溶液に、室温で、トリフルオロ酢酸 (0.4 mL、5.19 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を、メタノール:水 (95:5) 中 0.7 M NH₃ (15 mL) で中和し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleris (登録商標) 24 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、C18 シリカでのドライロード、10 mM 重炭酸アンモニウム中 5% メタノール、30 mL/分) に供して、表題化合物 (60 mg、0.189 mmol、49% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.46 (s, 1H), 7.07 (s, 4H), 5.91 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.78 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 3H), 2.91 (dd, J = 15.4, 9.3 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 15.4, 6.2 Hz, 1H); MS (ESI⁻) m/z 316 [M-H]⁻.

【0289】

実施例 II-21: 5-[(2R)-2-{[(2-シクロプロピルエチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-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 II-21A: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2-{[(2-シクロプロピルエチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

酢酸 (0.273 mL、4.78 mmol) を、1,2-ジクロロエタン (6 mL) 中の 2-シクロプロピルエタンアミン (0.4 g、4.70 mmol) 及び実施例 II-2I の生成物 (1 g、1.592 mmol) 溶液に添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.5 g、2.359 mmol) を添加し、反応混合物を 1 時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (3 m

L) でクエンチし、10 分間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、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 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (1.19 g、1.430 mmol、90% 収率、80% 純度) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.50 – 7.28 (m, 6H), 5.26 – 5.03 (m, 2H), 4.59 – 4.47 (m, 1H), 4.43 (dd, J = 16.4, 6.5 Hz, 1H), 3.95 – 3.85 (m, 1H), 3.25 – 3.10 (m, 1H), 3.07 – 2.89 (m, 2H), 2.82 (ddd, J = 12.2, 3.7, 2.3 Hz, 1H), 2.73 – 2.55 (m, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.34 – 1.24 (m, 2H), 0.76 – 0.61 (m, 1H), 0.46 – 0.31 (m, 2H), 0.08 – 0.09 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 666 [M+H]⁺. [0290]

実施例 II-21B: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(2-シクロプロピルエチル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

アセトニトリル (3 mL) 中の実施例 II-21A の生成物 (1.19 g、1.430 mmol) 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.75 mL、4.29 mmol) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (0.62 g、2.84 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で 18 時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) でクエンチした。水性混合物を酢酸エチル (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、24 g カートリッジ、イソヘキサン中 0–40% 酢酸エチル、50 mL/分) に供して、表題化合物 (1.11 g、1.377 mmol、96% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 90 °C) δ ppm 7.48 – 7.24 (m, 6H), 5.25 – 5.05 (m, 2H), 4.78 – 4.61 (m, 1H), 4.43 (dd, J = 16.4, 8.8 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 24.4, 16.5 Hz, 1H), 3.48 – 3.28 (m, 2H), 3.28 – 3.07 (m, 3H), 2.94 (ddd, J = 19.0, 15.3, 2.2 Hz, 1H), 1.63 – 1.48 (m, 9H), 1.47 – 1.26 (m, 20H), 0.70 – 0.53 (m, 1H), 0.46 – 0.32 (m, 2H), 0.06 – 0.01 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 788 [M+Na]⁺. [0291]

実施例 II-21C: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(2-シクロプロピルエチル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

メタノール (4 mL) 及びテトラヒドロフラン (4 mL) 中の実施例 II-21B の生成物 (1.11 g、1.377 mmol) 溶液に、室温で、水 (4.00 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (0.173 g、4.13 mmol) 溶液を添加した。次いで、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 1 M 塩酸水溶液で pH 7 に中和し、水 (10 mL) で希釈した。水性混合物を酢酸エチル (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (0.96 g、1.290 mmol、94% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.57 – 7.18 (m, 6H), 5.08 (s, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.84 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.48 – 3.00 (m, 5H), 2.79 (s, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.32 (d, J = 17

. 5 Hz, 20H), 0.56 (s, 1H), 0.39 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 0.00 (d, J = 4.9 Hz, 2H).

【0292】

実施例II-21D: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(2-シクロプロピルエチル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル){[(プロプ-2-エン-1-イル)オキシ]カルボニル}スルファモイル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

ジクロロメタン(3mL)中のクロロスルホニルイソシアネート(0.224mL、2.58mmol)溶液に、0℃でアリルアルコール(0.175mL、2.58mmol)を滴加した。得られた溶液を0℃で30分間攪拌した後、ジクロロメタン(5mL)中の実施例II-21Cの生成物(960mg、1.290mmol)及びトリエチルアミン(0.449mL、3.22mmol)調製溶液を滴加した。得られた溶液を0℃で30分間攪拌した。反応混合物を水(10mL)でクエンチし、ジクロロメタン(10mL)で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40gカートリッジ、イソヘキサン中0-40%酢酸エチル、40mL/分)に供して、表題化合物(850mg、0.998mmol、77%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.66 - 11.46 (m, 1H), 7.70 - 6.93 (m, 6H), 6.08 - 5.80 (m, 0.5H), 5.79 - 5.63 (m, 0.5H), 5.57 - 5.42 (m, 0.5H), 5.36 - 4.98 (m, 3.5H), 4.78 (dt, J = 6.3, 1.2 Hz, 0.5H), 4.65 (dd, J = 17.3, 10.5 Hz, 2H), 4.42 (dt, J = 5.2, 1.6 Hz, 0.5H), 4.32 - 4.07 (m, 3H), 3.50 - 3.02 (m, 4H), 2.89 - 2.71 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 20H), 0.57 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 0.46 - 0.29 (m, 2H), 0.08 - -0.07 (m, 2H); MS (ESI⁻) m/z 831 [M-H]⁻.

【0293】

実施例II-21E: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(2-シクロプロピルエチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-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-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル-アンモニア

メタノール(3mL)中の実施例II-21Dの生成物(924mg、0.998mmol)及び炭酸カリウム(552mg、3.99mmol)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(115mg、0.100mmol)を添加した。反応混合物を60℃で5時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Reveleris(登録商標)40g逆相(C18)フラッシュカートリッジ、C18シリカゲルでのドライロード、10mM重炭酸アンモニウム中5-70%メタノール、40mL/分)に供して、表題化合物をアンモニウム塩として得た(445mg、0.547mmol、55%収率、85%純度)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.67 - 7.45 (m, 3H), 7.39 - 7.26 (m, 3H), 7.26 - 6.90 (m, 3H), 5.09 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 4.34 (s, 1H), 3.99 - 3.83 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 3.39 - 3.03 (m, 4H), 2.90 - 2.71 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.44 - 1.18 (m, 11H), 0.57 (s, 1H), 0.39 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 0.06 - -0.04 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 697 [M+Na]⁺.

【0294】

実施例 I I - 21 F : (2 R) - 2 - { [(tert-ブトキシカルボニル) (2-シクロプロピルエチル) アミノ] メチル} - 4-フルオロ-6-ヒドロキシ-5-(1, 1, 4-トリオキソ-1 λ ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル-アンモニア

脱気した水 (0.5 mL) 及びエタノール (2 mL) 中の実施例 I I - 21 E の生成物 (200 mg、0.246 mmol) 溶液に、10% Pd/C (26 mg) を添加した。得られた懸濁液を、水素 (5 バール) 下で 4 時間攪拌させた。追加の 10% Pd/C (26 mg) を添加し、得られた懸濁液を水素 (5 バール) 下で 18 時間攪拌させた。反応混合物を珪藻土パッドに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗残渣をエタノール (2 mL) 及び水 (0.5 mL) 中に溶解させた。10% Pd/C (26 mg) を添加し、得られた懸濁液を水素 (5 バール) 下で 1 時間攪拌させた。追加の 10% Pd/C (26 mg) を添加し、得られた懸濁液を水素 (5 バール) 下で 1 時間攪拌させた。反応混合物を珪藻土パッドに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleris (登録商標) 24 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、C18 シリカでのドライロード、10 mM 重炭酸アンモニウム中 5-65% メタノール、32 mL/分) に供して、表題化合物をアンモニウム塩として得た (155 mg、0.232 mmol、94% 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.28 (s, 1H), 7.37 - 6.84 (m, 4H), 4.58 (s, 1H), 4.03 - 3.76 (m, 2H), 3.48 - 2.96 (m, 6H), 2.85 - 2.65 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.43 - 1.18 (m, 11H), 0.57 (s, 1H), 0.39 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 0.09 - -0.07 (m, 2H); MS (ESI⁻) m/z 583 [M-H]⁻.

【0295】

実施例 I I - 21 G : 5-[(2 R) - 2 - { [(2-シクロプロピルエチル) アミノ] メチル} - 4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-5-イル]-1 λ ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-1, 1, 3-トリオン

ジクロロメタン (2 mL) 中の実施例 I I - 21 F の生成物 (139 mg、0.208 mmol) 溶液に、室温で、トリフルオロ酢酸 (0.25 mL、3.24 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を、メタノール：水 (95：5) 中 0.7 M NH₃ (10 mL) で中和し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Teledyne ISCO RediSep Rf Gold (登録商標) 12 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、C18 シリカでのドライロード、10 mM 重炭酸アンモニウム中 0-20% メタノール、30 mL/分) に供して、表題化合物 (50 mg、0.124 mmol、59% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 6.02 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.11 (ddd, J = 9.0, 6.3, 2.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.19 - 2.92 (m, 5H), 2.73 (dd, J = 15.6, 6.9 Hz, 1H), 1.50 (dt, J = 10.0, 7.3 Hz, 2H), 0.78 - 0.62 (m, 1H), 0.51 - 0.36 (m, 2H), 0.19 - 0.03 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 385 [M+H]⁺.

【0296】

実施例 I I - 22 : 5-[(2 R) - 2 - { [(3, 3-ジメチルブチル) 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-インドール-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 153)

実施例 I I - 22 A : (2 R) - 6-(ベンジルオキシ)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル) (トリフルオロアセチル) アミノ] - 2 - { [(3, 3-ジメチルブチル) アミノ] メチル} - 4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール

－ 1 －カルボン酸 *tert*－ブチル

酢酸（0.273 mL、4.78 mmol）を、1, 2-ジクロロエタン（6 mL）中の3, 3-ジメチルブタン-1-アミン（0.645 mL、4.78 mmol）及び実施例 II-2 I の生成物（1 g、1.592 mmol）溶液に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（0.506 g、2.389 mmol）を添加した。さらに1, 2-ジクロロエタン（3 mL）を添加し、反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液（3 mL）でクエンチし、10分間攪拌した。混合物を水（20 mL）で希釈し、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（20 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物（1.21 g、1.580 mmol、99% 収率、90% 純度）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-*d*₆） δ ppm 7.48 – 7.22（m, 6H）, 5.26 – 4.99（m, 2H）, 4.57 – 4.47（m, 1H）, 4.43（dd, *J* = 16.4, 7.4 Hz, 1H）, 3.95 – 3.83（m, 1H）, 3.24 – 3.10（m, 1H）, 3.06 – 2.96（m, 2H）, 2.81（dddd, *J* = 12.3, 3.7, 1.8 Hz, 1H）, 2.73 – 2.52（m, 3H）, 1.54（d, *J* = 0.6 Hz, 9H）, 1.40（s, 9H）, 1.33 – 1.25（m, 2H）, 0.96 – 0.82（m, 9H）; MS（ESI⁺）*m/z* 683 [M + H]⁺.

10

【0297】

20

実施例 II-22 B：(2R)－6－(ベンジルオキシ)－2－{[(*tert*－ブトキシカルボニル)(3, 3-ジメチルブチル)アミノ]メチル}－5－[(2-*tert*－ブトキシ－2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]－4-フルオロ－2, 3-ジヒドロ－1H-インドール－1-カルボン酸 *tert*－ブチル

アセトニトリル（7 mL）中の実施例 II-22 A の生成物（1.21 g、1.580 mmol）溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.85 mL、4.87 mmol）及び二炭酸ジ-*tert*－ブチル（0.7 g、3.21 mmol）を室温で添加した。混合物を室温で30分間攪拌した。反応を水（10 mL）でクエンチした。水性混合物を酢酸エチル（3×15 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（10 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、24 g カートリッジ、イソヘキサン中0-40%酢酸エチル、35 mL/分）に供して、表題化合物（1.1 g、1.322 mmol、84% 収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-*d*₆ 90 °C） δ ppm 7.49 – 7.26（m, 6H）, 5.27 – 5.04（m, 2H）, 4.80 – 4.61（m, 1H）, 4.44（dd, *J* = 16.5, 8.9 Hz, 1H）, 3.87（dd, *J* = 28.2, 16.5 Hz, 1H）, 3.47 – 3.26（m, 2H）, 3.23 – 3.07（m, 3H）, 2.91（dddd, *J* = 15.9, 7.2, 2.1 Hz, 1H）, 1.63 – 1.47（m, 9H）, 1.47 – 1.27（m, 20H）, 0.96 – 0.79（m, 9H）; MS（ESI⁺）*m/z* 804 [M + Na]⁺.

30

40

【0298】

実施例 II-22 C：(2R)－6－(ベンジルオキシ)－2－{[(*tert*－ブトキシカルボニル)(3, 3-ジメチルブチル)アミノ]メチル}－5－[(2-*tert*－ブトキシ－2-オキソエチル)アミノ]－4-フルオロ－2, 3-ジヒドロ－1H-インドール－1-カルボン酸 *tert*－ブチル

メタノール（4 mL）及びテトラヒドロフラン（4 mL）中の実施例 II-22 B の生成物（1.1 g、1.322 mmol）溶液に、室温で、水（4 mL）中の水酸化リチウム－水和物（0.166 g、3.97 mmol）溶液を添加した。次いで、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を1 M 塩酸水溶液で pH 7 に中和し、水（10 mL）で希釈した。水性混合物を酢酸エチル（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機層をブ

50

ライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (866 mg、1.136 mmol、86% 収率、90% 純度) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.65 – 6.83 (m, 6H), 5.08 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.91 – 3.70 (m, 2H), 3.45 – 2.97 (m, 5H), 2.76 (t, J = 18.9 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.43 – 1.11 (m, 20H), 0.95 – 0.72 (m, 9H).

【0299】

実施例 II-22D: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(3,3-ジメチルブチル)アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル){[(プロプ-2-エン-1-イル)オキシ]カルボニル}スルファモイル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

10

ジクロロメタン (3 mL) 中のクロロスルホニルイソシアネート (0.197 mL、2.273 mmol) 溶液に、0℃でアリルアルコール (0.155 mL、2.273 mmol) を滴加した。得られた溶液を 0℃で 30 分間攪拌した後、ジクロロメタン (5 mL) 中の実施例 II-22C の生成物 (866 mg、1.136 mmol) 及びトリエチルアミン (0.396 mL、2.84 mmol) 調製溶液を滴加した。得られた溶液を 0℃で 30 分間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (10 mL) で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g カートリッジ、イソヘキサン中 0–40% 酢酸エチル、40 mL/分) に供して、表題化合物 (870 mg、0.922 mmol、81% 収率、90% 純度) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.65 – 11.50 (m, 1H), 7.57 – 7.18 (m, 6H), 5.81 – 5.59 (m, 1H), 5.29 – 4.96 (m, 4H), 4.73 – 4.58 (m, 2H), 4.35 – 4.01 (m, 3H), 3.44 – 3.28 (m, 1H), 3.27 – 2.99 (m, 4H), 2.81 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.43 – 1.18 (m, 20H), 0.95 – 0.72 (m, 9H); MS (ESI⁻) m/z 848 [M-H]⁻.

20

30

【0300】

実施例 II-22E: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(3,3-ジメチルブチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-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-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル-アンモニア

メタノール (3 mL) 中の実施例 II-22D の生成物 (870 mg、0.922 mmol) 及び炭酸カリウム (510 mg、3.69 mmol) 溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (107 mg、0.092 mmol) を添加した。反応混合物を 60℃で 5 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleris (登録商標) 40 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、C18 シリカゲルでのドライロード、10 mM 重炭酸アンモニウム中 5–70% メタノール、40 mL/分) に供して、表題化合物をアンモニウム塩として得た (474 mg、0.633 mmol、69% 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.40 – 7.25 (m, 4H), 7.24 – 6.85 (m, 3H), 5.09 (s, 2H), 4.64 (s, 1H), 3.98 – 3.79 (m, 2H), 3.49 – 3.38 (m, 1H), 3.27 – 3.02 (m, 5H), 2.88 – 2.70 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.44 – 1.22 (m, 11H), 0.87 (s, 9H); MS (ESI⁺) m/z 713 [M+Na]⁺.

40

50

【0301】

実施例ⅠⅠ-22F：(2R)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(3,3-ジメチルブチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-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-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル-アンモニア

脱気した水(0.5mL)及びエタノール(3mL)中の実施例ⅠⅠ-22Eの生成物(250mg、0.300mmol)溶液に、10% Pd/C(31.9mg)を添加した。得られた懸濁液を、水素(5バル)下で4時間攪拌させた。反応混合物を珪藻土パッドに通して濾過し、エタノール(3×20mL)で洗浄し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Reveleris(登録商標)24g逆相(C18)フラッシュカートリッジ、C18シリカでのドライロード、10mM重炭酸アンモニウム中5-70%メタノール、32mL/分)に供して、表題化合物をアンモニウム塩として得た(207mg、0.302mmol、100%収率、90%純度)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.27(s, 1H), 7.08(s, 4H), 4.59(s, 1H), 3.98-3.77(m, 2H), 3.26-2.95(m, 6H), 2.84-2.61(m, 1H), 1.50(s, 9H), 1.43-1.25(m, 11H), 0.88(s, 9H); MS(E SI⁺) m/z 623 [M+Na]⁺.

10

【0302】

実施例ⅠⅠ-22G：5-[(2R)-2-{[(3,3-ジメチルブチル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

ジクロロメタン(2mL)中の実施例ⅠⅠ-22Fの生成物(185mg、0.270mmol)溶液に、室温で、トリフルオロ酢酸(0.311mL、4.04mmol)を添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を、メタノール：水(95：5)中0.7M NH₃(10mL)で中和し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Teledyne ISCO RediSep Rf Gold(登録商標)12g逆相(C18)フラッシュカートリッジ、C18シリカでのドライロード、10mM重炭酸アンモニウム中0-30%メタノール、30mL/分)に供して、表題化合物(70mg、0.166mmol、62%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.68(s, 1H), 8.20(s, 2H), 6.01(s, 1H), 5.92(s, 1H), 4.17-4.04(m, 1H), 3.84(s, 2H), 3.16-2.86(m, 5H), 2.73(dd, J = 15.6, 6.9 Hz, 1H), 1.56-1.44(m, 2H), 0.90(s, 9H); MS(E SI⁺) m/z 401 [M+H]⁺.

20

30

【0303】

実施例ⅠⅠ-23：5-{(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[(3-(プロパン-2-イル)シクロブチル)メチル]アミノ}メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-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ⅠⅠ-23A：(2R)-6-(ベンジルオキシ)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-4-フルオロ-2-[(3-(プロパン-2-イル)シクロブチル)メチル]アミノ}メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

酢酸(0.168mL、2.94mmol)を、1,2-ジクロロエタン(3mL)中の(3-イソプロピルシクロブチル)メタンアミン、塩酸(0.482g、2.94mmol)及び実施例ⅠⅠ-2Iの生成物(0.900g、0.981mmol)溶液に添加した。トリエチルアミン(0.410mL、2.94mmol)を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.312g、1.471mmol)を添加し、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリ

40

50

ウム飽和水溶液（6 mL）でクエンチし、10分間攪拌した。混合物を水（20 mL）で希釈し、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（20 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物（1.14 g、0.966 mmol、99%収率、60%純度）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 7.53 – 7.24（m, 6H）, 5.22 – 5.03（m, 2H）, 4.52 – 4.32（m, 2H）, 4.03 – 3.91（m, 1H）, 3.21 – 3.07（m, 1H）, 3.05 – 2.93（m, 1H）, 2.79 – 2.69（m, 1H）, 2.69 – 2.53（m, 1H）, 2.45 – 2.36（m, 1H）, 2.19 – 1.93（m, 2H）, 1.91 – 1.79（m, 1H）, 1.75 – 1.59（m, 4H）, 1.55 – 1.43（m, 9H）, 1.42 – 1.29（m, 9H）, 1.28 – 1.10（m, 2H）, 0.81 – 0.67（m, 6H）; MS（ESI⁺）m/z 709 [M+H]⁺.

10

【0304】

実施例II-23B: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル){[3-(プロパン-2-イル)シクロブチル]メチル}アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

アセトニトリル（4 mL）中の実施例II-23Aの生成物（1.14 g、0.966 mmol）溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.506 mL、2.90 mmol）及び二炭酸ジ-tert-ブチル（0.422 g、1.933 mmol）を室温で添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。反応を水（10 mL）でクエンチした。水性混合物を酢酸エチル（3×15 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（10 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、24 gカートリッジ、イソヘキサン中0-30%酢酸エチル、32 mL/分）に供して、表題化合物（779 mg、0.916 mmol、95%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 7.59 – 7.25（m, 6H）, 5.25 – 5.01（m, 2H）, 4.66（s, 1H）, 4.55 – 4.31（m, 1H）, 3.44（s, 1H）, 3.21 – 3.05（m, 3H）, 3.03 – 2.74（m, 1H）, 2.40 – 2.21（m, 2H）, 2.07 – 1.82（m, 2H）, 1.79 – 1.61（m, 3H）, 1.51（s, 9H）, 1.44 – 1.22（m, 20H）, 0.83 – 0.70（m, 6H）; MS（ESI⁺）m/z 831 [M+Na]⁺.

20

30

【0305】

実施例II-23C: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル){[3-(プロパン-2-イル)シクロブチル]メチル}アミノ]メチル}-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

メタノール（4 mL）及びテトラヒドロフラン（4 mL）中の実施例II-23Bの生成物（779 mg、0.916 mmol）溶液に、室温で、水（4 mL）中の水酸化リチウム-水和物（115 mg、2.75 mmol）溶液を添加した。次いで、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を1M塩酸水溶液でpH 7に中和し、水（10 mL）で希釈した。水層を酢酸エチル（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、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（674 mg、0.805 mmol、88%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 7.63 – 7.17（m, 6H）, 5.08（s, 2H）, 4.69（s, 1H）, 4.55（s, 1H）, 3.91 – 3.76（m, 2H）, 3.46 – 3.26（m, 1H）, 3.27 – 2.94（m, 4H）, 2.90 – 2.68（m, 1H）, 2.43 – 2.17（m,

40

50

1 H), 2.08 – 1.85 (m, 1 H), 1.77 – 1.62 (m, 3 H), 1.54 – 1.42 (m, 9 H), 1.43 – 1.21 (m, 20 H), 0.82 – 0.67 (m, 6 H).

【0306】

実施例 I I – 23 D: (2 R) – 6 – (ベンジルオキシ) – 2 – {[(tert-ブトキシカルボニル) { [3 – (プロパン-2-イル) シクロブチル] メチル} アミノ] メチル} – 5 – [(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル) ({[(プロプ-2-エン-1-イル) オキシ] カルボニル} スルファモイル) アミノ] – 4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

ジクロロメタン (3 mL) 中のクロロスルホニルイソシアネート (0.140 mL、1.609 mmol) 溶液に、0℃でアリルアルコール (0.109 mL、1.609 mmol) を滴加した。得られた溶液を 0℃で 30 分間攪拌した後、ジクロロメタン (5 mL) 中の実施例 I I – 23 C の生成物 (674 mg、0.805 mmol) 及びトリエチルアミン (0.280 mL、2.012 mmol) 調製溶液を滴加した。得られた溶液を 0℃で 30 分間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (10 mL) で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g カートリッジ、イソヘキサン中 0 – 40 % 酢酸エチル、40 mL / 分) に供して、表題化合物 (609 mg、0.680 mmol、84 % 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.69 – 11.46 (m, 1 H), 7.59 – 6.85 (m, 6 H), 6.11 – 5.78 (m, 1 H), 5.79 – 5.64 (m, 1 H), 5.56 – 5.26 (m, 1 H), 5.26 – 5.01 (m, 3 H), 4.74 – 4.55 (m, 2 H), 4.31 – 4.20 (m, 1 H), 4.20 – 4.08 (m, 1 H), 3.47 – 3.36 (m, 1 H), 3.26 – 3.00 (m, 4 H), 2.91 – 2.70 (m, 1 H), 2.43 – 2.19 (m, 1 H), 2.09 – 1.85 (m, 1 H), 1.78 – 1.61 (m, 3 H), 1.48 (s, 9 H), 1.43 – 1.22 (m, 20 H), 0.82 – 0.70 (m, 6 H); MS (ESI⁻) m/z 873 [M-H]⁻.

【0307】

実施例 I I – 23 E: (2 R) – 6 – (ベンジルオキシ) – 2 – {[(tert-ブトキシカルボニル) { [3 – (プロパン-2-イル) シクロブチル] メチル} アミノ] メチル} – 4-フルオロ-5 – (1, 1, 4-トリオキソ-1 λ⁶, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) – 2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル-アンモニア

メタノール (3 mL) 中の実施例 I I – 23 D の生成物 (700 mg、0.680 mmol) 及び炭酸カリウム (376 mg、2.72 mmol) 溶液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (79 mg、0.068 mmol) を添加した。反応混合物を 60℃で 7 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Reveleris (登録商標) 40 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、C18 シリカゲルでのドライロード、10 mM 重炭酸アンモニウム中 5 – 70 % メタノール、40 mL / 分) に供して、表題化合物をアンモニウム塩として得た (185 mg、0.239 mmol、35 % 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 90℃) δ ppm 7.56 – 7.46 (m, 2 H), 7.39 – 7.24 (m, 3 H), 7.21 (s, 1 H), 7.01 (s, 3 H), 5.11 (s, 2 H), 4.71 – 4.60 (m, 1 H), 4.00 – 3.81 (m, 2 H), 3.42 – 3.23 (m, 3 H), 3.19 – 2.94 (m, 2 H), 2.85 (dd, J = 15.5, 2.1 Hz, 1 H), 2.47 – 2.36 (m, 1 H), 2.35 – 2.21 (m, 1 H), 2.09 – 1.90 (m, 1.5 H), 1.82 – 1.68 (m, 2.5 H), 1.59 –

1.46 (m, 9H), 1.45 – 1.24 (m, 11H), 0.88 – 0.72 (m, 6H); MS (ESI⁻) m/z 715 [M-H]⁻.

【0308】

実施例II-23F: (2R)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル){[3-(プロパン-2-イル)シクロブチル]メチル}アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-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-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル-アンモニア

脱気した水(0.5mL)及びエタノール(3mL)中の実施例II-23Eの生成物(180mg、0.233mmol)溶液に、10% Pd/C(24.8mg、0.023mmol)を添加した。得られた懸濁液を、水素(5バル)下で4時間攪拌させた。反応混合物を珪藻土パッドに通して濾過し、エタノール(3×20mL)で洗浄し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Reveleris(登録商標)24g逆相(C18)フラッシュカートリッジ、C18シリカでのドライロード、10mM重炭酸アンモニウム中5-70%メタノール、32mL/分)に供して、表題化合物をアンモニウム塩として得た(115mg、0.161mmol、69%収率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆ 90℃) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.32 – 6.78 (m, 4H), 4.70 – 4.52 (m, 1H), 3.99 – 3.79 (m, 2H), 3.39 – 3.22 (m, 3H), 3.21 – 3.10 (m, 1H), 3.09 – 2.94 (m, 1H), 2.81 (dd, J = 15.7, 2.1 Hz, 1H), 2.46 – 2.36 (m, 0.5H), 2.35 – 2.21 (m, 0.5H), 2.10 – 1.89 (m, 1.5H), 1.83 – 1.68 (m, 2.5H), 1.60 – 1.47 (m, 10H), 1.46 – 1.25 (m, 11H), 0.84 – 0.73 (m, 6H); MS (ESI⁻) m/z 625 [M-H]⁻.

10

20

【0309】

実施例II-23G: 5-{(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-[(3-(プロパン-2-イル)シクロブチル)メチル]アミノ)メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン

30

ジクロロメタン(2mL)中の実施例II-23Fの生成物(105mg、0.147mmol)溶液に、室温で、トリフルオロ酢酸(0.170mL、2.202mmol)を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を、メタノール:水(95:5)中0.7M NH₃(10mL)で中和し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Teledyne ISCO RediSep Rf Gold(登録商標)12g逆相(C18)フラッシュカートリッジ、C18シリカでのドライロード、10mM重炭酸アンモニウム中0-30%メタノール、30mL/分)に供して、表題化合物(51mg、0.114mmol、77%収率)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.67 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.18 – 4.02 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.15 – 3.04 (m, 2H), 3.04 – 2.88 (m, 3H), 2.77 – 2.68 (m, 1H), 2.46 – 2.28 (m, 1H), 2.17 – 2.06 (m, 1H), 2.00 – 1.89 (m, 0.5H), 1.89 – 1.71 (m, 2.5H), 1.58 – 1.46 (m, 0.5H), 1.45 – 1.31 (m, 1.5H), 0.84 – 0.70 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 427 [M+H]⁺.

40

【0310】

実施例II-24: 5-[(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{[メチル(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-1λ⁶,2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン(化合物155)

50

実施例 I I - 2 4 A - 1 : (2 R) - 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 } - 5 - (1 , 1 , 4 - トリオキソ - 1 λ^6 , 2 , 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル
及び

実施例 I I - 2 4 A - 2 : { [(2 R) - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 5 - (1 , 1 , 4 - トリオキソ - 1 λ^6 , 2 , 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル] メチル } (2 - メチルプロピル) カルバミン酸 tert - ブチル

トリフルオロ酢酸 (1 . 2 5 2 m L 、 1 6 . 2 5 m m o l) を、ジクロロメタン (1 0 m L) 中の実施例 I I - 2 0 の生成物 (6 5 3 m g 、 1 . 0 8 3 m m o l) 溶液に添加した。得られた溶液を室温で 3 0 分間攪拌した。次いで、反応物を、メタノール中 0 . 7 M NH_3 (1 5 m L) で中和し、減圧下で濃縮した。粗残渣をジメチルスルホキシド (8 m L) 中に溶解させ、濾過し、逆相分取 H P L C (P h e n o m e n e x (登録商標) G e m i n i (登録商標) N X - C 1 8 分取カラム上、1 1 0 Å、5 μ m、3 0 mm $\times$ 1 5 0 mm、流量 4 0 m L / 分で水 - メタノール中 0 . 3 % アンモニアにより 1 5 分かけて溶出、2 2 0 nm での UV 検出を使用) により精製した。最初の 1 分間にわたり、A t - c o l u m n d i l u t i o n ポンプからメタノールを 2 m L / 分で供給する。グラジエント情報 : 0 . 0 - 0 . 5 分 5 % メタノール、0 . 5 - 1 . 0 分 5 % メタノール ~ 3 0 % メタノール勾配、1 . 0 - 1 6 . 0 分 3 0 % アイソクラティックメタノール、3 0 % メタノール ~ 1 0 0 % アセトニトリル勾配、1 6 . 0 - 1 6 . 5 分 1 0 0 % アセトニトリルで保持。これにより、2 種の位置異性体の表題化合物、実施例 I I - 2 4 A - 1 (最初に溶出) 及び実施例 I I - 2 4 A - 2 (2 番目に溶出) を得た :

実施例 I I - 2 4 A - 1 (2 1 6 m g 、 0 . 4 3 4 m m o l 、 4 0 % 収率) 。 1H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d $_6$ 9 0 $^{\circ}C$) δ p p m 8 . 7 5 (s , 1 H) , 6 . 9 6 (s , 1 H) , 4 . 8 0 - 4 . 6 2 (m , 1 H) , 3 . 9 3 (s , 2 H) , 3 . 2 3 (d d , J = 1 6 . 0 , 9 . 7 H z , 1 H) , 3 . 1 0 (d d , J = 1 2 . 5 , 5 . 3 H z , 2 H) , 3 . 0 3 - 2 . 9 1 (m , 2 H) , 2 . 8 0 - 2 . 6 5 (m , 2 H) , 1 . 9 2 (七重線 , J = 6 . 8 H z , 1 H) , 1 . 5 5 (s , 9 H) , 0 . 9 5 (d , J = 6 . 6 H z , 6 H) ; M S (E S I $^{+}$) m / z 4 7 3 [M + H] $^{+}$.

及び

実施例 I I - 2 4 A - 2 (5 7 m g 、 0 . 1 2 1 m m o l 、 1 1 % 収率) 。 1H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d $_6$) δ p p m 8 . 5 2 (s , 1 H) , 7 . 0 8 (s , 4 H) , 5 . 9 7 (s , 1 H) , 5 . 8 3 (s , 1 H) , 4 . 0 1 (s , 1 H) , 3 . 8 2 (s , 2 H) , 3 . 3 2 - 3 . 2 6 (m , 1 H) , 3 . 1 1 (s , 2 H) , 2 . 9 7 (s , 1 H) , 2 . 9 1 (d d , J = 1 5 . 3 , 9 . 0 H z , 1 H) , 2 . 5 7 (d d , J = 1 5 . 4 , 6 . 9 H z , 1 H) , 1 . 8 9 (d t , J = 1 3 . 7 , 6 . 9 H z , 1 H) , 1 . 3 9 (s , 9 H) , 0 . 8 2 (t , J = 6 . 0 H z , 6 H) ; M S (E S I $^{-}$) m / z 4 7 1 [M - H] $^{-}$.

【 0 3 1 1 】

実施例 I I - 2 4 B : (2 R) - 4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - { [メチル (2 - メチルプロピル) アミノ] メチル } - 5 - (1 , 1 , 4 - トリオキソ - 1 λ^6 , 2 , 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

酢酸 (0 . 0 3 5 m L 、 0 . 6 0 3 m m o l) を、1 , 2 - ジクロロエタン (1 m L) 中のホルムアルデヒド (水中 5 0 %) (0 . 0 3 3 m L 、 0 . 6 0 3 m m o l) 及び実施例 I I - 2 4 A - 1 の生成物 (1 0 0 m g 、 0 . 2 0 1 m m o l) 溶液に添加し、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (6 3 . 9 m g 、 0 . 3 0 2 m m o l) を添加し

た。反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、反応混合物をメタノール中0.7M NH₃ (2mL) で中和し、C18シリカゲル (1g) 上に濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Teledyne ISCO RediSep Rf Gold (登録商標) 12g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、0.1%水酸化アンモニウム中0-30%メタノール、15mL/分) に供して、表題化合物 (77mg、0.158mmol、79%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 90 °C) δ ppm 8.87 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.28 - 3.10 (m, 2H), 3.03 - 2.79 (m, 3H), 2.69 - 2.41 (m, 4H), 1.92 (s, 1H), 1.62 - 1.48 (m, 9H), 0.98 - 0.87 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 487 [M+H]⁺.

10

【0312】

実施例II-24C: 5-[(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-{[メチル(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-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 (0.152mL、1.972mmol) を、ジクロロメタン (2mL) 中の実施例II-24Bの生成物 (77mg、0.158mmol) 溶液に添加した。得られた溶液を室温で20時間攪拌した。次いで、反応物をメタノール中0.7M NH₃ (2mL) で中和し、C18シリカゲル (1g) 上に濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Teledyne ISCO RediSep Rf Gold (登録商標) 12g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、0.1%水酸化アンモニウム中0-30%メタノール、15mL/分) に供して、表題化合物 (48mg、0.124mmol、79%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 90 °C) δ ppm 8.15 (s, 1H), 7.08 (s, 3H), 5.94 (s, 1H), 4.17 - 4.05 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.21 (s, 1H), 3.10 (dd, J = 15.5, 9.3 Hz, 1H), 2.87 - 2.69 (m, 2H), 2.66 (dd, J = 15.5, 6.6 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.92 (s, 1H), 1.01 - 0.88 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 387 [M+H]⁺.

20

【0313】

実施例II-25: 5-[(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-1-メチル-2-{[(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-1λ⁶, 2,5-チアジアゾリジン-1,1,3-トリオン (化合物156)

30

実施例II-25A: {[(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-1-メチル-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-インドール-2-イル]メチル} (2-メチルプロピル) カルバミン酸tert-ブチル

酢酸 (20μL、0.349mmol) を、ジクロロエタン (1mL) 中のホルムアルデヒド (水中50%) (20μL、0.726mmol) 及び実施例II-24A-2の生成物 (57mg、0.115mmol) 溶液に添加し、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (37mg、0.175mmol) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、反応物をメタノール中0.7M NH₃ (2mL) で中和し、C18シリカゲル (1g) 上に濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Teledyne ISCO RediSep Rf Gold (登録商標) 12g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、0.1%水酸化アンモニウム中0-30%メタノール、15mL/分) に供して、表題化合物 (10mg、0.011mmol、10%収率) を得た。MS (ESI⁻) m/z 486 [M-H]⁻.

40

【0314】

実施例II-25B: 5-[(2R)-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-1-メチル-

50

2- { [(2-メチルプロピル) アミノ] メチル} -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-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 (20 μL、0.260 mmol) を、ジクロロメタン (1 mL) 中の実施例 II-25A の生成物 (10 mg、0.011 mmol) 溶液に添加し、反応混合物を室温で8時間攪拌した。次いで、反応物をメタノール中0.7 M NH₃ (1 mL) で中和し、濃縮し、-18℃で一晩保存した。粗残渣をジクロロメタン (1 mL) 中に再度溶解させ、トリフルオロ酢酸 (300 μL、3.89 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で3時間攪拌した。次いで、反応物をメタノール中0.7 M NH₃ (2 mL) で中和し、C18シリカゲル (1 g) 上に濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Teledyne ISCO RediSep Rf Gold (登録商標) 12 g 逆相 (C18) フラッシュカートリッジ、0.1% 水酸化アンモニウム中0-30% メタノール、15 mL/分) に供して、表題化合物 (2 mg、5.2 μmol、47% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.73 (s, 1H), 7.17 (s, 4H), 5.92 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.71 (q, J = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.19 - 3.03 (m, 2H), 2.88 - 2.72 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.06 - 1.92 (m, 1H), 0.95 (t, J = 6.2 Hz, 6H); MS (ESI⁺) m/z 387 [M+H]⁺.

10

【0315】

20

実施例 II-26: 5- [(2R) -2- { [(3, 3-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) アミノ] メチル} -4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-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 II-26A: N- (3, 3-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) -2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド

メタノール (5 mL) 中の3-アミノ-1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール (0.49 g、4.19 mmol) 攪拌溶液に、0℃で、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸エチル (0.540 mL、4.54 mmol) を滴加した。添加完了後、冷却槽を除去し、反応混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物を慎重に減圧下で濃縮して、表題化合物 (0.9699 g、4.17 mmol、99% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.74 (s, 1H), 5.74 (td, J = 55.3, 4.0 Hz, 1H), 4.00 (dddd, J = 14.6, 10.6, 7.6, 3.9 Hz, 1H), 3.79 (ddd, J = 14.4, 6.8, 3.8 Hz, 1H), 3.49 (ddd, J = 13.5, 7.5, 5.3 Hz, 1H), 2.10 (d, J = 40.4 Hz, 1H); MS (ESI⁻) m/z 206 [M-H]⁻.

30

【0316】

実施例 II-26B: N- {3, 3-ジフルオロ-2- [(2-メトキシエトキシ) メトキシ] プロピル} -2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド

40

ジクロロメタン (4 mL) 中の実施例 II-26A の生成物 (0.9799 g、4.17 mmol) 攪拌溶液に、0℃で、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.829 mL、10.42 mmol) を添加し、次いで、2-メトキシエトキシメチルクロリド (テクニカルグレード純度) (0.885 mL、6.25 mmol) を滴加した。添加完了後、冷却槽を除去し、反応混合物を室温で20時間攪拌した。さらに、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.463 mL、8.34 mmol) 及び2-メトキシエトキシメチルクロリド (0.885 mL、6.25 mmol) を添加した。反応混合物を室温で20時間攪拌した。さらに、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.732 mL、4.17 mmol) 及び2-メトキシエトキシメチルクロリド (0.590 mL、4.17 mmol) を添加した。反応混合物を室温で2日間攪拌した。さらに、N, N-ジイソプロピ

50

ルエチルアミン（1.097 mL、6.25 mmol）及び2-メトキシエトキシメチルクロリド（0.590 mL、4.17 mmol）を添加した。反応混合物を室温で24時間攪拌した。さらに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（1.097 mL、6.25 mmol）及び2-メトキシエトキシメチルクロリド（0.590 mL、4.17 mmol）を添加した。反応混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン（15 mL）で希釈した。塩化アンモニウム飽和水溶液（20 mL）を添加した。有機層を分離した。水層をジクロロメタン（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、24 g カートリッジ、0-100% tert-ブチルメチルエーテル：イソヘキサン、60 mL/分）に供して、未反応の出発物質と共に表題化合物を得た。ジクロロメタン（4 mL）中の本残渣溶液に、0℃で、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（1.407 mL、8.02 mmol）を添加し、次いで、2-メトキシエトキシメチルクロリド（テクニカルグレード純度）（0.681 mL、4.81 mmol）を滴加した。添加完了後、冷却槽を除去し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。さらに、2-メトキシエトキシメチルクロリド（テクニカルグレード純度）（0.681 mL、4.81 mmol）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（1.407 mL、8.02 mmol）を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。さらに、2-メトキシエトキシメチルクロリド（テクニカルグレード純度）（0.681 mL、4.81 mmol）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（1.407 mL、8.02 mmol）を添加した。反応混合物を室温で20時間攪拌した。さらに、2-メトキシエトキシメチルクロリド（テクニカルグレード純度）（0.681 mL、4.81 mmol）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（1.407 mL、8.02 mmol）を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。さらに、2-メトキシエトキシメチルクロリド（テクニカルグレード純度）（0.681 mL、4.81 mmol）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（1.407 mL、8.02 mmol）を添加した。反応混合物を室温で20時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン（15 mL）で希釈した。塩化アンモニウム飽和水溶液（20 mL）を添加した。有機層を分離した。水層をジクロロメタン（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、40 g カートリッジ、0-100% tert-ブチルメチルエーテル：イソヘキサン、60 mL/分）に供して、表題化合物（2.5 g、1.694 mmol、53%収率、20%純度）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ ppm 7.84（s, 1H）, 5.97 – 5.60（m, 1H）, 4.85 – 4.78（m, 2H）, 3.89 – 3.47（m, 6H）, 3.40 – 3.30（m, 3H）, 3.22 – 3.14（m, 1H）; MS（ESI⁻）m/z 294 [M-H]⁻.

10

20

30

【0317】

実施例II-26C：3,3-ジフルオロ-2-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]プロパン-1-アミン

メタノール（4 mL）中の実施例II-26Bの生成物（2.5 g、1.694 mmol）攪拌溶液に、水酸化ナトリウム（2 M水性）（2.5 mL、5.0 mmol）を添加した。反応混合物を室温で24時間攪拌した。追加の水酸化ナトリウムのアリコート（2 M水性）（2.5 mL、5.0 mmol）を添加し、反応混合物をさらに2時間攪拌した。追加の水酸化ナトリウムのアリコート（2 M水性）（2 mL、4.0 mmol）を添加し、反応混合物をさらに2時間攪拌した。反応混合物を圧縮空気気流で濃縮し、次いで、ジクロロメタン（10 mL）及び水（10 mL）で希釈した。有機層を分離した。水層をジクロロメタン（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、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で慎重に濃縮して、表題化合物（2.38 g、1.195 mmol、71%収率、10%純度）を得た。MS（ESI⁺）m/z 200 [M+H]⁺.

40

50

【0318】

実施例II-26D: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2-[8-(ジフルオロメチル)-2,5,7-トリオキサ-10-アザウンデカン-11-イル]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

酢酸(0.07 mL、1.20 mmol)を、1,2-ジクロロエタン(5 mL)中の実施例II-26Cの生成物(2.38 g、1.195 mmol、10%純度)及び実施例II-2Iの生成物(0.852 g、1 mmol)溶液に添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.318 g、1.500 mmol)を添加し、反応混合物を20時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(3 mL)でクエンチし、10分間攪拌した。反応混合物を水(20 mL)で希釈し、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(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物(1.45 g、0.930 mmol、93%収率、50%純度)を得た。MS (ESI⁺) m/z 780 [M+H]⁺.

10

【0319】

実施例II-26E: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-[10-(tert-ブトキシカルボニル)-8-(ジフルオロメチル)-2,5,7-トリオキサ-10-アザウンデカン-11-イル]-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

20

アセトニトリル(6 mL)中の実施例II-26Dの生成物(1.45 g、0.930 mmol)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.487 mL、2.79 mmol)及び二炭酸ジ-tert-ブチル(0.406 g、1.860 mmol)を室温で添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。反応を水(10 mL)でクエンチした。水層を酢酸エチル(3×15 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、24 gカートリッジ、イソヘキサン中0-40%酢酸エチル、50 mL/分)に供して、表題化合物(1.13 g、0.642 mmol、69%収率、50%純度)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 90 °C) δ ppm 7.48 - 7.28 (m, 6H), 6.23 - 5.87 (m, 1H), 5.29 - 5.06 (m, 2H), 4.84 - 4.67 (m, 5H), 4.64 (s, 2H), 4.57 - 4.36 (m, 1H), 4.02 - 3.77 (m, 1H), 3.70 - 3.57 (m, 4H), 3.56 - 3.37 (m, 4H), 3.16 (dd, J = 16.7, 9.7 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.66 (s, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 7H), 1.46 - 1.30 (m, 18H); MS (ESI⁺) m/z 902 [M+Na]⁺.

30

【0320】

実施例II-26F: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-[10-(tert-ブトキシカルボニル)-8-(ジフルオロメチル)-2,5,7-トリオキサ-10-アザウンデカン-11-イル]-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

40

メタノール(2.8 mL)及びテトラヒドロフラン(2.8 mL)中の実施例II-26Eの生成物(1.13 g、0.642 mmol)溶液に、室温で、2 M水酸化リチウム水溶液(0.96 mL、1.93 mmol)を添加した。次いで、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を1 M塩酸水溶液でpH 7に中和し、水(10 mL)で希釈した。水層を酢酸エチル(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、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(

50

0.794 g、0.506 mmol、79%収率、50%純度)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 90 °C) δ ppm 7.56 – 7.43 (m, 2 H), 7.43 – 7.28 (m, 3 H), 7.23 – 7.12 (m, 1 H), 6.22 – 5.81 (m, 1 H), 5.14 – 5.03 (m, 2 H), 4.82 – 4.68 (m, 3 H), 4.64 (s, 3 H), 4.55 – 4.35 (m, 1 H), 4.16 – 4.00 (m, 1 H), 3.91 – 3.80 (m, 2 H), 3.71 – 3.56 (m, 2 H), 3.54 – 3.44 (m, 2 H), 3.44 – 3.34 (m, 2 H), 3.32 – 3.23 (m, 2 H), 3.17 – 3.05 (m, 1 H), 2.84 – 2.73 (m, 1 H), 1.73 – 1.17 (m, 27 H); MS (ESI⁺) m/z 785 [M+H]⁺.

10

【0321】

実施例II-26G: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-[10-(tert-ブトキシカルボニル)-8-(ジフルオロメチル)-2,5,7-トリオキサ-10-アザウンデカン-11-イル]-5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)({[(プロブ-2-エン-1-イル)オキシ]カルボニル}スルファモイル)アミノ]-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルジクロロメタン(5 mL)中のクロロスルホニルイソシアネート(0.084 mL、0.962 mmol)溶液に、0°Cでアリアルアルコール(0.069 mL、1.013 mmol)を滴加した。得られた溶液を0°Cで20分間攪拌した後、ジクロロメタン(5 mL)中の実施例II-26Fの生成物(0.794 g、0.506 mmol)及びトリエチルアミン(0.176 mL、1.266 mmol)調製溶液を滴加した。得られた溶液を0°Cで30分間攪拌した。反応混合物を水(50 mL)でクエンチし、ジクロロメタン(50 mL)で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、40 gカートリッジ、イソヘキサン中0-80% tert-ブチルメチルエーテル、90 mL/分)に供して、表題化合物(490 mg、0.259 mmol、51%収率、50%純度)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.74 – 11.41 (m, 1 H), 7.76 – 7.09 (m, 6 H), 6.12 (t, J = 54.5 Hz, 1 H), 5.72 (ddd, J = 16.5, 10.7, 5.4 Hz, 1 H), 5.31 – 4.99 (m, 4 H), 4.90 – 4.59 (m, 7 H), 4.36 – 3.95 (m, 4 H), 3.68 – 3.48 (m, 2 H), 3.48 – 3.37 (m, 2 H), 3.38 – 3.29 (m, 2 H), 3.27 – 3.19 (m, 2 H), 3.19 – 3.04 (m, 1 H), 2.79 (t, J = 18.8 Hz, 1 H), 1.66 – 1.08 (m, 27 H); MS (ESI⁻) m/z 946 [M-H]⁻.

20

30

【0322】

実施例II-26H: (2R)-6-(ベンジルオキシ)-2-[10-(tert-ブトキシカルボニル)-8-(ジフルオロメチル)-2,5,7-トリオキサ-10-アザウンデカン-11-イル]-4-フルオロ-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-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル

40

メタノール(3 mL)中の実施例II-26Gの生成物(0.49 g、0.259 mmol)及び炭酸カリウム(0.143 g、1.035 mmol)溶液を、真空下で脱気し、窒素で3回充填し直した。混合物に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.030 g、0.026 mmol)を添加し、反応混合物を真空下で脱気し、窒素で3回充填し直した。反応混合物を60°Cで24時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、C18シリカゲル(3 g)を添加し、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Reveleris(登録商標)40 g逆相(C18)フラッシュカートリッジ、C18シリカゲル3 gでのドライロード、0.1%水酸化アンモニウム中10-70%メタノール、40 mL/分)に供して、表題化合物(220 mg、0.2

50

51 mmol、97%収率、90%純度)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 90 °C) δ ppm 7.58 – 7.44 (m, 2H), 7.43 – 7.25 (m, 3H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 6.04 (tt, J = 54.6, 2.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.77 (dd, J = 9.0, 6.6 Hz, 1H), 4.74 – 4.64 (m, 2H), 4.14 – 3.98 (m, 1H), 3.94 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 13.0, 2.3 Hz, 1H), 3.71 – 3.55 (m, 2H), 3.54 – 3.42 (m, 4H), 3.37 (dd, J = 14.2, 6.1 Hz, 1H), 3.33 – 3.20 (m, 4H), 3.20 – 3.08 (m, 1H), 2.90 – 2.73 (m, 1H), 1.60 – 1.46 (m, 9H), 1.46 – 1.29 (m, 9H); MS (ESI⁻) m/z 787 [M-H]⁻.

【0323】

実施例II-26I: (2R)-2-[10-(tert-ブトキシカルボニル)-8-(ジフルオロメチル)-2,5,7-トリオキサ-10-アザウンデカン-11-イル]-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-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-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

脱気した水(0.1 mL)及びエタノール(4 mL)中の実施例II-26Hの生成物(220 mg、0.251 mmol)の懸濁液に、10% Pd/C(53 mg)を添加した。得られた懸濁液を、水素(5 バール)下で18時間攪拌させた。反応混合物をWhatmanガラス繊維濾紙に通して濾過し、エタノール(3×10 mL)で洗浄した。濾液を、減圧下でC18シリカ(1 g)上に濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Reveleris (登録商標) 24 g 逆相(C18)フラッシュカートリッジ、珪藻土でのドライロード、10 mM重炭酸アンモニウム中5-55%メタノール、50 mL/分)に供して、表題化合物(146 mg、0.209 mmol、83%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 90 °C) δ ppm 6.82 (s, 1H), 6.04 (tt, J = 54.7, 3.0 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 7.9, 6.6 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 6.6, 3.9 Hz, 1H), 4.67 – 4.54 (m, 1H), 4.15 – 4.01 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 13.0, 1.3 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 13.0, 2.8 Hz, 1H), 3.71 – 3.55 (m, 2H), 3.55 – 3.41 (m, 4H), 3.41 – 3.32 (m, 1H), 3.32 – 3.17 (m, 5H), 3.01 (ddd, J = 15.7, 9.0, 4.3 Hz, 1H), 2.78 – 2.65 (m, 1H), 1.61 – 1.47 (m, 9H), 1.47 – 1.34 (m, 9H); MS (ESI⁻) m/z 697 [M-H]⁻.

【0324】

実施例II-26J: 5-[(2R)-2-{ [(3,3-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ]メチル}-4-フルオロ-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-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(0.885 mL、11.49 mmol)を、ジクロロメタン(2 mL)中の実施例II-26Iの生成物(146 mg、0.209 mmol)及びプロパン-1-アミン(0.259 mL、3.13 mmol)溶液に0°Cで添加した。得られた溶液を室温で3時間攪拌した。この時間に、反応物は懸濁液の形態となった。トリフルオロ酢酸の第2のアリコート(0.885 mL、11.49 mmol)及びアセトニトリル(1 mL)を添加して、溶解性を向上させた。得られた溶液を室温で20時間攪拌した。次いで、反応物をメタノール中0.7 Mアンモニア(20 mL)で中和し、C18シリカゲル上に濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(Teledyne ISCO R

ed i Sep R f G o l d (登録商標) 12 g 逆相 (C 18) フラッシュカートリッジ、0.1%水酸化アンモニウム中0-30%メタノール、15 mL/分)、続いて別のカラムクロマトグラフィー (Te l e d y n e I S C O R e d i S e p R f G o l d (登録商標) 12 g 逆相 (C 18) フラッシュカートリッジ、0.1%水酸化アンモニウム中0-20%メタノール、15 mL/分) に供して、表題化合物 (1 mg、2.4 μ mol、1%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.80 (s, 2H), 7.12 (s, 4H), 6.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.83 (td, J = 55.4, 3.8 Hz, 1H), 4.30 - 4.11 (m, 3H), 4.11 - 3.93 (m, 1H), 3.31 - 3.11 (m, 2H), 3.11 - 2.97 (m, 3H), 2.77 (dd, J = 15.6, 7.1 Hz, 1H), 1.32 (s, 2H); MS (ESI⁺) m/z 411 [M+H]⁺.

10

【0325】

生物学的アッセイ

略語

DMEMはダルベッコ変法イーグル培地、DMSOはジメチルスルホキシド、DTTはジチオスレイトール、EDTAはエチレンジアミン四酢酸、EGTAは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、HEPESは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 はインターフェロンガンマ、及びTween (登録商標) 20はポリエチレングリコールソルビタンモノラウレートである。

20

【0326】

実施例III-1: PTPN2阻害剤の効力を測定するために用いる移動度シフトアッセイ(MSA)

化合物活性を、*in vitro*酵素反応において、社内のHisタグPTPN2 (TC45) タンパク質 (配列番号1) を用いて測定した。活性を測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を用い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 (50 mM HEPES pH 7.5、1 mM EGTA、10 mM EDTA、0.01% Tween (登録商標) 20、及び2 mM DTT) 中で行った。化合物を、ProxiPlate (商標) 白色384ウェル (PerkinElmerカタログ#6008289) プレートに、Labcyte Echoを用いて、様々な濃度で (12ポイント、1:3希釈) 分注した。酵素 (0.5 nM) を化合物と共に室温で10分間インキュベートした。その後、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でプレートに添加し、室温でさらに10分間インキュベートした。最後に、クエンチ溶液 (水及び4-プロモ-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) をプレートに添加し、次いで、EZ Reader (励起488 nm、発光530 nm) を作動させて変換% (リン酸化基質がPTPN2により脱リン酸化された量) を測定した。各プレートには、100%コントロール (阻害剤: 4-プロモ-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%コントロール (DMSO) を含め、これらを用いて阻害%を算出した。次いで、阻害%を用いてIC₅₀値を算出した。

30

40

【0327】

実施例III-2: PTPN1阻害剤の効力を測定するために用いる移動度シフトアッセイ(MSA)

化合物活性を、*in vitro*酵素反応において、社内のHisタグ完全長PTPN

50

1 タンパク質（配列番号3）を用いて測定した。活性を測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を用い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（50 mM HEPES pH7.5、1mM EGTA、10mM EDTA、0.01% Tween（登録商標）20、及び2mM DTT）中で行った。化合物を、Proxi Plate（商標）白色384ウェル（PerkinElmerカタログ#6008289）プレートに、Labcyte Echo（登録商標）リキッドハンドラーを用いて、様々な濃度で（12ポイント、1：3希釈）分注した。酵素（0.5 nM）を化合物と共に室温で10分間インキュベートした。その後、基質（リン酸化インスリン受容体プロト配列：（（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 μMでプレートに添加し、室温でさらに10分間インキュベートした。最後に、クエンチ溶液（水及び4-プロモ-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）をプレートに添加し、次いで、EZ Reader（励起488 nm、発光530 nm）を作動させて変換%（リン酸化基質がPTPN1により脱リン酸化された量）を測定した。各プレートには、100%コントロール（阻害剤：4-プロモ-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%コントロール（DMSO）を含め、これらを用いて阻害%を算出した。次いで、阻害%を用いてIC₅₀値を算出した。

10

20

【0328】

以下の表1は、本開示の例示的化合物に関する、PTPN2 MSAアッセイ及びPTPN1 MSAアッセイを用いて得られたIC₅₀データをまとめたものである。この表において、「A」は、10 nM未満のIC₅₀を表し、「B」は、10 nM～100 nMのIC₅₀を表し、「C」は、10 nM～100 nM超、100 nM超のIC₅₀を表している。

【0329】

（表1）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化合物のIC₅₀値

30

40

50

化合物番号	PTPN2 MSA IC ₅₀	PTPN1 MSA IC ₅₀	化合物番号	PTPN2 MSA IC ₅₀	PTPN1 MSA IC ₅₀
100	A	B	101	C	C
102	B	B	103	A	B
104	B	B	105	B	B
106	A	B	107	B	B
108	B	B	109	B	B
110	B	B	111	B	B
112	B	B	113	B	B
114	B	B	115	B	B
116	B	B	117	B	B
118	B	B	119	B	B
120	B	B	121	B	B
122	B	B	123	B	B
124	B	B	125	A	B
126	A	B	127	A	B
128	A	B	129	A	B
130	A	B	131	B	B
132	B	C	133	B	B
134	B	B	135	B	B
136	B	B	137	B	B
138	B	B	139	B	B
140	B	B	141	B	B
142	B	B	143	B	B
144	B	C	145	B	B
146	B	B	147	B	B
148	A	B	149	A	B
150	B	B	151	B	B
152	B	B	153	B	B
154	A	B	155	B	B
156	C	C	157	C	C

10

20

30

40

50

【0330】

実施例III-3：B16F10（マウスメラノーマ細胞）Phospho-STAT1 HTRF直接関連性薬力学（PD）アッセイ

B16F10細胞を、10%ウシ胎児血清（Gibco，カタログ#10082-139，Dun Laoghaire Co Dublin）を補充した高グルコースDMEM（Gibco，カタログ#11965-092，Dun Laoghaire Co Dublin）中で増殖させ維持した。細胞をペレット化し、10%ウシ胎児血清を補充したフェノールレッド不含高グルコースDMEM（Gibco，カタログ#11054-020，Dun Laoghaire Co Dublin）中に再懸濁させ、384ウェルCorningプレート（製品#3765，Corning，NY）に、20μLの量で、ウェルあたり11,000細胞にて蒔いた。10ポイント用量反応のため、Echo Liquid Handler（Beckman Coulter，Brea，CA）を用いて、目的化合物を50μMの最高用量から3倍希釈で0.002679μMまで希釈して細胞に投与した。プレートを37℃で3時間インキュベートし、その後に組換えマウスIFNγ（R&D Systems，カタログ#485-MI，Minneapolis，MN、最終濃度100nM）を用いて37℃で10分間処理してSTAT1リン酸化を誘導し、続いて37℃で1時間、3.3μMのスタウロsporinで処理してリン酸化を終結させた。次いで、培地を吸引し、20μLの1×溶解バッファー／ブロッキング試薬（Cisbio Phospho-STAT1キット，パーツ#63ADK026PEH，Bedford，MA）を添加した。プレートを室温で30分間プレートシェーカ

ーに置き、密封し、必要になるまで -80°C で保管した。プレートを解凍するため、抗体マスターミックス（1：40 Phospho-STAT1 Eu Cryptate 抗体、1：40 Phospho-STAT1 d2 抗体、検出バッファー含有、Cisbio Phospho-STAT1 キット、パーツ# 63ADK026PEH, Bedford, MA）を作製する間、完全に解凍するまでプレートを室温でシェーカーに置いた。次いで、384 ProxiPlate Plus（PerkinElmer, パーツ# 6008289, Waltham, MA）に、抗体マスターミックスをウェルあたり $4\mu\text{L}$ で分注し、VIAFLO 384（INTEGRA）を用いて、 $16\mu\text{L}$ の溶解物をCorningプレートからProxiPlateに移した。プレートを室温で3時間インキュベートし、EnVision（登録商標）（PerkinElmer）プレートリーダーで、レーザー励起335nm及び発光665nmにより読み取った。Dotmatics Studies（Bishop's Stortford, UK）を利用して全ての用量反応曲線を作成し、EC50を算出した。表2にEC50を示す。

10

【0331】

（表2）B16F10 IFN γ 誘導STAT1リン酸化（pSTAT1）細胞アッセイにおけるEC50値

化合物番号	B16F10 IFN γ 誘導 pSTAT1 EC ₅₀ (μM)	化合物番号	B16F10 IFN γ 誘導 pSTAT1 EC ₅₀ (μM)
100	0.853	102	3.42
103	1.87	104	5.11
105	2.95	106	1.86
107	1.33	108	1.91
109	1.35	110	18
111	1.11	112	0.776
113	0.77	114	1.46
115	0.835	116	0.736
117	0.818	118	20.1
119	0.848	120	1.61
121	1.74	122	1.98
125	3.09	126	3.67
127	10.8	128	>50
129	1.29	130	>50
131	22.1	132	4.69
133	1.24	134	0.947
135	0.756	136	1.23
137	0.904	138	1.56
139	1.56	140	0.701
141	0.704	142	1.14
143	1	144	7.18
145	1.97	146	1.83
147	1.84	148	1.85
149	1.56	150	2.18
151	2.77	152	1.17
153	2.01	154	1.88
155	15.7		

20

30

40

【0332】

実施例III-4：実施例III-4：移動度シフトアッセイ（MSA）及びB16F10 pSTAT1直接関連性薬力学（PD）アッセイにおける本開示のジヒドロベンゾフラン化合物及びインドリン化合物と対応するクロマン類似体との比較

実施例III-1に記載したプロトコルのPTPN2移動度シフトアッセイデータ（生

50

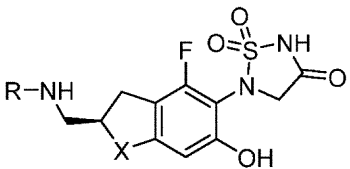
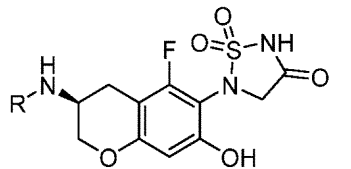
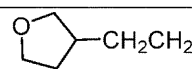
化学的効力)、及び実施例ⅠⅠⅠ-3に記載したプロトコルのB16F10 pSTAT1直接関連性薬力学(PD)アッセイデータ(細胞効力)を用いて、アッセイデータを得た。データは、本開示のジヒドロベンゾフラン類似体及びインドリン類似体を、対応するクロマン類似体と比較したものである。PTPN2 MSAで示されるように、12種のジヒドロベンゾフラン化合物のうち10種が、生化学的効力において、対応するクロマン類似体を上回っている。PTPN2 MSAで示されるように、3種のインドリン化合物はいずれも、生化学的効力において、対応するクロマン類似体を上回ることがない。pSTAT1直接関連性薬力学アッセイにおいて、10種のジヒドロベンゾフラン化合物のうち8種が、細胞効力において、対応するクロマン類似体を上回っている。pSTAT1直接関連性薬力学アッセイにおいて、インドリン化合物の全てが、細胞効力において、対応するクロマン類似体を上回っている。10個の比較のうち6個に関し、ジヒドロベンゾフラン類似体は、細胞アッセイにおいて、対応する生化学的比較で認められた効力増強よりも大きい効力増強を示した。全ての比較に関し、インドリン類似体は、細胞アッセイにおいて、対応する生化学的比較で認められた効力増強よりも大きい効力増強を示した。

10

【0333】

(表3) 本開示の例示的なジヒドロキシベンゾフラン化合物及びインドリン化合物のPTPN2移動度シフトアッセイ(MSA)におけるIC₅₀値、及びB16F10 IFN γ 誘導STAT1リン酸化(pSTAT1)細胞アッセイにおけるEC₅₀値と、対応するクロマン類似体との比較

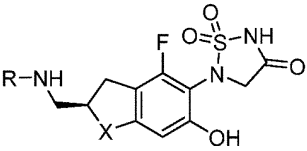
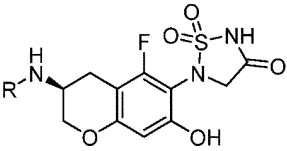
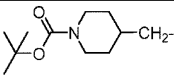
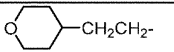
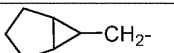
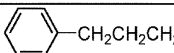
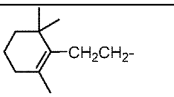
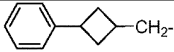
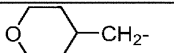
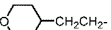
20

 対 								
R	X = O または NH 化合物 #	PTPN2 MSA IC ₅₀ (μ M)	pSTAT1 EC ₅₀ (μ M)	クロマン 比較対象 #	PTPN2 MSA IC ₅₀ (μ M)	pSTAT1 EC ₅₀ (μ M)	ジヒドロ ベンゾフラン または インドリン x 倍> 生化学的効力	ジヒドロ ベンゾフラン または インドリン x 倍> 細胞効力
(F) ₂ HC- CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	107, X = O	0.0133	1.33	C-1	0.00885	3.6	0.7	2.7
 -CH ₂ CH ₂ -	108, X = O	0.0158	1.91	C-2	0.0356	22.6	2.3	11.8

30

40

50

 対 								
R	X = O または NH 化合物 #	PTPN2 MSA IC ₅₀ (μM)	pSTAT1 EC ₅₀ (μM)	クロマン 比較対象 #	PTPN2 MSA IC ₅₀ (μM)	pSTA T1 EC ₅₀ (μM)	ジヒドロ ベンゾフラン または インドリン x 倍> 生化学的効力	ジヒドロ ベンゾフラン または インドリン x 倍> 細胞効力
(CH ₃) ₂ HC- CH ₂ CH ₂ -	115, X = O	0.0171	0.835	C-3	0.0159	6.96	0.9	8.3
(F) ₂ HC-CH ₂ O- CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	123, X = O	0.0112		C-4	0.0239	>50	2.1	
	124, X = O	0.0132		C-5	0.0148	>50	1.1	
	125, X = O	0.00832	3.09	C-6	0.0181	32.2	2.2	10.4
	126, X = O	0.00606	3.67	C-7	0.0324	>50	5.3	>13.6
	127, X = O	0.00405	10.8	C-8	0.0191	>50	4.7	>4.6
	128, X = O	0.00181	>50	C-9	0.0226	>50	12.5	約1.0
	129, X = O	0.00251	1.29	C-10	0.00828	>50	3.3	>38.8
	130, X = O	0.00438	>50	C-11	0.0266	>50	6.1	約1.0
	131, X = O	0.0209	22.1	C-12	0.0495	>50	2.4	>2.3
	138, X - NH	0.0216	1.56	C-13 R = 	0.0181	32.2	0.8	20.6
(CH ₃) ₂ HC- CH ₂ CH ₂ -	139, X = NH	0.0198	1.56	C-14	0.0159	6.96	0.8	4.5

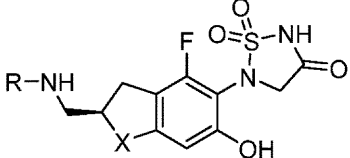
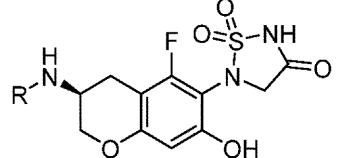
10

20

30

40

50

 対 								
R	X = O または NH 化合物 #	PTPN2 MSA IC ₅₀ (μM)	pSTAT1 EC ₅₀ (μM)	クロマン 比較対象 #	PTPN2 MSA IC ₅₀ (μM)	pSTA T1 EC ₅₀ (μM)	ジヒドロ ベンゾフラン または インドリン x 倍> 生化学的効力	ジヒドロ ベンゾフラン または インドリン x 倍> 細胞効力
(F) ₂ HC- CH ₂ CH ₂ -	140, X = NH	0.0152	0.701	C-15 R = (F) ₂ HC- CH ₂ CH ₂ C H ₂ -	0.00885	3.6	0.6	5.1

10

【0334】

均等物及び範囲

特許請求の範囲において、「a」、「an」、及び「the」等の冠詞は、相反する指示がない限り、またはそれ以外に文脈から明らかでない限り、1つ以上を意味し得る。群の1つ以上の要素間に「または」を含む請求項または記載は、相反する指示がない限り、またはそれ以外に文脈から明らかでない限り、群の要素のうちの1つ、2つ以上、または全てが所与の生成物もしくはプロセスに存在するか、使用されるか、またはその他の点で関連する場合、満たしているとみなされる。本開示は、群のうちのまさしく1つの要素が、所与の生成物もしくはプロセスに存在するか、使用されるか、またはその他の点で関連する実施形態を含む。本開示は、群の要素のうちの2つ以上、または全てが、所与の生成物もしくはプロセスに存在するか、使用されるか、またはその他の点で関連する実施形態を含む。

30

【0335】

さらに、本開示は、列挙された請求項のうちの1つ以上に由来する限定、要素、節、及び記述用語の1つ以上が別の請求項に導入されるという、全ての変形、組み合わせ、及び入れ替えを包含する。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つ以上の限定を含むように変更され得る。要素がリストとして（例えばMarkush群形式で）示される場合、当該要素の各亜群も開示され、任意の要素（複数可）が群から取り除かれ得る。一般に、本開示、または本開示の態様が、特定の要素及び／または特徴を含むと言及される場合、本開示のある特定の実施形態、または本開示のある特定の態様は、そのような要素及び／または特徴からなるか、またはそれらから本質的になることが理解されるべきである。簡略化のために本明細書においてそれらの実施形態は、この通りの言葉で具体的に示されていない。また、「含む」及び「含有する」という用語は、オープンであることを意図しており、追加の要素またはステップの包含を許容していることに留意されたい。範囲が与えられている場合、その範囲には端点が含まれる。さらに、別段の指示がない限り、またはそれ以外に文脈及び当業者の理解から明らかでない限り、範囲として表される値は、文脈により別途明確に要求されない限り、本開示の異なる実施形態において、記載された範囲内の任意の特定の値または下位範囲を、範囲の下限の位の10分の1まで想定し得る。

40

【0336】

本出願では、種々の発行済み特許、公開特許出願、雑誌記事、及び他の刊行物を参照し

50

ており、これら全てが参照により本明細書に組み込まれる。組み込まれる参考文献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。加えて、先行技術に該当する本開示の任意の特定の実施形態は、請求項のいずれか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、本明細書において除外されると明確に示されていなくとも、かかる実施形態は除外され得る。本開示の任意の特定の実施形態を、先行技術の存在に関連しているか否かに関わらず、任意の理由で、任意の請求項から除外することができる。

【0337】

当業者は、本明細書に記載される具体的な実施形態に対する多くの均等物を、通常の実験を行うだけで認識するかまたは確認できるであろう。本明細書に記載される本実施形態の範囲は、上の記載に限定されることが意図されず、正確には添付の特許請求の範囲に示される通りである。当業者は、特許請求の範囲で定義される本開示の精神または範囲から逸脱することなく、本記載に対する様々な変更及び修正がなされ得ることを認めるであろう。

10

20

30

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和6年11月8日(2024.11.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2024543452000001.xml

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/049584

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D417/04 C07D417/14 A61K31/433
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2020/186199 A1 (CALICO LIFE SCIENCES LLC [US]; ABBVIE INC [US]) 17 September 2020 (2020-09-17) abstract * compounds *; pages 88-102 examples 1-232 claims 1-100	1-16
Y	----- WO 2007/067612 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT] ET AL.) 14 June 2007 (2007-06-14) abstract examples 1-36 claims 1-83 ----- -/--	1-16

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 March 2023

Date of mailing of the international search report

16/03/2023

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Dunet, Guillaume

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/049584

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/067615 A2 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT] ET AL.) 14 June 2007 (2007-06-14) abstract examples 1-69 claims 1-40	1-16
Y	WO 2021/127499 A1 (CALICO LIFE SCIENCES LLC [US]; ABBVIE INC [US]) 24 June 2021 (2021-06-24) abstract * compounds *; pages 83-98 examples 1-296 claims 1-93	1-16
Y	WO 2019/246513 A1 (CALICO LIFE SCIENCES LLC [US]; ABBVIE INC [US]) 26 December 2019 (2019-12-26) abstract * compounds *; pages 68-84 examples 1-227 claims 1-70	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/049584

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020186199 A1	17-09-2020	AR 118374 A1	29-09-2021
		AU 2020234712 A1	09-09-2021
		BR 112021017430 A2	18-01-2022
		CA 3131894 A1	17-09-2020
		CL 2021002382 A1	03-06-2022
		CN 114025844 A	08-02-2022
		CO 2021013524 A2	28-02-2022
		CR 20210516 A	19-07-2022
		DO P2021000188 A	15-03-2022
		EC SP21075909 A	30-11-2021
		EP 3938038 A1	19-01-2022
		IL 286373 A	31-10-2021
		JP 7204005 B2	13-01-2023
		JP 2022522526 A	19-04-2022
		KR 20210151821 A	14-12-2021
		MA 55301 A	19-01-2022
		PE 20212154 A1	09-11-2021
		SG 11202109067P A	29-09-2021
		TW 202100515 A	01-01-2021
		US 2020299246 A1	24-09-2020
		UY 38613 A	30-09-2020
		WO 2020186199 A1	17-09-2020
WO 2007067612 A1	14-06-2007	AR 058285 A1	30-01-2008
		AU 2006321902 A1	14-06-2007
		BR PI0619567 A2	04-10-2011
		CA 2631007 A1	14-06-2007
		CN 101336235 A	31-12-2008
		CR 10047 A	16-10-2008
		EC SP088509 A	30-07-2008
		EP 1963293 A1	03-09-2008
		GT 200800093 A	09-07-2010
		JP 2009518419 A	07-05-2009
		KR 20080075218 A	14-08-2008
		MA 30018 B1	01-12-2008
		NZ 568663 A	29-07-2011
		PE 20071094 A1	07-01-2008
		PE 20100470 A1	13-07-2010
		TN SN08248 A1	30-10-2009
		TW 200800928 A	01-01-2008
		UA 94921 C2	25-06-2011
		US 2010035942 A1	11-02-2010
		WO 2007067612 A1	14-06-2007
		ZA 200804489 B	26-08-2009
WO 2007067615 A2	14-06-2007	AR 056838 A1	24-10-2007
		AT 546440 T	15-03-2012
		AU 2006321905 A1	14-06-2007
		BR PI0619600 A2	11-10-2011
		CA 2629857 A1	14-06-2007
		CN 101326173 A	17-12-2008
		CR 10049 A	25-08-2008
		EC SP088506 A	30-07-2008
		EP 1963292 A2	03-09-2008
		ES 2381280 T3	24-05-2012
		JP 2009519248 A	14-05-2009
		KR 20080074969 A	13-08-2008
		MA 30202 B1	02-02-2009

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/049584

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		NZ 568243 A	29-07-2011
		PE 20071031 A1	15-11-2007
		PE 20100733 A1	29-10-2010
		PL 1963292 T3	31-07-2012
		PT 1963292 E	10-05-2012
		TN SN08249 A1	30-10-2009
		TW 200732315 A	01-09-2007
		UA 94724 C2	10-06-2011
		US 2008262050 A1	23-10-2008
		WO 2007067615 A2	14-06-2007
		ZA 200804074 B	25-03-2009

WO 2021127499 A1	24-06-2021	AU 2020407648 A1	30-06-2022
		CA 3162069 A1	24-06-2021
		EP 4077291 A1	26-10-2022
		JP 2023507774 A	27-02-2023
		US 2023019236 A1	19-01-2023
		WO 2021127499 A1	24-06-2021

WO 2019246513 A1	26-12-2019	AU 2019290197 A1	21-01-2021
		BR 112020026086 A2	23-03-2021
		CA 3104507 A1	26-12-2019
		CL 2020003316 A1	11-06-2021
		CN 112955438 A	11-06-2021
		CO 2021000447 A2	19-07-2021
		CR 20210017 A	03-11-2021
		DO P2020000252 A	15-07-2021
		EC SP21003520 A	26-02-2021
		EP 3810580 A1	28-04-2021
		IL 279587 A	01-03-2021
		JP 7217762 B2	03-02-2023
		JP 2021530443 A	11-11-2021
		KR 20210034589 A	30-03-2021
		MA 52963 A	28-04-2021
		PE 20210372 A1	26-02-2021
		PH 12020552228 A1	16-08-2021
		SG 11202012820P A	28-01-2021
		TW 202016082 A	01-05-2020
		US 2021009542 A1	14-01-2021
		UY 38272 A	31-12-2019
		WO 2019246513 A1	26-12-2019

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C O 7 D 417/14 (2006.01)

C O 7 D 417/14

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/454

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

(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 100188433

弁理士 梅村 幸輔

(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 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100214396

弁理士 塩田 真紀

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(74)代理人 100221741

弁理士 酒井 直子

(74)代理人 100114926

弁理士 枝松 義恵

(72)発明者 ボグダン アンドリユー

アメリカ合衆国 6 0 2 0 1 イリノイ州 エバンストン ノイエス ストリート 2 1 2 5

(72)発明者 ファーニー エリオット ピー.

アメリカ合衆国 6 0 2 0 2 イリノイ州 エバンストン シカゴ アベニュー 5 1 9 ユニット エフ

(72)発明者 フロスト ジェニファー エム.

アメリカ合衆国 6 0 0 3 1 イリノイ州 ガーニー ヨークタウン レーン 6 3 5

(72)発明者 キム フィリップ アール.

アメリカ合衆国 6 0 0 4 8 イリノイ州 リバティビル グレースウッド アベニュー 1 0 0 2

(72)発明者 ション チャオミン

アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチューセッツ州 ケンブリッジ メモリアル ドライブ 1 0 0 ア
パートメント 5-8エー

(72)発明者 バートン ナオミ アン

英国 エヌジー5 1ジェイダブリュ ノッティンガム サルクーム ロード 3 6

(72)発明者 キャリオーマムフォード クレール アン マリー

英国 エヌジー4 1エスジェイ ノッティンガム フェアウェイ ドライブ 1 4

(72)発明者 マクマホン クリストファー パトリック

英国 エスケー 1 1 8 ピーティー マックルズフィールド チェスター ロード 1 4 9 フラット 1 1
(72) 発明者 ナノ ジュゼッペ
英国 エムエル 2 7 ティーティー スコットランド ウィシヨウ ウイニング クアドラント 5
F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC85 GA02 GA07 GA10 GA16 MA01 MA04
NA14 ZA59 ZB26 ZC20