

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6448867号  
(P6448867)

(45) 発行日 平成31年1月9日 (2019.1.9)

(24) 登録日 平成30年12月14日 (2018.12.14)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 209/44 (2006.01)

C O 7 D 209/44 C S P

C O 7 D 405/06 (2006.01)

C O 7 D 405/06

A 6 1 K 31/4035 (2006.01)

A 6 1 K 31/4035

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/06

請求項の数 22 (全 204 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-530875 (P2018-530875)  
 (86) (22) 出願日 平成28年12月14日 (2016.12.14)  
 (65) 公表番号 特表2018-537485 (P2018-537485A)  
 (43) 公表日 平成30年12月20日 (2018.12.20)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2016/080885  
 (87) 国際公開番号 W02017/102784  
 (87) 国際公開日 平成29年6月22日 (2017.6.22)  
 審査請求日 平成30年7月18日 (2018.7.18)  
 (31) 優先権主張番号 62/267, 391  
 (32) 優先日 平成27年12月15日 (2015.12.15)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 391008951  
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ  
 ASTRAZENECA AKTIEBO  
 LAG  
 スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ  
 ーデルティエ  
 (74) 代理人 100106518  
 弁理士 松谷 道子  
 (74) 代理人 100156144  
 弁理士 落合 康  
 (72) 発明者 サラ・リバー  
 スウェーデン、エスエー 4 3 1 8 3 メ  
 ルンダル、アストラゼネカ

最終頁に続く

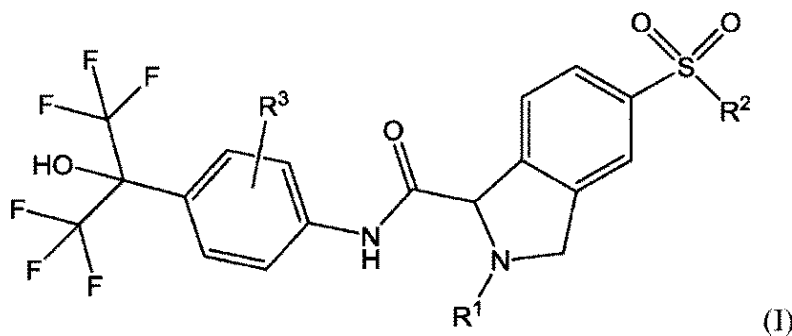
(54) 【発明の名称】 イソインドール化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1】



10

(式中、

R<sup>1</sup> は、Hまたは (C O) R<sup>4</sup> であり；

R<sup>2</sup> は、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、シクロプロピル、CH<sub>2</sub> - シクロプロピル、または NR<sup>5</sup>  
 R<sup>6</sup> であり、ここで前記 C<sub>1</sub> - 6 アルキルは、任意選択的に OH もしくは C<sub>1</sub> - 6 アルコ  
 キシで置換され、かつ前記 CH<sub>2</sub> - シクロプロピルは、任意選択的にハロ、OH、CN も  
 しくは C<sub>1</sub> - 6 アルコキシで置換され；

20

$R^3$  は、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロもしくはCNであり、  
 $R^4$  は、  
 -Hであるか；  
 -任意選択的に  $(R^7)_a$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキルであるか；  
 -任意選択的にハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、OH、CN、 $C_{1-6}$  アルコキシ、もしくは  $C_{1-3}$  アルキル-OR<sup>8</sup> で置換された  $C_{3-7}$  シクロアルキルであるか；  
 -任意選択的に  $C_{1-6}$  アルキルもしくはOHで置換されたヘテロシクロアルキルであるか；  
 - $C_{1-6}$  アルコキシであるか；または  
 -NHR<sup>13</sup> であり；  
 $a$  は、1、2もしくは3であり；  
 $R^6$  は、H、 $C_{1-6}$  アルキルもしくは  $C_{3-7}$  シクロアルキルであり；  
 $R^7$  は、独立して、ハロ、OH、CN、 $C_{1-6}$  アルコキシ、NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびアリールからなる群から選択され、ここで前記  $C_{3-7}$  シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはアリール基は、さらに任意選択的に、 $C_{1-6}$  アルキル、CN、OH、 $C_{1-6}$  アルコキシおよびNR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> からなる群から独立して選択される1つ、2つもしくは3つの基で置換され；  
 $R^{13}$  は、H、 $C_{1-6}$  アルキルもしくは  $C_{3-7}$  シクロアルキルであり；  
 $R^5$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、各々独立して、Hまたは  $C_{1-6}$  アルキルである）  
 またはその薬学的に許容できる塩。

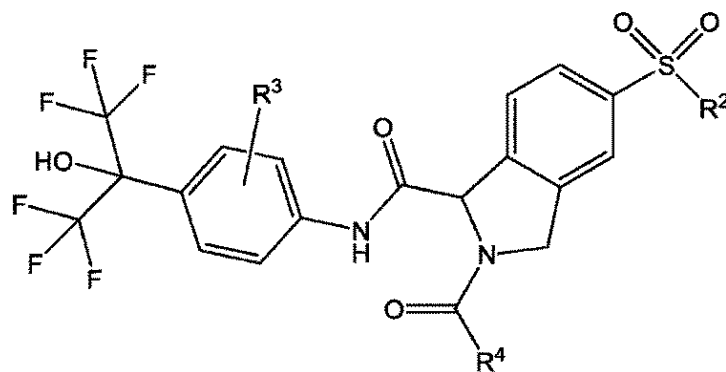
10

20

## 【請求項2】

請求項1に記載の式 (I I) の化合物：

## 【化2】



30

(II)

またはその薬学的に許容できる塩（式中、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、請求項1に定義される通りである）。

## 【請求項3】

請求項2に記載の式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩（式中、  
 $R^2$  は、 $C_{1-6}$  アルキル（任意選択的にOHもしくは  $C_{1-6}$  アルコキシで置換された）または  $CH_2$ -シクロプロピル（任意選択的にハロ、OH、CNもしくは  $C_{1-6}$  アルコキシで置換された）であり；

40

$R^3$  は、Hであり；

$R^4$  は、 $C_{1-6}$  アルキル（任意選択的に  $(R^7)_a$  で置換された）、 $C_{3-7}$  シクロアルキル（任意選択的にハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、OH、CN、 $C_{1-6}$  アルコキシもしくは  $C_{1-3}$  アルキル-OR<sup>8</sup> で置換された）、ヘテロシクロアルキル（任意選択的に  $C_{1-6}$  アルキルもしくはOHで置換された）または  $C_{1-6}$  アルコキシであり；

$R^7$ 、 $R^8$  および  $a$  は、請求項1に定義される通りである）。

## 【請求項4】

50

請求項 3 に記載の式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩 (式中、 $R^2$  は、非置換  $C_{1-6}$  アルキルまたは非置換  $CH_2$  - シクロプロピルである)。

【請求項 5】

請求項 3 または請求項 4 に記載の式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩 (式中、 $R^2$  は非置換  $C_{1-6}$  アルキルまたは非置換  $CH_2$  - シクロプロピルであり、かつ  $R^4$  は  $C_{1-6}$  アルキル (任意選択的に ( $R^7$ )<sub>a</sub> で置換された) であり; また  $R^7$  および a は、請求項 1 に定義される通りである)。

【請求項 6】

請求項 3、4 または 5 のいずれか一項に記載の式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩 (式中、 $R^4$  は非置換  $C_{1-6}$  アルキルである)。

10

【請求項 7】

5 - (エチルスルホニル) - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

5 - (エチルスルホニル) - 2 - ホルミル - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

2 - [(1 - シアノシクロプロピル) アセチル] - 5 - (エチルスルホニル) - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

20

2 - アセチル - 5 - (エチルスルホニル) - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

2 - [シクロプロピル (ジフルオロ) アセチル] - 5 - (エチルスルホニル) - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

2 - [(1 - シアノシクロプロピル) カルボニル] - 5 - (エチルスルホニル) - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

5 - (エチルスルホニル) - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタノイル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

30

5 - (エチルスルホニル) - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - [(1 - ヒドロキシシクロプロピル) アセチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

5 - (エチルスルホニル) - 2 - (3 - フルオロプロパノイル) - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

2 - (シクロブチルアセチル) - 5 - (エチルスルホニル) - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

40

5 - (エチルスルホニル) - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (オキセタン - 2 - イルカルボニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

2 - (3 - シアノプロパノイル) - 5 - (エチルスルホニル) - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

5 - (エチルスルホニル) - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - [(1 - メトキシシクロプロピル) アセチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

50

5 - (エチルスルホニル) - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルカルボニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

5 - (エチルスルホニル) - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルカルボニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

2 - { [1 - (ジメチルアミノ) シクロプロピル] アセチル } - 5 - (エチルスルホニル) - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

5 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

2 - アセチル - 5 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

5 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] - 2 - ホルミル - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

5 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (メトキシアセチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

5 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] - 1 - { [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] カルバモイル } - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - カルボン酸エチル;

5 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - [(1 - メトキシシクロプロピル) アセチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

5 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - [(1 - ヒドロキシシクロプロピル) アセチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

5 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタノイル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

5 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルカルボニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

2 - [(1 - シアノシクロプロピル) カルボニル] - 5 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

5 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルカルボニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

2 - [アミノ (シクロプロピル) アセチル] - 5 - [(シクロプロピルメチル) スルホ

10

20

30

40

50

ニル] -N- [4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

5-[ (シクロプロピルメチル)スルホニル] -N- [4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル] -2-[ (1-メトキシシクロプロピル)カルボニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

5-[ (シクロプロピルメチル)スルホニル] -1-{ [4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル} -1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸メチル;

10

2-[シクロプロピル(ジフルオロ)アセチル] -5-[ (シクロプロピルメチル)スルホニル] -N- [4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル] -5-(メチルスルファモイル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-アセチル-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル] -5-(メチルスルファモイル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

20

2-ホルミル-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル] -5-(メチルスルファモイル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル] -2-[ (2R) -2-ヒドロキシブタノイル] -5-(メチルスルファモイル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

1-{ [4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル} -5-(メチルスルファモイル) -1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸メチル;

1-{ [4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル} -5-(メチルスルファモイル) -1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸エチル;

30

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル] -2-[ (1-メトキシシクロプロピル)カルボニル] -5-(メチルスルファモイル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル] -2-[ (2S) -2-ヒドロキシブタノイル] -5-(メチルスルファモイル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル] -2-(メトキシアセチル) -5-(メチルスルファモイル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

40

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル] -5-(メチルスルファモイル) -2-(オキセタン-2-イルカルボニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル] -5-(メチルスルファモイル) -2-[ (2R) -テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル] -5-(メチルスルファモイル) -2-[ (2S) -テトラヒドロフ

50

ラン-2-イルカルボニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-アセチル-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2-(フェニルアセチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

10

1-{[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル}-5-(メチルスルホニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸メチル;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(1-メトキシシクロプロピル)カルボニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-[(1-シアノシクロプロピル)カルボニル]-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

20

2-ホルミル-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2-(オキセタン-2-イルカルボニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-(3-フルオロ-2-メチルプロパノイル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(2R)-2-ヒドロキシブタノイル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

30

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-(3-メチルブタノイル)-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-(シクロプロピルアセチル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)アセチル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

40

2-[(3S)-3-フルオロブタノイル]-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-(メトキシアセチル)-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-(3-フルオロプロパノイル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

50

2-[(1-エトキシシクロプロピル)カルボニル]-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(1-メトキシシクロプロピル)アセチル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-[(3R)-3-フルオロブタノイル]-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-(2-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

1-{[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル}-5-(メチルスルホニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸プロパン-2-イル;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタノイル)-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-メチルブタノイル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-メチルブタノイル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(2S)-2-ヒドロキシブタノイル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル)-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2-(オキセタン-3-イルアセチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-[(1-シアノシクロプロピル)アセチル]-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)カルボニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-(3-シアノプロパノイル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(トランス-3-ヒドロキシシクロブチル)カルボニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(シス-3-ヒドロキシシクロブチル)カルボニル]-5-

10

20

30

40

50

(メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド ;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[ (3R)-3-ヒドロキシブタノイル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド ;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[ (3S)-3-ヒドロキシブタノイル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド ;

2-アセチル-N-[3-フルオロ-4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド ;

10

2-[ (1-シアノシクロプロピル)カルボニル]-N-[2-フルオロ-4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド ;

2-アセチル-N-[2-フルオロ-4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド ;

N-[2-フルオロ-4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド ;

20

2-[ (1-シアノシクロプロピル)カルボニル]-N-[3-フルオロ-4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド ;

N-[3-フルオロ-4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[ (1-メトキシシクロプロピル)カルボニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド ;

2-アセチル-5-(シクロプロピルスルファモイル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド ;

30

5-(シクロプロピルスルホニル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド ;

2-アセチル-5-(シクロプロピルスルホニル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド ;

5-(シクロプロピルスルホニル)-1-{ [4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル}-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸メチル ;

40

5-(シクロプロピルスルホニル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[ (1-メトキシシクロプロピル)カルボニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド ;

5-(シクロプロピルスルホニル)-2-ホルミル-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド ;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-[ (2-メトキシエチル)スルホニル]-2, 3-ジヒドロ-

50

1 H-イソインドール-1-カルボキサミド；

2-ホルミル-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-[(2-メトキシエチル)スルホニル]-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1-カルボキサミド；

2-アセチル-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-[(2-メトキシエチル)スルホニル]-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1-カルボキサミド；

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(1-メトキシシクロプロピル)カルボニル]-5-[(2-メトキシエチル)スルホニル]-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1-カルボキサミド；

10

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-[(2-ヒドロキシエチル)スルホニル]-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1-カルボキサミド；

2-アセチル-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-[(2-ヒドロキシエチル)スルホニル]-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1-カルボキサミド；

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-[(2-ヒドロキシエチル)スルホニル]-2-[(1-メトキシシクロプロピル)カルボニル]-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1-カルボキサミド；

20

(1 R)-2-アセチル-5-(エチルスルホニル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1-カルボキサミド；

(1 S)-2-アセチル-5-(エチルスルホニル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1-カルボキサミド；

(1 R)-2-アセチル-5-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1-カルボキサミド； 10

30

(1 S)-2-アセチル-5-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1-カルボキサミド；

(1 R)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(2 R)-2-ヒドロキシブタノイル]-5-(メチルスルファモイル)-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1-カルボキサミド；

(1 S)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(2 R)-2-15ヒドロキシブタノイル]-5-(メチルスルファモイル)-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1-カルボキサミド；

40

(1 R)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(2 S)-2-ヒドロキシブタノイル]-5-(メチルスルファモイル)-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1-カルボキサミド；

(1 S)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(2 S)-2-ヒドロキシブタノイル]-5-(メチルスルファモイル)-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1-カルボキサミド； 20

(1 R)-2-アセチル-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2

50

ーヒドロキシプロパンー2-イル) フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジ  
ヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

(1S) - 2-アセチル-N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシ  
プロパン-2-イル) フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジ  
ヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

(1R) - N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシ  
プロパン-2-イル) フェニル] - 2 - [ (1-2,5-メトキシシクロプロピル) カルボニル  
] - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボ  
キサミド;

(1S) - N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシ  
プロパン-2-イル) フェニル] - 2 - [ (1-メトキシシクロプロピル) カルボニル] -  
5 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサ  
ミド;

10

(1R) - N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシ  
プロパン-2-イル) フェニル] - 2 - [ (2R) - 2-ヒドロキシブタノイル] - 5 - (メ  
チルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

(1S) - N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシ  
プロパン-2-イル) フェニル] - 2 - [ (2R) - 2-ヒドロキシブタノイル] - 5 - (メ  
チルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

(1R) - N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシ  
プロパン-2-イル) フェニル] - 2 - [ (2S) - 2-5-ヒドロキシブタノイル] - 5 -  
(メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド  
;

20

(1S) - N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシ  
プロパン-2-イル) フェニル] - 2 - [ (2S) - 2-ヒドロキシブタノイル] - 5 - (メ  
チルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;  
から選択される請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項8】

2- (シアノアセチル) - 5 - (エチルスルホニル) - N- [4- (1, 1, 1, 3,  
3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2, 3-ジ  
ヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

30

5- (エチルスルホニル) - N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-  
2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2 - { [1- (ヒドロキシメチル) シ  
クロプロピル] カルボニル} - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキ  
キサミド;

N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-  
イル) フェニル] - 2 - (2-メトキシブタノイル) - 5 - (メチルスルファモイル)  
- 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-  
イル) フェニル] - 2 - (ヒドロキシアセチル) - 5 - (メチルスルファモイル) - 2  
, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

40

N- [2-フルオロ-4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキ  
シプロパン-2-イル) フェニル] - 2 - [ (1-メトキシシクロプロピル) カルボニル  
] - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボ  
キサミド;

N- [2-フルオロ-4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキ  
シプロパン-2-イル) フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1  
H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-  
イル) フェニル] - 2 - [ (3-メチルオキセタン-3-イル) カルボニル] - 5 - (

50

メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;  
 N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル] - 5-(メチルスルホニル) - 2-(オキセタン-3-イルカルボニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル] - 2-[ (2-メチルオキセタン-2-イル)カルボニル] - 5-(メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-[ (1-フルオロシクロプロピル)カルボニル] - N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル] - 5-(メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル] - 2-(2-メトキシブタノイル) - 5-(メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル] - 2-[ (1-メトキシシクロブチル)カルボニル] - 5-(メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル] - 2-[ (2R) - 2-メトキシプロパノイル] - 5-(メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-アセチル - N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル] - 5-(メチルスルホニル) (1-<sup>2</sup>H) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

(1R) - N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル] - 2-[ (2-メチルオキセタン-2-イル)カルボニル] - 5-(メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

5-(シクロプロピルスルホニル) - N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル] - 2-(ヒドロキシアセチル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

5-(シクロプロピルスルホニル) - N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル] - 2-(メトキシアセチル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-[ (1-シアノシクロプロピル)カルボニル] - 5-(シクロプロピルスルホニル) - N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

5-(シクロプロピルスルホニル) - N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル] - 2-[ (2S) - テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

5-(シクロプロピルスルホニル) - N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル] - 2-[ (2R) - テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

1-{ [4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル} - 5-[ (2-メトキシエチル)スルホニル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸メチル;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル] - 2-(ヒドロキシアセチル) - 5-[ (2-メトキシエチル)スルホニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2- (メトキシアセチル) -5- [ (2-メトキシエチル) スルホニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

5- { [ (1-シアノシクロプロピル) メチル] スルホニル} -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-アセチル-5- { [ (1-シアノシクロプロピル) メチル] スルホニル} -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

5- { [ (1-シアノシクロプロピル) メチル] スルホニル} -1- { [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] カルバモイル} -1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸メチル;

N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- [ (2-メチルプロピル) スルホニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-アセチル-N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- [ (2-メチルプロピル) スルホニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- { [ (1-ヒドロキシシクロプロピル) メチル] スルホニル} -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-アセチル-N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- { [ (1-ヒドロキシシクロプロピル) メチル] スルホニル} -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-ホルミル-N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- { [ (1-ヒドロキシシクロプロピル) メチル] スルホニル} -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2- (ヒドロキシアセチル) -5- { [ (1-ヒドロキシシクロプロピル) メチル] スルホニル} -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-アセチル-N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- [ (2-ヒドロキシプロピル) スルホニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

(1R) -2- [ (1-シアノシクロプロピル) カルボニル] -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- (メチルスルホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

(1S) -2- [ (1-シアノシクロプロピル) カルボニル] -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- (メチルスルホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

(1R) -2-アセチル-N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- (メチルスルホニル) (1-<sup>2</sup>H) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

(1S) -2-アセチル-N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- (メチルスルホニル) (1-<sup>2</sup>H) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

(1R) -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2- [ (2R) - (2-メチルオキセタン-2-イル)

10

20

30

40

50

カルボニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

(1R) - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2 - [(2S) - (2-メチルオキセタン-2-イル) カルボニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N<sup>2</sup>-シクロプロピル-N<sup>1</sup> - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-1, 2-ジカルボキサミド;

N<sup>1</sup> - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - N<sup>2</sup> - メチル-5 - (メチルスルホニル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-1, 2-ジカルボキサミド;

N<sup>2</sup>-エチル-N<sup>1</sup> - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-1, 2-ジカルボキサミド;

N<sup>1</sup> - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-1, 2-ジカルボキサミド;

N<sup>2</sup>-シクロプロピル-N<sup>1</sup> - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-1, 2-ジカルボキサミド;

5 - (シクロプロピルスルホニル) - N<sup>1</sup> - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - N<sup>2</sup> - メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-1, 2-ジカルボキサミド;

N<sup>1</sup> - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 5 - [(2-メトキシエチル) スルホニル] - N<sup>2</sup> - メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-1, 2-ジカルボキサミド;

から選択される請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項9】

2-アセチル-N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項10】

(1R) - 2-アセチル-N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド。

【請求項11】

(1R) - 2-アセチル-N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミドの薬学的に許容できる塩。

【請求項12】

請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、および1つ以上の薬学的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項13】

(1R) - 2-アセチル-N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド、またはその薬学的に許容できる塩、および1つ以上の薬学的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項14】

(1R) - 2-アセチル-N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2

10

20

30

40

50

ーヒドロキシプロパンー2－イル)フェニル]ー5－(メチルスルホニル)ー2,3－ジ  
ヒドロ－1H－イソインドール－1－カルボキサミドを含む、請求項13に記載の組成物  
。

【請求項15】

(1R)ー2－アセチル－N－[4－(1,1,1,3,3,3－ヘキサフルオロー2  
ーヒドロキシプロパンー2－イル)フェニル]ー5－(メチルスルホニル)ー2,3－ジ  
ヒドロ－1H－イソインドール－1－カルボキサミドの薬学的に許容できる塩を含む、請  
求項13に記載の組成物。

【請求項16】

ROR $\gamma$  および／またはROR $\gamma$ t 媒介性病態の治療のための、請求項12～15のい  
ずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項17】

乾癬、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、慢性閉塞性肺疾患または喘息の治療のための、請  
求項12～15のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項18】

乾癬の治療のための、請求項12～15のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項19】

ROR $\gamma$  および／またはROR $\gamma$ t 媒介性病態の治療において用いられる薬剤の製造に  
おける、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる  
塩の使用。

20

【請求項20】

乾癬、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、慢性閉塞性肺疾患または喘息の治療において用い  
られる薬剤の製造における、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物、またはその  
薬学的に許容できる塩の使用。

【請求項21】

乾癬の治療において用いられる薬剤の製造における、請求項1～11のいずれか一項に  
記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩の使用。

【請求項22】

請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、な  
らびに

30

(a)  $\beta$ アドレナリン受容体アゴニスト；

(b) ムスカリン受容体アンタゴニスト；

(c) ジョイントムスカリン受容体アンタゴニスト(joint muscarini  
c receptor antagonist) および $\beta$ アドレナリン受容体アゴニスト  
；および

(d) グルココルチコイド受容体アゴニスト(ステロイド系または非ステロイド系)  
から選択される少なくとも1つの活性成分を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

40

本明細書は、薬学的活性を有するアリルアミド化合物、かかる化合物を調製するための  
方法、かかる化合物を含む医薬組成物および活性治療薬としてのかかる化合物の使用に関  
する。

【背景技術】

【0002】

レチノイン酸受容体関連オーファン受容体(ROR)は、核内受容体スーパーファミリ  
ーに属する転写因子のファミリーである。そのファミリーは、3つの遺伝子RORA、R  
ORB、およびRORCからなり、それらのすべては、タンパク質の2つ以上のアイソフ  
ォームを発現する(非特許文献1)。RORC(ROR $\gamma$ またはNR1F3としても公知  
 )は、リガンド結合ドメインを含む、アミノ酸配列の大部分を共有するが、N末端におい

50

て21アミノ酸長異なる2つの主要なタンパク質アイソフォームに翻訳される。2つのアイソフォームは、差次的に発現される。長い方の形態(ROR $\gamma$ )は、多くの組織、例えば、肝臓、腎臓、筋肉および造血系起源の一部の細胞において見出される一方、短い方の形態(ROR $\gamma$ t)は、胸腺および免疫系の細胞において発現される(非特許文献2)。ROR $\gamma$ tは、Th17細胞の分化および機能にとって必要とされることが示されており、多数の免疫細胞におけるIL17の発現を調和させる(非特許文献3)。Th17細胞は、IL17、IL22、および他のサイトカインを産生するヘルパーT細胞のサブセットである。それらは、TGF $\beta$ 、IL1 $\beta$ およびIL23などのサイトカインの組み合わせへの局所的曝露を通じてそれらのTh17表現型を実現する。それらの分化、分極およびエフェクター機能にとって必要とされるメディエーターおよび転写因子は、Th17軸と称され、Th17軸は、同じサイトカイン(および対応する受容体)を産生する他の細胞型、例えば自然リンパ球様細胞(ILC)および $\gamma\delta$ T細胞を含む。

10

#### 【0003】

生物学的過程でのTh17軸は、免疫成分を有する多くのヒト疾患の病理または自己免疫病理、例えば、乾癬、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、多発性硬化症、炎症性腸疾患、関節リウマチ、移植片対宿主病、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、I型インスリン依存性糖尿病、さらにはがんに関与している(非特許文献4；非特許文献5)。これらの疾患の多くは、Th17軸中に含まれる遺伝子に対する遺伝的連関を共有する(非特許文献6)。

20

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

#### 【0004】

【非特許文献1】Jetten, AM; Kurebayashi, S; Ueda, E. (2006) Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 69: 205-47

【非特許文献2】He, YW; Defetos, ML; Ojala, EW; Bevan, MJ (1998) Immunity 9(6): 797-806

【非特許文献3】Ivanov, II; McKenzie, BS; Zhou, L; Littman, DR et al. (2006) Cell 126: 1121-1133

【非特許文献4】Wilke CM, Bishop K, Fox D, Zou W (2011) Trends Immunol. 32(12): 603-11

30

【非特許文献5】Bartlett, HS; Million, RP (2015) Nat. Rev. Drug Discovery 14: 11-12

【非特許文献6】Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ (2014) Nat. Rev. Immunol. 14(9): 585-600

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0005】

ROR $\gamma$ tは、Th17細胞の機能にとって必要とされことからTh17軸に対して中心的であり、多数の他の細胞型におけるサイトカイン産生およびそれに関連する生物学的過程を支配する。ROR $\gamma$ tの中心的役割により、Th17軸が攪乱される場合の疾患の治療の手段としてROR $\gamma$ t活性を調節することが望ましい。したがって、ROR $\gamma$ tを調節する新しい治療薬に対する需要が存在する。

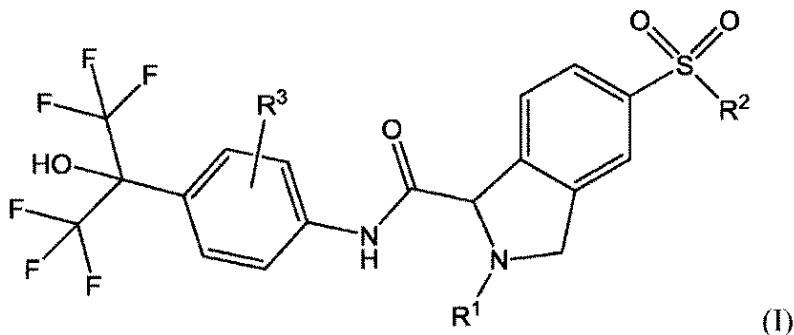
40

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0006】

簡潔に述べると、本明細書は、部分的に、式(I)の化合物：

## 【化 1】



10

またはその薬学的に許容できる塩（式中、

$R^1$  は、Hまたは  $(CO)R^4$  であり；

$R^2$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、シクロプロピル、 $CH_2$  - シクロプロピル、または  $NR^5$   $R^6$  であり、ここで前記  $C_{1-6}$  アルキルは、任意選択的にOHもしくは  $C_{1-6}$  アルコキシで置換され、かつ前記  $CH_2$  - シクロプロピルは、任意選択的にハロ、OH、CNもしくは  $C_{1-6}$  アルコキシで置換され；

$R^3$  は、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロまたはCNであり；

$R^4$  は、

—Hであるか；

—任意選択的に  $(R^7)_a$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキルであるか；

—任意選択的にハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、OH、CN、 $C_{1-6}$  アルコキシ、もしくは  $C_{1-3}$  アルキル— $OR^8$  で置換された  $C_{3-7}$  シクロアルキルであるか；

—任意選択的に  $C_{1-6}$  アルキルもしくはOHで置換されたヘテロシクロアルキルであるか；

— $C_{1-6}$  アルコキシであるか；または

— $NHR^{13}$  であり；

$a$  は、1、2または3であり；

$R^6$  は、H、 $C_{1-6}$  アルキルまたは  $C_{3-7}$  シクロアルキルであり；

$R^7$  は、ハロ、OH、CN、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $NR^9R^{10}$ 、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびアリールからなる群から独立して選択され、ここで前記  $C_{3-7}$  シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはアリール基は、さらに任意選択的に、 $C_{1-6}$  アルキル、CN、OH、 $C_{1-6}$  アルコキシおよび  $NR^{11}R^{12}$  からなる群から独立して選択される1つ、2つもしくは3つの基で置換され；

$R^{13}$  は、H、 $C_{1-6}$  アルキルまたは  $C_{3-7}$  シクロアルキルであり；

$R^5$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、各々独立してHまたは  $C_{1-6}$  アルキルである）

を説明する。

## 【0007】

本明細書はまた、部分的に、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、および少なくとも1つの薬学的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物を説明する。

## 【0008】

本明細書はまた、部分的に、治療に用いられる、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を説明する。

## 【0009】

本明細書はまた、部分的に、 $ROR_\gamma$  および／または  $ROR_\gamma t$  媒介性病態の治療または予防のための、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を説明する。

## 【0010】

本明細書はまた、部分的に、 $ROR_\gamma$  および／または  $ROR_\gamma t$  媒介性病態の治療または予防のための薬剤の製造における、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容できる

20

30

40

50

塩の使用を説明する。

【0011】

本明細書はまた、部分的に、前記疾患を患っている、または前記疾患のリスクがある哺乳動物におけるROR $\gamma$ および／またはROR $\gamma$ t媒介性病態を治療または予防する方法であって、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を治療有効量でかかる治療を必要とする哺乳動物に投与するステップを含む、方法を説明する。

【0012】

本明細書のさらなる態様は、当業者に本明細書を解読することから明らかになるであろう。

【0013】

本明細書の化合物は、塩形態または非塩形態で（すなわち遊離塩基として）存在する場合があります。本明細書は、塩形態および非塩形態の双方を網羅する。本明細書中に記載の化合物は、酸付加塩または塩基付加塩を形成する場合があります。一般に、酸付加塩は、様々な無機酸または有機酸を用いて調製され得る。かかる塩は、典型的には、例えば、化合物を酸（例えば化学量論量の酸）と当該技術分野で公知の様々な方法を用いて混合することにより形成され得る。この混合は、水中、有機溶媒（例えば、エーテル、酢酸エチル、エタノール、メタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリル）中、または水性／有機混合物中で生じる場合があります。本明細書の別の態様では、酸付加塩は、例えば、トリフルオロ酢酸塩、ギ酸塩、酢酸塩または塩酸である。一般に、塩基付加塩は、様々な無機または有機塩基、例えばアルカリまたはアルカリ土類金属塩、例えば、ナトリウム、カルシウムもしくはマグネシウム塩、または他の金属塩、例えばカリウムもしくは亜鉛、またはアンモニウム塩、またはメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジンもしくはモルホリンなどの有機塩基を有する塩を用いて調製され得る。当業者は、例えば、Berge et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977)に記載されるような薬学的塩を調製する一般的原理および技術を理解するであろう。

【0014】

本明細書中に記載の化合物および塩は、1つ以上のキラル（すなわち不斉）中心を含む。本明細書中の構造または化学名がキラリティーを示さない程度まで、構造または化学名は、その構造または化学名に対応する任意の単一の立体異性体（すなわち任意の単一のキラル異性体）、ならびに立体異性体の任意の混合物（例えばラセミ化合物）を包含するように意図される。一部の実施形態では、単一の立体異性体は、例えばキラルクロマトグラフ分離を用いて、それを異性体の混合物（例えばラセミ化合物）から単離することにより得られる。他の実施形態では、単一の立体異性体は、例えばキラル出発物質からの直接合成を通じて得られる。

【0015】

本明細書に記載の化合物の特定の鏡像異性体は、同じ化合物の他の鏡像異性体よりも活性が高くてもよい。

【発明を実施するための形態】

【0016】

一実施形態によると、 $\geq 95$ 、 $\geq 98\%$ または $\geq 99\%$ の鏡像体過剰率(%ee)での単一の鏡像異性体である、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供される。好都合なことに、単一の鏡像異性体は、 $\geq 99\%$ の鏡像体過剰率(%ee)で存在する。

【0017】

別の実施形態によると、 $\geq 95$ 、 $\geq 98\%$ または $\geq 99\%$ の鏡像体過剰率(%ee)での単一の鏡像異性体である、式(I)の化合物またはその薬学的に許容できる塩を1つ以上の薬学的に許容できる賦形剤とともに含む医薬組成物が提供される。好都合なことに、単一の鏡像異性体は、 $\geq 99\%$ の鏡像体過剰率(%ee)で存在する。

【0018】

固体結晶形態であるとき、式(I)の化合物は、別の化学的実体との共結晶の形態であ

10

20

30

40

50

り得、本明細書はすべてのかかる共結晶を包含する。

【0019】

本明細書の化合物は、溶媒和化合物（水和物など）ならびに非溶媒和形態として存在してもよく、本明細書はすべてのかかる溶媒和化合物を包含する。

【0020】

本明細書中に記載される化合物および塩は、様々な互変異性形態で存在してもよく、本明細書はすべてのかかる互変異性形態を包含する。「互変異性体」は、水素原子の転位に起因する平衡状態で存在する構造異性体である。

【0021】

本明細書中に記載される化合物および塩は、同位体標識（または「放射性標識」）されてもよい。その例では、1つ以上の原子が、典型的には天然に見出される原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換わる。本明細書は、本明細書に開示される化合物の同位体標識形態を包含する。組み込まれてもよい同位体の例として、 $^2\text{H}$ （ジュウテリウムに対する「D」としても記述される）、 $^3\text{H}$ （トリチウムに対する「T」としても記述される）、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ および $^{36}\text{Cl}$ が挙げられる。用いられるアイソトープは、その放射性標識誘導体の具体的用途に依存することになる。例えば、インビトロ受容体標識および競合アッセイの場合、 $^3\text{H}$ または $^{14}\text{C}$ が有用であることが多い。放射性イメージング用途の場合、 $^{11}\text{C}$ が有用であることが多い。一部の実施形態では、放射性核種は $^3\text{H}$ である。一部の実施形態では、放射性核種は $^{14}\text{C}$ である。一部の実施形態では、放射性核種は $^{11}\text{C}$ である。

10

20

【0022】

特に指定のない限り、ハロは、クロロ（Cl）、フルオロ（F）、ブロモ（Br）およびヨード（I）から選択され、例えばフルオロである。

【0023】

シクロアルキルは、非芳香族性炭素環式環である。炭素環式環は、飽和または不飽和であってもよく、架橋または非架橋であってもよい。 $\text{C}_3 - 7$ シクロアルキルは、3～7の炭素原子を含有する任意のかかる炭素環式環である。 $\text{C}_3 - 7$ シクロアルキルの例が、3～7の炭素原子を含有する不飽和非芳香族性炭素環式環である。好適なシクロアルキル基の例が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル、例えばシクロプロピルおよびシクロブチルである。

30

【0024】

ヘテロシクロアルキルは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1つまたは2つのヘテロ原子を含む、3～9員環の非芳香族性の単環または二環；またはそのN-オキシド、またはそのS-オキシドもしくはS-ジオキシドである。環は、飽和または不飽和であってもよく、架橋または非架橋であってもよい。ヘテロシクロアルキルの例が、窒素または酸素から独立して選択される1つのヘテロ原子を含む、不飽和4～6員環の非芳香族性の単環；またはそのN-オキシドである。好適なヘテロシクロアルキル基の例として、オキシラニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、およびピペラジニル、例えば、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニルまたはテトラヒドロフラニル、例えば、オキセタニルまたはテトラヒドロフラニルが挙げられる。疑いを回避するため、ヘテロシクロアルキル環上の置換基は、炭素原子またはヘテロ原子のいずれかを介して連結されてもよい。

40

【0025】

アリールは、6もしくは10の炭素原子を含有する芳香環である。好適なアリール基の例として、フェニルおよびナフチル、例えばフェニルが挙げられる。

【0026】

特に指定のない限り、必要数の炭素原子を含有するアルキル、アルコキシおよびハロアルキル基は、分岐または非分岐であり得る。好適な $\text{C}_1 - 6$ アルキル基の例として、メチ

50

ル (Me)、エチル (Et)、N-プロピル、i-プロピル、N-ブチル、sec-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、N-ペンチル、i-ペンチル、neo-ペンチル、N-ヘキシルおよびi-ヘキシル、例えば、メチル、エチル、N-プロピル、i-プロピル、およびi-ブチルが挙げられる。好適なC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ基の例として、メトキシ、エトキシ、N-プロポキシ、i-プロポキシ、N-ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、N-ペントキシ、i-ペントキシ、N-ヘキソキシ、i-ヘキソキシ、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシエチルおよびメトキシブチル、例えば、メトキシ、エトキシ、i-プロポキシおよびt-ブトキシが挙げられる。好適なC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル-OH基の例として、-CH<sub>2</sub>OHおよび-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、例えば-CH<sub>2</sub>OHが挙げられる。

10

## 【0027】

疑いを回避するため、複数の置換基が所与の基から独立して選択される場合、選択される置換基は、所与の基の範囲内からの同じ置換基または異なる置換基を含んでもよい。あくまで例として、R<sup>4</sup>が任意選択的に(R<sup>7</sup>)<sub>a</sub>で置換されたC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルであり、かつaが2である場合、2つのR<sup>7</sup>置換基は同じ、例えば双方ともフルオロであり得るか、または異なる、例えば一方がフルオロでありかつもう一方がOHであり得る。

## 【0028】

一実施形態では、R<sup>1</sup>は、Hである。

## 【0029】

別の実施形態では、R<sup>1</sup>は、(CO)R<sup>4</sup>である。

20

## 【0030】

一実施形態では、R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル（任意選択的に、OHもしくはC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシで置換された）、シクロプロピル、非置換CH<sub>2</sub>-シクロプロピル、またはNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>である。

## 【0031】

一実施形態では、R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル（任意選択的に、OHもしくはC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシで置換された）、またはCH<sub>2</sub>-シクロプロピル（任意選択的に、ハロ、OH、CNもしくはC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシで置換された）である。

## 【0032】

一実施形態では、R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル（任意選択的に、OHもしくはC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシで置換された）、またはCH<sub>2</sub>-シクロプロピル（任意選択的に、OH、CNもしくはC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシで置換された）である。

30

## 【0033】

別の実施形態では、R<sup>2</sup>は、非置換C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルまたは非置換CH<sub>2</sub>-シクロプロピルである。

## 【0034】

別の実施形態では、R<sup>2</sup>は、任意選択的にOHもしくはC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシで置換されたC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルである。

## 【0035】

別の実施形態では、R<sup>2</sup>は、OH、例えば、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHまたは-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>、例えば-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHで置換されたC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルである。

40

## 【0036】

別の実施形態では、R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ、例えば、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、または-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、例えば-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>で置換されたC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルである。

## 【0037】

別の実施形態では、R<sup>2</sup>は、非置換C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、例えば、メチル、エチルまたはi-プロピルである。別の実施形態では、R<sup>2</sup>は、非置換メチルまたは非置換エチルである。さらなる実施形態では、R<sup>2</sup>は非置換メチルである。

50

## 【0038】

別の実施形態では、 $R^2$  は、シクロプロピルまたは  $CH_2$  - シクロプロピル（任意選択的に、OH、CNもしくは  $C_{1-6}$  アルコキシで置換された）である。

## 【0039】

別の実施形態では、 $R^2$  は、 $CH_2$  - シクロプロピル（任意選択的に、ハロ、OH、CNもしくは  $C_{1-6}$  アルコキシで置換された）である。

## 【0040】

別の実施形態では、 $R^2$  は、ハロ、例えばフルオロで置換された  $CH_2$  - シクロプロピルである。

## 【0041】

別の実施形態では、 $R^2$  は、 $CH_2$  - シクロプロピル（任意選択的に、OH、CNもしくは  $C_{1-6}$  アルコキシで置換された）である。

## 【0042】

別の実施形態では、 $R^2$  は、非置換  $CH_2$  - シクロプロピルである。

## 【0043】

別の実施形態では、 $R^2$  は、 $NR^5R^6$  である。

## 【0044】

一実施形態では、 $R^3$  は、H、 $C_{1-6}$  アルキルまたはハロである。

## 【0045】

別の実施形態では、 $R^3$  は、H、メチルまたはフルオロである。

## 【0046】

別の実施形態では、 $R^3$  は、Hである。

## 【0047】

別の実施形態では、 $R^3$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、例えば、メチル、エチルまたは  $i$  - プロピル、例えばメチルである。

## 【0048】

別の実施形態では、 $R^3$  は、ハロ、例えばフルオロである。

## 【0049】

一実施形態では、 $R^4$  は、

—H；

—任意選択的に  $(R^7)_a$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキル；

—任意選択的に、 $C_{1-6}$  アルキル、OH、CN、 $C_{1-6}$  アルコキシ、もしくは  $C_{1-3}$  アルキル— $OR^8$  で置換された  $C_{3-7}$  シクロアルキル；

—任意選択的に  $C_{1-6}$  アルキルもしくはOHで置換されたヘテロシクロアルキル；  
または

— $C_{1-6}$  アルコキシ

である。

## 【0050】

一実施形態では、 $R^4$  は、Hである。

## 【0051】

一実施形態では、 $R^4$  は、任意選択的に  $(R^7)_a$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキルである。

## 【0052】

別の実施形態では、 $R^4$  は、非置換  $C_{1-6}$  アルキルである。さらなる実施形態では、 $R^4$  は、非置換メチルである。さらなる実施形態では、 $R^4$  は非置換エチルである。

## 【0053】

別の実施形態では、 $a$  は1または2である。別の実施形態では、 $a$  は2または3である。別の実施形態では、 $a$  は1である。別の実施形態では、 $a$  は2である。別の実施形態では、 $a$  は3である。

## 【0054】

10

20

30

40

50

別の実施形態では、 $R^4$ は、任意選択的に $C_{1-6}$ アルキル、OH、CN、 $C_{1-6}$ アルコキシもしくは $C_{1-3}$ アルキル-OR<sup>8</sup>で置換された $C_{3-7}$ シクロアルキル（シクロプロピルまたはシクロブチルなど）である。別の実施形態では、 $R^4$ は、非置換 $C_{3-7}$ シクロアルキルである。

【0055】

別の実施形態では、 $R^4$ は、任意選択的にハロで置換された $C_{3-7}$ シクロアルキル（シクロプロピルなど）である。

【0056】

別の実施形態では、 $R^4$ は、任意選択的にOH、CN、 $C_{1-6}$ アルコキシ（メトキシまたはエトキシなど）もしくは $C_{1-3}$ アルキル-OR<sup>8</sup>（-CH<sub>2</sub>OHなど）で置換されたシクロプロピルである。

10

【0057】

別の実施形態では、 $R^4$ は、任意選択的にOH、CN、 $C_{1-6}$ アルコキシ（メトキシまたはエトキシなど）もしくは $C_{1-3}$ アルキル-OR<sup>8</sup>（-CH<sub>2</sub>OHなど）、例えばOHで置換されたシクロブタニル（cyclobutanyl）である。

【0058】

別の実施形態では、 $R^4$ は、任意選択的に $C_{1-6}$ アルキルもしくはOHで置換されたヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、 $R^4$ は、非置換ヘテロシクロアルキルである。

【0059】

20

さらなる実施形態では、 $R^4$ は、任意選択的に $C_{1-6}$ アルキルもしくはOHで置換されたテトラヒドロフラニルである。

【0060】

さらなる実施形態では、 $R^4$ は、任意選択的に $C_{1-6}$ アルキルもしくはOHで置換されたオキセタニルである。

【0061】

別の実施形態では、 $R^4$ は、 $C_{1-6}$ アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、i-プロポキシまたはt-ブトキシ、例えばメトキシである。

【0062】

一実施形態では、 $R^4$ は、NHR<sup>13</sup>である。

30

【0063】

一実施形態では、 $R^6$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、例えばメチルである。

【0064】

別の実施形態では、 $R^6$ は、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、例えばシクロプロピルである。

【0065】

一実施形態では、 $R^7$ は、ハロ（フルオロなど）、OH、CN、 $C_{1-6}$ アルコキシ（メトキシなど）、NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、 $C_{3-7}$ シクロアルキル（シクロプロピルまたはシクロブチルなど）、ヘテロシクロアルキル（オキセタニルなど）およびアリール（フェニルなど）からなる群から独立して選択され、ここで前記 $C_{3-7}$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはアリール基は、任意選択的に、CN、OH、 $C_{1-6}$ アルコキシ（メトキシなど）およびNR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>からなる群から独立して選択される1つ、2つもしくは3つの基でさらに置換される。

40

【0066】

別の実施形態では、 $R^7$ は、フルオロ、OH、CN、メトキシ、NH<sub>2</sub>、シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニルおよびフェニルからなる群から独立して選択され、ここで前記シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニルまたはフェニル基は、任意選択的に、CN、OH、メトキシおよびNR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>からなる群から独立して選択される1つ、2つもしくは3つの基でさらに置換される。

【0067】

別の実施形態では、 $R^7$ は、ハロ（フルオロなど）および $C_{3-7}$ シクロアルキル（シ

50

クロプロピルなど) からなる群から独立して選択される。

【0068】

別の実施形態では、 $R^7$  は、ハロ、例えばフルオロである。

【0069】

別の実施形態では、 $R^7$  は、OHである。

【0070】

別の実施形態では、 $R^7$  は、CNである。

【0071】

別の実施形態では、 $R^7$  は、 $C_{1-6}$  アルコキシ、例えばメトキシまたはエトキシである。

10

【0072】

別の実施形態では、 $R^7$  は、 $NR^9R^{10}$ 、例えば $-NH_2$  または $-N(CH_3)_2$  である。

【0073】

別の実施形態では、 $R^7$  は、任意選択的に、CN、OH、 $C_{1-6}$  アルコキシ (メトキシなど) および  $NR^{11}R^{12}$  ( $-N(CH_3)_2$  など) からなる群から独立して選択される1つ、2つもしくは3つの基 (例えば1つもしくは2つの基、例えば1つの基) で置換された  $C_{3-7}$  シクロアルキル (シクロプロピルまたはシクロブチルなど) である。別の実施形態では、 $R^7$  は、非置換  $C_{3-7}$  シクロアルキルである。

20

【0074】

別の実施形態では、 $R^7$  は、任意選択的に、CN、OH、 $C_{1-6}$  アルコキシ (メトキシなど) および  $NR^{11}R^{12}$  からなる群から独立して選択される1つ、2つもしくは3つの基 (例えば1つもしくは2つの基、例えば1つの基) で置換されたヘテロシクロアルキル (オキセタニルなど) である。別の実施形態では、 $R^7$  は、非置換ヘテロシクロアルキルである。

【0075】

別の実施形態では、 $R^7$  は、任意選択的に、CN、OH、ハロ、 $C_{1-6}$  アルコキシ (メトキシなど) もしくは  $NR^{11}R^{12}$  からなる群から独立して選択される1つ、2つもしくは3つの基 (例えば1つもしくは2つの基、例えば1つの基) で置換されたフェニルである。別の実施形態では、 $R^7$  は、非置換フェニルである。

30

【0076】

一実施形態では、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、独立してHまたはメチルである。

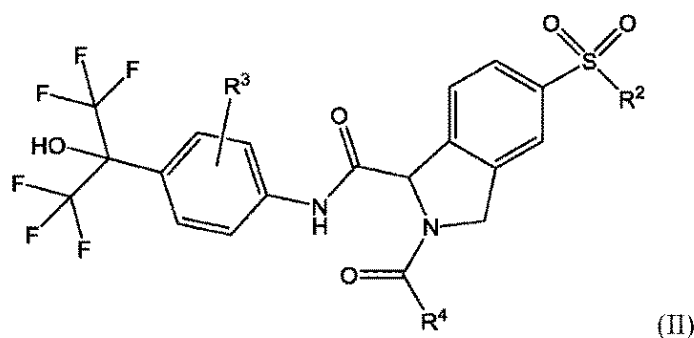
【0077】

一実施形態では、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、独立してHまたはメチルである。

【0078】

さらなる実施形態では、式 (II) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、式 (I) の化合物：

【化2】



40

で定義される通りである。

【0079】

50

さらなる実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^2$  は、任意選択的に、OH または  $C_{1-6}$  アルコキシ、例えば、メチル、エチル、 $-CH_2CH_2OH$ 、もしくは  $-CH_2CH_2OCH_3$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキルである。

【0080】

さらなる実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^2$  は、シクロプロピルまたは  $CH_2$  - シクロプロピル (任意選択的に、ハロ、OH、CN もしくは  $C_{1-6}$  アルコキシで置換された)、例えば  $CH_2$  - シクロプロピル (任意選択的に、OH、CN もしくは  $C_{1-6}$  アルコキシで置換された) である。

【0081】

さらなる実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^2$  は、 $NR^5R^6$ 、例えば  $-NHR^6$  (式中、 $R^6$  はメチルまたはシクロプロピルである) である。

【0082】

さらなる実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^2$  は、非置換  $C_{1-6}$  アルキルまたは非置換  $CH_2$  - シクロプロピルである。

【0083】

さらなる実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^2$  は、非置換  $C_{1-6}$  アルキルである。

【0084】

さらなる実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^2$  は、非置換メチルまたは非置換エチルである。

【0085】

さらなる実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^2$  は、非置換メチルである。

【0086】

さらなる実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^2$  は、非置換エチルである。

【0087】

さらなる実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^2$  は、シクロプロピルである。

【0088】

さらなる実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^2$  は、任意選択的に、ハロ、OH、CN もしくは  $C_{1-6}$  アルコキシで置換された  $CH_2$  - シクロプロピルである。

【0089】

さらなる実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^2$  は、任意選択的に OH、CN もしくは  $C_{1-6}$  アルコキシで置換された  $CH_2$  - シクロプロピルである。

【0090】

さらなる実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^2$  は、非置換  $CH_2$  - シクロプロピルである。

【0091】

さらなる実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^2$  は、 $-CH_2CH_2OCH_3$  である。

【0092】

さらなる実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^2$  は、 $-CH_2CH_2OH$  である。

【0093】

10

20

30

40

50

さらなる実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^2$  は、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$  である。

【0094】

さらなる実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^2$  は、 $-\text{NHCH}_3$  である。

【0095】

さらなる実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^2$  は、 $-\text{NH}-$ シクロプロピルである。

【0096】

さらなる実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^3$  は、H である。

10

【0097】

さらなる実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^3$  は、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、例えばメチルである。

【0098】

さらなる実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^3$  は、フルオロである。

【0099】

さらなる実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^4$  は、H である。

20

【0100】

さらなる実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^4$  は、任意選択的に  $(R^7)_a$  で置換された  $\text{C}_{1-6}$  アルキルである。さらなる実施形態では、 $a$  は 1 または 2、例えば 1 である。別の実施形態では、 $R^4$  は、非置換  $\text{C}_{1-6}$  アルキルである。別の実施形態では、 $R^4$  は、非置換メチルである。別の実施形態では、 $R^4$  は、非置換エチルである。

【0101】

さらなる実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^4$  は、任意選択的に  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、OH、CN、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ (メトキシもしくはエトキシなど) または  $\text{C}_{1-3}$  アルキル-OR<sup>8</sup> ( $-\text{CH}_2\text{OH}$  など) で置換された  $\text{C}_{3-7}$  シクロアルキル (シクロプロピルまたはシクロブチルなど) である。別の実施形態では、 $R^4$  は、非置換  $\text{C}_{3-7}$  シクロアルキルである。

30

【0102】

さらなる実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^4$  は、任意選択的に  $\text{C}_{1-6}$  アルキルもしくは OH で置換されたヘテロシクロアルキル (オキサニルまたはテトラヒドロフランニル) である。別の実施形態では、 $R^4$  は、非置換ヘテロシクロアルキルである。

【0103】

さらなる実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^4$  は、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ (メトキシ、エトキシ、 $i$ -プロポキシまたは  $t$ -ブトキシなど) である。

40

【0104】

さらなる実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^4$  は、 $\text{NHR}^{13}$  ( $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$  または  $-\text{NH}-$ シクロプロピルなど) である。

【0105】

一実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^2$  は、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル (任意選択的に OH もしくは  $\text{C}_{1-6}$  アルコキシで置換された) または  $\text{CH}_2-$ シクロプロピル (任意選択的にハロ、OH、CN もしくは  $\text{C}_{1-6}$  アルコキシで置換された) ;  $R^3$  は H であり ; かつ  $R^4$  は、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル (任意選

50

択的に  $(R^7)_a$  で置換された)、 $C_{3-7}$  シクロアルキル (任意選択的に、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、OH、CN、 $C_{1-6}$  アルコキシもしくは  $C_{1-3}$  アルキル-OR<sup>8</sup> で置換された)、ヘテロシクロアルキル (任意選択的に  $C_{1-6}$  アルキルもしくは OH で置換された) または  $C_{1-6}$  アルコキシである。

【0106】

一実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^2$  は、 $C_{1-6}$  アルキル (任意選択的に OH もしくは  $C_{1-6}$  アルコキシで置換された) または  $CH_2$ -シクロプロピル (任意選択的に、ハロ、OH、CN もしくは  $C_{1-6}$  アルコキシで置換された) ;  $R^3$  は H であり ; かつ  $R^4$  は、 $C_{1-6}$  アルキル (任意選択的に  $(R^7)_a$  で置換された) または  $C_{3-7}$  シクロアルキル (任意選択的に、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、OH、CN、 $C_{1-6}$  アルコキシもしくは  $C_{1-3}$  アルキル-OR<sup>8</sup> で置換された) である。

10

【0107】

一実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^2$  は、 $C_{1-6}$  アルキル (任意選択的に OH もしくは  $C_{1-6}$  アルコキシで置換された) または  $CH_2$ -シクロプロピル (任意選択的に、ハロ、OH、CN もしくは  $C_{1-6}$  アルコキシで置換された) ;  $R^3$  は H であり ; かつ  $R^4$  は、任意選択的に  $(R^7)_a$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキルである。

【0108】

一実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^2$  は、非置換  $C_{1-6}$  アルキルまたは非置換  $CH_2$ -シクロプロピルであり ;  $R^3$  は H であり ; かつ  $R^4$  は、任意選択的に  $(R^7)_a$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキルである。

20

【0109】

一実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^2$  は、非置換  $C_{1-6}$  アルキルであり ;  $R^3$  は H であり ; かつ  $R^4$  は、任意選択的に  $(R^7)_a$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキルである。

【0110】

一実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^2$  は、非置換  $CH_2$ -シクロプロピルであり ;  $R^3$  は H であり ; かつ  $R^4$  は、任意選択的に  $(R^7)_a$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキルである。

30

【0111】

別の実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^2$  は、非置換メチルまたは非置換エチルであり ;  $R^3$  は H であり ; かつ  $R^4$  は、任意選択的に  $(R^7)_a$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキルである。

【0112】

別の実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^2$  は、非置換メチルであり ;  $R^3$  は H であり ; かつ  $R^4$  は、任意選択的に  $(R^7)_a$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキルである。

【0113】

別の実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^2$  は、非置換エチルであり ;  $R^3$  は H であり ; かつ  $R^4$  は、任意選択的に  $(R^7)_a$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキルである。

40

【0114】

別の実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^2$  は、非置換  $CH_2$ -シクロプロピルであり ;  $R^3$  は H であり ; かつ  $R^4$  は、任意選択的に  $(R^7)_a$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキルである。

【0115】

一実施形態では、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここで  $R^2$  は、非置換  $C_{1-6}$  アルキルまたは非置換  $CH_2$ -シクロプロピルであり ; R

50

<sup>3</sup> はHであり；かつR<sup>4</sup> は、非置換C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルである。

【0116】

別の実施形態では、式（I I）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここでR<sup>2</sup> は、非置換C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルであり；R<sup>3</sup> はHであり；かつR<sup>4</sup> は、非置換C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルである。

【0117】

別の実施形態では、式（I I）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここでR<sup>2</sup> は、非置換CH<sub>2</sub> - シクロプロピルであり；R<sup>3</sup> はHであり；かつR<sup>4</sup> は、非置換C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルである。

【0118】

別の実施形態では、式（I I）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここでR<sup>2</sup> は、非置換メチルであり；R<sup>3</sup> はHであり；かつR<sup>4</sup> は、非置換メチルである。

【0119】

別の実施形態では、式（I I）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここでR<sup>2</sup> は、非置換エチルであり；R<sup>3</sup> はHであり；かつR<sup>4</sup> は、非置換メチルである。

【0120】

別の実施形態では、式（I I）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここでR<sup>2</sup> は、非置換CH<sub>2</sub> - シクロプロピルであり；R<sup>3</sup> はHであり；かつR<sup>4</sup> は、非置換メチルである。

【0121】

別の実施形態では、式（I I）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここでR<sup>2</sup> は、非置換メチルであり；R<sup>3</sup> はHであり；かつR<sup>4</sup> は、非置換エチルである。

【0122】

別の実施形態では、式（I I）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここでR<sup>2</sup> は、非置換エチルであり；R<sup>3</sup> はHであり；かつR<sup>4</sup> は、非置換エチルである。

【0123】

別の実施形態では、式（I I）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩が提供され、ここでR<sup>2</sup> は、非置換CH<sub>2</sub> - シクロプロピルであり；R<sup>3</sup> はHであり；かつR<sup>4</sup> は、非置換エチルである。

【0124】

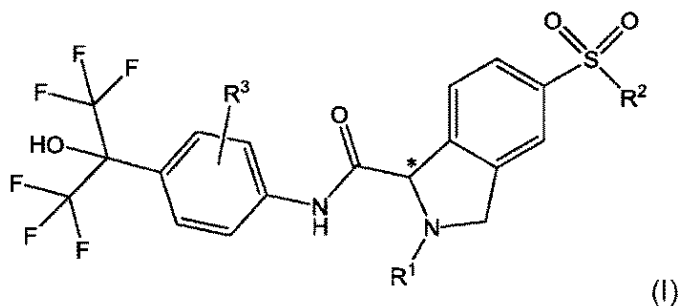
別の実施形態では、下に示されるようなアステリスクで標識された炭素原子でR - 立体化学を示す、式（I）または式（I I）の化合物

10

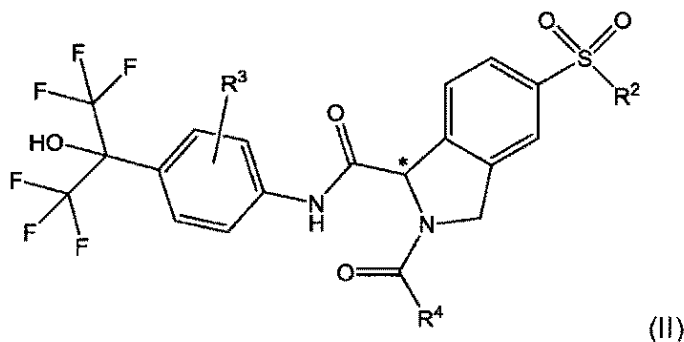
20

30

## 【化 3】



10



20

またはその薬学的に許容できる塩が提供される。

## 【0125】

本明細書中の任意の実施形態が「任意選択的に置換された」と言われる基を含む場合、特に指定のない限り、前記基は、置換されなくても、または、提供される置換基のリストから独立して選択される1つ、2つもしくは3つの置換基（例えば1つもしくは2つの置換基、例えば1つの置換基）で置換されてもよい。疑いを回避するため、さらなる実施形態は、前記基が置換されない場合の実施形態を含むことになる。

## 【0126】

本明細書中の任意の実施形態が（用語「など」または「例えば」を用いての）より小さいグループの部分選択を含む場合、疑いを回避するため、部分選択されたグループは各々、追加的な実施形態を表す。

30

## 【0127】

本明細書の化合物の例が、

5-（エチルスルホニル）-N-[4-（1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド；

5-（エチルスルホニル）-2-ホルミル-N-[4-（1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド；

40

2-[(1-シアノシクロプロピル)アセチル]-5-（エチルスルホニル）-N-[4-（1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド；

2-アセチル-5-（エチルスルホニル）-N-[4-（1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド；

2-[シクロプロピル（ジフルオロ）アセチル]-5-（エチルスルホニル）-N-[4-（1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド；

2-[(1-シアノシクロプロピル)カルボニル]-5-（エチルスルホニル）-N-[

50

- 4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;
- 5- (エチルスルホニル) -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2- (3-ヒドロキシ-3-メチルブタノイル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;
- 5- (エチルスルホニル) -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2- [(1-ヒドロキシシクロプロピル) アセチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;
- 5- (エチルスルホニル) - 2- (3-フルオロプロパノイル) -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド; 10
- 2- (シクロブチルアセチル) - 5- (エチルスルホニル) -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;
- 5- (エチルスルホニル) -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2- (オキセタン-2-イルカルボニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;
- 2- (3-シアノプロパノイル) - 5- (エチルスルホニル) -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド; 20
- 5- (エチルスルホニル) -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2- [(1-メトキシシクロプロピル) アセチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;
- 5- (エチルスルホニル) -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2- (テトラヒドロフラン-3-イルカルボニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;
- 5- (エチルスルホニル) -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2- (テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;
- 2- { [1- (ジメチルアミノ) シクロプロピル] アセチル} - 5- (エチルスルホニル) -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド; 30
- 5- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;
- 2- アセチル- 5- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;
- 5- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] - 2- ホルミル-N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド; 40
- 5- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2- (メトキシアセチル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;
- 5- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] - 1- { [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] カルバモイル} - 1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸エチル;
- 5- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2- [(1-メトキ 50

シシクロプロピル) アセチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

5-[(シクロプロピルメチル) スルホニル] -N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2-[(1-ヒドロキシシシクロプロピル) アセチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

5-[(シクロプロピルメチル) スルホニル] -N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタノイル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

10

5-[(シクロプロピルメチル) スルホニル] -N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2-(テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-[(1-シアノシクロプロピル) カルボニル] -5-[(シクロプロピルメチル) スルホニル] -N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

5-[(シクロプロピルメチル) スルホニル] -N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2-(テトラヒドロフラン-3-イルカルボニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

20

2-[アミノ(シクロプロピル) アセチル] -5-[(シクロプロピルメチル) スルホニル] -N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

5-[(シクロプロピルメチル) スルホニル] -N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2-[(1-メトキシシシクロプロピル) カルボニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

30

5-[(シクロプロピルメチル) スルホニル] -1-{[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] カルバモイル} -1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸メチル;

2-[シシクロプロピル(ジフルオロ) アセチル] -5-[(シクロプロピルメチル) スルホニル] -N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5-(メチルスルファモイル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

40

2-アセチル-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5-(メチルスルファモイル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-ホルミル-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5-(メチルスルファモイル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2-[(2R)-2-ヒドロキシブタノイル] -5-(メチルスルファモイル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

1-{[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2

50

－イル) フェニル] カルバモイル} －5－ (メチルスルファモイル) －1, 3－ジヒドロ  
－2 H－イソインドール－2－カルボン酸メチル;

1－{ [4－(1, 1, 1, 3, 3, 3－ヘキサフルオロ－2－ヒドロキシプロパン－2  
－イル) フェニル] カルバモイル} －5－ (メチルスルファモイル) －1, 3－ジヒドロ  
－2 H－イソインドール－2－カルボン酸エチル;

N－[4－(1, 1, 1, 3, 3, 3－ヘキサフルオロ－2－ヒドロキシプロパン－2－  
イル) フェニル] －2－[(1－メトキシシクロプロピル) カルボニル] －5－ (メチル  
スルファモイル) －2, 3－ジヒドロ－1 H－イソインドール－1－カルボキサミド;

N－[4－(1, 1, 1, 3, 3, 3－ヘキサフルオロ－2－ヒドロキシプロパン－2－  
イル) フェニル] －2－[(2 S) －2－ヒドロキシブタノイル] －5－ (メチルスル  
ファモイル) －2, 3－ジヒドロ－1 H－イソインドール－1－カルボキサミド;

N－[4－(1, 1, 1, 3, 3, 3－ヘキサフルオロ－2－ヒドロキシプロパン－2－  
イル) フェニル] －2－(メトキシアセチル) －5－ (メチルスルファモイル) －2, 3  
－ジヒドロ－1 H－イソインドール－1－カルボキサミド;

N－[4－(1, 1, 1, 3, 3, 3－ヘキサフルオロ－2－ヒドロキシプロパン－2－  
イル) フェニル] －5－ (メチルスルファモイル) －2－(オキセタン－2－イルカルボ  
ニル) －2, 3－ジヒドロ－1 H－イソインドール－1－カルボキサミド;

N－[4－(1, 1, 1, 3, 3, 3－ヘキサフルオロ－2－ヒドロキシプロパン－2－  
イル) フェニル] －5－ (メチルスルファモイル) －2－[(2 R) －テトラヒドロフラ  
ン－2－イルカルボニル] －2, 3－ジヒドロ－1 H－イソインドール－1－カルボキサ  
ミド;

N－[4－(1, 1, 1, 3, 3, 3－ヘキサフルオロ－2－ヒドロキシプロパン－2－  
イル) フェニル] －5－ (メチルスルファモイル) －2－[(2 S) －テトラヒドロフラ  
ン－2－イルカルボニル] －2, 3－ジヒドロ－1 H－イソインドール－1－カルボキサ  
ミド;

N－[4－(1, 1, 1, 3, 3, 3－ヘキサフルオロ－2－ヒドロキシプロパン－2－  
イル) フェニル] －5－ (メチルスルホニル) －2, 3－ジヒドロ－1 H－イソインド  
ール－1－カルボキサミド;

2－アセチル－N－[4－(1, 1, 1, 3, 3, 3－ヘキサフルオロ－2－ヒドロキシ  
プロパン－2－イル) フェニル] －5－ (メチルスルホニル) －2, 3－ジヒドロ－1 H  
－イソインドール－1－カルボキサミド;

N－[4－(1, 1, 1, 3, 3, 3－ヘキサフルオロ－2－ヒドロキシプロパン－2－  
イル) フェニル] －5－ (メチルスルホニル) －2－(フェニルアセチル) －2, 3－ジ  
ヒドロ－1 H－イソインドール－1－カルボキサミド;

1－{ [4－(1, 1, 1, 3, 3, 3－ヘキサフルオロ－2－ヒドロキシプロパン－2  
－イル) フェニル] カルバモイル} －5－ (メチルスルホニル) －1, 3－ジヒドロ－2  
H－イソインドール－2－カルボン酸メチル;

N－[4－(1, 1, 1, 3, 3, 3－ヘキサフルオロ－2－ヒドロキシプロパン－2－  
イル) フェニル] －2－[(1－メトキシシクロプロピル) カルボニル] －5－ (メチル  
スルホニル) －2, 3－ジヒドロ－1 H－イソインドール－1－カルボキサミド;

2－[(1－シアノシクロプロピル) カルボニル] －N－[4－(1, 1, 1, 3, 3, 3  
－ヘキサフルオロ－2－ヒドロキシプロパン－2－イル) フェニル] －5－ (メチルス  
ルホニル) －2, 3－ジヒドロ－1 H－イソインドール－1－カルボキサミド;

2－ホルミル－N－[4－(1, 1, 1, 3, 3, 3－ヘキサフルオロ－2－ヒドロキシ  
プロパン－2－イル) フェニル] －5－ (メチルスルホニル) －2, 3－ジヒドロ－1 H  
－イソインドール－1－カルボキサミド;

N－[4－(1, 1, 1, 3, 3, 3－ヘキサフルオロ－2－ヒドロキシプロパン－2－  
イル) フェニル] －5－ (メチルスルホニル) －2－(オキセタン－2－イルカルボ  
ニル) －2, 3－ジヒドロ－1 H－イソインドール－1－カルボキサミド;

2－(3－フルオロ－2－メチルプロパノイル) －N－[4－(1, 1, 1, 3, 3, 3

10

20

30

40

50

-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- (メチルスル  
 ホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;  
 N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-  
 イル) フェニル] -2- [(2R)-2-ヒドロキシブタノイル] -5- (メチルスルホ  
 ニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;  
 N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-  
 イル) フェニル] -2- (3-メチルブタノイル) -5- (メチルスルホニル) -2, 3-  
 ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;  
 2- (シクロプロピルアセチル) -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオ  
 ロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- (メチルスルホニル) -2, 10  
 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;  
 N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-  
 イル) フェニル] -2- [(1-ヒドロキシシクロプロピル) アセチル] -5- (メチル  
 スルホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;  
 2- [(3S)-3-フルオロブタノイル] -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘ  
 キサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- (メチルスルホ  
 ニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;  
 N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-  
 イル) フェニル] -2- (メトキシアセチル) -5- (メチルスルホニル) -2, 3-ジ  
 ヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド; 20  
 2- (3-フルオロプロパノイル) -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフル  
 オロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- (メチルスルホニル) -2  
 , 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;  
 2- [(1-エトキシシクロプロピル) カルボニル] -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3  
 , 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- (メチル  
 スルホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;  
 N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-  
 イル) フェニル] -2- [(1-メトキシシクロプロピル) アセチル] -5- (メチルス  
 ルホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;  
 2- [(3R)-3-フルオロブタノイル] -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘ  
 キサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- (メチルスルホ  
 ニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド; 30  
 N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-  
 イル) フェニル] -2- (2-メトキシ-2-メチルプロパノイル) -5- (メチルスル  
 ホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;  
 1- { [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-  
 イル) フェニル] カルバモイル} -5- (メチルスルホニル) -1, 3-ジヒドロ-2  
 H-イソインドール-2-カルボン酸プロパン-2-イル;  
 N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-  
 イル) フェニル] -2- (3-ヒドロキシ-3-メチルブタノイル) -5- (メチルスル 40  
 ホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;  
 N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-  
 イル) フェニル] -2- [(2R)-2-ヒドロキシ-3-メチルブタノイル] -5- (メ  
 チルスルホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;  
 N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-  
 イル) フェニル] -2- [(2S)-2-ヒドロキシ-3-メチルブタノイル] -5- (メ  
 チルスルホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;  
 N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-  
 イル) フェニル] -2- [(2S)-2-ヒドロキシブタノイル] -5- (メチルスルホ  
 ニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド; 50

N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2- (3-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル) -5- (メチルスルホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- (メチルスルホニル) -2- (オキセタン-3-イルアセチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2- [(1-シアノシクロプロピル) アセチル] -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- (メチルスルホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2- [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] -5- (メチルスルホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2- (3-シアノプロパノイル) -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- (メチルスルホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2- [(トランス-3-ヒドロキシシクロブチル) カルボニル] -5- (メチルスルホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2- [(シス-3-ヒドロキシシクロブチル) カルボニル] -5- (メチルスルホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2- [(3R)-3-ヒドロキシブタノイル] -5- (メチルスルホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2- [(3S)-3-ヒドロキシブタノイル] -5- (メチルスルホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-アセチル-N- [3-フルオロ-4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- (メチルスルホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2- [(1-シアノシクロプロピル) カルボニル] -N- [2-フルオロ-4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- (メチルスルホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-アセチル-N- [2-フルオロ-4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- (メチルスルホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N- [2-フルオロ-4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- (メチルスルホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2- [(1-シアノシクロプロピル) カルボニル] -N- [3-フルオロ-4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- (メチルスルホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N- [3-フルオロ-4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2- [(1-メトキシシクロプロピル) カルボニル] -5- (メチルスルホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-アセチル-5- (シクロプロピルスルファモイル) -N- [4- (1, 1, 1, 3,

10

20

30

40

50

3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

5-(シクロプロピルスルホニル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-アセチル-5-(シクロプロピルスルホニル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

5-(シクロプロピルスルホニル)-1-{[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] カルバモイル} - 1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸メチル;

5-(シクロプロピルスルホニル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2-[ (1-メトキシシクロプロピル) カルボニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

5-(シクロプロピルスルホニル)-2-ホルミル-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 5-[ (2-メトキシエチル) スルホニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-ホルミル-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 5-[ (2-メトキシエチル) スルホニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-アセチル-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 5-[ (2-メトキシエチル) スルホニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2-[ (1-メトキシシクロプロピル) カルボニル] - 5-[ (2-メトキシエチル) スルホニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 5-[ (2-ヒドロキシエチル) スルホニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-アセチル-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 5-[ (2-ヒドロキシエチル) スルホニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 5-[ (2-ヒドロキシエチル) スルホニル] - 2-[ (1-メトキシシクロプロピル) カルボニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

(1R)-2-アセチル-5-(エチルスルホニル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

(1S)-2-アセチル-5-(エチルスルホニル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

(1R)-2-アセチル-5-[ (シクロプロピルメチル) スルホニル] -N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

(1 S) - 2 - アセチル - 5 - [(シクロプロピルメチル) スルホニル] - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

(1 R) - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシブタノイル] - 5 - (メチルスルファモイル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

(1 S) - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシブタノイル] - 5 - (メチルスルファモイル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド

10

(1 R) - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - [(2 S) - 2 - ヒドロキシブタノイル] - 5 - (メチルスルファモイル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

(1 S) - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - [(2 S) - 2 - ヒドロキシブタノイル] - 5 - (メチルスルファモイル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

(1 R) - 2 - アセチル - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

20

(1 S) - 2 - アセチル - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

(1 R) - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - [(1 - メトキシシクロプロピル) カルボニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

(1 S) - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - [(1 - メトキシシクロプロピル) カルボニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

30

(1 R) - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシブタノイル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

(1 S) - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシブタノイル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

(1 R) - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - [(2 S) - 2 - ヒドロキシブタノイル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

40

(1 S) - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2 - [(2 S) - 2 - ヒドロキシブタノイル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド;

またはその薬学的に許容できる塩である。

#### 【0128】

本明細書の化合物のさらなる例が、

2 - (シアノアセチル) - 5 - (エチルスルホニル) - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル] - 2, 3 - ジヒ

50

10

20

30

40

50

オロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2-(メトキシアセチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-[ (1-シアノシクロプロピル) カルボニル] -5-(シクロプロピルスルホニル) -N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド; 5-(シクロプロピルスルホニル) -N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2-[ (2S) -テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

5-(シクロプロピルスルホニル) -N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2-[ (2R) -テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

1-{ [4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] カルバモイル} -5-[ (2-メトキシエチル) スルホニル] -1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸メチル;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2-(ヒドロキシアセチル) -5-[ (2-メトキシエチル) スルホニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2-(メトキシアセチル) -5-[ (2-メトキシエチル) スルホニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

5-{ [ (1-シアノシクロプロピル) メチル] スルホニル} -N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-アセチル-5-{ [ (1-シアノシクロプロピル) メチル] スルホニル} -N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

5-{ [ (1-シアノシクロプロピル) メチル] スルホニル} -1-{ [4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] カルバモイル} -1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸メチル;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5-[ (2-メチルプロピル) スルホニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-アセチル-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5-[ (2-メチルプロピル) スルホニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5-{ [ (1-ヒドロキシシクロプロピル) メチル] スルホニル} -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-アセチル-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5-{ [ (1-ヒドロキシシクロプロピル) メチル] スルホニル} -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

2-ホルミル-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5-{ [ (1-ヒドロキシシクロプロピル) メチル] スルホニル} -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2-(ヒドロキシアセチル) -5-{ [ (1-ヒドロキシシクロプロピル) メチル] スルホニル} -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

2-アセチル-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-[(2-ヒドロキシプロピル)スルホニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

(1R)-2-[(1-シアノシクロプロピル)カルボニル]-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

(1S)-2-[(1-シアノシクロプロピル)カルボニル]-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

10

(1R)-2-アセチル-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)(1-<sup>2</sup>H)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

(1S)-2-アセチル-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)(1-<sup>2</sup>H)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

(1R)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(2R)-(2-メチルオキセタン-2-イル)カルボニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

20

(1R)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(2S)-(2-メチルオキセタン-2-イル)カルボニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド;

N<sup>2</sup>-シクロプロピル-N<sup>1</sup>-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルファモイル)-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-1, 2-ジカルボキサミド;

N<sup>1</sup>-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-N<sup>2</sup>-メチル-5-(メチルスルホニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-1, 2-ジカルボキサミド;

30

N<sup>2</sup>-エチル-N<sup>1</sup>-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-1, 2-ジカルボキサミド;

N<sup>1</sup>-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-1, 2-ジカルボキサミド;

N<sup>2</sup>-シクロプロピル-N<sup>1</sup>-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-1, 2-ジカルボキサミド;

40

5-(シクロプロピルスルホニル)-N<sup>1</sup>-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-N<sup>2</sup>-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-1, 2-ジカルボキサミド;

N<sup>1</sup>-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-[(2-メトキシエチル)スルホニル]-N<sup>2</sup>-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-1, 2-ジカルボキサミド;

またはその薬学的に許容できる塩である。

#### 【0129】

さらなる特徴は、特定の実施例のいずれもが個別には請求されないという条件で、上記の実施形態のいずれかである。例えば、さらなる特徴は、本明細書の化合物例の上記リス

50

トから選択される化合物の任意の1つ以上が個別には請求されないという条件で、上記の実施形態のいずれかである。

#### 【0130】

一部の実施形態では、化合物は、以下の実施例にて列挙される少なくとも1つの化合物を除く式(I)の化合物である。例示するため、一部のかかる実施形態では、化合物は、実施例X(ここでXは、1、2、3などであってもよい)に開示される化合物を除く式(I)の化合物である。他の実施形態では、化合物は、実施例Y(ここでYは、1、2、3などの任意の組み合わせであってもよい)に開示される化合物を除く式(I)の化合物である。

#### 【0131】

本発明に記載される一般式Iの化合物は、以下の反応スキームに従って容易に調製され得る。さらに、熟練した有機化学者は、特定の反応条件が用いられる場合、同じ変換を達成するため、他の好適な反応条件が用いられることがあり、ひいては本発明に含まれると理解されることを認めるであろう。合成スキームが所望される反応に干渉し得る機能性を含む場合、好適な保護基が適用可能であることも当業者にとって明白となる。保護基の例としては、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, New York, 1999を参照のこと。

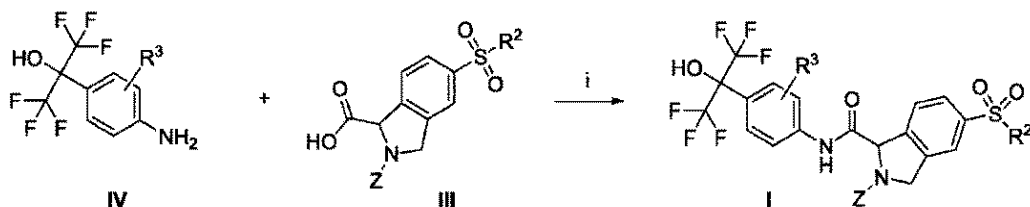
#### 【0132】

スキーム1は、 $R^2$ および $R^3$ が上記に定義された通りであり、かつZが下記に定義される場合での式(I)の化合物を調製するための一般的な反応スキームを表す。中間体(IV)は、標準的なアミド結合形成条件下で中間体(III)とともに縮合される。この変換のための条件は、限定はされないが、EDCおよびHOBT、HATUおよびT3Pなどの試薬の使用を含み、トリエチルアミン、DMAP、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)または2,6-ルチジンなどの塩基の存在下でのDCM、酢酸エチルまたはDMFなどの溶媒中で実行される。中間体(IV)および(III)ならびに上記試薬は、市販されているか、または当業者に公知の方法を用いて調製され得る。

#### 【0133】

#### 【化4】

#### スキーム1



例示的条件：i) EDC、DIPEA、DCM、室温、またはT3P、EtOAc、NEt<sub>3</sub>、室温。

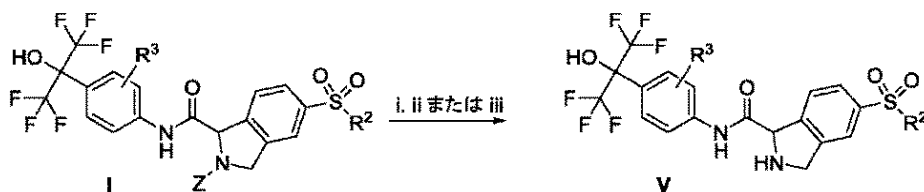
#### 【0134】

Zは、式(I)の化合物を直接的にもたらし、 $R^1 = H$ を除く以外は上で定義された $R^1$ であるか、または限定はされないが、tert-ブチルカルバメート(Boc)、9-フルオレニルメチルカルバメート(Fmoc)またはベンジルカルバメート(Cbz)などの一般に用いられるアミン保護基であり、それを除去することで、 $R^1 = H$ である式Iの特別な場合のアミン(V)が、脱保護および単離条件(スキーム2)に応じて、遊離塩基または塩のいずれかとして得られる。

#### 【0135】

## 【化5】

## スキーム2



例示的条件：i) Boc脱保護：TFA、DCM；またはTBDMSOTf、DCM；またはHCl、溶媒；ii) Fmoc脱保護：HN<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub>CN；またはモルホリン、溶媒；iii) Cbz脱保護：H<sub>2</sub>、Pd/C、溶媒。

10

## 【0136】

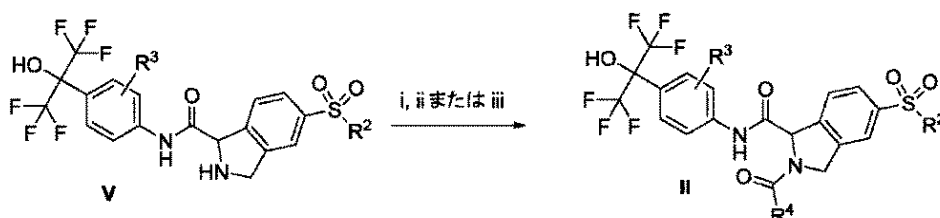
スキーム3に示される通り、アミン(V)は次いで、標準的な有機化学手順を用いて、アミド、尿素またはカルバメートに変換され、式(II)の化合物が得られ得る。限定はされないが、カルボン酸、酸クロリドまたは無水物(R<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>H、R<sup>4</sup>COCl、(R<sup>4</sup>CO)<sub>2</sub>O)、無水物(R<sup>1-3</sup>N=C=O)およびクロロギ酸エステル(R<sup>4</sup>'OCOCl)などのこれらの変換のための試薬は、市販されているか、または当業者に公知の方法を用いて調製され得る。疑いを回避するため、R<sup>4</sup>'Oは上で定義される通りのR<sup>4</sup>を表し、ここで対応するR<sup>4</sup>の最後の原子は酸素である。

20

## 【0137】

## 【化6】

## スキーム3



30

例示的条件：i) アミド結合形成：R<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>H、HATU、溶媒、塩基またはR<sup>4</sup>COCl、溶媒、塩基または(R<sup>4</sup>CO)<sub>2</sub>O、塩基；ii) カルバメート形成：R<sup>4</sup>'OCOCl、塩基、溶媒；iii) 尿素形成：R<sup>1-3</sup>N=C=O、塩基、溶媒。

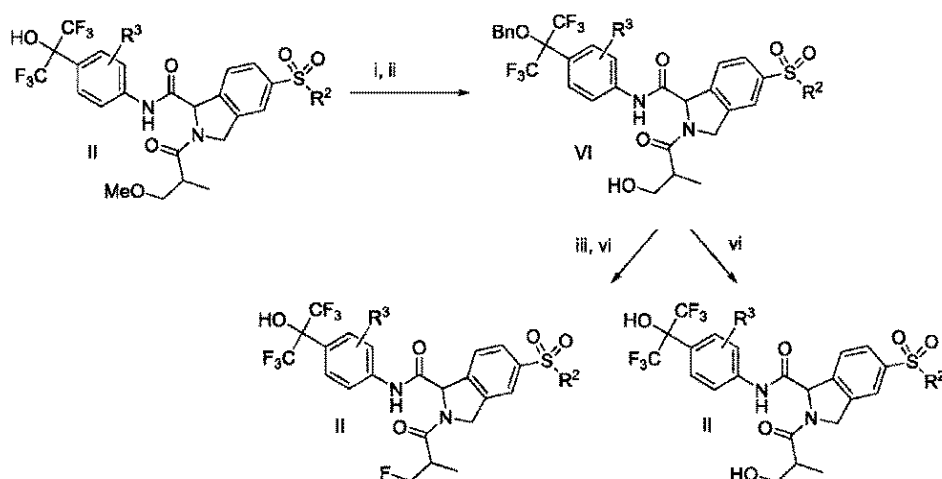
## 【0138】

別の可能性は、式(II)の化合物のR<sup>4</sup>置換基中に存在する、それを式(II)の他の化合物に変換するような機能性を用いることである。これらの反応の一部であれば、限定はされないが、ベンジルエーテルなどの公知の保護基でヒドロキシ基を保護することは有利であり得る。スキーム4は、この手法の例を示す。

## 【0139】

## 【化 7】

## スキーム4



10

例示的条件：i) ヒドロキシ基の保護：ベンジルブロミド、塩基、溶媒；ii)  $R^4$  の操作： $BBr_3$ 、DCM；iii)  $R^4$  の操作：DAST、DCM；iv) 脱保護： $H_2$ 、Pd/C、溶媒。

## 【0140】

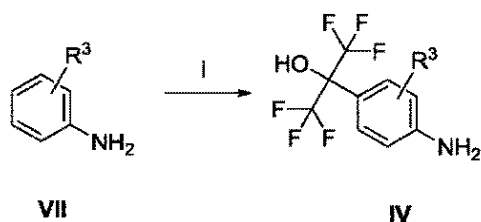
20

(IV) などの中間体は、市販されているか、またはアニリンからのスキーム5に示される方法により調製されてもよい。中間体(IV)を調製するための他の方法は、例えば、Cheng, J. F. et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2006, 16, 3484またはNishimura, N. et al., Journal of Medicinal Chemistry 2014, 57, 3094に見出すことができる。

## 【0141】

## 【化 8】

## スキーム5



30

例示的条件：i) 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オン三水和物、TsOH、マイクロ波、加熱。

## 【0142】

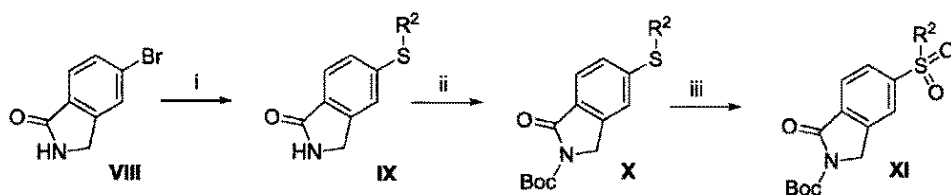
中間体(III)は、次のスキームに示される一般的方法の1つにより調製され得る。硫黄残基のプロモラクタム(VIII)への導入は、幾つかの方法で、臭素の $NR^5R^6$ ではなく $R^2SH$ （ここで $R^2$ は上で定義された通りである）との塩基触媒または金属触媒置換により実行され得る。これはチオエーテル(IX)をもたらし、それは、限定はされないがBocなどの好適な保護基でのラクタムNHの保護後、化合物(X)をもたらし、その後、スルホン(XI)に酸化され得る(スキーム6)。保護および酸化ステップの順序は変更されてもよい。

40

## 【0143】

## 【化 9】

## スキーム6



例示的条件：i)  $R^2SH$ 、塩基、溶媒、加熱；または  $R^2SNa$ 、DMF、または Pd 触媒、リガンド、 $R^2SH$ 、溶媒、加熱；ii)  $Boc_2O$ 、塩基、溶媒；iii) mCPBA、DCM；

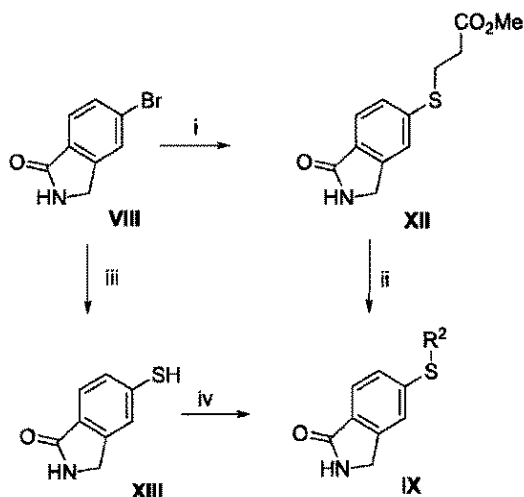
## 【0144】

チオエーテル (IX) への別の手法は、スキーム 7 に示される。チオエーテルは、スキーム 6 に示される通りにプロモラクタムから形成されるが、硫黄上の置換基は、例えば限定はされないが、ベンジルまたはメチルプロパン酸基といった保護基である。保護基の除去および得られるチオール X III のアルキル化により、次にチオエーテル (IX) がもたらされる。

## 【0145】

## 【化 10】

## スキーム7



例示的条件：i)  $Pd_2(dba)_3$ 、キサントホス、DIPEA、 $HS(CH_2)_2CO_2Me$ 、ジオキサン；ii)  $KOtBu$ 、THF、次いで  $R^2Br$ ；iii)  $BnSH$ 、 $Me(CH_2C(Me)_2ONa)$ 、DMF、 $100^\circ C$ 、12 時間；iv) チオール X III のアルキル化： $R^2Br$ 、溶媒、塩基。

## 【0146】

$R^2 = NR^5R^6$  の場合、スキーム 8 における経路を用いることができる。ベンジルチオエーテル (XIV) がスルホニルクロリドに酸化され、それはアミン  $HNR^5R^6$  と反応し、スルホンアミド (XVI) が得られる。次にこれらは限定はされないが Boc などの好適な保護基を有するラクタム窒素上で保護され得る。

## 【0147】

10

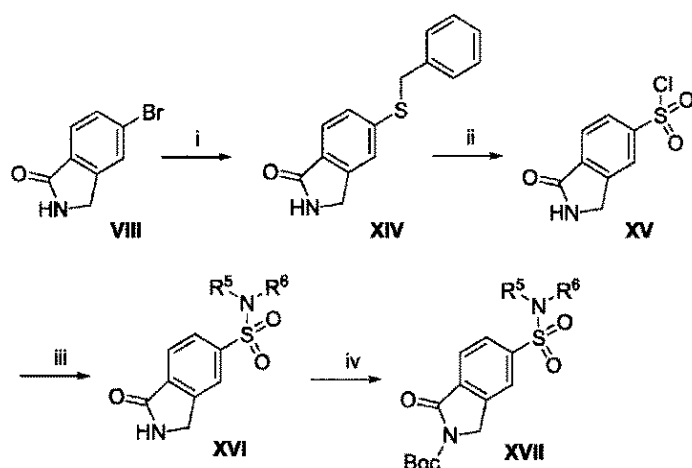
20

30

40

## 【化 1 1】

## スキーム8



例示的条件：i) BnSH、 $\text{Me}(\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{ONa}$ 、DMF、 $100^\circ\text{C}$ 、2時間；ii)  $\text{SOCl}_2$ 、AcOH、水、DCM；iii) 過剰な  $\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$ 、DCM；iv)  $\text{Boc}_2\text{O}$ 、DMAP、溶媒。

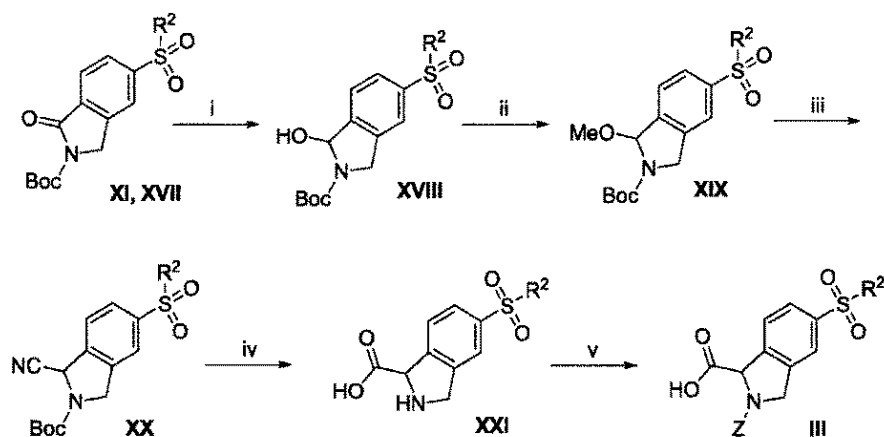
## 【0148】

これらの中間体ラクタムのイソインドリンカルボン酸 (III) へのさらなる同化がスキーム9に示される。同様の化学反応が、Moran-Ramallal et al. Org. Lett. 2012, 14, 1696-1699に記載されている。保護されたラクタム (XI) または (XVII) の還元シアノ基の導入が後続し、その後、カルボン酸に加水分解される。次に、得られたイソインドリン (XX) が、限定はされないが Fmoc または Boc などの好適な保護基を有する窒素で保護される。あるいは、この段階で  $\text{R}^4\text{CO}$  基が導入され得る。

## 【0149】

## 【化 1 2】

## スキーム9



例示的条件：i) DIBAL-H、THF、 $-78^\circ\text{C}$ ；または DIBAL-H、DCM、 $0^\circ\text{C}$ ；ii) PPTS、MeOH；iii) TMSCN、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 、DCM；iv)  $6\text{M HCl}$ 、加熱；または NaOH、加熱；v)  $\text{Boc}_2\text{O}$ 、塩基、溶媒；または Fmoc-Cl、塩基、溶媒；または  $\text{R}^4\text{COCl}$ 、塩基、溶媒；または  $(\text{R}^4\text{CO})_2\text{O}$ 、塩基溶媒； $\text{R}^{4'}\text{OC}(\text{O})\text{Cl}$ 、塩基、溶媒；または  $\text{R}^{13}\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 、塩基、溶媒。

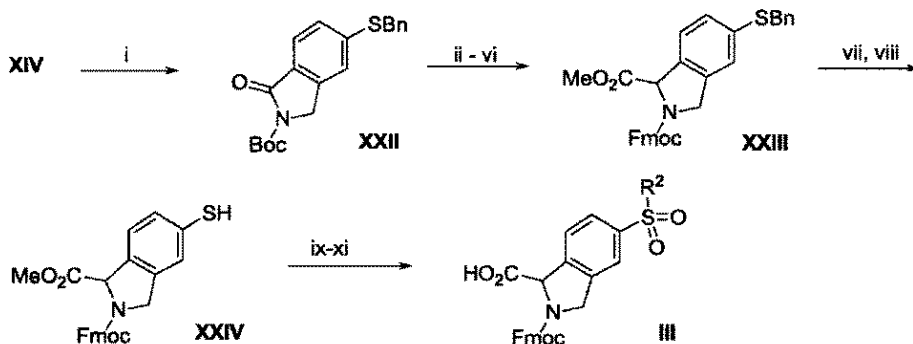
## 【0150】

スキーム10は、構成要素(III)に接近するためのさらなる可能性を示す。ここで、 $R^2$ -部分は、求電子剤 $R^2X$ (ここでXは、トシレートまたはハロゲンなどの典型的な脱離基である)を有するチオールアルキル化によるラクタムのカルボン酸への同化後に導入される。

【0151】

【化13】

スキーム10



10

例示的条件：i)  $Boc_2O$ 、塩基、溶媒；ii)  $Li(AlO^tBu)_3H$ 、THF、 $0\sim 25^\circ C$ ；iii)  $Ag_2O$ 、MeI；iv)  $TMSCN$ 、 $BF_3 \cdot OEt_2$ 、DCM；v) HCl、加熱；MeOH vi)  $Fmoc-Cl$ 、塩基、溶媒；vii)  $HCOOH$ 、NCS、NaCl；viii)  $Ph_3P$ 、DCM；ix)  $K_2CO_3$ 、 $R^2X$ ；x) mCPBA；xi) エステル加水分解。

20

【0152】

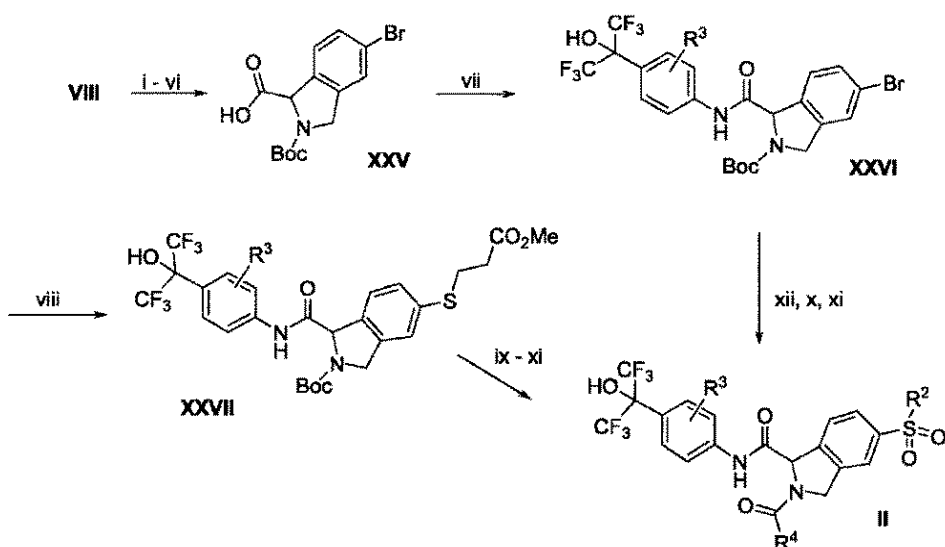
スキーム11では、ブロモラクタム(VIII)が中間体(XXV)に変換され、それは後生的な中間体(XXVI)に変換される。その後、臭素は、(XXVII)などの保護されたチオール誘導体に変換されるか、または直接的に所望されるスルホン $R^2$ の前駆体に、また最終的には式(II)の化合物に変換され得る。

【0153】

【化14】

30

スキーム11



40

例示的条件：i)  $Boc_2O$ 、塩基、溶媒；ii)  $Li(AlO^tBu)_3H$ 、THF；iii) PPTS、MeOH；iv)  $TMSCN$ 、 $BF_3 \cdot OEt_2$ 、DCM；v) 6M HCl、加熱；またはNaOH、加熱；vi)  $Boc_2O$ 、塩基、溶媒；vii) T3

50

P、化合物IV、DCM；viii)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、キサントホス、DIPEA、 $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Me}$ ；ix)  $\text{KO}^t\text{Bu}$ 、 $\text{R}^2\text{X}$ 、THF；x) mCPBA；xi) スキーム2および3を参照；xii)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、キサントホス、DIPEA、 $\text{R}^2\text{SH}$ 。

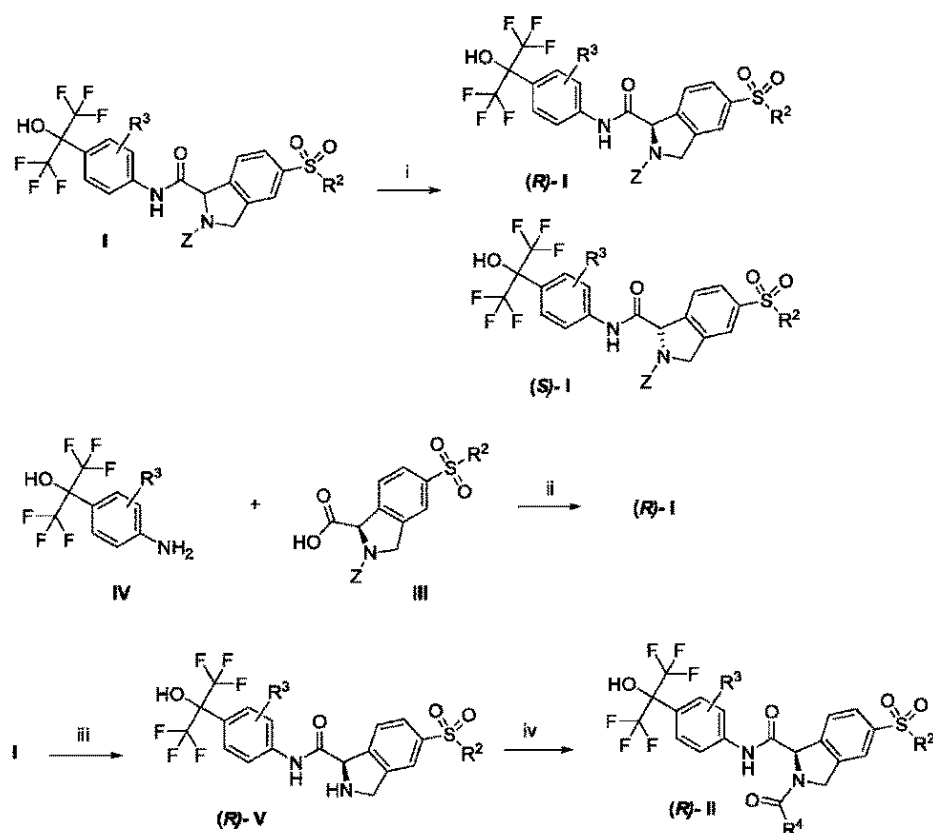
#### 【0154】

式(I)の化合物は、イソインドリン部分にて不斉中心を含有する。式(I)の化合物は、一般的にスキーム12中に示され、下に提示される例に記載される通り、適切なクロマトグラフ法を用いて、(R)ーおよび(S)ー立体異性体に分離され得る。これらの立体異性体はまた、スキーム1に記載のようなキラル中間体(III)と標準的なアミド結合を形成する条件下で中間体(IV)を縮合することにより得られ得る。キラル中間体IIIは、当業者に公知の通常の保護プロトコルを用いて、対応する非保護キラルアミノ酸から得られてもよい。前記非保護キラルアミノ酸は市販されているか（例えば、Netchem製）、または当業者に公知の手順を用いて合成されてもよい。Zが汎用されるアミン保護基、例えばスキーム2に記載のものである場合、脱保護によりキラルアミン(V)が得られ、それは次にスキーム3に記載の条件下で反応し、式(R)ーIIIの化合物を生成し得る。

#### 【0155】

#### 【化15】

スキーム12



例示的条件：i) キラル定常期を用いてのRP-HPLCまたはSFCのいずれかによる鏡像異性体のクロマトグラフ分離；ii) スキーム1を参照；iii) スキーム2を参照；iv) スキーム3を参照。

#### 【0156】

本明細書の化合物に対する詳細なプロセスは、下記の実施例にさらに説明される。

#### 【0157】

本明細書中に記載の化合物および塩は、一般に、動物、特に哺乳類における様々な障害を治療するための方法において用いられてもよい。哺乳類は、例えばヒトを含む。

## 【0158】

本明細書の化合物、およびその薬学的に許容できる塩は、医薬品として、特にROR $\gamma$  および／またはROR $\gamma$ t のモジュレーターとしての活性を有し、ROR $\gamma$  および／またはROR $\gamma$ t 媒介性病態の治療において用いることができる。本明細書の化合物、またはその薬学的に許容できる塩で治療され得る病態は、限定はされないが、免疫不全、例えば、乾癬、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、多発性硬化症、炎症性腸疾患、関節リウマチ、移植片対宿主病、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎およびI型インスリン依存性糖尿病、ならびに呼吸器障害、例えば、慢性閉塞性肺疾患（COPD）および喘息、ならびにがん、を含む。

## 【0159】

10

本明細書は、治療に用いられる、上で定義されるような式（I）～（II）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩をさらに提供する。

## 【0160】

別の態様では、本明細書は、治療に用いられる薬剤の製造における、上で定義されるような式（I）～（II）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。

## 【0161】

本明細書との関連では、用語「治療法」はまた、それに対する具体的指示がない限り、「予防」を含む。用語「治療的」および「治療的に」は、それに従って解釈されるべきである。

## 【0162】

20

さらなる態様は、前記疾患を患っている、または前記疾患のリスクがある哺乳動物における病態を治療する方法であって、上で定義されるような式（I）～（II）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を治療有効量でかかる治療を必要とする哺乳動物に投与するステップを含む、方法を提供する。

## 【0163】

本明細書はまた、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息または乾癬の治療において用いられる薬剤の製造における、上で定義されるような式（I）～（II）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。

## 【0164】

本明細書は、乾癬の治療において用いられる薬剤の製造における、上で定義されるような式（I）～（II）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩の使用をさらに提供する。さらなる態様では、その使用は強直性脊椎炎または乾癬性関節炎の治療における場合である。

30

## 【0165】

本明細書はまた、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息または乾癬を治療するための、上で定義されるような式（I）～（II）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。

## 【0166】

本明細書は、乾癬を治療するための、上で定義されるような式（I）～（II）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩の使用をさらに提供する。さらなる態様では、その使用は、強直性脊椎炎または乾癬性関節炎の治療における場合である。

40

## 【0167】

本明細書は、温血動物、例えばヒトにおける慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息または乾癬を治療する方法であって、上で定義されるような式（I）～（II）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を治療有効量でかかる治療を必要とする哺乳動物に投与するステップを含む、方法をさらに提供する。

## 【0168】

本明細書は、温血動物、例えばヒトにおける乾癬を治療する方法であって、上で定義されるような式（I）～（II）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を治療有効量でかかる治療を必要とする哺乳動物に投与するステップを含む、方法をさらに提供する。

50

さらなる態様は、強直性脊椎炎または乾癬性関節炎を治療する方法である。

【0169】

本明細書に記載の化合物または塩が障害を治療するために投与されるとき、「治療有効量」は、症状もしくは障害の他の有害な作用を軽減もしくは完全に緩和する；障害を治癒させる；障害の進行を逆転させる、完全に停止させる、もしくは遅くする；または障害が悪化するリスクを低減するのに十分な量である。

【0170】

併用療法が用いられる場合の一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物または塩の量および他の医薬活性剤の量は、組み合わせられるとき、動物患者における標的障害を治療するのに治療的に有効である。これに関連して、組み合わせられた量は、組み合わせられるとき、症状もしくは障害の他の有害な作用を軽減もしくは完全に緩和する；障害を治癒させる；障害の進行を逆転させる、完全に停止させる、もしくは遅くする；または障害が悪化するリスクを低減するのに十分な量である場合、「治療有効量」である。典型的には、かかる量は、例えば、化合物または塩についての本明細書に記載の用量範囲および他の医薬活性化合物の認可されたまたはその他として公表された用量範囲を手始めに、当業者により決定されてもよい。

【0171】

本明細書の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を哺乳動物、例えばヒトの治療的処置に用いるため、前記原料は通常、医薬組成物としての標準的業務に従って調合される。したがって、別の態様では、本明細書は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩（活性成分）、および少なくとも1つの薬学的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0172】

医薬組成物は、典型的には、温血動物、例えばヒトの治療的および／または予防的処置における使用が意図される。

【0173】

したがって本明細書は、本明細書の化合物（またはその薬学的に許容できる塩）および1つ以上の薬学的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0174】

用語「薬学的に許容できる賦形剤」は、本明細書の化合物（またはその薬学的に許容できる塩）用の（すなわち活性成分を投与に適した形態で調製するための）媒体または培地として役立つ物質を意味する。一般に、薬学的に許容できる賦形剤は、薬理学的に不活性である。各賦形剤は、組成物中の他の成分と適合できる必要があり、温血動物、例えばヒトへの投与に対して許容できる必要がある。

【0175】

特定組成物への封入のために選択される賦形剤は、提供される組成物の投与モードおよび形態などの要素に依存することになる。好適な薬学的に許容できる賦形剤は、当業者に周知であり、例えば、Rowe, Ray C; Sheskey, Paul J; Quinn, Marianによって編集されたHandbook of Pharmaceutical Excipients, Sixth edition, Pharmaceutical Pressに記載されている。薬学的に許容できる賦形剤は、例えば、アジュバント、希釈剤、担体、安定化剤、香味剤、着色剤、注入剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、流動促進剤、増粘剤およびコーティング剤として機能することがある。当業者が理解するように、特定の薬学的に許容できる賦形剤は、2つ以上の機能を果たすことがあり、組成物中に存在する賦形剤がどのくらいの量かや組成物中に存在する他の賦形剤は何かに応じて代替機能を果たすことがある。

【0176】

本明細書の医薬組成物は、適宜、1つ以上のさらなる活性成分を含んでもよく、本明細書の化合物（またはその薬学的に許容できる塩）と1つ以上の追加的な活性成分との組み合わせの例が本明細書に記載される。

## 【0177】

医薬組成物を調製するための方法は、本明細書の化合物（またはその薬学的に許容できる塩）を1つ以上の薬学的に許容できる賦形剤と混合するステップを含んでもよい。その方法は、1つ以上のさらなる活性成分を本明細書の化合物（またはその薬学的に許容できる塩）および1つ以上の薬学的に許容できる賦形剤と混合するステップをさらに含んでもよい。それら方法は、当業者に公知の技術および方法を用いて実施される。

## 【0178】

本明細書の医薬組成物は、治療および／または予防に所望される、疾患に対する標準的様式で投与されてもよい。例えば、好適な投与モードは、経口、静脈内、直腸、非経口、局所、眼内、経鼻、頬側または経肺投与を含む。これらの目的のため、本明細書の化合物（またはその薬学的に許容できる塩）は、当該技術分野で公知の手段により、例えば、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、散剤、顆粒剤、水性もしくは油性溶液または懸濁液、（脂肪）乳剤、分散性散剤、坐剤、軟膏剤、クリーム剤、ドロップ剤、エアロゾル、乾燥粉末製剤、および滅菌注射用水性もしくは油性溶液または懸濁液の形態に調合されてもよい。

## 【0179】

本明細書の化合物（またはその薬学的に許容できる塩）の予防または治療用量の規模は、用いられる特定化合物（またはその薬学的に許容できる塩）の活性、患者の年齢、体重、食事、一般健康および性別、投与時間、投与経路、排泄速度、任意の他の活性成分の使用、および治療を受けている疾患の重症度を含む要素の範囲に応じて変化することになる。

## 【0180】

投与モードに応じて、本明細書の医薬組成物は、0.05～99%w/w（重量パーセント）、例えば0.05～80%w/w、例えば0.10～70%w/w、例えば0.10～50%w/w（すべての重量パーセントは全組成物を基準とする）の本明細書の化合物（またはその薬学的に許容できる塩）を含むことになる。

## 【0181】

本明細書は、経口投与用に調合される、本明細書の化合物（またはその薬学的に許容できる塩）および1つ以上の薬学的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

## 【0182】

経口投与に適した本明細書の医薬組成物は、例えば錠剤またはカプセル剤の形態で、単位剤形で提供されてもよい。かかる単位剤形は、0.1mg～1g、例えば5mg～250mgの本明細書の化合物（またはその薬学的に許容できる塩）を活性成分として含有してもよい。

## 【0183】

経口投与の場合、本明細書の化合物（またはその薬学的に許容できる塩）は、1つ以上の賦形剤、例えば担体および／または結合剤および／または潤滑剤と混合されてもよい。好適な担体として、例えば、ラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、澱粉（例えば、ジャガイモ澱粉、コーンスターチまたはアミロペクチン）およびセルロース誘導体が挙げられる。好適な結合剤として、例えば、ゼラチンまたはポリビニルピロリドンが挙げられる。好適な潤滑剤として、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、ワックス、パラフィンなどが挙げられる。次に、混合物は、公知の技術を用いて錠剤に圧縮されてもよい。コーティング錠剤が必要である場合、上記のように調製されるコアは、好適なコーティング剤、例えば、例としてアラビアゴム、ゼラチン、タルカムおよび／または二酸化チタンを含有することがある濃縮された糖溶液でコーティングされてもよい。あるいは、錠剤は、容易に揮発性の有機溶媒に溶解した好適なポリマーでコーティングされてもよい。

## 【0184】

軟ゼラチンカプセル剤の調製においては、本明細書の化合物（またはその薬学的に許容できる塩）は、1つ以上の賦形剤、例えば希釈剤と混合されてもよい。好適な希釈剤として、例えば植物油またはポリエチレングリコールが挙げられる。硬ゼラチンカプセル剤は

10

20

30

40

50

、上記の錠剤用賦形剤を用いての化合物（または塩）の顆粒を含有してもよい。さらに、本明細書の化合物（またはその薬学的に許容できる塩）の液体または半固体製剤は、硬ゼラチンカプセル剤に充填されてもよい。

#### 【0185】

経口適用のための液体製剤は、シロップ剤または懸濁液、例えば本明細書の化合物（またはその薬学的に許容できる塩）を含有する溶液の形態であってもよく、バランスは、糖ならびにエタノール、水、グリセロールおよびプロピレングリコールの混合物である。任意選択的に、かかる液体製剤は、着色剤、香味剤、サッカリンおよび／またはカルボキシメチルセルロースを増粘剤または当業者に公知の他の賦形剤を含有してもよい。

#### 【0186】

本明細書は、局所投与用に調合される、本明細書の化合物（またはその薬学的に許容できる塩）および1つ以上の薬学的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物をさらに提供する。局所投与は、例えば、クリーム剤、ローション剤、軟膏剤または経皮吸収型貼付剤の形態であってもよい。クリーム剤および軟膏剤は、好適な増粘剤またはゲル化剤が適用される対象の水性もしくは油性塩基を含んでもよい。ローション剤は、1つ以上の乳化剤、安定化剤、分散剤、懸濁剤または増粘剤が適用される対象の水性もしくは油性塩基を含んでもよい。

#### 【0187】

経肺投与に適した本明細書の化合物の医薬組成物は、吸入投与を意図して提供されてもよい。投与は経口吸入を介してもよい。別の実施形態では、投与は鼻内投与を介してもよい。したがって、本明細書は、吸入投与（特に経口吸入投与）用に調合される、本明細書の化合物（またはその薬学的に許容できる塩）および1つ以上の薬学的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

#### 【0188】

経口吸入により投与されるとき、本明細書の化合物（またはその薬学的に許容できる塩）は、活性成分として本明細書の化合物（またはその薬学的に許容できる塩）を、 $\mu\text{g}$ の範囲内、例えば、最大で500  $\mu\text{g}$ 、例えば0.1～50  $\mu\text{g}$ 、0.1～40  $\mu\text{g}$ 、0.1～30  $\mu\text{g}$ 、0.1～20  $\mu\text{g}$ もしくは0.1～10  $\mu\text{g}$ の一日量で有効に用いてもよい。

#### 【0189】

本明細書の医薬組成物は、任意の好適な形態で、任意の好適な吸入器装置を用いての経口吸入により投与されてもよい。好適な吸入器装置は、当業者に公知であり、手動または息で駆動されてもよい。医薬組成物は、好適な吸入器装置を介した経口吸入による投与のための乾燥粉末として、（液体または気体中）懸濁液として、または（液体中）溶液として調合されてもよい。

#### 【0190】

経肺投与に適した吸入器装置は、定量噴霧式吸入器（MDI）、乾燥粉末吸入器（DPI）、ネブライザーおよびソフトミスト吸入器を含む。マルチチャンバ装置は、本明細書の化合物（またはその薬学的に許容できる塩）および1つ以上のさらなる活性成分（存在する場合）の送達を可能にするように用いられてもよい。

#### 【0191】

本明細書は、さらに、上掲の状態の1つ以上の治療を意図して、本明細書の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、および第2の活性成分が同時に、順次的にまたは混合物中で投与される場合の併用療法に関する。かかる組み合わせは、1つ以上のさらなる活性成分と組み合わせて用いられてもよい。

#### 【0192】

一態様では、本明細書の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、ならびに

a)  $\beta$ アドレナリン受容体アゴニスト；

b) ムスカリン受容体アンタゴニスト；

c) ジョイント ムスカリン受容体アンタゴニスト (joint muscarinic

10

20

30

40

50

receptor antagonist) および  $\beta$  アドレナリン受容体アゴニスト ;  
および

d) グルココルチコイド受容体アゴニスト (ステロイド系または非ステロイド系)  
から選択される少なくとも 1 つの活性成分を含む、(例えば、本明細書で列挙される疾患  
または症状、例えば、乾癬、COPD もしくは喘息、例えば、COPD もしくは喘息の 1  
つの治療用薬剤としての使用を意図した) 組み合わせが提供される。

#### 【0193】

別の態様では、本明細書の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、およびホスホ  
エステラーゼ 4 (PDE4) 阻害剤を含む、(例えば、本明細書で列挙される疾患また  
は症状、例えば、乾癬、COPD もしくは喘息の 1 つの治療用薬剤としての使用を意図し  
た) 組み合わせが提供される。

10

#### 【0194】

本明細書のさらなる態様では、本明細書の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、  
ならびに

a)  $\beta$  アドレナリン受容体アゴニスト ;

b) ムスカリン受容体アンタゴニスト ;

c) ジョイント ムスカリン受容体アンタゴニストおよび  $\beta$  アドレナリン受容体アゴニス  
ト ; および

d) グルココルチコイド受容体アゴニスト (ステロイド系または非ステロイド系)  
から選択される少なくとも 1 つの活性成分を含む、(例えば、本明細書で列挙される疾患  
または症状、例えば、乾癬、COPD もしくは喘息の 1 つの治療用薬剤としての使用を意  
図した) 医薬組成物が提供される。

20

#### 【0195】

別の態様では、本明細書の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、およびホスホ  
エステラーゼ 4 (PDE4) 阻害剤を含む、(例えば、本明細書で列挙される疾患また  
は症状、例えば、乾癬、COPD もしくは喘息の 1 つの治療用薬剤としての使用を意図し  
た) 医薬組成物が提供される。

#### 【実施例】

#### 【0196】

本明細書に記載の化合物は、以下の実施例においてさらに例示される。これらの実施例  
は、あくまで例示を意図して与えられ、非限定的なものである。

30

#### 【0197】

化学名は、好ましくは、ACD Labs 2014、または ChemDraw Ul  
tra バージョン 11.0 を用いて生成された IUPAC 名である。

#### 【0198】

略称 :

ACN アセトニトリル

Boc<sub>2</sub>O 二炭酸ジ-tert-ブチル

CDI 1, 1'-カルボニルジイミダゾール

DCM ジクロロメタン

DAST ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド

DBU 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロピリミド [1,  
2-a] アゼピン

DIBAL-H 水素化ジイソブチルアルミニウム

DIEA ジイソプロピルエチルアミン

DMAPI 4-N, N-ジメチルアミノピリジン

DMF ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

dppf 1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン

EDC N<sup>1</sup> - ( (エチリミノ) メチレン ) - N<sup>3</sup>, N<sup>3</sup> - ジメチルプロパ

40

50

ン-1, 3-ジアミン塩酸塩

|                     |                                                                       |    |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------|----|
| ES I                | エレクトロスプレーイオン化                                                         |    |
| Et OH               | エタノール                                                                 |    |
| Et OAc              | 酢酸エチル                                                                 |    |
| Fmoc-Cl             | クロロギ酸9-フルオレニルメチル                                                      |    |
| h                   | 時間                                                                    |    |
| HATU                | 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート |    |
| HOBT                | 1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-1-オール水和物                                     | 10 |
| HPLC                | 高性能液体クロマトグラフィー                                                        |    |
| IPA                 | イソプロピルアルコール                                                           |    |
| LC/MS               | 液体クロマトグラフィー-質量分析                                                      |    |
| LHMDs               | リチウムビス(トリメチルシリル)アミド                                                   |    |
| mCPBA               | 3-クロロペロキシ安息香酸                                                         |    |
| MeOH                | メタノール                                                                 |    |
| MsCl                | メタンスルホニルクロリド                                                          |    |
| MTBE                | メチルtert-ブチルエーテル                                                       |    |
| NBS                 | N-ブロモサクシニミド                                                           |    |
| NCS                 | N-クロロサクシニミド                                                           | 20 |
| NsCl                | 4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド                                                    |    |
| (PinB) <sub>2</sub> | ビス(ピナコラト)ジボロン                                                         |    |
| PPTs                | ピリジニウムパラトルエンスルホン酸                                                     |    |
| rt                  | 室温                                                                    |    |
| RP-HPLC             | 逆相HPLC                                                                |    |
| SFC                 | 超臨界流体クロマトグラフィー                                                        |    |
| TEA                 | トリエチルアミン                                                              |    |
| T3P                 | 2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスフィナン2, 4, 6-トリオキシド           |    |
| TBAF                | フッ化テトラ-N-ブチルアンモニウム                                                    | 30 |
| TBDMSCl             | tert-ブチルジメチルシリルクロリド                                                   |    |
| TBDMSOTf            | tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート                                        |    |
| TBTU                | 2-(1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルイソウロニウムテトラフルオロボラート |    |
| TFA                 | トリフルオロ酢酸                                                              |    |
| TFAA                | トリフルオロ酢酸無水物                                                           |    |
| THF                 | テトラヒドロフラン                                                             |    |
| TMSCN               | シアン化トリメチルシリル                                                          |    |
| TsCl                | パラトルエンスルホニルクロリド                                                       |    |
| TsOH                | パラトルエンスルホン酸                                                           | 40 |

#### 【0199】

一般的方法

NMRスペクトルは、300、400、500もしくは600MHzのプロトン周波数でのBruker Avance、Avance IIまたはAvance III分光計で記録した。内部参照として、クロロホルム- $\delta$  (H 7.26 ppm)、CD<sub>3</sub>OD (H 3.30 ppm) またはDMSO-d<sub>6</sub> (H 2.49 ppm) の中心ピークを用いた。

#### 【0200】

Perkin Elmer 341 偏光計で旋光度を測定した。

#### 【0201】

LC/MS実験は、Waters Xevo Q-ToF MassまたはShima 50

d z u 2010EV UPLCシステム (ESIモード) と組み合わせたWaters Acuityシステムを用いて実施した。LCは、2つのセットアップ: 1) 1.0 mL/分の流速、pH10での水性の46mM炭酸アンモニウム/アンモニア緩衝液 (A) およびMeCN (B) の勾配 (5分でB2~95%) と組み合わせた、または水およびTFA (0.05%) (A) ならびに1.0 mL/分の流速でのCH<sub>3</sub>CNおよびTFA (0.05%) (B) の勾配 (2分でB5~95%) と組み合わせたBEH C18カラム (1.7 μm 2.1×50mm) で実行した。

#### 【0202】

鏡像体過剰率 (% ee) として示される光学純度は、Agilent 1100シリーズクロマトグラフを用いるHPLCにより、またはNovasep Supersep 2で測定した。分取HPLCは、MS検出を組み込み、X-BridgeまたはSunfire製のPrep C18 OBD 5 μm 19×150mmカラムを備えたWaters FractionLynxシステムを用いて実施した。あるいは、Kromasil C8 10 μm、20×250IDもしくは50×250IDmmのいずれかを備え、UV検出を組み込んだGilson GX-281を用いた。溶出剤 (酸性) として、水/MeCN/酢酸 (95/5/0.1) もしくは水/0.05% TFA (A) およびMeCN/0.05% TFA (B) または (塩基性) MeCNもしくはMeOH (A) および水中0.03% アンモニアもしくは0.03% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (B) の勾配を適用した。

#### 【0203】

分取SCFは、MS検出を組み込み、Waters Viridis 2-EPまたはPhenomenex Luna Hilic、30×250mm、5 μmを備えたWaters Prep100 SCFシステムを用いて実施した。溶出剤として、CO<sub>2</sub> (100 g/分、120バール、40℃) (A) およびMeOH/NH<sub>3</sub> (20mM) またはMeOH (5% 酢酸) またはMeOH (B) の勾配を適用した。

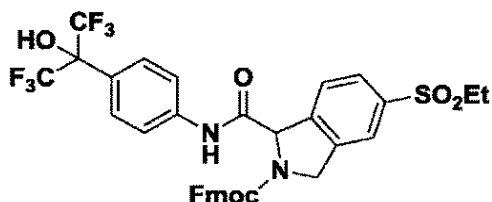
#### 【0204】

特に指定のない限り、出発物質は、市販されたかまたは過去に文献で記載されたものである。特に指定のない限り、すべての溶媒および市販試薬は研究室グレードであり、入手した状態で用いた。

#### 【0205】

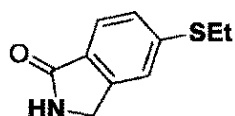
中間体1: 1- { [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] カルバモイル} -5- (エチルスルホニル) -1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸 9H-フルオレン-9-イル

#### 【化16】



ステップ1: 5- (エチルチオ) イソインドリン-1-オン

#### 【化17】



5-プロモイソインドリン-1-オン (10 g、47.16ミリモル) およびナトリウムエタンチオラート (9.92 g、117.90ミリモル) を、DMF (100mL) 中で一緒に混合し、反応物を100℃に20分間加熱した。反応物を室温に冷却し、水 (1

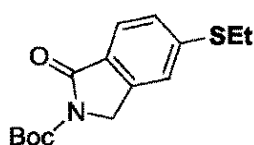
00 mL) に注ぎ、生成物を EtOAc (3 × 200 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を鹹水 (4 × 50 mL) で洗浄した。LCMS によると、水性洗浄物中の生成物が結果的に示され、それらを混合し、EtOAc (4 × 50 mL) で抽出した。有機抽出物を結合させ、相セパレーターカートリッジを用いて乾燥し、真空中で濃縮した。得られた固体を高真空中で一晩乾燥した。5-(エチルチオ)イソインドリン-1-オン (8.68 g、95%) を黄色固体として得た。材料はさらに精製せずに次のステップで用いた。LC/MS: m/z = 194 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.27 (t, 3H), 3.06 (q, 2H), 4.33 (s, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.47–7.48 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 8.45 (s, 1H).

10

## 【0206】

ステップ2: 5-(エチルチオ)-1-オキソイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル

## 【化18】



5-(エチルチオ)イソインドリン-1-オン (8.68 g、44.91ミリモル) をアセトニトリル (400 mL) に懸濁し、DMAP (7.68 g、62.88ミリモル) を少しずつ添加した。10分後、Boc-無水物 (13.72 g、62.88ミリモル) を添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。反応物を真空中で濃縮した。残渣を EtOAc に溶解し、0.1 M 水性 HCl (4 × 100 mL) で洗浄した。有機抽出物を相セパレーターカートリッジを用いて乾燥し、真空中で濃縮し、5-(エチルチオ)-1-オキソイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (12.50 g、95%) をオレンジ色固体として得た。材料はさらに精製せずに次のステップで用いた。

20

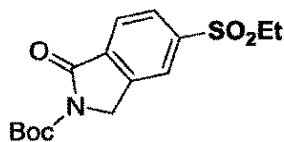
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.29 (t, 3H), 1.51 (s, 9H), 3.09 (q, 2H), 4.74 (s, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.52–7.53 (m, 1H), 7.65 (d, 1H) 1H).

30

## 【0207】

ステップ3: 5-(エチルスルホニル)-1-オキソイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル

## 【化19】



5-(エチルチオ)-1-オキソイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (13.18 g、44.91ミリモル) を DCM (500 mL) に溶解し、これに mCPBA (≥77%) (24.16 g、107.78ミリモル) を少しずつ添加した (約 35℃ への温度の上昇が認められた)。反応物を室温で30分間攪拌した。反応物を 1 M 水性 NaOH で2回洗浄し、DCM相を相セパレーターカートリッジを用いて乾燥し、真空中で濃縮した。5-(エチルスルホニル)-1-オキソイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (14.00 g、96%) を黄色固体として得た。材料は精製せずに次のステップで用いた。

40

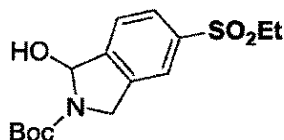
LC/MS: m/z = 324 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.12 (t, 3H), 1.53 (s, 9H), 3.38 (q, 2H), 4.89 (s, 2H), 7.99–8.04 (m, 2H), 8.21 (s, 1H).

50

## 【0208】

ステップ4：5-（エチルスルホニル）-1-ヒドロキシイソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル

## 【化20】



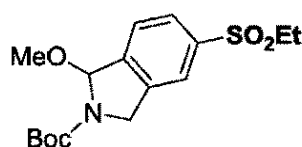
5-（エチルスルホニル）-1-オキシイソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル（12 g、36.88ミリモル）をDCM（300 mL）に溶解し、混合物を氷槽内で冷却した。THF中DIBAL-H（63 mL、63.00ミリモル）1 M溶液を添加し、反応物をこの温度で15分間攪拌した。飽和水性ロッシェル塩（300 mL）を添加し、混合物を20分間攪拌した。DCM（300 mL）を添加し、層を分離した。水相をDCMで抽出した。組み合わせた有機抽出物を相セパレーターカートリッジを用いて乾燥し、真空中で濃縮した。材料を次のステップにおける粗製物として用いた。

LC/MS： $m/z = 326 [M-H]^-$ .

## 【0209】

ステップ5：5-（エチルスルホニル）-1-メトキシイソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル

## 【化21】

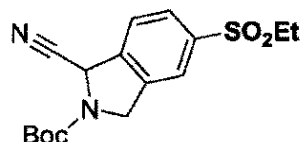


5-（エチルスルホニル）-1-ヒドロキシイソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル（12.07 g、36.88ミリモル）をMeOH（210 mL）に溶解し、これにPPTS（0.927 g、3.69ミリモル）を添加し、反応物を室温で攪拌した。20分後、LCMSによると、出発物質が残存せず、単一の生成物が形成されるが、所望される質量イオンが認められないことが示された。反応物をトリエチルアミン（81 mL、581.14ミリモル）の添加によりクエンチし、真空中で濃縮し、暗紫色油を得た。これはさらに精製せずに次のステップで用いた。

## 【0210】

ステップ6：1-シアノ-5-（エチルスルホニル）イソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル

## 【化22】



5-（エチルスルホニル）-1-メトキシイソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル（12.59 g、36.88ミリモル）をDCM（300 mL）に溶解し、溶液を-78℃に冷却した。TMS-CN（7.42 mL、55.32ミリモル）、次いでBF<sub>3</sub>・OEt<sub>2</sub>（7.01 mL、55.32ミリモル）を添加した。反応物を-78℃で15分間攪拌した。飽和水性NaHCO<sub>3</sub>溶液（300 mL）およびDCM（300 mL）を添加し、反応物を室温に温めておいた。その2層を分離し、水層をDCMで抽出した。組み合わせた有機抽出物を相セパレーターカートリッジを用いて乾燥し、真空中で濃縮した。材料を、ヘプタン中40% EtOAcで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより

10

20

30

40

50

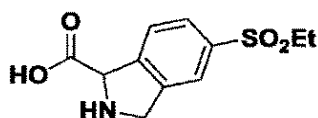
精製した。1-シアノ-5-(エチルスルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (7.58 g、61.1%) を淡紅色固体として得た。

LC/MS:  $m/z = 335$   $[M-H]^-$ .  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体の混合物, 1:1)  $\delta$  1.11 (t, 3H), 1.49, 1.51 (s, 9H), 3.29–3.36 (m, 2H), 4.75, 4.77 (s, 2H), 6.18, 6.20 (s, 1H), 7.83, 7.85 (s, 1H), 7.93, 7.95 (s, 1H), 7.96, 7.99 (s, 1H).

【0211】

ステップ7: 5-(エチルスルホニル)イソインドリン-1-カルボン酸、塩酸塩

【化23】



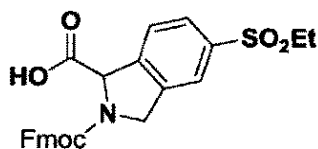
6M水性HCl (50 mL、300.00ミリモル) を1-シアノ-5-(エチルスルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (5 g、14.86ミリモル) に添加し、混合物を70℃で2時間加熱した。反応物を室温に冷却し、真空中で濃縮して乾燥した。得られた濃い固体を次のステップにおける粗製物として用いた。

LC/MS:  $m/z = 254$   $[M-H]^-$ .

【0212】

ステップ8: 2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-5-(エチルスルホニル)イソインドリン-1-カルボン酸

【化24】

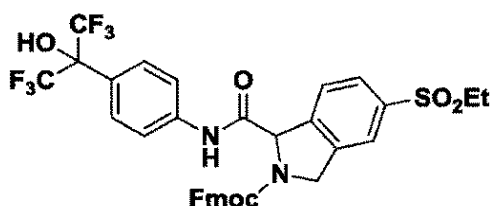


ジオキサン (80 mL) / 水 (80 mL) 中、5-(エチルスルホニル)イソインドリン-1-カルボン酸、HCl (4.35 g、14.9ミリモル) に、炭酸カリウム (10.30 g、74.50ミリモル) およびクロロギ酸9-フルオレニルメチル (3.47 g、13.41ミリモル) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。ジオキサンを真空中で除去し、水層を1M水性HClで酸性化し、(LCMSによる判断として) 生成物が水層中に全く残留しないようになるまでEtOAcで抽出した。組み合わせた有機抽出物相セパレーターカートリッジを用いて乾燥し、真空中で濃縮した。この材料を次のステップにおける粗製物として用いた。

【0213】

ステップ9: 5-(エチルスルホニル)-1-((4-((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)イソインドリン-2-カルボン酸 (9H-フルオレン-9-イル)メチル

【化25】



T3P (EtOAc中50%溶液) (22.17 mL、37.25ミリモル) を、DCM (200 mL) 中、2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル-

10

20

30

40

50

ー 5 ー (エチルスルホニル) イソインドリンー 1 ーカルボン酸 (7.12 g、14.9 ミリモル)、2 ー (4 ーアミノフェニル) ー 1, 1, 1, 3, 3, 3 ーヘキサフルオロプロパンー 2 ーオール (2.317 g、8.94 ミリモル) およびトリエチルアミン (4.15 mL、29.80 ミリモル) の混合物に添加した。これを室温で 30 分間攪拌した。反応混合物 DCM および水間で分配した。層を相セパレーターカートリッジ内で分離し、有機層を真空で濃縮した。残渣を、ヘプタン中 EtOAc 20%~50% で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。すべての生成物を含有する画分を混合し、真空で濃縮した。残渣をメタノールで粉砕し、固体を得た。これを濾過により収集し、メタノールで洗浄した。母液を真空で濃縮し、粉砕プロセスを繰り返した。生成物の 2 番目のバッチを得て、それは対して純粋でなかったが、その 2 つのバッチを混合し (5.40 g、50.4%)、次のステップで用いた。

10

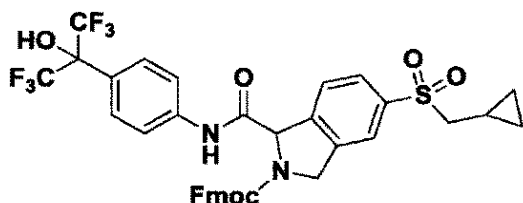
LC/MS:  $m/z = 719$   $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体の混合物, 1:1)  $\delta$  1.09–1.14 (m, 3H), 3.28–3.33 (m, 2H), 4.14–4.39 (m, 3H), 4.87–5.05 (m, 2H), 5.72, 5.81 (s, 1H), 6.93–6.99 (m, 1H), 7.23–7.47 (m, 3H), 7.56–7.95 (m, 10H), 8.01–8.05 (m, 1H), 8.64, 8.66 (s, 1H), 10.82, 10.87 (s, 1H).

【0214】

中間体 2: 5 ー [(シクロプロピルメチル) スルホニル] ー 1 ー { [4 ー (1, 1, 1, 3, 3, 3 ーヘキサフルオロー 2 ーヒドロキシプロパンー 2 ーイル) フェニル] カルバモイル} ー 1, 3 ージヒドロー 2 H ーイソインドールー 2 ーカルボン酸 9 H ーフルオレンー 9 ーイル

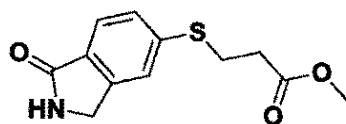
20

【化 26】



30

ステップ 1: 3 ー ((1 ーオキソイソインドリンー 5 ーイル) チオ) プロパン酸メチル  
【化 27】



ジオキサン (450 mL) 中 5 ープロモイソインドリンー 1 ーオン (10 g、47.16 ミリモル) の溶液を、キサントホス (2.73 g、4.72 ミリモル)、DIPEA (9.88 mL、56.59 ミリモル)、 $Pd_2(dba)_3$  (2.159 g、2.36 ミリモル) および 3 ーメルカプトプロパン酸メチル (32.6 mL、330.12 ミリモル) を添加する前、脱気した。反応物を 80℃ に 1 時間加熱した。反応物を真空で濃縮した。材料の約半分を、EtOAc 中メタノール 0~5% で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、4.69 g の生成物を得た。粗製材料がカラムへの負荷を通じて部分的に凝固したことから、材料の半分のみをこのように精製した。凝固した材料をメタノールで粉砕し、4.48 g の生成物を濾過により無色固体として収集した。母液を真空で濃縮し、EtOAc 中メタノール 0~5% で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、1.1 g の生成物を得た。これを最初のカラムからの材料と混合し、10.27 g (86%) の表題化合物を得た。

40

LC/MS:  $m/z = 252$   $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$

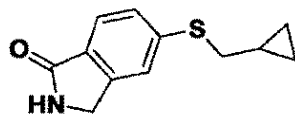
50

2. 69 (t, 2H), 3. 26 (t, 2H), 3. 60 (s, 3H), 4. 34 (s, 2H), 7. 38 (d, 1H), 7. 52 (s, 1H), 7. 58 (d, 1H), 8. 48 (s, 1H).

【0215】

ステップ2：5-((シクロプロピルメチル)チオ)イソインドリン-1-オン

【化28】



10

THF (250 mL) 中 3-((1-オキシイソインドリン-5-イル)チオ)プロパン酸メチル (5. 79 g, 23. 04 ミリモル) の懸濁液に、カリウム *tert*-ブトキシド (46. 1 mL, 46. 08 ミリモル、THF 中 1 M 溶液) を添加した。反応物を室温で 5 分間攪拌し、次いで (ブロモメチル) シクロプロパン (6. 22 g, 46. 08 ミリモル) を添加した。反応物を室温で 30 分間攪拌した。反応物を水に注ぎ、生成物を EtOAc 中に抽出した。組み合わせた有機抽出物を鹼水で洗浄し、相セパレーターカートリッジを用いて乾燥し、真空で濃縮した。得られた固体を EtOAc 中でスラリー化し、濾過により収集し、次にジエチルエーテルで洗浄し、5-((シクロプロピルメチル)チオ)イソインドリン-1-オン (2. 35 g, 46%) を得た。

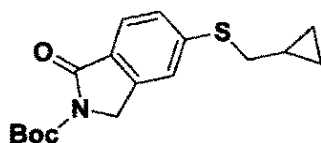
LC/MS: m/z = 220 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0. 17–0. 33 (m, 2H), 0. 44–0. 62 (m, 2H), 0. 94–1. 11 (m, 1H), 3. 01 (d, 2H), 4. 33 (s, 2H), 7. 38 (d, 1H), 7. 50 (s, 1H), 7. 55 (d, 1H), 8. 45 (s, 1H).

20

【0216】

ステップ3：5-((シクロプロピルメチル)チオ)-1-オキシイソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル

【化29】



30

5-((シクロプロピルメチル)チオ)イソインドリン-1-オン (4. 13 g, 18. 83 ミリモル) をアセトニトリル (150 mL) に懸濁し、DMAP (3. 22 g, 26. 37 ミリモル) を少しずつ添加した。次に Boc-無水物 (5. 75 g, 26. 37 ミリモル) を添加し、反応物を室温で 20 分間攪拌した。アセトニトリルを真空で除去した。残渣を EtOAc に溶解し、0. 5 M 水性 HCl (3 × 200 mL) で洗浄した。有機抽出物を相セパレーターカートリッジを用いて乾燥し、真空で濃縮した。*tert*-ブチル 5-((シクロプロピルメチル)チオ)-1-オキシイソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル を褐色油として得て、それを静置して凝固させた。材料はさらに精製せずに次のステップで用いた。

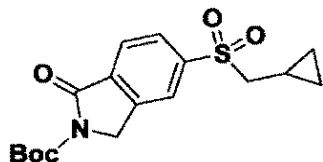
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0. 23–0. 34 (m, 2H), 0. 5–0. 6 (m, 2H), 1–1. 13 (m, 1H), 1. 51 (s, 9H), 3. 04 (d, 2H), 4. 73 (s, 2H), 7. 41 (d, 1H), 7. 55 (s, 1H), 7. 64 (d, 1H).

【0217】

ステップ4：5-((シクロプロピルメチル)スルホニル)-1-オキシイソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル

40

## 【化 30】



5-((シクロプロピルメチル)チオ)-1-オキシソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (6.01 g、18.83ミリモル) を DCM (200 mL) に溶解し、これに、mCPBA (≧77%) (10.13 g、45.19ミリモル) を添加した (約 36℃ の発熱が認められた)。反応物を室温で 20 分間攪拌した。反応混合物を 1 M 水性 NaOH で 2 回洗浄した。DCM を相セパレーターカートリッジを用いて乾燥し、真空中で濃縮し、5-((シクロプロピルメチル)スルホニル)-1-オキシソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (5.98 g、90%) をオフホワイト固体として得た。材料はさらに精製せずに次のステップで用いた。

10

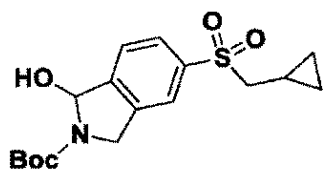
LC/MS:  $m/z = 350$  [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.01–0.2 (m, 2H), 0.33–0.5 (m, 2H), 0.78–0.93 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 3.35 (d, 2H), 4.89 (s, 2H), 7.97–8.05 (m, 2H), 8.21 (s, 1H).

## 【0218】

ステップ 5: 5-((シクロプロピルメチル)スルホニル)-1-ヒドロキシソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル

20

## 【化 31】



5-((シクロプロピルメチル)スルホニル)-1-オキシソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (5.48 g、15.59ミリモル) を DCM (150 mL) に溶解し、混合物を水槽内で冷却した。THF 中 DIBAL-H (26.5 mL、26.51ミリモル) 1 M 溶液を添加し、反応物をこの温度で 15 分間攪拌した。100 mL の飽和水性ロッシェル塩を添加し、得られた混合物を、室温に温める一方で 20 分間攪拌した。DCM (150 mL) を添加し、層を分離した。水層を DCM で抽出した。組み合わせた有機抽出物を相セパレーターカートリッジを用いて乾燥し、真空中で濃縮した。生成物を淡紅色のガム状物/泡状物として得た。材料は次のステップにてそのまま用いた。

30

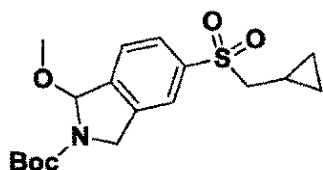
LC/MS:  $m/z = 352$  [M-H]<sup>-</sup>.

## 【0219】

ステップ 6: 5-((シクロプロピルメチル)スルホニル)-1-メトキシソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル

40

## 【化 32】



5-((シクロプロピルメチル)スルホニル)-1-ヒドロキシソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (5.51 g、15.59ミリモル) を MeOH (110 mL) に溶解し、これに PPTS (0.392 g、1.56ミリモル) を添加し、反応物を室温で攪拌した。20 分後、LCMS によると、出発物質が残存せず、単一の生成物が形

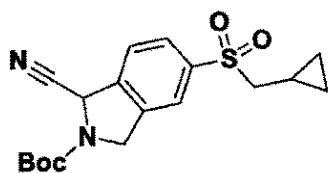
50

成されていても、所望される質量イオンが認められないことが示された。反応物をトリエチルアミン（34.8 mL、249.44ミリモル）の添加によりクエンチし、真空で濃縮し、暗紫色油を得た。これはさらに精製せずに次のステップで用いた。

【0220】

ステップ7：1-シアノ-5-（（シクロプロピルメチル）スルホニル）イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

【化33】



10

5-（（シクロプロピルメチル）スルホニル）-1-メトキシイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル（5.73 g、15.59ミリモル）をDCM（110 mL）に溶解した。TMS-CN（3.14 mL、23.39ミリモル）およびBF<sub>3</sub>・OEt<sub>2</sub>（2.96 mL、23.39ミリモル）を添加する前、これを-78℃に冷却した。反応物を-78℃で15分間攪拌した。飽和水性NaHCO<sub>3</sub>およびDCMを添加し、反応物を室温に温めておいた。2つの層を分離し、水層をDCMで抽出した。組み合わせた有機抽出物を相セパレーターカートリッジを用いて乾燥し、真空で濃縮した。残渣を、ヘプタン中EtOAc 25～50%で溶出するシリカで精製した。1-シアノ-5-（（シクロプロピルメチル）スルホニル）イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル（3.22 g、57%）を淡いピンク色の泡状物として得た。

20

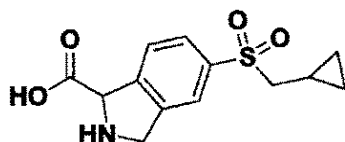
LC/MS：m/z = 361 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H NMR（500 MHz, DMSO）δ 0.06-0.16（m, 2H）, 0.33-0.53（m, 2H）, 0.7-0.95（m, 1H）, 1.49, 1.51（s, 9H）, 3.27-3.31（m, 2H）, 4.75, 4.77（s, 2H）, 6.18, 6.20（s, 1H）, 7.82, 7.84（s, 1H）, 7.94, 7.96（s, 1H）, 7.97, 7.99（s, 1H）.

【0221】

ステップ8：5-（（シクロプロピルメチル）スルホニル）イソインドリン-1-カルボン酸、塩酸塩

30

【化34】



6M水性HCl（35 mL、210.00ミリモル）を1-シアノ-5-（（シクロプロピルメチル）スルホニル）イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル（3.48 g、9.60ミリモル）に添加し、混合物を70℃で2.5時間加熱した。反応物を室温に冷却し、真空で濃縮し、乾燥した。得られた濃い固体を次のステップにおける粗製物として用いた。

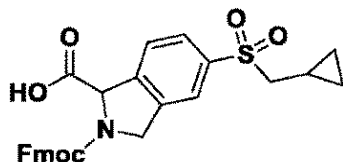
40

LC/MS：m/z = 280 [M-H]<sup>-</sup>.

【0222】

ステップ9：5-〔（シクロプロピルメチル）スルホニル〕-2-〔（9H-フルオレン-9-イルオキシ）カルボニル〕-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボン酸

## 【化 3 5】



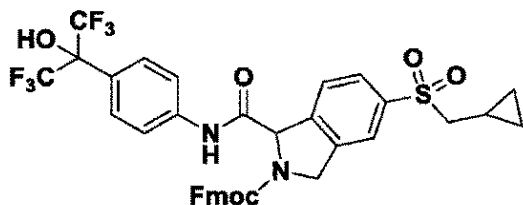
ジオキサン（70 mL）／水（70 mL）中、5-（（シクロプロピルメチル）スルホニル）イソインドリン-1-カルボン酸、HCl（3.05 g、9.6ミリモル）に、炭酸カリウム（6.63 g、48.00ミリモル）およびクロロギ酸9-フルオレニルメチル（2.235 g、8.64ミリモル）を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。ジオキサンを真空中で除去した。次に水層を1 M水性HClで酸性化し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を混合し、相セパレーターカートリッジを用いて乾燥し、真空中で濃縮した。材料は次のステップにてそのまま用いた。

LC/MS：m/z = 504 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0223】

ステップ10：5-〔（シクロプロピルメチル）スルホニル〕-1-〔〔4-（1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル〕カルバモイル〕-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸9H-フルオレン-9-イル

## 【化 3 6】



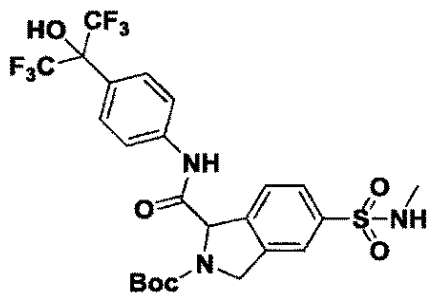
T3P（EtOAc中50%溶液、10.29 mL、17.28ミリモル）を、DCM（100 mL）中、5-〔（シクロプロピルメチル）スルホニル〕-2-〔（9H-フルオレン-9-イルオキシ）カルボニル〕-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボン酸（4.35 g、8.64ミリモル）、2-（4-アミノフェニル）-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール（1.791 g、6.91ミリモル）およびトリエチルアミン（2.408 mL、17.28ミリモル）の混合物に添加した。この反応物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を水で洗浄し、相セパレーターカートリッジを用いて層を分離した。DCMを真空中で除去し、黒色タールを得た。これをメタノールで粉碎し、得られた固体（1.8 g）を濾過により収集し、メタノールで洗浄した。母液を真空中で濃縮し、ヘプタン中EtOAc 25～50%で溶出するシリカで精製した、さらなる1.4 gの材料が得られた。2つのバッチを混合し、次のステップで直接的に用いた。

LC/MS：m/z = 754 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR（500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 1:1）δ 0.05-0.2 (m, 2H), 0.4-0.52 (m, 2H), 0.84 (m, 1H), 3.22-3.3 (m, 2H), 4.13-4.4 (m, 3H), 4.83-5.04 (m, 2H), 5.72, 5.81 (s, 1H), 6.92-7 (m, 1H), 7.22-7.48 (m, 3H), 7.56-7.83 (m, 8H), 7.87-7.95 (m, 2H), 8-8.05 (m, 1H), 8.66 (br s, 1H), 10.82, 10.86 (s, 1H).

## 【0224】

中間体3：1-〔〔4-（1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル〕カルバモイル〕-5-（メチルスルファモイル）-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸tert-ブチル

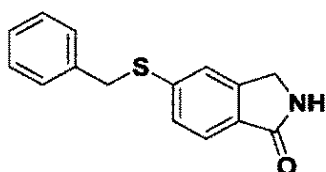
## 【化 37】



10

ステップ1：5-(ベンジルチオ)イソインドリン-1-オン

## 【化 38】



ベンジルメルカプタン (11.71 g、94.32ミリモル) を、窒素下で DMF (100 mL) 中の 5-ブロモイソインドリン-1-オン (10 g、47.16ミリモル) および 2-メチル-2-ブトキシドナトリウム (5.19 g、47.16ミリモル) に添加した。得られた混合物を 100℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (300 mL) でクエンチし、EtOAc (3×300 mL) で抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、蒸発させて乾燥し、5-(ベンジルチオ)イソインドリン-1-オン (7.00 g、58.1%) を黄色固体として得た。

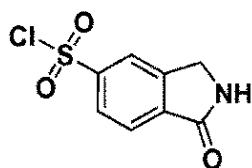
20

LC/MS: m/z = 256 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.33 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 7.23–7.61 (m, 8H), 8.48 (s, 1H).

## 【0225】

ステップ2：1-オキシイソインドリン-5-スルホニルクロリド

## 【化 39】



30

SOCl<sub>2</sub> (6.86 mL、93.99ミリモル) を、DCM (80 mL) 中、5-(ベンジルチオ)イソインドリン-1-オン (6 g、23.50ミリモル)、AcOH (6.73 mL、117.49ミリモル) および水 (1.69 mL、93.99ミリモル) に添加し、窒素下で 0℃ に冷却した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) でクエンチし、DCM (3×125 mL) で抽出し、有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、1-オキシイソインドリン-5-スルホニルクロリド (5.00 g、粗製物) を黄色固体として得た。生成物をさらに精製せずに次のステップで直接的に用いた。

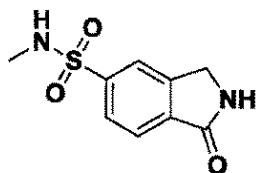
40

LC/MS: m/z = 232 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0226】

ステップ3：N-メチル-1-オキシイソインドリン-5-スルホンアミド

## 【化 4 0】



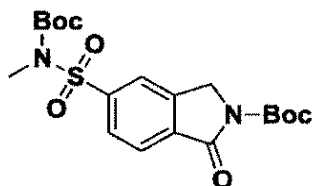
メタンアミン（4.02 g、129.50ミリモル）を、窒素下でDCM（200 mL）中の1-オキシソインドリン-5-スルホニルクロリド（10 g、43.17ミリモル）に添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水（100 mL）でクエンチし、DCM（3×250 mL）で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、N-メチル-1-オキシソインドリン-5-スルホンアミド（8.0 g、82%）をオレンジ色固体として得た。生成物はさらに精製せずに次のステップで直接的に用いた。

LC/MS：m/z = 227 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0227】

ステップ4：5-（N-（tert-ブトキシカルボニル）-N-メチルスルファモイル）-1-オキシソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

## 【化 4 1】



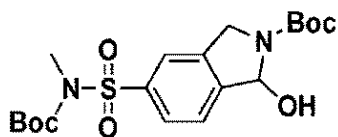
二炭酸ジ-tert-ブチル（10.80 g、49.50ミリモル）を、窒素下でMeCN（200 mL）中のN-メチル-1-オキシソインドリン-5-スルホンアミド（8 g、35.36ミリモル）およびDMAP（6.05 g、49.50ミリモル）に添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水（100 mL）でクエンチし、EtOAc（3×150 mL）で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、5-（N-（tert-ブトキシカルボニル）-N-メチルスルファモイル）-1-オキシソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル（7.00 g、46.4%）を淡黄色油として得た。

LC/MS：m/z = 490 [M+Na+MeCN]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 1.38（s, 9H）, 1.65（s, 9H）, 3.42（s, 3H）, 4.87（s, 2H）, 8.01–8.09（m, 3H）.

## 【0228】

ステップ5：5-（N-（tert-ブトキシカルボニル）-N-メチルスルファモイル）-1-ヒドロキシソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

## 【化 4 2】



水素化トリエチルホウ素リチウム（3.97 g、37.52ミリモル）を、DCM（200 mL）中の5-（N-（tert-ブトキシカルボニル）-N-メチルスルファモイル）-1-オキシソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル（8 g、18.76ミリモル）に添加し、窒素下で0℃に冷却した。得られた混合物を0℃で30分間攪拌した。別部分の水素化トリエチルホウ素リチウム（1.987 g、18.76ミリモル）を

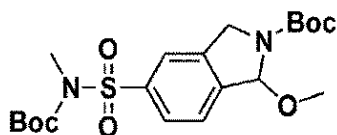
添加した。得られた混合物を0℃でさらに30分間攪拌した。反応混合物を飽和ロッシェル塩(100mL)でクエンチし、EtOAc(3×100mL)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、5-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルスルファモイル)-1-ヒドロキシインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(8.0g)を淡黄色油として得た。

LC/MS: m/z = 411 [M-OH]<sup>+</sup>.

【0229】

ステップ6: 5-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルスルファモイル)-1-メトキシインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

【化43】



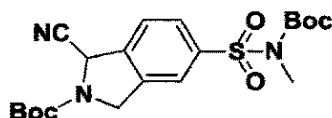
PPTS(0.47g, 1.87ミリモル)を、窒素下でMeOH(150mL)中の5-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルスルファモイル)-1-ヒドロキシインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(8g, 18.67ミリモル)に添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応物をEt<sub>3</sub>N(41.6mL, 298.72ミリモル)の添加によりクエンチし、真空で濃縮し、5-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルスルファモイル)-1-メトキシインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(8.00g)を紫色油として得た。

LC/MS: m/z = 411 [M-MeO]<sup>+</sup>.

【0230】

ステップ7: 5-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルスルファモイル)-1-シアノインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

【化44】



DCM(20mL)中の5-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルスルファモイル)-1-メトキシインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(1.20g, 2.71ミリモル)を、窒素下で5分間かけて-78℃に冷却した。トリメチルシランカルボニトリル(0.40g, 4.07ミリモル)およびBF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O(0.51mL, 4.07ミリモル)を添加した。得られた混合物を-78℃で30分間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>(150mL)でクエンチし、DCM(3×150mL)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、黄色油を得た。粗生成物を、石油エーテル中EtOAc20~40%の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、5-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルスルファモイル)-1-シアノインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(0.80g, 67.4%)を黄色固体として得た。

LC/MS: m/z = 455 [M+H+NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 回転異性体の混合物, 1.6\*:1) δ 1.41(s, 9H), 1.57, 1.61\*(s, 9H), 3.39(3H, s), 4.79, 4.83\*(s, 2H), 5.80\*, 5.85(s, 1H), 7.61-7.66\*, 7.66-7.70(m, 1H), 7.89-8.01(m, 2H).

【0231】

ステップ8: 5-(N-メチルスルファモイル)インドリン-1-カルボン酸

10

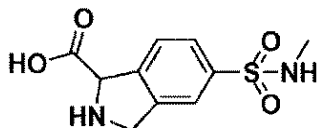
20

30

40

50

## 【化 4 5】



5-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-methylsulphamoyl)-1-indoline-2-carboxylic acid tert-butyl (7 g, 16.00 mmol) を窒素下で HCl (6 M) (140 mL, 840.00 mmol) に添加した。得られた混合物を 70℃ で 2 時間攪拌した。溶媒を低圧下で除去し、5-(N-methylsulphamoyl) indoline-1-carboxylic acid (4.0 g) を黒色固体として得た。

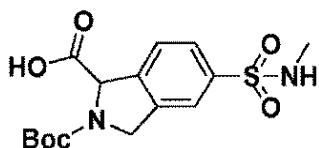
10

LC/MS:  $m/z = 257 [M+H]^+$ .

## 【0232】

ステップ 9: 2-(tert-butoxycarbonyl)-5-(N-methylsulphamoyl) indoline-1-carboxylic acid

## 【化 4 6】



20

二炭酸ジ-tert-butyl (5.13 g, 23.50 mmol) を、窒素下で DCM (50 mL) の 5-(N-methylsulphamoyl) indoline-1-carboxylic acid (4 g, 15.67 mmol) および Et<sub>3</sub>N (3.28 mL, 23.50 mmol) に添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を 0.1 M HCl (100 mL) でクエンチし、DCM (2 × 100 mL) で抽出し、有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、暗色固体を得た。粗生成物を、DCM 中 MeOH 5~10% の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、2-(tert-butoxycarbonyl)-5-(N-methylsulphamoyl) indoline-1-carboxylic acid (3.0 g, 53.7%) を黒色固体として得た。

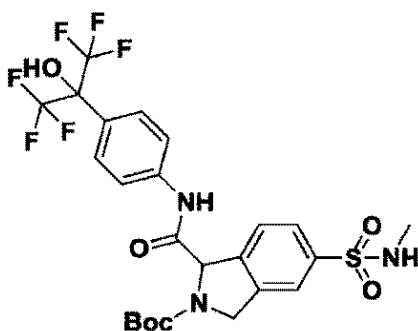
30

LC/MS:  $m/z = 301 [M+H-tBu]^+$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 1.5\*:1) δ 1.41\*, 1.46 (s, 9H), 2.42 (d, 3H), 4.67-4.78 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 7.48-7.60 (m, 2H), 7.73-7.82 (m, 2H), 13.20 (br s, 1H).

## 【0233】

ステップ 10: 1-{[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル}-5-(メチルスルファモイル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-カルボン酸 tert-butyl

## 【化 4 7】



50

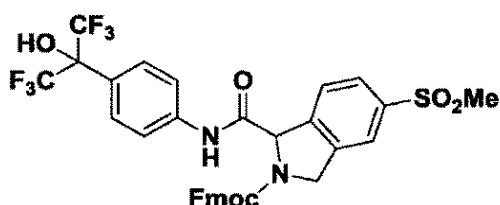
2-(4-アミノフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(2.84g、10.94ミリモル)を、窒素下でDCM(50mL)中、2-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(N-メチルスルファモイル)イソインドリン-1-カルボン酸(3g、8.42ミリモル)、HATU(4.16g、10.94ミリモル)およびDIPEA(2.94mL、16.84ミリモル)の混合物に添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl(75mL)でクエンチし、DCM(3×75mL)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、オレンジ色固体を得た。粗生成物を、石油エーテル中EtOAc30~50%の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、1-((4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-5-(N-メチルスルファモイル)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(3.00g、59.6%)を黄色固体として得た。

LC/MS: m/z = 598 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 1.8\*:1) δ 1.36\*, 1.48 (s, 9H), 2.43 (d, 3H), 4.63-4.87 (m, 2H), 5.60-5.77 (m, 1H), 7.49-7.85 (m, 8H), 8.66\*, 8.67 (s, 1H), 10.75 (s, 1H).

【0234】

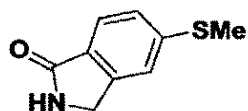
中間体4: 1-{[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル}-5-(メチルスルホニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸9H-フルオレン-9-イル

【化48】



ステップ1: 5-(メチルチオ)イソインドリン-1-オン

【化49】



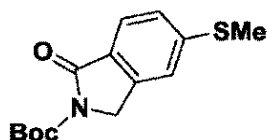
5-ブロモイソインドリン-1-オン(15g、70.74ミリモル)およびメチルメルカプチドナトリウム(12.40g、176.85ミリモル)をDMF(150mL)中で一緒に混合し、100℃に1時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水(160mL)に注いだ。生成物をEtOAc(400mL)で抽出した。次に層を分離し、水層をEtOAc(3×200mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を鹹水(3×100mL)で洗浄した。有機抽出物を混合し、相セパレーターカートリッジを用いて乾燥し、真空で濃縮した。5-(メチルチオ)イソインドリン-1-オン(12.00g、95%)を黄色固体として得た。材料はさらに精製せずに次のステップで用いた。

LC/MS: m/z = 180 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.54 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 8.43 (s, 1H).

【0235】

ステップ2: 5-(メチルチオ)-1-オキソイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

## 【化50】



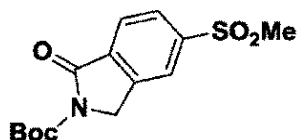
5-(メチルチオ)イソインドリン-1-オン(12.68g、70.74ミリモル)をアセトニトリル(500mL)に懸濁し、DMA P(12.10g、99.04ミリモル)を少しずつ添加した。次にBoc-無水物(21.61g、99.04ミリモル)を添加し、反応物を室温で20分間攪拌した。アセトニトリルを真空で除去した。残渣をEtOAcに溶解し、0.5M水性HCl(3×200mL)で洗浄した。有機抽出物を相セパレーターカートリッジを用いて乾燥し、真空で濃縮した。5-(メチルチオ)-1-オキソイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(15.60g、79%)を褐色油として得て、それを静置して凝固させた。材料はさらに精製せずに次のステップで用いた。

$^1\text{H}$  NMR(500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.51(s, 9H), 2.55(s, 3H), 4.74(s, 2H), 7.37(d, 1H), 7.49(s, 1H), 7.64(d, 1H).

## 【0236】

ステップ3: 5-(メチルスルホニル)-1-オキソイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

## 【化51】



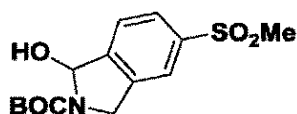
5-(メチルチオ)-1-オキソイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(15.58g、55.77ミリモル)をDCM(500mL)に溶解し、これにmCPBA( $\geq 77\%$ )(30.0g、133.85ミリモル)を少しずつ添加した(約38℃への発熱が認められた)。反応物を室温で20分間攪拌した。反応物を1M水性NaOHで2回洗浄した。有機層を相セパレーターカートリッジを用いて乾燥し、真空で濃縮し、5-(メチルスルホニル)-1-オキソイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(15.56g、90%)を黄色固体として得た。材料はさらに精製せずに次のステップで用いた。

LC/MS:  $m/z = 310$  [M-H] $^-$ .  $^1\text{H}$  NMR(500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.53(s, 9H), 3.31(s, 3H), 4.88(s, 2H), 8.00(d, 1H), 8.08(d, 1H), 8.25(s, 1H).

## 【0237】

ステップ4: 1-ヒドロキシー-5-(メチルスルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

## 【化52】



5-(メチルスルホニル)-1-オキソイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(15.56g、49.98ミリモル)をDCM(375mL)に溶解し、氷槽内で冷却し、窒素雰囲気下で保持した。THF中DIBAL-H(85mL、84.96ミリ

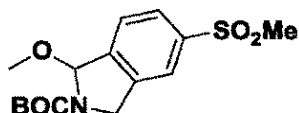
モル) 1 M 溶液を 10 分かけて緩徐に添加した。反応物をこの温度で 15 分間攪拌した。飽和水性ロッシェル塩 (100 ml) を添加し、得られた混合物を、室温に温める一方で 20 分間攪拌した。DCM (200 mL) を添加し、層を分離した。水層を DCM で抽出した。組み合わせた有機抽出物を相セパレーターカートリッジを用いて乾燥し、真空中で濃縮した。生成物を淡紅色～褐色ガム状物／泡状物として得て、それを次のステップにおける粗製物として用いた。

LC/MS:  $m/z = 312$   $[M-H]^-$ .

【0238】

ステップ 5: 1-メトキシ-5-(メチルスルホニル) イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル

【化 53】

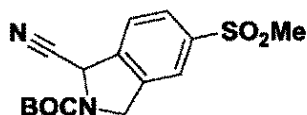


1-ヒドロキシ-5-(メチルスルホニル) イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (15.66 g, 49.98 ミリモル) を MeOH (300 mL) に溶解し、これに PPTS (1.256 g, 5.00 ミリモル) を添加し、反応物を室温で攪拌した。20 分後、LCMS によると、出発物質が残存せず、1つの生成物が形成されていても、所望される質量イオンが認められないことが示された。反応物をトリエチルアミン (111 mL, 799.68 ミリモル) の添加によりクエンチし、真空中で濃縮し、暗紫色油を得た。これを次のステップにおける粗製物として用いた。

【0239】

ステップ 6: 1-シアノ-5-(メチルスルホニル) イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル

【化 54】



1-メトキシ-5-(メチルスルホニル) イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (16.36 g, 49.98 ミリモル) を DCM (375 mL) に溶解した。TMS-CN (10.05 mL, 74.97 ミリモル) および  $BF_3 \cdot OEt_2$  (9.50 mL, 74.97 ミリモル) を添加する前、これを  $-78^\circ C$  に冷却した。反応物を  $-78^\circ C$  で 15 分間攪拌した。飽和水性  $NaHCO_3$  および DCM を添加し、反応物を室温に温めておいた。2つの層を分離し、水層を DCM で抽出した。組み合わせた有機抽出物を相セパレーターカートリッジを用いて乾燥し、真空中で濃縮した。材料を、ヘプタン中 EtOAc 40～50% で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。1-シアノ-5-(メチルスルホニル) イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (10.6 g, 65.8%) を淡いピンク色の固体として得た。

LC/MS:  $m/z = 321$   $[M-H]^-$ .  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体の混合物, 1:1)  $\delta$  1.50, 1.51 (s, 9H), 3.24, 3.25 (s, 3H), 4.74, 4.76 (s, 2H), 6.17, 6.19 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.96–8.05 (m, 2H).

【0240】

ステップ 7: 5-(メチルスルホニル) イソインドリン-1-カルボン酸、塩酸塩

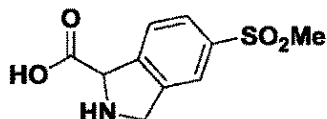
10

20

30

40

## 【化 5 5】



6 M水性HCl (110 mL、660.00ミリモル) を1-シアノ-5-(メチルスルホニル) イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (10.6 g、32.88ミリモル) に添加し、混合物70℃で2.5時間加熱した。反応物を室温に冷却し、濃縮して乾燥し、暗色固体を得て、それをさらに精製せずに次のステップで用いた。

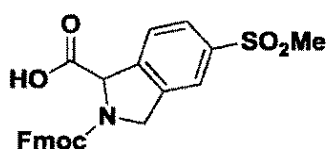
LC/MS: m/z = 240 [M-H]<sup>-</sup>.

10

## 【0241】

ステップ8: 2-[ (9H-フルオレン-9-イルオキシ) カルボニル ] -5-(メチルスルホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボン酸

## 【化 5 6】



ジオキサン (230 mL) / 水 (230 mL) 中の5-(メチルスルホニル) イソインドリン-1-カルボン酸、HCl (9.13 g、32.88ミリモル) に、炭酸カリウム (22.72 g、164.40ミリモル) およびクロロギ酸9-フルオレニルメチル (7.66 g、29.59ミリモル) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。ジオキサンを真空で除去した。次に水層を1 M水性HClで酸性化し、EtOAcで抽出した。これらの有機抽出物を混合し、相セパレーターを用いて乾燥し、真空で濃縮した。材料を次のステップにおける粗製物として用いた。

20

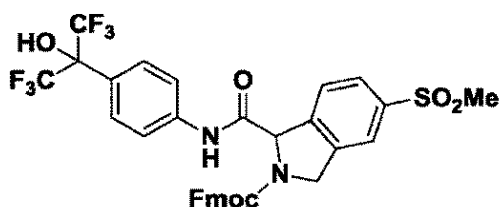
LC/MS: m/z = 462 [M-H]<sup>-</sup>.

## 【0242】

ステップ9: 1-{ [4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] カルバモイル } -5-(メチルスルホニル) -1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸 9H-フルオレン-9-イル

30

## 【化 5 7】



T3P (EtOAc中50%溶液、37.7 mL、63.40ミリモル) を、DCM (300 mL) 中、2-[ (9H-フルオレン-9-イルオキシ) カルボニル ] -5-(メチルスルホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボン酸 (14.69 g、31.7ミリモル)、2-(4-アミノフェニル) -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (6.57 g、25.36ミリモル) およびトリエチルアミン (8.84 mL、63.40ミリモル) の混合物に添加した。これを室温で30分間攪拌した。反応混合物を水で洗浄し、相セパレーターカートリッジを用いて層を分離した。DCMを真空で除去し、黒色タールを得た。フラッシュクロマトグラフィーにより精製するという最初の試みは、主な不純物が結晶化され、カラムを詰まらせたことから奏功しなかった。それを詰まらせないようにカラムに1:1のEtOAc:メタノールを流す必要があった。生成物を含有する得られた溶液を真空で濃縮した。次にこれを、ヘプタン中EtOAc 30%~50%で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し

40

50

、1-((4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-5-(メチルスルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸(9H-フルオレン-9-イル)メチルを得た(10.64g、47.6%)。

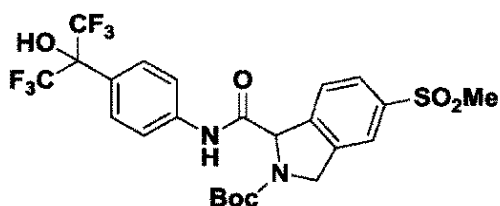
LC/MS:  $m/z = 705$   $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体の混合物, 1:1)  $\delta$  3.22, 3.23 (s, 3H), 4.14-4.39 (m, 3H), 4.88-5.03 (m, 2H), 5.72, 5.81 (s, 1H), 6.93-6.99 (m, 1H), 7.21-7.48 (m, 3H), 7.56-7.83 (m, 8H), 7.9-7.95 (m, 2H), 8.03-8.09 (m, 1H), 8.64, 8.66 (s, 1H), 10.82, 10.87 (s, 1H).

10

【0243】

中間体5: 1-{{[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル}-5-(メチルスルホニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸 tert-ブチル

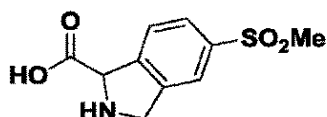
【化58】



20

ステップ1: 5-(メチルスルホニル)イソインドリン-1-カルボン酸、塩酸塩

【化59】



6M水性HCl(110mL、660.00ミリモル)を、攪拌しながら1-シアノー5-(メチルスルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル(10.6g、32.88ミリモル)に添加し、混合物を70℃で3時間加熱した。反応物を濃縮し、13.3gの粘着性の黒色固体を得て、次のステップにてそのまま用いた。

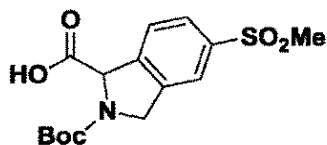
30

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.25 (s, 3H), 4.61 (q, 1H), 4.69 (q, 1H), 5.75 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.04 (s, 1H).

【0244】

ステップ2: 2-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(メチルスルホニル)イソインドリン-1-カルボン酸

【化60】



40

5-(メチルスルホニル)イソインドリン-1-カルボン酸の塩酸塩(7.78g、28ミリモル)を水(130mL)に溶解し、1, 4-ジオキサン(200mL)および2M水性炭酸カリウム(70.0mL、140.00ミリモル)を添加した。二炭酸ジ-tert-ブチル(6.11g、28.00ミリモル)を少しずつ添加し、溶液を室温で一晩攪拌した。ジオキサンを真空で除去し、DCM(100mL)を添加した。黒色沈殿物が水層中に形成し、それを濾過により除去した。水溶液をDCMで2回洗浄し、有機洗浄

50

液を廃棄した。次に、EtOAc (100 mL) を添加する前、水溶液を氷水槽で攪拌しながら冷却した。冷却した 3.8 M 水性 HCl の緩徐な添加により pH を次第に 2 に調整し；EtOAc 相を分離する前、二相混合物を数分間攪拌した。水溶液を EtOAc (2 × 100 mL) で洗浄した。組み合わせた EtOAc 抽出物は、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥する前、水 (1 × 100 mL) および鹹水 (50 mL) で洗浄した。これを濾過し、真空中で濃縮し、2-tert-butyl 5-methylsulfonyl isindoline-1-carboxylic acid (4.55 g, 47.5%) を固体として得た。

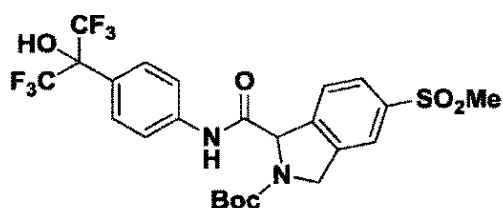
LC/MS: m/z = 681 [2M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 1.6\*:1) δ 1.41\*, 1.46 (s, 9H), 3.21, 3.22\* (s, 3H), 4.68-4.8 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 7.60\*, 7.63 (d, 1H), 7.87-7.92 (m, 1H), 7.95, 7.98\* (s, 1H).

10

#### 【0245】

ステップ 3: 1- {[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル}-5-(メチルスルホニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸 tert-butyl

#### 【化 61】



20

2-tert-butyl 5-methylsulfonyl isindoline-1-carboxylic acid (4.40 g, 12.89 mmol) および 2-(4-amino-1, 1, 1, 3, 3, 3-hexafluoropropyl)-1, 1, 1, 3, 3, 3-hexafluoropropan-2-ol (3.34 g, 12.89 mmol) を酢酸エチル (50 mL) 中で混合して懸濁液を得た後、トリエチルアミン (5.39 mL, 38.67 mmol) の添加により暗褐色溶液を得た。溶液は、滴下漏斗による T3P (EtOAc 中 50%, 15.35 mL, 25.78 mmol) の添加前、氷/水槽で攪拌することにより冷却した。添加を調節し、温度が 5 °C を超えないことを保証した。1 時間後、反応溶液を水 (2 × 50 mL) で洗浄した。組み合わせた水洗浄液を EtOAc (50 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物は、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥する前、0.1 M 水性 HCl (2 × 50 mL) および鹹水 (25 mL) で洗浄した。これを濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、n-ヘプタン中 EtOAc 0~60% で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 (4.95 g, 66%) を固体として得た。

30

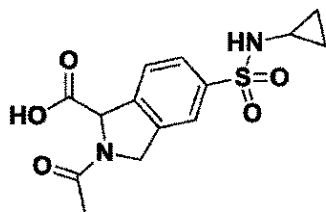
LC/MS: m/z = 581 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 1.8\*:1) δ 1.35\*, 1.47 (s, 9H), 3.20, 3.21\* (s, 3H), 4.69-4.88 (m, 2H), 5.61\*, 5.63 (s, 1H), 7.6-7.76 (m, 5H), 7.86-7.92 (m, 1H), 7.98, 8.01\* (s, 1H), 8.63\*, 8.65 (s, 1H), 10.75 (s, 1H).

40

#### 【0246】

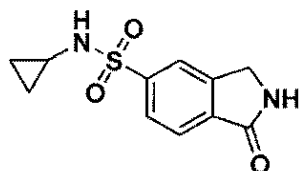
中間体 6: 2-acetyl-5-(cyclopropylsulfamoyl)-2, 3-dihydro-1H-isindole-1-carboxylic acid

## 【化 6 2】



ステップ1：N-シクロプロピル-1-オキソイソインドリン-5-スルホンアミド

## 【化 6 3】



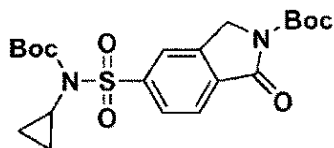
シクロプロパンアミン（1.848 g、32.38ミリモル）を、窒素下でDCM（30 mL）中の1-オキソイソインドリン-5-スルホンクロリド（2.5 g、10.79ミリモル、中間体3に記載のように調製、ステップ1および2）に添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水（125 mL）でクエンチし、DCM（3×100 mL）で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、N-シクロプロピル-1-オキソイソインドリン-5-スルホンアミド（1.60 g、58.8%）を黄色固体として得た。生成物はさらに精製せずに次のステップで直接的に用いた。

LC/MS：m/z = 253 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0247】

ステップ2：5-（N-（tert-ブトキシカルボニル）-N-シクロプロピルスルファモイル）-1-オキソイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

## 【化 6 4】



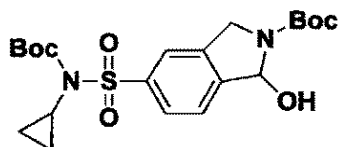
二炭酸ジ-tert-ブチル（1.938 g、8.88ミリモル）を、窒素下でMeCN（20 mL）中のN-シクロプロピル-1-オキソイソインドリン-5-スルホンアミド（1.6 g、6.34ミリモル）およびDMAP（1.085 g、8.88ミリモル）に添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水（100 mL）でクエンチし、EtOAc（3×75 mL）で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、黄色固体を得た。粗生成物を、石油エーテル中EtOAc 30～40%の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、5-（N-（tert-ブトキシカルボニル）-N-シクロプロピルスルファモイル）-1-オキソイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル（1.10 g、38.3%）を淡黄色油として得た。

LC/MS：m/z = 397 [M+H-tBu]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR（300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 0.88-0.92（m, 2H），1.11-1.14（m, 2H），1.39（s, 9H），1.61（s, 9H），2.82-2.87（m, 1H），4.87（s, 2H），8.05-8.06（m, 2H），8.13（s, 1H）。

## 【0248】

ステップ3：5-（N-（tert-ブトキシカルボニル）-N-シクロプロピルスルファモイル）-1-ヒドロキシイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

## 【化 6 5】



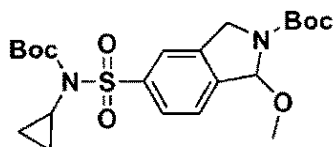
DIBAL-H (THF中1 M) (4.42 mL、4.42 ミリモル) を、DCM (25 mL) 中の5-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-シクロプロピルスルファモイル)-1-オキシイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (1 g、2.21 ミリモル) に添加し、窒素下で0℃に冷却した。得られた混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物を飽和水性ロッシェル塩 (25 mL) でクエンチし、EtOAc (3×100 mL) で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、5-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-シクロプロピルスルファモイル)-1-ヒドロキシイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (0.92 g、92%) を淡黄色油として得た。粗生成物はさらに精製せずに次のステップで直接的に用いた。

LC/MS: m/z = 437 [M-OH]<sup>+</sup>.

## 【0249】

ステップ4: 5-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-シクロプロピルスルファモイル)-1-メトキシイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル

## 【化 6 6】



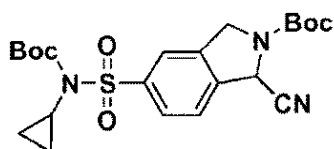
PPTS (50.9 mg、0.20 ミリモル) を、窒素下でMeOH (2 mL) 中の5-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-シクロプロピルスルファモイル)-1-ヒドロキシイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (920 mg、2.02 ミリモル) に添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応物をEt<sub>3</sub>N (4.51 mL、32.38 ミリモル) の添加によりクエンチし、真空で濃縮し、5-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-シクロプロピルスルファモイル)-1-メトキシイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (940 mg、99%) を暗紫色油として得た。粗生成物をさらに精製せずに次のステップで直接的に用いた。

LC/MS: m/z = 437 [M-MeO]<sup>+</sup>.

## 【0250】

ステップ5: 5-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-シクロプロピルスルファモイル)-1-シアノイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル

## 【化 6 7】



BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0.38 mL、3.01 ミリモル) を、DCM (25 mL) 中の5-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-シクロプロピルスルファモイル)-1-メトキシイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (940 mg、2.01 ミリモル) およびトリメチルシランカルボニトリル (299 mg、3.01 ミリモル) に添加し、窒素下で-78℃に冷却した。得られた混合物を-78℃で30分間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub> (25 mL) でクエンチし、DCM (3×25 mL) で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、暗色油を得た。粗生成物を、

石油エーテル中EtOAc 0～60%の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、5-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-シクロプロピルスルファモイル)-1-シアノインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(240mg、25.8%)を固体として得た。

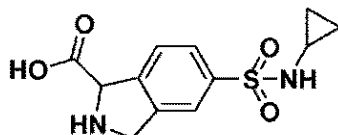
LC/MS: m/z = 464 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.82-0.85 (m, 2H), 1.03-1.10 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.56 (d, 9H), 2.77-2.82 (m, 1H), 4.77-4.80 (m, 2H), 5.80 (d, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.93-7.99 (m, 2H).

【0251】

10

ステップ6: 5-(N-シクロプロピルスルファモイル) イソインドリン-1-カルボン酸

【化68】



5-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-シクロプロピルスルファモイル)-1-シアノインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(240mg、0.52ミリモル)を6M水性HCl(2.4mL、14.40ミリモル)に添加した。得られた混合物を70℃で2時間攪拌した。反応混合物を低圧下で濃縮し、5-(N-シクロプロピルスルファモイル)イソインドリン-1-カルボン酸(110mg、75%)を固体として得て、それをさらに精製せずに用いた。

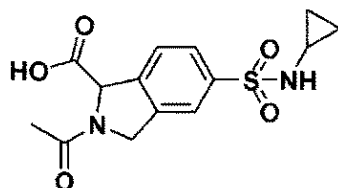
20

LC/MS: m/z = 283 [M+H]<sup>+</sup>.

【0252】

ステップ7: 2-アセチル-5-(シクロプロピルスルファモイル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボン酸

【化69】



30

酢酸無水物(39.8mg、0.39ミリモル)を、窒素下でDCM(2mL)中の5-(N-シクロプロピルスルファモイル)-イソインドリン-1-カルボン酸(110mg、0.39ミリモル)およびEt<sub>3</sub>N(0.217mL、1.56ミリモル)に添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、粗製2-アセチル-5-(シクロプロピルスルファモイル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボン酸(110mg、87%)を得て、それをさらに精製せずに用いた。

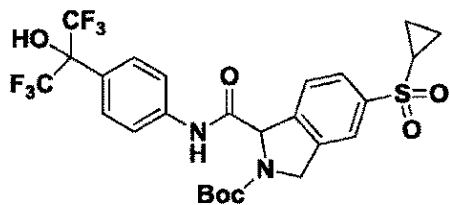
40

LC/MS: m/z = 325 [M+H]<sup>+</sup>.

【0253】

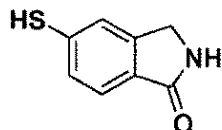
中間体7: 5-(シクロプロピルスルホニル)-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル}-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸tert-ブチル

## 【化 7 0】



ステップ 1 : 5-メルカプトイソインドリン-1-オン

## 【化 7 1】



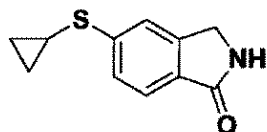
ナトリウム 2-メチルブタン-2-オラート (31.2 g、282.96 ミリモル) を、窒素下で DMF (300 mL) 中の 5-ブロモイソインドリン-1-オン (30 g、141.48 ミリモル) およびフェニルメタンチオール (35.1 g、282.96 ミリモル) に添加した。得られた混合物を 100℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を水 (300 mL) でクエンチし、EtOAc (3×300 mL) で抽出し、有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、5-(ベンジルチオ)イソインドリン-1-オン (6.00 g、16.61%) を黄色固体として得た。水層を 2 M HCl で酸性化し、混合物を EtOAc (3×150 mL) で抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、蒸発させて乾燥し、5-メルカプトイソインドリン-1-オン (15.00 g、64.2%) を固体として得た。

LC/MS : m/z = 166 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.32 (s, 2H), 5.88 (s, 1H), 7.37–7.40 (m, 1H), 7.49–7.54 (m, 2H), 8.45 (s, 1H).

## 【0254】

ステップ 2 : 5-(シクロプロピルチオ)イソインドリン-1-オン

## 【化 7 2】



5-メルカプトイソインドリン-1-オン (8 g、48.42 ミリモル) を、窒素下で DMF (100 mL) 中のプロモシクロプロパン (8.79 g、72.63 ミリモル) および NaH (2.32 g、96.85 ミリモル) に添加した。得られた混合物を 100℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を水 (300 mL) でクエンチし、EtOAc (3×300 mL) で抽出し、有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、黄色固体を得た。粗生成物を、石油エーテル中 EtOAc 30～50% の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、5-(シクロプロピルチオ)イソインドリン-1-オン (5.00 g、50.3%) を固体として得た。

LC/MS : m/z = 206 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0255】

ステップ 3 : 5-(シクロプロピルスルホニル)イソインドリン-1-オン

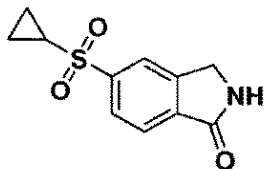
10

20

30

40

## 【化 7 3】



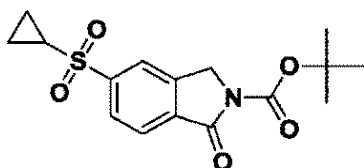
mCPBA (10.51 g、60.89ミリモル)を、DCM (100 mL)中の5-(シクロプロピルスルホニル)イソインドリン-1-オン (5 g、24.36ミリモル)に添加し、窒素下で5分間かけて0℃に冷却した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub> (200 mL)でクエンチし、DCM (3×200 mL)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、5-(シクロプロピルスルホニル)イソインドリン-1-オン (6.00 g、粗製物)を白色固体として得た。

LC/MS: m/z = 238 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0256】

ステップ4: 5-(シクロプロピルスルホニル)-1-オキソイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル

## 【化 7 4】



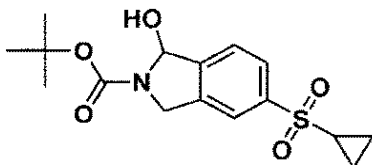
Boc-無水物 (8.81 mL、37.93ミリモル)を、窒素下でDCM (120 mL)中の5-(シクロプロピルスルホニル)イソインドリン-1-オン (6 g、25.29ミリモル)およびDMAP (4.63 g、37.93ミリモル)に添加した。得られた溶液を室温で4時間攪拌した。反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl (100 mL)でクエンチし、DCM (3×100 mL)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、黄色固体を得た。粗生成物を、石油エーテル中EtOAc 0~50%の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、5-(シクロプロピルスルホニル)-1-オキソイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (7.10 g、83%)を固体として得た。

LC/MS: m/z = 401 [M+Na+MeCN]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-1.13 (m, 2H), 1.39-1.43 (m, 2H), 1.62 (s, 9H), 2.48-2.54 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 8.02-8.10 (m, 3H).

## 【0257】

ステップ5: 5-(シクロプロピルスルホニル)-1-ヒドロキシイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル

## 【化 7 5】



DIBAL-H (42.1 mL、42.09ミリモル)を、DCM (140 mL)中の5-(シクロプロピルスルホニル)-1-オキソイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (7.1 g、21.04ミリモル)に液滴添加し、窒素下で10分間かけて0℃に冷却した。得られた溶液を0℃で1時間攪拌した。反応混合物を飽和水性ロッシェル塩 (200 mL)でクエンチし、DCM (3×200 mL)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、5-(シクロプロピルスルホニル)-1-ヒドロキ

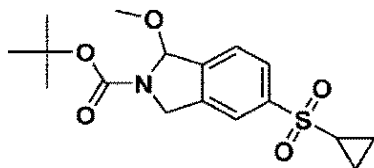
シイソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (6.80 g) を得た。

LC/MS:  $m/z = 266$   $[M-OH-tBu]^+$ .

【0258】

ステップ6: 5-(シクロプロピルスルホニル)-1-メトキシイソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル

【化76】



10

PPTS (0.067 g, 0.27ミリモル) を、窒素下で MeOH (20 mL) 中の 5-(シクロプロピルスルホニル)-1-ヒドロキシイソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (0.9 g, 2.65ミリモル) に添加した。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を Et<sub>3</sub>N (50 mL) でクエンチした。得られた混合物を低圧下で濃縮し、粗製 5-(シクロプロピルスルホニル)-1-メトキシイソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (5.80 g, 83%) を得た。

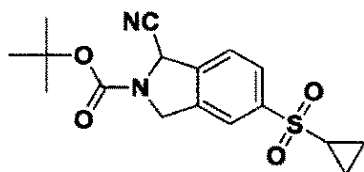
LC/MS:  $m/z = 266$   $[M-MeO-tBu]^+$ .

【0259】

ステップ7: 1-シアノ-5-(シクロプロピルスルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル

20

【化77】



BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O (3.12 mL, 24.62ミリモル) を、窒素下、-78℃で DCM (120 mL) 中の 5-(シクロプロピルスルホニル)-1-メトキシイソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (5.8 g, 16.41ミリモル) および TMS-CN (3.30 mL, 24.62ミリモル) に液滴添加した。得られた溶液を-78℃で1時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> (150 mL) でクエンチし、DCM (3 × 100 mL) で抽出し、有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、暗色固体を得た。粗生成物を、石油エーテル中 EtOAc 0~50% の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、1-シアノ-5-(シクロプロピルスルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルを得た (2.400 g, 42.0%)。

30

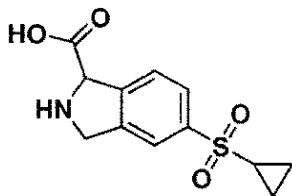
LC/MS:  $m/z = 366$   $[M+H+NH_3]^+$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.06-1.15 (m, 2H), 1.35-1.51 (m, 2H), 1.62 (s, 9H), 2.48-2.54 (m, 1H), 4.82-4.89 (m, 2H), 5.82-5.88 (m, 1H), 7.66-7.74 (m, 1H), 7.89-8.07 (m, 2H).

40

【0260】

ステップ8: 5-(シクロプロピルスルホニル)イソインドリン-1-カルボン酸

## 【化 78】



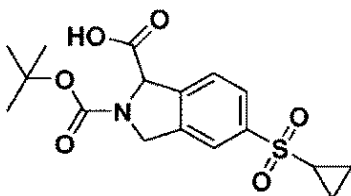
HCl (6M、24 mL、144.00ミリモル) 中 1-シアノ-5-(シクロプロピルスルホニル) イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (2.38 g、6.83ミリモル) の混合物を 70℃ で 3 時間 攪拌 した。反応混合物を 低 圧 下 で 濃 縮 し、5-(シクロプロピルスルホニル) イソインドリン-1-カルボン酸 2.2 g の 暗 色 固 体 を 得 て、さらに精製せずに用いた。

LC/MS: m/z = 268 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0261】

ステップ 9: 2-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(シクロプロピルスルホニル) イソインドリン-1-カルボン酸

## 【化 79】



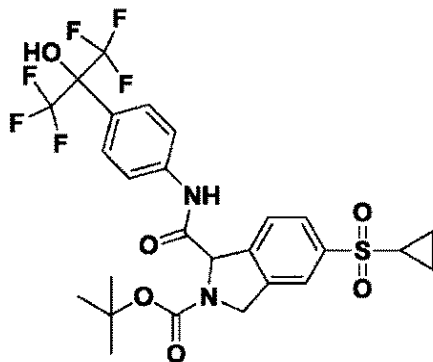
Boc<sub>2</sub>O (1.91 mL、8.23ミリモル) を、窒素下で DCM (40 mL) 中の 5-(シクロプロピルスルホニル) イソインドリン-1-カルボン酸 (2.2 g、8.23ミリモル) および Et<sub>3</sub>N (4.59 mL、32.92ミリモル) を添加した。得られた溶液を室温で 12 時間 攪拌 した。反応混合物を 1M HCl で 酸 性 化 した。得られた混合物を DCM (3×50 mL) で 抽 出 し、有 機 層 を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上 で 乾 燥 し、濾 過 し、蒸 発 させ、暗色油を得た。粗生成物を、DCM 中 MeOH 0~10% の 溶 出 勾 配 で の フ ラ ッ シュ シ リ カ ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ り 精 製 した。純 粋 画 分 を 蒸 発 させ て 乾 燥 し、2-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(シクロプロピルスルホニル) イソインドリン-1-カルボン酸 (2.20 g、72.8%) を得た。

LC/MS: m/z = 268 [M+H-Boc]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.00-1.27 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 2.82-2.88 (m, 1H), 4.68-4.78 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.82-7.93 (m, 2H).

## 【0262】

ステップ 10: 5-(シクロプロピルスルホニル)-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル}-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸 tert-ブチル

【化 8 0】



10

D I P E A (1. 4 2 6 m L、8. 1 7 ミリモル) を、窒素下で D C M (1 0 m L) 中、2-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(シクロプロピルスルホニル) イソインドリン-1-カルボン酸 (1 g、2. 7 2 ミリモル)、H A T U (1. 1 3 8 g、2. 9 9 ミリモル) および 2-(4-アミノフェニル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (0. 7 0 5 g、2. 7 2 ミリモル) に添加した。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 0 m L) でクエンチし、D C M (3 × 2 5 m L) で抽出し、有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、暗色油を得た。粗生成物を、石油エーテル中 E t O A c 0 ~ 5 0 % の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、表題化合物 (1. 3 g、7 7 %) を淡黄色固体として得た。

20

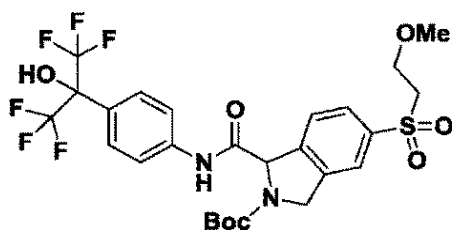
L C / M S :  $m/z = 609$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  N M R (4 0 0 M H z, D M S O -  $d_6$ , 回転異性体の混合物, 1. 8 \*: 1)  $\delta$  1. 0 4 - 1. 2 1 (m, 4 H), 1. 3 5 \*, 1. 4 7 (s, 9 H), 2. 8 4 - 2. 8 6 (m, 1 H), 4. 7 3 - 4. 8 6 (m, 2 H), 5. 6 1 \*, 5. 6 3 (s, 1 H), 7. 6 1 - 7. 7 8 (m, 5 H), 7. 8 3 - 7. 8 9 (m, 1 H), 7. 9 4 - 8. 0 1 (m, 1 H), 8. 6 5 \*, 8. 6 7 (s, 1 H), 10. 7 6 (s, 1 H).

【0 2 6 3】

中間体 8 : 1 - { [4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] カルバモイル} - 5 - [ (2-メトキシエチル) スルホニル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸 tert-ブチル

30

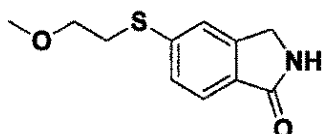
【化 8 1】



40

ステップ 1 : 5-(2-メトキシエチルチオ) イソインドリン-1-オン

【化 8 2】



1-ブロモ-2-メトキシエタン (1 2. 6 2 g、9 0. 7 9 ミリモル) を、窒素下で D M F (2 0 0 m L) 中、5-メルカプトイソインドリン-1-オン (1 0 g、6 0. 5 3 ミリモル) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1 6. 7 3 g、1 2 1. 0 6 ミリモル) に添加した。得られた混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (2 0 0 m L) でクエンチし、

50

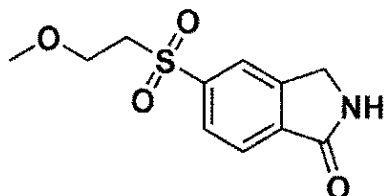
EtOAc (2×200 mL) で抽出し、有機層を水 (2×200 mL) および鹹水 (1×200 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、褐色油を得た。粗生成物を、石油エーテル中 EtOAc 30～50% の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、5-((2-メトキシエチル)チオ)イソインドリン-1-オン (9.60 g、71%) を得た。

LC/MS: m/z = 224 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.25 (t, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.56 (t, 2H), 4.34 (s, 2H), 7.39–7.58 (m, 3H), 8.49 (s, 1H).

【0264】

ステップ2: 5-((2-メトキシエチル)スルホニル)イソインドリン-1-オン  
【化83】

10



mCPBA (15.58 g、90.29 ミリモル) を、窒素下で DCM (60 mL) 中の 5-((2-メトキシエチル)チオ)イソインドリン-1-オン (9.6 g、42.99 ミリモル) に少しずつ添加した。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200 mL) でクエンチし、DCM (6×150 mL) で抽出し、有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、5-((2-メトキシエチル)スルホニル)イソインドリン-1-オン (8.20 g、75%) を淡黄色固体として得た。粗生成物を次のステップに直接的に用いた。

20

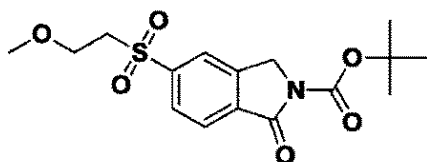
LC/MS: m/z = 256 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.09 (s, 3H), 3.61–3.71 (m, 4H), 4.50 (s, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.96 (s, 1H).

【0265】

ステップ3: 5-((2-メトキシエチルスルホニル)-1-オキシイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル

30

【化84】



DMAP (5.81 g、47.59 ミリモル) を、窒素下で MeCN (160 mL) 中の 5-((2-メトキシエチル)スルホニル)イソインドリン-1-オン (8.1 g、31.73 ミリモル) および (Boc)<sub>2</sub>O (11.05 mL、47.59 ミリモル) に添加した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl (200 mL) でクエンチし、DCM (3×200 mL) で抽出し、有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、褐色油を得た。粗生成物を、石油エーテル中 EtOAc 0～50% の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、5-((2-メトキシエチル)スルホニル)-1-オキシイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (7.20 g、63.2%) を褐色固体として得た。LC/MS: m/z = 300 [M+H-tBu]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.55 (s, 9H), 3.08 (s, 3H), 3.65–3.72 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 7.98–8.06 (m, 2H), 8.22 (s, 1H).

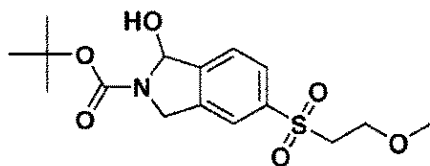
40

50

## 【0266】

ステップ4：1-ヒドロキシ-5-((2-メトキシエチル)スルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

## 【化85】



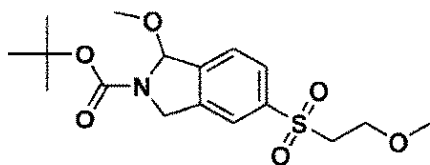
DIBAL-H (5.76 g、40.52ミリモル)を、DCM (140 mL)中の5-((2-メトキシエチル)スルホニル)-1-オキシイソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル (7.2 g、20.26ミリモル)に添加し、窒素下で0℃に冷却した。得られた溶液を室温で5時間攪拌した。反応混合物を飽和ロッシェル塩 (50 mL)でクエンチし、DCM (3×50 mL)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、1-ヒドロキシ-5-((2-メトキシエチル)スルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル (6.50 g、90%)を得た。

LC/MS：m/z = 340 [M-OH]<sup>+</sup>.

## 【0267】

ステップ5：1-メトキシ-5-((2-メトキシエチル)スルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

## 【化86】



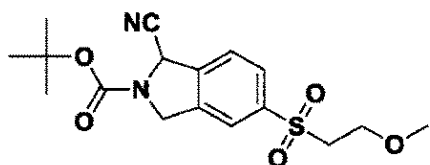
PPTS (0.457 g、1.82ミリモル)を、窒素下、室温でMeOH (130 mL)中の1-ヒドロキシ-5-((2-メトキシエチル)スルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル (6.5 g、18.19ミリモル)に添加した。得られた溶液を室温で5時間攪拌した。反応混合物をEt<sub>3</sub>N (150 mL)でクエンチし、有機層を濾過し、蒸発させ、1-メトキシ-5-((2-メトキシエチル)スルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル (6.50 g、96%)を褐色油として得た。

LC/MS：m/z = 340 [M-MeO]<sup>+</sup>.

## 【0268】

ステップ6：1-シアノ-5-((2-メトキシエチル)スルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

## 【化87】



BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (3.79 mL、29.88ミリモル)を、DCM (148 mL)中の1-メトキシ-5-((2-メトキシエチル)スルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル (7.4 g、19.92ミリモル)およびTMS-CN (4.01 mL、29.88ミリモル)に液滴添加し、窒素下で-78℃に冷却した。得られた溶液を-78℃で45分間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub> (150 mL)でクエンチし、DCM (3×150 mL)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、紫色油を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製

した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、1-シアノ-5-((2-メトキシエチル)スルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルを得た(3.20g、43.8%)。

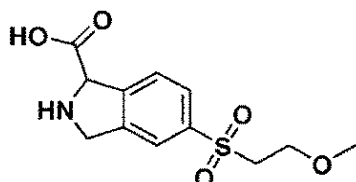
LC/MS:  $m/z = 384$   $[M+H+NH_3]^+$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.52 (s, 9H), 3.11 (s, 3H), 3.64 (s, 4H), 4.77 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 7.82–8.00 (m, 3H).

【0269】

ステップ7: 5-((2-メトキシエチル)スルホニル)イソインドリン-1-カルボン酸

【化88】

10



HCl (6M、0.2 mL、1.20ミリモル)中1-シアノ-5-((2-メトキシエチル)スルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル(3.2g、8.73ミリモル)の混合物を70℃に2時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、粗製5-((2-メトキシエチル)スルホニル)イソインドリン-1-カルボン酸(3.2g)を得て、それをさらに精製せずに用いた。

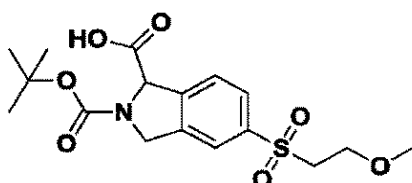
20

LC/MS:  $m/z = 286$   $[M+H]^+$ .

【0270】

ステップ8: 2-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5-((2-メトキシエチル)スルホニル)イソインドリン-1-カルボン酸

【化89】



30

Boc-無水物(2.60 mL、11.22ミリモル)を、窒素下でDCM(64 mL)中の5-((2-メトキシエチル)スルホニル)-イソインドリン-1-カルボン酸(3.2g、11.22ミリモル)およびEt<sub>3</sub>N(6.25 mL、44.86ミリモル)を添加した。得られた溶液を室温で4時間攪拌した。反応混合物を1M HClで酸性化した。得られた混合物をDCM(3×60 mL)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、暗色固体を得た。粗生成物を、DCM中MeOH 0~10%の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、2-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5-((2-メトキシエチル)スルホニル)イソインドリン-1-カルボン酸を得た(2.80g、64.8%)。

40

LC/MS:  $m/z = 286$   $[M+H-Boc]^+$ .

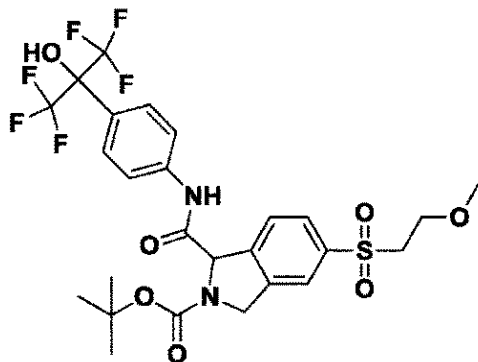
$^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体の混合物, 1.3\*:1)  $\delta$  1.43\*, 1.48 (s, 9H), 3.11 (s, 3H), 3.63 (s, 4H), 4.73–4.76 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 7.60–7.96 (m, 3H), 13.28 (1H, br s).

【0271】

ステップ9: 1-{[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル}-5-[(2-メトキシエチル)スルホニル]-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸 *tert*-ブチル

50

【化 9 0】



10

D I P E A (3.81 mL、21.79 ミリモル) を、窒素下で D C M (56 mL) 中、2-(tert-ブトキシカルボニル)-5-((2-メトキシエチル)スルホニル)イソインドリン-1-カルボン酸 (2.8 g、7.26 ミリモル)、2-(4-アミノフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (1.883 g、7.26 ミリモル) および H A T U (3.04 g、7.99 ミリモル) に添加した。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を飽和水性  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) でクエンチし、D C M (3×100 mL) で抽出し、有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、暗色固体を得た。粗生成物を、石油エーテル中 E t O A c 0~60% の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、1-((4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-5-((2-メトキシエチル)スルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチルを得た (3.53 g、96%)。LC/MS: m/z = 571 [M+H-tBu]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 1.8\*:1) δ 1.34\*, 1.48 (s, 9 H), 3.09 (s, 3 H), 3.58-3.60 (m, 4 H), 4.66-4.89 (m, 2 H), 5.60\*, 5.62 (s, 1 H), 7.59-7.78 (m, 5 H), 7.81-7.87 (m, 1 H), 7.91-7.99 (m, 1 H), 8.63\*, 8.64 (s, 1 H), 10.74 (1 H, s).

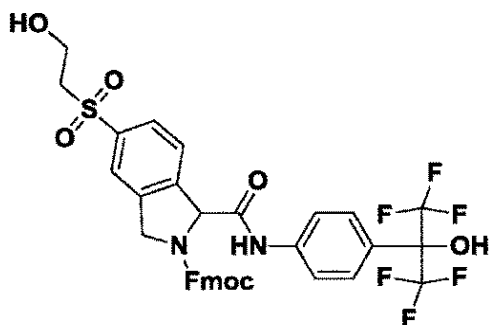
20

【0272】

30

中間体 9: 1-((4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-5-((2-ヒドロキシエチル)スルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸 (9H-フルオレン-9-イル)メチル

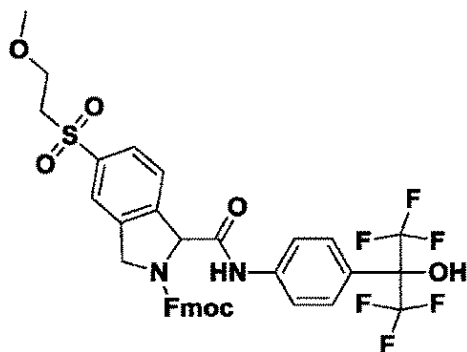
【化 9 1】



40

ステップ 1: 1-((4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-5-((2-メトキシエチル)スルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸 (9H-フルオレン-9-イル)メチル

## 【化 9 2】



10

クロロギ酸 9-フルオレニルメチル (73.7 mg、0.28 ミリモル) を、DCM (2 mL) 中の N-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-5-((2-メトキシエチル)スルホニル)イソインドリン-1-カルボキサミド (100 mg、0.19 ミリモル、実施例 700 に記載のように調製) および飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> (4 mL) に添加した。得られた混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) でクエンチし、DCM (3×10 mL) で抽出し、有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、褐色油を得た。粗生成物を、石油エーテル中 EtOAc 30~50% の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、1-((4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-5-((2-メトキシエチル)スルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸 (9H-フルオレン-9-イル)メチルを得た (120 mg、84%)。

20

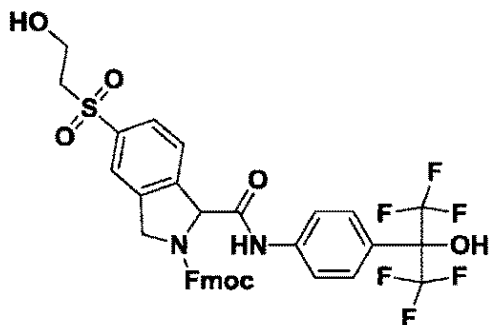
LC/MS: m/z = 749 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 1.1\*:1) δ 3.11\*, 3.12 (s, 3H), 3.60-3.64 (m, 4H), 4.14-4.42 (m, 3H), 4.78-5.03 (m, 2H), 5.72, 5.82\* (s, 1H), 6.92-7.00 (m, 1H), 7.22-7.50 (m, 3H), 7.55-7.84 (m, 8H), 7.86-7.96 (m, 2H), 8.00-8.05 (m, 1H), 8.67, 8.69\* (s, 1H), 10.84, 10.88\* (s, 1H).

30

## 【0273】

ステップ 2: 1-((4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-5-(2-ヒドロキシエチルスルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸 (9H-フルオレン-9-イル)メチル

## 【化 9 3】



40

三臭化ホウ素 (1088 mg、4.34 ミリモル) を、DCM (20 mL) 中の 1-((4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-5-((2-メトキシエチル)スルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸 (9H-フルオレン-9-イル)メチル (650 mg、0.87 ミリモル) に液滴添加し、窒素下で -40 °C に 20 分間かけて冷却した。得られた溶液を 0 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を氷 (50 mL) でクエンチし、DCM (3×75 mL)

50

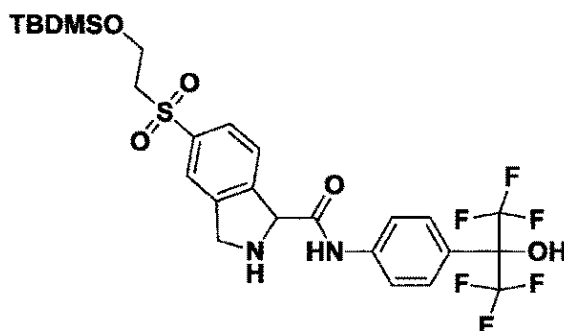
で抽出し、有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、淡黄色固体を得た。粗生成物を、石油エーテル中 $\text{EtOAc}$  0～80%の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、1-((4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-5-((2-ヒドロキシエチル)スルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸(9H-フルオレン-9-イル)メチルを得た(442mg、69.3%)。

LC/MS:  $m/z = 735$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , 回転異性体の混合物, 1.2\*:1)  $\delta$  3.46–3.49 (m, 2H), 3.68–3.71 (m, 2H), 4.16–4.38 (m, 3H), 4.88–5.03 (m, 3H), 5.72, 5.82\* (s, 1H), 6.94–7.00 (m, 1H), 7.23–7.32 (m, 1H), 7.34–7.49 (m, 2H), 7.56–7.85 (m, 8H), 7.87–7.96 (m, 2H), 8.01–8.06 (m, 1H), 8.67, 8.69\* (s, 1H), 10.85, 10.90\* (s, 1H).

【0274】

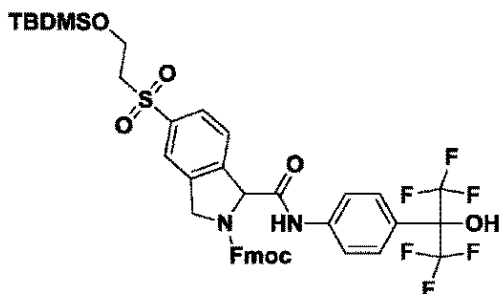
中間体10: 5-((2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)スルホニル)-N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イソインドリン-1-カルボキサミド

【化94】



ステップ1: 5-((2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)スルホニル)-1-((4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)イソインドリン-2-カルボン酸(9H-フルオレン-9-イル)メチル

【化95】



tert-ブチルクロロジメチルシラン(451mg、2.99ミリモル)を、窒素下でDCM(10mL)中の1-((4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-5-((2-ヒドロキシエチル)スルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸(9H-フルオレン-9-イル)メチル(440mg、0.60ミリモル)、2, 6-ジメチルピリジン(193mg、1.80ミリモル)に添加した。得られた溶液を25℃で4時間攪拌した。反応混合物を水(15mL)でクエンチし、DCM(3×20mL)で抽出し、有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、淡黄色固体を得た。粗生成物を、石油エーテル中 $\text{EtOAc}$

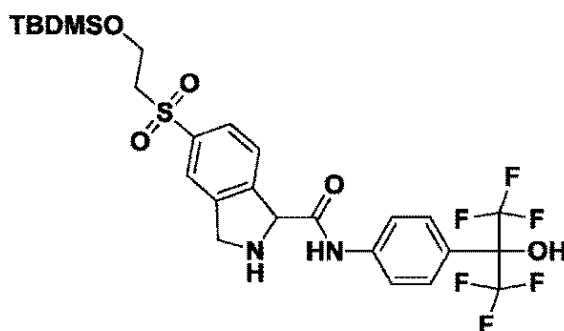
c 0～70%の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、5-((2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)スルホニル)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)イソインドリン-2-カルボン酸(9H-フルオレン-9-イル)メチルを得た(320mg、62.9%)。

LC/MS: m/z = 849 [M+H]<sup>+</sup>.

【0275】

ステップ2: 5-((2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)スルホニル)-N-((4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イソインドリン-1-カルボキサミド

【化96】



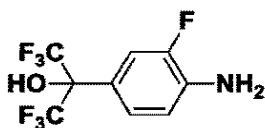
ジエチルアミン(267mg、3.65ミリモル)を、窒素下でDCM(2mL)中の5-((2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)スルホニル)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)イソインドリン-2-カルボン酸(9H-フルオレン-9-イル)メチル(310mg、0.37ミリモル)に添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。粗生成物を、石油エーテル中EtOAc 0～70%の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、5-((2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)スルホニル)-N-((4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イソインドリン-1-カルボキサミドを得た(210mg、92%)。

LC/MS: m/z = 627 [M+H]<sup>+</sup>.

【0276】

中間体11: 2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

【化97】



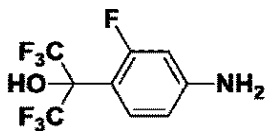
2-フルオロアニリン(3g、27.00ミリモル)、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オンセスキ水和物(4.23mL、34.60ミリモル)および4-メチルベンゼンスルホン酸水和物(0.54g、2.84ミリモル)を、窒素下、バイアル内で混合した。混合物を90℃に一晩加熱した。次に反応内容物を、酢酸エチル600mLで希釈し、NaHCO<sub>3</sub>(飽和)で洗浄した。次に酢酸エチル相を鹹水で洗浄し、相セパレーターを用いて乾燥し、真空で濃縮した。ヘプタン中EtOAc 0～20%で溶出するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより、不純生成物を得て、それを同じ条件下で再び精製し、2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オールを得た(2.3g、31%)。

LC/MS:  $m/z = 276$   $[M-H]^-$ .  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  5.55 (s, 2H), 6.82 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 8.44 (s, 1H).

【0277】

中間体12: 2-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

【化98】



10

バイアル内の3-フルオロアニリン (3 g、27.00ミリモル) に、添加・1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オンセスキ水和物 (4.23 mL、34.60ミリモル) および4-メチルベンゼンスルホン酸水和物 (0.54 g、2.84ミリモル) を添加した。次に管を窒素でパージし、密封し、90℃で一晩加熱した。次に反応内容物を酢酸エチルで希釈し、NaHCO<sub>3</sub> (飽和) で3回洗浄した。次に酢酸エチル相を鹹水で洗浄し、相セパレーターを用いて乾燥し、真空中で濃縮した。所望される生成物を、ヘプタン中酢酸エチル0~20%を用いるシリカ上でのフラッシュクロマトグラフィーにより単離した。これにより固体を得て、それをヘキサンおよび酢酸エチルを用いて再結晶化した。2-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (1.22 g、16.3%) を固体として得た。

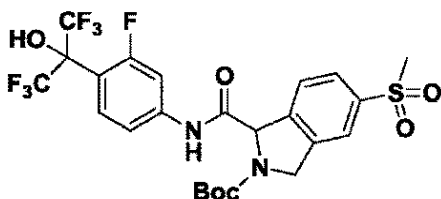
20

LC/MS:  $m/z = 276$   $[M-H]^-$ .  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  5.78 (s, 2H), 6.33 (dd, 1H), 6.44 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 8.33 (s, 1H).

【0278】

中間体13: 1-{[3-フルオロ-4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル}-5-(メチルスルホニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸tert-ブチル

【化99】



30

2-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(メチルスルホニル)イソインドリン-1-カルボン酸 (345 mg、1.01ミリモル) をDCM (5 mL) に懸濁し、これに2-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (280 mg、1.01ミリモル) およびトリエチルアミン (0.282 mL、2.02ミリモル) を添加した。次に得られた溶液に、T3P (643 mg、2.02ミリモル、EtOAc中50%) を添加した。反応物を室温で30分間撹拌した。LCMSは、生成物への完全な転換を示した。反応物をDCMで希釈し、0.5 M HClで洗浄した。層を相セパレーターを用いて分離し、真空中で濃縮した。残渣をヘプタン中40% EtOAcで溶出するシリカで精製した。純粋画分を混合し、真空中で濃縮し、1-((3-フルオロ-4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-5-(メチルスルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル (422 mg、69.5%) を固体として得た。

40

LC/MS:  $m/z = 601$   $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO-d

50

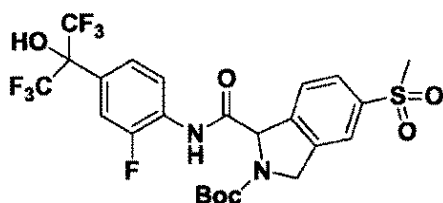
6, 回転異性体の混合物, 2\*:1)  $\delta$  1.34\*, 1.47 (s, 9H), 3.21, 3.22\* (s, 3H), 4.71–4.86, (m, 2H), 5.6\*, 5.62 (s, 1H), 7.51 (td, 1H), 7.63–7.71 (m, 2H), 7.75–7.81 (m, 1H), 7.85–7.91 (m, 1H), 7.98, 8.02\* (s, 1H), 8.84\*, 8.86 (s, 1H), 10.94 (s, 1H).

【0279】

中間体14: 1- { [2-フルオロ-4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] カルバモイル} -5-(メチルスルホニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸 tert-ブチル

【化100】

10



2-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(メチルスルホニル)イソインドリン-1-カルボン酸 (345mg、1.01ミリモル) をDCM (5mL) に懸濁し、これに2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ

20

プロパン-2-オール (280mg、1.01ミリモル) およびトリエチルアミン (0.282mL、2.02ミリモル) を添加した。次に得られた溶液に、EtOAc中T3P (1.203mL、2.02ミリモル) 50%を添加した。反応物を室温で30分間撹拌した。LCMSは、生成物への完全な転換を示した。反応物をDCMで希釈し、0.5M

HClで洗浄した。層を相セパレーターを用いて分離し、真空で濃縮した。残渣をヘプタン中40% EtOAcで溶出するシリカで精製した。完全に純粋画分を混合し、真空で濃縮し、1-((2-フルオロ-4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) カルバモイル)-5-(メチルスルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (402mg、66.3%) を固体として得た。

30

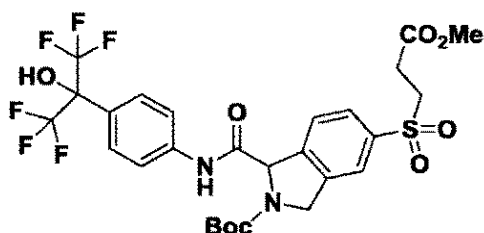
LC/MS:  $m/z = 601$   $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 2\*:1)  $\delta$  1.38\*, 1.47 (s, 9H), 3.21, 3.23\* (s, 3H), 4.7–4.85 (m, 2H), 5.81\*, 5.85 (s, 1H), 7.42–7.58 (m, 2H), 7.67\*, 7.72 (d, 1H), 7.88–8.06 (m, 3H), 8.92 (s, 1H), 10.60, 10.63\* (s, 1H).

【0280】

中間体15: 1- { [4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] カルバモイル} -5-[(3-メトキシ-3-オキソプロピル) スルホニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸 tert-ブチル

40

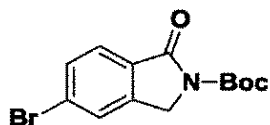
【化101】



ステップ1: 5-ブロモ-1-オキソイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル

50

## 【化102】



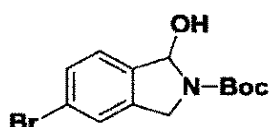
(Boc)<sub>2</sub>O (69.5 g、318.33ミリモル)を、窒素下、室温でアセトニトリル (1000 mL) 中の5-ブロモイソインドリン-1-オン (45 g、212.22ミリモル) およびDMA P (38.9 g、318.33ミリモル) に30分間かけて緩徐に添加した。得られた溶液をこの温度で12時間攪拌した。溶媒を低圧下で除去した。残渣を水 (500 mL) で処理し、DCM (3×500 mL) で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、褐色油を得た。粗生成物を、石油エーテル中EtOAc 0~10%の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、5-ブロモ-1-オキシイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチルを得た (55.0 g、83%)。

LC/MS : m/z = 256, 258 [M-tBu+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.62 (s, 9H), 4.76 (s, 2H), 7.63–7.66 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

## 【0281】

ステップ2 : 5-ブロモ-1-ヒドロキシイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル

## 【化103】



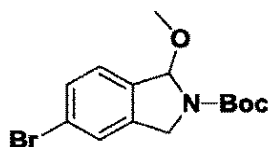
水素化リチウムトリ-tert-ブトキシアルミニウム (61.1 g、240.26ミリモル)を、窒素下、0℃でTHF (800 mL) 中の5-ブロモ-1-オキシイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (50 g、160.17ミリモル) に45分間かけて緩徐に添加した。得られた溶液を25℃で12時間攪拌した。反応混合物を氷 (500 mL) でクエンチし、EtOAc (3×250 mL) で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、褐色油を得た。粗生成物を、石油エーテル中EtOAc 10~20%の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、5-ブロモ-1-ヒドロキシイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチルを得た (40.0 g、79%)。

LC/MS : m/z = 240, 242 [M-tBu-OH]<sup>+</sup>.

## 【0282】

ステップ3 : 5-ブロモ-1-メトキシイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル

## 【化104】



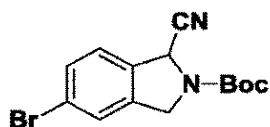
PPTS (3.20 g、12.73ミリモル)を、窒素下、室温でMeOH (400 mL) 中の5-ブロモ-1-ヒドロキシイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (20 g、63.66ミリモル) に15分間かけて緩徐に添加した。得られた溶液をこの温度で2時間攪拌した。反応混合物をEt<sub>3</sub>N (100 mL) で処理した。溶媒を低圧下で除去し、5-ブロモ-1-メトキシイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチルを得た (20.00 g、96%)。生成物はさらに精製せずに次のステップで直接的に用

いた。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 回転異性体の混合物, 1:1)  $\delta$  1.55 (s, 9H), 3.23, 3.32 (s, 3H), 4.57–4.75 (m, 2H), 6.23, 6.33 (s, 1H), 7.29–7.34 (m, 1H), 7.42–7.50 (m, 2H).

【0283】

ステップ4: 5-ブロモ-1-シアノイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル【化105】



10

$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (11.58 mL, 91.41 ミリモル) を、窒素下、 $-78^\circ\text{C}$  で  $\text{DCM}$  (400 mL) 中の 5-ブロモ-1-メトキシイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (20 g, 60.94 ミリモル) および  $\text{TMS-CN}$  (12.25 mL, 91.41 ミリモル) に45分かけて液滴添加した。得られた溶液を $-78^\circ\text{C}$ で2時間攪拌した。反応混合物を氷/水 (300 mL) で処理し、 $\text{DCM}$  (3×200 mL) で抽出し、有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、褐色油を得た。粗生成物を、石油エーテル中  $\text{EtOAc}$  10~20% の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、5-ブロモ-1-シアノイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチルを得た (15.0 g, 76%)。

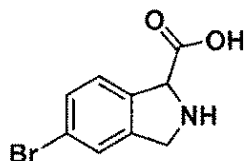
20

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 回転異性体の混合物, 1.5\*:1)  $\delta$  1.54, 1.58\* (s, 9H), 4.68, 4.72\* (s, 2H), 5.65\*, 5.70 (s, 1H), 7.28–7.41 (m, 1H), 7.42–7.58 (m, 2H)。

【0284】

ステップ5: 5-ブロモイソインドリン-1-カルボン酸

【化106】



30

5-ブロモ-1-シアノイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (7 g, 21.66 ミリモル) を、窒素下、室温で 6M  $\text{HCl}$  (140 mL) に35分間かけて緩徐に添加した。得られた混合物を $70^\circ\text{C}$ で3時間攪拌した。溶媒を低圧下で除去し、5-ブロモイソインドリン-1-カルボン酸を得た (5.0 g, 95%)。生成物はさらに精製せずに次のステップで直接的に用いた。

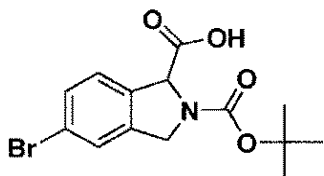
$\text{LC/MS}$ :  $m/z$  = 242, 244  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4.52 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1H), 4.61 (d,  $J$  = 15.1 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J$  = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.69 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 9.54 (brs, 1H), 11.29 (brs, 1H)。

40

【0285】

ステップ6: 5-ブロモ-2-(tert-ブトキシカルボニル)イソインドリン-1-カルボン酸

## 【化107】



(Boc)<sub>2</sub>O (5.41 g、24.79ミリモル)を、窒素下、0℃でDCM (100 mL)中の5-ブロモイソインドリン-1-カルボン酸 (5 g、20.66ミリモル)およびEt<sub>3</sub>N (11.52 mL、82.62ミリモル)に30分間かけて緩徐に添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL)で処理し、DCM (3×50 mL)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、褐色油を得た。粗生成物を、石油エーテル中EtOAc 10～20%の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、5-ブロモ-2-(tert-ブトキシカルボニル)イソインドリン-1-カルボン酸を得た (3.0 g、42.4%)。

10

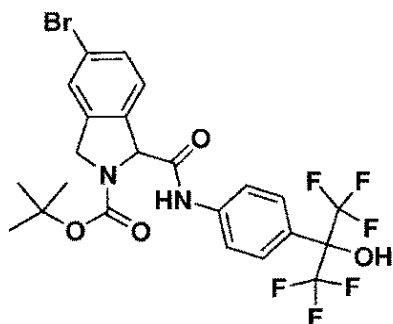
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 回転異性体の混合物, 1.6\*:1) δ 1.47\*, 1.49 (s, 9H), 4.61–4.83 (m, 2H), 5.25–5.32 (m, 1H), 7.32–7.43 (m, 3H)。

## 【0286】

ステップ7: 5-ブロモ-1-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルカルバモイル)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル

20

## 【化108】



30

Et<sub>3</sub>N (5.50 mL、39.45ミリモル)を、窒素下でDCM (100 mL)中の5-ブロモ-2-(tert-ブトキシカルボニル)イソインドリン-1-カルボン酸 (4.5 g、13.15ミリモル)、2-(4-アミノフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (3.41 g、13.15ミリモル)およびT3P (12.55 g、39.45ミリモル)に添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl (100 mL)で処理し、DCM (3×100 mL)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、黄色固体を得た。粗生成物を、水中MeCN 0～60%の溶出勾配でのフラッシュ (C18フラッシュ)クロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、5-ブロモ-1-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチルを得た (5.70 g、74.3%)。

40

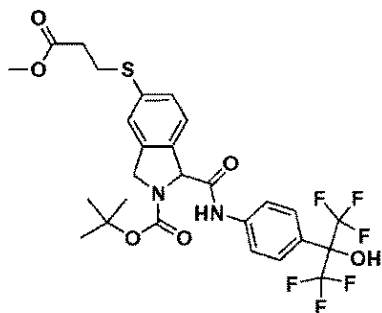
LC/MS: m/z = 583, 585 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 1.7\*:1) δ 1.34\*, 1.45 (s, 9H), 4.61–4.77 (m, 2H), 5.43–5.47 (m, 1H), 7.36 (dd, J=10.8, 8.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.61–7.74 (m, 5H), 8.61\*, 8.63 (s, 1H), 10.63, 10.64\* (s, 1H)。

50

## 【0287】

ステップ8：1-（4-（1，1，1，3，3，3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニルカルバモイル）-5-（3-メトキシ-3-オキソプロピルチオ）イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

## 【化109】



10

D I P E A（5.14 mL、29.40ミリモル）を、窒素下で1，4-ジオキサン（120 mL）中、5-ブromo-1-（（4-（1，1，1，3，3，3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル）カルバモイル）イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル（5.7 g、9.77ミリモル）、3-メルカプトプロパン酸メチル（1.174 g、9.77ミリモル）、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （0.447 g、0.49ミリモル）およびキサントホス（0.565 g、0.98ミリモル）に添加した。得られた混合物を80℃で2時間攪拌した。反応混合物を水（100 mL）でクエンチし、DCM（3×125 mL）で抽出し、有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、白色固体を得た。粗生成物を、石油エーテル中EtOAc 0～25%の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、1-（（4-（1，1，1，3，3，3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル）カルバモイル）-5-（（3-メトキシ-3-オキソプロピル）チオ）イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチルを得た（5.5 g、90%）。

20

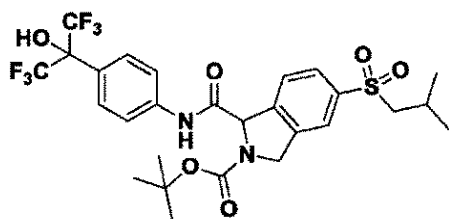
LC/MS：m/z = 623  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR（300 MHz， $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  1.54（s，9H），2.65（t，J = 7.5 Hz，2H），3.19（t，J = 7.5 Hz，2H），3.70（s，3H），4.77-4.90（m，2H），5.48-5.65（m，1H），7.31-7.63（m，7H），9.38（br s，1H）。

30

## 【0288】

中間体16：1- { [4-（1，1，1，3，3，3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル] カルバモイル} -5- [（2-メチルプロピル）スルホニル] -1，3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸tert-ブチル

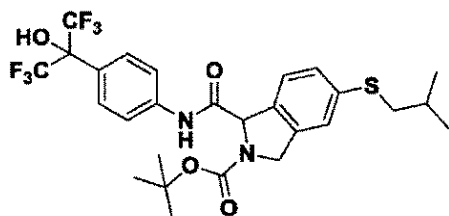
## 【化110】



40

ステップ1：1- { [4-（1，1，1，3，3，3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル] カルバモイル} -5- [（2-メチルプロピル）スルファニル] -1，3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸tert-ブチル

## 【化 1 1 1】



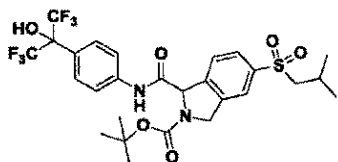
ジオキサン（3 mL）中、5-ブロモ-1-（（4-（1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル）カルバモイル）イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル（150 mg、0.26ミリモル）の溶液を、キサントホス（14.88 mg、0.03ミリモル）、DIPEA（0.054 mL、0.31ミリモル）、Pd<sub>2</sub>（dba）<sub>3</sub>（11.77 mg、0.01ミリモル）および2-メチルプロパン-1-チオール（162 mg、1.80ミリモル）を添加する前、脱気した。反応物を80℃に40分間加熱した。LCMSにより、反応が完了していると判断した。反応物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を、ヘプタン中EtOAc 0~40%で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。1-〔〔4-（1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル〕カルバモイル〕-5-〔（2-メチルプロピル）スルファニル〕-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸 tert-ブチル（130 mg、85%）を泡状物として得た。

LC/MS：m/z = 591 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H NMR（500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 3\* : 1）0.98（d, 6H）, 1.34\*, 1.45（s, 9H）, 1.73-1.83（m, 1H）, 2.82-2.89（m, 2H）, 4.53-4.74（m, 2H）, 5.43\*, 5.46（d, 1H）, 7.23-7.26（m, 1H）, 7.28-7.4（m, 2H）, 7.6-7.66（m, 2H）, 7.7-7.75（m, 2H）, 8.61\*, 8.63（s, 1H）, 10.60, 10.61\*（s, 1H）.

## 【0 2 8 9】

ステップ2：1-〔〔4-（1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル〕カルバモイル〕-5-〔（2-メチルプロピル）スルホニル〕-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸 tert-ブチル

## 【化 1 1 2】



1-〔〔4-（1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル〕カルバモイル〕-5-〔（2-メチルプロピル）スルファニル〕-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸 tert-ブチル（127 mg、0.21ミリモル）をDCM（5 mL）に溶解し、これにmCPBA（≥77%）（115 mg、0.51ミリモル）を添加した。反応物を室温で20分間攪拌した。この時間後、LCMSによると、スルホキシドの約20%が残存することが示された。mCPBA（≥77%）（30 mg、0.13ミリモル）を添加し、反応物を室温で10分間攪拌した。LCMSによると、スルホンへの完全なクリーンな転換が達成されたことが示された。反応物をDCMで希釈し、1M水性NaOHで2回洗浄した。DCMを相セパレーターカートリッジを用いて乾燥し、真空中で濃縮し、1-〔〔4-（1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル〕カルバモイル〕-5-〔（2-メチルプロピル）スルホニル〕-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-

2-カルボン酸 *tert*-ブチル (130 mg、97%) を泡状物として得た。材料は精製せずに次のステップで用いた。

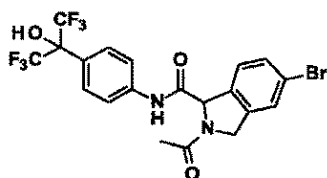
LC/MS:  $m/z = 625 [M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体の混合物, 2\*:1)  $\delta$  0.92–1 (m, 6H), 1.35\*, 1.47 (s, 9H), 2–2.08 (m, 1H), 3.2 (t, 2H), 4.69–4.86 (m, 2H), 5.61\*, 5.63 (d, 1H), 7.61–7.76 (m, 5H), 7.84–7.88 (m, 1H), 7.95, 7.98\* (s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 10.76, 10.77\* (s, 1H).

【0290】

中間体 17: 2-アセチル-5-ブロモ-N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イソインドリン-1-カルボキサミド

10

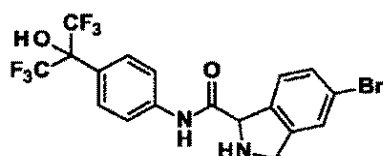
【化113】



ステップ 1: 5-ブロモ-N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イソインドリン-1-カルボキサミド

20

【化114】



5-ブロモ-1-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル-イソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (300 mg、0.51ミリモル) を DCM (4 mL) に溶解し、これに TFA (2 mL、25.96ミリモル) を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、得られた残渣をメタノールに溶解した。これを(予めメタノールを流した)10 gのIsolute (商標) SCXカートリッジに負荷した。カートリッジにメタノールを流し、次に生成物をメタノール中7M  $NH_3$  で溶出した。メタノール性アンモニアを真空中で除去し、5-ブロモ-N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イソインドリン-1-カルボキサミドを得た(180 mg、72.4%)。材料は精製せずに次のステップで用いた。

30

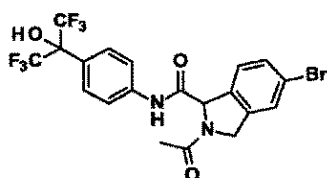
LC/MS:  $m/z = 483/485 [M+H]^+$ .

【0291】

ステップ 2: 2-アセチル-5-ブロモ-N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イソインドリン-1-カルボキサミド

40

【化115】



5-ブロモ-N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシ

50

プロパン-2-イル)フェニル)イソインドリン-1-カルボキサミド(180mg、0.37ミリモル)をDCM(2mL)に懸濁し、これにトリエチルアミン(0.104mL、0.75ミリモル)、酢酸(0.043mL、0.75ミリモル)およびT3P(EtOAc中50%溶液)(0.444mL、0.75ミリモル)を添加した。反応物を室温で30分間攪拌した。反応物をDCMで希釈し、0.5M水性HCl、次いで飽和水性NaHCO<sub>3</sub>で洗浄した。相セパレーターカートリッジを用いて層を分離し、DCMを真空で除去した。収量を定量的に推定し、材料はさらに精製せずに用いた。

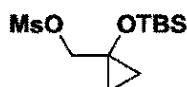
LC/MS: m/z = 523/525 [M-H]<sup>-</sup>.

【0292】

中間体18: (1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)シクロプロピル)メタンスルホン酸メチル

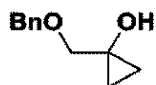
10

【化116】



ステップ1: 1-(ベンジルオキシメチル)シクロプロパノール

【化117】



20

Et<sub>2</sub>O(154mL、463.36ミリモル)中臭化エチルマグネシウムを、Et<sub>2</sub>O(200mL)中の2-(ベンジルオキシ)酢酸エチル(20g、102.98ミリモル)およびチタン(IV)イソプロポキシド(30.18mL、102.98ミリモル)に液滴添加し、窒素下で0℃に30分間かけて冷却した。反応混合物を氷槽内で飽和NH<sub>4</sub>Cl(200mL)でクエンチし、EtOAc(3×250mL)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、灰色油を得た。粗生成物を、石油エーテル中EtOAc 0~20%の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、1-(ベンジルオキシ)メチル)シクロプロパン-1-オールを得た(15.0g、82%)。

30

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.47-0.52(m, 2H), 0.56-0.60(m, 2H), 3.46(s, 2H), 4.54(s, 2H), 5.39(s, 1H), 7.23-7.40(m, 5H).

【0293】

ステップ2: 1-(ベンジルオキシメチル)シクロプロポキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン

【化118】



40

イミダゾール(2.86g、42.08ミリモル)を、DCM(4mL)中の1-(ベンジルオキシ)メチル)シクロプロパン-1-オール(5g、28.05ミリモル)およびTBDMSCl(4.65g、30.86ミリモル)に添加し、窒素下で0℃に冷却した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)でクエンチし、DCM(3×20mL)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、淡黄色油を得た。粗生成物を、石油エーテル中EtOAc 0~5%の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、(1-(ベンジルオキシ)メチル)シクロプロポキシ)(tert-ブチル)ジメチルシランを得た(5.30g、64.6%)。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.09(s, 6H), 0.60-

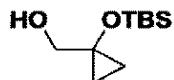
50

0.65 (m, 4H), 0.82 (s, 9H), 3.47 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 7.29–7.37 (m, 5H).

【0294】

ステップ3: (1-tert-ブチルジメチルシリルオキシ)シクロプロピル)メタノール

【化119】



Pd-C (40mg, 0.38ミリモル)を、窒素下でMeOH (100mL)中の (1-((ベンジルオキシ)メチル)シクロプロポキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン (5.3g, 18.12ミリモル)に添加した。得られた混合物を水素下、室温で12時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過した。溶媒を低圧下で除去した。粗生成物を、石油エーテル中EtOAc 0~5%の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロプロピル)メタノールを得た (2.3g, 62.7%)

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.10 (s, 6H), 0.53–0.57 (m, 4H), 0.82 (s, 9H), 3.43 (d, J=5.7Hz, 2H), 4.65 (t, J=5.7Hz, 1H).

【0295】

ステップ4: (2-(9H-フルオレン-9-イル)メチル1-メチル5-(ベンジルチオ)イソインドリン-1,2-ジカルボキシレート

【化120】



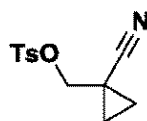
Et<sub>3</sub>N (1.891mL, 13.56ミリモル)を、DCM (30mL)中の (1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロプロピル)メタノール (1.83g, 9.04ミリモル)およびMsCl (0.846mL, 10.85ミリモル)に添加し、窒素下で0℃に冷却した。得られた溶液を室温で3時間攪拌した。反応混合物を水 (25mL)でクエンチし、DCM (2×25mL)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロプロピル)メタンスルホン酸メチルを得た (1.85g, 72.9%)

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.17 (s, 6H), 0.76–0.95 (m, 13H), 3.09 (s, 3H), 4.22 (s, 2H).

【0296】

中間体19: (1-シアノシクロプロピル)メチル4-メチルベンゼンスルホネート

【化121】



Et<sub>3</sub>N (8.97mL, 64.36ミリモル)を、DCM (100mL)中の1-(ヒドロキシメチル)シクロプロパン-1-カルボニトリル (5g, 51.48ミリモル)およびTsCl (11.78g, 61.78ミリモル)に添加し、窒素下で0℃に冷却した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水 (20mL)でクエンチし、DCM (3×20mL)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、白色固体を得た。粗生成物を、石油エーテル中DCM 0~100%の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、(1-

シアノシクロプロピル) メチル 4-メチルベンゼンスルホネートを得た (5.20 g、40%)。

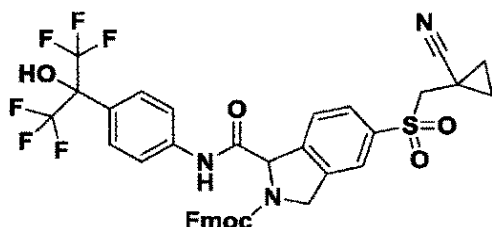
LC/MS:  $m/z = 252$   $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.09 (dd,  $J = 7.5, 5.7$  Hz, 2H), 1.38 (dd,  $J = 7.5, 5.4$  Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 7.40 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.84 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H).

【0297】

中間体 20: 5- { [ (1-シアノシクロプロピル) メチル] スルホニル } -1- { [4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] カルバモイル } -1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸 9

10

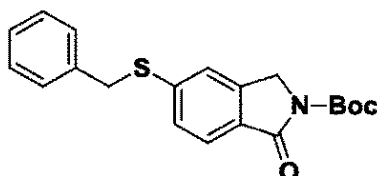
【化122】



ステップ 1: 5-(ベンジルチオ) 1-オキソイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル

20

【化123】



(Boc)<sub>2</sub>O (87.20 g、400.00ミリモル) を、窒素下で MeCN (900 mL) 中の 5-(ベンジルチオ) イソインドリン-1-オン (68.00 g、266.7ミリモル) および DMA P (48.80 g、400ミリモル) に添加した。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を低圧下で除去した。粗生成物を MeCN からの結晶化により精製し、5-(ベンジルチオ)-1-オキソイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチルを得た (60.0 g、63%)。

30

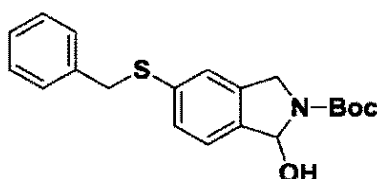
LC/MS:  $m/z = 300$   $[M-tBu+H]^+$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DM SO-d_6$ )  $\delta$  1.50 (s, 9H), 4.37 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 7.25-7.64 (m, 8H).

【0298】

ステップ 2: 5-(ベンジルチオ) 1-ヒドロキシイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル

40

【化124】



水素化リチウムトリ-tert-ブトキシアルミニウム (32.2 g、126.60ミリモル) を、THF (750 mL) 中の 5-(ベンジルチオ)-1-オキソイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (30 g、84.40ミリモル) に添加し、窒素下

50

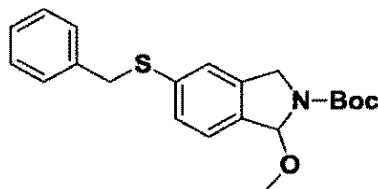
で0℃に冷却した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl (500mL)でクエンチし、EtOAc (3×500mL)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、5-(ベンジルチオ)-1-ヒドロキシインドリン-2-カルボン酸tert-ブチルを得た(29.6g、98%)。

LC/MS: m/z = 340 [M-OH]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.48 (s, 9H), 4.27 (s, 2H), 4.45-4.48 (m, 2H), 6.03-6.25 (m, 2H), 7.24-7.40 (m, 8H).

【0299】

ステップ3: 5-(ベンジルチオ)-1-メトキシインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

【化125】



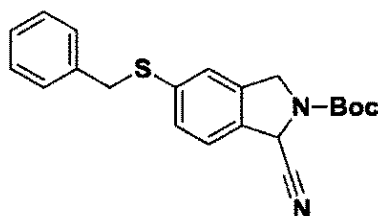
銀(I)オキシド(77g、331.22ミリモル)を、窒素下でトルエン(650mL)中の5-(ベンジルチオ)-1-ヒドロキシインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(29.6g、82.80ミリモル)およびMeI(31.1mL、496.83ミリモル)に添加した。得られた混合物を80℃で4時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過した。溶媒を低圧下で除去した。生成物5-(ベンジルチオ)-1-メトキシインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(29.6g、96%)をさらに精製せずに次のステップで直接的に用いた。

LC/MS: m/z = 340 [M-MeO]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 1:1) δ 1.47 (s, 9H), 3.14 (brs, 3H), 4.27 (s, 2H), 4.44-4.57 (m, 2H), 6.14, 6.19 (s, 1H), 7.22-7.38 (m, 8H).

【0300】

ステップ4: 5-(ベンジルチオ)-1-シアノインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル

【化126】



BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O(15.15mL、119.52ミリモル)を、DCM(600mL)中の5-(ベンジルチオ)-1-メトキシインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(29.6g、79.68ミリモル)およびトリメチルシランカルボニトリル(11.86g、119.52ミリモル)に液滴添加し、窒素下で-78℃に冷却した。得られた溶液を-78℃で1時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>(5mL)でクエンチし、DCM(3×10mL)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、赤油を得た。粗生成物を、石油エーテル中EtOAc 0~5%の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、5-(ベンジルチオ)-1-シアノインドリン-2-カルボン酸tert-ブチルを得た(15.50g、53.1%)。

LC/MS: m/z = 430 [M+Na+MeCN]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300MHz,

10

20

30

40

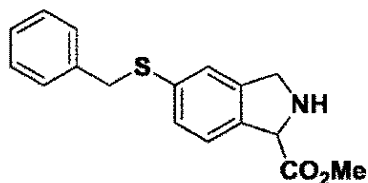
50

DMSO- $d_6$ , 回転異性体の混合物, 1.1\*:1)  $\delta$  1.49, 1.50\* (s, 9H), 4.30 (s, 2H), 4.61\*, 4.63 (s, 2H), 5.99, 6.00\* (s, 1H), 7.22-7.47 (m, 8H).

【0301】

ステップ5: 5-(ベンジルチオ)イソインドリン-1-カルボン酸メチル

【化127】



10

塩酸 (12N、43mL、516.00ミリモル) を、MeOH (30mL) 中の 5-(ベンジルチオ)-1-シアノイソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (19g、51.91ミリモル) に緩徐に添加し、0℃に冷却した。得られた混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を 2M NaOH (200mL) で塩基性化し、DCM (3×200mL) で抽出し、有機層を  $Na_2SO_4$  上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、暗色油を得た。粗生成物を、DCM中MeOH 0~10%の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、5-(ベンジルチオ)イソインドリン-1-カルボン酸メチルを得た (8.0g、51.5%)。

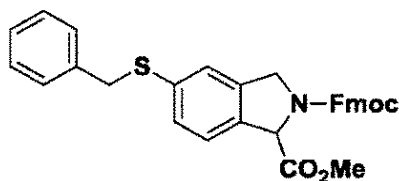
20

LC/MS: m/z = 300 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.65 (s, 3H), 4.02-4.24 (m, 4H), 4.89 (s, 1H), 7.18-7.37 (m, 8H).

【0302】

ステップ6: 2-(9H-フルオレン-9-イル)メチル 1-メチル 5-(ベンジルチオ)イソインドリン-1, 2-ジカルボキシレート

【化128】



30

$K_2CO_3$  (44.6g、322.83ミリモル) を、空気下、0℃で 1,4-ジオキサン (15mL) および水 (60.0mL) 中の (9H-フルオレン-9-イル)メチルカルボノクロリダート (3.48g、13.45ミリモル)、5-(ベンジルチオ)-1H-イソインドール-1-カルボン酸メチル (4g、13.45ミリモル) に添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水 (75mL) で処理し、DCM (3×75mL) で抽出し、有機層を  $Na_2SO_4$  上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、黒色固体を得た。粗生成物を、石油エーテル中EtOAc 0~5%の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、2-((9H-フルオレン-9-イル)メチル)-1-メチル-5-(ベンジルチオ)イソインドリン-1, 2-ジカルボキシレートを得た (4.50g、64.1%)。

40

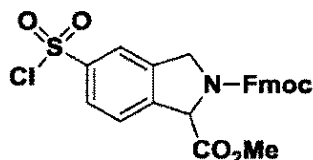
LC/MS: m/z = 522 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体の混合物, 1.1\*:1)  $\delta$  3.59, 3.66\* (s, 3H), 4.19-4.50 (m, 5H), 4.64-4.74 (m, 2H), 5.41, 5.48\* (s, 1H), 7.21-7.93 (m, 16H).

【0303】

ステップ7: 2-(9H-フルオレン-9-イル)メチル 1-メチル 5-(クロロスルホニル)イソインドリン-1, 2-ジカルボキシレート

50

## 【化129】



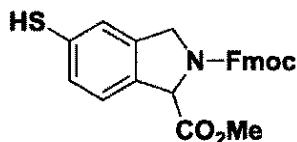
ギ酸（60 mL、1604.35ミリモル）を、窒素下でDCM（140 mL）および水（60 mL）中の2-((9H-フルオレン-9-イル)メチル)1-メチル5-(ベンジルチオ)イソインドリン-1,2-ジカルボキシレート（5.08 g、9.74ミリモル）、NCS（6.50 g、48.69ミリモル）および塩化ナトリウム（2.85 g、48.69ミリモル）に添加した。得られた溶液を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を水（150 mL）で処理し、DCM（3×200 mL）で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、2-((9H-フルオレン-9-イル)メチル)1-メチル5-(クロソルホニル)イソインドリン-1,2-ジカルボキシレートを得た（4.40 g、90%）。生成物はさらに精製せずに次のステップで直接的に用いた。

LC/MS: m/z = 498 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0304】

ステップ8: 2-((9H-フルオレン-9-イル)メチル)1-メチル5-メルカプトイソインドリン-1,2-ジカルボキシレート

## 【化130】



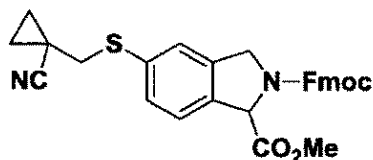
Ph<sub>3</sub>P（9.48 g、36.15ミリモル）を、窒素下、0℃でDMF（18 mL）およびDCM（180 mL）中の2-((9H-フルオレン-9-イル)メチル)1-メチル5-(クロソルホニル)イソインドリン-1,2-ジカルボキシレート（6 g、12.05ミリモル）に添加した。得られた溶液を30℃で4時間攪拌した。反応混合物を水（100 mL）でクエンチし、DCM（3×100 mL）で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、褐色油を得た。粗生成物を、水中MeCN 0~60%の溶出勾配でのフラッシュ（C18フラッシュ）クロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、2-((9H-フルオレン-9-イル)メチル)1-メチル5-メルカプトイソインドリン-1,2-ジカルボキシレートを得た（1.6 g、30.8%）。

LC/MS: m/z = 432 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 回転異性体の混合物, 1.1\*:1) δ 3.53, 3.55\* (s, 1H), 3.67, 3.79\* (s, 3H), 4.24, 4.36\* (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.43-4.59 (m, 2H), 4.74-4.91 (m, 2H), 5.39-5.43, 5.52-5.56 (m, 1H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.28-7.48 (m, 5H), 7.55-7.72 (m, 2H), 7.76-7.82 (m, 2H).

## 【0305】

ステップ9: 2-((9H-フルオレン-9-イル)メチル)1-メチル5-((1-シアノシクロプロピル)メチルチオ)イソインドリン-1,2-ジカルボキシレート

## 【化131】



10

20

30

40

50

$K_2CO_3$  (4.68 g、14.37ミリモル)を、窒素下、0℃でDMF (100 mL)中の2-((9H-フルオレン-9-イル)メチル)1-メチル5-メルカプトイソインドリン-1,2-ジカルボキシレート (3.1 g、7.18ミリモル)および(1-シアノシクロプロピル)メチル4-メチルベンゼンスルホネート (2.72 g、10.78ミリモル)に添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL)でクエンチし、DCM (3×125 mL)で抽出し、有機層を $Na_2SO_4$ 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、白色固体を得た。粗生成物を、石油エーテル中EtOAc 0~25%の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、2-((9H-フルオレン-9-イル)メチル)1-メチル5-((1-シアノシクロプロピル)メチル)チオ)イソインドリン-1,2-ジカルボキシ

10

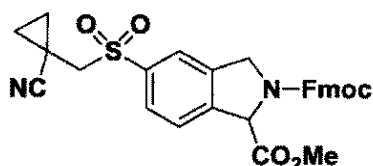
レートを得た (3.39 g、92%)。LC/MS:  $m/z = 511 [M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ , 回転異性体の混合物, 1.1\*:1)  $\delta$  0.89–0.93 (m, 2H), 1.29–1.34 (m, 2H), 3.07, 3.08\* (s, 2H), 3.67, 3.81\* (s, 3H), 4.22, 4.33\* (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.39–4.60 (m, 2H), 4.74–4.94 (m, 2H), 5.40, 5.60\* (br s, 1H), 7.29–7.47 (m, 7H), 7.54–7.71 (m, 2H), 7.74–7.83 (m, 2H).

## 【0306】

ステップ10: 2-((9H-フルオレン-9-イル)メチル)1-メチル5-((1-シアノシクロプロピル)メチル)スルホニル)イソインドリン-1,2-ジカルボキシレート

20

## 【化132】



mCPBA (3.44 g、19.92ミリモル)を、窒素下でDCM (100 mL)中の2-((9H-フルオレン-9-イル)メチル)1-メチル5-((1-シアノシクロプロピル)メチル)チオ)イソインドリン-1,2-ジカルボキシレート (3.39 g、6.64ミリモル)に添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和 $NaHCO_3$  (100 mL)で処理し、DCM (3×150 mL)で抽出し、有機層を $Na_2SO_4$ 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、白色固体を得た。粗生成物を、石油エーテル中0~30% EtOAcの溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、2-((9H-フルオレン-9-イル)メチル)1-メチル5-((1-シアノシクロプロピル)メチル)スルホニル)イソインドリン-1,2-ジカルボキシレートを得た (3.20 g、89%)。

30

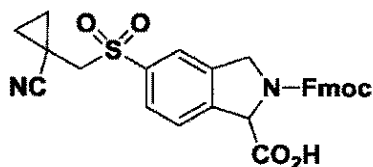
LC/MS:  $m/z = 543 [M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ , 回転異性体の混合物, 1.1\*:1)  $\delta$  1.19–1.27 (m, 2H), 1.39–1.49 (m, 2H), 3.22, 3.24\* (s, 2H), 3.64, 3.79\* (s, 3H), 4.22, 4.34\* (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.42–4.65 (m, 2H), 4.79–5.03 (m, 2H), 5.51, 5.69\* (br s, 1H), 7.28–7.49 (m, 4H), 7.53–7.85 (m, 5H), 7.90–8.02 (m, 2H).

40

## 【0307】

ステップ11: 2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-5-((1-シアノシクロプロピル)メチル)スルホニル)イソインドリン-1-カルボン酸

## 【化 1 3 3】



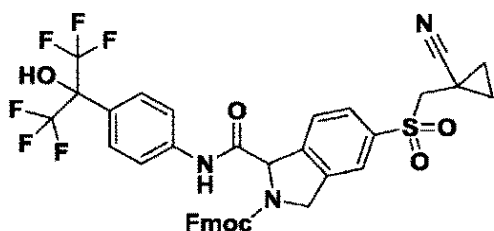
ヨウ化リチウム (0.740 g、5.53ミリモル) を、窒素下で EtOAc (100 mL) 中の 2-((9H-フルオレン-9-イル)メチル)-1-メチル-5-((1-シアノシクロプロピル)メチル)スルホニル)イソインドリン-1,2-ジカルボキシレート (3 g、5.53ミリモル) に添加した。得られた溶液を 70℃ で 15 時間攪拌した。反応混合物を 0.1 M HCl (50 mL) で処理し、EtOAc (3×100 mL) で抽出し、有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、白色固体を得た。粗生成物を、DCM 中 MeOH 0~10% の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-5-((1-シアノシクロプロピル)メチル)スルホニル)イソインドリン-1-カルボン酸を得た (2.2 g、75%)。

LC/MS: m/z = 529 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.01–1.05 (m, 2H), 1.30–1.34 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 4.10–4.39 (m, 3H), 4.78–4.86 (m, 2H), 5.23–5.39 (m, 1H), 7.32–7.95 (m, 11H).

## 【0308】

ステップ 12: 5-[[ (1-シアノシクロプロピル)メチル]スルホニル]-1-[[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル]-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸 (9H-フルオレン-9-イル)メチル

## 【化 1 3 4】



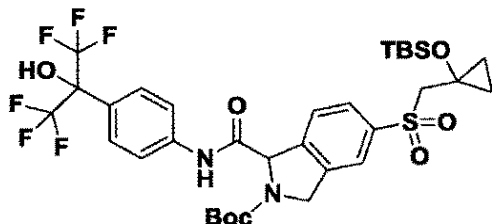
DIPEA (0.991 mL、5.68ミリモル) を、窒素下で DCM (20 mL) 中、2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-5-((1-シアノシクロプロピル)メチル)スルホニル)イソインドリン-1-カルボン酸 (1 g、1.89ミリモル)、2-(4-アミノフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (0.981 g、3.78ミリモル) および HATU (1.439 g、3.78ミリモル) に添加した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) で処理し、DCM (3×25 mL) で抽出し、有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、5-((1-シアノシクロプロピル)メチル)スルホニル)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)イソインドリン-2-カルボン酸 (9H-フルオレン-9-イル)メチル (1.200 g、82%) を得て、それをさらに精製せずに次のステップで用いた。

LC/MS: m/z = 770 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.99–1.07 (m, 2H), 1.29–1.34 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 4.15–4.39 (m, 3H), 4.93–5.05 (m, 2H), 5.75–5.85 (m, 1H), 6.95–8.08 (m, 15H), 8.67 (s, 1H), 10.86–10.92 (m, 1H).

## 【0309】

中間体 21 : 5- { [ (1- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} シクロプロピル) メチル] スルホニル} -1- { [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] カルバモイル} -1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸 tert-ブチル

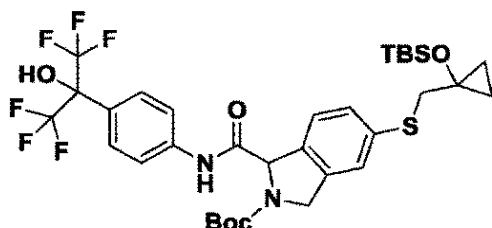
## 【化135】



10

ステップ1 : 5- { [ (1- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} シクロプロピル) メチル] スルファニル} -1- { [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] カルバモイル} -1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸 tert-ブチル

## 【化136】



20

(1- ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロプロピル) メタンスルホン酸メチル (1.8 g, 6.42ミリモル) を、窒素下、-78℃でTHF (70 mL) 中の1- ((4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) カルバモイル) -5- ((3-メトキシ-3-オキソプロピル) チオ) イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (2.7 g, 4.34ミリモル) およびカリウム2-メチルプロパン-2-オレート (1.947 g, 17.35ミリモル) に添加した。得られた溶液を60℃で3時間攪拌した。反応混合物を水 (75 mL) で処理し、DCM (3×100 mL) で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、白色固体を得た。粗生成物を、石油エーテル中0~25% EtOAcの溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、5- ((1- ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロプロピル) メチル) チオ) -1- ((4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) カルバモイル) イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチルを得た (2.60 g, 83%)。

30

LC/MS : m/z = 721 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 1.5\* : 1) δ 0.10 (s, 6H), 0.61-0.68 (m, 2H), 0.72-0.77 (m, 2H), 0.82 (s, 9H), 1.35\*, 1.46 (s, 9H), 3.22, 3.23\* (s, 2H), 4.54-4.77 (m, 2H), 5.39-5.49 (m, 1H), 7.21-7.43 (m, 3H), 7.56-7.77 (m, 4H), 8.61\*, 8.63 (s, 1H), 10.60 (s, 1H).

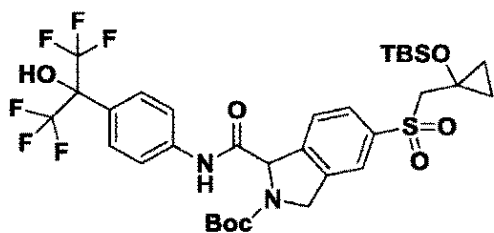
40

## 【0310】

ステップ2 : 5- { [ (1- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} シクロプロピル) メチル] スルホニル} -1- { [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] カルバモイル} -1, 3-ジヒド

50

ロー 2 H-イソインドール-2-カルボン酸 *tert*-ブチル  
【化 1 3 7】



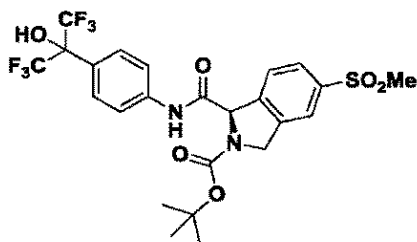
mCPBA (1.867 g、10.82ミリモル)を、窒素下でDCM (50 mL)中の5-((1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロプロピル)メチル)チオ)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)イソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (2.6 g、3.61ミリモル)に添加した。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 mL)で処理し、DCM (3×75 mL)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、白色固体を得た。粗生成物を、石油エーテル中0~25% EtOAcの溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、5-((1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロプロピル)メチル)スルホニル)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)イソインドリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルを得た (2.2 g、81%)。

LC/MS: m/z = 753 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 1.8\*:1) δ -0.12, -0.08\* (s, 6H), 0.61 (s, 9H), 0.66-0.79 (m, 4H), 1.37\*, 1.48 (s, 9H), 3.45-3.65 (m, 2H), 4.66-4.90 (m, 2H), 5.60\*, 5.62 (br s, 1H), 7.59-7.78 (m, 5H), 7.82-7.98 (m, 2H), 8.61\*, 8.62 (s, 1H), 10.71 (s, 1H).

【0311】

中間体 22: 1-((4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-5-(メチルスルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸 (R)-*tert*-ブチル

【化 1 3 8】



温度計を備えた2 Lの反応器に、窒素下で(R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(メチルスルホニル)イソインドリン-1-カルボン酸 (110 g、307.08ミリモル)を負荷した。EtOAc (1000 mL)を添加し、得られた混合物を1分間攪拌した。次に容器に2-(4-アミノフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (84 g、307.08ミリモル)を負荷し、得られた混合物を+10℃に冷却し、次にピリジン (27.3 mL、337.79ミリモル)を添加した。反応物を+5℃に冷却し、T3P (EtOAc中50%、274 mL、460.62ミリモル)を5℃で15分かけて添加した。添加を通じて温度が13.3℃に上昇し、得られた溶液を20分にわたり室温にしておき、室温で一晩攪拌放置した。混合物を+

5℃に冷却し、クエン酸（1 N）の水溶液、次いで EtOAc 500 mL を添加した。攪拌を15分間継続し、次に攪拌を停止し、層を分離した。有機層を水性クエン酸（1000 mL）で、次いで飽和水性 NaHCO<sub>3</sub>（1000 mL）で2回、次いで鹹水（1000 mL）で洗浄した。有機層を分離し、低圧下で濃縮した（槽内温度 32℃）。粗製材料を室温で EtOH 550 mL に溶解し、水（440 mL）を緩徐に15分かけて液滴添加した。種晶（20 mg）を添加し、混合物を20℃で一晩放置した。沈殿物を濾過により単離し、H<sub>2</sub>O/EtOH の4：1混合物（220 mL）で洗浄し、高真空下で乾燥した。表題化合物（132 g、定量的）をさらに精製せずに次のステップで用いた。

LC/MS：m/z = 581 [M-H]<sup>-</sup>, 583 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 1.9\*：1）δ 1.34\*, 1.46（s, 9H）, 3.20, 3.21\*（s, 3H）, 4.69–4.88（m, 2H）, 5.60\*, 5.62（s, 1H）, 7.6–7.76（m, 5H）, 7.86–7.92（m, 1H）, 7.98, 8.01\*（s, 1H）, 8.68\*, 8.69（s, 1H）, 10.76（s, 1H）.

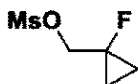
#### 【0312】

種晶を1-（（4-（1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル）カルバモイル）-5-（メチルスルホニル）イソインドリン-2-カルボン酸（R）-tert-ブチルから得た（0.5 g、0.86ミリモル、中間体22の大規模調製については上記のように調製）。この材料をエタノール（2.5 mL）に溶解した。水（2 mL）を、混合物がまさに混濁化する時点まで添加した。約30秒後、自発的結晶化が生じ、濾過および乾燥後、1-（（4-（1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル）カルバモイル）-5-（メチルスルホニル）イソインドリン-2-カルボン酸（R）-tert-ブチルを無色固体として得た（0.38 g、76%）。

#### 【0313】

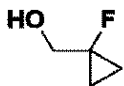
中間体23：（1-フルオロシクロプロピル）メタンスルホン酸メチル

#### 【化139】



ステップ1：（1-フルオロシクロプロピル）メタノール

#### 【化140】



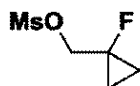
LiAlH<sub>4</sub>（0.912 g、24.02ミリモル）を、THF（1 mL）中の1-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸（2.5 g、24.02ミリモル）に液滴添加し、窒素下で0℃に冷却した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>・10H<sub>2</sub>Oでクエンチし、Et<sub>2</sub>O（3×20 mL）で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、淡黄色油を得た。粗生成物を、石油エーテル中EtOAc 0～20%の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、（1-フルオロシクロプロピル）メタノール（0.700 g、32.3%）を無色油として得た。

<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 0.63–0.69（m, 2H）, 0.88–0.97（m, 2H）, 3.62（dd, 2H）, 5.00（t, 1H）.

#### 【0314】

ステップ2：（1-フルオロシクロプロピル）メタンスルホン酸メチル

## 【化 1 4 1】



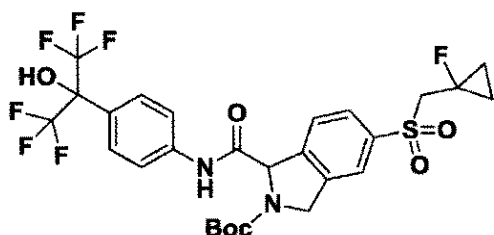
Et<sub>3</sub>N (0.464 mL、3.33ミリモル)を、DCM (2 mL)中の(1-フルオロシクロプロピル)メタノール (150 mg、1.66ミリモル) およびMsCl (0.195 mL、2.50ミリモル)に添加し、窒素下で0℃に冷却した。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水 (5 mL)でクエンチし、DCM (3×5 mL)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、(1-フルオロシクロプロピル)メタンスルホン酸メチル (250 mg、89%)を淡黄色油として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.86–0.93 (m, 2H), 1.21–1.32 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 4.50 (d, 2H).

## 【0 3 1 5】

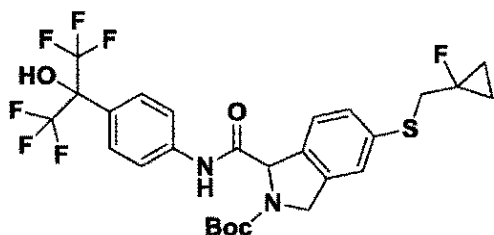
中間体 24 : 5- { [ (1-フルオロシクロプロピル)メチル]スルホニル} -1- { [4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル} -1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸 tert-ブチル

## 【化 1 4 2】



ステップ1 : 5- { [ (1-フルオロシクロプロピル)メチル]スルファニル} -1- { [4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル} -1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸 tert-ブチル

## 【化 1 4 3】



THF中KO<sup>t</sup>Bu (2.168 mL、2.17ミリモル)を、THF (10 mL)中の1-((4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-5-((3-メトキシ-3-オキソプロピル)チオ)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (450 mg、0.72ミリモル) および(1-フルオロシクロプロピル)メタンスルホン酸メチル (243 mg、1.45ミリモル)に添加し、窒素下で0℃に冷却した。得られた溶液を60℃で1時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL)でクエンチし、EtOAc (3×20 mL)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、5-((1-フルオロシクロプロピル)メチル)チオ)-1-((4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (400 mg、91%)を油として得た。

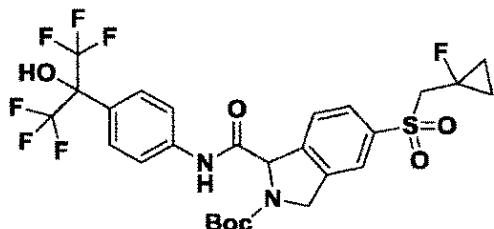
LC/MS : m/z = 609 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 1.6\* : 1) δ 0.70–0.78 (m, 2H), 0.9

9-1.14 (m, 2H), 1.35\*, 1.47 (s, 9H), 3.51, 3.52\* (d, 2H), 4.50-4.76 (m, 2H), 5.47\*, 5.48 (s, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.59-7.69 (m, 2H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.63\*, 8.65 (s, 1H), 10.64 (s, 1H).

【0316】

ステップ2: 5- { [(1-フルオロシクロプロピル)メチル]スルホニル} -1- { [4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル} -1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸 tert-ブチル

【化144】



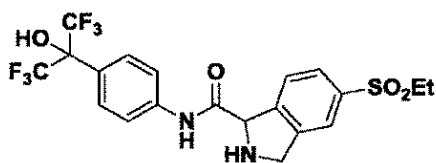
mCPBA (247mg、1.43ミリモル)を、窒素下、0℃でDCM (15mL)中の5- ( ( (1-フルオロシクロプロピル)メチル)チオ) -1- ( (4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (290mg、0.48ミリモル)に緩徐に添加した。得られた溶液を室温で3時間攪拌した。反応混合物を水 (15mL)でクエンチし、DCM (3×10mL)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、褐色油を得た。粗生成物を、石油エーテル中EtOAc 10~20%の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、5- ( ( (1-フルオロシクロプロピル)メチル)スルホニル) -1- ( (4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (200mg、65.5%)を固体として得た。

LC/MS: m/z = 641 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 1.2\*:1) δ 0.69-0.77 (m, 2H), 0.93-1.07 (m, 2H), 1.36\*, 1.47 (s, 9H), 3.95-4.04 (m, 2H) 4.72-4.87 (m, 2H), 5.62\*, 5.63 (s, 1H), 7.60-7.69 (m, 3H), 7.70-7.77 (m, 2H), 7.85-7.92 (m, 1H), 7.94-8.03 (m, 1H), 8.64\*, 8.66 (s, 1H), 10.75 (s, 1H).

【0317】

実施例100: 5-(エチルスルホニル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

【化145】



5-(エチルスルホニル)-1- ( (4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)イソインドリン-2-

カルボン酸（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（５．４ｇ、７．５１ミリモル）をアセトニトリル（２００ｍＬ）に懸濁した。ジエチルアミン（６２．８ｍＬ、６０１．１２ミリモル）を添加し、反応物を室温で２０分間攪拌した。反応物を蒸発させて乾燥し、残渣をメタノールに溶解した。これを（予めメタノールを流した）Ｉｓｏｌｕｔｅ（商標）ＳＣＸカートリッジに負荷した。次にＳＣＸにメタノールを流し、生成物をメタノール中２Ｍアンモニアで溶出した。メタノール性アンモニアを真空で除去し、５－（エチルスルホニル）－Ｎ－（４－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）イソインドリン－１－カルボキサミドを得た（３．２０ｇ、８６％）。

生物学的スクリーニングのための試料をジエチルエーテルで粉碎し、得られた固体を濾過により収集し、エーテルで洗浄した。

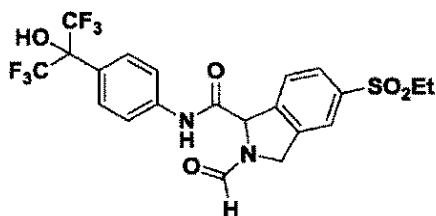
HRMS：（ $C_{20}H_{18}F_6N_2O_4S + H$ ）<sup>+</sup>についての計算値 ４９７．０９７０；実測値：（ESI [M+H]<sup>+</sup>）４９７．０９７７。

<sup>1</sup>H NMR（５００MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ １．０９（t，３H），３．２７（q，２H），３．９４（s，１H），４．２９－４．４８（m，２H），５．０９（s，１H），７．６０（d，２H），７．７－７．８４（m，５H），８．６２（s，１H），１０．３３（s，１H）。

#### 【０３１８】

実施例１０１：５－（エチルスルホニル）－２－ホルミル－Ｎ－〔４－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル〕－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－カルボキサミド

#### 【化１４６】



T3P（EtOAc中５０％）（０．１３４ｍＬ、０．２３ミリモル）を、ジクロロメタン（２ｍＬ）中、５－（エチルスルホニル）－Ｎ－（４－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）イソインドリン－１－カルボキサミド（８０ｍｇ、０．１６ミリモル）、ギ酸（９．６４ｍｇ、０．２１ミリモル）およびトリエチルアミン（０．０４５ｍＬ、０．３２ミリモル）の溶液に添加した。得られた混合物を室温で１時間攪拌した。反応混合物をDCMおよび飽和水性NaHCO<sub>3</sub>間で分配した。層を相セパレーターカートリッジ内で分離し、有機層を真空で濃縮した。残渣を、ヘプタン中EtOAc ６０％～１００％で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。５－（エチルスルホニル）－２－ホルミル－Ｎ－（４－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）イソインドリン－１－カルボキサミド（６７．０ｍｇ、７９％）を固体として得た。

HRMS：（ $C_{21}H_{18}F_6N_2O_5S + H$ ）<sup>+</sup>についての計算値 ５２５．０９１９；実測値：（ESI [M+H]<sup>+</sup>）５２５．０８９１。

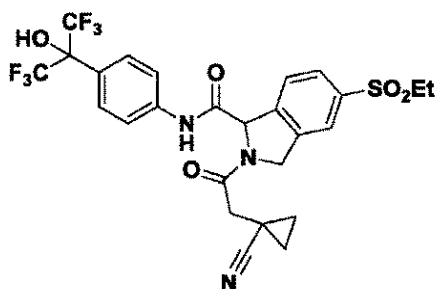
<sup>1</sup>H NMR（５００MHz，DMSO-d<sub>6</sub>，回転異性体の混合物，２＊：１）δ １．０９，１．１０＊（t，３H），３．２７－３．３１（m，２H），４．７４－４．９１，５．０５－５．１７＊（m，２H），５．７７＊，５．９９（s，１H），７．６１－７．６７（m，２H），７．７－７．７８（m，３H），７．８３－７．９（m，１H），７．９７－８．０３（m，１H），８．３９，８．４８＊（s，１H），８．６５（s，１H），１０．７６＊，１０．８６（s，１H）。

#### 【０３１９】

実施例１０２：２－〔（１－シアノシクロプロピル）アセチル〕－５－（エチルスルホニル）

ル) -N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

【化147】



10

実施例101に記載の場合と同じであるが2-(1-シアノシクロプロピル)酢酸を用いる手順を用いて、RP-HPLC(クロマトグラフ条件:勾配が0.1M HCO<sub>2</sub>H中ACN5~95%、pH3;カラム:Waters Sunfire C18 ODB 5μ 19×150mm)による精製後、表題化合物(15.6mg、16%)を得た。

HRMS:(C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S +H)<sup>+</sup>についての計算値 604.1341;実測値:(ESI[M+H]<sup>+</sup>) 604.1368.

20

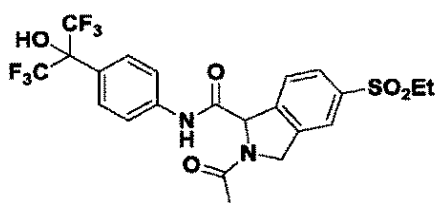
<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 2\*:1) δ 0.87-1.26\*(m, 7H), 2.75-2.94, 3.01-3.12\*(m, 2H), 3.27-3.32(m, 2H), 4.97, 5.20\*(s, 2H), 5.76-5.8(m, 1H), 7.6-7.66(m, 2H), 7.69-7.76(m, 3H), 7.84-7.89(m, 1H), 7.94-7.98(m, 1H), 8.69(s, 1H), 10.74\*, 10.76(s, 1H).

【0320】

実施例103:2-アセチル-5-(エチルスルホニル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

30

【化148】



実施例101の場合と同じであるがギ酸の代わりに酢酸である手順を用いて、ヘプタン中EtOAc50%~100%で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによる精製後、表題化合物(1.0g、81%)を得た。

40

HRMS:(C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S +H)<sup>+</sup>についての計算値 539.1075;実測値:(ESI[M+H]<sup>+</sup>) 539.1077.

<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 4\*:1) δ 1.09, 1.10\*(t, 3H), 1.99, 2.15\*(s, 3H), 3.27-3.32(m, 2H), 4.77-4.91, 5-5.09\*(m, 2H), 5.73\*, 5.93(s, 1H), 7.6-7.66(m, 2H), 7.69-7.8(m, 3H), 7.84-7.87(m, 1H), 7.96\*, 7.98(s, 1H), 8.66\*, 8.69(s, 1H), 10.71\*, 10.94(s, 1H).

【0321】

50

2-アセチル-5-(エチルスルホニル)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミドの(1R)および(1S)鏡像異性体(1230mg)を、Chiralpak ASカラム(CO<sub>2</sub>(120バー)中30%EtOH 100;フロー:150mL/分;注射容量は200mg/mLのエタノール溶液の1mLであった)を備えた分取SFCシステムにより分離した。

異性体1(ピーク1):分析キラルSFC(分析条件:Chiralpak ASカラム、150×4.6mm、3μm、3.5mL/分、CO<sub>2</sub>(120バー)中EtOH 35%、40℃)によると、624mg、99.9% ee。[α]<sub>D</sub><sup>589</sup>+99°(c=1、CH<sub>3</sub>CN)。

HRMS:(C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S+H)<sup>+</sup>についての計算値 539.1075;実測値:(ESI[M+H]<sup>+</sup>) 539.1082。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 4\*:1) δ 1.10(t, 3H), 1.99, 2.15\*(s, 3H), 3.27-3.32(m, 2H), 4.77-4.91\*, 5-5.09(m, 2H), 5.73\*, 5.93(s, 1H), 7.6-7.66(m, 2H), 7.69-7.8(m, 3H), 7.84-7.87(m, 1H), 7.96\*, 7.98(s, 1H), 8.66\*, 8.69(s, 1H), 10.71\*, 10.94(s, 1H)。

異性体2(ピーク2):分析的キラルSFC(分析条件:Chiralpak ASカラム、150×4.6mm、3μm、3.5mL/分、CO<sub>2</sub>(120バー)中EtOH 35%、40℃)によると、612mg、99.8% ee。[α]<sub>D</sub><sup>589</sup>-100°(c=1、CH<sub>3</sub>CN)。

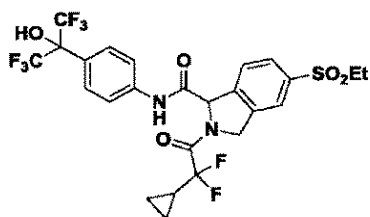
HRMS:(C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S+H)<sup>+</sup>についての計算値 539.1075;実測値:(ESI[M+H]<sup>+</sup>) 539.1077。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 4\*:1) δ 1.10(t, 3H), 1.99, 2.15\*(s, 3H), 3.27-3.32(m, 2H), 4.77-4.91\*, 5-5.09(m, 2H), 5.73\*, 5.93(s, 1H), 7.6-7.66(m, 2H), 7.69-7.8(m, 3H), 7.84-7.87(m, 1H), 7.96\*, 7.98(s, 1H), 8.66\*, 8.69(s, 1H), 10.71\*, 10.94(s, 1H)。

【0322】

実施例104:2-[シクロプロピル(ジフルオロ)アセチル]-5-(エチルスルホニル)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

【化149】



実施例101に記載の場合と同じであるが2-シクロプロピル-2,2-ジフルオロ酢酸を用いる手順を用いて、RP-HPLC(クロマトグラフ条件:勾配が0.1M HCO<sub>2</sub>H中ACN 5~95%、pH 3;カラム:Waters Sunfire C18 ODB 5μ 19×150mm)による精製後、表題化合物(18.5mg、37.4%)を得た。

HRMS:(C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S+H)<sup>+</sup>についての計算値 615.1200;実測値:(ESI[M+H]<sup>+</sup>) 615.1200。

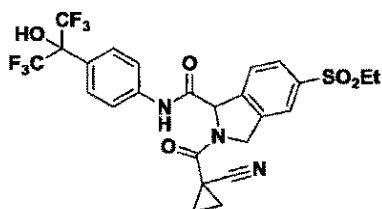
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体の混合物, 5\*:1)  $\delta$  0.55–0.8 (m, 4H), 1.09, 1.10\* (t, 3H), 1.69–1.82 (m, 1H), 3.29 (q, 2H), 4.92–5.1, 5.18–5.29\* (m, 2H), 5.91\*, 6.17 (s, 1H), 7.61–7.83 (m, 5H), 7.86–7.89 (m, 1H), 7.99\*, 8.02 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.90, 10.96\* (s, 1H).

### 【0323】

実施例105: 2-[ (1-シアノシクロプロピル) カルボニル] -5-(エチルスルホニル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

10

### 【化150】



実施例101に記載の場合と同じであるが1-シアノシクロプロパンカルボン酸を用いる手順を用いて、分取SFC (クロマトグラフ条件: MeOH/NH<sub>3</sub> 20 mM; カラム: Phenomenex Luna Hilic 5  $\mu$  30  $\times$  250 mm) による精製後、表題化合物 (25.2 mg、70.7%) を得た。

20

HRMS: (C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 590.1184; 実測値: (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 590.1232.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体の混合物, 6\*:1, only data for the major rotamer reported)  $\delta$  1.11 (t, 3H), 1.53–1.64 (m, 2H), 1.66–1.76 (m, 2H), 3.30 (q, 2H), 5.35–5.4 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 7.61–7.67 (m, 2H), 7.7–7.76 (m, 3H), 7.87–8 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).

30

### 【0324】

実施例106～117

実施例106～117 (表1) は、先行する実施例に記載される場合と同様の手順を用いて調製した。

実施例106: 5-(エチルスルホニル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル]-2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタノイル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例107: 5-(エチルスルホニル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル]-2-[ (1-ヒドロキシシクロプロピル) アセチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

40

実施例108: 5-(エチルスルホニル)-2-(3-フルオロプロパノイル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例109: 2-(シクロブチルアセチル)-5-(エチルスルホニル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例110: 5-(エチルスルホニル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

50

サフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-(オキセタン-2-イルカルボニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 111: 2-(3-シアノプロパノイル)-5-(エチルスルホニル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 112: 5-(エチルスルホニル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(1-メトキシシクロプロピル)アセチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 113: 5-(エチルスルホニル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-(テトラヒドロフラン-3-イルカルボニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

10

実施例 114: 5-(エチルスルホニル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-(テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 115: 2-{[1-(ジメチルアミノ)シクロプロピル]アセチル}-5-(エチルスルホニル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

20

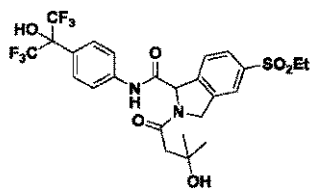
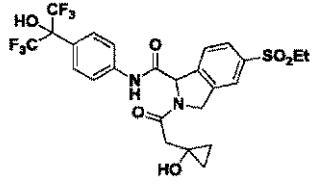
実施例 116: 2-(シアノアセチル)-5-(エチルスルホニル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 117: 5-(エチルスルホニル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-{[1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]カルボニル}-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

【0325】

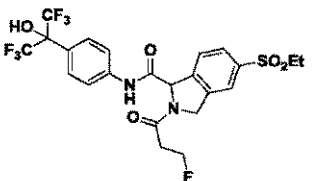
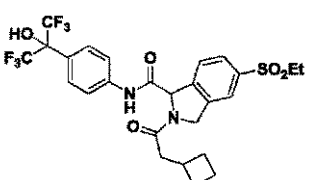
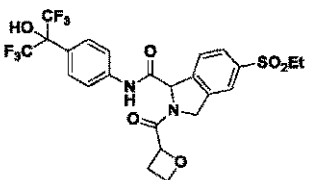
【表 1】

表1

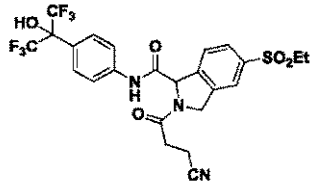
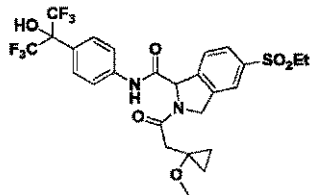
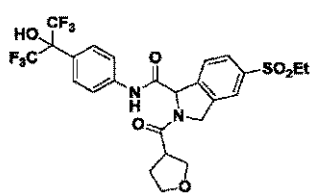
| 実施例<br>番号 | 構造                                                                                  | NMR + MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 106       |    | <p>HRMS: (C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 597.1494; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 597.1484.</p> <p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 5*:1) δ 1.10 (t, 3H), 1.22, 1.26* (s, 6H), 2.52 – 2.64 (m, 2H), 3.27 – 3.31 (m, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.82 – 4.96, 5.08 – 5.19* (m, 2H), 5.78*, 6.10 (s, 1H), 7.6 – 7.67 (m, 2H), 7.7 – 7.81 (m, 3H), 7.84 – 7.88 (m, 1H), 7.95*, 7.98 (s, 1H), 8.65*, 8.67 (s, 1H), 10.66*, 10.97 (s, 1H).</p>               |
| 107       |  | <p>HRMS: (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 595.1337; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 595.1337.</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 5*:1) δ 0.53 – 0.63 (m, 4H), 1.09, 1.10 (t, 3H), 2.6 – 2.67 (m, 1H), 2.78 – 2.88 (m, 1H), 3.30 (q, 2H), 4.79 – 4.99, 5.12* (m, 2H), 5.35*, 5.36 (s, 1H), 5.77*, 6.08 (s, 1H), 7.55 – 7.68 (m, 2H), 7.7 – 7.83 (m, 3H), 7.83 – 7.88 (m, 1H), 7.96*, 7.99 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.69*, 10.94 (s, 1H).</p> |

【 0 3 2 6 】

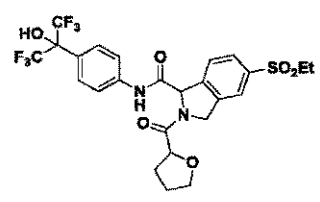
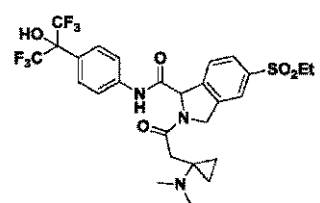
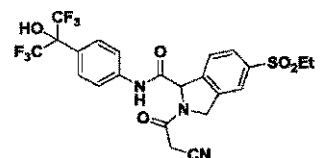
【表 2】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 108 |    | <p>HRMS: <math>(C_{23}H_{21}F_7N_2O_5S + H)^+</math> についての計算値 571.1138; 実測値 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 511.1130.</p> <p><math>^1H</math> NMR (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, 回転異性体の混合物, 4*:1) <math>\delta</math> 1.09, 1.10* (t, 3H), 2.83 – 3.05 (m, 2H), 3.28 – 3.32 (m, 2H), 4.66 – 4.78 (m, 2H), 4.81 – 4.97, 5.04-5.11* (m, 2H), 5.77*, 5.98 (s, 1H), 7.6 – 7.67 (m, 2H), 7.7 – 7.82 (m, 3H), 7.84 – 7.88 (m, 1H), 7.96*, 7.99 (s, 1H), 8.69*, 8.71 (s, 1H), 10.76*, 10.97 (s, 1H).</p>                                             |
| 109 |   | <p>HRMS: <math>(C_{26}H_{26}F_6N_2O_5S + H)^+</math> についての計算値 593.1545; 実測値 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 593.1556.</p> <p><math>^1H</math> NMR (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, 回転異性体の混合物, 4*:1) <math>\delta</math> 1.09, 1.10* (t, 3H), 1.55 – 1.75 (m, 2H), 1.77 – 1.89 (m, 2H), 2 – 2.25 (m, 2H), 2.59 (d, 2H), 2.6 – 2.71 (m, 1H), 3.26 – 3.32 (m, 2H), 4.72 – 4.93, 4.99 – 5.07* (m, 2H), 5.72*, 5.94 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.68 – 7.8 (m, 3H), 7.82 – 7.87 (m, 1H), 7.94*, 7.97 (s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 10.70*, 10.94 (s, 1H).</p> |
| 110 |  | <p>HRMS: <math>(C_{24}H_{22}F_6N_2O_6S + H)^+</math> についての計算値 581.1181; 実測値 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 581.1161.</p> <p>ジアステレオマーおよび回転異性体の混合物;<br/>主ジアステレオマー/回転異性体のみが報告された:</p> <p><math>^1H</math> NMR (500 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.10 (t, 3H), 2.71 – 2.85 (m, 1H), 2.85 – 2.99 (m, 1H), 3.25 – 3.3 (m, 2H), 4.46 – 4.54 (m, 1H), 4.6 – 4.68 (m, 1H), 4.83 – 4.91 (m, 1H), 4.99 – 5.06 (m, 1H), 5.42 – 5.54 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 7.59 – 7.66 (m, 2H), 7.71 – 7.81 (m, 3H), 7.84</p>                           |

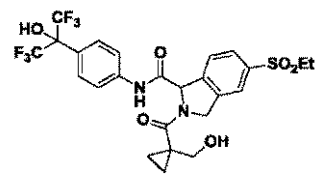
【表 3】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     | - 7.88 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.81 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 111 |    | <p>HRMS: <math>(C_{24}H_{21}F_6N_3O_5S + H)^+</math> についての計算値 578.1184; 実測値 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 578.1190.</p> <p><math>^1H</math> NMR (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, 回転異性体の混合物, 5*:1) <math>\delta</math> 1.09, 1.10* (t, 3H), 2.67 – 2.71 (m, 2H), 2.82 – 2.97 (m, 2H), 3.31 (q, 2H), 4.81 – 4.98, 5.02 – 5.07* (m, 2H), 5.77*, 5.96 (s, 1H), 7.59 – 7.67 (m, 2H), 7.7 – 7.82 (m, 3H), 7.83 – 7.88 (m, 1H), 7.97*, 8.00 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.75*, 10.96 (s, 1H).</p>                      |
| 112 |   | <p>HRMS: <math>(C_{26}H_{26}F_6N_2O_6S + H)^+</math> についての計算値 609.1494; 実測値 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 609.1484.</p> <p><math>^1H</math> NMR (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, 回転異性体の混合物, 6*:1) <math>\delta</math> 0.54 – 0.79 (m, 4H), 1.09, 1.10 (t, 3H), 2.75 – 2.92 (m, 2H), 3.14, 3.24* (s, 3H), 3.30 (q, 2H), 4.77 – 4.96, 5.07 – 5.18* (m, 2H), 5.75*, 6.01 (s, 1H), 7.6 – 7.67 (m, 2H), 7.68 – 7.82 (m, 3H), 7.84–7.88 (m, 1H), 7.97*, 7.99 (s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 10.74*, 10.98 (s, 1H).</p> |
| 113 |  | <p>HRMS: <math>(C_{25}H_{24}F_6N_2O_6S + H)^+</math> についての計算値 595.1337; 実測値 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 595.1331.</p> <p>ジアステレオマーおよび回転異性体の混合物;<br/>主ジアステレオマー/回転異性体のみが報告された:</p> <p><math>^1H</math> NMR (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.04 – 1.13 (m, 3H), 1.95 – 2.24 (m, 2H), 3.27 – 3.32 (m, 2H), 3.42 – 3.45 (m, 1H), 3.63 – 3.83 (m, 4H), 5.04 – 5.16 (m, 2H), 5.74 – 5.79 (m, 1H), 7.58 – 7.68 (m, 2H), 7.69 – 7.81 (m, 3H), 7.84 –</p>                                      |

【表 4】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     | 7.88 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.73 – 10.8 (m, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 114 |    | <p>HRMS: (C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 595.1337; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 595.1349.</p> <p>ジアステレオマーおよび回転異性体の混合物;<br/>主ジアステレオマー/回転異性体のみが報告された:</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.04 – 1.15 (m, 3H), 1.72 – 2.24 (m, 4H), 3.22 – 3.31 (m, 2H), 3.75 – 3.89 (m, 2H), 4.66 – 4.79 (m, 1H), 5.04 – 5.24 (m, 2H), 5.75 – 5.81 (m, 1H), 7.6 – 7.65 (m, 2H), 7.68 – 7.76 (m, 3H), 7.84 – 7.88 (m, 1H), 7.93 – 7.96 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.76 – 10.81 (m, 1H).</p> |
| 115 |  | <p>HRMS: (C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 622.1810; 実測値: 622.1790.</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 7*:1) δ 0.41 – 0.68 (m, 4H), 1.09, 1.10* (t, 3H), 2.20, 2.32* (s, 6H), 2.58 – 2.63 (m, 1H), 2.79 – 2.87 (m, 1H), 3.29 (q, 2H), 4.74 – 4.93, 5.06 – 5.18* (m, 2H), 5.72*, 5.97 (s, 1H), 7.59 – 7.77 (m, 5H), 7.82 – 7.88 (m, 1H), 7.98, 7.99* (s, 1H), 8.69* 8.72 (s, 1H), 10.79*, 11.01 (s, 1H).</p>                                                   |
| 116 |  | <p>HRMS: (C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 564.1028; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 564.1046.</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 6*:1, 主回転異性体のみが報告された) δ 1.10 (m, 3H), 3.30 (q, 2H), 4.15 – 4.3 (m, 2H), 4.96 – 5.08 (m, 2H), 5.78 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.7 – 7.75 (m, 3H), 7.86 – 7.89 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 10.81 (s, 1H).</p>                                                                                                                |

【表 5】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 117 |  | HRMS: (C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S + H) <sup>+</sup> についての計算値 595.1337; 実測値 (ESI [M+H] <sup>+</sup> ) 595.1354.<br><sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 同転異性体の混合物, 9:1, 主同転異性体のみが報告された) δ 0.69 - 0.76 (m, 1H), 0.79 - 0.83 (m, 1H), 0.85 - 0.9 (m, 1H), 0.93 - 0.98 (m, 1H), 1.10 (t, 3H), 3.29 (q, 2H), 3.59 (dd, 1H), 3.71 (dd, 1H), 5.04 (t, 1H), 5.21 (d, 1H), 5.32 (d, 1H), 5.78 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.68 - 7.74 (m, 3H), 7.85 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.63 (s, 1H). |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

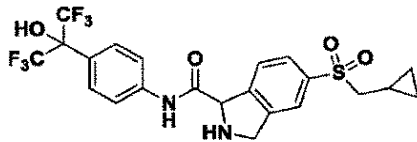
10

## 【0330】

実施例 200: 5-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

20

## 【化 151】



5-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]-1-{[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル}-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸 9H-フルオレン-9-イル (3.2 g, 4.30 ミリモル) をアセトニトリル (140 mL) に溶解した。ジエチルアミン (35.9 mL, 343.76 ミリモル) を添加し、反応物を室温で 20 分間攪拌した。反応物を蒸発させて乾燥し、残渣をメタノールに溶解した。これを (予めメタノールを流した) Isolute (商標) SCX に負荷した。樹脂にメタノールを流し、次に生成物をメタノール中 2 M アンモニアで溶出した。メタノール性アンモニアを真空で除去し、5-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]イソインドリン-1-カルボキサミド (1.918 g, 85%) を得た。RP-HPLC (クロマトグラフ条件: 勾配が 0.2% NH<sub>3</sub> 中 ACN 5~95%, pH 10; カラム: Waters Xbridge, C18 5 μ ODB 19×150 mm) による精製後、生物学的スクリーニング用に精製した試料を得た。

30

HRMS: (C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 523.1126; 実測値: (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 523.1105.

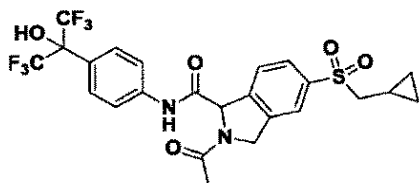
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.05-0.15 (m, 2H), 0.42-0.47 (m, 2H), 0.77-0.84 (m, 1H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.96 (br s, 1H), 4.28-4.43 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.75-7.85 (m, 4H), 8.65 (br s, 1H), 10.33 (s, 1H).

40

## 【0331】

50

実施例 201: 2-アセチル-5-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド  
【化 152】



5-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド (300 mg、0.57ミリモル) をDCM (15 mL) に溶解し、これにトリエチルアミン (0.160 mL、1.15ミリモル) および酢酸 (0.036 mL、0.63ミリモル)、次いでT3P (EtOAc中50%、0.479 mL、0.80ミリモル) を添加した。反応物を室温で30分間攪拌した。反応混合物をDCMおよび水間で分配し、相セパレーターカートリッジを用いて層を分離し、溶媒を真空で除去した。化合物を、RP-HPLC (クロマトグラフ条件: 勾配が0.1M HCO<sub>2</sub>H中ACN 5~95%、pH 3; カラム: Waters Sunfire C18 ODB 5μ 19×150mm) により精製し、2-アセチル-5-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド (189 mg、58.3%) を得た。

HRMS: (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 565.1232; 実測値: (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 565.1252.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 4\*:1) δ 0.02-0.18 (m, 2H), 0.41-0.52 (m, 2H), 0.77-0.88 (m, 1H), 1.99\*, 2.15 (s, 3H), 3.21-3.31 (m, 2H), 4.76-4.92, 4.98-5.1\* (m, 2H), 5.73\*, 5.93 (s, 1H), 7.6-7.66 (m, 2H), 7.68-7.79 (m, 3H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.96\*, 7.99 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.70\*, 10.94 (s, 1H).

#### 【0332】

2-アセチル-5-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド (120 mg) の (1R) および (1S) 鏡像異性体を、Chiralpak IBカラム (CO<sub>2</sub> (120バール) 中IPA 30%; フロー: 80 mL/分; 注射容量は30 mg/mLのエタノール溶液の1 mLであった) を備えた分取SFCシステムにより分離した。

異性体1 (ピーク1) 分析的キラルSFC (分析条件: Chiralpak IBカラム、150×4.6 mm、3 μm、3.5 mL/分、CO<sub>2</sub> (120バール) 中30% IPA、40℃) によると、41 mg、95.4% ee。

HRMS: (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 565.1232; 実測値: (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 565.1234.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD, 回転異性体の混合物, 4\*:1) δ 0.1-0.18 (m, 2H), 0.47-0.56 (m, 2H), 0.9-1.01 (m, 1H), 2.14, 2.27\* (s, 3H), 3.11-3.21 (m, 2H), 4.96-5.22 (m, 2H), 5.81\*, 5.91 (s, 1H), 7.65-7.77 (m, 5H), 7.9-7.95 (m, 1H), 8.01 (s, 1H).

異性体2 (ピーク2) 分析的キラルSFC (分析条件: Chiralpak IBカラ

10

20

30

40

50

ム、150×4.6mm、3μm、3.5ml/分、CO<sub>2</sub>（120バール）中30%IPA、40℃）によると、41mg、87.3% ee。

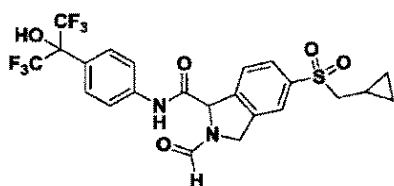
HRMS：(C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についての計算値 565.1232；実測値：(ESI [M+H]<sup>+</sup>) 565.1250。

<sup>1</sup>H NMR（500MHz，MeOD，回転異性体の混合物，4\*：1）δ 0.1-0.18（m，2H），0.47-0.56（m，2H），0.9-1.01（m，1H），2.14，2.27\*（s，3H），3.1-3.21（m，2H），4.96-5.22（m，2H），5.81\*，5.91（s，1H），7.65-7.77（m，5H），7.9-7.95（m，1H），8.01（s，1H）。

【0333】

実施例202：5-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]-2-ホルミル-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

【化153】



実施例201と同じであるが酢酸の代わりにギ酸を用いる手順を用いて作製した。RP-HPLC（クロマトグラフ条件：勾配が0.1M HCO<sub>2</sub>H中ACN5~95%、pH3；カラム：Waters Sunfire C18 ODB 5μ 19×150mm）による精製後、表題化合物（52mg、70.5%）を得た。

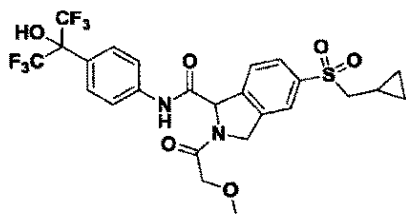
HRMS：(C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についての計算値 551.1075；実測値：(ESI [M+H]<sup>+</sup>) 551.1089。

<sup>1</sup>H NMR（600MHz，DMSO-d<sub>6</sub>，回転異性体の混合物，2\*：1）δ 0.07-0.17（m，2H），0.4-0.49（m，2H），0.77-0.88（m，1H），3.2-3.31（m，2H），4.72-4.93，5.02-5.18\*（m，2H），5.77\*，5.99（s，1H），7.6-7.67（m，2H），7.71-7.86（m，3H），7.86-7.9（m，1H），7.96，8.00\*（s，1H），8.38，8.48\*（m，1H），8.67\*，8.68（s，1H），10.76\*，10.86（s，1H）。

【0334】

実施例203：5-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-(メトキシアセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

【化154】



実施例201と同じであるが酢酸の代わりに2-メトキシ酢酸を用いる手順を用いて作製した。分取SFC（クロマトグラフ条件：MeOH/NH<sub>3</sub>20mM、EP；カラム：Waters BEH 2-EP 5μm 30×250mm）による精製後、表題化合物（43.1mg、54%）を得た。

HRMS：(C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup>についての計算値 595.133

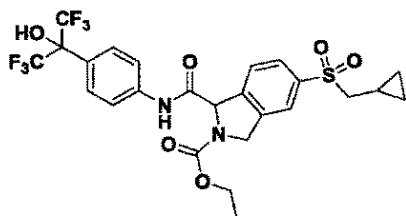
7 ; 実測値 : (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 595.1380.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 4\* : 1) δ 0.05–0.18 (m, 2H), 0.37–0.51 (m, 2H), 0.68–0.88 (m, 1H), 3.18–3.32 (m, 5H), 3.93–4.12, 4.17–4.3\* (m, 2H), 4.81–5.05 (m, 2H), 5.80\*, 5.99 (s, 1H), 7.62–7.65 (m, 2H), 7.7–7.79 (m, 3H), 7.85–7.89 (m, 1H), 7.97\*, 8.00 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.76\*, 10.86 (s, 1H).

#### 【0335】

実施例 204 : 5-[ (シクロプロピルメチル) スルホニル ] -1- { [4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] カルバモイル } -1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸エチル

#### 【化155】



アセトニトリル (0.25 mL) 中エチルカルボノクロリダート (5.19 mg、0.05 ミリモル) を、アセトニトリル (1 mL) 中の 5-( (シクロプロピルメチル) スルホニル ) -N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) イソインドリン-1-カルボキサミド (25 mg、0.05 ミリモル) および DIPEA (0.025 mL、0.14 ミリモル) に添加した。反応物を室温で 30 分間攪拌した。アセトニトリルを真空中で除去し、残渣を DCM および水間で分配した。層を相セパレーターカートリッジ内で分離し、有機層を真空中で濃縮した。分取 SFC (クロマトグラフ条件 : MeOH / NH<sub>3</sub> 20 mM ; カラム : Waters BEH 2-EP 5 μm 30 × 250 mm) による精製により、表題化合物 (12.0 mg、42.2 %) を得た。

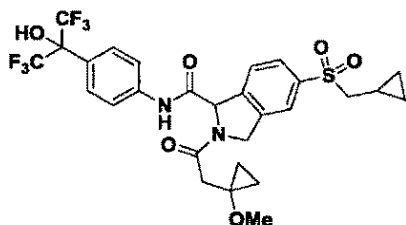
HRMS : (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 595.1337 ; 実測値 : (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 595.1340.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 1 : 1) δ 0.04–0.16 (m, 2H), 0.39–0.53 (m, 2H), 0.77–0.88 (m, 1H), 1.10, 1.26 (t, 3H), 3.19–3.31 (m, 2H), 4.01–4.19 (m, 2H), 4.78–4.92 (m, 2H), 5.64–5.7 (m, 1H), 7.6–7.75 (m, 5H), 7.83–7.88 (m, 1H), 7.96, 7.98 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.76, 10.78 (s, 1H).

#### 【0336】

実施例 205 : 5-[ (シクロプロピルメチル) スルホニル ] -N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2-[ (1-メトキシシクロプロピル) アセチル ] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

## 【化 1 5 6】



実施例 201 と同じであるが酢酸の代わりに 2- (1-メトキシシクロプロピル) 酢酸を用いる手順を用いて作製した。RP-HPLC (クロマトグラフ条件：勾配が 0.1 M  $\text{HCO}_2\text{H}$  中  $\text{ACN}$  5~95%、 $\text{pH}$  3；カラム：Waters Sunfire C18 ODB 5  $\mu$  19×150 mm) による精製後、表題化合物 (21.2 mg、23.3%) を得た。

HRMS: ( $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_6\text{S} + \text{H}$ )<sup>+</sup> についての計算値 635.1650；実測値: ( $\text{ESI} [\text{M} + \text{H}]^+$ ) 635.1699.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , 回転異性体の混合物, 6\*:1)  $\delta$  0.09–0.15 (m, 2H), 0.41–0.48 (m, 2H), 0.56–0.77 (m, 4H), 0.79–0.87 (m, 1H), 2.76–2.92 (m, 2H), 3.14, 3.24\* (s, 3H), 3.25–3.31 (m, 2H), 4.8–4.96, 5.08–5.18\* (m, 2H), 5.76\*, 6.01 (s, 1H), 7.6–7.67 (m, 2H), 7.68–7.81 (m, 3H), 7.85–7.89 (m, 1H), 7.98\*, 7.99 (s, 1H), 8.66\*, 8.69 (s, 1H), 10.73\*, 10.96 (s, 1H).

## 【0337】

実施例 206~214

実施例 206~214 (表 2) は、先行する実施例に記載される場合と同様の手順を用いて調製した。

実施例 206: 5- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2- [(1-ヒドロキシシクロプロピル) アセチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 207: 5- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2- (3-ヒドロキシ-3-メチルブタノイル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 208: 5- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2- (テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 209: 2- [(1-シアノシクロプロピル) カルボニル] -5- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 210: 5- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2- (テトラヒドロフラン-3-イルカルボニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 211: 2- [アミノ (シクロプロピル) アセチル] -5- [(シクロプロピルメチル) スルホニル] -N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1

ーカルボキサミド

実施例 2 1 2 : 5 - [ (シクロプロピルメチル) スルホニル ] - N - [ 4 - ( 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) フェニル ] - 2 - [ ( 1 - メトキシシクロプロピル ) カルボニル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド

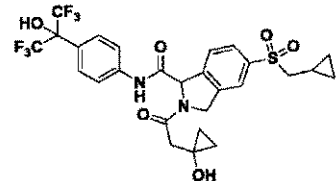
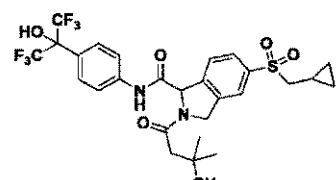
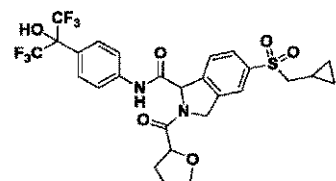
実施例 2 1 3 : 5 - [ (シクロプロピルメチル) スルホニル ] - 1 - { [ 4 - ( 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) フェニル ] カルバモイル } - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - カルボン酸メチル

実施例 2 1 4 : 2 - [ シクロプロピル (ジフルオロ) アセチル ] - 5 - [ (シクロプロピルメチル) スルホニル ] - N - [ 4 - ( 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) フェニル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド

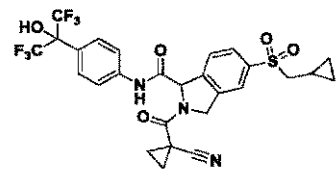
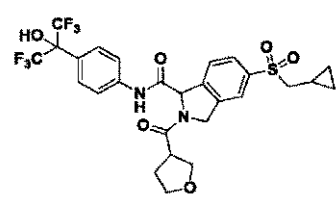
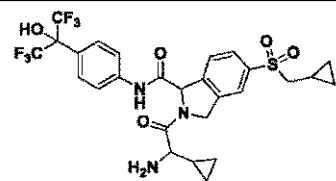
【 0 3 3 8 】

【表 6】

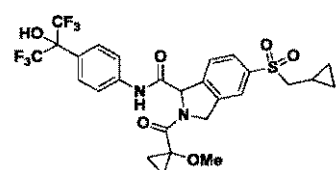
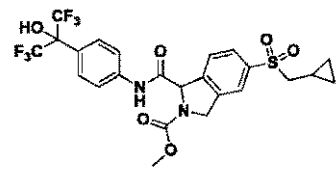
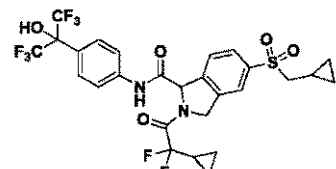
表2

| 実施例<br>番号 | 構造                                                                                  | NMR + MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 206       |    | HRMS: $(C_{27}H_{26}F_6N_2O_6S + H)^+$ についての計算値 621.1494; 実測値 (ESI $[M+H]^+$ ) 621.1501.<br>$^1H$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体の混合物, 5*:1) $\delta$ 0.07 – 0.14 (m, 2H), 0.4 – 0.49 (m, 2H), 0.53 – 0.64 (m, 4H), 0.79 – 0.88 (m, 1H), 2.57 – 2.66 (m, 1H), 2.79 – 2.89 (m, 1H), 3.22 – 3.32 (m, 2H), 4.77 – 4.99, 5.05 – 5.18* (m, 2H), 5.34*, 5.38 (s, 1H), 5.77*, 6.08 (s, 1H), 7.59 – 7.67 (m, 2H), 7.68 – 7.81 (m, 3H), 7.86 – 7.89 (m, 1H), 7.96*, 7.99 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.68*, 10.96 (s, 1H). |
| 207       |  | HRMS: $(C_{27}H_{28}F_6N_2O_6S + H)^+$ についての計算値 623.1650; 実測値 (ESI $[M+H]^+$ ) 623.1656.<br>$^1H$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体の混合物, 6:1, 主回転異性体についてのデータのみが報告された) $\delta$ 0.09 – 0.15 (m, 2H), 0.39 – 0.49 (m, 2H), 0.75 – 0.88 (m, 1H), 1.26 (s, 6H), 2.55 – 2.61 (m, 2H), 3.21 – 3.3 (m, 2H), 5 – 5.18 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 7.58 – 7.67 (m, 2H), 7.68 – 7.8 (m, 3H), 7.83 – 7.89 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.66 (s, 1H).                                                                   |
| 208       |  | HRMS: $(C_{27}H_{26}F_6N_2O_6S + H)^+$ についての計算値 621.1494; 実測値 (ESI $[M+H]^+$ ) 621.1505.<br>ジアステレオマーおよび回転異性体の混合物;<br>主ジアステレオマー/回転異性体のみが報告された:<br>$^1H$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 0.1 – 0.14 (m, 2H), 0.42 – 0.49 (m, 2H), 0.75 – 0.88 (m, 1H), 1.72 – 2.23 (m, 4H), 3.2 – 3.3 (m, 2H), 3.62 – 3.88 (m, 2H), 4.68 – 4.78 (m, 1H), 5.01                                                                                                                                                                |

【表 7】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     | <p>– 5.22 (m, 2H), 5.74 – 5.8 (m, 1H), 7.6 – 7.65 (m, 2H), 7.68 – 7.81 (m, 3H), 7.83 – 7.88 (m, 1H), 7.94 – 8.01 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.76 – 10.81 (m, 1H).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 209 |    | <p>HRMS: <math>(C_{27}H_{23}F_6N_3O_5S + H)^+</math> についての計算値 616.1341.1545; 実測値 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 616.1346.</p> <p><math>^1H</math> NMR (600 MHz, 回転異性体の混合物, 6:1, 主回転異性体についてのデータのみが報告された) <math>\delta</math> 0.05 – 0.15 (m, 2H), 0.35 – 0.51 (m, 2H), 0.74 – 0.88 (m, 1H), 1.49 – 1.82 (m, 4H), 3.18 – 3.32 (m, 2H), 5.33 – 5.4 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 7.59 – 7.68 (m, 2H), 7.69 – 7.77 (m, 3H), 7.88 – 8.02 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).</p>                                                                                     |
| 210 |  | <p>HRMS: <math>(C_{27}H_{26}F_6N_2O_6S + H)^+</math> についての計算値 621.1494; 実測値 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 621.1490.</p> <p>ジアステレオマーおよび回転異性体の混合物; 主ジアステレオマー/回転異性体のみが報告された:</p> <p><math>^1H</math> NMR (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 0.06 – 0.17 (m, 2H), 0.41 – 0.5 (m, 2H), 0.76 – 0.86 (m, 1H), 1.95 – 2.24 (m, 2H), 3.2 – 3.31 (m, 2H), 3.42 – 3.45 (m, 1H), 3.62 – 3.84 (m, 4H), 5 – 5.25 (m, 2H), 5.65 – 5.83 (m, 1H), 7.6 – 7.67 (m, 2H), 7.69 – 7.75 (m, 3H), 7.86 – 7.89 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.61 – 10.86 (m, 1H).</p> |
| 211 |  | <p>HRMS: <math>(C_{27}H_{27}F_6N_3O_5S + H)^+</math> についての計算値 620.1653; 実測値 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 620.1654.</p> <p>ジアステレオマーおよび回転異性体の混合物; 主ジアステレオマー/回転異性体のみが報告された:</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

【表 8】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|     |                                                                                     | <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 0.08 – 0.16 (m, 2H), 0.23 – 0.53 (m, 6H), 0.77 – 0.87 (m, 1H), 1.05 – 1.14 (m, 1H), 3.2 – 3.31 (m, 3H), 5.02 – 5.24 (m, 2H), 5.73 – 5.82 (m, 1H), 7.6 – 7.66 (m, 2H), 7.67 – 7.82 (m, 3H), 7.85 – 7.89 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.6 – 10.83 (m, 1H).                                                                                                                                                                                                                  | 10 |
| 212 |    | HRMS: (C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S + H) <sup>+</sup> についての計算値 621.1494; 実測値 (ESI [M+H] <sup>+</sup> ) 621.1524.<br><sup>1</sup> H NMR (600 MHz, 回転異性体の混合物, 2*:1) δ 0.1 – 0.17 (m, 2H), 0.43 – 0.5 (m, 2H), 0.77 – 0.86 (m, 1H), 0.87 – 1.19 (m, 4H), 3.2 – 3.32 (m, 2H), 3.16, 3.35* (s, 3H), 4.8 – 5.03, 5.19 – 5.28* (m, 2H), 5.89*, 6.21 (s, 1H), 7.59 – 7.66 (m, 2H), 7.69 – 7.82 (m, 3H), 7.85 – 7.89 (m, 1H), 7.99, 8.01* (s, 1H), 8.65, 8.67* (s, 1H), 10.79, 10.87* (s, 1H). | 20 |
| 213 |  | HRMS: (C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S + H) <sup>+</sup> についての計算値 580.1181; 実測値 (ESI [M+H] <sup>+</sup> ) 580.1176.<br><sup>1</sup> H NMR (600 MHz, 回転異性体の混合物, 1.4*:1) δ 0.06 – 0.15 (m, 2H), 0.39 – 0.49 (m, 2H), 0.76 – 0.85 (m, 1H), 3.19 – 3.3 (m, 2H), 3.63, 3.70* (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 5.68*, 5.70 (s, 1H), 7.61 – 7.65 (m, 2H), 7.68 – 7.76 (m, 3H), 7.84 – 7.88 (m, 1H), 7.96*, 7.98 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.76, 10.78* (s, 1H).                                             | 30 |
| 214 |  | HRMS: (C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> F <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S + H) <sup>+</sup> についての計算値 641.1356; 実測値 (ESI [M+H] <sup>+</sup> ) 641.1341<br><sup>1</sup> H NMR (600 MHz, , 回転異性体の混合物, 4*:1) δ 0.08 – 0.17 (m, 2H), 0.39 – 0.51 (m, 2H), 0.54 – 0.86 (m, 5H), 1.7 – 1.83 (m, 1H),                                                                                                                                                                                                                               | 40 |

【表 9】

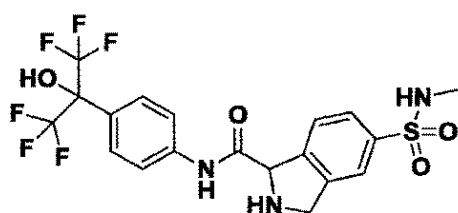
|  |  |                                                                                                                                                                                                      |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | 3.19–3.3 (m, 2H), 4.91–5.12, 5.16–5.31*<br>(m, 2H), 5.91*, 6.17 (s, 1H), 7.61–7.66 (m,<br>2H), 7.66–7.82 (m, 3H), 7.87–7.91 (m, 1H),<br>8.00*, 8.02 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.89,<br>10.95* (s, 1H). |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

10

## 【0342】

実施例300：N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルファモイル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

## 【化157】



20

1-((4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-5-(N-メチルスルファモイル)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (380 mg、0.64ミリモル)を、窒素下でジオキサン(15 mL、60.00ミリモル)中のHClの溶液に添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>で塩基性化した。反応混合物を水(50 mL)でクエンチし、EtOAc(3×100 mL)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させて乾燥し、N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-5-(N-メチルスルファモイル)イソインドリン-1-カルボキサミド(300 mg、95%)をオレンジ色固体として得た。LC/MS：m/z=498 [M+H]<sup>+</sup>.

30

HRMS：(C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S + H)<sup>+</sup>についての計算値 498.0922；実測値(ESI [M+H]<sup>+</sup>) 498.0918.

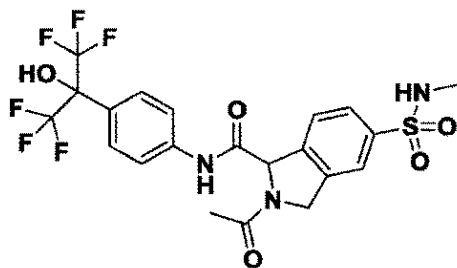
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.41 (d, 3H), 4.39 (s, 2H), 5.08 (s, 1H), 7.40–7.49 (m, 1H), 7.58–7.76 (m, 5H), 7.83 (d, 2H), 8.65 (s, 1H), 10.34 (s, 1H).

## 【0343】

実施例301：2-アセチル-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルファモイル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

40

## 【化 1 5 8】



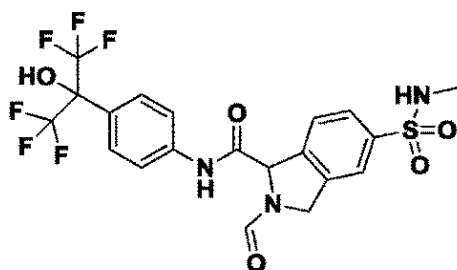
Ac<sub>2</sub>O (1 mL、10.60ミリモル)を、窒素下でDCM (10 mL)中のN- [ 10  
4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)  
フェニル]-5-(メチルスルファモイル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール  
-1-カルボキサミド (100 mg、0.20ミリモル)に添加した。得られた混合物を  
室温で2時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL)でクエンチし、DCM (3×50 mL  
L)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、淡黄色固体を得た。  
粗生成物を、溶出剤として水 (0.08% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>を含有)およびMeCNの減  
少する極性の混合物を用いる分取HPLC (XBridge Prep C18 OBD  
カラム、5 μmのシリカ、19 mmの直径、100 mmの長さ)により精製した。所望され  
る化合物を含有する画分を蒸発させて乾燥し、2-アセチル-N-(4-(1,1,1,  
3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-5-( 20  
N-メチルスルファモイル)イソインドリン-1-カルボキサミドを得た (50.0 mg  
、46.1%)。LC/MS: m/z = 540 [M+H]<sup>+</sup>。  
HRMS: (C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についての計算値 540.1028 ; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 540.1004。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 4.3\*:1) δ  
1.98, 2.14\* (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 4.77-5.10 (m  
, 2H), 5.71-5.98 (m, 1H), 7.52-7.88 (m, 8H), 8.6  
9 (s, 1H), 10.71-11.00 (m, 1H)。

## 【0344】

実施例 302: 2-ホルミル-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ- 30  
2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルファモイル)-2,  
3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

## 【化 1 5 9】



N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2  
-イル)フェニル]-5-(メチルスルファモイル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソイ  
ンドール-1-カルボキサミド (90 mg、0.18ミリモル)を、窒素下でDCM (5  
mL)中、ギ酸 (12.49 mg、0.27ミリモル)、HATU (103 mg、0.2  
7ミリモル)およびDIPEA (0.06 mL、0.36ミリモル)に添加した。得られ  
た混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl (75 mL)でクエンチ  
し、DCM (3×100 mL)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸  
発させ、黄色固体を得た。粗生成物を、水中MeCN 5~90%の溶出勾配でのフラッシ  
ュC18-フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し 40

、表題化合物（80 mg、84%）を白色固体として得た。LC/MS： $m/z = 526$  [M+H]<sup>+</sup>。

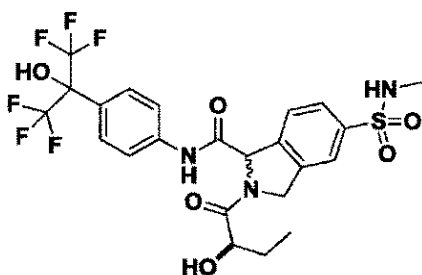
HRMS： $(C_{20}H_{17}F_6N_3O_5S + H)^+$  についての計算値 526.0871；実測値（ESI [M+H]<sup>+</sup>）526.0864。

<sup>1</sup>H NMR（300 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>，回転異性体の混合物，2\*：1） $\delta$  2.43（d，3H），4.72–4.93，5.03–5.19\*（m，2H），5.75\*，5.96（s，1H），7.51–7.87（m，8H），8.38，8.49\*（s，1H），8.68\*，8.69（s，1H），10.77\*，10.87（s，1H）。

#### 【0345】

実施例303：（R，S）-N-[4-（1，1，1，3，3，3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル]-2-〔（2R）-2-ヒドロキシブタノイル]-5-（メチルスルファモイル）-2，3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

#### 【化160】



N-[4-（1，1，1，3，3，3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル]-5-（メチルスルファモイル）-2，3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド（80.10 mg、0.16ミリモル）を、窒素下でDMF（6 mL）中、（R）-2-ヒドロキシブタン酸（21.77 mg、0.21ミリモル）、HATU（92.32 mg、0.24ミリモル）およびDIPEA（0.056 mL、0.32ミリモル）に添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物をDCM（75 mL）で希釈し、水（1×75 mL）、飽和鹹水（2×75 mL）で順次洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、粗生成物を得た。粗生成物を、溶出剤として水（0.5%ギ酸を含有）およびMeCNの減少する極性の混合物を用いて、分取HPLC（XBridge Shield RP18 OBDカラム、5  $\mu$ のシリカ、19 mmの直径、150 mmの長さ）により精製した。所望される化合物を含有する画分を蒸発させて乾燥し、異性体1（15.0 mg、16%）および異性体2（20.0 mg、21.3%）を双方とも固体として得た。

#### 【0346】

異性体1：LC/MS： $m/z = 584$  [M+H]<sup>+</sup>。

HRMS： $(C_{23}H_{23}F_6N_3O_6S + H)^+$  についての計算値 584.1290；実測値（ESI [M+H]<sup>+</sup>）584.1286。

<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>，回転異性体の混合物，3\*：1） $\delta$  0.80，0.92\*（t，3H），1.53–1.71（m，2H），2.39–2.41（m，3H），3.90–3.97，4.15–4.21\*（m，1H），4.75–4.98，5.06–5.19\*（m，2H），5.12（s，1H），5.73\*，6.17（s，1H），7.45–7.54（m，1H），7.58–7.67（m，3H），7.69–7.76（m，4H），7.82（d，1H），8.61–8.68（m，1H），10.74\*，10.88（s，1H）。

#### 【0347】

異性体2：LC/MS： $m/z = 584$  [M+H]<sup>+</sup>。

HRMS： $(C_{23}H_{23}F_6N_3O_6S + H)^+$  についての計算値 584.129

10

20

30

40

50

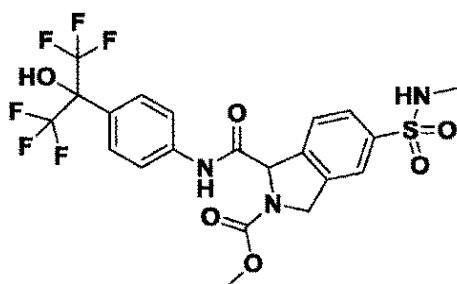
0 ; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 584.1299.

<sup>1</sup>H NMR (isomer 2) (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 7\*:1) δ 0.87-0.94 (m, 3H), 1.55-1.75 (m, 2H), 2.38-2.43 (m, 3H), 3.92-4.00, 4.20-4.29\* (m, 1H), 4.78-5.21 (m, 3H), 5.78\*, 6.04 (s, 1H), 7.45-7.55 (m, 1H), 7.57-7.77 (m, 6H), 7.79-7.86 (d, 1H), 8.67 (m, 1H), 10.76\*, 10.91 (s, 1H).

#### 【0348】

実施例304: 1- { [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] カルバモイル} -5- (メチルスルファモイル) -1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸メチル

#### 【化161】



N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- (メチルスルファモイル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド (90 mg、0.18ミリモル) を、窒素下でDCM (5 mL) 中のメチルカルボノクロリダート (51.3 mg、0.54ミリモル) に添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) でクエンチし、DCM (3×50 mL) で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、オレンジ色固体を得た。粗生成物を、水中MeCN 5~70%の溶出勾配でのフラッシュ (C18フラッシュ) クロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、1- { [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] カルバモイル} -5- (メチルスルファモイル) -1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸メチルを得た (90 mg、90%)。LC/MS: m/z = 556 [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS: (C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 556.0977; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 556.0994.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 1.3\*:1) δ 2.41 (d, 3H), 3.62, 3.70\* (s, 3H), 4.84 (br. s, 2H), 5.65 (br. s, 1H), 7.45-7.54 (m, 1H), 7.59-7.69 (m, 1H), 7.70-7.77 (m, 3H), 7.81-7.86 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.72-10.78 (m, 1H).

#### 【0349】

実施例305~313

実施例305~313 (表3) は、先行する実施例に記載される場合と同様の手順を用いて調製した。

実施例305: 1- { [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] カルバモイル} -5- (メチルスルファモイル) -1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸エチル

実施例306: N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2- [(1-メトキシシクロプロピル) カルボニル] -5- (メチルスルファモイル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 307、異性体 1：(R) または (S) N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2- [(2S)-2-ヒドロキシブタノイル] -5- (メチルスルファモイル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 307、異性体 2：(R) または (S) N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2- [(2S)-2-ヒドロキシブタノイル] -5- (メチルスルファモイル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 308：N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2- (メトキシアセチル) -5- (メチルスルファモイル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

10

実施例 309：N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- (メチルスルファモイル) -2- (オキセタン-2-イルカルボニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 310：N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- (メチルスルファモイル) -2- [(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 311：N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- (メチルスルファモイル) -2- [(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

20

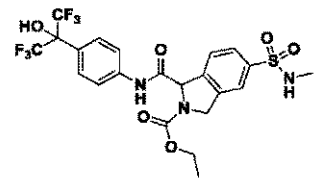
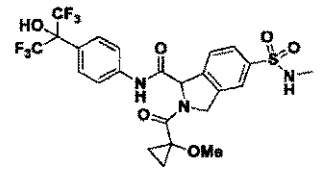
実施例 312：N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2- (2-メトキシブタノイル) -5- (メチルスルファモイル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 313：N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2- (ヒドロキシアセチル) -5- (メチルスルファモイル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

【0350】

【表 10】

表3

| 実施例<br>番号 | 構造                                                                                 | NMR + MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 305       |   | <p>HRMS: <math>(C_{22}H_{21}F_6N_3O_6S + H)^+</math> についての計算値 570.1133; 実測値 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 570.1133.</p> <p><math>^1H</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, 回転異性体の混合物, 1.2*:1) <math>\delta</math> 1.10, 1.26* (t, 3H), 2.42 (d, 3H), 3.99 – 4.21 (m, 2H), 4.75 – 4.93 (m, 2H), 5.66 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59 – 7.70 (m, 3H), 7.70 – 7.80 (m, 3H), 7.80 – 7.90 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.77, 10.79* (s, 1H).</p>                     |
| 306       |  | <p>HRMS: <math>(C_{24}H_{23}F_6N_3O_6S + H)^+</math> についての計算値 596.1290; 実測値 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 596.1295.</p> <p><math>^1H</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, 回転異性体の混合物, 2.2*:1) <math>\delta</math> 0.8 – 1.25 (m, 4H), 2.39 – 2.46 (m, 3H), 3.19, 3.36* (s, 3H), 4.85 – 5.02, 5.17 – 5.30* (m, 2H), 5.87*, 6.20 (s, 1H), 7.48 – 7.58 (m, 1H), 7.59 – 7.81 (m, 6H), 7.84 – 7.93 (m, 1H), 8.66, 8.68* (s, 1H), 10.81, 10.88* (s, 1H).</p> |

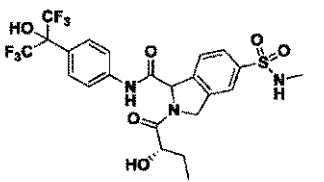
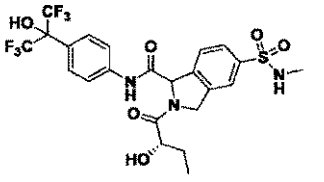
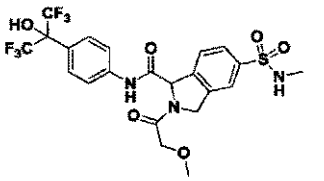
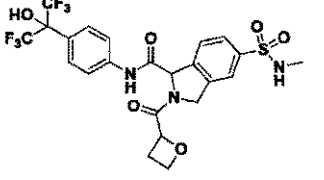
10

20

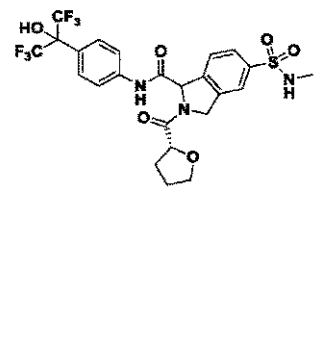
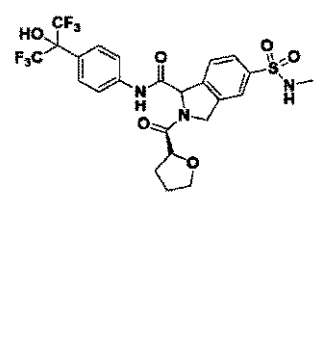
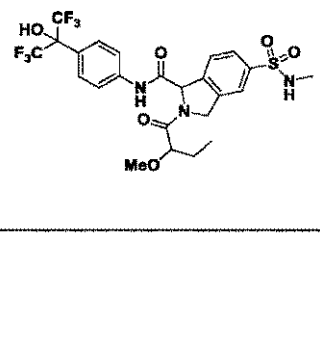
30

【 0 3 5 1 】

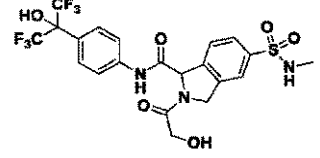
【表 1 1】

|                      |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>307<br/>異性体 1</p> |    | <p>HRMS: (C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 584.1290; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 584.1292.</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 3*:1) δ 0.81, 0.93* (t, 3H), 1.48 – 1.80 (m, 2H), 2.42 (d, 3H), 3.88 – 3.99, 4.14 – 4.26* (m, 1H), 4.76 – 5.51 (m, 3H), 5.74*, 6.18 (s, 1H), 7.45 – 7.56 (m, 1H), 7.58 – 7.78 (m, 6H), 7.79 – 7.88 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.75*, 10.88 (s, 1H).</p> |
| <p>307<br/>異性体 2</p> |    | <p>HRMS: (C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 584.1290; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 584.1272.</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 7*:1) δ 0.93 (t, 3H), 1.51 – 1.8 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 4.2 – 4.32 (m, 1H), 4.81 – 5.24 (m, 3H), 5.80*, 6.06 (s, 1H), 7.45 – 7.56 (m, 1H), 7.56 – 7.79 (m, 6H), 7.79 – 7.88 (m, 1H), 8.48, 8.68* (s, 1H), 10.77 (s, 1H).</p>                         |
| <p>308</p>           |  | <p>HRMS: (C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 570.1133; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 570.1127.</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 5*:1) δ 2.43 (d, 3H), 3.28, 3.38* (s, 3H), 3.93 – 4.13, 4.18 – 4.33* (m, 2H), 4.80 – 5.09 (m, 2H), 5.78*, 5.98 (s, 1H), 7.50 – 7.58 (m, 1H), 7.61 – 7.81 (m, 6H), 7.83 – 7.90 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.77*, 10.87, (s, 1H).</p>                     |
| <p>309</p>           |  | <p>HRMS: (C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 582.1133; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 582.1131.</p> <p>ジアステレオマー/回転異性体の混合物;<br/>主*: 副の比 = 7.7:1.3:1; 主異性体のみが報告された:</p>                                                                                                                                                                                                                                                  |

【表 1 2】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|     |                                                                                     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 2.42 (d, 3H), 2.71 – 3.04 (m, 2H), 4.44 – 4.71 (m, 2H), 4.79 – 5.08 (m, 2H), 5.42 – 5.55 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.48 – 7.59 (m, 1H), 7.59 – 7.8 (m, 6H), 7.80 – 7.89 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                                              | 10 |
| 310 |   | HRMS: (C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S + H) <sup>+</sup> についての計算値 596.1290; 実測値 (ESI [M+H] <sup>+</sup> ) 596.1307.<br>ジアステレオマー/回転異性体の混合物, 5*:4:1.3:1;<br>2つの主異性体のみが報告された:<br><sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.7 – 2.27 (m, 4H), 2.4 – 2.45 (m, 3H), 3.62 – 3.91 (m, 2H), 4.68 – 5.22 (m, 3H), 5.74, 4.76* (s, 1H), 7.48 – 7.58 (m, 1H), 7.59 – 7.79 (m, 6H), 7.80 – 7.89 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.77, 10.80* (s, 1H). | 20 |
| 311 |  | HRMS: (C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S + H) <sup>+</sup> についての計算値 596.1290; 実測値 (ESI [M+H] <sup>+</sup> ) 596.1311.<br>ジアステレオマー/回転異性体の混合物, 5*:5.2:1;<br>2つの主異性体のみが報告された:<br><sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.71 – 2.26 (m, 4H), 2.40 – 2.43 (m, 3H), 3.73 – 3.89 (m, 2H), 4.68 – 5.21 (m, 3H), 5.75, 5.76* (s, 1H), 7.48 – 7.56 (m, 1H), 7.59 – 7.79 (m, 6H), 7.81 – 7.88 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.77, 10.80* (s, 1H). | 30 |
| 312 |  | HRMS: (C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S + H) <sup>+</sup> についての計算値 598.1447; 実測値 (ESI [M+H] <sup>+</sup> ) 598.1470.<br><sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 回転異性体の混合物, 1.2*:1) δ 0.89 – 1.00 (m, 3H), 1.63 – 1.78 (m, 2H), 2.42 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 3H), 3.27,                                                                                                                                                               | 40 |

【表 1 3】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                   | 3.30* (s, 3H), 3.91 – 4.13 (m, 1H), 4.93 – 5.27 (m, 2H), 5.78, 5.84* (s, 1H), 7.47 – 7.56 (m, 1H), 7.59 – 7.79 (m, 6H), 7.80 – 7.88 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.80, 10.83* (s, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 313 |  | HRMS: (C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S + H) <sup>+</sup> についての計算値 556.0977; 実測値 (ESI [M+H] <sup>+</sup> ) 556.0972.<br><sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 回転異性体の混合物, 5*:1) δ 2.42 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 3H), 4.10 – 4.33 (m, 2H), 4.96 (s, 3H), 5.76*, 5.97 (s, 1H), 7.47 – 7.55 (m, 1H), 7.58 – 7.79 (m, 6H), 7.80 – 7.89 (m, 1H), 8.65*, 8.67 (s, 1H), 10.73*, 10.90 (s, 1H). |

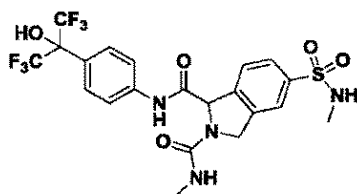
10

## 【0 3 5 4】

20

実施例 3 1 4 : N<sup>2</sup> - シクロプロピル - N<sup>1</sup> - [ 4 - ( 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) フェニル ] - 5 - ( メチルスルファモイル ) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 1 , 2 - ジカルボキサミド

## 【化 1 6 2】



30

Et<sub>3</sub>N ( 0 . 0 7 0 m L 、 0 . 5 0 ミリモル ) を、窒素下で D C M ( 4 m L ) 中の N - ( 4 - ( 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) フェニル ) - 5 - ( N - メチルスルファモイル ) イソインドリン - 1 - カルボキサミド ( 5 0 m g 、 0 . 1 0 ミリモル ) およびメチルカルバミン酸クロリド ( 3 7 . 6 m g 、 0 . 4 0 ミリモル ) に添加した。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を低下下で除去した。粗生成物を、分取 H P L C カラム : X B r i d g e P r e p O B D C 1 8 カラム 3 0 × 1 5 0 m m 5 μ m ; 移動相 A : 水 ( 1 0 ミリモル / L の N H <sub>4</sub> H C O <sub>3</sub> ) 、 移動相 B : A C N ; 流速 : 6 0 m L / 分 ; 勾配 : 7 分で 2 8 % B ~ 4 3 % B により精製した。所望される化合物を含有する画分を蒸発させて乾燥し、N<sup>2</sup> - シクロプロピル - N<sup>1</sup> - [ 4 - ( 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) フェニル ] - 5 - ( メチルスルファモイル ) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソ

40

インドール - 1 , 2 - ジカルボキサミド ( 2 5 m g 、 4 5 % ) を固体として得た。  
 HRMS : ( C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S + H ) <sup>+</sup> についての計算値 555 . 1136 ; 実測値 : ( E S I [ M + H ] <sup>+</sup> ) 555 . 1147 .

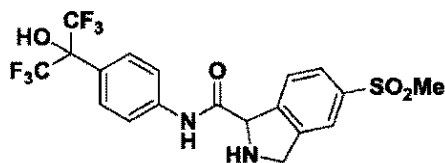
<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) δ 2 . 4 2 ( d , 2 H ) , 2 . 6 4 ( d , 3 H ) , 4 . 7 3 ( d , 1 H ) , 4 . 8 2 ( d , 1 H ) , 5 . 6 4 ( d , 1 H ) , 6 . 5 8 ( q , 1 H ) , 7 . 4 9 ( q , 1 H ) , 7 . 5 9 - 7 . 6 7 ( m , 4 H ) , 7 . 7 4 ( d , 2 H ) , 7 . 7 7 ( d , 1 H ) , 8 . 6 5 ( s , 1 H ) , 1 0 . 6 2 ( s , 1 H ) .

## 【0 3 5 5】

50

実施例 400 : N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- (メチルスルホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

【化 163】



1- { [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] カルバモイル} -5- (メチルスルホニル) -1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸 9H-フルオレン-9-イル (10.64 g、15.1ミリモル) をアセトニトリル (300 mL) に溶解し、これにジエチルアミン (126 mL、1208ミリモル) を添加し、反応物を室温で30分間攪拌した。反応物を蒸発させて乾燥し、残渣をメタノールに溶解した。これを予めメタノールを流した Isolute (商標) SCX樹脂に負荷した。樹脂にメタノールを流し、次に生成物をメタノール中2Mアンモニアで溶出した。メタノール性アンモニアを真空で除去し、N- (4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) -5- (メチルスルホニル) イソインドリン-1-カルボキサミド (5.16 g、70.8%) を得た。

生物学的スクリーニングのための試料を、RP-HPLC (クロマトグラフ条件: 勾配が 0.1M HCO<sub>2</sub>H 中 ACN 5~95%、pH 3; カラム: Waters Sunfire C18 ODB 5μ 19×150mm) により精製し、表題化合物を得た。

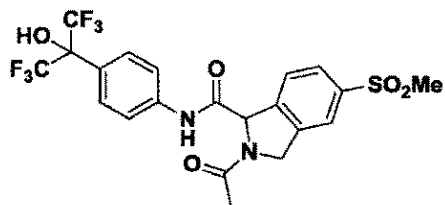
HRMS: (C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 483.0813; 実測値: (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 483.0811.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.18 (s, 3H), 4.37 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 5.09 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.77-7.83 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.33 (s, 1H).

【0356】

実施例 401 : 2-アセチル-N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- (メチルスルホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

【化 164】



N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- (メチルスルホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド (4.2 g、8.71ミリモル) を DCM (150 mL) に溶解し、これにトリエチルアミン (2.427 mL、17.41ミリモル) および酢酸 (0.748 mL、13.06ミリモル)、次いで T3P (EtOAc 中 50%、10.37 mL、17.41ミリモル) を添加した。反応物を室温で30分間攪拌した。反応物を DCM および水間で分配し、相セパレーターカートリッジを用いて層を分離し、溶媒を真空中で除去した。

残渣を、ヘプタン中 EtOAc 50%~100% で溶出するシリカで精製した。生成物画

分を混合し、真空で濃縮し、淡紅色ガム状物を得た。これをジエチルエーテルで粉砕し、固体が形成された。これを濾過により収集し、ジエチルエーテルで洗浄し、2-アセチル-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド (3.32 g、72.7%) を得た。

HRMS:  $(C_{21}H_{18}F_6N_2O_5S + H)^+$  についての計算値 525.0919; 実測値:  $(ESI [M+H]^+)$  525.0927.

$^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体の混合物, 4\*:1)  $\delta$  1.99, 2.15\* (s, 3H), 3.21, 3.22\* (s, 3H), 4.76-4.94, 4.98-5.11\* (m, 2H), 5.73\*, 5.93 (s, 1H), 7.6-7.81 (m, 5H), 7.87-7.92 (m, 1H), 8.00\*, 8.03 (s, 1H), 8.64\*, 8.67 (s, 1H), 10.69\*, 10.93 (s, 1H)

10

#### 【0357】

2-アセチル-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミドの(1R)および(1S)鏡像異性体 (401 mg) を、Chiralpak A カラム (CO<sub>2</sub> (120 バール) 中 25% EtOH 100; フロー: 150 mL/分; 注射容量は 60 mg/mL のエタノール/DMSO が 9/1 の溶液で 2.5 mL であった) を備えた分取 SFC システムにより分離した。

20

異性体 1 (ピーク 1): 分析的キラル SFC (分析条件: Chiralpak AS カラム、150 × 4.6 mm、3  $\mu$ m、3.5 mL/分、CO<sub>2</sub> (120 バール) 中 30% EtOH、40°C) によると、1730 mg、99.4% ee。[ $\alpha$ ] D<sup>589</sup> +13° (c=0.5、CHCl<sub>3</sub>/DMSO 8/2)。

HRMS:  $(C_{21}H_{18}F_6N_2O_5S + H)^+$  についての計算値 525.0919; 実測値:  $(ESI [M+H]^+)$  525.0914.

$^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体の混合物, 4\*:1)  $\delta$  1.99, 2.15\* (s, 3H), 3.21, 3.22\* (s, 3H), 4.76-4.94, 4.98-5.11\* (m, 2H), 5.73\*, 5.93 (s, 1H), 7.6-7.81 (m, 5H), 7.87-7.92 (m, 1H), 8.00\*, 8.03 (s, 1H), 8.64\*, 8.67 (s, 1H), 10.69\*, 10.93 (s, 1H)

30

異性体 2 (ピーク 2): 分析的キラル SFC (分析条件: Chiralpak AS カラム、150 × 4.6 mm、3  $\mu$ m、3.5 mL/分、CO<sub>2</sub> (120 バール) 中 30% EtOH、40°C)。[ $\alpha$ ] D<sup>589</sup> -11° (c=0.2、CHCl<sub>3</sub>/DMSO 8/2) によると、1980 mg、99.5% ee。

HRMS:  $(C_{21}H_{18}F_6N_2O_5S + H)^+$  についての計算値 525.0919; 実測値:  $(ESI [M+H]^+)$  525.0916.

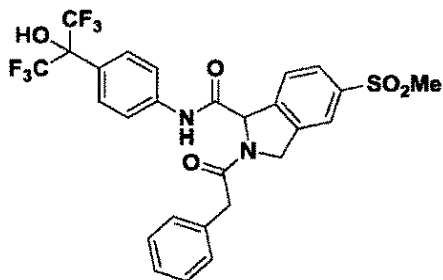
$^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体の混合物, 4\*:1)  $\delta$  1.99, 2.15\* (s, 2H), 3.21, 3.22\* (s, 2H), 4.76-4.94, 4.98-5.11\* (m, 2H), 5.73\*, 5.93 (s, 1H), 7.6-7.81 (m, 5H), 7.87-7.92 (m, 1H), 8.00\*, 8.03 (s, 1H), 8.64\*, 8.67 (s, 1H), 10.69\*, 10.93 (s, 1H)

40

#### 【0358】

実施例 402: N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2-(フェニルアセチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

## 【化 1 6 5】



実施例 401 と同じであるが酢酸の代わりに 2-フェニル酢酸を用いる手順を用いて調製した。分取 SFC (クロマトグラフ条件: MeOH/NH<sub>3</sub> 20 mM; カラム: Phenomenex Luna HILIC 5 μ 30 × 250 mm) による精製後、表題化合物 (14.7 mg、47%) を得た。

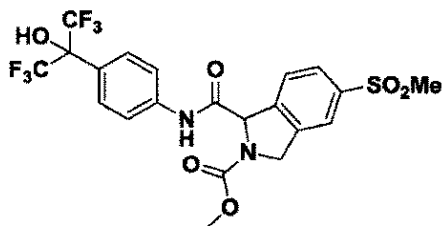
HRMS: (C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 601.1232; 実測値: (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 601.1224.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 7\*:1) δ <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.21 (s, 3H), 3.81–3.91 (m, 2H), 4.77–4.99, 5.03–5.17\* (m, 2H), 5.79\*, 6.05 (s, 1H), 7.18–7.36 (m, 5H), 7.6–7.68 (m, 2H), 7.69–7.76 (m, 3H), 7.88–7.93 (m, 1H), 8.00\*, 8.03 (s, 1H), 8.66\*, 8.69 (s, 1H), 10.76\*, 10.99 (s, 1H).

## 【0359】

実施例 403: 1- { [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] カルバモイル} -5- (メチルスルホニル) -1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸メチル

## 【化 1 6 6】



アセトニトリル (3 mL) 中、5- (メチルスルホニル) イソインドリン-1-カルボン酸、HCl (0.078 g、0.28 ミリモル) の懸濁液に DIPEA (0.147 mL、0.84 ミリモル) を添加し、これにメチルカルボノクロリダート (0.027 g、0.28 ミリモル) をアセトニトリル (0.25 mL) 中の溶液として添加した。30 分後、反応物を真空中で濃縮した。残渣を DCM (4 mL) に溶解し、これにトリエチルアミン (0.078 mL、0.56 ミリモル)、2- (4-アミノフェニル) -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (0.073 g、0.28 ミリモル) および T3P (EtOAc 中 50% 溶液) 0.251 mL、0.42 ミリモル) を添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、水で洗浄した。相セパレーターカートリッジを用いて層を分離し、有機層を真空中で濃縮した。分取 SFC (クロマトグラフ条件: MeOH/NH<sub>3</sub> 20 mM; カラム: Waters BEH 2-EP 5 μm 30 × 250 mm) による精製後、表題化合物 (41 mg、27%) を得た。

HRMS: (C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 541.0868; 実測値: (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 541.0875.

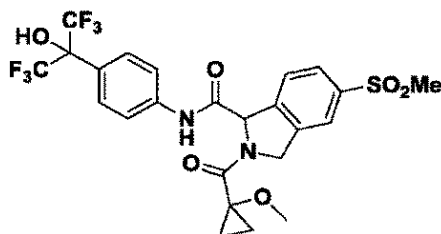
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体の混合物, 1:1)  $\delta$  3.21 (s, 3H), 3.63, 3.71 (s, 3H), 4.8–4.91 (m, 2H), 5.68, 5.70 (s, 1H), 7.57–7.79 (m, 5H), 7.86–7.93 (m, 1H), 8.00, 8.02 (s, 1H), 10.80 (s, 1H).

【0360】

実施例404: N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(1-メトキシシクロプロピル)カルボニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

【化167】

10



【0361】

手順A:

20

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド (80 mg, 0.17ミリモル) を、窒素下で DMF (5 mL) 中、1-メトキシシクロプロパンカルボン酸 (28.9 mg, 0.25ミリモル)、HATU (95 mg, 0.25ミリモル) および DIPEA (0.087 mL, 0.50ミリモル) の混合物に添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (25 mL) でクエンチし、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、淡黄色固体を得た。粗生成物を、水中 MeOH 10~90% の溶出勾配でのフラッシュ (C18 フラッシュ) クロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、表題化合物を得た (85 mg, 88%)。

30

HRMS: ( $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_6\text{S} + \text{H}$ ) $^+$  についての計算値 581.1181; 実測値: (ESI [ $\text{M} + \text{H}$ ]) $^+$  581.1199.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体の混合物, 2.3\*:1)  $\delta$  0.84–1.27 (m, 4H), 3.20, 3.23\* (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.85–5.06, 5.18–5.34\* (m, 2H), 5.91\*, 6.24 (s, 1H), 7.58–7.86 (m, 5H), 7.89–7.96 (m, 1H), 8.02–8.09 (m, 1H), 8.66, 8.67\* (s, 1H), 10.82, 10.90\* (s, 1H).

【0362】

40

手順B:

N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミドの塩酸塩 (1.2 g, 2.31ミリモル) を DCM (20 mL) に溶解し、これにトリエチルアミン (0.967 mL, 6.94ミリモル) および 1-メトキシシクロプロパンカルボン酸 (0.295 g, 2.54ミリモル) を添加した。次に T3P (EtOAc 中 50%, 2.75 mL, 4.63ミリモル) を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。LCMS は、生成物への完全な転換を示した。反応物を DCM で希釈し、0.5 M HCl で洗浄した。層を分離し、有機層を真空中で濃縮した。

【0363】

50

N-〔4-〔1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル〕フェニル〕-2-〔(1-メトキシシクロプロピル)カルボニル〕-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミドの(1R)および(1S)鏡像異性体(1400mg)を、CelluCoatカラム(CO<sub>2</sub>(120バール)中20% EtOH in; フロー: 150mL/分; 注射容量は140mg/mLのエタノール溶液で1mLであった)を備えた分取SFCシステムにより分離した。

異性体1(ピーク1): 分析的キラルSFC(分析条件: CelluCoatカラム、150×4.6mm、3μm、3.5mL/分、CO<sub>2</sub>(120バール)中25% EtOH、40℃)によると、580mg、99.8% ee。[α]<sub>D</sub><sup>589</sup>+97°(c=0.6, CH<sub>3</sub>CN)。

HRMS: (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup>についての計算値 581.1181; 実測値: (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 581.1173。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 2\*:1) δ 0.80-1.23 (m, 4H), 3.17, 3.19\* (s, 3H), 3.20, 3.21\* (s, 3H), 4.82-5.05, 5.18-5.30\* (m, 2H), 5.90\*, 6.22 (s, 1H), 7.59-7.83 (m, 5H), 7.86 - 7.94 (m, 1H), 8.03, 8.06\* (s, 1H), 10.80, 10.87\* (s, 1H)。

異性体2(ピーク2): 分析的キラルSFC(分析条件: CelluCoatカラム、150×4.6mm、3μm、3.5mL/分、CO<sub>2</sub>(120バール)中25% EtOH、40℃)によると、580mg、97.6% ee。[α]<sub>D</sub><sup>589</sup>-95°(c=0.6, CH<sub>3</sub>CN)。

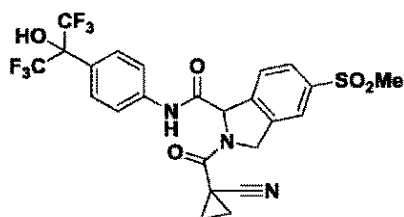
HRMS: (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup>についての計算値 581.1181; 実測値: (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 581.1163。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 2\*:1) δ 0.80-1.23 (m, 4H), 3.17, 3.19\* (s, 3H), 3.20, 3.21\* (s, 3H), 4.82-5.05, 5.18-5.30\* (m, 2H), 5.90\*, 6.22 (s, 1H), 7.59-7.83 (m, 5H), 7.86 - 7.94 (m, 1H), 8.03, 8.06\* (s, 1H), 10.80, 10.87\* (s, 1H)。

#### 【0364】

実施例405: 2-〔(1-シアノシクロプロピル)カルボニル〕-N-〔4-〔1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル〕フェニル〕-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

#### 【化168】



実施例404Bと同じであるが1-シアノシクロプロパンカルボン酸(332mg、2.99ミリモル)を用いる手順を用いて調製した。ワークアップ後、約150mg(粗生成物の10%)を分取SFC(クロマトグラフ条件: MeOH/NH<sub>3</sub> 20mM、EP; カラム: Waters BEH 2-EP 5μm 30×250mm)により精製し、表題化合物を得た(94mg、66%)。

HRMS: ( $C_{24}H_{19}F_6N_3O_5S + H$ )<sup>+</sup> についての計算値 576.1028; 実測値: (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 576.1002.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 5\*:1) δ 1.50–1.65 (m, 2H), 1.65–1.86 (m, 2H), 3.21, 3.22\* (s, 3H), 4.85–5, 5.31–5.40\* (m, 2H), 5.85\*, 6.44 (s, 1H), 7.61–7.76 (m, 5H), 7.91–7.95 (m, 1H), 8.03, 8.12\* (s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 10.88\*, 11.21 (s, 1H).

#### 【0365】

残存する材料 (1200 mg) に、Chiralpak IC (CO<sub>2</sub> (120 バール) 中 25% EtOH 100; フロー: 70 mL/分; 注射容量は 100 mg/mL のエタノール溶液で 0.6 mL であった) を備えた分取 SFC システムを用いてキラル分離を施し、(1R) および (1S) 鏡像異性体を得た。

異性体 1 (ピーク 1): 分析的キラル SFC (分析条件: Chiralpak IC、150 × 4.6 mm、3 μm、3.5 mL/分、CO<sub>2</sub> (120 バール) 中 25% EtOH、40 °C) によると 470 mg、98.3% ee。[α]<sub>D</sub><sup>589</sup> +78.9° (c = 1, CH<sub>3</sub>CN)。

HRMS: ( $C_{24}H_{19}F_6N_3O_5S + H$ )<sup>+</sup> についての計算値 576.1028; 実測値: (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 576.1030.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 5\*:1) δ 1.50–1.65 (m, 2H), 1.65–1.86 (m, 2H), 3.21, 3.22\* (s, 3H), 4.85–5, 5.31–5.40\* (m, 2H), 5.85\*, 6.44 (s, 1H), 7.61–7.76 (m, 5H), 7.91–7.95 (m, 1H), 8.03, 8.12\* (s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 10.88\*, 11.21 (s, 1H).

異性体 2 (ピーク 2): 分析的キラル SFC (分析条件: Chiralpak IC、150 × 4.6 mm、3 μm、3.5 mL/分、CO<sub>2</sub> (120 バール) 中 25% EtOH、40 °C) によると 515 mg、99.0% ee。[α]<sub>D</sub><sup>589</sup> –79.4° (c = 1, CH<sub>3</sub>CN)。

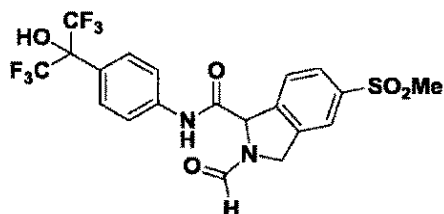
HRMS: ( $C_{24}H_{19}F_6N_3O_5S + H$ )<sup>+</sup> についての計算値 576.1028; 実測値: (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 576.1057.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 5\*:1) δ 1.5–1.65 (m, 2H), 1.65–1.86 (m, 2H), 3.21, 3.22\* (s, 3H), 4.85–5, 5.31–5.4\* (m, 2H), 5.85\*, 6.44 (s, 1H), 7.61–7.76 (m, 5H), 7.91–7.95 (m, 1H), 8.03, 8.12\* (s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 10.88\*, 11.21 (s, 1H).

#### 【0366】

実施例 406: 2-ホルミル-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

#### 【化169】



N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2

10

20

30

40

50

－イル) フェニル] －5－ (メチルスルホニル) －2, 3－ジヒドロ－1H－イソインドール－1－カルボキサミド (50 mg、0.10ミリモル) を、窒素下でDCM (5 mL) 中、ギ酸 (6.20 mg、0.13ミリモル)、HATU (59.1 mg、0.16ミリモル) およびDIPEA (0.054 mL、0.31ミリモル) の溶液に添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) でクエンチし、DCM (3×50 mL) で抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、淡黄色固体を得て、それを、溶出剤として水 (0.08% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> を含有) およびMeCNの減少する極性の混合物を用いて分取HPLC (XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μのシリカ、19 mmの直径、100 mmの長さ) により精製した。所望される化合物を含有する画分を蒸発させて乾燥し、2－ホルミルN－[4－(1, 1, 1, 3, 3, 3－ヘキサフルオロ－2－ヒドロキシプロパン－2－イル) フェニル] －5－ (メチルスルホニル) －2, 3－ジヒドロ－1H－イソインドール－1－カルボキサミド (35.0 mg、66.2%) を無色固体として得た。LC/MS: m/z = 511 [M+H]<sup>+</sup>.

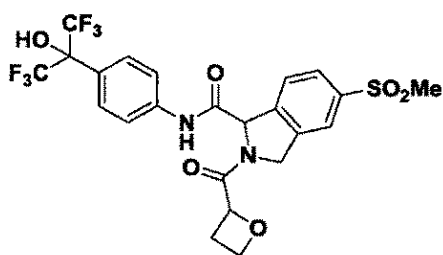
HRMS: (C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 511.0762; 実測値: (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 511.0744.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 2\*:1) δ 3.21, 3.22\* (s, 3H), 4.70–4.91, 5.01–5.18\* (m, 2H), 5.76\*, 5.99 (s, 1H), 7.59–7.95 (m, 6H), 8.01–8.07 (m, 1H), 8.38, 8.48\* (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.77\*, 10.88 (s, 1H).

#### 【0367】

実施例407: N－[4－(1, 1, 1, 3, 3, 3－ヘキサフルオロ－2－ヒドロキシプロパン－2－イル) フェニル] －5－ (メチルスルホニル) －2－ (オキセタン－2－イルカルボニル) －2, 3－ジヒドロ－1H－イソインドール－1－カルボキサミド

#### 【化170】



N－[4－(1, 1, 1, 3, 3, 3－ヘキサフルオロ－2－ヒドロキシプロパン－2－イル) フェニル] －5－ (メチルスルホニル) －2, 3－ジヒドロ－1H－イソインドール－1－カルボキサミド (80 mg、0.17ミリモル) を、窒素下でDMF (5 mL) 中、オキセタン－2－カルボン酸 (25.4 mg、0.25ミリモル)、HATU (95 mg、0.25ミリモル) およびDIPEA (0.087 mL、0.50ミリモル) の溶液に添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl (25 mL) でクエンチし、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、淡黄色固体を得た。粗生成物を、水中MeOH 10～90%の溶出勾配でのフラッシュ (C18フラッシュ) クロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、N－[4－(1, 1, 1, 3, 3, 3－ヘキサフルオロ－2－ヒドロキシプロパン－2－イル) フェニル] －5－ (メチルスルホニル) －2－ (オキセタン－2－イルカルボニル) －2, 3－ジヒドロ－1H－イソインドール－1－カルボキサミド (20.0 mg、21.3%) を固体として得た。LC/MS: m/z = 567 [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS: (C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 567.1024; 実測値: (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 567.1015.

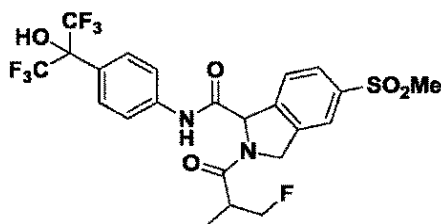
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ 、ジアステレオマーおよび回転異性体の混合物；13:2:2:1の比；主回転異性体／ジアステレオマーについてのデータが得られた)  $\delta$  2.73–3.02 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 4.47–4.68 (m, 2H), 4.82–5.07 (m, 2H), 5.43–5.55 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 7.58–7.84 (m, 5H), 7.88–7.95 (m, 1H), 7.97–8.07 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).

# 【0368】

実施例408：2-(3-フルオロ-2-メチルプロパノイル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-1-カルボキサミド

10

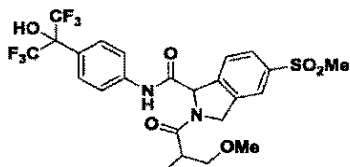
# 【化171】



20

ステップ1：N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-(3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-5-(メチルスルホニル)イソインドリン-1-カルボキサミド

# 【化172】



N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-1-カルボキサミド (300 mg、0.62 mmol) を、窒素下で DMF (10 mL) 中、3-メトキシ-2-メチルプロパン酸 (147 mg、1.24 mmol)、HATU (307 mg、0.81 mmol) および DIPEA (0.326 mL、1.87 mmol) の溶液に添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL) でクエンチし、EtOAc (3×50 mL) で抽出し、有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、淡黄色固体を得た。粗生成物を、水中 MeOH 10～90% の溶出勾配でのフラッシュ (C18 フラッシュ) クロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-(3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-5-(メチルスルホニル)イソインドリン-1-カルボキサミド (300 mg、83%) を固体として得た。

30

40

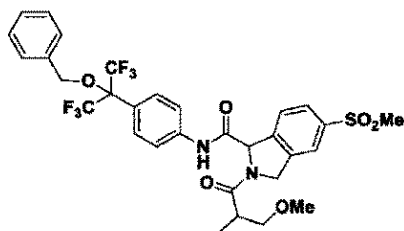
LC/MS： $m/z$  = 583  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ 、ジアステレオマーおよび回転異性体の混合物；9.5:5:3:1の比；2つの主回転異性体／ジアステレオマーについてのデータが得られた)  $\delta$  1.06\*, 1.09 (d, 3H), 3.02–3.10 (m, 1H), 3.19–3.32 (m, 7H), 3.45–3.58 (m, 1H), 5.08–5.14 (m, 2H), 5.76, 5.77\* (s, 1H), 7.62–7.80 (m, 5H), 7.88–8.05 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 10.64, 10.73\* (s, 1H).

# 【0369】

50

ステップ2：N-（4-（2-（ベンジルオキシ）-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル）フェニル）-2-（3-メトキシ-2-メチルプロパノイル）-5-（メチルスルホニル）イソインドリン-1-カルボキサミド

【化173】



10

$\alpha$ -プロモトルエン（106mg、0.62ミリモル）を、窒素下でDMF（8mL）中のN-（4-（1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル）-2-（3-メトキシ-2-メチルプロパノイル）-5-（メチルスルホニル）イソインドリン-1-カルボキサミド（300mg、0.52ミリモル）および $K_2CO_3$ （142mg、1.03ミリモル）に添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を水（25mL）でクエンチし、EtOAc（3×25mL）で抽出し、有機層を $Na_2SO_4$ 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、黄色固体を得た。粗生成物を、水中MeCN10～90%の溶出勾配でのフラッシュ（C18フラッシュ）クロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、N-（4-（2-（

20

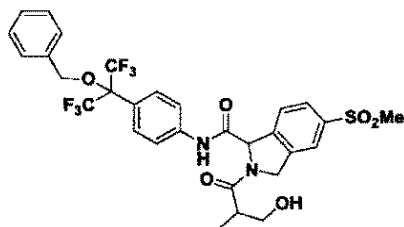
ベンジルオキシ）-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル）フェニル）-2-（3-メトキシ-2-メチルプロパノイル）-5-（メチルスルホニル）イソインドリン-1-カルボキサミドを得た（220mg、63.5%）。  
LC/MS：m/z = 673 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR（300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、ジアステレオマーおよび回転異性体の混合物；10：6：3：1の比；2つの主回転異性体／ジアステレオマーについてのデータが得られた） $\delta$  1.06-1.10（m, 3H），2.97-3.13（m, 1H），3.17-3.30（m, 7H），3.43-3.60（m, 1H），4.61（s, 2H），5.02-5.18（m, 2H），5.72-5.83（m, 1H），7.31-8.04（m, 12H），10.75, 10.84\*（s, 1H）.

30

【0370】

ステップ3：N-（4-（2-（ベンジルオキシ）-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル）フェニル）-2-（3-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル）-5-（メチルスルホニル）イソインドリン-1-カルボキサミド

【化174】



40

三臭化ホウ素（410mg、1.64ミリモル）を、DCM（10mL）中、N-（4-（2-（ベンジルオキシ）-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル）フェニル）-2-（3-メトキシ-2-メチルプロパノイル）-5-（メチルスルホニル）イソインドリン-1-カルボキサミド（220mg、0.33ミリモル）の溶液に液滴添加し、窒素下で-40℃に冷却した。得られた混合物を0℃で5時間攪拌した。反応混合物を氷水（25mL）でクエンチし、DCM（3×25mL）で抽出し、有機層を $Na_2SO_4$ 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、黄色固体を得た。粗生成物を、DCM中MeOH0～10%の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した

50

。純粋画分を蒸発させて乾燥し、N-（4-（2-（ベンジルオキシ）-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル）フェニル）-2-（3-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル）-5-（メチルスルホニル）イソインドリン-1-カルボキサミドを得た（130mg、60.3%）。

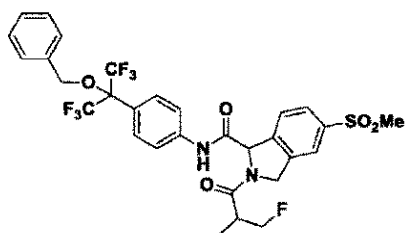
LC/MS：m/z = 659 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR（300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、ジアステレオマーおよび回転異性体の混合物；5：3：1.6：1の比；2つの主回転異性体／ジアステレオマーについてのデータが得られた）δ 0.97-1.18（m, 3H）, 2.88-3.05（m, 1H）, 3.16-3.69（m, 5H）, 4.61（s, 2H）, 4.78-5.27（m, 3H）, 5.79（s, 1H）, 7.31-8.12（m, 12H）, 10.61, 10.84\*（s, 1H）.

10

#### 【0371】

ステップ4：N-（4-（2-（ベンジルオキシ）-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル）フェニル）-2-（3-フルオロ-2-メチルプロパノイル）-5-（メチルスルホニル）イソインドリン-1-カルボキサミド

#### 【化175】



20

DAST（0, 047mL、0, 36ミリモル）を、DCM（8mL）中、N-（4-（2-（ベンジルオキシ）-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル）フェニル）-2-（3-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル）-5-（メチルスルホニル）イソインドリン-1-カルボキサミド（130mg、0, 20ミリモル）の溶液に液滴添加し、窒素下で0℃に冷却した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水（15mL）でクエンチし、DCM（3×20mL）で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、淡黄色固体を得た。粗生成物を、DCM中MeOH 0～20%の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、N-（4-（2-（ベンジルオキシ）-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル）フェニル）-2-（3-フルオロ-2-メチルプロパノイル）-5-（メチルスルホニル）イソインドリン-1-カルボキサミドを得た（100mg、77%）。

30

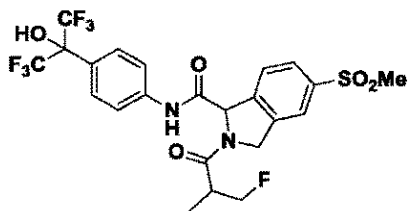
LC/MS：m/z = 661 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR（300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、ジアステレオマーおよび回転異性体の混合物；5：3：1.6：1の比；2つの主回転異性体／ジアステレオマーについてのデータが得られた）δ 1.02-1.17（m, 3H）, 3.12-3.29（m, 4H）, 4.27-4.74（m, 4H）, 4.78-5.24（m, 2H）, 5.78, 5.81\*（s, 1H）, 7.33-8.06（m, 12H）, 10.84, 10.90\*（s, 1H）.

40

#### 【0372】

ステップ5：2-（3-フルオロ-2-メチルプロパノイル）-N-[4-（1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル]-5-（メチルスルホニル）-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

## 【化 176】



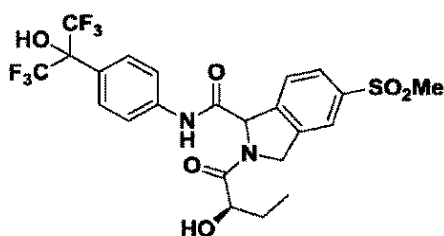
MeOH (10 mL) 中の N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド (100 mg、0.15 ミリモル) および Pd-C (1, 611 mg、0.02 ミリモル) を水素の雰囲気下、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過した。溶媒を低圧下で除去した。粗生成物を、水中 MeCN 10~90% の溶出勾配でのフラッシュ (C18 フラッシュ) クロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、2-(3-フルオロ-2-メチルプロパノイル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミドを得た (60.0 mg、69.5%)。HRMS: (C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 571.1138; 実測値: (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 571.1146.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、ジアステレオマー/回転異性体の混合物、8\*:6:2:1、2つの主異性体についてのデータのみが報告された) δ 1.07-1.16 (m, 3H), 3.19-3.29 (m, 4H), 4.32-4.71 (m, 2H), 4.79-5.21 (m, 2H), 5.77, 5.80\* (s, 1H), 7.59-7.83 (m, 5H), 7.89-7.95 (m, 1H), 7.98-8.05 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.73, 10.79\* (s, 1H).

## 【0373】

実施例 409: (R, S)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル]-2-[(2R)-2-ヒドロキシブタノイル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

## 【化 177】



N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル)-5-(メチルスルホニル) イソインドリン-1-カルボキサミド (90 mg、0.19 ミリモル) を、窒素下で DCM (10 mL) 中、(R)-2-ヒドロキシブタン酸 (29.1 mg、0.28 ミリモル)、HATU (142 mg、0.37 ミリモル) および DIPEA (0.098 mL、0.56 ミリモル) を添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) でクエンチし、DCM (3×50 mL) で抽出し、有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル)-2-((R)-2-ヒドロキシブタノイル)-5-(メチルスルホニル) イソインドリン-1-カルボキサミドを得た (100 mg、94%)。

この量の半分を、溶出剤として水 (0.08% ギ酸を含有) および MeCN の減少する極性の混合物を用いて分取 HPLC (Waters Xbridge Prep C18

OBDカラム、5  $\mu$  のシリカ、19 mm の直径、100 mm の長さ) により精製した。所望される化合物を含有する画分を蒸発させて乾燥し、次を得た。

異性体 1 (20.0 mg、38.0%)。

HRMS: (C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 569.1181; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 569.1193.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 3\*:1)  $\delta$  0.82, 0.94\* (t, 3H), 1.50–1.79 (m, 2H), 3.22, 3.23\* (s, 3H), 3.91–4.00, 4.17–4.26\* (m, 1H), 4.76–5.02, 5.11–5.20\* (m, 2H), 5.21–5.28\*, 5.58–5.64 (d, 1H), 5.79\*, 6.28 (s, 1H), 7.60–7.68 (m, 2H), 7.70–7.83 (m, 3H), 7.91 (m, 1H), 7.98–8.06 (m, 1H), 8.52, 8.86\* (s, 1H), 10.85\*, 11.13 (s, 1H).

異性体 2 (20 mg、38%)。

HRMS: (C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S – H)<sup>–</sup> についての計算値 567.1388; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 567.1379.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 9\*:1)  $\delta$  0.89–1.00 (m, 3H), 1.51–1.80 (m, 2H), 3.22, 3.23\* (s, 3H), 3.93–4.03, 4.23–4.33\* (m, 1H), 4.82–5.24 (m, 3H), 5.84, 6.11 (s, 1H), 7.60–7.81 (m, 5H), 7.88–7.95 (m, 1H), 7.98–8.05 (m, 1H), 8.53, 8.71\* (s, 1H), 10.82\*, 10.95 (s, 1H).

#### 【0374】

実施例 410～433

実施例 410～433 (表 4A) は、実施例 401～409 に記載される場合と同様の手順を用いて調製した。

実施例 410: N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-(3-メチルブタノイル)-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 411: 2-(シクロプロピルアセチル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 412: N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)アセチル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 413: 2-[(3S)-3-フルオロブタノイル]-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 414: N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-(メトキシアセチル)-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 415: 2-(3-フルオロプロパノイル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 416: 2-[(1-エトキシシクロプロピル)カルボニル]-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 417: N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシ

プロパン-2-イル) フェニル] - 2 - [(1-メトキシシクロプロピル) アセチル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 418: 2 - [(3R) - 3-フルオロブタノイル] - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 419: N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2 - (2-メトキシ-2-メチルプロパノイル) - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

10

実施例 420: 1 - { [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] カルバモイル} - 5 - (メチルスルホニル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸プロパン-2-イル

実施例 421: N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2 - (3-ヒドロキシ-3-メチルブタノイル) - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 422: N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2 - [(2R) - 2-ヒドロキシ-3-メチルブタノイル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

20

実施例 423: N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2 - [(2S) - 2-ヒドロキシ-3-メチルブタノイル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 424、異性体 1: N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2 - [(2S) - 2-ヒドロキシブタノイル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 424、異性体 2: N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2 - [(2S) - 2-ヒドロキシブタノイル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

30

実施例 425: N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2 - (3-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル) - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 426: N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2 - (オキセタン-3-イルアセチル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

40

実施例 427: 2 - [(1-シアノシクロプロピル) アセチル] - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 428: N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 2 - [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] - 5 - (メチルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 429: 2 - (3-シアノプロパノイル) - N - [4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] - 5 - (メチルスル

50

ホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 430: N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシ  
プロパン-2-イル)フェニル]-2-[(トランス-3-ヒドロキシシクロブチル)カル  
ボニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カル  
ボキサミド

実施例 431: N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシ  
プロパン-2-イル)フェニル]-2-[(シス-3-ヒドロキシシクロブチル)カル  
ボニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カル  
ボキサミド

実施例 432: N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシ  
プロパン-2-イル)フェニル]-2-[(3R)-3-ヒドロキシブタノイル]-5-  
(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 433: N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシ  
プロパン-2-イル)フェニル]-2-[(3S)-3-ヒドロキシブタノイル]-5-  
(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド  
【0375】

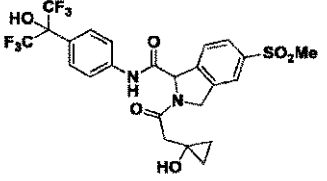
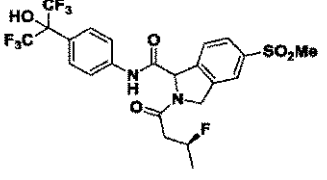
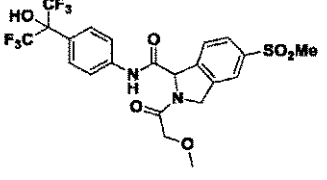
【表14】

表4A

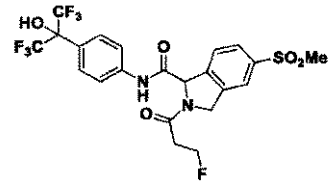
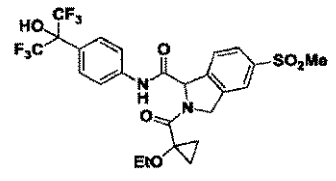
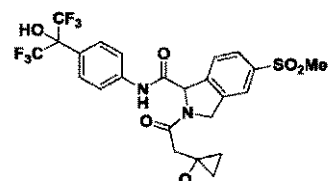
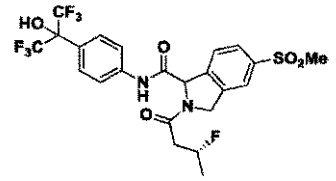
| 実施例<br>番号 | 構造 | NMR + MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 410       |    | HRMS: (C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S + H) <sup>+</sup> についての計算値<br>567.1388; 実測値(ESI [M+H] <sup>+</sup> ) 567.1379.<br><sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 回転異性体の<br>混合物, 6*:1, 主についてのデータのみが報告された<br>0.96 (d, 3H), 0.97 (d, 3H), 2.04 – 2.13 (m,<br>1H), 2.27 – 2.41 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 5.04<br>(m, 2H), 5.76 (s, 1H), 7.6 – 7.68 (m, 2H), 7.68<br>– 7.78 (m, 3H), 7.86 – 7.92 (m, 1H), 7.98 (s,<br>1H), 8.66 (s, 1H), 10.73 (s, 1H).                                                |
| 411       |    | HRMS: (C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S + H) <sup>+</sup> についての計算値<br>565.1232; 実測値(ESI [M+H] <sup>+</sup> ) 565.1236.<br><sup>1</sup> H NMR (600 MHz DMSO-d <sub>6</sub> , 回転異性体の<br>混合物, 5*:1) δ 0 – 0.23 (m, 2H), 0.38 –<br>0.52 (m, 2H), 0.94 – 1.1 (m, 1H), 2.28 – 2.47<br>(m, 2H), 3.21, 3.22* (s, 3H), 4.79 – 4.94, 4.95<br>– 5.04* (m, 2H), 5.75*, 5.90 (s, 1H), 7.61 –<br>7.67 (m, 2H), 7.68 – 7.78 (m, 3H), 7.88 – 7.92<br>(m, 1H), 7.98*, 8.03 (s, 1H), 8.66 (s, 1H),<br>10.71*, 10.88 (s, 1H). |

【0376】

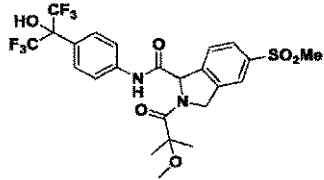
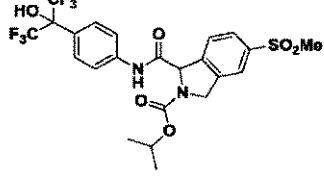
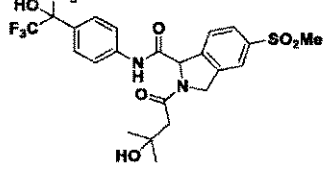
【表 1 5】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 412 |    | <p>HRMS: <math>(C_{24}H_{22}F_6N_2O_6S + H)^+</math> についての計算値 581.1181; 実測値 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 581.1160.</p> <p><math>^1H</math> NMR (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, 回転異性体の混合物, 5*:1) <math>\delta</math> 0.40 – 0.65 (m, 4H), 2.58 – 2.67 (m, 1H), 2.77 – 2.87 (m, 1H), 3.21, 3.22* (s, 3H), 4.77 – 4.98, 5.05 – 5.2* (m, 2H), 5.35*, 5.36 (s, 1H), 5.77*, 6.07 (s, 1H), 7.6 – 7.67 (m, 2H), 7.69 – 7.81 (m, 3H), 7.88 – 7.92 (m, 1H), 8.00*, 8.03 (s, 1H), 8.66*, 8.69 (s, 1H), 10.68*, 10.94 (s, 1H).</p> |
| 413 |   | <p>HRMS: <math>(C_{23}H_{21}F_7N_2O_5S + H)^+</math> についての計算値 571.1138; 実測値 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 571.1179.</p> <p><math>^1H</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, ジアステロマーおよび回転異性体の混合物; データは主ジアステロマー/回転異性体について報告された) <math>\delta</math> 1.34 – 1.46 (m, 3H), 2.71 – 3.05 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 4.78 – 5.24 (m, 3H), 5.78 (s, 1H), 7.59 – 7.86 (m, 5H), 7.88 – 7.94 (m, 1H), 7.98 – 8.06 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.71 – 11.11 (m, 1H).</p>                                                                |
| 414 |  | <p>HRMS: <math>(C_{22}H_{20}F_6N_2O_6S + H)^+</math> についての計算値 555.1024; 実測値 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 555.1031.</p> <p><math>^1H</math> NMR (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, 回転異性体の混合物, 4*:1) <math>\delta</math> 3.21*, 3.22 (s, 3H), 3.26, 3.36* (s, 3H), 3.92 – 4.16, 4.17 – 4.34* (m, 2H), 4.8 – 5.08 (m, 2H), 5.79*, 5.99 (s, 1H), 7.61 – 7.66 (m, 2H), 7.71 – 7.8 (m, 3H), 7.89 – 7.92 (m, 1H), 8.00* 8.03 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.77*, 10.86 (s, 1H).</p>                                                   |

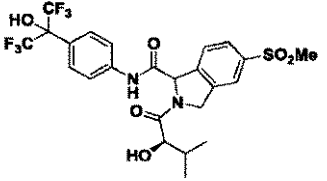
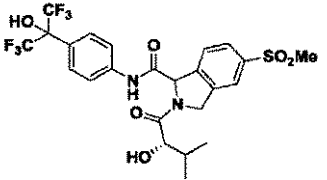
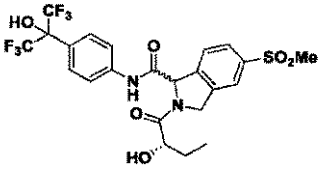
【表 1 6】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 415 |    | HRMS: (C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> F <sub>7</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S + H) <sup>+</sup> についての計算値 557.0981; 実測値 (ESI [M+H] <sup>+</sup> ) 557.0993.<br><sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 回転異性体の混合物, 4.7*:1) δ <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.85 – 3.06 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 4.60 – 4.85 (m, 2H), 4.85 – 5.16 (m, 2H), 5.79*, 6.01 (s, 1H), 7.58 – 7.86 (m, 5H), 7.88 – 7.96 (m, 1H), 7.99 – 8.08 (m, 1H), 8.69*, 8.72 (s, 1H), 10.77*, 11.01 (s, 1H). |
| 416 |    | HRMS: (C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S + H) <sup>+</sup> についての計算値 595.1337; 実測値 (ESI [M+H] <sup>+</sup> ) 595.1368.<br><sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 回転異性体の混合物, 2.8:1*) δ 0.91 – 1.27 (m, 7H), 3.23 (s, 3H), 3.40 – 3.76 (m, 2H), 4.80 – 5.08, 5.19 – 5.34* (m, 2H), 5.90*, 6.27 (s, 1H), 7.59 – 7.96 (m, 6H), 8.01 – 8.13 (m, 1H), 8.64, 8.66* (s, 1H), 10.81, 10.88* (s, 1H).                                             |
| 417 |  | HRIS: (C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S + H) <sup>+</sup> についての計算値 595.1337; 実測値 (ESI [M+H] <sup>+</sup> ) 595.1322.<br><sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 回転異性体の混合物, 6*:1, 主についてのデータのみが報告された) δ 0.55 – 0.78 (m, 4H), 2.83 – 2.93 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 5.08 – 5.17 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 7.57 – 7.67 (m, 2H), 7.69 – 7.76 (m, 3H), 7.88 – 7.92 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.74 (s, 1H).               |
| 418 |  | HRMS: (C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> F <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S + H) <sup>+</sup> についての計算値 571.1138; 実測値 (ESI [M+H] <sup>+</sup> ) 571.1144.<br><sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ジアステレオマーおよび回転異性体の混合物, データは上ジアステレオマー/回転異性体について報告された) δ 1.39(dd, 3H),                                                                                                                                                                                                    |

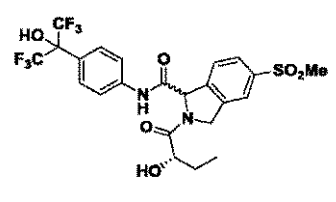
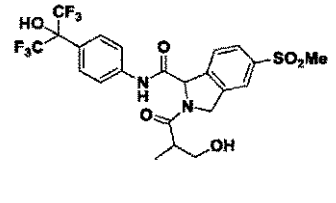
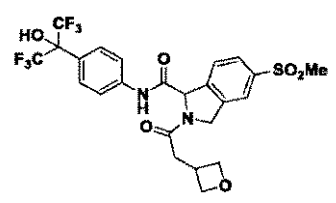
【表 1 7】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     | 2.67 – 3.06 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 4.76 – 5.25 (m, 3H), 5.77 (s, 1H), 7.58 – 7.75 (m, 5H), 7.86 – 7.94 (m, 1H), 7.96 – 8.06 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.71 – 10.78 (m, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 419 |    | HRMS: (C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S + H) <sup>+</sup> についての計算値 583.1337; 実測値 (ESI [M+H] <sup>+</sup> ) 583.1340.<br><sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 回転異性体の混合物, 10*:1, 主についてのデータのみが報告された) δ 1.37 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 5.10 – 5.29 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 7.60 – 7.65 (m, 2H), 7.68 – 7.76 (m, 3H), 7.88 – 7.91 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).                                         |
| 420 |   | HRMS: (C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S + H) <sup>+</sup> についての計算値 569.1181; 実測値 (ESI [M+H] <sup>+</sup> ) 569.1187.<br><sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 回転異性体の混合物, 1.2*:1) δ 1.05*, 1.20*, 1.27, 1.28 (2d, 6H), 3.21, 3.22* (s, 3H), 4.75 – 4.92 (m, 3H), 5.64 – 5.69 (m, 1H), 7.59 – 7.79 (m, 5H), 7.88 – 7.93 (m, 1H), 7.98 – 8.05 (m, 1H), 8.65*, 8.66 (s, 1H), 10.76*, 10.79 (s, 1H).                                     |
| 421 |  | HRMS: (C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S + H) <sup>+</sup> についての計算値 583.1337; 実測値 (ESI [M+H] <sup>+</sup> ) 583.1346.<br><sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 回転異性体の混合物, 6.5*:1) δ 1.23, 1.27* (s, 6H), 2.55 – 2.68 (m, 2H), 3.23, 3.24* (s, 3H), 4.83 (s, 1H), 4.77 – 5.00, 5.09 – 5.22* (m, 2H), 5.79*, 6.12 (s, 1H), 7.58 – 7.85 (m, 5H), 7.88 – 7.967 (m, 1H), 7.98 – 8.07 (m, 1H), 8.67*, 8.68 (s, 1H), 10.68*, 10.99 (s, 1H). |

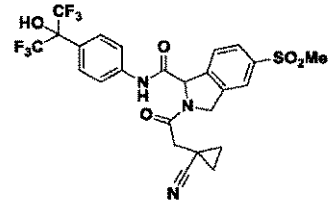
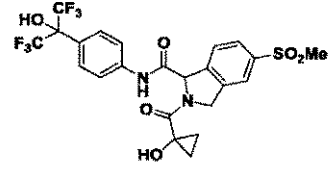
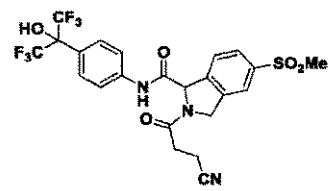
【表 18】

|              |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 422          |    | <p>HRMS: <math>(C_{24}H_{24}F_6N_2O_6S + H)^+</math> についての計算値 583.1337; 実測値 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 583.1343.</p> <p>ジアステレオマーおよび回転異性体の混合物</p> <p>ジアステレオマー1の主回転異性体:</p> <p>ジアステレオマー2の主回転異性体の比 1.3* : 1</p> <p>主回転異性体: 副回転異性体の比 5:1 主回転異性体のみが報告された:</p> <p><math>^1H</math> NMR (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 0.9 – 0.96 (m, 6H), 1.95 – 2.06 (m, 1H), 3.21, 3.22<sup>#</sup> (s, 3H), 3.98, 4.04<sup>#</sup> (t, 1H), 4.96 – 5.26 (m, 3H), 5.78, 5.84<sup>#</sup> (d, 1H), 7.6 – 7.66 (m, 2H), 7.68 – 7.75 (m, 3H), 7.88 – 7.92 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 10.79, 10.82<sup>#</sup> (s, 1H).</p>  |
| 423          |  | <p>HRMS: <math>(C_{24}H_{24}F_6N_2O_6S + H)^+</math> についての計算値 583.1337; 実測値 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 583.1346.</p> <p>ジアステレオマーおよび回転異性体の混合物</p> <p>ジアステレオマー1の主回転異性体:</p> <p>ジアステレオマー2の主回転異性体の比 1.2* : 1</p> <p>主回転異性体: 副回転異性体の比 5:1 主回転異性体のみが報告された:</p> <p><math>^1H</math> NMR (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 0.9 – 0.96 (m, 6H), 1.97 – 2.05 (m, 1H), 3.21, 3.22<sup>#</sup> (s, 3H), 3.98, 4.04<sup>#</sup> (d, 1H), 5.06 – 5.25 (m, 2H), 5.78, 5.84<sup>#</sup> (d, 1H), 7.56 – 7.65 (m, 2H), 7.66 – 7.74 (m, 3H), 7.86 – 7.93 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 10.78, 10.81<sup>#</sup> (s, 1H).</p> |
| 424<br>異性体 1 |  | <p>HRMS: <math>(C_{23}H_{22}F_6N_2O_6S + H)^+</math> についての計算値 569.1181; 実測値 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 569.1174.</p> <p><math>^1H</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, 回転異性体の混合物, 6.5*:1) <math>\delta</math> 0.94 (t, 3H), 1.48 – 1.8 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.94 – 4.03, 4.23 – 4.31*</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

【表 19】

|              |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              |                                                                                     | (m, 1H), 4.81 – 5.26 (m, 3H), 5.84*, 6.13 (s, 1H), 7.60 – 7.67 (m, 2H), 7.69 – 7.82 (m, 3H), 7.87 – 7.95 (m, 1H), 7.97 – 8.05 (m, 1H), 8.51, 8.80* (s, 1H), 10.84*, 11.05 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 424<br>異性体 2 |    | HRMS: (C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S + H) <sup>+</sup> についての計算値 569.1181; 実測値 (ESI [M+H] <sup>+</sup> ) 569.1192.<br><sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 回転異性体の混合物, 3.2*:1) δ 0.82, 0.94* (t, 3H), 1.5 – 1.8 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.91 – 4.00, 4.17 – 4.26* (m, 1H), 4.78 – 5.2 (m, 2H), 5.22*, 5.58 (d, 1H), 5.78*, 6.25 (s, 1H), 7.58 – 7.84 (m, 5H), 7.87 – 7.95 (m, 1H), 7.98 – 8.07 (m, 1H), 8.53, 8.77* (s, 1H), 10.82*, 11.03 (s, 1H). |
| 425          |  | HRMS: (C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S + H) <sup>+</sup> についての計算値 569.1181; 実測値 (ESI [M+H] <sup>+</sup> ) 569.1170.<br>ジアステレオマーおよび回転異性体の混合物;<br>主: 副の比 = 6:3:1; 主異性体のみが報告された:<br><sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.06 (d, 3H), 2.87 – 3.03 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.43 (s, 1H), 3.51 – 3.68 (m, 1H), 4.76 – 5.26 (m, 3H), 5.76 (s, 1H), 7.70 (ddt, 5H), 7.88 – 7.96 (m, 1H), 7.98 – 8.07 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.49 (s, 1H).              |
| 426          |  | HRMS: (C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S + H) <sup>+</sup> についての計算値 581.1181; 実測値 (ESI [M+H] <sup>+</sup> ) 581.1191.<br><sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 回転異性体の混合物, 5*:1) δ 2.86 – 3.01 (m, 2H), 3.22, 3.24* (s, 3H), 3.26 – 3.45 (m, 1H), 4.22 – 4.37 (m, 2H), 4.66 – 4.73 (m, 2H), 4.75 – 4.94, 5.02 – 5.10* (m, 2H), 5.72*, 5.99 (s, 1H), 7.60                                                                                               |

【表 20】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     | <p>– 7.84 (m, 5H), 7.89 – 7.95 (m, 1H), 8.00 – 8.05 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.70*, 11.03 (s, 1H).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 427 |    | <p>HRMS: (C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 590.1184; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 590.1200.</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 5:1, データは主回転異性体に限られる) δ 0.85 – 1.16 (m, 4H), 2.99 – 3.18 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 5.10 – 5.29 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 7.59 – 7.77 (m, 5H), 7.88 – 7.95 (m, 1H), 7.99 – 8.03 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.77 (s, 1H).</p>                     |
| 428 |   | <p>HRMS: (C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 567.1024; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 567.1051.</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 1.4*:1) δ 0.74 – 1.27 (m, 4H), 3.22, 3.23* (s, 3H), 4.82 – 5.01, 5.27 – 5.48* (m, 2H), 5.84*, 6.48 (s, 1H), 6.51, 6.53* (s, 1H), 7.57 – 7.96 (m, 6H), 8.00 – 8.08 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 10.82*, 10.83 (s, 1H).</p>                    |
| 429 |  | <p>HRMS: (C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 564.1028; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 564.1042.</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 6*:1) δ 2.70 (t, 2H), 2.83 – 2.99 (m, 2H), 3.23, 3.24* (s, 3H), 4.80 – 5.00, 5.01 – 5.10* (m, 2H), 5.78*, 5.97 (s, 1H), 7.59 – 7.85 (m, 5H), 7.89 – 7.95 (m, 1H), 8.01 – 8.07 (m, 1H), 8.67*, 8.69 (s, 1H), 10.76*, 10.98 (s, 1H).</p> |

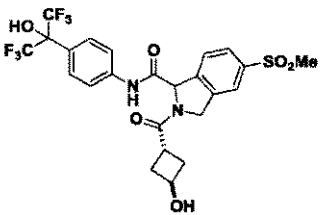
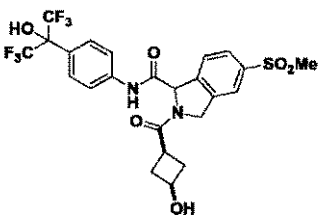
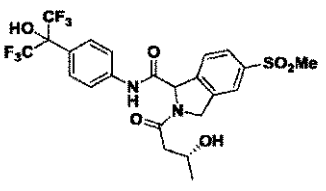
10

20

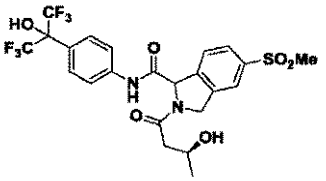
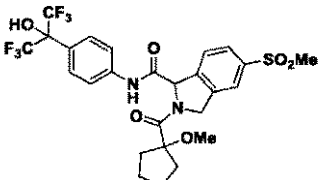
30

40

【表 2 1】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 430 |    | <p>HRMS: <math>(C_{24}H_{22}F_6N_4O_6S + H)^+</math> についての計算値 581.1181; 実測値 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 581.1183.</p> <p><math>^1H</math> NMR (300 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, 回転異性体の混合物, 5*:1) <math>\delta</math> 2.05 – 2.22 (m, 2H), 2.41 – 2.50 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.24 – 3.33 (m, 1H), 4.12 – 4.26 (m, 1H), 4.78 – 4.98 (m, 2H), 5.07, 5.16* (d, 1H), 5.77*, 5.85 (s, 1H), 7.60 – 7.79 (m, 5H), 7.87 – 7.95 (m, 1H), 7.97 – 8.06 (m, 1H), 8.69*, 8.71 (s, 1H), 10.77*, 10.95 (s, 1H).</p> |
| 431 |   | <p>HRMS: <math>(C_{24}H_{22}F_6N_2O_6S + H)^+</math> についての計算値 581.1181; 実測値 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 581.1166.</p> <p><math>^1H</math> NMR (300 MHz, 回転異性体の混合物, 4.5*:1) <math>\delta</math> 1.94 – 2.12 (m, 2H), 2.38 – 2.63 (m, 2H), 2.71 – 2.96 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.88 – 4.15 (m, 1H), 4.76 – 5.07 (m, 2H), 5.76*, 5.94 (s, 1H), 7.6 – 7.81 (m, 5H), 7.88 – 7.95 (m, 1H), 7.97 – 8.05 (m, 1H), 10.81*, 11.08 (s, 1H).</p>                                                                 |
| 432 |  | <p>HRMS: <math>(C_{23}H_{22}F_6N_2O_6S + H)^+</math> についての計算値 569.1181; 実測値 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 569.1151.</p> <p>ジアステレオマーおよび回転異性体の混合物;<br/>主*: 副の比 = 7:6:2:1; 2つの主異性体のみが報告された:</p> <p><math>^1H</math> NMR (300 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.14 – 1.21 (m, 3H), 2.41 – 2.68 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 4.02 – 4.16 (m, 1H), 5.01 – 5.19 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 7.59 – 7.82 (m, 5H), 7.89 – 7.95 (m, 1H), 7.99 – 8.03 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.66, 10.73* (s, 1H).</p>     |

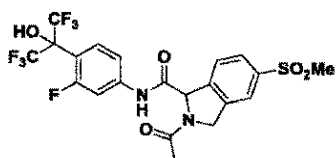
【表 2 2】

|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 433 |   | <p>HRMS: <math>(C_{23}H_{22}F_6N_2O_6S + H)^+</math> についての計算値 569.1181; 実測値 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 569.1190.</p> <p>ジアステレオマー/回転異性体の混合物;<br/>主: 副の比 = 6:5:2:1; 2つの主異性体のみが報告された:</p> <p><math>^1H</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 1.14 – 1.21 (m, 3H), 2.40 – 2.55 (m, 1H), 2.58 – 2.66 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 4.04 – 4.13 (m, 1H), 4.64 – 5.15 (m, 3H), 5.76 (s, 1H), 7.58 – 7.82 (m, 5H), 7.88 – 7.94 (m, 1H), 7.98 – 8.05 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.66, 10.72* (s, 1H).</p> |
| 434 |  | <p>HRMS: <math>(C_{26}H_{26}F_6N_2O_6S + H)^+</math> についての計算値 609.1494; 実測値 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 609.1520.</p> <p><math>^1H</math> NMR (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, 回転異性体の混合物, 12:1 主異性体のみが報告された) <math>\delta</math> 1.52 – 1.61 (m, 2H), 1.61 – 1.71 (m, 2H), 1.88 – 2.05 (m, 3H), 2.1 – 2.17 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 5.11 – 5.23 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 7.6 – 7.65 (m, 2H), 7.7 – 7.76 (m, 3H), 7.86 – 7.92 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 10.88 (s, 1H).</p>                 |

【0384】

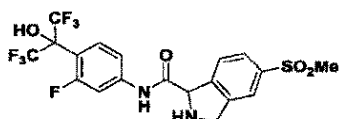
実施例 435: 2-アセチル-N-[3-フルオロ-4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

【化178】



ステップ1: N-[3-フルオロ-4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

【化179】



1-((3-フルオロ-4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロ

10

20

30

40

50

キシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-5-(メチルスルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(402mg、0.67ミリモル)を酢酸イソプロピル(15mL)に懸濁した。IPA中塩酸(1.473mL、7.36ミリモル)を添加した。室温で一晩攪拌した。反応物を真空中で濃縮した。残渣をEtOAc(2×25mL)、EtOAc/Hept(1:1、50mL)と同時蒸発させ、粗生成物をその塩酸塩として得た。生成物はさらに精製せずに次のステップで用いた。

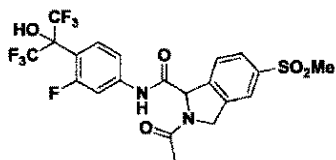
LC/MS:  $m/z = 501 [M+H]^+$ .

#### 【0385】

ステップ2: 2-アセチル-N-[3-フルオロ-4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

10

#### 【化180】



N-(3-フルオロ-4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-5-(メチルスルホニル)イソインドリン-1-カルボキサミド、HCl(100mg、0.19ミリモル)をDCM(1mL)に溶解し、これにトリエチルアミン(0.078mL、0.56ミリモル)および酢酸(13.42mg、0.22ミリモル)を添加後、次いでEtOAc中T3P(0.222mL、0.37ミリモル)50%を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。LCMSは、生成物への完全な転換を示した。反応物をDCMで希釈し、0.5M HClで洗浄した。相セパレーターを用いて層を分離し、真空中で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、分取SFC(クロマトグラフ条件: MeOH/NH<sub>3</sub> 20mM; カラム: Waters BEH 5 μm 30×250mm)により分離し、2-アセチル-N-(3-フルオロ-4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-5-(メチルスルホニル)イソインドリン-1-カルボキサミドを得た(79mg、78%)。

20

30

HRMS: (C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についての計算値 543.0825; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 543.0830.

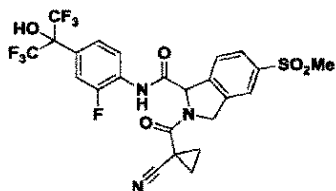
<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 5\*:1) δ 1.99, 2.15\* (s, 3H), 3.21, 3.22\* (s, 3H), 4.73-4.94, 4.99-5.1\* (m, 2H), 5.71\*, 5.94 (s, 1H), 7.49\*, 7.54 (dd, 1H), 7.62-7.71 (m, 2H), 7.76-7.81 (m, 1H), 7.88-7.93 (m, 1H), 8.00\*, 8.03 (s, 1H), 8.89 (br s, 1H), 10.92\*, 11.15 (s, 1H).

#### 【0386】

実施例436: 2-[(1-シアノシクロプロピル)カルボニル]-N-[2-フルオロ-4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

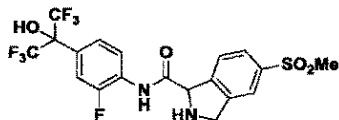
40

#### 【化181】



50

ステップ1：N-〔2-フルオロ-4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル〕-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド  
【化182】

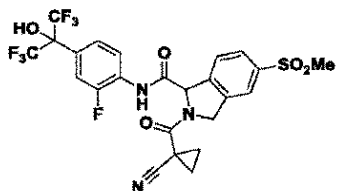


1-((2-フルオロ-4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-5-(メチルスルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (402 mg, 0.67ミリモル) を酢酸イソプロピル (1.5 mL) に懸濁した。IPA中塩酸 (1.5 mL, 7.50ミリモル) を添加した。室温で一晩攪拌した。反応物を真空中で濃縮した。残渣を EtOAc、次いで EtOAc/Hept (1:1) と同時蒸発させた。表題化合物をその塩酸塩として得た (353 mg, 99%)。淡紅色固体をさらに精製せずに次のステップで用いた。  
LC/MS: m/z = 501 [M+H]<sup>+</sup>.

【0387】

ステップ2：2-[(1-シアノシクロプロピル)カルボニル]-N-〔2-フルオロ-4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル〕-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

【化183】



N-(2-フルオロ-4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-5-(メチルスルホニル)イソインドリン-1-カルボキサミド、HCl (50 mg, 0.09ミリモル) を DCM (1 mL) に溶解し、これにトリエチルアミン (0.039 mL, 0.28ミリモル) および1-シアノシクロプロパン-1-カルボン酸 (15.52 mg, 0.14ミリモル) を添加後、次いで EtOAc 中 T3P (0.111 mL, 0.19ミリモル) 50% を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。LCMSは、生成物への完全な転換を示した。反応物を DCM で希釈し、0.5 M HCl で洗浄した。相セパレーターカートリッジを用いて層を分離し、真空中で濃縮した。残渣を DMSO に溶解し、分取 SFC (クロマトグラフ条件: MeOH/NH<sub>3</sub> 20 mM; カラム: Waters BEH 5 μm 30 × 250 mm) により分離し、2-(1-シアノシクロプロパン-1-カルボニル)-N-(2-フルオロ-4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-5-(メチルスルホニル)イソインドリン-1-カルボキサミドを得た (31.6 mg, 57.2%)。

HRMS: (C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>F<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 594.0933; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 594.0894.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 6\*:1) δ 1.44-1.81 (m, 4H), 3.22, 3.23\* (s, 3H), 4.86-5.00, 5.32-5.42\* (m, 2H), 6.06\*, 6.64 (s, 1H), 7.43-7.5 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.93-8.02 (m, 2H), 8.03, 8.12\* (s, 1H), 8.96 (br s, 1H), 10.74\*, 11.11 (s, 1H).

## 【0388】

実施例 437～449

実施例 437～449（表 4B）は、先行する実施例に記載される場合と同様の手順を用いて調製した。

実施例 437：2-アセチル-N-[2-フルオロ-4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 438：N-[2-フルオロ-4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

10

実施例 439：2-[(1-シアノシクロプロピル)カルボニル]-N-[3-フルオロ-4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 440：N-[3-フルオロ-4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(1-メトキシシクロプロピル)カルボニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 441：N-[2-フルオロ-4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(1-メトキシシクロプロピル)カルボニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

20

実施例 442：N-[2-フルオロ-4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 443：N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(3-メチルオキセタン-3-イル)カルボニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 444：N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2-(オキセタン-3-イルカルボニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

30

実施例 445：N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(2-メチルオキセタン-2-イル)カルボニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 446：2-[(1-フルオロシクロプロピル)カルボニル]-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

40

実施例 447：N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-(2-メトキシブタノイル)-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

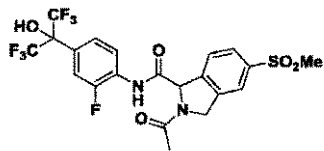
実施例 448：N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(1-メトキシシクロブチル)カルボニル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 449：N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(2R)-2-メトキシプロパノイル]-5-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

50

【 0 3 8 9 】  
【表 2 3】

表4B

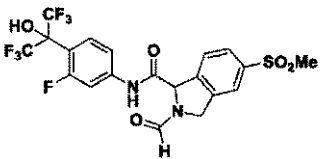
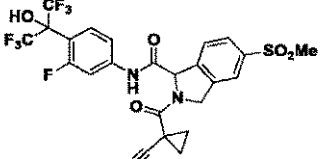
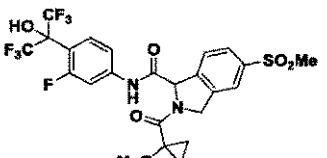
| 実施例<br>番号 | 構造                                                                                | NMR + MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 437       |  | HRMS: (C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> F <sub>7</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S +H) <sup>+</sup> についての計算値 543.0825; 実測値 (ESI [M+H] <sup>+</sup> ) 543.0825.<br><sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 回転異性体の混合物, 4*:1) δ 2.01, 2.15* (s, 3H), 3.22, 3.23* (s, 3H), 4.75 – 4.92, 4.99 – 5.07* (m, 2H) 5.95*, 6.12 (s, 1H), 7.43 – 7.57 (m, 2H), 7.71*, 7.77 (d, 1H), 7.89 – 7.95 (m, 1H), 7.99 – 8.04 (m, 2H), 8.93 (br s, 1H), 10.58*, 10.82 (s, 1H). |

10

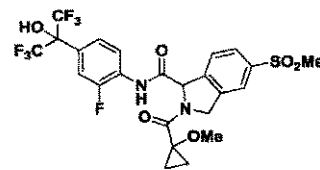
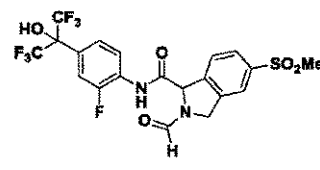
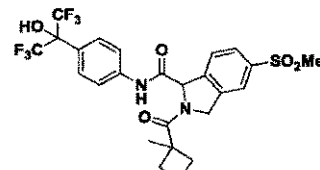
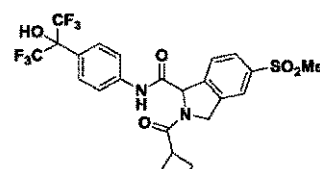
20

【 0 3 9 0 】

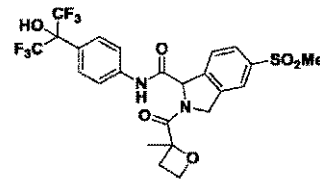
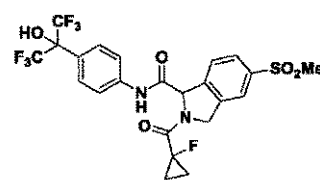
【表 2 4】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 438 |    | <p>HRMS: <math>(C_{24}H_{22}F_6N_2O_6S + H)^+</math> についての計算値 581.1181; 実測値 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 581.1160.</p> <p><math>^1H</math> NMR (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, 回転異性体の混合物, 2*:1) <math>\delta</math> 3.21, 3.22* (s, 3H), 4.71 – 4.92, 5.04 – 5.16* (m, 2H), 5.76*, 6.00 (s, 1H), 7.50*, 7.54(dd, 1H), 7.62 – 7.87 (m, 3H), 7.89 – 7.93 (m, 1H), 8.03, 8.05* (s, 1H), 8.39, 8.49* (s, 1H) 8.88 (br s, 1H), 10.98*, 11.08 (s, 1H).</p>                                |
| 439 |    | <p>HRMS: <math>(C_{24}H_{18}F_7N_3O_5S + H)^+</math> についての計算値 594.0933; 実測値 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 594.0890.</p> <p><math>^1H</math> NMR (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, 回転異性体の混合物, 6*:1) <math>\delta</math> 1.49 – 1.87 (m, 4H), 3.21, 3.23* (s, 3H), 4.86 – 5, 5.33 – 5.43* (m, 2H), 5.84*, 6.43 (s, 1H), 7.45 – 7.55 (m, 1H), 7.6 – 7.69 (m, 1H), 7.73 – 7.84 (m, 2H), 7.89 – 7.97 (m, 1H), 8.04, 8.13* (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 11.09*, 11.40 (s, 1H).</p>                 |
| 440 |  | <p>HRMS: <math>(C_{24}H_{21}F_7N_2O_6S + H)^+</math> についての計算値 599.1086; 実測値 (ESI <math>[M+H]^+</math>) 599.17.</p> <p><math>^1H</math> NMR (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, 回転異性体の混合物, 1*:1) <math>\delta</math> 0.78 – 1.20 (m, 4H), 3.18, 3.22* (s, 3H), 3.21, 3.35* (s, 3H), 4.83 – 5.05, 5.16 – 5.31* (m, 2H), 5.88*, 6.20 (s, 1H), 7.45 – 7.52 (m, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.7 – 7.82 (m, 2H), 7.87 – 7.93 (m, 1H), 8.03, 8.06* (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 11.02, 11.10* (s, 1H).</p> |

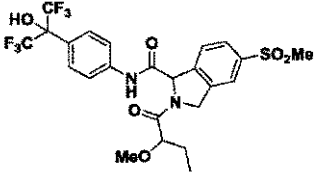
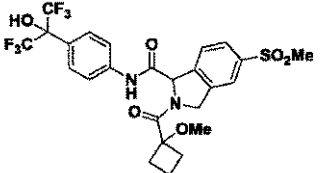
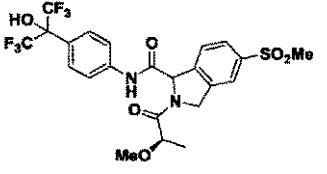
【表 2 5】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 441 |    | HRMS: $(C_{24}H_{21}F_7N_2O_6S + H)^+$ についての計算値 599.1086; 実測値 (ESI $[M+H]^+$ ) 599.1094.<br>$^1H$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体の混合物, 2:1 主のみが報告された) $\delta$ 0.84 - 1.2 (m, 4H), 3.22 (d, 3H), 3.33 (s, 3H), 5.13 - 5.31 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.49 - 7.56 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.89 - 7.95 (m, 1H), 7.98 - 8.07 (m, 2H), 8.95 (s, 1H), 10.71 (s, 1H). |
| 442 |    | HRMS: $(C_{20}H_{15}F_7N_2O_5S + H)^+$ についての計算値 529.0668; 実測値 (ESI $[M+H]^+$ ) 529.0647.<br>$^1H$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体の混合物, 2:1 主のみが報告された) $\delta$ 3.23 (s, 3H), 5.02 - 5.16 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.92 - 8.04 (m, 3H), 8.48 (s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 10.66 (s, 1H).                                              |
| 443 |  | HRMS: $(C_{24}H_{22}F_6N_2O_6S + H)^+$ についての計算値 581.1181; 実測値 (ESI $[M+H]^+$ ) 581.1180.<br>$^1H$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体の混合物 >10:1 主のみが報告された) $\delta$ 1.68 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 4.27 - 4.32 (m, 2H), 4.73 - 4.9 (m, 2H), 4.94 (dd, 2H), 5.81 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.71 - 7.76 (m, 3H), 7.91 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).             |
| 444 |  | HRMS: $(C_{23}H_{20}F_6N_2O_6S + H)^+$ についての計算値 567.1024; 実測値 (ESI $[M+H]^+$ ) 567.1061.<br>$^1H$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体の混合物, 4:1 主のみが報告された) $\delta$ 3.20 (s, 3H), 4.2 - 4.28 (m, 1H), 4.43 - 4.97 (m, 6H), 5.79 (s, 1H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.7 - 7.8 (m,                                                                                                      |

【表 2 6】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     | 3H), 7.90 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 10.80 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 445 |    | <p>HRMS: (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 581.1181; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 581.1178.</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ジアステレオマーの1:1混合物, および各ジアステレオマーにつき比1:1の回転異性体) δ 1.51 (s, 0.75H), 1.61 (s, 0.75H), 1.63 (s, 0.75H), 1.64 (s, 0.75H), 2.55 – 2.65 (m, 1H), 2.84 (m, 0.5H), 2.97 (m, 0.5H), 3.19 (s, 0.5H), 3.20 (s, 2.5H), 4.05 – 4.11 (m, 0.25H), 4.25 – 4.3 (m, 0.25H), 4.34 – 4.51 (m, 1.5H), 4.82 – 4.93 (m, 0.25H), 4.95 – 5.03 (m, 1.25H), 5.24 (d, 0.25H), 5.32 (d, 0.25H), 5.84 (d, 0.25H), 5.85 (d, 0.25H), 5.95 (d, 0.25H), 6.49 (d, 0.25H), 7.58 – 7.65 (m, 2H), 7.69 – 7.77 (m, 2.5H), 7.81 (d, 0.5H), 7.87 – 7.91 (m, 1H), 7.99 (s, 0.5H), 8.01 (s, 0.25H), 8.03 (s, 0.25H), 8.6 – 8.69 (m, 1H), 10.58 (s, 0.25H), 10.81 (s, 0.5H), 10.87 (s, 0.25H).</p> |
| 446 |  | <p>HRMS: (C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 569.0981; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 569.1009.</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 2:1 主のみが報告された) δ 1.18 – 1.48 (m, 4H) 3.22 (s, 3H), 5.22 – 5.32 (m, 2H), 5.90 (s, 1H), 7.6 – 7.65 (m, 2H), 7.69 – 7.83 (m, 3H), 7.88 – 7.94 (m, 1H), 8.02 – 8.07 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

【表 2 7】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 447 |    | <p>HRMS: (C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 583.1337; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 583.1317.</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ジアステレオマーの1:1混合物および各ジアステレオマーにつき約6:1の比の回転異性体; 各ジアステレオマーに対して主回転異性体のみが報告された) δ 0.91 – 0.97 (m, 3H), 1.64 – 1.75 (m, 2H), 3.2 – 3.22 (m, 3H), 3.27 (s, 1.5H), 3.31 (s, 1.5H), 3.99 – 4.06 (m, 1H), 5.08 (dd, 1H), 5.19 (t, 1H), 5.81 (d, 0.5H), 5.87 (d, 0.5H), 7.59 – 7.66 (m, 2H), 7.7 – 7.76 (m, 3H), 7.87 – 7.95 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.82 (s, 0.5H), 10.85 (s, 0.5H).</p> |
| 448 |  | <p>HRMS: (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 595.1337; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 595.1374.</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 7:1 主のみが報告された) δ 1.52 – 1.61 (m, 1H), 1.76 – 1.86 (m, 1H), 2.04 – 2.11 (m, 1H), 2.15 – 2.26 (m, 1H), 2.44 – 2.49 (m, 1H), 2.57 – 2.65 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 4.92 – 5.09 (m, 2H), 5.88 (d, 1H), 7.59 – 7.66 (m, 2H), 7.69 – 7.78 (m, 3H), 7.89 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.90 (s, 1H).</p>                                                            |
| 449 |  | <p>HRMS: (C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 569.1181; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 569.1174.</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ジアステレオマーの1:1混合物および各ジアステレオマーにつき約6:1の比の回転異性体; 各ジアステレオマーに対して主回転異性体のみが報告された) δ 1.29 (d, 1.5H), 1.32 (d, 1.5H), 3.21 (s, 3H), 3.27 (s, 1.5H), 3.31 (s, 1.5H), 4.20 (q, 0.5H), 4.27 (q,</p>                                                                                                                                                                                                      |

【表 28】

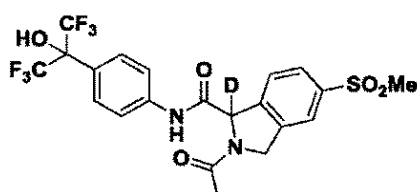
|  |  |                                                                                                                                                                                     |
|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | 0.5H), 5.03 – 5.1 (m, 1H), 5.12 – 5.24 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.84 (d, 1H), 7.56 – 7.66 (m, 2H), 7.69 – 7.76 (m, 3H), 7.91 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 10.82 (s, 0.5H), 10.83 (s, 0.5H). |
|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 【0395】

10

実施例 450：2-アセチル-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)(1-2H)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

## 【化184】



20

2-アセチル-N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-5-(メチルスルホニル)イソインドリン-1-カルボキサミド(0.156g、0.30ミリモル)をCD<sub>3</sub>OD(2mL)と混合し、トリエチルアミン(0.082mL、0.59ミリモル)を添加した。得られた混合物を環境温度で18時間攪拌した。沈殿物が形成しており、混合物をCD<sub>3</sub>OD(3mL)で希釈し、50℃で3時間加熱した。次に混合物を環境温度で20時間攪拌した。酢酸(2.1当量)を添加し、混合物を水(5mL)およびジクロロメタン(50mL)間で分配した。層を相セパレーター内で分離し、有機層を低下圧下で濃縮し、白色固体を得た(0.160g、102%)。

HRMS：(C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>DF<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についての計算値 526.0982；実測値：(ESI[M+H]<sup>+</sup>) 526.0964。 30

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, MeOD) δ 2.27(s, 3H), 3.12–3.15(m, 3H), 5.06–5.2(m, 2H), 7.66–7.76(m, 5H), 7.94–7.98(m, 1H), 8.02–8.06(m, 1H)。

## 【0396】

(1R)および(1S)鏡像異性体の分離：

ラセミ化合物(0.14g)を、YMC SA(IA)カラム(250×20、CO<sub>2</sub>(120バール)中35%イソプロピルアルコール100、フロー：70mL/分；注射容量は、14mg/mLのエタノール/ジクロロメタンの1/1溶液で5.0mLであった)を備えた分取SFCシステムにより鏡像異性体に分離した。 40

異性体1(ピーク1)：分析的キラルSFC(分析条件：YMC SA(IA)カラム、150×3mm、3μm、3.5mL/分、CO<sub>2</sub>(120バール)中40%IPA、40℃)によると、0.065g、99.4% ee。

HRMS：(C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>DF<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についての計算値 526.0982；実測値：(ESI[M+H]<sup>+</sup>) 526.0989。<sup>1</sup>H NMR(500MHz、MeOD、回転異性体の混合物、6：1、主回転異性体についてのデータのみが報告された) δ 2.26(s, 3H), 3.12(s, 3H), 5.06(d, 1H), 5.16(d, 1H), 7.66–7.69(m, 4H), 7.70(d, 1H), 7.93(d, 1H), 8.02(s, 1H)。

異性体2(ピーク2)：分析的キラルSFC(分析条件：YMC SA(IA)カラム、 50

150×3mm、3μm、3.5ml/分、CO<sub>2</sub>（120バール）中40%IPA、40℃）によると、0.073g、96.6% ee。

HRMS：(C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>DF<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についての計算値 526.0982；実測値：(ESI [M+H]<sup>+</sup>) 526.0978。

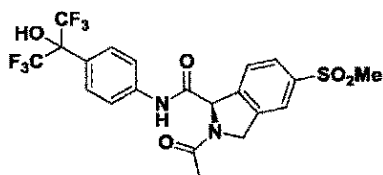
<sup>1</sup>H NMR（500MHz、MeOD、回転異性体の混合物、6：1、主回転異性体についてのデータのみが報告された）δ 2.26（s, 3H），3.13（s, 3H），5.07（d, 1H），5.16（d, 1H），7.66–7.69（m, 4H），7.70（d, 1H），7.94（d, 1H），8.02（s, 1H）。

【0397】

実施例451：(1R)-2-アセチル-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

10

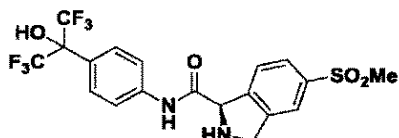
【化185】



ステップ1：(1R)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

20

【化186】



1-((4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-5-(メチルスルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸(R)-tert-ブチル(132g、226.6ミリモル)を酢酸イソプロピル(500mL)に懸濁した。イソプロピルアルコール中塩酸(500mL、2500.00ミリモル)を添加した。得られた混合物を20℃で16時間半攪拌し、次に蒸発フラスコに移した。溶媒を30℃の槽内温度、低圧下で除去し、残渣をEtOAc(2×500mL)、EtOAc/Hept(1：1 800ml)およびヘプタン(2×400mL)と同時蒸発させ、その後に真空下で20時間乾燥した。(R)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-5-(メチルスルホニル)イソインドリン-1-カルボキサミドの塩酸塩(125g、106%)を、固体として得て、さらに精製せずに次のステップで用いた。

30

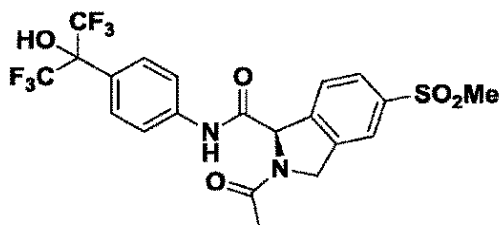
LC/MS：m/z=483 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.23 (s, 3H), 4.72 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 5.96 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.97 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.06 (b s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.75 (b s, 1H), 10.96 (b s, 1H) 11.93 (s, 1H)。

40

【0398】

ステップ2：(1R)-2-アセチル-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

## 【化 1 8 7】



(1R)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-5-(メチルスルホニル)イソインドリン-1-カルボキサミド塩酸塩(125g、216.82ミリモル)を酢酸エチル(1250mL)に溶解した。酢酸(24.82mL、433.64ミリモル)およびピリジン(73.8mL、867.29ミリモル)を添加した。酢酸エチル中T3P(EtOAc中50%、258mL、433.64ミリモル)を緩徐に10分かけて添加し、得られた混合物を30分間攪拌した。反応混合物をEtOAc(500mL)で希釈し、クエン酸の水溶液(1M、2×750mL)、水性NaHCO<sub>3</sub>(4%、2×750mL)および水(500mL)で洗浄した。有機層を蒸発させ、得られた灰色がかった泡状物を粉碎し、真空下で一晩乾燥した。粗製固体(123g)をEtOAc(300mL)に溶解し、材料をシリカゲルのプラグ(450g)を通して濾過し、EtOAc(1000mL)で溶出した。濾液を蒸発させ、粗製物をEtOAc(600mL)に溶解し、10℃に冷却した。n-ヘプタン(275mL)を緩徐に添加した。ヘプタンの半分の添加後、種晶を添加した。添加後、混合物の温度を55℃に50分間上昇させた。次に10～55℃間の循環をさらに2回繰り返した。沈殿物を、P3ガラスフィルターを用いて濾過除去し、固体をEtOAc/ヘプタン(1:1 400mL)およびヘプタン(200mL)で洗浄し、次に真空乾燥器、30℃で2時間乾燥する前、漏斗内で30分間乾燥した。(1R)-2-アセチル-N-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-5-(メチルスルホニル)イソインドリン-1-カルボキサミド(62.6g、51.5%)を固体として得た(mp=228℃)。

分析的キラルSFC 99.9% ee (分析条件: ACN中化合物1mg/ml; CelluCoatカラム、150×4.6mm、3μm、3.5ml/分、CO<sub>2</sub>(120バール)中25%IPA、40℃、240nm)。[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>+108°(c=1.0, CH<sub>3</sub>CN、20℃)。

HRMS: (C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についての計算値 525.0919; 実測値: (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 525.0917. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 4\*:1) δ 1.99, 2.15\*(s, 3H), 3.22, 3.23\*(s, 3H), 4.79(d, 1H), 4.89(d, 1H), 4.98-5.11\*(m, 2H), 5.73\*, 5.93(s, 1H), 7.6-7.81(m, 5H), 7.88-7.92(m, 1H), 8.00\*, 8.03(s, 1H), 8.64\*, 8.67(s, 1H), 10.70\*, 10.92(s, 1H).

## 【0399】

母液を蒸発させ、固体を酢酸エチル(200mL)に溶解し、ヘプタン(90mL)を緩徐に添加した。ヘプタンの約半分の添加後、種晶を添加し、混合物を55℃に64時間加熱した。固体を濾過除去し、EtOAc/Hept(1:1、120mL)およびヘプタン(2×120mL)で洗浄し、漏斗内で15分間、次に真空下、40℃で72時間乾燥した。そのようにして(1R)-2-アセチル-N-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-5-(メチルスルホニル)イソインドリン-1-カルボキサミド(30, 0g、24, 7%)の2番目のバッチが固体として得られた。分析的キラルSFC(分析条件: ACN中化合物1mg/ml; CelluCoatカラム、150×4.6mm、3μm、3.5ml/分、CO<sub>2</sub>(120バール)中25%IPA100、40℃、240nm)によると、98.3%

ee。  $[\alpha]_D^{25} +103^\circ$  (c=1.0, ACN)。

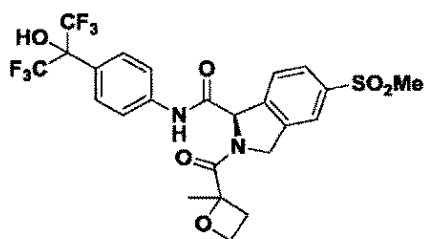
【0400】

種晶は、EtOAcおよびヘプタンからの結晶化により、上記のように調製した440 mgの粗製物(1R)-2-アセチル-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミドから得て、混合物を一晩攪拌放置した。固体を濾過除去し、無色固体(377 mg、85%)を得て、EtOAc/ヘプタン(1:4、1,3 ml)およびヘプタン(1 ml)で洗浄した。

【0401】

実施例452: (1R)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(2-メチルオキシタン-2-イル)カルボニル]-5-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

【化188】



(R)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-5-(メチルスルホニル)イソインドリン-1-カルボキサミド、HCl(620 mg、1.19ミリモル)をDCM(10 mL)に懸濁し、これに2-メチルオキシタン-2-カルボン酸(278 mg、2.39ミリモル)およびピリジン(0.242 mL、2.99ミリモル)、次いでT3P(1.423 mL、2.39ミリモル、EtOAc中50%)を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。LCMSは、生成物への完全な転換を示した。反応物をDCMで希釈し、0.5M HClで洗浄した。相セパレーターを用いて層を分離し、真空中で濃縮した。粗生成物(690 mg)を、YMC SA(IA)カラム(250×20、5 μm、CO<sub>2</sub>(160バール)中18% IPA、フロー:70 mL/分;注射容量は138 mg/mLのエタノール溶液で0.30 mLであった)を備えた分取SFCシステムで精製した。

異性体1(ピーク1):分析的キラルSFC(分析条件:YMC SA(IA)カラム、150×4.6 mm、3 μm、3.5 mL/分、CO<sub>2</sub>(120バール)中25% IPA、40℃)によると、160 mg、23%の収量;99.9% ee。  $[\alpha]_D^{25} +92^\circ$  (c=0.6, CH<sub>3</sub>CN)。

HRMS: (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup>についての計算値 581.1181;実測値(ESI [M+H]<sup>+</sup>) 581.1182。

<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 1:1 ratio of rotamers) δ 1.51(s, 1.5H), 1.63(s, 1.5H), 2.51-2.7(m, 1H), 2.77-2.88(m, 0.5H), 2.87-2.97(m, 0.5H), 3.17(s, 1.5H), 3.20(s, 1.5H), 4.34-4.56(m, 2H), 4.89(d, 0.5H), 4.99(d, 1H), 5.24(d, 0.5H), 5.85(s, 0.5H), 6.49(s, 0.5H), 7.63(dd, 2H), 7.69-7.78(m, 2.5H), 7.81(d, 0.5H), 7.90(d, 1H), 7.99(s, 0.5H), 8.03(s, 0.5H), 8.66(s, 1H), 10.80(s, 0.5H), 10.86(s, 0.5H)。

異性体2(ピーク2):172 mg、25%の収量;98.5% ee。by分析的キラルSFC(分析条件:YMC SA(IA)カラム、150×4.6 mm、3 μm、3.

5 ml/分、CO<sub>2</sub> (120バール) 中25% IPA、40℃)。[α]<sub>D</sub><sup>589</sup> +94° (c=0.6、CH<sub>3</sub>CN)。

HRMS: (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S +H)<sup>+</sup> についての計算値 581.1181; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 581.1159。

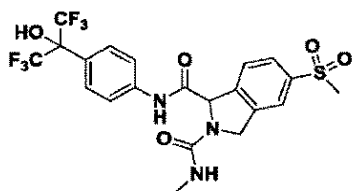
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 1:1 ratio of rotamers) δ 1.61 (s, 1.5H), 1.64 (s, 1.5H), 2.51–2.64 (m, 1H), 2.81–2.88 (m, 0.5H), 2.97–3.03 (m, 0.5H), 3.19 (s, 1.5H), 3.2 (s, 1.5H), 4.04–4.12 (m, 0.5H), 4.25–4.31 (m, 0.5H), 4.33–4.4 (m, 0.5H), 4.46–4.52 (m, 0.5H), 4.87 (d, 0.5H), 4.96 (s, 0.5H), 5.02 (d, 0.5H), 5.33 (d, 0.5H), 5.84 (s, 0.5H), 5.95 (s, 0.5H), 7.61 (dd, 2H), 7.73 (dd, 2.5H)。

10

#### 【0402】

実施例453: N<sup>1</sup>–[4–(1, 1, 1, 3, 3, 3–ヘキサフルオロ–2–ヒドロキシプロパン–2–イル)フェニル]–N<sup>2</sup>–メチル–5–(メチルスルホニル)–1, 3–ジヒドロ–2H–イソインドール–1, 2–ジカルボキサミド

#### 【化189】



20

イソシアン酸メチル (21.99 mg、0.39ミリモル) を、DCM (1 mL) / THF (1 mL) 中、N–(4–(1, 1, 1, 3, 3, 3–ヘキサフルオロ–2–ヒドロキシプロパン–2–イル)フェニル)–5–(メチルスルホニル)イソインドリン–1–カルボキサミド、HCl (100 mg、0.19ミリモル) およびトリエチルアミン (0.081 mL、0.58ミリモル) の混合物に添加した。反応物を室温で15分間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和鹹水で洗浄した。層を分離し、有機層を相セパレーターカートリッジを用いて乾燥した。溶媒を真空で除去し、残渣をDCMで粉碎した。得られた固体を濾過により収集し、真空下で乾燥する前にDCMで洗浄した。表題化合物 (84 mg、81%) を無色固体として得た。

30

HRMS: (C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S +H)<sup>+</sup> についての計算値 540.1028; 実測値: (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 540.1050。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.64 (d, 3H), 3.22 (s, 3H), 4.75 (d, 1H), 4.82 (dd, 1H), 5.66 (d, 1H), 6.59 (q, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.88 (dd, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)。

40

#### 【0403】

実施例454～456

実施例454～456 (表4C) は、先行する実施例に記載される場合と同様の手順を用いて調製した。

実施例454: N<sup>2</sup>–エチル–N<sup>1</sup>–[4–(1, 1, 1, 3, 3, 3–ヘキサフルオロ–2–ヒドロキシプロパン–2–イル)フェニル]–5–(メチルスルホニル)–1, 3–ジヒドロ–2H–イソインドール–1, 2–ジカルボキサミド

実施例455: N<sup>1</sup>–[4–(1, 1, 1, 3, 3, 3–ヘキサフルオロ–2–ヒドロキシプロパン–2–イル)フェニル]–5–(メチルスルホニル)–1, 3–ジヒドロ–2H–イソインドール–1, 2–ジカルボキサミド

50

実施例 456 : N<sup>2</sup>-シクロプロピル-N<sup>1</sup>-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(メチルスルホニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-1, 2-ジカルボキサミド

【0404】

【表29】

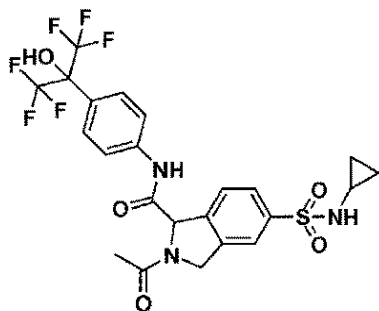
表4C

| 実施例<br>番号 | 構造 | NMR + MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 454       |    | HRMS: (C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S + H) <sup>+</sup> についての計算値 554.1184; 実測値 (ESI [M+H] <sup>+</sup> ) 554.1165.<br><sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO d <sub>6</sub> ) δ 1.06 (t, 3H), 3.05 – 3.17 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 4.75 (d, 1H), 4.82 (dd, 1H), 5.66 (d, 1H), 6.63 (t, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.62 (s, 1H).                             |
| 455       |    | HRMS: (C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S + H) <sup>+</sup> についての計算値 526.0871; 実測値 (ESI [M+H] <sup>+</sup> ) 526.0860.<br><sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO d <sub>6</sub> ) δ 3.22 (s, 3H), 4.77 (d, 1H), 4.84 (dd, 1H), 5.64 (d, 1H), 6.23 (s, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.59 (s, 1H).                                                                |
| 456       |    | HRMS: (C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S + H) <sup>+</sup> についての計算値 566.1184; 実測値 (ESI [M+H] <sup>+</sup> ) 566.1182.<br><sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO d <sub>6</sub> ) δ 0.39 – 0.52 (m, 2H), 0.54 – 0.63 (m, 2H), 2.55 – 2.58 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 4.71 (d, 1H), 4.79 (dd, 1H), 5.66 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.62 (s, 1H). |

【0405】

実施例 500 : 2-アセチル-5-(シクロプロピルスルファモイル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

## 【化 1 9 0】



10

D I P E A (0.162 mL、0.92 ミリモル) を、窒素下で D C M (5 mL) 中、2-アセチル-5-(シクロプロピルスルファモイル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボン酸 (100 mg、0.31 ミリモル)、2-(4-アミノフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (88 mg、0.34 ミリモル) および H A T U (129 mg、0.34 ミリモル) を添加した。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) でクエンチし、D C M (3×20 mL) で抽出し、有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、暗色固体を得た。粗生成物を、石油エーテル中 E t O A c 0~100% の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、

20

2-アセチル-5-(シクロプロピルスルファモイル)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド (40.0 mg、22.94%) を無色固体として得た。L C / M S :  $m/z = 566$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

H R M S :  $(\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5\text{S} + \text{H})^+$  についての計算値 566.1184 ; 実測値 (E S I  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 566.1185.

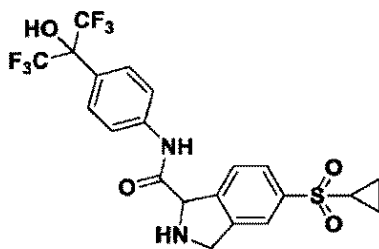
$^1\text{H}$  N M R (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , 回転異性体の混合物, 4.5\*:1)  $\delta$  0.36-0.54 (m, 4H), 1.99, 2.15\* (s, 3H), 2.08-2.10 (m, 1H), 4.76-4.93, 5.00-5.09\* (m, 2H), 5.71\*, 5.91 (s, 1H), 7.61-7.70 (m, 3H), 7.71-7.82 (m, 3H), 7.84-7.92 (m, 1H), 8.00, 8.02\* (d, 1H), 8.67\*, 8.69 (s, 1H), 10.71\*, 10.94 (s, 1H).

30

## 【0406】

実施例 600 : 5-(シクロプロピルスルホニル)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

## 【化 1 9 1】



40

H C l (気体) を、室温で D C M (20 mL) 中、5-(シクロプロピルスルホニル)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)イソインドリン-2-カルボン酸 t e r t -ブチル (1.3 g、2.14 ミリモル) の溶液に通気し、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を飽和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  で塩基性化した。反応混合物を D C M (3×25 mL) で抽出し、有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、黄色油を得た。粗生

50

成物を、水中MeCN 0～30%の溶出勾配でのフラッシュ（C18フラッシュ）クロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、5-（シクロプロピルスルホニル）-N-（4-（1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル）イソインドリン-1-カルボキサミド（0.750 g、69.1%）を淡黄色固体として得た。

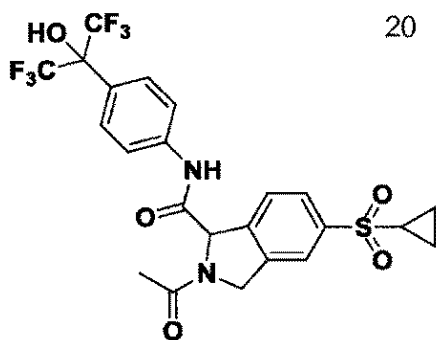
HRMS:  $(C_{21}H_{18}F_6N_2O_4S + H)^+$  についての計算値 509.0970; 実測値 (ESI  $[M+H]^+$ ) 509.0957.

$^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.98–1.2 (m, 4H), 2.76–2.95 (m, 1H), 3.87–4.11 (m, 1H), 4.24–4.53 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 7.59–7.66 (m, 2H), 7.7–7.76 (m, 1H), 7.77–7.88 (m, 4H), 8.65 (s, 1H), 10.35 (s, 1H).

【0407】

実施例601: 2-アセチル-5-（シクロプロピルスルホニル）-N-〔4-（1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル〕-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

【化192】



5-（シクロプロピルスルホニル）-N-（4-（1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル）イソインドリン-1-カルボキサミド（50 mg、0.10ミリモル）を、窒素下でDCM（2 mL）中のAcOH（6.2  $\mu$ l、0.11ミリモル）、HATU（41.1 mg、0.11ミリモル）およびDIPEA（0.052 mL、0.30ミリモル）に添加した。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl（10 mL）でクエンチし、DCM（3×10 mL）で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、黄色油を得た。粗生成物を、石油エーテル中EtOAc 0～70%の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、表題化合物（50 mg、78%）を白色固体として得た。LC/MS:  $m/z = 551 [M+H]^+$ .

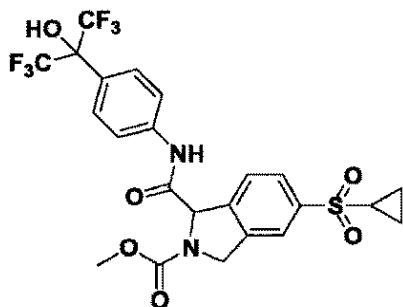
HRMS:  $(C_{23}H_{20}F_6N_2O_5S + H)^+$  についての計算値 551.1075; 実測値 (ESI  $[M+H]^+$ ) 551.1071.

$^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体の混合物, 4.5\*:1) 0.97–1.27 (m, 4H), 1.98, 2.14\* (s, 3H), 2.68–2.91 (m, 1H), 4.73–5.11 (m, 2H), 5.72\*, 5.92 (s, 1H), 7.58–7.84 (m, 5H), 7.84–7.92 (m, 1H), 7.94–8.03 (m, 1H), 8.66, 8.68 (s, 1H), 10.71\*, 10.94 (s, 1H).

【0408】

実施例602: 5-（シクロプロピルスルホニル）-1-〔4-（1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル〕カルバモイル-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸メチル

## 【化 193】



メチルカルボノクロリダート (22.30 mg、0.24 ミリモル) を、DCM (5 mL) 中の 5-(シクロプロピルスルホニル)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イソインドリン-1-カルボキサミド (60 mg、0.12 ミリモル) に液滴添加し、窒素下で 0℃ に冷却した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、DCM (3×25 mL) で抽出し、有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、黄色固体を得た。粗生成物を、水中 MeCN 10～80% の溶出勾配でのフラッシュ (C18 フラッシュ) クロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、表題化合物 (40 mg、59.8%) を固体として得た。LC/MS: m/z = 567 [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS: (C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 567.1024; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 567.1041.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 1.3\*:1) δ 0.98–1.21 (m, 4H), 2.81–2.91 (m, 1H), 3.64, 3.71\* (s, 3H), 4.79–4.91 (m, 2H), 5.68\*, 5.70 (s, 1H), 7.61–7.68 (m, 2H), 7.69–7.78 (m, 3H), 7.84–7.9 (m, 1H), 7.96–8.02 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.79\*, 10.81 (s, 1H).

## 【0409】

実施例 603～609

実施例 603～609 (表 6) は、先行する実施例に記載される場合と同様の手順を用いて調製した。実施例 610 は、実施例 314 または 453 に記載される場合と同様の手順を用いて調製した。

実施例 603: 5-(シクロプロピルスルホニル)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(1-メトキシシクロプロピル)カルボニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 604: 5-(シクロプロピルスルホニル)-2-ホルミル-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 605: 5-(シクロプロピルスルホニル)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-(ヒドロキシアセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 606: 5-(シクロプロピルスルホニル)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-(メトキシアセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 607: 2-[(1-シアノシクロプロピル)カルボニル]-5-(シクロプロピルスルホニル)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 608 : 5-(シクロプロピルスルホニル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例 609 : 5-(シクロプロピルスルホニル)-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

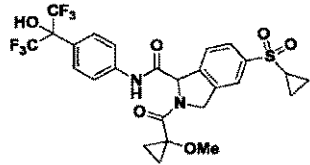
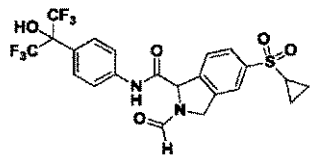
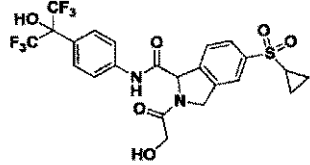
実施例 610 : 5-(シクロプロピルスルホニル)-N<sup>1</sup>-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-N<sup>2</sup>-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-1, 2-ジカルボキサミド

10

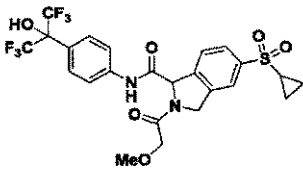
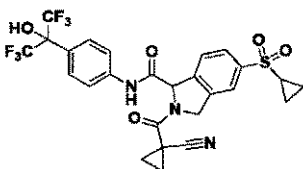
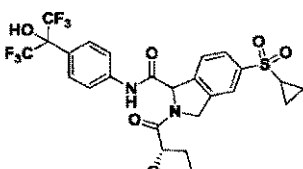
【0410】

【表 3 0】

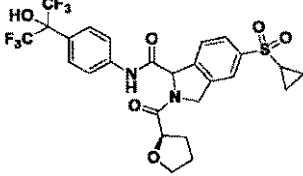
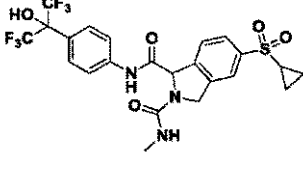
表6

| 実施例<br>番号 | 構造                                                                                  | NMR + MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 603       |    | HRMS: $(C_{26}H_{24}F_6N_2O_6S + H)^+$ についての計算値 607.1337; 実測値 (ESI $[M+H]^+$ ) 607.1351.<br>$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 同転異性体の混合物, 2.3*:1) $\delta$ 0.84 – 1.21 (m, 8H), 2.80 – 2.90 (m, 1H), 3.19, 3.36* (s, 3H), 4.85 – 5.04, 5.19 – 5.31* (m, 2H), 5.90*, 6.22 (s, 1H), 7.60 – 7.69 (m, 2H), 7.70 – 7.84 (m, 3H), 7.86 – 7.91 (m, 1H), 8.00 – 8.06 (m, 1H), 8.66, 8.68* (s, 1H), 10.83, 10.90* (s, 1H). |
| 604       |   | HRMS: $(C_{22}H_{18}F_6N_2O_5S + H)^+$ についての計算値 537.0919; 実測値 (ESI $[M+H]^+$ ) 537.0928.<br>$^1H$ NMR (400 MHz DMSO- $d_6$ , 同転異性体の混合物, 1.8*:1) $\delta$ 0.98 – 1.32 (m, 4H), 2.86 (s, 1H), 4.74 – 4.94, 5.04 – 5.19* (m, 2H), 5.78*, 5.99 (s, 1H), 7.61 – 7.69 (m, 2H), 7.71 – 7.93 (m, 4H), 7.98 – 8.06 (m, 1H), 8.40, 8.49* (s, 1H), 8.66*, 8.67 (s, 1H), 10.77*, 10.87 (s, 1H).                              |
| 605       |  | HRMS: $(C_{23}H_{20}F_6N_2O_6S + H)^+$ についての計算値 567.1024; 実測値 (ESI $[M+H]^+$ ) 567.1004.<br>$^1H$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 同転異性体の混合物, 5*:1) $\delta$ 0.98 – 1.21 (m, 4H), 2.81 – 2.93 (m, 1H), 3.87 – 4.34 (m, 2H), 4.81 – 5.25 (m, 3H), 5.80*, 6.01 (s, 1H), 7.58 – 7.84 (m, 5H), 7.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 8.67*, 8.69 (s, 1H), 10.77*, 10.95 (s, 1H).                       |

【表 3 1】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 606 |    | <p>HRMS: (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 581.1181; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 581.1175.</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 5*:1) δ 0.97 – 1.29 (m, 5H), 2.80 – 2.92 (m, 1H), 3.27, 3.36* (s, 3H), 3.93 – 4.13, 4.16 – 4.34* (m, 2H), 4.81 – 5.07 (m, 2H), 5.80*, 5.99 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.7 – 7.81 (m, 3H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.97 – 8.03 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.78*, 10.88 (s, 1H).</p>                              |
| 607 |   | <p>HRMS: (C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 602.1184; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 602.1210.</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 6*:1) δ 0.98 – 1.17 (m, 4H), 1.52 – 1.65 (m, 2H), 1.65 – 1.78 (m, 2H), 2.80 – 2.92 (m, 1H), 4.86 – 5.00, 5.32 – 5.43* (m, 2H), 5.85*, 6.44 (s, 1H), 7.60 – 7.69 (m, 2H), 7.69 – 7.81 (m, 3H), 7.86 – 7.99 (m, 1H), 8.00 – 8.14 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.89*, 11.22 (s, 1H).</p>                                                     |
| 608 |  | <p>HRMS: (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 607.1337; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 607.1342.</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 4つの異性体の混合物, 2つの主異性体のみが報告された) δ 0.97 – 1.27 (m, 4H), 1.72 – 2.00 (m, 2H), 2.00 – 2.27 (m, 2H), 2.80 – 2.91 (m, 1H), 3.75 – 3.91 (m, 2H), 4.69 – 4.78 (m, 1H), 5.00 – 5.24 (m, 2H), 5.77*, 5.79 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.68 – 7.77 (m, 3H), 7.84 – 7.91 (m, 1H), 7.95 – 8.01 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.78*, 10.80 (s, 1H).</p> |

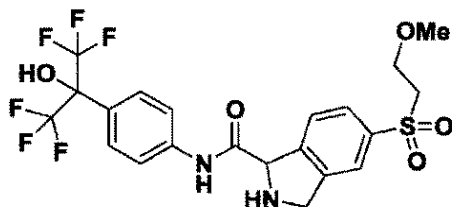
【表 3 2】

|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 609 |   | HRMS: $(C_{26}H_{24}F_6N_2O_6S + H)^+$ についての計算値 607.1337; 実測値 (ESI $[M+H]^+$ ) 607.1320.<br>$^1H$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 4つの異性体の混合物, 2つの主異性体のみが報告された) $\delta$ 1.00 – 1.16 (m, 4H), 1.81 – 1.93 (m, 2H), 2.00 – 2.27 (m, 2H), 2.79 – 2.9 (m, 1H), 3.73 – 3.92 (m, 2H), 4.68 – 4.79 (m, 1H), 5.00 – 5.13 (m, 1H), 5.13 – 5.24 (m, 1H), 5.77*, 5.78 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.68 – 7.77 (m, 3H), 7.84 – 7.90 (m, 1H), 7.95 – 8.01 (m, 1H), 8.63 – 8.72 (m, 1H), 10.78*, 10.80 (s, 1H). |
| 610 |  | HRMS: $(C_{23}H_{21}F_6N_3O_5S + H)^+$ についての計算値 566.1184; 実測値 (ESI $[M+H]^+$ ) 566.1199.<br>$^1H$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 0.98 – 1.08 (m, 2H), 2.65 (d, 3H), 2.81-2.94 (m, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.83 (dd, 1H), 5.67 (d, 1H), 6.60 (q, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.63 (s, 1H).                                                                                                                                              |

## 【0413】

実施例 700: N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-[(2-メトキシエチル)スルホニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

## 【化 194】



HCl (気体) (0.171 mL、5.63 ミリモル) を、DCM (35 mL) 中、1-((4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)-5-((2-メトキシエチル)スルホニル)イソインドリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (3.53 g、5.63 ミリモル) の溶液を通過させた。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> で塩基性化した。反応混合物を DCM (3×50 mL) で抽出し、有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、褐色油を得た。粗生成物を、水中 MeCN 0~50% の溶出勾配でのフラッシュ (C18 フラッシュ) クロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、表題化合物 (2.110 g、71.1%) を固体として得た。LC

／MS：m/z = 527 [M+H]<sup>+</sup>.

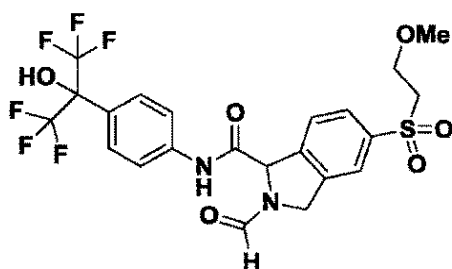
HRMS：(C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についての計算値 527.1075；実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 527.1071.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.10 (s, 3H), 3.51–3.65 (m, 4H), 4.38 (s, 2H), 5.08 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.74–7.89 (m, 4H), 8.63 (s, 1H), 10.33 (s, 1H).

【0414】

実施例701：2-ホルミル-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-[(2-メトキシエチル)スルホニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

【化195】



DIPEA (0.080 mL、0.46ミリモル)を、窒素下でDCM (10 mL)中、N-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-5-[(2-メトキシエチル)スルホニル]イソインドリン-1-カルボキサミド (80 mg、0.15ミリモル)、ギ酸 (13.99 mg、0.30ミリモル) およびHATU (63.6 mg、0.17ミリモル) に添加した。得られた溶液を室温で5時間攪拌した。反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl (15 mL) でクエンチし、DCM (3×20 mL) で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、黄色固体を得た。粗生成物を、水中MeCN 0~50%の溶出勾配でのフラッシュ (C18フラッシュ) クロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、表題化合物 (67.0 mg、80%) を白色固体として得た。LC/MS：m/z = 555 [M+H]<sup>+</sup>.

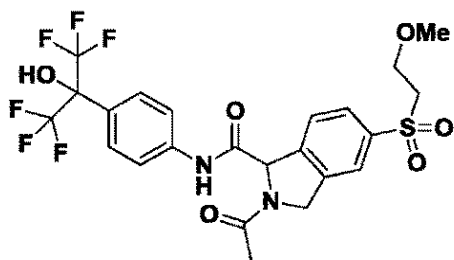
HRMS：(C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup>についての計算値 555.1024；実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 555.117.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 1.7\*:1) δ 3.11 (s, 3H), 3.63 (s, 4H), 4.72–4.94, 5.03–5.21\* (m, 2H), 5.78\*, 6.00 (s, 1H), 7.59–7.94 (m, 6H), 8.02 (s, 1H), 8.40, 8.50\* (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.79\*, 10.89 (s, 1H).

【0415】

実施例702：2-アセチル-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-[(2-メトキシエチル)スルホニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

## 【化 1 9 6】



ギ酸の代わりに酢酸を用いる以外では実施例 701 における手順に従い、ワークアップ後、褐色油を得た。粗生成物を、水中 MeCN 0～30% の溶出勾配でのフラッシュ（C18 フラッシュ）クロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、表題化合物（20 mg、6.67%）を白色固体として得た。LC/MS：m/z = 569 [M+H]<sup>+</sup>.

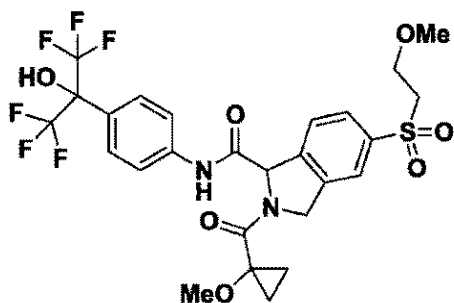
HRMS：(C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 569.1181；実測値（ESI [M+H]<sup>+</sup>）569.1197.

<sup>1</sup>H NMR（300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 4.2\* : 1）δ 1.98, 2.14\* (s, 3H), 3.06–3.11 (m, 3H), 3.60 (s, 4H), 4.72–5.08 (m, 2H), 5.72\*, 5.95 (s, 1H), 7.57–7.80 (m, 5H), 7.82–7.88 (m, 1H), 7.93–8.00 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.73\*, 11.01 (s, 1H).

## 【0416】

実施例 703：N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-[(1-メトキシシクロプロピル)カルボニル]-5-[(2-メトキシエチル)スルホニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

## 【化 1 9 7】



ギ酸の代わりに 1-メトキシシクロプロパンカルボン酸を用いる以外では実施例 701 における手順に従い、無色固体を粗生成物として得て、それを水中 MeCN 0～70% の溶出勾配でのフラッシュ（C18 フラッシュ）クロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、N-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-2-(1-メトキシシクロプロパンカルボニル)-5-((2-メトキシエチル)スルホニル)イソインドリン-1-カルボキサミド（50.8 mg、86%）を無色固体として得た。

HRMS：(C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 625.1443；実測値（ESI [M+H]<sup>+</sup>）625.1461.

<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 2.2\* : 1）δ 0.83–1.27 (m, 4H), 3.11, 3.12\* (s, 3H), 3.19, 3.36\* (s, 3H), 3.55–3.66 (m, 4H), 4.86–5.04, 5.18–5.31\* (m, 2H), 5.90\*, 6.22 (s, 1H), 7.60–7.68 (m, 2H), 7.7–7.82 (m, 3H), 7.84–7.91 (m, 1H), 7.

9.8 – 8.05 (m, 1H), 8.66, 8.68\* (s, 1H), 10.82, 10.90\* (s, 1H).

【0417】

実施例704～706（表7）は、先行する実施例に記載される場合と同様の手順を用いて調製した。実施例707は、実施例314または453に記載される場合と同様の手順を用いて調製した。

実施例704：1- { [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] カルバモイル} -5- [ (2-メトキシエチル) スルホニル] -1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸メチル

実施例705：N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2- (ヒドロキシアセチル) -5- [ (2-メトキシエチル) スルホニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

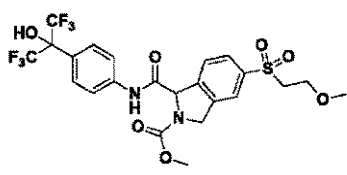
実施例706：N- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -2- (メトキシアセチル) -5- [ (2-メトキシエチル) スルホニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

実施例707：N<sup>1</sup>- [4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル] -5- [ (2-メトキシエチル) スルホニル] -N<sup>2</sup>-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-1, 2-ジカルボキサミド

【0418】

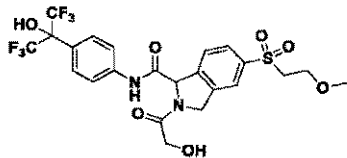
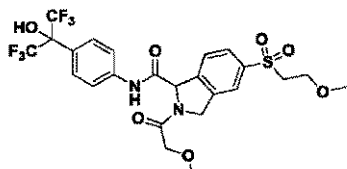
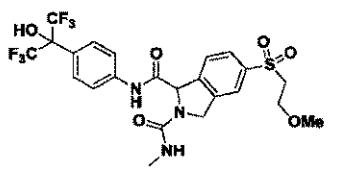
【表33】

表7

| 実施例<br>番号 | 構造                                                                                  | NMR + MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 704       |  | <p>HRMS: (C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 585.1130; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 585.1130.</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 同転異性体の混合物, 1.4*:1) δ 3.09 (s, 3H), 3.56 – 3.73 (m, 7H), 4.80 – 4.91 (m, 2H), 5.68 (m, 1H), 7.56 – 7.77 (m, 5H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz,</p> |

【0419】

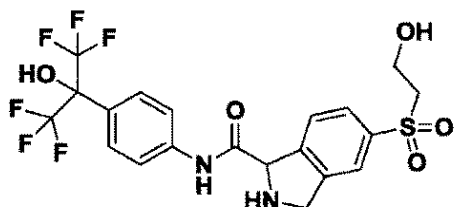
【表 3 4】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     | 1H), 7.97 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.77, 10.79* (s, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 705 |    | HRMS: $(C_{23}H_{22}F_6N_2O_7S + H)^+$ についての計算値 585.1130; 実測値 (ESI $[M+H]^+$ ) 585.1145.<br>$^1H$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体の混合物, 5*:1) $\delta$ 3.09 (s, 3H), 3.57 – 3.64 (m, 4H), 3.86 – 4.33 (m, 2H), 4.80 – 5.10 (m, 3H), 5.79*, 6.00 (s, 1H), 7.59 – 7.66 (m, 2H), 7.68 – 7.80 (m, 3H), 7.83 – 7.91 (m, 1H), 7.93 – 8.02 (s, 1H), 8.66*, 8.68 (s, 1H), 10.75*, 10.92 (s, 1H).                                   |
| 706 |   | HRMS: $(C_{24}H_{24}F_6N_2O_7S + H)^+$ についての計算値 599.1287; 実測値 (ESI $[M+H]^+$ ) 599.1309.<br>$^1H$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体の混合物, 4*:1) $\delta$ 3.09 (s, 3H), 3.26, 3.36* (s, 3H), 3.61 (s, 4H), 3.93 – 4.12, 4.17 – 4.32* (m, 2H), 4.78 – 5.16 (m, 2H), 5.79*, 5.99 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.68 – 7.81 (m, 3H), 7.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.95 – 8.01 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.79* 10.89 (s, 1H). |
| 707 |  | HRMS: $(C_{23}H_{23}F_6N_3O_6S + H)^+$ についての計算値 584.1290; 実測値 (ESI $[M+H]^+$ ) 584.1282.<br>$^1H$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 2.65 (d, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.63 (s, 4H), 4.75 (d, 1H), 4.84 (d, 1H), 5.67 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.64 (s, 1H).                                                                                |

## 【0420】

実施例 800: N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-[(2-ヒドロキシエチル)スルホニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

## 【化 1 9 8】



ジエチルアミン（59.7 mg、0.82ミリモル）を、DCM（3 mL）中の1-（4-（1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル）カルバモイル-5-（（2-ヒドロキシエチル）スルホニル）イソインドリン-2-カルボン酸（9H-フルオレン-9-イル）メチル（60 mg、0.08ミリモル）に窒素下、25℃で10分間かけて添加した。得られた溶液を25℃で4時間攪拌した。溶媒を低下圧で除去した。粗生成物を、石油エーテル中EtOAc 50～70%の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、N-（4-（1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル）-5-（（2-ヒドロキシエチル）スルホニル）イソインドリン-1-カルボキサミド（25.0 mg、59.7%）を白色固体として得た。LC/MS：m/z = 513 [M+H]<sup>+</sup>.

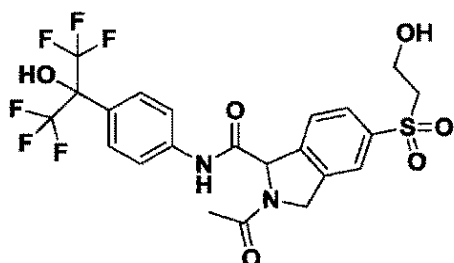
HRMS：（C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H）<sup>+</sup>についての計算値 513.0919；実測値（ESI [M+H]<sup>+</sup>）513.0927.

<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、回転異性体の混合物、4.5\*：1、主異性体のみが報告された）δ 3.43（t, 2H），3.67（q, 2H），3.94（br. s, 1H），4.33-4.46（m, 2H），4.86（t, 1H），5.09（s, 1H），7.57-7.65（m, 2H），7.68-7.74（m, 1H），7.76-7.87（m, 4H），8.64（s, 1H），10.34（s, 1H）.

## 【0421】

実施例801：2-アセチル-N-〔4-（1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル〕-5-〔（2-ヒドロキシエチル）スルホニル〕-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

## 【化 1 9 9】



三臭化ホウ素（485 mg、1.93ミリモル）を、DCM（20 mL）中の2-アセチル-N-（4-（1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル）-5-（（2-メトキシエチル）スルホニル）イソインドリン-1-カルボキサミド（220 mg、0.39ミリモル）に液滴添加し、窒素下で-40℃に30分間かけて冷却した。得られた溶液を0℃で1時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>（25 mL）でクエンチし、DCM（3×25 mL）で抽出した。沈殿物を濾過により収集し、DCM（20 mL）で洗浄し、真空下で乾燥し、2-アセチル-N-（4-（1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル）-5-（（2-ヒドロキシエチル）スルホニル）イソインドリン-1-カルボキサミド（42.0 mg、17.95%）を白色固体として得た。LC/MS：m/z = 555 [M+H]<sup>+</sup>.

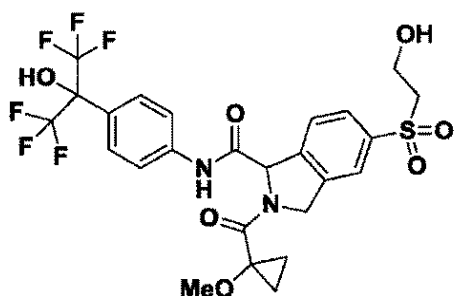
HRMS:  $(C_{22}H_{20}F_6N_2O_6S + H)^+$  についての計算値 555.1024; 実測値 (ESI  $[M+H]^+$ ) 555.1019.

$^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体の混合物, 4.4\*:1)  $\delta$  1.98, 2.14\* (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.67 (q, 2H), 4.78–4.91, 5.00–5.07\* (m, 3H), 5.74\*, 5.92 (s, 1H), 7.58–7.78 (m, 5H) 7.83–7.89 (m, 1H), 7.93–8.00 (m, 1H), 8.64\*, 8.67 (s, 1H), 10.70\*, 10.94 (s, 1H).

【0422】

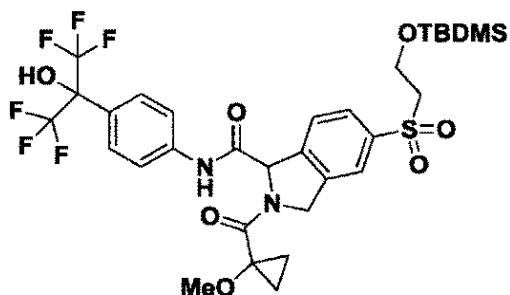
実施例 802: N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-[(2-ヒドロキシエチル)スルホニル]-2-[(1-メトキシシクロプロピル)カルボニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

【化200】



ステップ1: 5-((2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)スルホニル)-N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-2-(1-メトキシシクロプロパンカルボニル)イソインドリン-1-カルボキサミド

【化201】



DIPEA (0.084 mL, 0.48 ミリモル) を、窒素下で 5-((2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)スルホニル)-N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イソインドリン-1-カルボキサミド (100 mg, 0.16 ミリモル)、1-メトキシシクロプロパンカルボン酸 (37.1 mg, 0.32 ミリモル) および HATU (66.7 mg, 0.18 ミリモル) に添加した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。粗生成物を、石油エーテル中 EtOAc 0~70% の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、表題化合物 (120 mg, 104%) を無色乾燥フィルムとして得た。

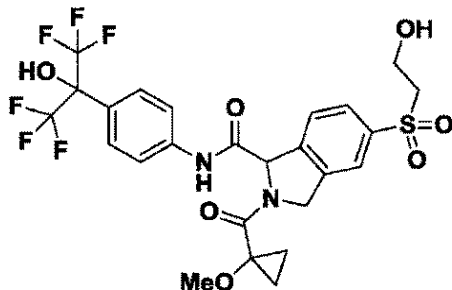
LC/MS:  $m/z = 725$   $[M+H]^+$ .

【0423】

ステップ2: N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-[(2-ヒドロキシエチル)スルホニル]-2-[(1-メトキシシクロプロパンカルボニル)イソインドリン-1-カルボキサミド]

(1-メトキシシクロプロピル)カルボニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

【化202】



10

トリエチルアミン三フッ化水素酸塩 (0.270 mL、1.66ミリモル) を、窒素下で THF (6 mL) 中の 5-((2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)スルホニル)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-2-(1-メトキシシクロプロパンカルボニル)イソインドリン-1-カルボキサミド (120 mg、0.17ミリモル) に添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。粗生成物を、分取 HPLC (溶出剤として水 (0.1% TFA を含有) および MeCN の減少する極性の混合物を用いる XBridge Prep C18 OBD カラム) により精製した。所望される化合物を含有する画分を蒸発させて乾燥し、表題化合物 (32.0 mg、31.7%) を無色固体として得た。HRMS:  $(C_{25}H_{24}F_6N_2O_7S + H)^+$  についての計算値 611.1287; 実測値 (ESI  $[M+H]^+$ ) 611.1304.

20

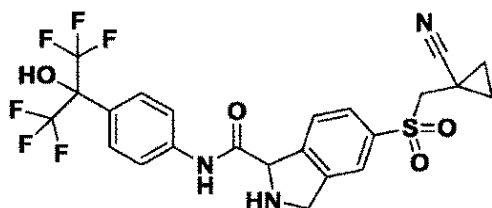
$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体の混合物, 2.2\*:1)  $\delta$  0.87-1.22 (m, 4H), 3.20, 3.36\* (s, 3H), 3.46 (t, 2H), 3.69 (q, 2H), 4.85-5.31 (m, 3H), 5.90\*, 6.22 (s, 1H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.71-7.82 (m, 3H), 7.86-7.91 (m, 1H), 7.98-8.04 (m, 1H), 8.66, 8.68\* (s, 1H), 10.82, 10.89\* (s, 1H).

【0424】

実施例900: 5-{[(1-シアノシクロプロピル)メチル]スルホニル}-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

30

【化203】



40

ジエチルアミン (1.5 mL、0.19ミリモル) を、窒素下で DCM (15 mL) 中の 5-(((1-シアノシクロプロピル)メチル)スルホニル)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)イソインドリン-2-カルボン酸 (9H-フルオレン-9-イル)メチル (150 mg、0.19ミリモル) に添加した。得られた溶液を室温で14時間攪拌した。5-(((1-シアノシクロプロピル)メチル)スルホニル)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イソインドリン-1-カルボキサミド (100 mg、94%) を LCMS により検出した。溶媒を低下圧で除去した。粗生成物を、水中 MeCN 0~40% の溶出勾配でのフラッシュ (C18 フラッシュ) クロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、

50

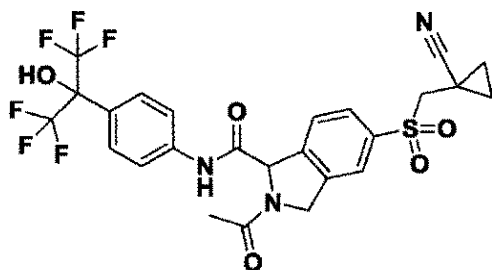
5-((1-シアノシクロプロピル)メチル)スルホニル)-N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イソインドリン-1-カルボキサミドを得た(100mg、94%)。

LC/MS: m/z = 548 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS: (C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S + H)<sup>+</sup>についての計算値 548.1087; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 548.1098. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.99-1.13 (m, 2H), 1.27-1.31 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 5.12 (s, 1H), 7.60-7.89 (m, 7H), 8.64 (s, 1H), 10.34 (s, 1H).

【0425】

実施例901: 2-アセチル-5-{[(1-シアノシクロプロピル)メチル]スルホニル}-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

【化204】



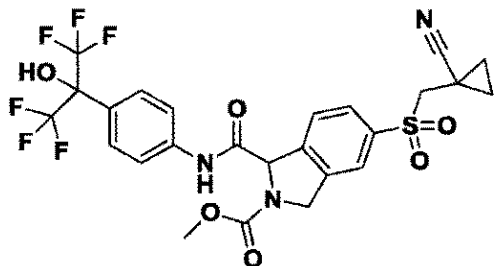
Ac<sub>2</sub>O (0.138mL、1.46ミリモル)を、窒素下、0℃でDCM (5mL)中の5-((1-シアノシクロプロピル)メチル)スルホニル)-N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イソインドリン-1-カルボキサミド (80mg、0.15ミリモル)に添加した。得られた溶液を室温で3時間攪拌した。反応混合物を水 (5mL)で処理し、DCM (3×10mL)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、白色固体を得た。粗生成物を、分取HPLCカラム: XBridge Prep C18 OBDカラム、5μm、19×150mm; 移動相A: Waters (0.05% TFA)、移動相B: ACN; 流速: 20mL/分; 勾配: 7分で10%B~54%B; 254/220nmにより精製した。所望される化合物を含有する画分を蒸発させて乾燥し、2-アセチル-5-((1-シアノシクロプロピル)メチル)スルホニル)-N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イソインドリン-1-カルボキサミドを得た(60.0mg、69.7%)。

LC/MS: m/z = 590 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS: (C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についての計算値 590.1184; 実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 590.1185. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 4\*:1) δ 1.00-1.04 (m, 2H), 1.29-1.33 (m, 2H), 2.00, 2.16\* (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 4.85-5.07 (m, 2H), 5.75\*, 5.96 (s, 1H), 7.62-8.04 (m, 7H), 8.66\*, 8.68 (s, 1H), 10.71\*, 10.93 (s, 1H).

【0426】

実施例902: 5-{[(1-シアノシクロプロピル)メチル]スルホニル}-1-{[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル}-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸メチル

## 【化 205】



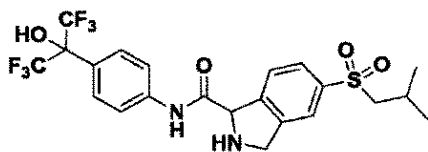
メチルカルボノクロリダート (69.0 mg、0.73 ミリモル) を、DCM (10 mL) 中の 5-((1-シアノシクロプロピル)メチル)スルホニル-N-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イソインドリン-1-カルボキサミド (80 mg、0.15 ミリモル) に窒素下、0℃で10分間かけて液滴添加した。得られた溶液を室温で12時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) で処理し、DCM (3×10 mL) で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、褐色油を得た。粗生成物を、分取HPLC、カラム：XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、19×250 mm、5 μm；移動相A：水 (0.1% FA)、移動相B：ACN；流速：25 mL/分；勾配：6分で52% B～52% B；254/220 nm；Rt：5.50分により精製した。所望される化合物を含有する画分を蒸発させて乾燥し、5-((1-シアノシクロプロピル)メチル)スルホニル-1-((4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)イソインドリン-2-カルボン酸メチルを得た (60.0 mg、67.8%)。

LC/MS：m/z = 606 [M+H]<sup>+</sup>。HRMS：(C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup>についての計算値 606.1133；実測値 (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 606.1160。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 1.5\* : 1) δ 1.00–1.01 (m, 2H), 1.26–1.30 (m, 2H), 3.61–3.76 (m, 5H), 4.87 (s, 2H), 5.67–5.74 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.72–7.76 (m, 3H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.78\*, 10.80 (s, 1H)。

## 【0427】

実施例1000：N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-[(2-メチルプロピル)スルホニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

## 【化 206】



1- {[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル}-5-[(2-メチルプロピル)スルホニル]-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸tert-ブチル (130 mg、0.21 ミリモル) を酢酸イソプロピル (1 mL) に溶解した。IPA中5M塩酸 (1 mL、5.00 ミリモル) を添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をEtOAc/Hept (1:1 20 mL) と同時蒸発させた。N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-[(2-メチルプロピル)スルホニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミドHCl塩 (100 mg、92%) をオフホワイト固体として

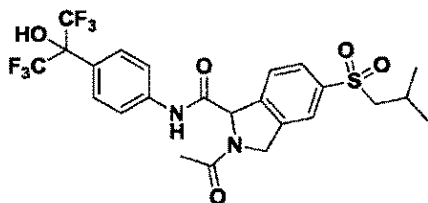
得た。材料はさらに精製せずに用いた。

LC/MS:  $m/z = 525$   $[M+H]^+$ .

【0428】

実施例1001: 2-アセチル-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-[(2-メチルプロピル)スルホニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

【化207】



10

N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-[(2-メチルプロピル)スルホニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミドHCl塩(60mg、0.11ミリモル)をDCM(5mL)に溶解し、これにトリエチルアミン(0.045mL、0.32ミリモル)および酢酸(7.35 $\mu$ L、0.13ミリモル)、次いでT3P(EtOAc中50%溶液)(0.127mL、0.21ミリモル)を添加した。反応物を室温で30分間攪拌した。反応物をDCMで希釈し、飽和水性NaHCO<sub>3</sub>で洗浄した。相セパレーターカートリッジを用いて層を分離し、DCMを真空で除去した。生物学的スクリーニングのための試料を精製した。装置: SFC-MS。クロマトグラフ条件: MeOH/NH<sub>3</sub> 20mM。カラム: Waters Acquity UPC2 BEH 2-EP 3.5 $\mu$ m 3 $\times$ 100mm。2-アセチル-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-[(2-メチルプロピル)スルホニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド(42.5mg、70.1%)。

20

HRMS: (C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についての計算値 567.1388; 実測値: (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 567.1381.

30

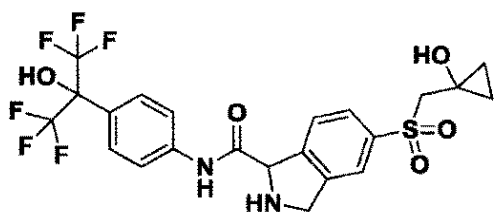
<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 4\*:1)  $\delta$  0.96 (d, 3H), 0.98 (d, 3H), 1.99-2.05 (m, 1H), 1.99, 2.14\* (s, 3H), 3.20, 3.22\* (d, 2H), 4.75-4.91, 5-5.09\* (m, 2H), 5.72\*, 5.92 (s, 1H), 7.6-7.79 (m, 5H), 7.87 (d, 1H), 7.97\*, 8.00 (s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 10.71\*, 10.94 (s, 1H).

【0429】

実施例1100: N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-{[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル]スルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

40

【化208】



TFA(3mL、40ミリモル)を、窒素下、0℃でDCM(3mL)中の5-((1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロプロピル)メチル)スルホニ

50

ル) - 1 - ( ( 4 - ( 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) フェニル ) カルバモイル ) イソインドリン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 60 mg、0.08 ミリモル ) に添加した。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を低圧下で除去した。粗生成物を、分取 HPLC カラム : X Bridge Prep C18 OBD カラム、5  $\mu$ m、19 \* 150 mm ; 移動相 A : Waters ( 0.05 % TFA )、移動相 B : ACN ; 流速 : 20 mL / 分 ; 勾配 : 7 分で 10 % B ~ 54 % B ; 254 / 220 nm により精製した。所望される化合物を含有する画分を蒸発させて乾燥し、N - ( 4 - ( 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) フェニル ) - 5 - ( ( ( 1 - ヒドロキシシクロプロピル ) メチル ) スルホニル ) イソインドリン - 1 - カルボキサミド ( TFA 塩 ) を得た ( 40.0 mg、61.5 % )。

10

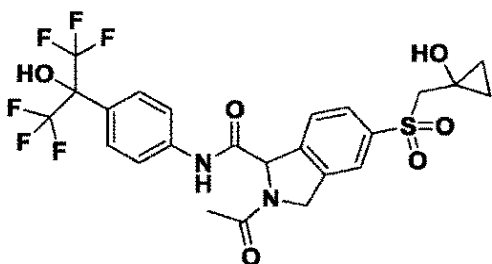
LC/MS :  $m/z = 539$  [M+H]<sup>+</sup>. HRMS : (C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 539.1075 ; 実測値 : (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 539.1069. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  0.51 - 0.61 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 4.76 (dd, J = 25.2, 15.0 Hz, 2H), 5.35 (brs, 1H), 5.74 (s, 1H), 7.69 - 7.79 (m, 4H), 7.82 - 7.88 (m, 1H), 7.92 - 7.98 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 11.28 (s, 1H).

#### 【0430】

実施例 1101 : 2 - アセチル - N - [ 4 - ( 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) フェニル ] - 5 - { [ ( 1 - ヒドロキシシクロプロピル ) メチル ] スルホニル } - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - カルボキサミド

20

#### 【化209】



30

Ac<sub>2</sub>O (15.17 mg、0.15 ミリモル) を、窒素下、0 °C で DCM (1 mL) 中の N - ( 4 - ( 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) フェニル ) - 5 - ( ( ( 1 - ヒドロキシシクロプロピル ) メチル ) スルホニル ) イソインドリン - 1 - カルボキサミド ( 80 mg、0.15 ミリモル ) に添加した。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を低圧下で除去した。粗生成物を、分取 HPLC カラム : X Bridge Prep C18 OBD カラム、5  $\mu$ m、19 \* 150 mm ; 移動相 A : Waters ( 0.05 % TFA )、移動相 B : ACN ; 流速 : 20 mL / 分 ; 勾配 : 7 分で 10 % B ~ 54 % B ; 254 / 220 nm により精製した。所望される化合物を含有する画分を蒸発させて乾燥し、2 - アセチル - N - ( 4 - ( 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) フェニル ) - 5 - ( ( ( 1 - ヒドロキシシクロプロピル ) メチル ) スルホニル ) イソインドリン - 1 - カルボキサミドを得た ( 40.0 mg、46.4 % )。

40

LC/MS :  $m/z = 581$  [M+H]<sup>+</sup>. HRMS : (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 581.1181 ; 実測値 : (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 581.1208. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 4 \* : 1)  $\delta$  0.48 - 0.60 (m, 4H), 2.00, 2.16 \* (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 4.76 - 5.10 (m, 2H), 5.34, 5.35 \* (s, 1H), 5.73 \*, 5.93 (s, 1H), 7.62 - 7.77 (m, 5H), 7.85 -

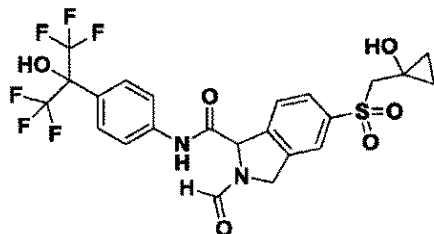
50

7.91 (m, 1H), 7.95–8.00 (m, 1H), 8.65\*, 8.67 (s, 1H), 10.70\*, 10.93 (s, 1H).

【0431】

実施例1102：2-ホルミル-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-{[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル]スルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

【化210】



10

DIPEA (0.052 mL、0.30ミリモル)を、窒素下でDCM (1 mL)中、N-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル)スルホニルイソインドリン-1-カルボキサミド (80 mg、0.15ミリモル)、ギ酸 (68.4 mg、1.49ミリモル) およびHATU (169 mg、0.45ミリモル) に添加した。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。溶媒を低圧下で除去した。粗生成物を、分取HPLCカラム：XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μm、19\*150 mm；移動相A：Waters (0.05% TFA)、移動相B：ACN；流速：20 mL/分；勾配：7分で10% B～54% B；254/220 nmにより精製した。所望される化合物を含有する画分を蒸発させて乾燥し、2-ホルミル-N-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル)スルホニルイソインドリン-1-カルボキサミドを得た (62.0 mg、59.0%)。

20

LC/MS：m/z = 567 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS：(C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup>についての計算値 567.1024；実測値：(ESI [M+H]<sup>+</sup>) 567.1004. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 1.7\*:1) δ 0.48–0.61 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 4.74–4.92, 5.02–5.18\* (m, 2H), 5.34, 5.35\* (s, 1H), 5.77\*, 5.99 (s, 1H), 7.63–7.84 (m, 5H), 7.87–7.93 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.40, 8.49\* (s, 1H), 8.65\*, 8.67 (s, 1H), 10.76\*, 10.86 (s, 1H).

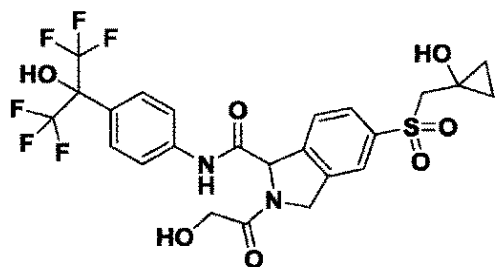
30

【0432】

実施例1103：N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2-(ヒドロキシアセチル)-5-{[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル]スルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

40

【化211】



50

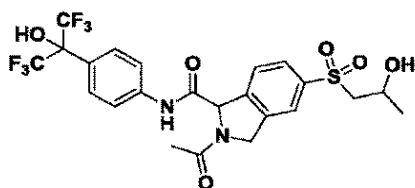
DIPEA (0.058 mL、0.33ミリモル)を、窒素下でDCM (2 mL)中、N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル)スルホニル)イソインドリン-1-カルボキサミド (60 mg、0.11ミリモル)、2-ヒドロキシ酢酸 (42.4 mg、0.56ミリモル) およびHATU (169 mg、0.45ミリモル) に添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物をNH<sub>4</sub>Cl (5 mL) で処理し、DCM (3×10 mL) で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、無色乾燥フィルムを得た。粗生成物を、分取HPLCカラム: CHIRALPAK IF、2×25 cm、5 μm; 移動相A: Hex-HPLC、移動相B: EtOH-HPLC; 流速: 20 mL/分; 勾配: 16分で30 B~30 B; 220/254 nmにより精製し、所望される化合物を含有する画分を蒸発させて乾燥し、N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-2-(2-ヒドロキシアセチル)-5-((1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル)スルホニル)イソインドリン-1-カルボキサミドを得た (18.00 mg、27.1%)。

LC/MS: m/z = 597 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS: (C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 597.1130; 実測値: (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 597.1130. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 5\*:1) δ 0.49-0.59 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 3.85-4.31 (m, 2H), 4.83-5.21 (m, 3H), 5.35, 5.36\* (s, 1H), 5.79\*, 6.00 (s, 1H), 7.63-7.78 (m, 5H), 7.88 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.94-8.01 (m, 1H), 8.67\*, 8.68 (s, 1H), 10.76\*, 10.93 (s, 1H).

#### 【0433】

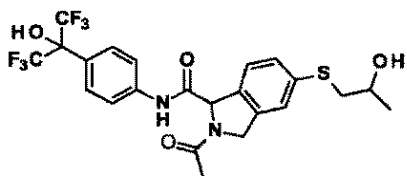
実施例1200: 2-アセチル-N-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-[(2-ヒドロキシプロピル)スルホニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

#### 【化212】



ステップ1: 2-アセチル-N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-5-((2-ヒドロキシプロピル)チオ)イソインドリン-1-カルボキサミド

#### 【化213】



ジオキサン (1.5 mL) 中の2-アセチル-5-ブromo-N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イソインドリン-1-カルボキサミド (83 mg、0.16ミリモル) の溶液を、キサントホス (9.14 mg、0.02ミリモル)、DIPEA (0.033 mL、0.19ミリモル)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (7.24 mg、7.90マイクロモル) および1-メルカプトプロパン-2-オール (102 mg、1.11ミリモル) を添加する前、脱気した。反応物

を80℃に40分間加熱した。反応物を真空中で濃縮し、残渣を、ヘプタン中EtOAc 0～40%で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。2-アセチル-N-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-5-((2-ヒドロキシプロピル)チオ)イソインドリン-1-カルボキサミド(60.0mg、70.8%)を泡状物として得た。

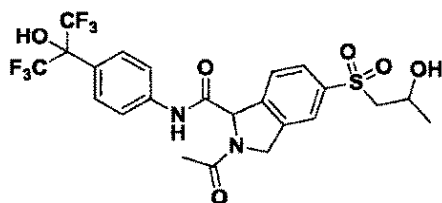
LC/MS: m/z = 535 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 4\*:1) δ 1.15 (d, 3H), 1.96, 2.12\* (s, 3H), 2.87-2.96 (m, 1H), 2.98-3.04 (m, 1H), 3.72-3.8 (m, 1H), 4.63-4.97 (m, 3H), 5.56\*, 5.74 (s, 1H), 7.24-7.44 (m, 3H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.69-7.76 (m, 2H), 8.62\*, 8.65 (s, 1H), 10.55\*, 10.78 (s, 1H).

10

#### 【0434】

ステップ2: 2-アセチル-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-[(2-ヒドロキシプロピル)スルホニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

#### 【化214】



20

2-アセチル-N-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-5-((2-ヒドロキシプロピル)チオ)イソインドリン-1-カルボキサミド(60mg、0.11ミリモル)をDCM(2mL)に溶解し、これにmCPBA(≥77%)(60.2mg、0.27ミリモル)を添加し、反応物を室温で30分間攪拌した。LCMSにおいて、スルホキシドをまだ認めることができた。mCPBA(≥77%)(25.06mg、0.11ミリモル)を添加し、反応物を室温でさらに30分間攪拌した。反応物をEtOAcで希釈し、1M水性NaOHで洗浄した。層を分離し、水層をEtOAcで2回抽出した。組み合わせた有機抽出物を相セパレーターカートリッジを用いて乾燥し、溶媒を真空中で除去した。生物学的スクリーニングのための試料を精製した: 装置: SFC2-MS。クロマトグラフ条件: MeOH/NH<sub>3</sub> 20mM。カラム: Phenomenex Luna HILIC 5μ 30×250mm。2-アセチル-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-[(2-ヒドロキシプロピル)スルホニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド(28.4mg、44.7%)。

30

HRMS: (C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup>についての計算値 569.1181; 実測値: (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 569.1178.

40

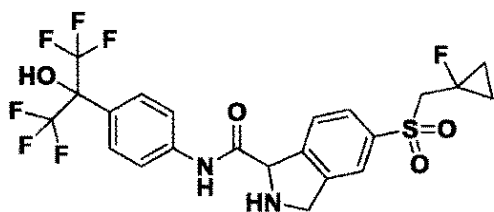
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 4\*:1) δ 1.09-1.15 (m, 3H), 1.99, 2.15\* (s, 3H), 3.96-4.07 (m, 1H), 4.76-4.88, 4.99-5.08\* (m, 2H), 4.90 (d, 1H), 5.72\*, 5.92 (s, 1H), 7.59-7.78 (m, 5H), 7.86 (d, 1H), 7.95\*, 7.98 (s, 1H), 8.67\*, 8.70 (s, 1H), 10.70\*, 10.94 (d, 1H).

#### 【0435】

実施例1300: 5-{[(1-フルオロシクロプロピル)メチル]スルホニル}-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)

50

) フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド  
【化215】



TFA (1 mL、12.98ミリモル)を、DCM (5 mL)中の5-((1-フル  
オロシクロプロピル)メチル)スルホニル)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-  
ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル)イソイ  
ンドリン-2-カルボン酸tert-ブチル(200 mg、0.31ミリモル)に添加し  
、窒素下で0℃に冷却した。得られた溶液を室温で3時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>(10 mL)でクエンチし、DCM(3×20 mL)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、5-((1-フルオロシクロプロピル)メチル)スルホニル)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イソインドリン-1-カルボキサミド(100 mg、59.3%)を油として得た。

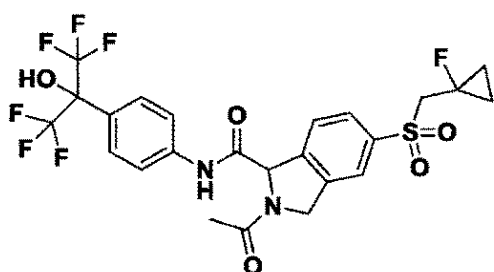
HRMS: (C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S + H)<sup>+</sup>についての計算値 541.1032; 実測値: (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 541.1049.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.69-0.77 (m, 2H), 0.92-1.05 (m, 2H), 3.96 (d, 2H), 4.34-4.44 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.77-7.90 (m, 4H), 8.63 (s, 1H), 10.33 (s, 1H).

【0436】

実施例1301: 2-アセチル-5-{[(1-フルオロシクロプロピル)メチル]スルホニル}-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-カルボキサミド

【化216】



酢酸無水物(151 mg、1.48ミリモル)を、DCM (5 mL)中の5-((1-フル  
オロシクロプロピル)メチル)スルホニル)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-  
ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イソインドリン-  
1-カルボキサミド(80 mg、0.15ミリモル)に窒素下、0℃で10分間かけて液  
滴添加した。得られた溶液を室温で4時間攪拌した。反応混合物を氷/水(5 mL)でク  
エンチし、DCM(3×10 mL)で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し  
、蒸発させ、褐色油を得た。粗生成物を、分取HPLC、カラム: XBridge Pr  
ep C18 OBDカラム 19×150 mm 5 μm; 移動相A: 水(0.05% T  
FA)、移動相B: ACN; 流速: 20 mL/分; 勾配: 7分で39%B~47%B; 2  
54/220 nm; Rt: 6.33分により精製した。所望される化合物を含有する画分  
を蒸発させて乾燥し、2-アセチル-5-((1-フルオロシクロプロピル)メチル)

スルホニル) -N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イソインドリン-1-カルボキサミド (54 mg、62%) を固体として得た。

HRMS: (C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 583.1138; 実測値: (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 583.1135.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体の混合物, 3.5\*:1) δ 0.66-0.79 (m, 2H), 0.92-1.06 (m, 2H), 1.99, 2.14\* (s, 3H), 4.00 (d, 2H), 4.78-4.90, 5.01-5.07\* (m, 2H), 5.73\*, 5.93 (s, 1H), 7.58-7.81 (m, 5H), 7.88-7.91 (m, 1H), 7.98-8.01 (m, 1H), 8.64\*, 8.66 (s, 1H), 10.69\*, 10.94 (s, 1H).

【0437】

生物学的データ

式 I に記載の化合物は RORγ 修飾因子であり、その活性は以下のアッセイの 1 つにおいて測定した。

【0438】

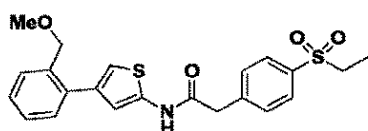
RORγ 放射リガンド競合結合アッセイ (SPA)

このアッセイの目的は、トリチウム化 2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(4-(2-(メトキシメチル)フェニル)チオフェン-2-イル)アセトアミドとの競合により、RORγ リガンド結合ドメインに結合する化合物を同定することである。

【0439】

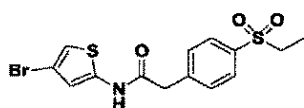
トリチウム化 2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(4-(2-(メトキシメチル)フェニル)チオフェン-2-イル)アセトアミドの調製

【化 217】



ステップ 1: N-(4-ブロモチオフェン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド

【化 218】

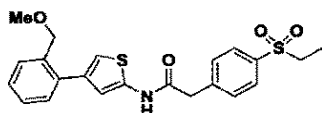


4-ブロモチオフェン-2-アミンのトリフルオロ酢酸塩 (2.45 g、8.42 ミリモル、N-(4-ブロモ-2-チエニル)カルバミン酸 tert-ブチルの DCM 中 TFA での脱保護により得られた) を、窒素下で DCM (30 mL) 中、2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)酢酸 (2 g、8.76 ミリモル)、EDC (2.016 g、10.51 ミリモル) および DMA P (3.21 g、26.29 ミリモル) に添加した。得られた混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (150 mL) および飽和 鹹水 (125 mL) で順に洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、粗生成物を得た。粗生成物を、石油エーテル中 EtOAc 10%~60% の溶出勾配でのフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、N-(4-ブロモチオフェン-2-イル)-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)アセトアミド (2.0 g、61%) を固体として得た。LC/MS: m/z = 535 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.09, (t, 3H), 3.26 (q, 2H), 3.85 (s, 2H), 6.63 (d, 1H), 7.06, (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 11.64 (s, 1H).

## 【0440】

ステップ2：2-（4-（エチルスルホニル）フェニル）-N-（4-（2-（メトキシメチル）フェニル）チオフェン-2-イル）アセトアミド

## 【化219】



PdCl<sub>2</sub> (dppf) (9.42 mg、0.01ミリモル)を、窒素下、25℃で1, 4-ジオキサン (4 mL) および水 (0.5 mL) 中、N-（4-ブロモチオフェン-2-イル）-2-（4-（エチルスルホニル）フェニル）アセトアミド (100 mg、0.26ミリモル)、（2-（メトキシメチル）フェニル）ホウ酸 (85 mg、0.52ミリモル) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (107 mg、0.77ミリモル) に添加した。得られた混合物を100℃で5時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) でクエンチし、EtOAc (30×2 mL) で抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、黄色固体を得た。粗生成物を、水中MeCN 5～50%の溶出勾配でのフラッシュ (C18 フラッシュ) クロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を蒸発させて乾燥し、2-（4-（エチルスルホニル）フェニル）-N-（4-（2-（メトキシメチル）フェニル）チオフェン-2-イル）アセトアミド (81 mg、73.2%) を固体として得た。

HRMS: (C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S + H)<sup>+</sup> についての計算値 430.1133; 実測値: (ESI [M+H]<sup>+</sup>) 430.1147.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (t, 3H), 3.11 (q, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.28–7.39 (m, 3H), 7.43–7.47 (m, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.35 (s, 1H).

## 【0441】

ステップ3：2-（4-（エチルスルホニル）フェニル）-N-（4-（2-（メトキシメチル）フェニル）チオフェン-2-イル）アセトアミドのトリチウム化

2-（4-（エチルスルホニル）フェニル）-N-（4-（2-（メトキシメチル）フェニル）チオフェン-2-イル）アセトアミド (2.3 mg、5.35マイクロモル) および 1-ヨードピロリジン-2, 5-ジオン (1.3 mg、5.78マイクロモル) を DCM (0.2 mL) に溶解し、TFA (0.02 mL) を添加した。反応混合物を5分間攪拌し、次に窒素流により濃縮した。残渣をEtOH (0.4 mL) に溶解し、トリエチルアミン (20 μl、144.28マイクロモル) を添加し、溶液を、Pd/C (3 mg、2.82マイクロモル、10% Pd) を含有するトリチウム化したバイアルに移した。バイアルを3回の凍結-ポンプ-解凍-サイクルにより脱気した。フラスコをT<sub>2</sub>ガス (290 GBq) で充填した。反応混合物を室温で2.5時間攪拌した。T<sub>2</sub>ガスを洗浄床を介して回収し、反応混合物を窒素流により濃縮した。MeOH (0.7 mL) を添加し、反応混合物を窒素流により濃縮した。この手順を3回繰り返した。反応混合物を濾過し、MeOH (全部で15 mL) に溶解した。蒸発後、粗生成物をDMSOに溶解し、H<sub>2</sub>O/ACN/HOAc 95/5/0.5緩衝液中アセトニトリル5～95%の勾配を用いるXBridge C18カラム (10 μm、250×19 mm) での15 mL/分のフローで40分にわたる分取HPLCにより精製した。生成物を244 nmでのUVにより検出した。収量: 1717 MBq。

## 【0442】

タンパク質生成

ヒトRORγ (リガンド結合ドメイン (RORγ LBD)) を大腸菌 (E. Coli) (BL21 DE3 Star) で発現させ、融合タンパク質: N-6xHN-Avi-GST-TCS-hRORγ LBD (S258-K518) としてpET24a (+) に

サブクローニングした。L B D ( 2 5 8 - 5 1 8 ) は、タンパク質配列：

【化 2 2 0】

HNHNHNHNHNHNGGLNDIFEAQKIEWHEGSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEK  
YEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQSMHIRYIADKHNML  
GGCPKERAIEISMLEGAVLDIRYGVSR IAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLC  
HKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAI PQIDKYL  
KSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPKSDYDIPTTSGSGSLVPRGSTPEAPYASLTE  
IEHLVQSVCKSYRETCQLRLEDLLRQRSNIFSREEVTGYQRKSMWEMWERCAHHL  
TEAIQYVVEFAKRLSGFMELCONDOQIVLLKAGAMEVV LVRMCRAYNADNRTVFF  
EGKYGGMELFRALGCSELISIFDFSHLSALHFSEDEIALY TALVLIN AHRPGLQEK  
RKVEQLQYNLELAFHHHLCKTHRQSILAKLPPKGKLRSLCSQHVERLQIFQHLHPI  
VVQAAFPPLYKELFSTETESPVGLSK

10

内の下線部である。細菌を自己誘導培地（ストック 5 0 × Z Y M - 5 0 5 2 : 2 5 % グリセロール、2 . 5 % グルコース、1 0 % ラクトース）、3 m M の M g O A c および 1 0 0 u g / m l の K a n A を有する T B 中で成長させた。培養物を 1 8 0 r p m 、 3 7 ° C でインキュベートした。O D 6 0 0 1 . 9 で温度を 2 0 ° C に下げ、O D 6 0 0 7 . 9 で細胞を回収した。遠心分離後、細菌ペレットを氷溶解緩衝液（2 0 m M トリス（p H 8 . 0）、2 5 0 m M N a C l 、1 0 % （v / v）グリセロール、0 . 5 % C H A P S （w / v）、2 0 m M イミダゾール、1 m M T C E P 、1 × プロテアーゼ阻害剤（完全、R o c h e）、1 u l のベンゾナーゼ / 1 0 0 m l の緩衝液（E 1 0 1 4、S i g m a））に再懸濁した。細胞破壊剤を用いて、3 0 k p s i 、氷上で溶解を行った。細胞片を除去するため、試料を 4 ° C 、 4 8 0 0 0 × g （ 2 0 0 0 0 r p m ）で 2 0 分間遠心した。

20

【0 4 4 3】

タンパク質は、室温で 2 つのステップにおいて精製した。A K T A F P L C システム（A m e r s h a m P h a r m a c i a）を用いて可溶化液が 5 m l の H i s T r a p 粗製カラム（A m e r s h a m P h a r m a c i a）を流れる場合の第 1 の親和性精製ステップにて 6 x H N タグを用いた。親和性精製緩衝液 A （2 0 m M トリス p H 8 . 0、2 5 0 m M N a C l 、1 0 % （v / v）グリセロール、0 . 5 % C H A P S （w / v）、2 0 m M イミダゾール、1 m M T C E P）で洗浄後、タンパク質を階段状勾配（5 0 - 1 0 0 - 1 5 0 - 2 0 0 - 2 5 0 - 3 0 0 - 5 0 0 m M のイミダゾール）で溶出した。容量 0 . 5 m l の画分を収集し、S D S - P A G E （N o v e x S y s t e m）およびクマシー染色を用いて分析した。（5 0 m M イミダゾール溶出ステップから）予想される分子量を有するタンパク質を含有する画分をプールした。プールはまた、遊離 G S T に対応する分子量を有するタンパク質を含有した。G S T を G S T - R O R γ から分離するため、第 2 のサイズ排除精製ステップを、サイズ排除 / 貯蔵緩衝液（2 0 m M トリス p H 8 . 0、1 5 0 m M K C l 、0 . 5 m M E D T A、2 0 % （v / v）グリセロール、0 . 5 % （w / v）C H A P S、1 m M T C E P）、0 . 8 m l / 分で S E C S e p h a d e x 2 0 0 1 6 / 6 0 カラム（A m e r s h a m P h a r m a c i a）を用いて実施した。容量 0 . 5 m l の画分を収集し、上記のようなゲル上で分析した。遊離 G S T に対応する極めて低いレベルのバンドを有する画分をプールし、液体窒素中で凍結し、S P A 結合アッセイにおける使用のため、- 8 0 ° C で貯蔵した。

30

40

【0 4 4 4】

アッセイプロトコル

シンチレーション近接アッセイを、白色ポリスチレンの平底 3 8 4 ウェルプレート（G r e i n e r、カタログ番号 7 8 1 0 7 5）内で実行した。アッセイは、反応容量 4 0 μ

50

1で実施した。DMSO 0.4 μl 中の様々な濃度の試験リガンドを、音響液体ディスペンサー (acoustic liquid dispenser) を用いてアッセイプレートに添加した。試験リガンドに30 μl を添加する前、4 nMの精製N-(HN)6-GST-TCS-hRORγ (258-518) をアッセイ緩衝液 (20 mM トリス、150 mM NaCl、10% グリセロール、0.25% CHAPS、1 mM TCEP) 中、40 μg の酸化イットリウム (Yox) グルタチオンのSPAイメージングビーズと混合した。トリチウム化2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(4-(2-(メトキシメチル)フェニル)チオフェン-2-イル)アセトアミド10 μl をアッセイ緩衝液 (最終濃度、25 nM) 中の試験プレートに添加する前、アッセイプレートを室温で1時間インキュベートした。試験プレートを16時間インキュベートし、LEADseeker Multimodalityイメージング装置を用いて読み取った。

10

#### 【0445】

生データを分析し、化合物におけるIC<sub>50</sub>およびK<sub>i</sub>値を、Genedata Screenerソフトウェアを用いて算出した。方程式1:

化合物の%効果 =  $100 * [(X - \text{最小}) / (\text{最大} - \text{最小})]$

(式中、Xは、最小(媒体)および最大(参照化合物)阻害コントロールに基づく、化合物における正規化値を表す)

を用いて、生データを%効果に変換した。

放射性リガンド結合を50%阻害する試験リガンドの濃度(すなわちIC<sub>50</sub>)を、%効果対試験リガンド濃度をプロットし、Genedata Screener Smart fitアルゴリズムを用いてデータをフィッティングすることにより算出した。K<sub>i</sub>は、方程式 $K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_d)$  (式中、[L] = 25 ナノモル/L、K<sub>d</sub> = 17 ナノモル/Lである)を用いてIC<sub>50</sub>値から算出する。

20

#### 【0446】

RORγ補因子動員アッセイ(FRET)

ペプチドSRC-1(NCOA1\_677-700)のRORγリガンド結合ドメインへの動員のインバースアゴニストの同定のためのハイスループットコアクチベーター結合アッセイを確立した。

#### 【0447】

タンパク質生成

30

ヒトRORγのリガンド結合ドメイン(LBDを、融合タンパク質:N-6xHN-MBP-Avi-TCS-hRORγLBD(P260-K518)として大腸菌(E. coli)(BL21DE3 Star)で発現させ、pET24a(+)にサブクロニングした。LBD(P260-K518)は、タンパク質配列:

【化 2 2 1】

MHNHNHNHNHNHNGGLNDIFEAQKIEWHEGMKIEEGKLVWINGDKGYNGLAE  
 VGKKFEKDTGIKVTVEHPDKLEEKFPQVAATGDGPDIIFFWAHDRFGGYAQSGLLA  
 EITPDKAFQDKLYPFTWDAVRYNGKLIAYPIAVEALSLIYNKDLLPNPPKTWEEIPA  
 LDKELKAKGKSALMFNLQEPYFTWPLIAADGGYAFKYENGKYDIKDVGVDNAGA  
 KAGLTFLVDLIKNKHMNADTDYSIAEAAFNKGETAMTINGPWAWSNIDTSKVNY  
 GVTVLPTFKGQPSKPFVGVLSAGINAASPNKELAKEFLENYLLTDEGLEAVNKDKP  
 LGAVALKSYEEELAKDPRIAATMENAQKGEIMPNIQMSAFWYAVRTAVINAASG  
 RQTVDEALKDAQTGSDYDIPTTGS GSGSLVPRGSTPEAPYASLTEIEHLVQSVCKS  
YRETCQLRLEDLLRQRSNIFSREEVTGYORKSMWEMWERCAHHLTEAIQYVVEFA  
KRLSGFEMELCQNDQIVLLKAGAMEVVLVRMCRAYNADNRTVFFEGKYGGMELF  
RALGCSELISSIFDFSHSLSALHFSEDEIALYTALVLINAHRPGLQEKRKVEQLQYNL  
ELAFHHHLCKTHRQSILAKLPPKGKLRSLCSQHVERLOIFQHLHPIVVQAAFPPLYK  
ELFSTETESPVGLSK

10

20

内の下線部である。細菌コロニーを採取し、25 mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、50 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、50 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、0.8% v/v グリセロール、0.05% w/v のグルコース、0.2% w/v のα-ラクトース、1 mM MgSO<sub>4</sub> および 200 μg/ml のカナマイシンを添加した 16 × 500 mL の TB 培地に接種し、自己誘導を促進した。200 rpm、37℃で2時間インキュベーション後、温度を20℃に低下させた。OD<sub>600</sub>が12.4の時、温度をさらに16℃に低下させた。OD<sub>600</sub>が24の時、細胞を4℃、4000 rpmで10分間の遠心分離により収集した。約320 g のペレットを-80℃で貯蔵した。

【0448】

ペレットを、溶解緩衝液（50 mM トリス-HCl、10% v/v グリセロール、1 mM TCEP、2 錠のプロテアーゼ阻害剤／溶解緩衝液（Complete、Roche）100 mL、ベンゾナーゼ 4 μl／溶解緩衝液（E1014、Sigma）100 mL、pH 8.0）1600 mL に再懸濁した。細胞破壊剤（Constant Cell Disruptor Systems）を用いて 25 kpsi で溶解を実施した。全溶解（whole lysis）手順の期間、試料を氷上で維持した。細胞片の除去のため、溶解細胞を 4℃、143719 × g（43000 rpm）で 45 分間超遠心した。上清を-80℃で貯蔵した。

30

【0449】

解凍した上清は、N-6xHN タグを、洗浄緩衝液（50 mM トリス-HCl、50 mM NaCl、30 mM イミダゾール、10% v/v グリセロール、1 mM TCEP、pH 8.0）で洗浄した NiNTA Superflow 樹脂（Qiagen）100 mL とともに用いて捕捉し、室温で磁気バーを用いて緩徐に攪拌した。1.5 時間後、磁器漏斗（ふるいサイズ 2）を介する真空吸引により上清を除去した。樹脂を捕捉したタンパク質とともに洗浄緩衝液 700 mL で洗浄し、フィルター（GE）を有する 3 つの PD カラムに移した。各カラムを、溶出緩衝液（50 mM トリス-HCl、50 mM NaCl、300 mM イミダゾール、10% v/v グリセロール、1 mM TCEP、pH 8.0）10 mL + 90 mL で溶出し、収集した。カラムからの全画分をプールし、SDS-PAGE（Novex System）で分析し、クーマシーで染色した。プールした試料を、30 K カットオフを伴う濃縮装置（Amicon, Millipore）を 4000 rpm および 4℃で用いて約 30 mL に濃縮した。濃縮した試料を、4℃、30000 ×

40

50

gで15分間清澄化した。遠心分離後、小ペレットの凝集タンパク質が可視化され、それを廃棄した。サイズ排除カラム(XK50/60, GE)では、Superdex 200樹脂(GE)1000mLをGF緩衝液(20mMトリス-HCl、150mM NaCl、10% v/vグリセロール、1mM TCEP、pH8.0)で平衡化した。濃縮した試料を流速6mL/分でカラムに負荷し、画分14mLを収集した。画分を上記のようなゲル上で分析した。N-6xHN-MBP-Avi-TCS-hRORYLBD(P260-K518)について予想される分子量(75.9kDa)に対応する主要なバンドを含有する画分を収集し、プールした。質量をさらに検証するため、プールした試料を質量分析(Waters)を用いて分析し、質量は予想される質量に対応した。培養液8L(約320gの細菌細胞)から、348mgのN-6xHN-MBP-Avi-TCS-hRORYLBD(P260-K518)を精製した。精製したタンパク質を液体窒素中で急速冷凍し、-80℃で貯蔵した。

10

#### 【0450】

上記のように精製したタンパク質N-6xHN-MBP-Avi-TCS-hRORYLBD(P260-K518)42μM(223mg)を、室温でビオチン化緩衝液(200μMビオチン、10mM ATP、10mM Mg<sub>2</sub>OAc)70mL中の15000単位のBirA/μL(Avidity LLC)とともにインキュベートした間、マグネットバーで緩徐に9時間攪拌した。反応物を質量分析を用いて分析し、質量がビオチン化N-6xHN-MBP-Avi-TCS-hRORYLBD(P260-K518)に対応して76.2kDaであることが判定された。4℃、19000rpmで15分間遠心分離後、沈殿物が可視化され、それを廃棄した。試料を、約25mLに上記のように濃縮した。反応物を、2.5mL/分の流速を用いる、GF緩衝液で平衡化したサイズ排除カラム(HiLoad Superdex 200 26/60, GE)で研磨し、2mL/画分を収集した。画分を上記のようにゲル上で分析した。ビオチン化N-6xHN-MBP-Avi-TCS-hRORYLBD(P260-K518)について予想される分子量(76.2kDa)に対応する主要なバンドを含有する画分を採取し、プールした。評価される収量は約185mgであった。ビオチン化タンパク質を液体窒素中で急速冷凍し、-80℃で貯蔵した。

20

#### 【0451】

アッセイプロトコル

30

アッセイは、黒色384ウェルプレート(Greiner、カタログ番号784900)内で実行した。DMSO0.1μl中の様々な濃度の試験リガンドを、Echo音響ディスプレイセンサを用いてアッセイプレートに分注した。2つのプレミックスを調製し、暗所、室温で1時間インキュベートした。プレミックス1は、アッセイ緩衝液(50mM MOPS pH7.4、50mM KF、0.003%(w/v)CHAPS、10mM DTTおよび0.01%(w/v)BSA)中の100nMタンパク質(ビオチン化HN-Avi-MBP-TCS-hRORY(258-518))および60nMストレプトアビジンAPCを含み、プレミックス2は、アッセイ緩衝液中の160nMビオチン化SRC-1ペプチド(NCOA1-677-700)および20nMユーロピウム-W8044標識ストレプトアビジンを含んだ。5μlのプレミックス2を試験化合物0.1μlを含有するアッセイプレートに分注し、5μlのプレミックス1を添加する前、15分間インキュベートした。プレートは、HTRFフィルターセット(ex 320, em 612および665)を用いてPherastarマルチモードプレートリーダーで読み取る前、暗所、室温で1時間インキュベートした。665nmでのFRETシグナルを612nmでのシグナルで除して、10,000を掛けることで、各ウェルに対するシグナル比の値を得た。方程式:

40

化合物の%効果 =  $100 * [(X - \text{最小}) / (\text{最大} - \text{最小})]$

(式中、Xは、最小(媒体)および最大(参照化合物)阻害コントロールに基づく、化合物における正規化値を表す)

を用いて、生データを%効果に変換した。

50

活性を50%阻害する試験リガンドの濃度（すなわち $IC_{50}$ ）を、%効果対試験リガンド濃度をプロットし、Genedata Screener Smart fit アルゴリズムを用いてデータをフィッティングすることにより算出した。

#### 【0452】

ヒト $T_H17$ 細胞からのIL-17放出（IL-17放出）の阻害

この試験は、化合物の、単離され、培養されたヒト $T_H17$ 細胞からのIL-17の放出に対するそれらの阻害効果についてスクリーニングするように設計する。

#### 【0453】

末梢血単核球（PBMC）を、密度勾配遠心分離により、ヘパリン処理した健常ドナー由来のヒト全血から単離した。 $T_H17$ 細胞（CD4+CXCR3-CCR6+）を、ヒト $T_H17$ 細胞濃縮キット（Stemcell Technologies）を用い、製造業者のプロトコルに従い、濃縮した。単離された $T_H17$ 細胞をaCD3aCD28ビーズ（MACS Miltenyi）で活性化し、L-グルタミン、 $\beta$ -メルカプトエタノール、およびIL-2、IL-23、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TGF- $\beta$ からなるサイトカインカクテルを添加したX-Vivo15培地（Lonza）中で培養した。細胞を、化合物またはDMSOの存在下で384プレート（Corning、#3707）内に8000細胞/ウェルで播種し、4日間培養した（37℃、5%CO<sub>2</sub>）。4日目、上清を収集し、ヒトIL-17 HTRFアッセイキット（Cisbio Bioassays）を用い、製造業者のプロトコルに従い、IL-17Aを測定した。試験化合物における $IC_{50}$ 値を、以下の算出方法；

化合物の%効果 =  $100 * [(X - \text{最小}) / (\text{最大} - \text{最小})]$

（式中、Xは、最小（DMSO）および最大（J. R. Hu et al. ACS Med. Chem. Lett. 2013, 4, 79-84に記載の10 $\mu$ Mでの化合物3-（1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル）-1-（3, 5-ジメチルピペリジン-1-イル）-3-（2-ヒドロキシ-4, 6-ジメトキシフェニル）プロパン-1-オン）阻害コントロールに基づく、化合物における正規化値を表す）を用い、Genedata Screener（登録商標）ソフトウェア（Genedata）を用いて算出した。

#### 【0454】

結果

すべての例証化合物は、上記のFRETアッセイにて試験した。例証化合物の全部は、SPAアッセイにおいても試験した。選択した化合物は、細胞アッセイにおけるIL-17放出の阻害についてさらに特徴づけた。下表に結果をまとめる。

#### 【0455】

10

20

30

【表 3 5】

表:例証化合物のスクリーニング結果

| 実施例番号     | pIC <sub>50</sub><br>(FRET) | pIC <sub>50</sub><br>(SPA) | pIC <sub>50</sub><br>IL-17 放出 |
|-----------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| 100       | 7.2                         | 6.4                        | 7.4                           |
| 101       | 7.3                         | 7.5                        | 7.9                           |
| 102       | 6.7                         | 7.1                        | 7.1                           |
| 103 ラセミ体  | 7.2                         | 7.5                        | 7.9                           |
| 103 異性体 1 | 7.2                         | 7.5                        | 7.9                           |
| 103 異性体 2 | 6.5                         | 6.8                        | 7.6                           |
| 104       | 6.7                         | 7.1                        | 7.7                           |
| 105       | 6.4                         | 6.9                        | 7.7                           |
| 106       | 6.5                         | 6.9                        | 7.2                           |
| 107       | 6.8                         | 7.2                        | 7.3                           |
| 108       | 7.0                         | 7.4                        | 7.4                           |
| 109       | 7.0                         | 7.2                        | 7.7                           |

10

20

【 0 4 5 6 】

【表 3 6】

|           |     |     |     |
|-----------|-----|-----|-----|
| 110       | 7.1 | 7.1 | 7.7 |
| 111       | 6.9 | 7.4 | 7.2 |
| 112       | 7.0 | 7.1 | 7.5 |
| 113       | 6.4 | 6.9 | 7.1 |
| 114       | 6.7 | 7.0 | 7.5 |
| 115       | 6.3 | 6.5 | 7.2 |
| 116       | 6.7 | 7.2 | 6.7 |
| 117       | 7.3 | 7.4 | 7.1 |
| 200       | 7.2 | 7.8 | 7.5 |
| 201,ラセミ体  | 7.2 | 7.9 | 8.1 |
| 201,異性体 1 | 6.3 | 7.0 | 7.4 |
| 201,異性体 2 | 7.4 | 8.2 | 8.2 |
| 202       | 7.5 | 8.1 | 8.2 |
| 203       | 7.2 | 7.9 | 8.0 |
| 204       | 7.0 | 7.6 | 8.1 |
| 205       | 6.9 | 7.7 | 7.8 |
| 206       | 7.1 | 7.8 | 7.4 |
| 207       | 7.1 | 7.6 | 7.4 |
| 208       | 7.0 | 7.5 | 7.7 |
| 209       | 7.0 | 7.8 | 7.6 |
| 210       | 6.7 | 7.4 | 7.6 |
| 211       | 6.7 | 7.3 | 6.7 |
| 212       | 6.6 | 7.3 | 7.8 |
| 213       | 7.5 | 7.8 | 8.1 |
| 214       | 6.8 | 7.7 | 8.0 |
| 300       | 7.3 | 6.5 | 7.6 |
| 301       | 7.3 | 7.3 | 7.7 |
| 302       | 7.2 | 7.6 | 8.2 |
| 303,異性体 1 | 6.3 | 6.9 | 6.7 |
| 303,異性体 2 | 6.9 | 7.4 | 7.5 |

10

20

30

【 0 4 5 7 】

【表 3 7】

|            |     |      |      |
|------------|-----|------|------|
| 304        | 6.8 | 7.0  | 7.9  |
| 305        | 7.0 | 6.1  | 8.0  |
| 306        | 6.6 | 7.2  | 7.7  |
| 307, 異性体 1 | 7.1 | 7.4  | 7.5  |
| 307, 異性体 2 | 6.3 | 6.7  | 6.5  |
| 308        | 7.3 | 7.3  | 7.5  |
| 309        | 6.9 | 7.3  | 7.3  |
| 310        | 6.6 | 7.4  | 7.5  |
| 311        | 6.8 | 7.1  | 7.5  |
| 312        | 6.4 | 6.0  | 7.4  |
| 313        | 7.1 | 7.5  | 7.0  |
| 314        | 7.0 | 7.5  | 7.2  |
| 400        | 6.7 | 5.7  | 6.5  |
| 401, ラセミ体  | 7.0 | 6.8  | 7.6  |
| 401, 異性体 1 | 7.4 | 7.1  | 7.8  |
| 401, 異性体 2 | 5.7 | <5.4 | 6.9  |
| 402        | 7.0 | 7.6  | 7.9  |
| 403        | 7.2 | 6.6  | 7.6  |
| 404, ラセミ体  | 6.7 | 6.7  | 7.5  |
| 404, 異性体 1 | 6.8 | 6.9  | 7.6  |
| 404, 異性体 2 | 4.8 | 5.2  | 6.5  |
| 405, ラセミ体  | 6.6 | 6.7  | 7.4  |
| 405, 異性体 1 | 6.9 | 7.1  | 7.8  |
| 405, 異性体 2 | 4.7 | <5.2 | <6.8 |
| 406        | 7.3 | 6.8  | 7.6  |
| 407        | 7.1 | 6.6  | 7.2  |
| 408        | 6.5 | 6.8  | 7.9  |
| 409, 異性体 1 | 6.4 | 6.3  | 7.2  |
| 409, 異性体 2 | 7.1 | 6.8  | 7.1  |
| 410        | 6.9 | 6.9  | 7.7  |

10

20

30

【 0 4 5 8 】

【表 3 8】

|            |     |     |     |
|------------|-----|-----|-----|
| 411        | 7.0 | 6.8 | 7.6 |
| 412        | 6.8 | 6.5 | 7.6 |
| 413        | 6.7 | 7.1 | 7.5 |
| 414        | 7.2 | 6.7 | 7.5 |
| 415        | 7.0 | 7.1 | 7.5 |
| 416        | 6.4 | 6.6 | 7.5 |
| 417        | 6.9 | 6.4 | 7.5 |
| 418        | 6.5 | 6.9 | 7.4 |
| 419        | 6.2 | 6.5 | 7.3 |
| 420        | 6.1 | 6.2 | 7.1 |
| 421        | 6.8 | 6.4 | 7.0 |
| 422        | 6.8 | 6.6 | 7.4 |
| 423        | 7.0 | 6.6 | 7.1 |
| 424, 異性体 1 | 6.8 | 6.5 | 6.8 |
| 424, 異性体 2 | 6.4 | 6.3 | 6.5 |
| 425        | 6.7 | 6.7 | 7.1 |
| 426        | 6.5 | 6.0 | 6.5 |
| 427        | 6.6 | 6.8 | 7.0 |
| 428        | 6.9 | 7.0 | 6.9 |
| 429        | 7.1 | 7.0 | 6.9 |
| 430        | 6.6 | 6.7 | 6.9 |
| 431        | 6.8 | 6.7 | 6.6 |
| 432        | 6.8 | 6.4 | 6.8 |
| 433        | 6.9 | 6.8 | 7.1 |
| 434        | 6.3 | 6.7 | 7.6 |
| 435        | 7.0 | 7.1 | 7.7 |
| 436        | 6.6 | 6.7 | 7.8 |
| 437        | 6.8 | 6.6 | 7.7 |
| 438        | 7.2 | 7.0 | 7.7 |
| 439        | 6.5 | 7.2 | 7.6 |

10

20

30

【 0 4 5 9 】

【表 3 9】

|           |     |      |     |
|-----------|-----|------|-----|
| 440       | 6.4 | 6.9  | 7.5 |
| 441       | 6.3 | 6.6  | 7.6 |
| 442       | 7.2 | 6.6  | 7.3 |
| 443       | 6.0 | 6.3  | 7.0 |
| 444       | 6.5 | 6.7  | 7.2 |
| 445       | 6.7 | 6.7  | 7.6 |
| 446       | 6.7 | 6.5  | 7.5 |
| 447       | 6.1 | 6.3  | 7.3 |
| 448       | 6.1 | 6.5  | 7.1 |
| 449       | 6.3 | 6.6  | 7.1 |
| 450,ラセミ体  | 6.9 | 6.8  | 7.6 |
| 450,異性体 1 | 7.3 | 7.0  | 7.9 |
| 450,異性体 2 | 6.1 | 6.2  | 7.0 |
| 452,異性体 1 | 6.8 | 7.0  | 7.7 |
| 452,異性体 2 | 6.7 | 6.8  | 7.3 |
| 453       | 6.8 | 6.9  | 7.4 |
| 454       | 6.9 | 6.9  | 7.4 |
| 455       | 7.0 | 7.0  | 7.0 |
| 456       | 6.8 | 6.6  | 7.9 |
| 500       | 7.3 | 7.7  | 8.0 |
| 600       | 6.4 | 5.4  | -   |
| 601       | 7.4 | 6.6  | 7.5 |
| 602       | 7.1 | 6.6  | 7.6 |
| 603       | 6.6 | <5.8 | 7.5 |
| 604       | 7.2 | 6.6  | 7.3 |
| 605       | 7.2 | 6.9  | 6.9 |
| 606       | 7.0 | 6.6  | 7.5 |
| 607       | 6.8 | 6.6  | 7.4 |
| 608       | 6.7 | 6.4  | 7.4 |
| 609       | 6.6 | 6.6  | 7.3 |

10

20

30

【 0 4 6 0 】

【表 4 0】

|      |     |     |     |
|------|-----|-----|-----|
| 610  | 7.1 | 6.8 | 7.2 |
| 700  | 6.4 | 5.7 | 7.0 |
| 701  | 7.1 | 7.0 | 7.8 |
| 702  | 7.2 | 6.8 | 7.5 |
| 703  | 6.4 | 6.7 | 7.6 |
| 704  | 7.0 | 6.9 | 7.6 |
| 705  | 7.0 | 7.1 | 7.0 |
| 706  | 6.8 | 7.0 | 7.3 |
| 707  | 7.0 | 7.1 | 7.3 |
| 800  | 6.2 | 5.4 | -   |
| 801  | 6.7 | 6.7 | 7.1 |
| 802  | 6.2 | 6.5 | 7.1 |
| 900  | 6.3 | 5.5 | -   |
| 901  | 7.1 | 6.8 | 7.1 |
| 902  | 7.1 | 6.4 | 7.3 |
| 1001 | 6.9 | 6.2 | 7.0 |
| 1100 | 7.2 | 6.0 | 6.7 |
| 1101 | 7.0 | 7.1 | 7.2 |
| 1102 | 7.2 | 7.2 | 7.5 |
| 1103 | 6.8 | 7.1 | 6.3 |
| 1200 | 6.7 | 6.7 | 6.8 |
| 1300 | 7.4 | 7.5 | 6.6 |
| 1301 | 7.2 | 7.9 | 6.8 |

10

20

## 【0 4 6 1】

例示的实施形態の上記説明は、他の当業者が本明細書をその極めて多数の形態に、それらが特定用途の要件に最適であり得るものとして、容易に適応させ、適用できるように、あくまで出願人の明細書、その原理、およびその実際的应用を他の当業者に通知することが意図されている。この説明およびその具体的な実施例は、本明細書の实施形態を示す一方で、あくまで例示目的が意図されている。したがって、本明細書は、本明細書中に記載される例示的实施形態に限定されず、様々に改良されてもよい。さらに、明確さが理由で別々の实施形態の文脈で説明される本明細書の様々な特徴を組み合わせることで、単一の实施形態をも形成し得ることは理解されるべきである。逆に、簡潔さが理由で単一の实施形態の文脈で説明される本明細書の様々な特徴を組み合わせることで、それらの部分的組み合わせをも形成し得る。

30

## 【配列表】

0006448867000001.app

40

フロントページの続き

|             |       |           |                     |
|-------------|-------|-----------|---------------------|
| (51)Int.Cl. |       | F I       |                     |
| A 6 1 P     | 25/00 | (2006.01) | A 6 1 P 25/00       |
| A 6 1 P     | 11/00 | (2006.01) | A 6 1 P 11/00       |
| A 6 1 P     | 11/06 | (2006.01) | A 6 1 P 11/06       |
| A 6 1 P     | 19/02 | (2006.01) | A 6 1 P 19/02       |
|             |       |           | A 6 1 P 43/00 1 2 1 |

(72)発明者 フランク・ナルイエス  
 スウェーデン、エスエー 4 3 1 8 3メルンダル、アストラゼネカ  
 (72)発明者 ロイネ・インゲマル・オルソン  
 スウェーデン、エスエー 4 3 1 8 3メルンダル、アストラゼネカ  
 (72)発明者 シュテファン・フォン・ベルク  
 スウェーデン、エスエー 4 3 1 8 3メルンダル、アストラゼネカ

審査官 齋藤 光介

(56)参考文献 国際公開第2011/115892 (WO, A1)  
 特表2009-542803 (JP, A)  
 特表2002-539155 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
 C 0 7 D  
 A 6 1 K  
 C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )