

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-551174

(P2023-551174A)

(43)公表日 令和5年12月7日(2023.12.7)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 487/10 (2006.01)	C 0 7 D 487/10	C S P 4 C 0 5 0
A 6 1 K 31/407(2006.01)	A 6 1 K 31/407	4 C 0 7 2
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1 4 C 0 8 6
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全334頁) 最終頁に続く		

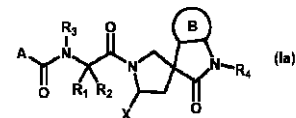
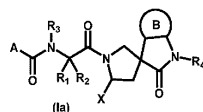
(21)出願番号	特願2023-530325(P2023-530325)	(71)出願人	503323970
(86)(22)出願日	令和3年11月22日(2021.11.22)		エナンタ ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和5年7月14日(2023.7.14)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ウォータータウン アーセナル ストリート 5 0 0
(86)国際出願番号	PCT/US2021/060247		
(87)国際公開番号	WO2022/109363	(74)代理人	110000855
(87)国際公開日	令和4年5月27日(2022.5.27)		弁理士法人浅村特許事務所
(31)優先権主張番号	63/142,663	(72)発明者	ワン、グオチェン
(32)優先日	令和3年1月28日(2021.1.28)		アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ベルモント、ベケット ロード 6 5
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	シェン、ルイチャオ
(31)優先権主張番号	63/117,170		アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ベルモント、ディーン ストリート 1 5 1
(32)優先日	令和2年11月23日(2020.11.23)	(72)発明者	ヘ、ヨン
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	17/479,244		
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 新規スピロピロリジン誘導抗ウイルス剤

(57)【要約】

本発明は、式 (I a) の化合物およびその薬学的に許容される塩を開示する。コロナウイルス複製活性を阻害する式 (I a)。本発明はさらに、式 (I a) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物、およびコロナウイルス感染の治療または予防を必要とする対象においてコロナウイルス感染を治療または予防する方法であって、治療有効量の式 (I a) の化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、方法に関する。

【化1】

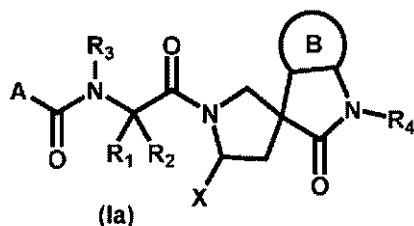


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I a) で表され：

【化 1】



10

式中、

A は、

- 1) $-R_{11}$;
- 2) $-OR_{12}$; および
- 3) $-NR_{13}R_{14}$

から選択され

B は、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、

X は、

- 1) $-CN$;
- 2) $-C(O)R_{15}$;
- 3) $-CH(OH)SO_3R_{16}$
- 4) $-C(O)NR_{13}R_{14}$; および
- 5) $-C(O)C(O)NR_{13}R_{14}$

から選択され、

R_1 、 R_2 および R_3 は、それぞれ独立して、

- 1) 水素 ;
- 2) 置換されていてもよい $-C_1-C_8$ アルキル ;
- 3) 置換されていてもよい $-C_2-C_8$ アルケニル ;
- 4) 置換されていてもよい $-C_2-C_8$ アルキニル ;
- 5) 置換されていてもよい $-C_3-C_8$ シクロアルキル ;
- 6) 置換されていてもよい 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル ;
- 7) 置換されていてもよいアリール ;
- 8) 置換されていてもよいアリールアルキル ;
- 9) 置換されていてもよいヘテロアリール ; および
- 10) 置換されていてもよいヘテロアリールアルキル

から選択されるか、

あるいは、 R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、置換されていてもよい 3 ~ 8 員炭素環式環または置換されていてもよい 3 ~ 8 員複素環式環を形成し、

40

R_3 は、水素または置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキルであり、

R_4 は、水素、置換されていてもよい $-C_1-C_4$ アルキル、置換されていてもよい $-C_2-C_4$ アルケニル、または置換されていてもよい $-C_3-C_6$ シクロアルキルであり、

R_{11} および R_{12} は、それぞれ独立して、

- 1) 置換されていてもよい $-C_1-C_8$ アルキル ;
- 2) 置換されていてもよい $-C_2-C_8$ アルケニル ;
- 3) 置換されていてもよい $-C_2-C_8$ アルキニル ;
- 4) 置換されていてもよい $-C_3-C_8$ シクロアルキル ;

50

- 5) 置換されていてもよい3～8員ヘテロシクロアルキル；
 - 6) 置換されていてもよいアリール；
 - 7) 置換されていてもよいアリールアルキル；
 - 8) 置換されていてもよいヘテロアリール；および
 - 9) 置換されていてもよいヘテロアリールアルキル
- から選択され、

R₁₃ および R₁₄ は、それぞれ独立して、

- 1) 水素
 - 2) 置換されていてもよい-C₁-C₈アルキル；
 - 3) 置換されていてもよい-C₂-C₈アルケニル；
 - 4) 置換されていてもよい-C₂-C₈アルキニル；
 - 5) 置換されていてもよい-C₃-C₈シクロアルキル；
 - 6) 置換されていてもよい3～8員ヘテロシクロアルキル；
 - 7) 置換されていてもよいアリール；
 - 8) 置換されていてもよいアリールアルキル；
 - 9) 置換されていてもよいヘテロアリール；および
 - 10) 置換されていてもよいヘテロアリールアルキル
- から選択されるか、

あるいは、R₁₃ および R₁₄ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、置換されていてもよい3～8員複素環式環を形成し、

R₁₅ は、水素、ヒドロキシ、または置換されていてもよい-C₁-C₈アルキルであり、R₁₆ は、水素またはNa⁺である、

化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

Aが、以下のうちの1つから誘導され、置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物。

10

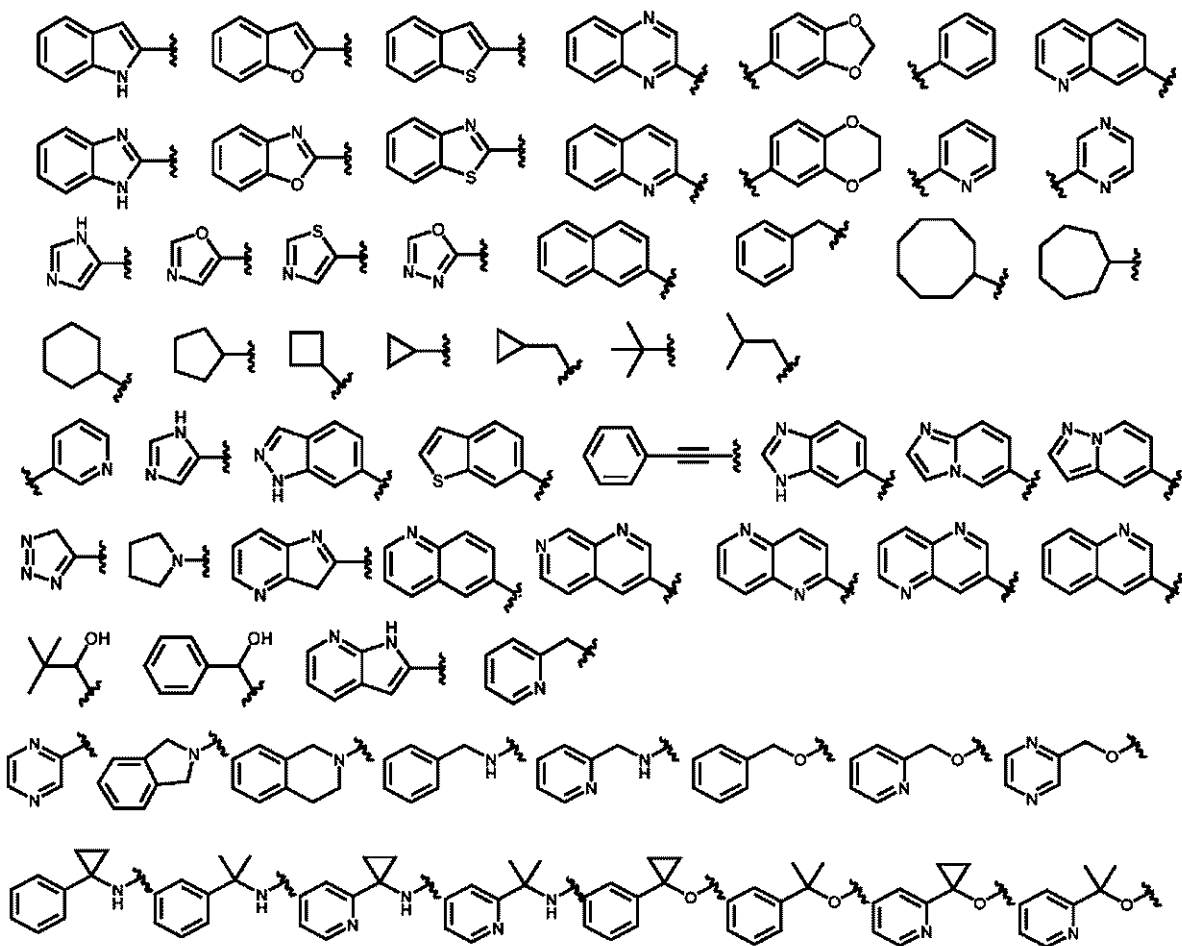
20

30

40

50

【化 2】



10

20

【請求項 3】

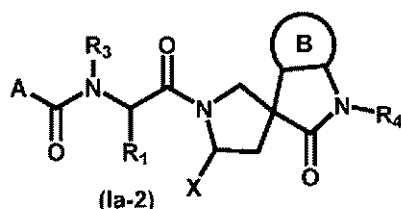
Xが $-CN$ 、 $-C(O)R_5$ または $-C(O)C(O)NR_3R_4$ であり、 R_3 、 R_4 および R_5 が請求項1に定義される通りである、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項 4】

式 (I a - 2) の 1 つによって表され、

【化 3】



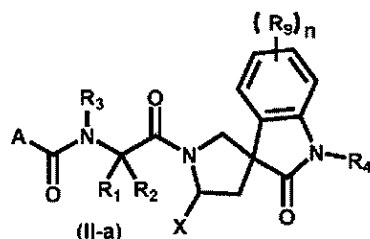
40

式中、A、B、R₁、R₃、R₄、およびXが、請求項1に定義される通りである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

式 (I I a) の 1 つで表され:

【化 4】



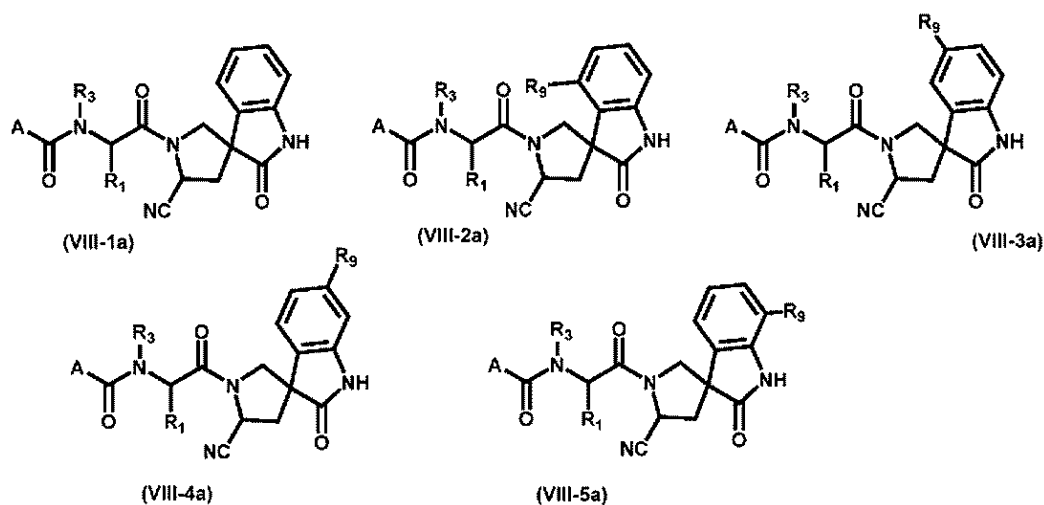
式中、 n が0、1、2、3、または4であり、各 R_9 が、独立して、ハロゲン； $-CN$ ； $-OR_{11}$ ； $-SR_{11}$ ； $-NR_{13}R_{14}$ ； $-OC(O)NR_{13}R_{14}$ ；置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル；置換されていてもよい $-C_3-C_8$ シクロアルキル；置換されていてもよい3～8員ヘテロシクロアルキル；置換されていてもよいアリール；および置換されていてもよいヘテロアリールから選択され、 A 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{11} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および X が、請求項1に定義される通りである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項6】

式(VIII-1a)～(VIII-5a)の1つで表され：

【化 5】



20

30

式中、 R_9 が、独立して、ハロゲン； $-CN$ ； $-OR_{11}$ ； $-SR_{11}$ ； $-NR_{13}R_{14}$ ； $-OC(O)NR_{13}R_{14}$ ；置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル；置換されていてもよい $-C_3-C_8$ シクロアルキル；置換されていてもよい3～8員ヘテロシクロアルキル；置換されていてもよいアリール；および置換されていてもよいヘテロアリールから選択され、 R_{11} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 A 、 R_1 、および R_3 が、請求項1に定義される通りである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

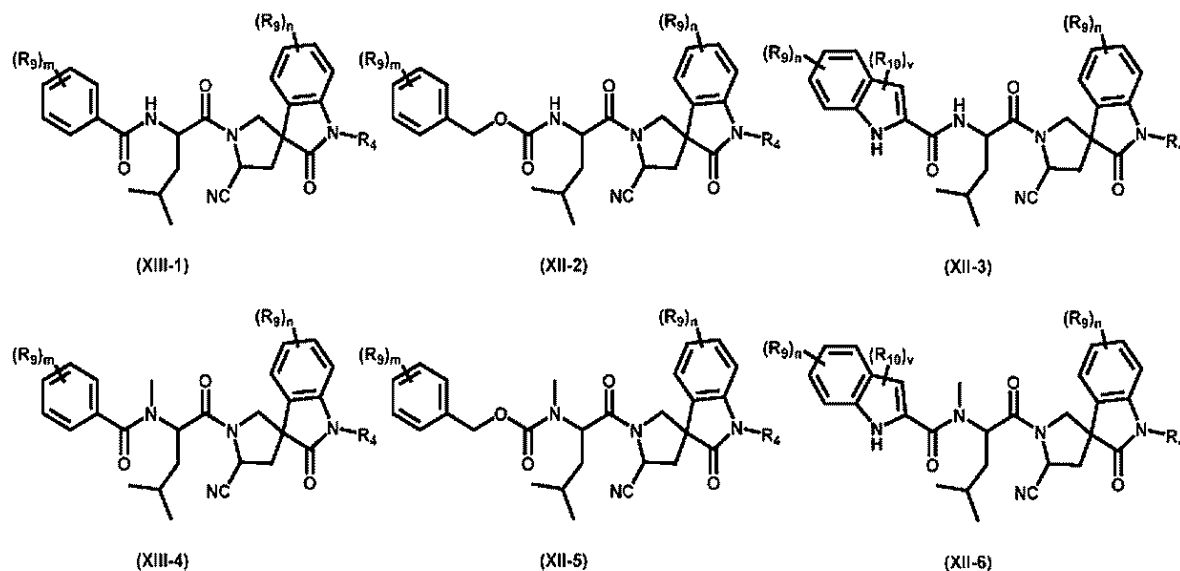
40

【請求項7】

式(XIII-1)～(XIII-6)の1つで表され：

50

【化 6】



10

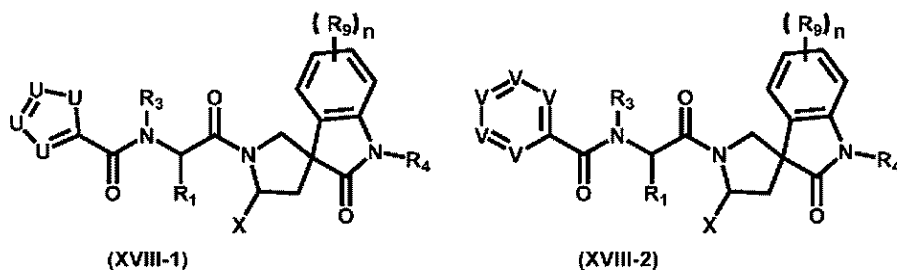
20

式中、 n が0、1、2、3、または4であり、 m が0、1、2、3、4または5であり、 v が0、1または2であり、 R_9 が、独立して、ハロゲン； $-CN$ ； $-OR_{11}$ ； $-SR_{11}$ ； $-NR_{13}R_{14}$ ； $-OC(O)NR_{13}R_{14}$ ；置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル；置換されていてもよい $-C_3-C_8$ シクロアルキル；置換されていてもよい3～8員ヘテロシクロアルキル；置換されていてもよいアリール；および置換されていてもよいヘテロアリールから選択され、 R_{10} が、置換されていてもよい $-C_1-C_4$ アルキルまたは置換されていてもよい $-C_3-C_6$ シクロアルキルであり、 R_4 、 R_{11} 、 R_{13} 、および R_{14} が、請求項1に定義される通りである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

特定の実施形態において、式(I a)の化合物は、式(XVII-1)または式(XVII-2)の1つで表され：

【化 7】



30

式中、 n が0、1、2、3、または4であり、 R_9 が、独立して、ハロゲン； $-CN$ ； $-OR_{11}$ ； $-SR_{11}$ ； $-NR_{13}R_{14}$ ； $-OC(O)NR_{13}R_{14}$ ；置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル；置換されていてもよい $-C_3-C_8$ シクロアルキル；置換されていてもよい3～8員ヘテロシクロアルキル；置換されていてもよいアリール；および置換されていてもよいヘテロアリールから選択され、1つの U が N または NR_{13} であり、別の U が N 、 NR_{13} 、または CR_{13} であり、別の U が N 、 NR_{13} 、または CR_{13} であり、4つ目の U が O 、 S 、 N 、 NR_{13} 、または CR_{13} であり、各 V が、独立して、 CR_{13} または N であり、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_9 、 R_{13} 、 R_{14} および X が、請求項1に定義される通りである。

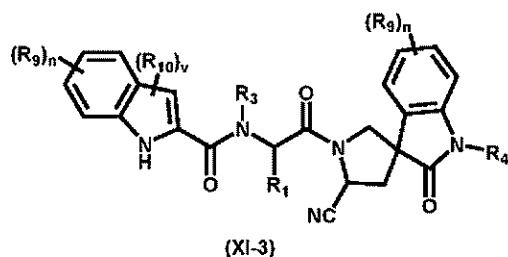
40

【請求項 9】

式(XI-3)で表され、

50

【化 8】



式中、

各 n が、0、1、2、3、または 4 であり、

v が 0 であり、

R_3 が水素、メチルまたは CD_3 であり、

R_1 が $C_1 - C_8$ -アルキルまたはアリールアルキルであり、

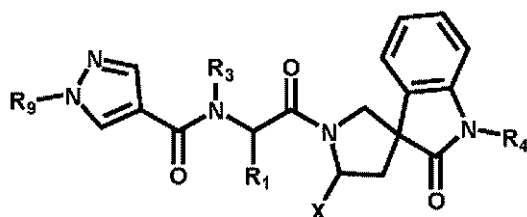
R_4 が水素であり、

各 R_9 がハロゲンまたは $C_1 - C_8$ -アルコキシである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

式

【化 9】



で表され、式中、

X が CN であり、

R_3 が水素、メチルまたは CD_3 であり、

R_1 が $C_1 - C_8$ -アルキル、アリールアルキルまたは $C_3 - C_6$ -シクロプロピル- $C_1 - C_4$ -アルキルであり、

R_4 が水素であり、

R_9 が $C_1 - C_6$ -アルキル、またはハロゲン、 $C_1 - C_6$ -アルキルおよび $C_1 - C_6$ -ハロアルキルから独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよいフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

以下に示される化合物から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

10

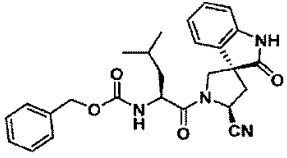
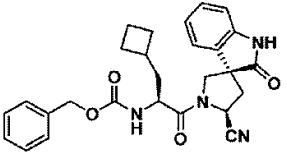
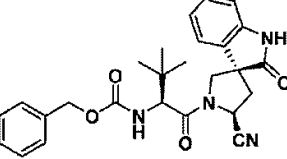
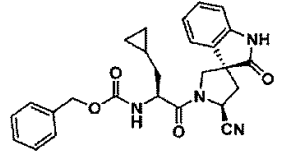
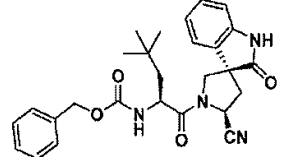
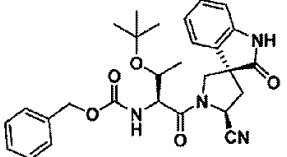
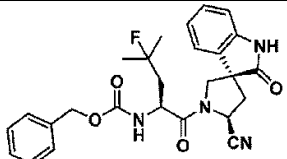
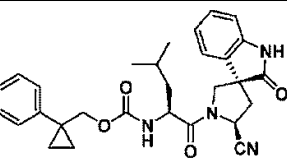
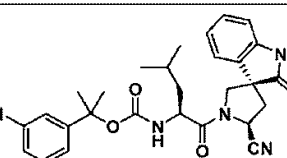
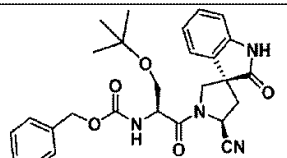
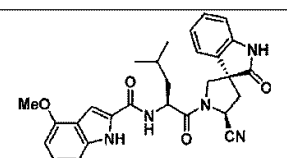
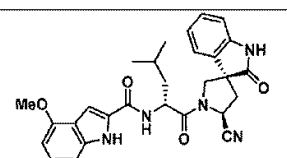
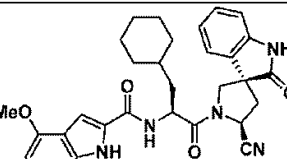
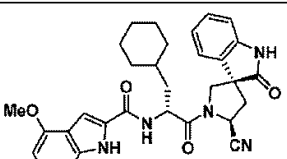
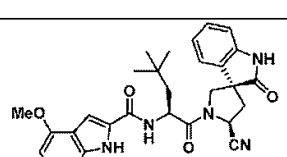
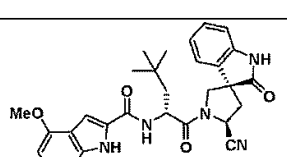
20

30

40

50

【表 1 - 1】

化合物	構造	化合物	構造
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

10

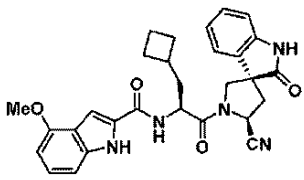
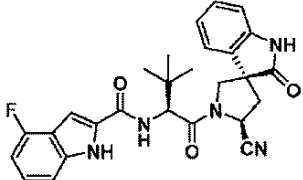
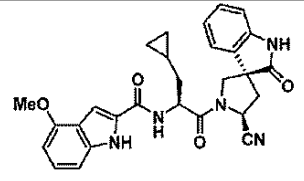
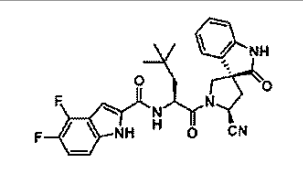
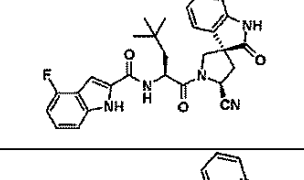
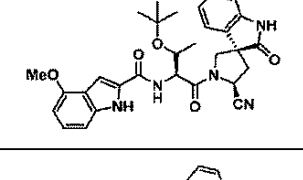
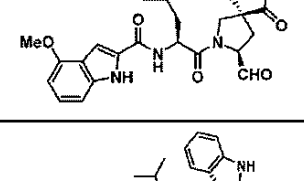
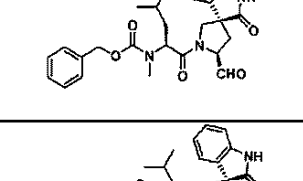
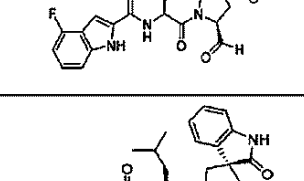
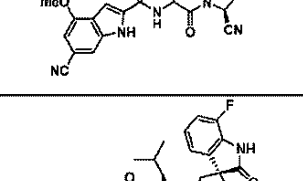
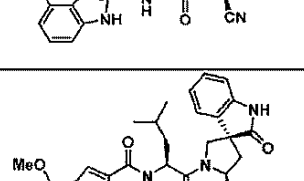
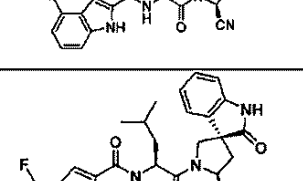
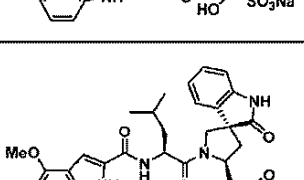
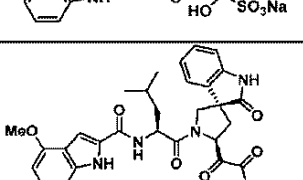
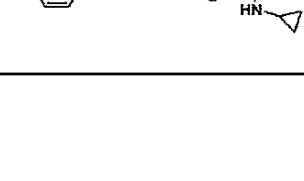
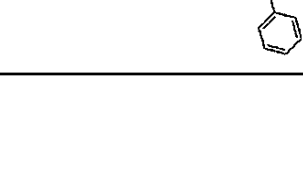
20

30

40

50

【表 1 - 2】

17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

10

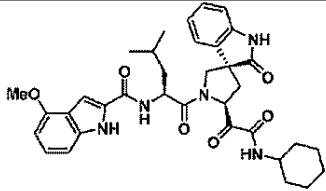
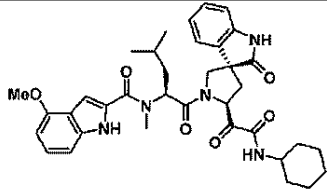
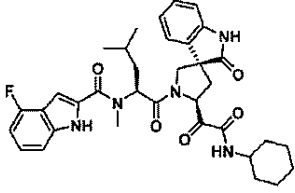
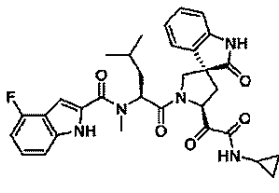
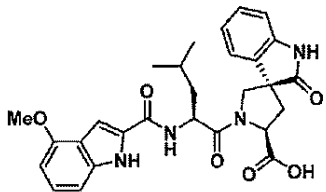
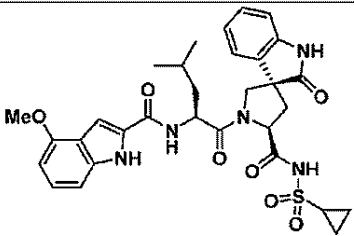
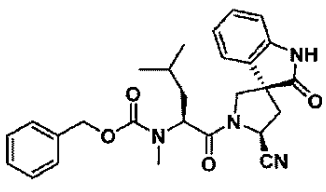
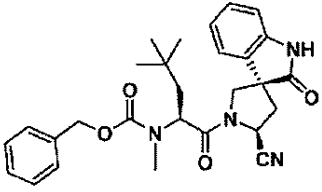
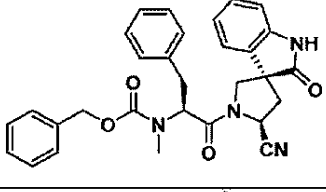
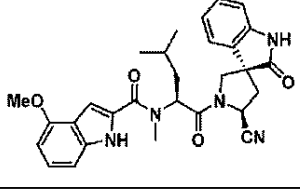
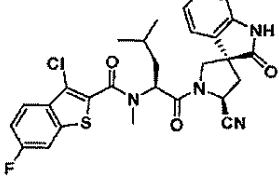
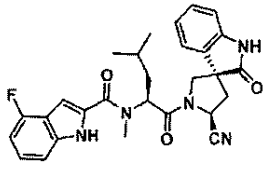
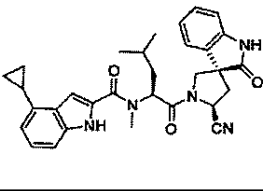
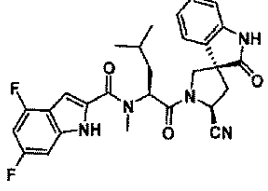
20

30

40

50

【表 1 - 3】

33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	

10

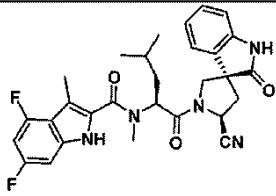
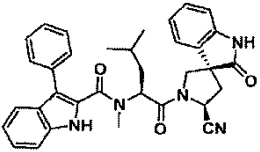
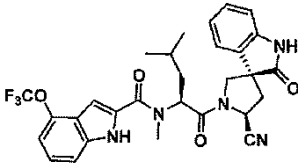
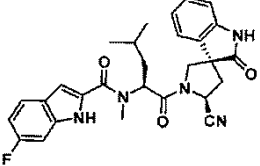
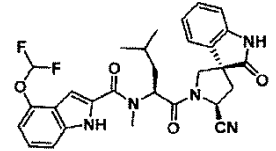
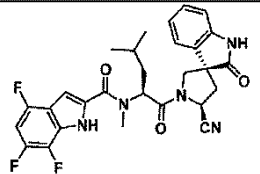
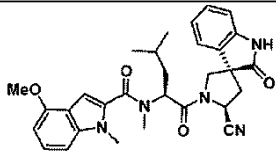
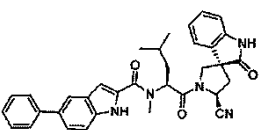
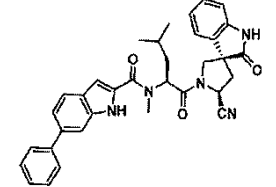
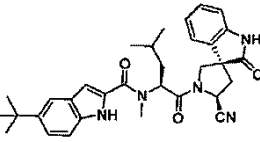
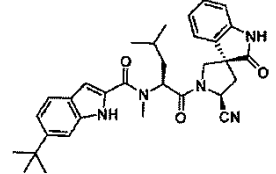
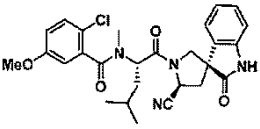
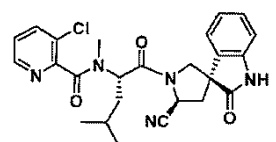
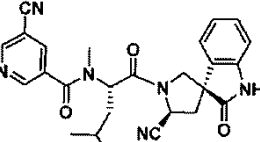
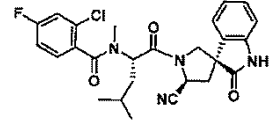
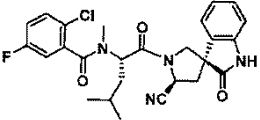
20

30

40

50

【表 1 - 4】

47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	

10

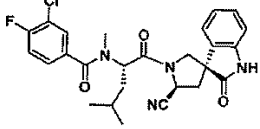
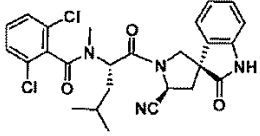
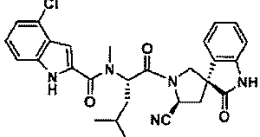
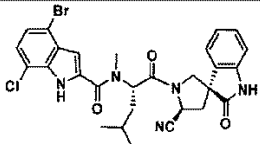
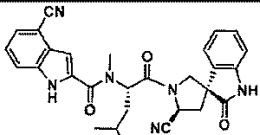
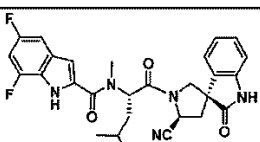
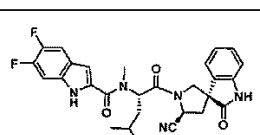
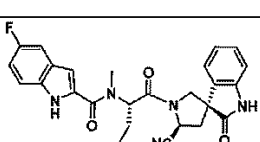
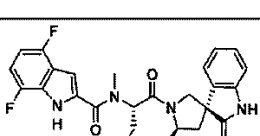
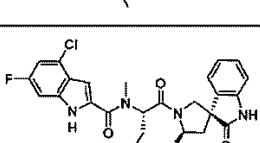
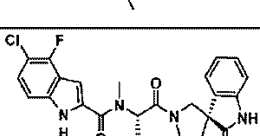
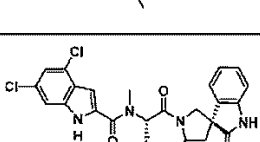
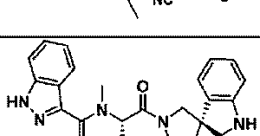
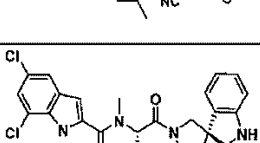
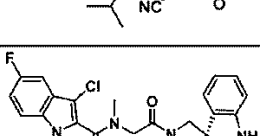
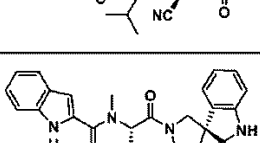
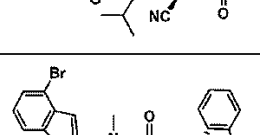
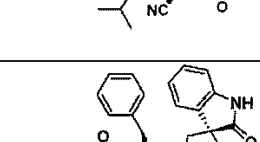
20

30

40

50

【表 1 - 5】

63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	

10

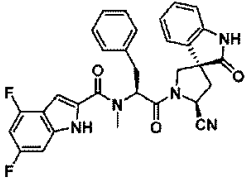
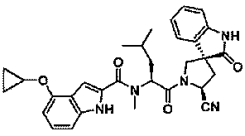
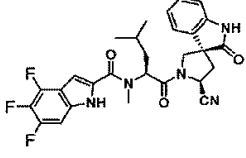
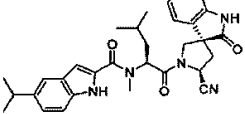
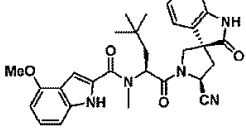
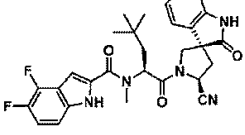
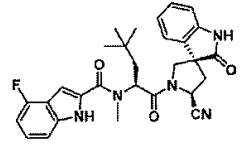
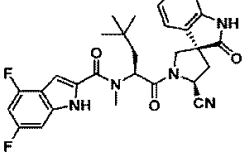
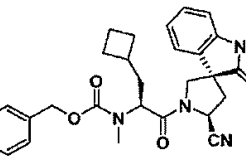
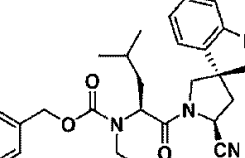
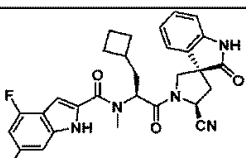
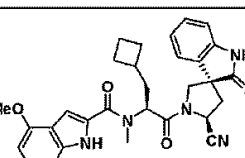
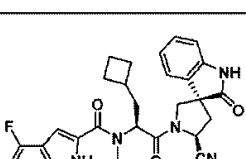
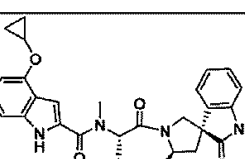
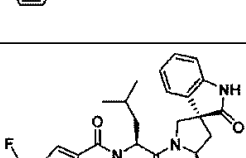
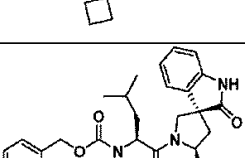
20

30

40

50

【表 1 - 6】

81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	

10

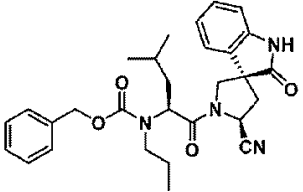
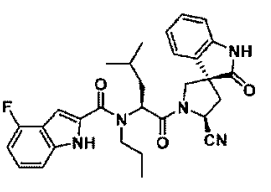
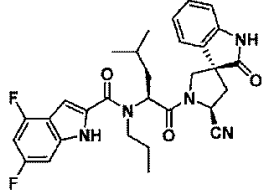
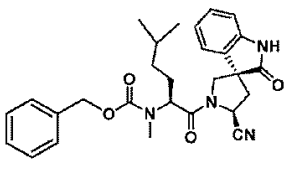
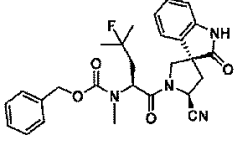
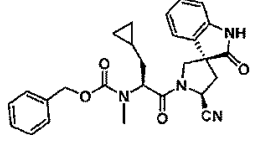
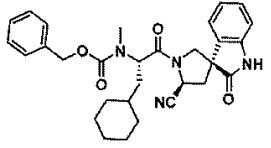
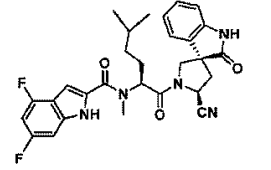
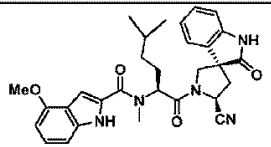
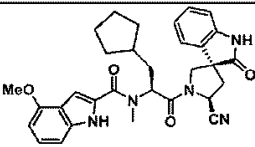
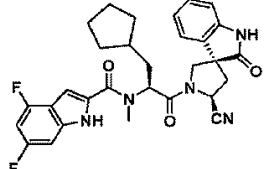
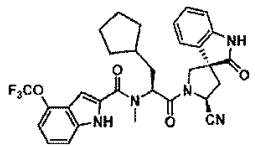
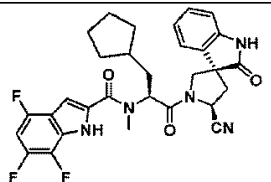
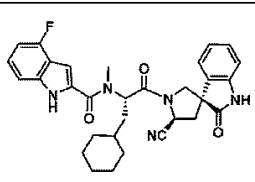
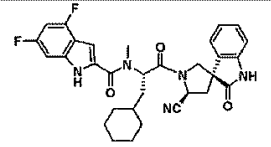
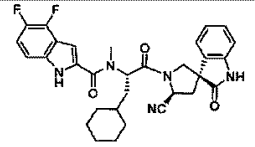
20

30

40

50

【表 1 - 7】

97		98	
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	

10

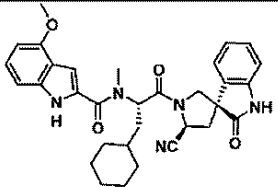
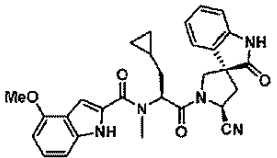
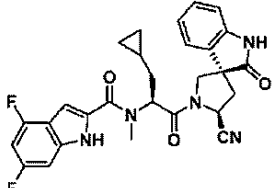
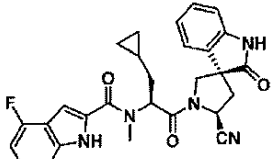
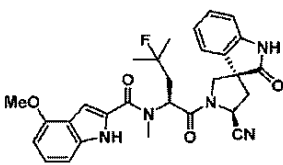
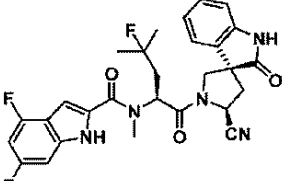
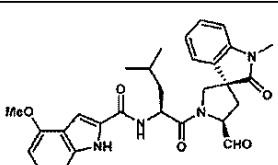
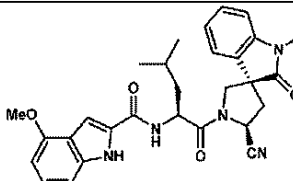
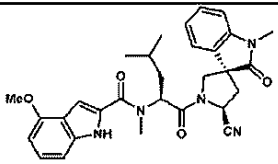
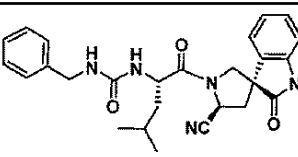
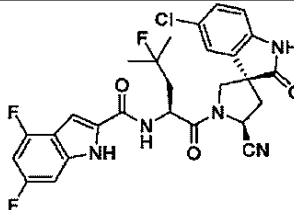
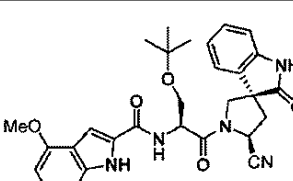
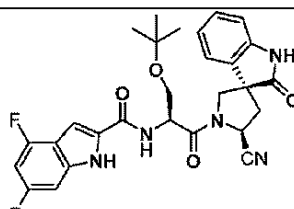
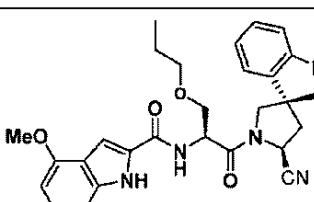
20

30

40

50

【表 1 - 8】

113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	

10

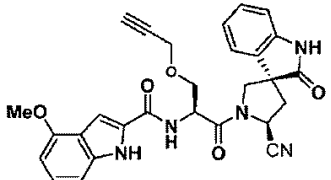
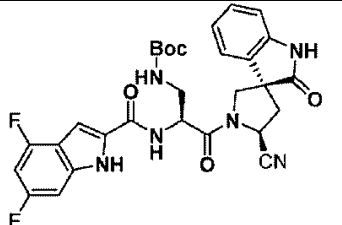
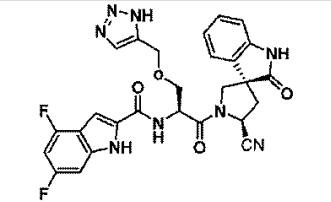
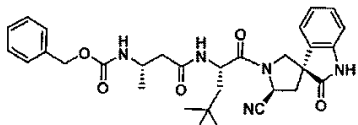
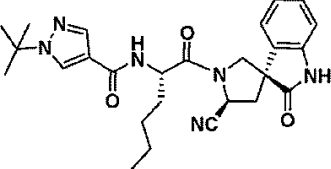
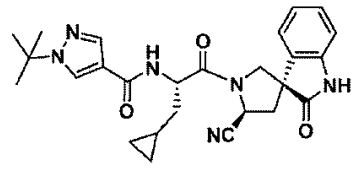
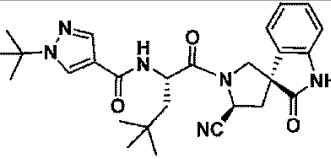
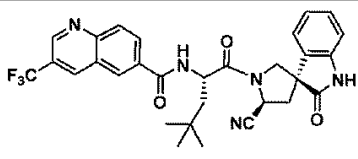
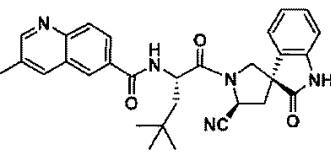
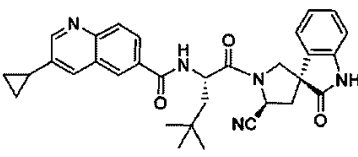
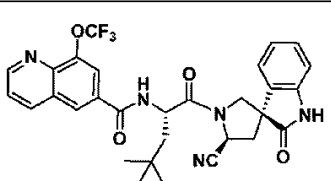
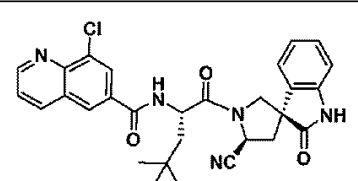
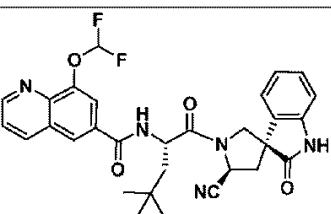
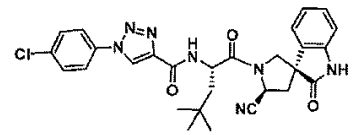
20

30

40

50

【表 1 - 9】

127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	

10

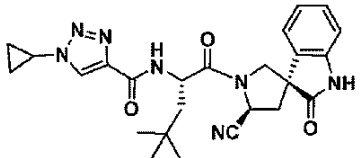
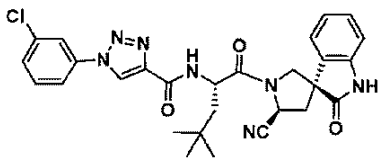
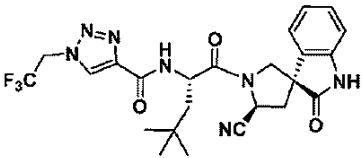
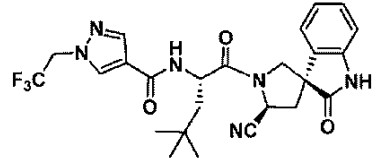
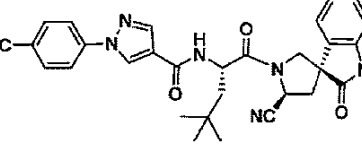
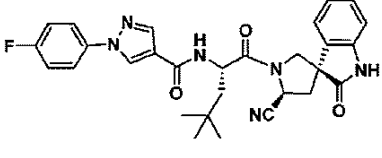
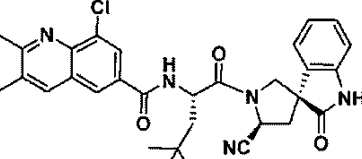
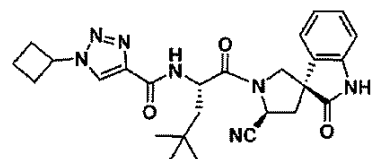
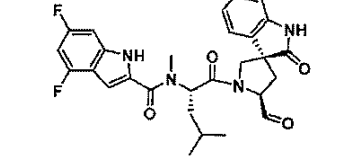
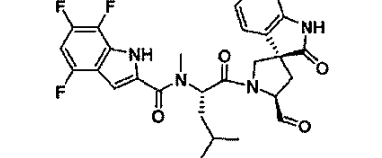
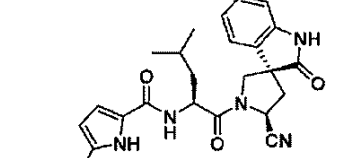
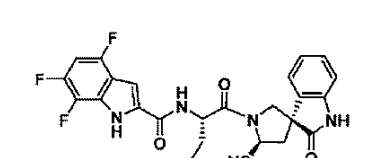
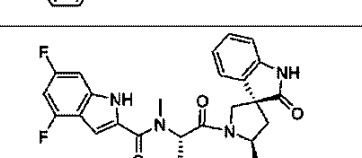
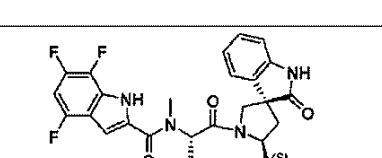
20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

141		142	
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	

10

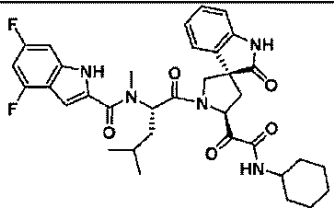
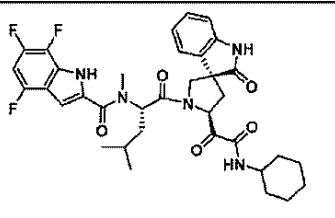
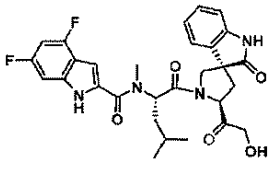
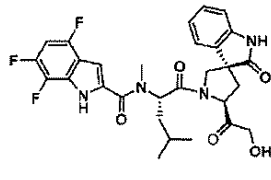
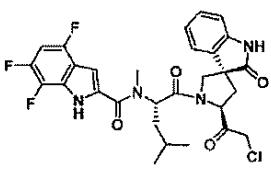
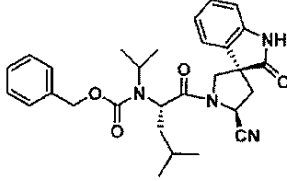
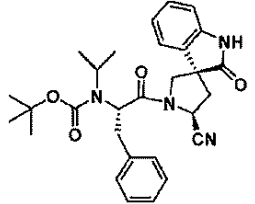
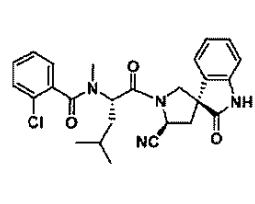
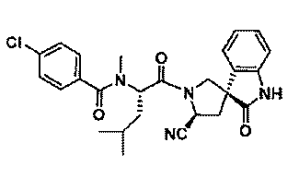
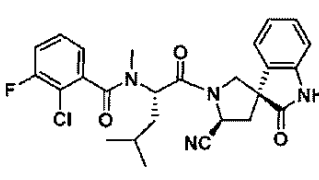
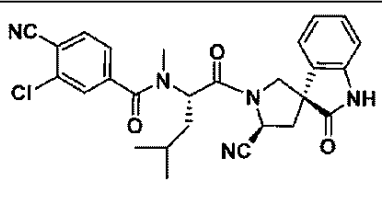
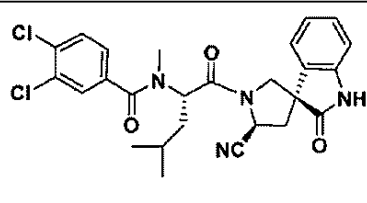
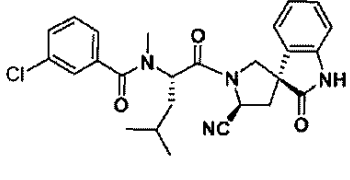
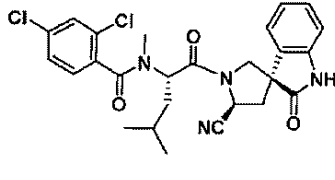
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

155		156	
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	

10

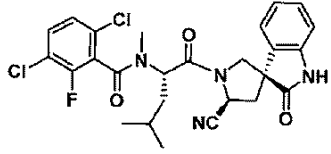
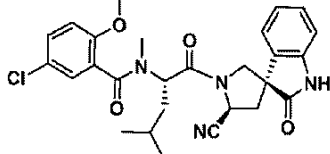
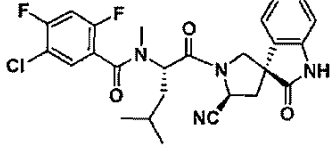
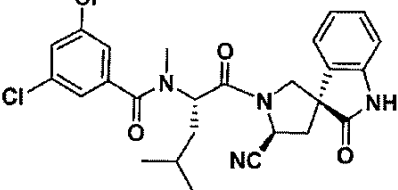
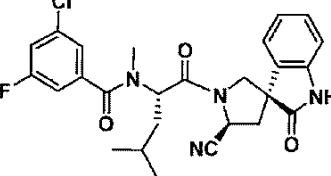
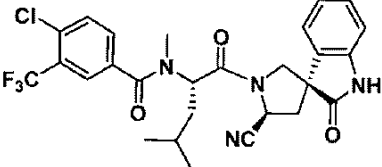
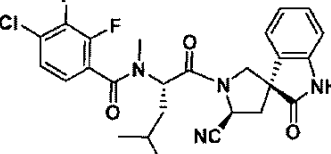
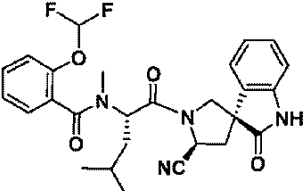
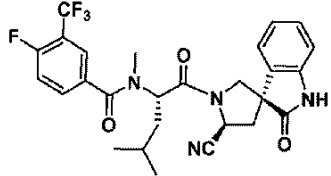
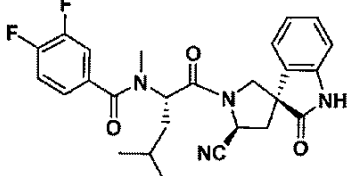
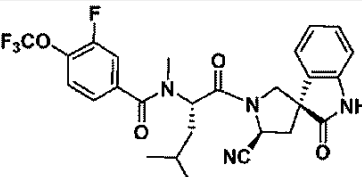
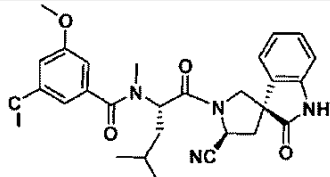
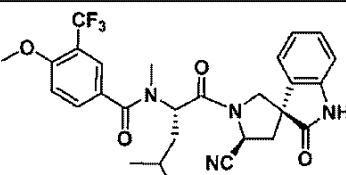
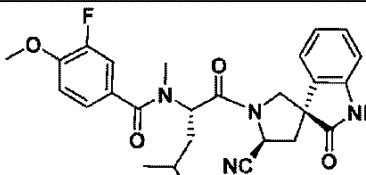
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

169		170	
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	
179		180	
181		182	

10

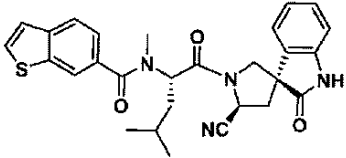
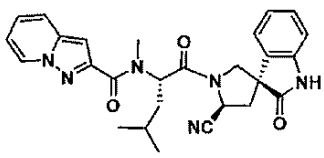
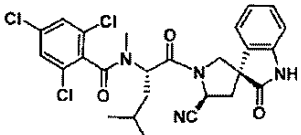
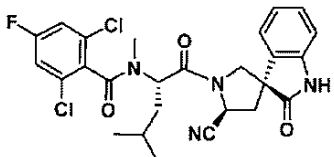
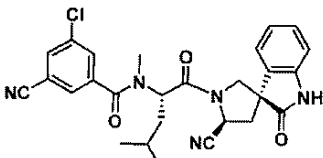
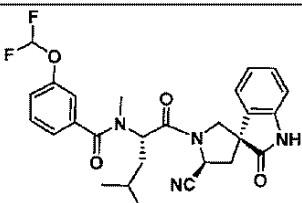
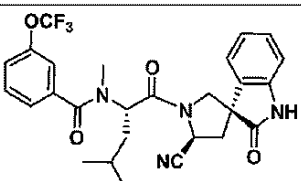
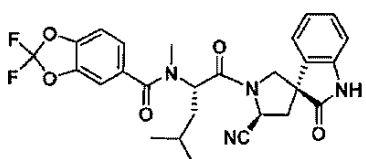
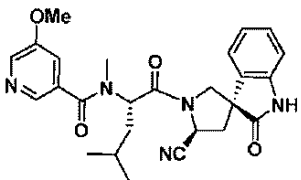
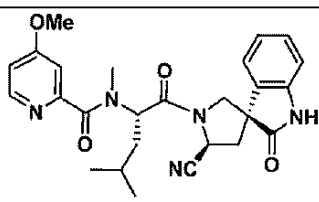
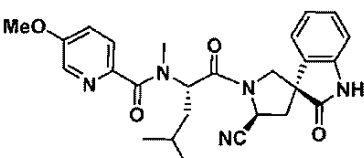
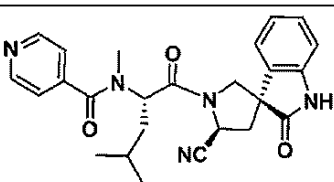
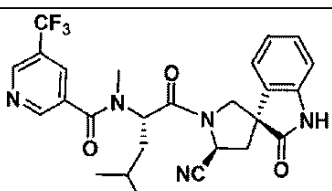
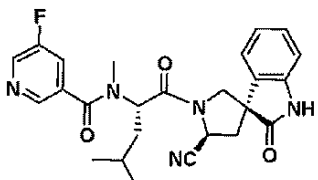
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

183		184	
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	
193		194	
195		196	

10

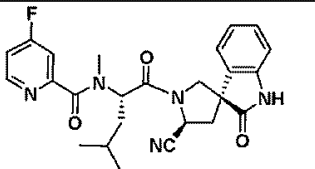
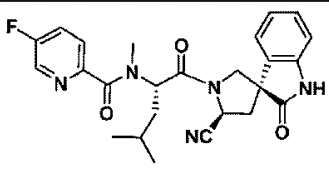
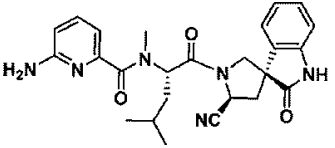
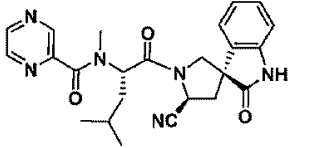
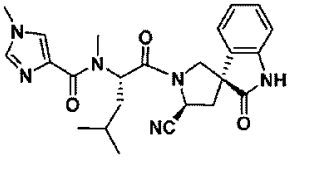
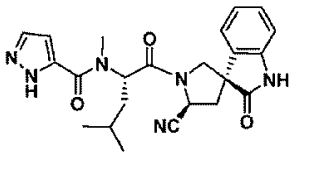
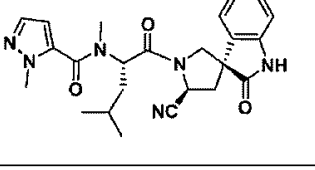
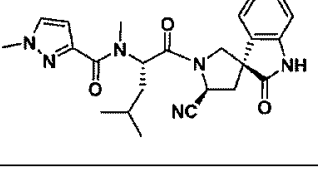
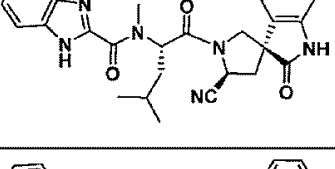
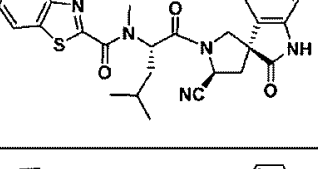
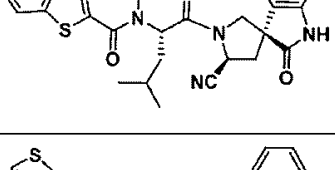
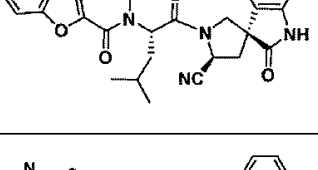
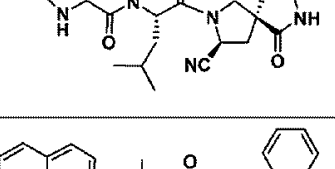
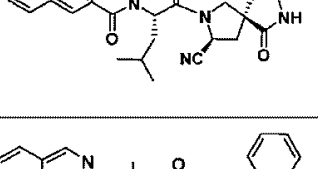
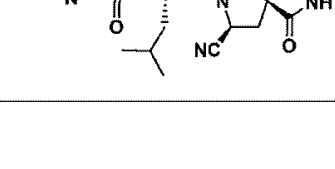
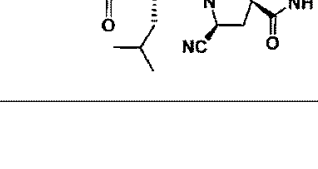
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

197		198	
199		200	
201		202	
203		204	
205		206	
207		208	
209		210	
211		212	

10

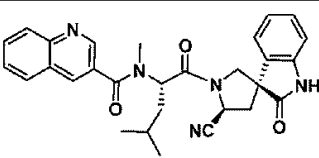
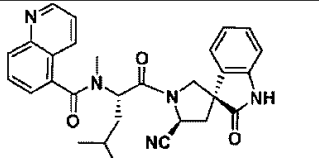
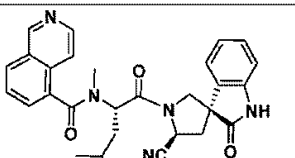
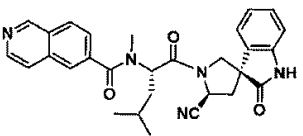
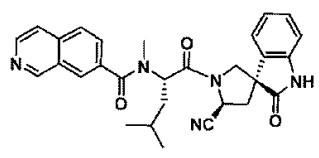
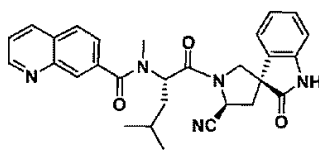
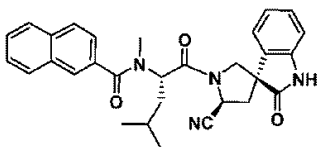
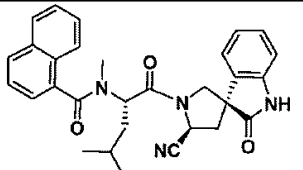
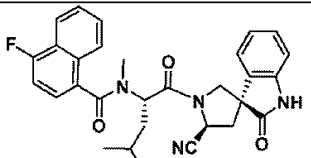
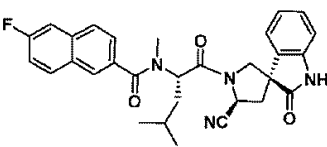
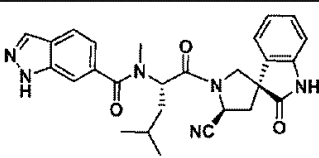
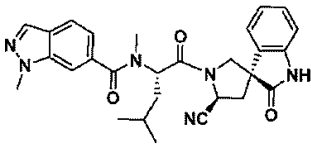
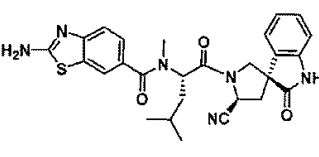
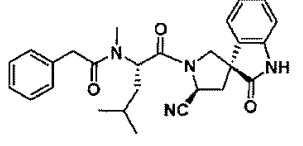
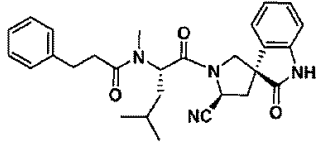
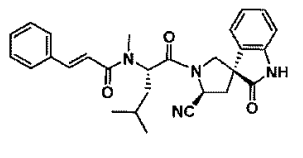
20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

213		214	
215		216	
217		218	
219		220	
221		222	
223		224	
225		226	
227		228	

10

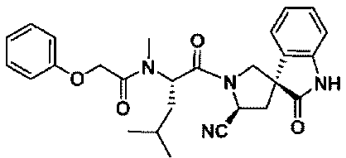
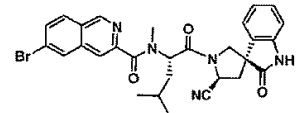
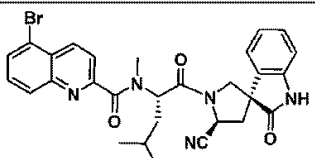
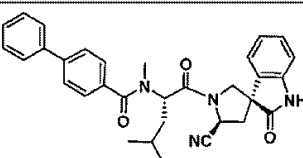
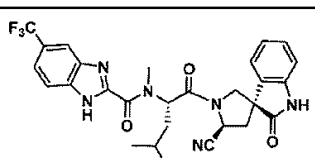
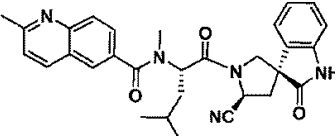
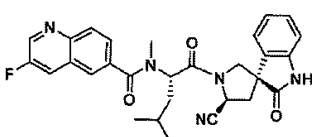
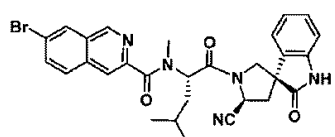
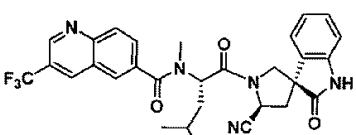
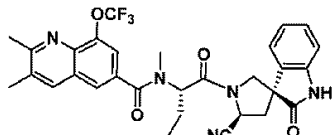
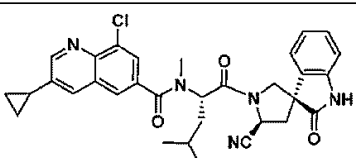
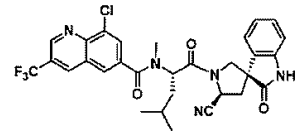
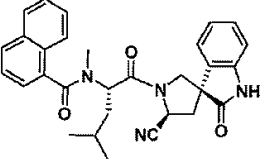
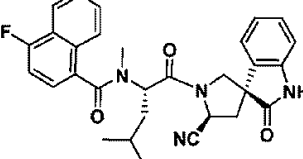
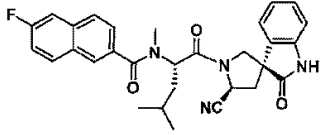
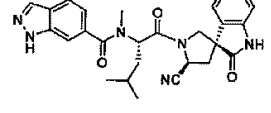
20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

229		230	
231		232	
233		234	
235		236	
237		238	
239		240	
241		242	
243		244	

10

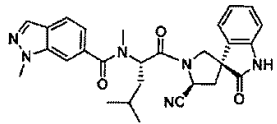
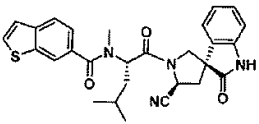
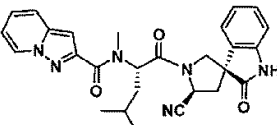
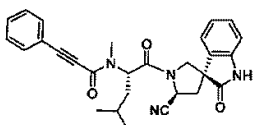
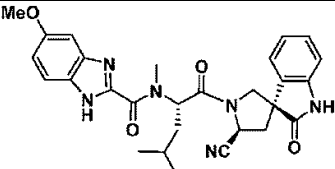
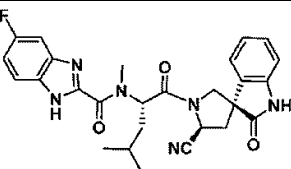
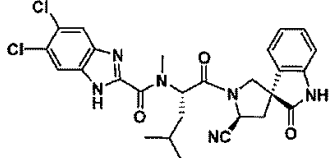
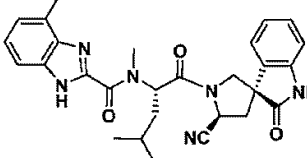
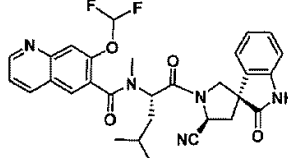
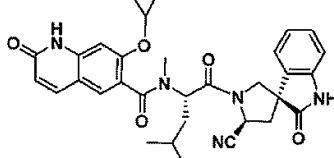
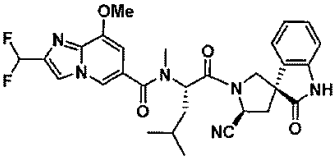
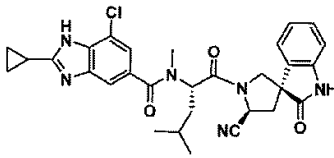
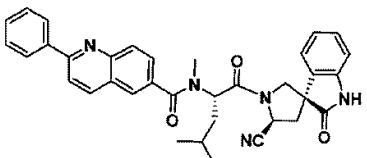
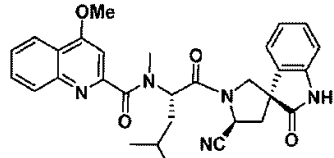
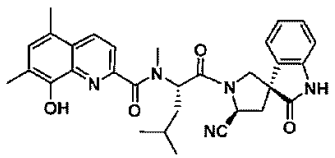
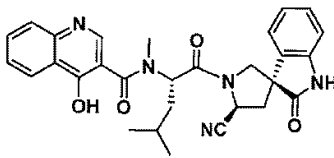
20

30

40

50

【表 1 - 1 7】

245		246	
247		248	
249		250	
251		252	
253		254	
255		256	
257		258	
259		260	

10

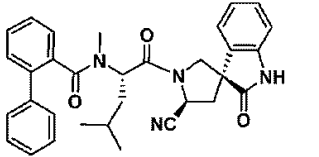
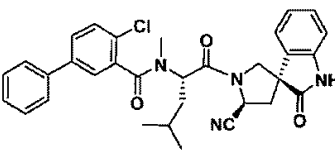
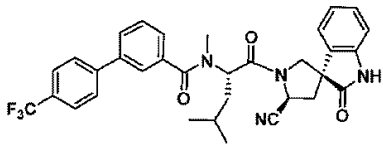
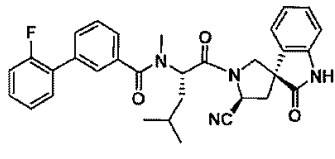
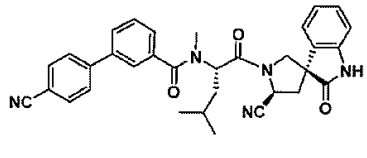
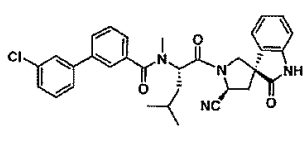
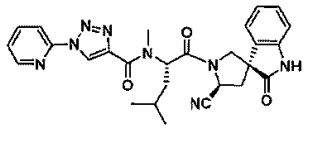
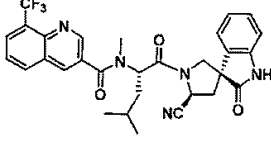
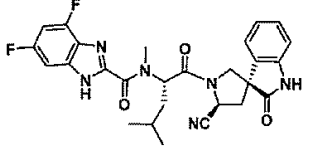
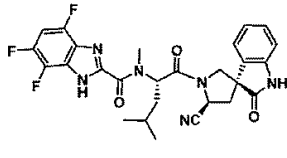
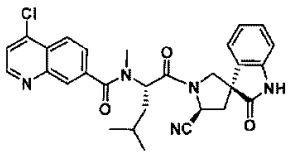
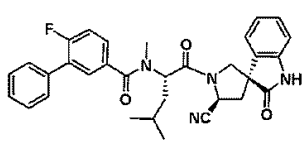
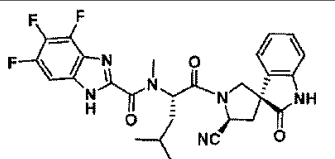
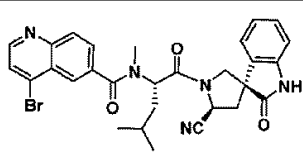
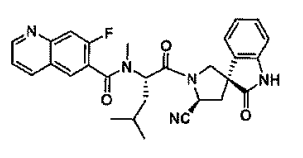
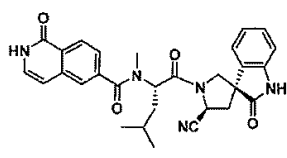
20

30

40

50

【表 1 - 1 8】

261		262	
263		264	
265		266	
267		268	
269		270	
271		272	
273		274	
275		276	

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 9】

277		278	
279		280	
281		282	
283		284	
285		286	
287		288	
289		290	
291		292	

10

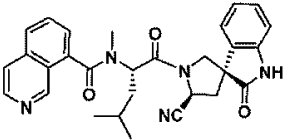
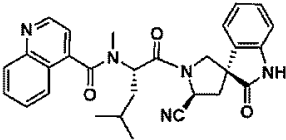
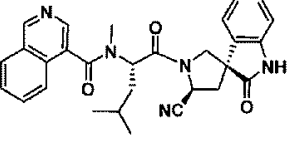
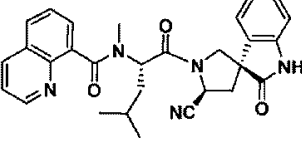
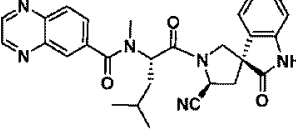
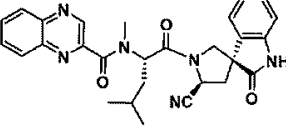
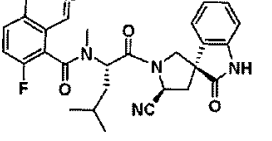
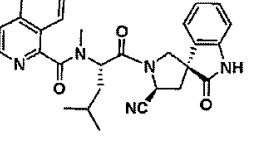
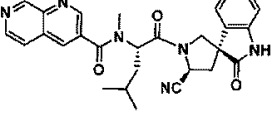
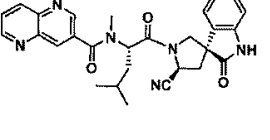
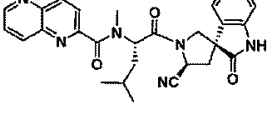
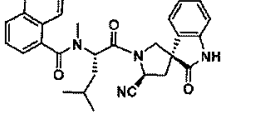
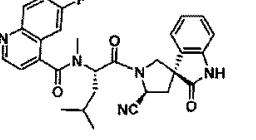
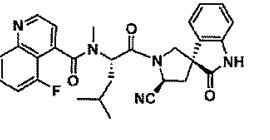
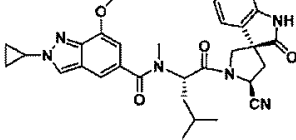
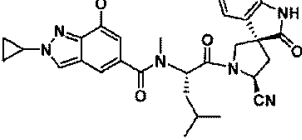
20

30

40

50

【表 1 - 2 0】

293		294	
295		296	
297		298	
299		300	
301		302	
303		304	
305		306	
307		308	

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

309		310	
311		312	
313		314	
315		316	
317		318	
319		320	
321		322	
323		324	

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

325		326	
327		328	
329		330	
331		332	
333		334	
335		336	
337		338	
339		340	

10

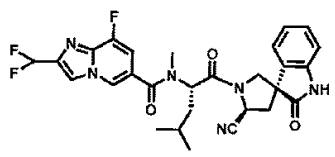
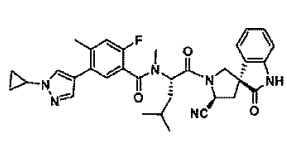
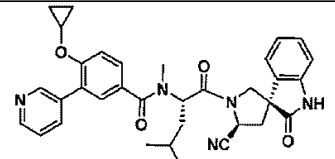
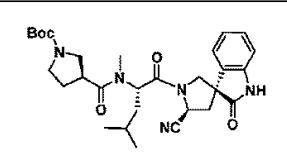
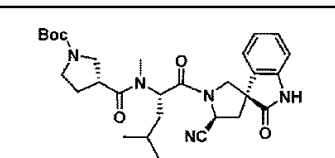
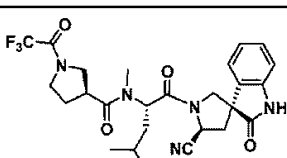
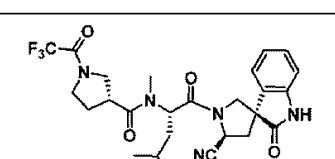
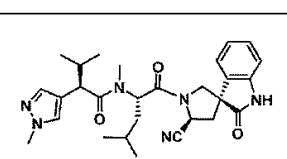
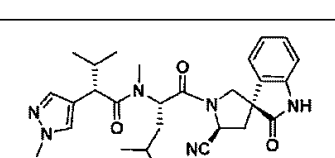
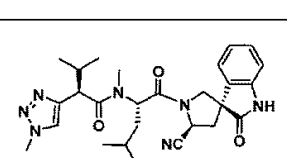
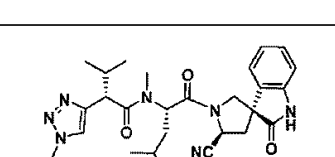
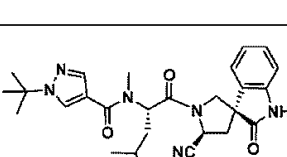
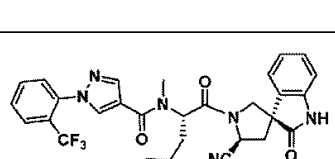
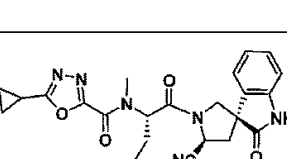
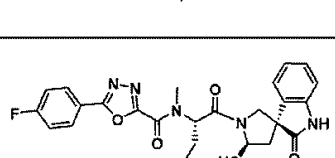
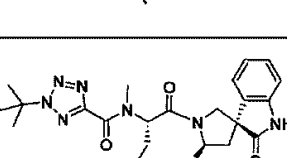
20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

341		342	
343		344	
345		346	
347		348	
349		350	
351		352	
353		354	
355		356	

10

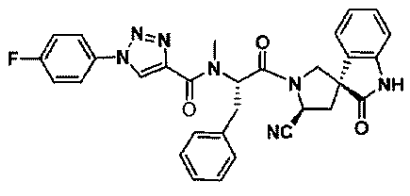
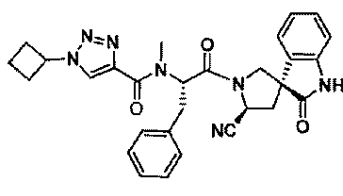
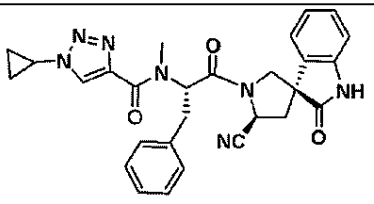
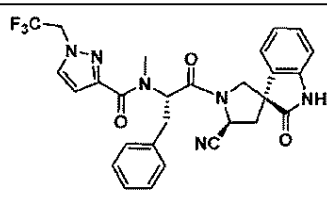
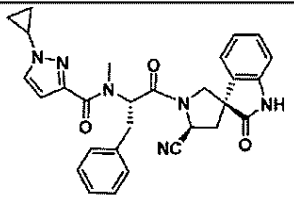
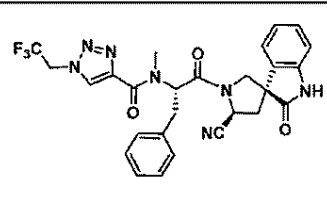
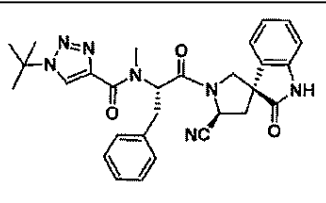
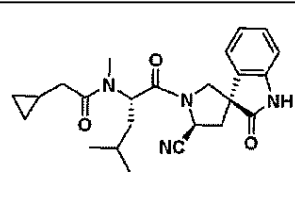
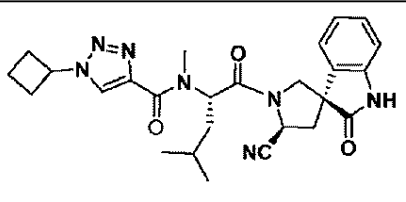
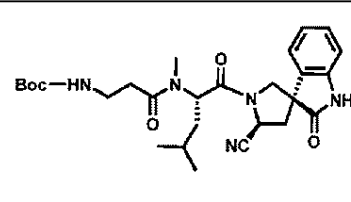
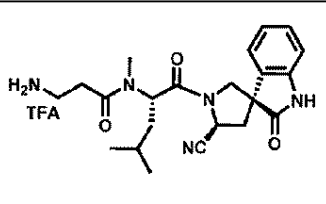
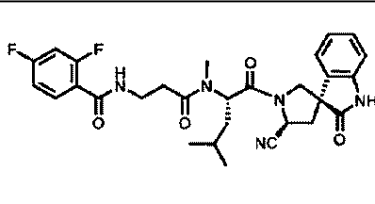
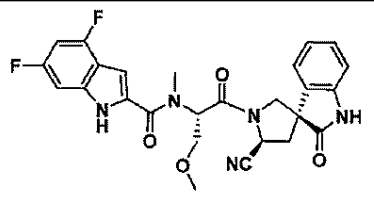
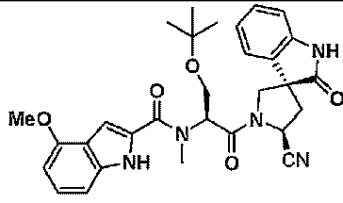
20

30

40

50

【表 1 - 2 4】

357		358	
359		360	
361		362	
363		364	
365		366	
367		368	
369		370	

10

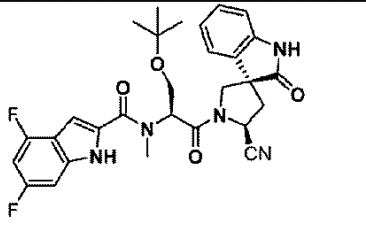
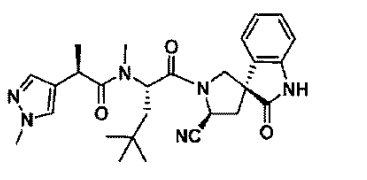
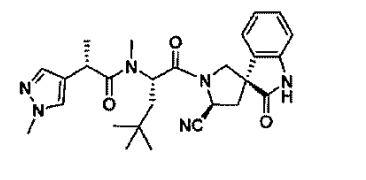
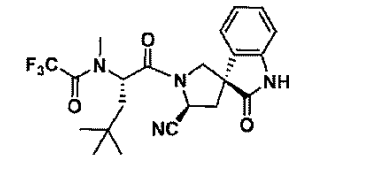
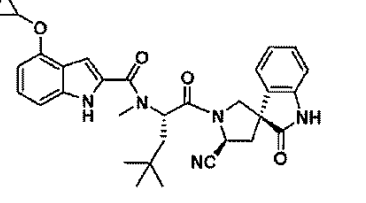
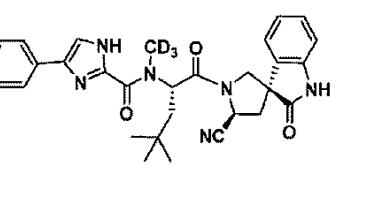
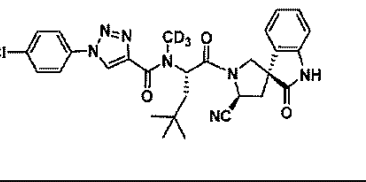
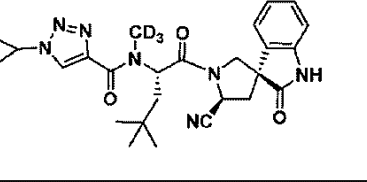
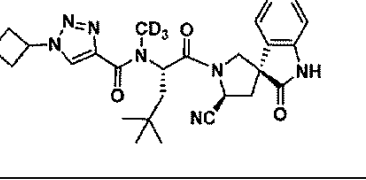
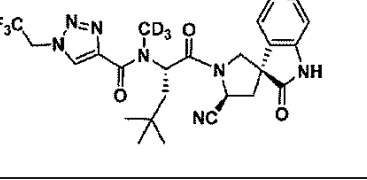
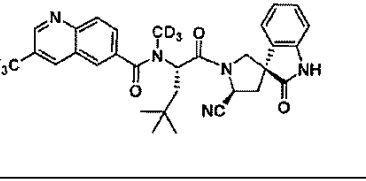
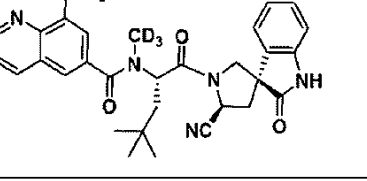
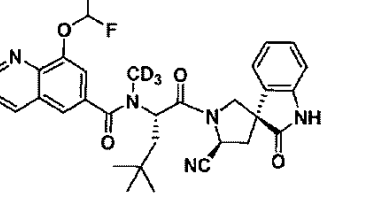
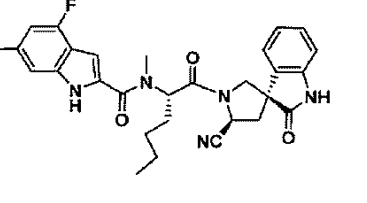
20

30

40

50

【表 1 - 2 5】

371		372	
373		374	
375		376	
377		378	
379		380	
381		382	
383		384	

10

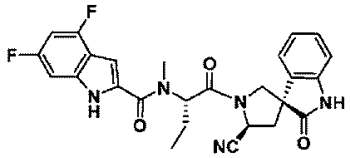
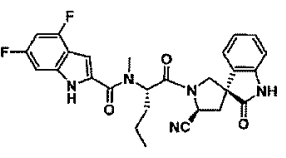
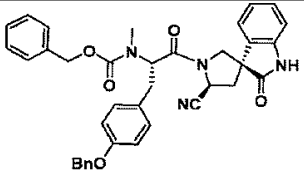
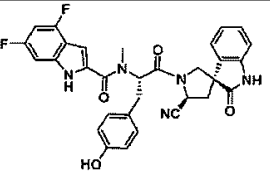
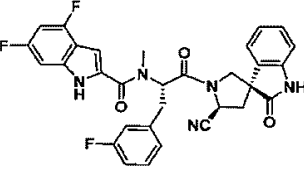
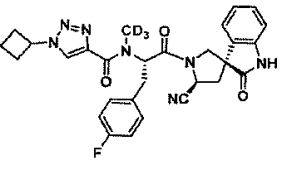
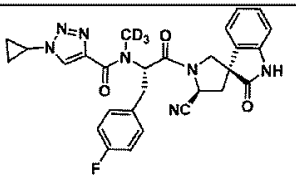
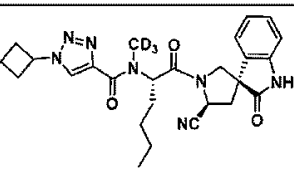
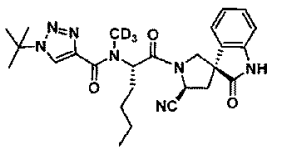
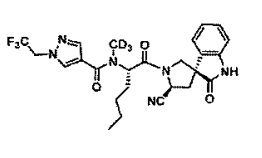
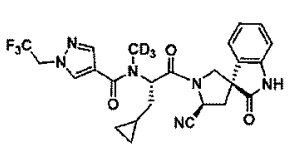
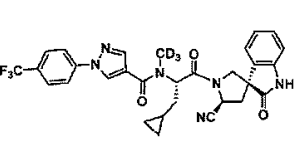
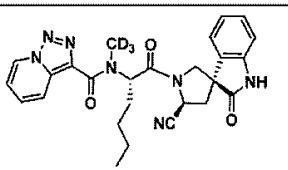
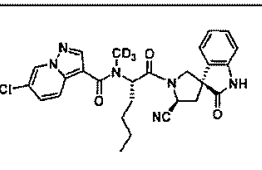
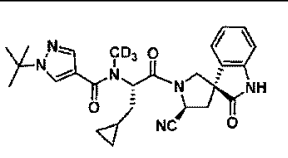
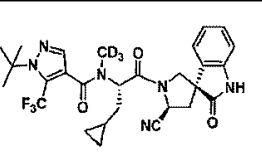
20

30

40

50

【表 1 - 2 6】

385		386	
387		388	
389		390	
391		392	
393		394	
395		396	
397		398	
399		400	

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 7】

401		402	
403		404	
405		406	
407		408	
409		410	
411		412	
413		414	

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 8】

415		416	
417		418	
419		420	
421		422	
423		424	
425		426	
427		428	
429		430	

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 9】

431		432	
433		434	
435		436	
437		438	
439		440	
441		442	
443		444	

10

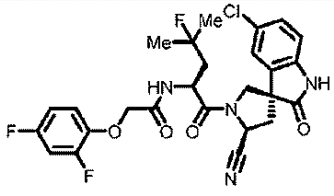
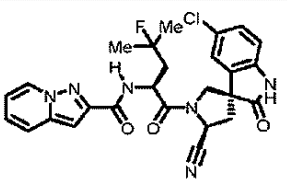
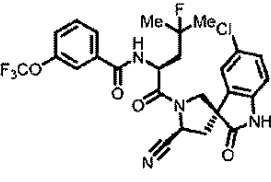
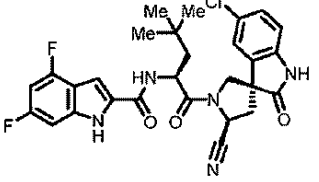
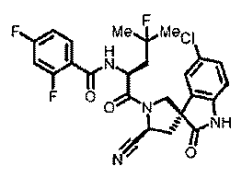
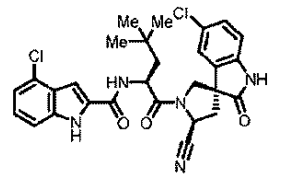
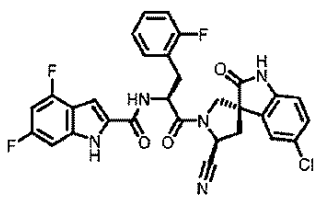
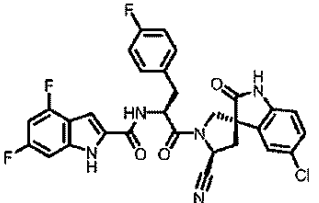
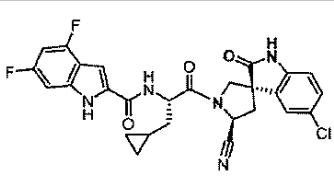
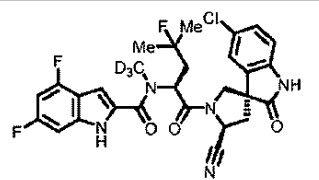
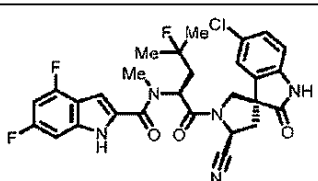
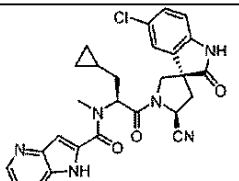
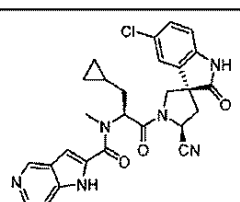
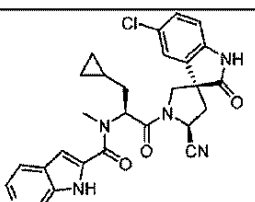
20

30

40

50

【表 1 - 3 0】

445		446	
447		448	
449		450	
451		452	
453		454	
455		456	
457		458	

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 1】

459		460	
461		462	
463		464	
465		466	
467		468	
469		470	
471		472	

10

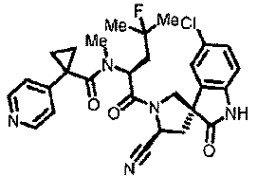
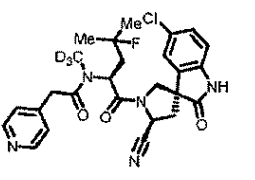
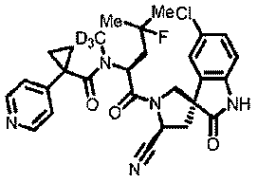
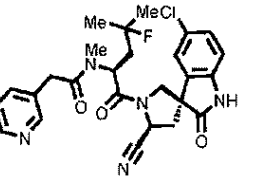
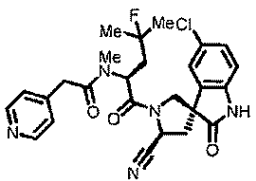
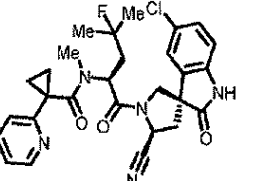
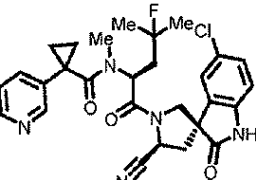
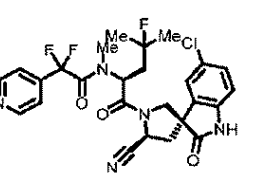
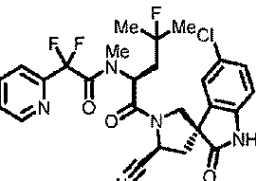
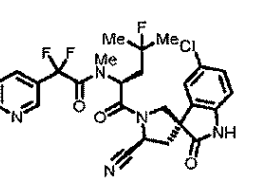
20

30

40

50

【表 1 - 3 2】

473		474	
475		476	
477		478	
479		480	
481		482	

10

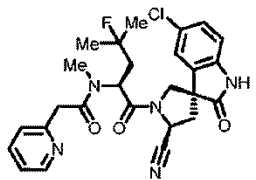
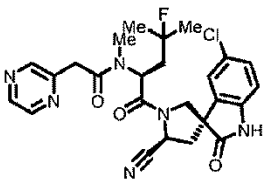
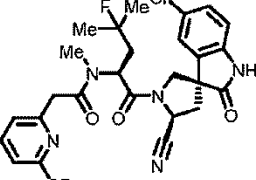
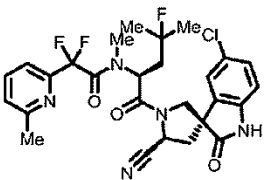
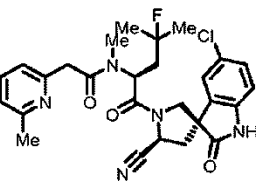
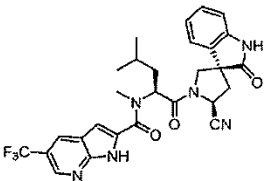
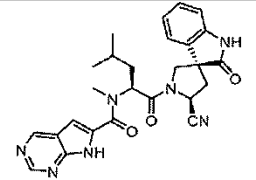
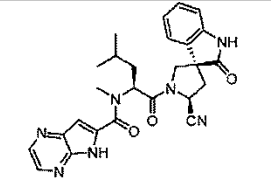
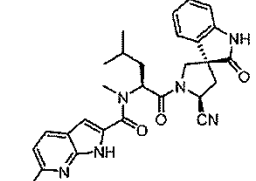
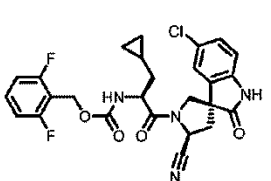
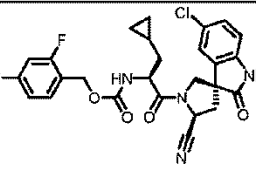
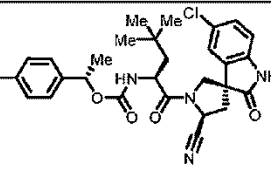
20

30

40

50

【表 1 - 3 3】

483		484	
485		486	
487		488	
489		490	
491		492	
493		494	

10

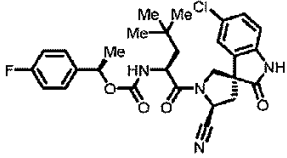
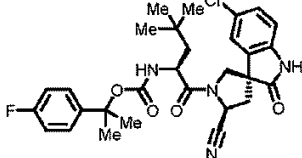
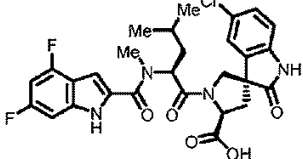
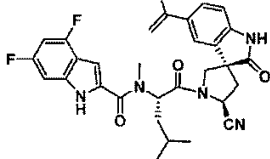
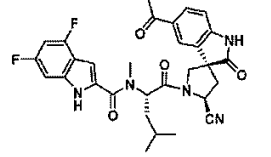
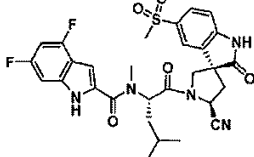
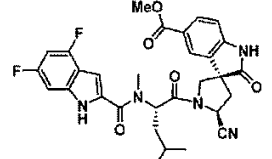
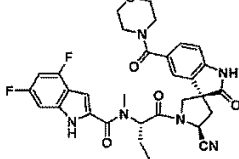
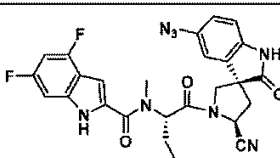
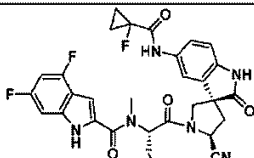
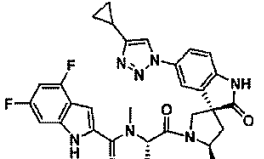
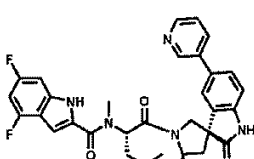
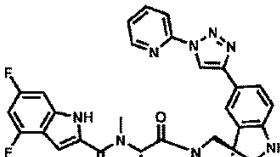
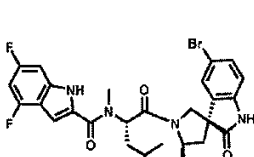
20

30

40

50

【表 1 - 3 4】

495		496	
497		498	
499		500	
501		502	
503		504	
505		506	
507		508	

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 5】

509		510	
511		512	
513		514	
515		516	
517		518	
519		520	
521		522	

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 6】

523		524	
525		526	
527		528	
529		530	
531		532	
533		534	
535		536	
537		538	

10

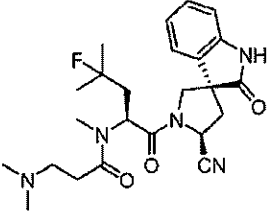
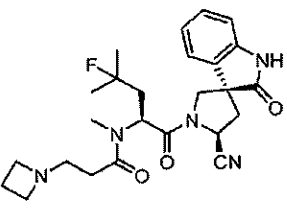
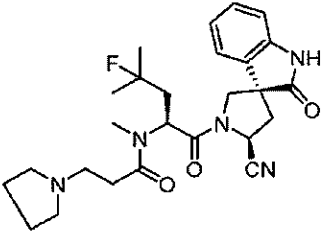
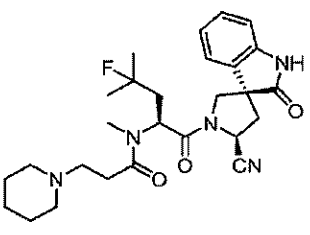
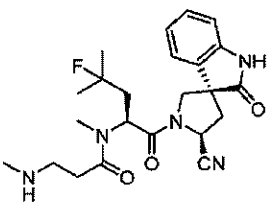
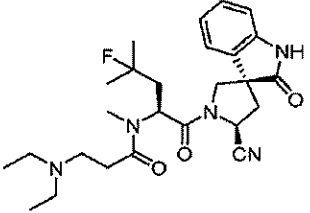
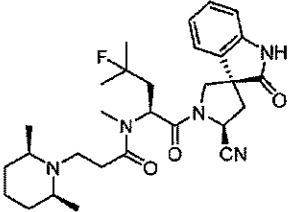
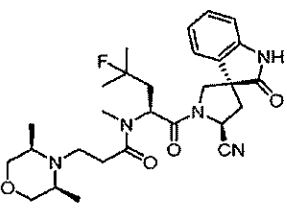
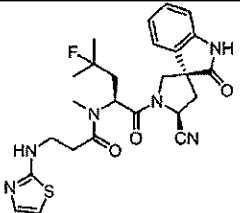
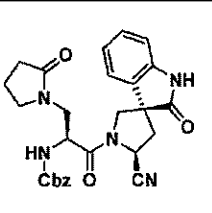
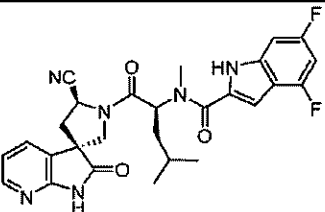
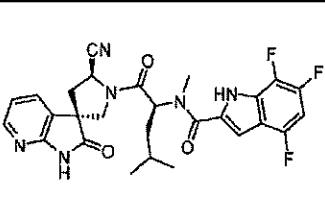
20

30

40

50

【表 1 - 3 7】

539		540	
541		542	
543		544	
545		546	
547		548	
549		550	

10

20

30

40

50

【表 1-38】

551	 <chem>CN1[C@H](C(=O)N(C)C(F)(F)F)C(=O)c2c[nH]c3cc(F)c(F)cc3n2</chem>
552	 <chem>CN1[C@H](C(=O)N(C)C(F)(F)F)C(=O)c2c[nH]c3cc(F)c(F)cc3n2</chem>

10

【請求項 12】

請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 13】

RNAベースのウイルス、コロナウイルス、ライノウイルスおよびノロウイルスからのウイルス感染を含むウイルス感染を、前記ウイルス感染に罹患しやすいまたは罹患している対象において治療または予防する方法であって、3Cプロテアーゼ酵素の阻害剤を前記対象に投与することを含み、前記阻害剤が、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容される塩である、方法。

20

【請求項 14】

コロナウイルス感染の治療または予防を必要とする対象においてコロナウイルス感染を治療または予防する方法であって、治療有効量の請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物または化合物の組み合わせ、またはその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 15】

前記ウイルスが、229E、NL63、OC43、HKU1、SARS-CoVまたはMERSコロナウイルスから選択されるコロナウイルスである、請求項13に記載の方法

30

【請求項 16】

ウイルス感染を、前記ウイルス感染に罹患しやすいまたは罹患している対象において治療または予防する方法であって、3Cプロテアーゼ酵素の阻害剤を前記対象に投与することを含み、前記阻害剤が、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される塩を含む、方法。

【請求項 17】

哺乳動物においてウイルス 3 C プロテアーゼまたはウイルス 3 C L プロテアーゼを阻害する方法であって、有効量の請求項 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される塩を前記対象に投与することを含む、方法。

40

【請求項 18】

前記対象がヒトである、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

急性喘息、環境曝露に続発する肺疾患、急性肺感染症、慢性肺感染症を含む呼吸器疾患の治療を必要とする対象において、前記呼吸器疾患を治療する方法であって、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 20】

前記化合物または医薬組成物が、経口、皮下、静脈内または吸入によって投与される、請求項 19 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、3C様プロテアーゼ（「3CLpro」、「メインプロテアーゼ」、または「Mpro」と呼ばれることもある）を治療有効量の3C様プロテアーゼ阻害剤で標的化することによって、コロナウイルス複製活性を阻害する化合物および方法に関する。本発明はさらに、有効量のそのようなコロナウイルス3C様プロテアーゼ阻害剤を投与することによる、哺乳動物におけるコロナウイルス3C様プロテアーゼ阻害剤を含有する医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

コロナウイルスは、ニドウイルス目に分類される、ウイルスエンベロープを有する一本鎖正鎖RNAウイルスのファミリーである。コロナウイルスファミリーは、ヒト、ウマ、ウシ、ブタ、鳥類、ネコおよびサルを含む多くの動物種の病原体を含み、60年余りにわたって知られている。例えば、プロトタイプマウスのコロナウイルス株JHMの単離は、1949年に報告された。コロナウイルスは、一般にヒトにおいて軽度から中程度の上気道疾患を引き起こす一般的なウイルスであり、それらのエンベロープ表面上のクラウン様スパイクから名付けられている。アルファ、ベータ、ガンマおよびデルタコロナウイルスとして知られる4つの主要な亜群があり、最初のコロナウイルスは1960年代半ばに確認された。ヒトに感染することが知られているコロナウイルスには、アルファコロナウイルス229EおよびNL63；ならびにベータコロナウイルスOC43、HKU1、SARS-CoV（重症急性呼吸器症候群またはSARSを引き起こすコロナウイルス）およびMERS-CoV（中東呼吸器症候群またはMERSを引き起こすコロナウイルス）が含まれる。ヒトコロナウイルス229E、NL63、OC43およびHKU1は、一般的に感染し、症状としては通常、軽度から中等度の短期間の上気道疾患、例えば鼻水、咳、喉の痛みおよび発熱が挙げられる。時折、ヒトコロナウイルスは、肺炎などの下気道疾患をもたらすが、これは、心肺疾患もしくは易感染性免疫系を有する人々、または高齢者においてより一般的である。一般的なヒトコロナウイルスの伝染は、完全には理解されていない。しかしながら、ヒトのコロナウイルスは、感染者から、咳やくしゃみによって空気を介して、接触または握手などの密接な個人的接触を介して他者に伝播する可能性が高い。これらのウイルスはまた、汚染された物体または表面に触れ、次いで口、鼻、または目に触れることによって伝播し得る。

【0003】

コロナウイルスは、エンベロープ型の陽方向一本鎖RNAウイルスである。CoVのゲノムRNAは、5'キャップ構造および3'ポリAテールを有し、少なくとも6個のオープンリーディングフレーム（ORF）を含む。第1のORF（ORF 1a/b）は、2つのポリタンパク質：pp1aおよびpp1abを直接翻訳する。これらのポリタンパク質は、メインプロテアーゼ（Mpro）としても知られる3C様プロテアーゼ（3CLpro）によって16個の非構造タンパク質にプロセッシングされる。これらの非構造タンパク質は、4つの構造タンパク質、すなわちエンベロープ、膜、スパイクおよびヌクレオカプシドタンパク質、とりわけアクセサリタンパク質をコードするサブゲノムRNAの産生に参与する。その結果、3C様プロテアーゼがコロナウイルスのライフサイクルにおいて重要な役割を果たすことが理解される。

【0004】

3CLproは、前駆体ポリタンパク質内のほとんどのクリベージ事象に参与するシステインプロテアーゼである。活性3CLproは、2つのプロトマーを含有するホモ二量体であり、ドメインIとIIとの間に位置するCys-His二分子を特徴とする。3CLproはコロナウイルス間で保存されており、いくつかの共通する特徴が、種々のコロナウイルスにおける3CLproの基質の中で共有されている。3CLproのヒトホモログが存在しないため、それは理想的な抗ウイルス標的である。化合物は3CLpro活性を阻害することが報告されているが、それらはコロナウイルス療法として承認されてい

10

20

30

40

50

ない。(国際公開第2004101742 A2号、米国特許第2005/0143320 A1号、米国特許第2006/0014821 A1号、米国特許第2009/0137818 A1号明細書、国際公開第2013/049382 A2号、国際公開第2013/166319 A1号、国際公開第2018042343号、国際公開第2018023054号、国際公開第2005113580号および国際公開第2006061714号を参照されたい)。

【0005】

コロナウイルス感染症に対するより効果的な療法は、この満たされない医療ニーズが高いので、必要とされている。本発明は、コロナウイルスのライフサイクルを阻害する化合物、ならびにこれらの化合物の調製および使用方法を提供する。これらの化合物は、コロナウイルス感染症を治療または予防し、臓器不全または死亡などの疾患合併症の発生を減少させるのに有用である。

10

【発明の概要】

【0006】

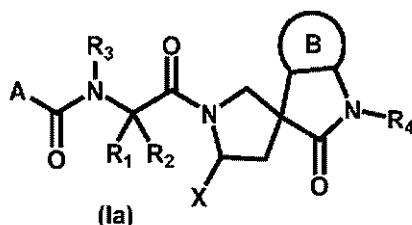
本発明は、新規な抗ウイルス化合物、そのような化合物を含む医薬組成物、ならびに前記化合物によるそのような治療を必要とする対象におけるウイルス（特にコロナウイルス）感染性を治療または予防する方法に関する。本発明の化合物は、コロナウイルスによってコードされるタンパク質を阻害するか、またはコロナウイルスのライフサイクルを妨害し、抗ウイルス剤として有用でもある。さらに、本発明は、前記化合物の調製方法を提供する。

20

【0007】

特定の実施形態では、本発明は、式(Ia)によって表される化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、エステルおよびプロドラッグを提供し、

【化1】



30

式中、

Aは、

- 1) $-R_{11}$;
- 2) $-OR_{12}$; および
- 3) $-NR_{13}R_{14}$

から選択され、

Bは、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、

Xは、

- 1) $-CN$;
- 2) $-C(O)R_{15}$;
- 3) $-CH(OH)SO_3R_{16}$
- 4) $-C(O)NR_{13}R_{14}$; および
- 5) $-C(O)C(O)NR_{13}R_{14}$

から選択され、

R₁、R₂、およびR₃は、それぞれ独立して、

- 1) 水素 ;
- 2) 置換されていてもよい $-C_1-C_8$ アルキル ;
- 3) 置換されていてもよい $-C_2-C_8$ アルケニル ;

40

50

- 4) 置換されていてもよい $-C_2-C_8$ アルキニル；
- 5) 置換されていてもよい $-C_3-C_8$ シクロアルキル；
- 6) 置換されていてもよい 3～8 員ヘテロシクロアルキル；
- 7) 置換されていてもよいアリール；
- 8) 置換されていてもよいアリールアルキル；
- 9) 置換されていてもよいヘテロアリール；および
- 10) 置換されていてもよいヘテロアリールアルキル

から選択されるか、あるいは、 R_1 および R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、置換されていてもよい 3～8 員炭素環式環または置換されていてもよい 3～8 員複素環式環を形成する。

10

R_4 は、水素、置換されていてもよい $-C_1-C_4$ アルキル、置換されていてもよい $-C_2-C_4$ アルケニル、置換されていてもよい $-C_3-C_6$ シクロアルキルである。

R_{11} および R_{12} は、それぞれ独立して

- 1) 置換されていてもよい $-C_1-C_8$ アルキル；
 - 2) 置換されていてもよい $-C_2-C_8$ アルケニル；
 - 3) 置換されていてもよい $-C_2-C_8$ アルキニル；
 - 4) 置換されていてもよい $-C_3-C_8$ シクロアルキル；
 - 5) 置換されていてもよい 3～8 員ヘテロシクロアルキル；
 - 6) 置換されていてもよいアリール；
 - 7) 置換されていてもよいアリールアルキル；
 - 8) 置換されていてもよいヘテロアリール；および
 - 9) 置換されていてもよいヘテロアリールアルキル
- から選択され、

20

R_{13} および R_{14} は、それぞれ独立して、

- 1) 水素；
- 2) 置換されていてもよい $-C_1-C_8$ アルキル；
- 3) 置換されていてもよい $-C_2-C_8$ アルケニル；
- 4) 置換されていてもよい $-C_2-C_8$ アルキニル；
- 5) 置換されていてもよい $-C_3-C_8$ シクロアルキル；
- 6) 置換されていてもよい 3～8 員ヘテロシクロアルキル；
- 7) 置換されていてもよいアリール；
- 8) 置換されていてもよいアリールアルキル；
- 9) 置換されていてもよいヘテロアリール；および
- 10) 置換されていてもよいヘテロアリールアルキル

30

から選択され、あるいは、 R_{13} および R_{14} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、置換されていてもよい 3～8 員複素環式環を形成し、

R_{15} は、水素、ヒドロキシ、または置換されていてもよい $-C_1-C_8$ アルキルであり、

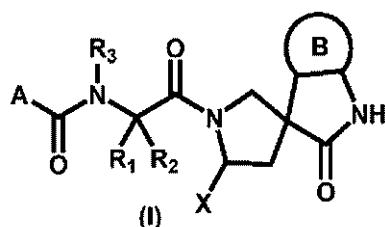
R_{16} は、水素または Na^+ である。

40

【0008】

特定の実施形態では、本発明は、式 (I) によって表される化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、エステルおよびプロドラッグを提供し、

【化 2】



50

、

式中、

A は、

- 1) $-R_{11}$;
- 2) $-OR_{12}$; および
- 3) $-NR_{13}R_{14}$

から選択され、B は、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、

X は、

- 1) $-CN$;
- 2) $-C(O)R_{15}$;
- 3) $-CH(OH)SO_3R_{16}$
- 4) $-C(O)NR_{13}R_{14}$; および
- 5) $-C(O)C(O)NR_{13}R_{14}$

から選択され、

R₁、R₂、および R₃ は、それぞれ独立して、

- 1) 水素 ;
- 2) 置換されていてもよい $-C_1-C_8$ アルキル ;
- 3) 置換されていてもよい $-C_2-C_8$ アルケニル ;
- 4) 置換されていてもよい $-C_2-C_8$ アルキニル ;
- 5) 置換されていてもよい $-C_3-C_8$ シクロアルキル ;
- 6) 置換されていてもよい 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル ;
- 7) 置換されていてもよいアリール ;
- 8) 置換されていてもよいアリールアルキル ;
- 9) 置換されていてもよいヘテロアリール ; および
- 10) 置換されていてもよいヘテロアリールアルキル

から選択されるか、あるいは、R₁ および R₂ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい 3 ~ 8 員炭素環式環または置換されていてもよい 3 ~ 8 員複素環式環を形成する。

R₁₁ および R₁₂ は、それぞれ独立して

- 1) 置換されていてもよい $-C_1-C_8$ アルキル ;
- 2) 置換されていてもよい $-C_2-C_8$ アルケニル ;
- 3) 置換されていてもよい $-C_2-C_8$ アルキニル ;
- 4) 置換されていてもよい $-C_3-C_8$ シクロアルキル ;
- 5) 置換されていてもよい 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル ;
- 6) 置換されていてもよいアリール ;
- 7) 置換されていてもよいアリールアルキル ;
- 8) 置換されていてもよいヘテロアリール ; および
- 9) 置換されていてもよいヘテロアリールアルキル

から選択され、

R₁₃ および R₁₄ は、それぞれ独立して、

- 1) 水素 ;
- 2) 置換されていてもよい $-C_1-C_8$ アルキル ;
- 3) 置換されていてもよい $-C_2-C_8$ アルケニル ;
- 4) 置換されていてもよい $-C_2-C_8$ アルキニル ;
- 5) 置換されていてもよい $-C_3-C_8$ シクロアルキル ;
- 6) 置換されていてもよい 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル ;
- 7) 置換されていてもよいアリール ;
- 8) 置換されていてもよいアリールアルキル ;
- 9) 置換されていてもよいヘテロアリール ; および

10) 置換されていてもよいヘテロアリールアルキルから選択され、あるいは、 R_{13} および R_{14} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、置換されていてもよい3～8員複素環式環を形成し、

R_{15} は、水素、ヒドロキシ、または置換されていてもよい $-C_1-C_8$ アルキルであり、

R_{16} は、水素または Na^+ である。

【発明を実施するための形態】

【0009】

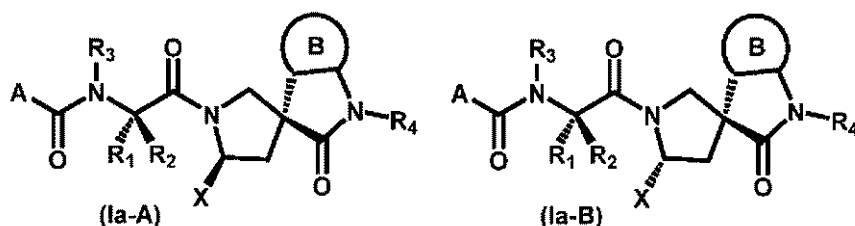
本発明の一実施形態では、上記の式(I)もしくは式(Ia)の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

10

【0010】

本発明の一実施形態では、式(Ia)の化合物は、式(Ia-A)もしくは式(Ia-B)によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくはプロドラッグであり、

【化3】



20

式中、A、B、X、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、先に定義した通りである。

【0011】

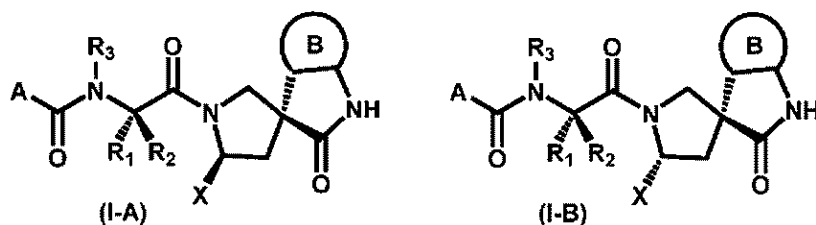
好ましい実施形態において、式(Ia)の化合物は、式(Ia-A)に示される立体化学を有する。

【0012】

本発明の一実施形態では、式(I)の化合物は、式(I-A)もしくは式(I-B)によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくはプロドラッグであり、

30

【化4】



式中、A、B、X、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、先に定義した通りである。

40

【0013】

好ましい実施形態において、式(I)の化合物は、式(I-A)に示される立体化学を有する。

【0014】

式(I)または式(Ia)の化合物の特定の実施形態において、 R_1 は、水素または置換されていてもよい $-C_1-C_4$ アルキル；置換されていてもよい $-C_3-C_6$ シクロアルキル；置換されていてもよいアリール；置換されていてもよいアリールアルキル；置換されていてもよいヘテロアリールアルキルである。式(I)または式(Ia)の化合物の特定の実施形態において、 R_1 は、置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル；置換されていてもよい $-C_3-C_6$ シクロアルキル；置換されていてもよい C_3-C_6 シクロア

50

ルキル- C_1-C_2 -アルキル-；置換されていてもよいアリール；置換されていてもよいアリールアルキル；置換されていてもよいヘテロアリールアルキルである。

【0015】

式(I)または式(Ia)の化合物の特定の実施形態において、 R_2 は、水素または置換されていてもよい- C_1-C_4 アルキル；置換されていてもよい- C_3-C_6 シクロアルキル；置換されていてもよいアリール；置換されていてもよいアリールアルキル；置換されていてもよいヘテロアリールアルキルである。

【0016】

式(I)または式(Ia)の化合物の特定の実施形態では、 R_3 は、水素または置換されていてもよい- C_1-C_4 アルキルであり、 R_4 は、水素または置換されていてもよい- C_1-C_4 アルキルである。

10

【0017】

式(I)または式(Ia)の化合物の特定の実施形態では、 R_3 は、水素、-Me、-Et、-Pr、-i-Pr、-アリル、- CF_3 、- CD_3 またはシクロプロピルである。

【0018】

式(Ia)の化合物の特定の実施形態では、 R_4 は、水素、-Me、-Et、-Pr、-i-Pr、-アリル、- CF_3 またはシクロプロピルである。

【0019】

式(I)または式(Ia)の化合物の特定の実施形態では、Xは-CNである。

20

【0020】

式(I)または式(Ia)の化合物の特定の実施形態では、Xは-C(O)Hである。

【0021】

式(I)または式(Ia)の化合物の特定の実施形態では、Xは、-C(O)CH₂OH、-C(O)CH₂Clまたは-C(O)CH₂Fである。

【0022】

式(I)または式(Ia)の化合物の特定の実施形態において、Xは、-C(O)C(O)NR₁₃R₁₄であり、式中、 R_{13} および R_{14} は、先に定義されている。

【0023】

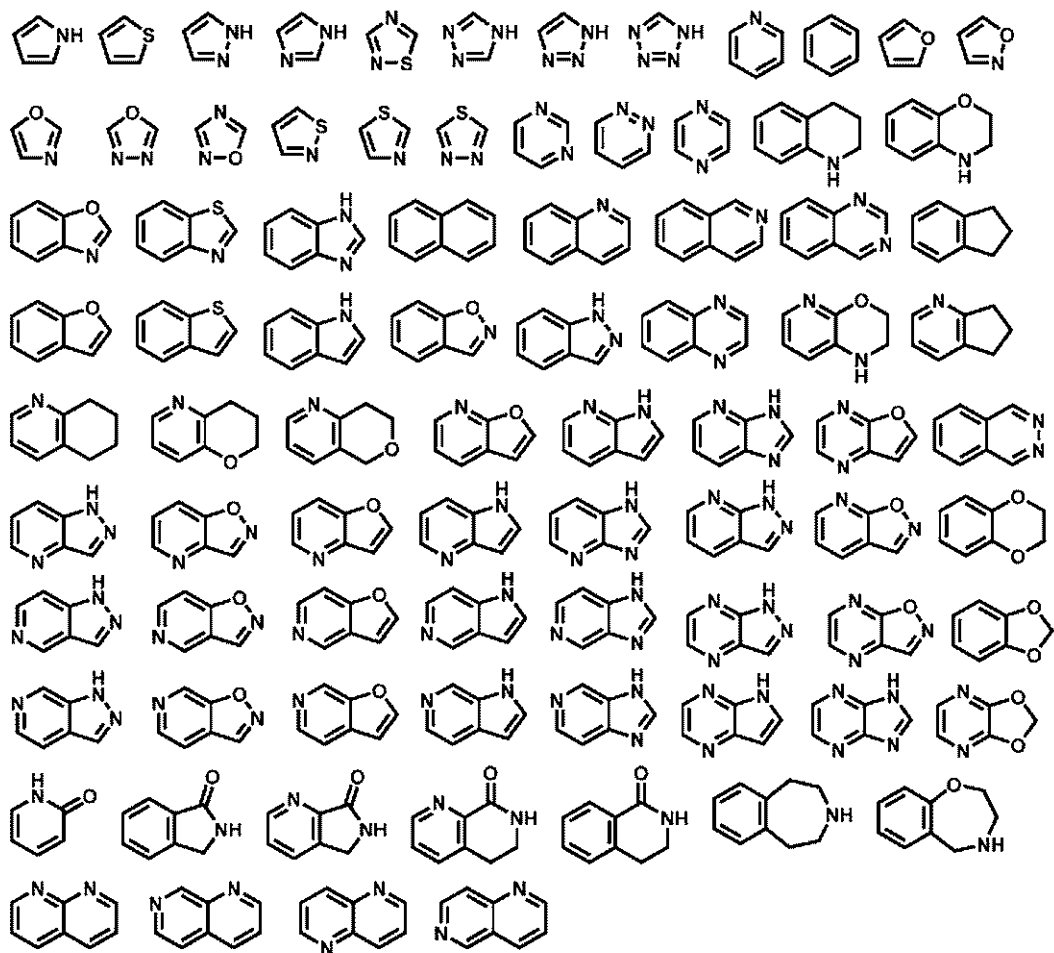
式(I)または式(Ia)の化合物の特定の実施形態では、Aは、水素原子の除去によって以下のうちの1つから誘導され、置換されていてもよい。

30

40

50

【化 5】



10

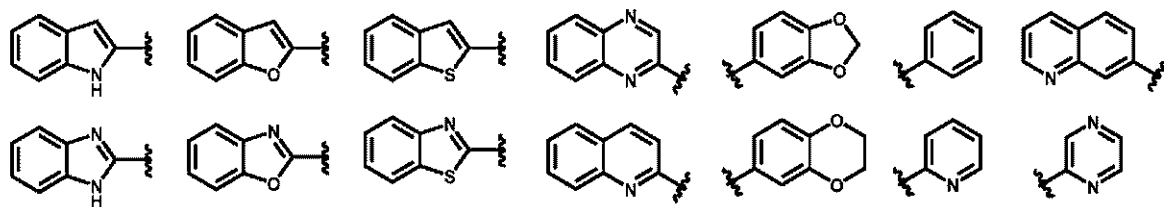
20

【0024】

式 (I) または式 (I a) の化合物の特定の実施形態では、A は以下の基から選択され、A は置換されていてもよく、

30

【化 6】



好ましくは、置換基は、ハロゲン、CN、NH₂、置換されていてもよい-C₁-C₃アルコキシ、置換されていてもよい-C₁-C₃アルキル、置換されていてもよい-C₃-C₆シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールから独立して選択される。好ましくは、置換基の数は0~3である。

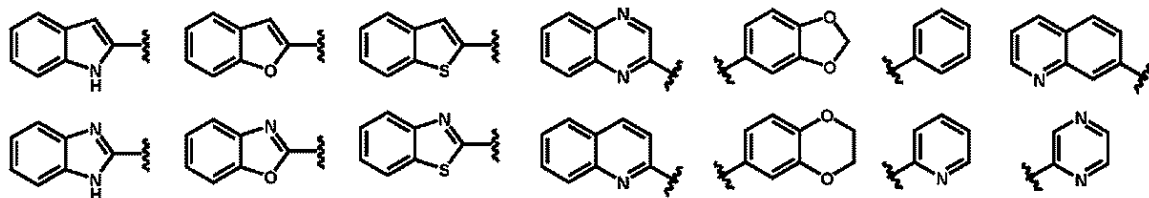
40

【0025】

式 (I) または式 (I a) の化合物の特定の実施形態では、A は以下の基から選択され、A は置換されていてもよい。

50

【化 7】

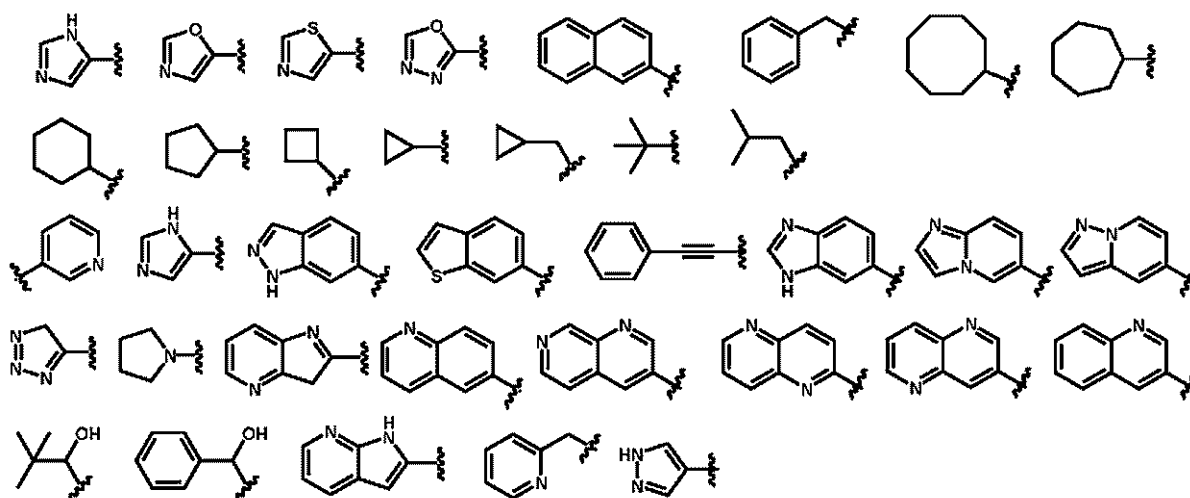


【0026】

式 (I) または式 (I a) の化合物の特定の実施形態では、A は以下の基から選択され、A は置換されていてもよい。

10

【化 8】



20

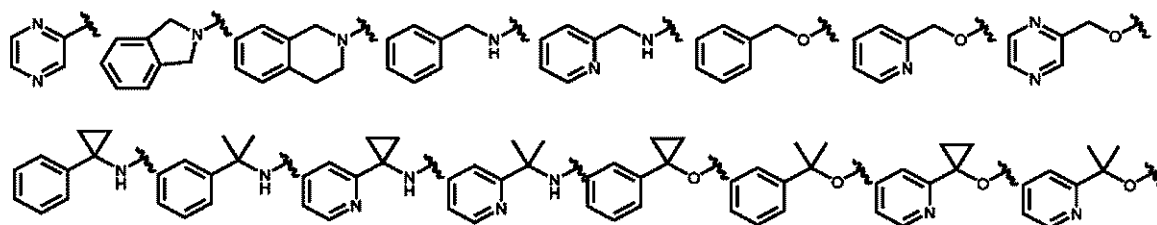
好ましくは、A の置換基は、独立して、ハロゲン、CN、NH₂、置換されていてもよい -C₁-C₃ アルコキシ、置換されていてもよい -C₁-C₃ アルキル、置換されていてもよい -C₃-C₆ シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールから選択される。好ましくは、置換基の数は 0~3 である。

30

【0027】

式 (I) または式 (I a) の化合物の特定の実施形態では、A は以下の基から選択され、A は置換されていてもよく、

【化 9】



40

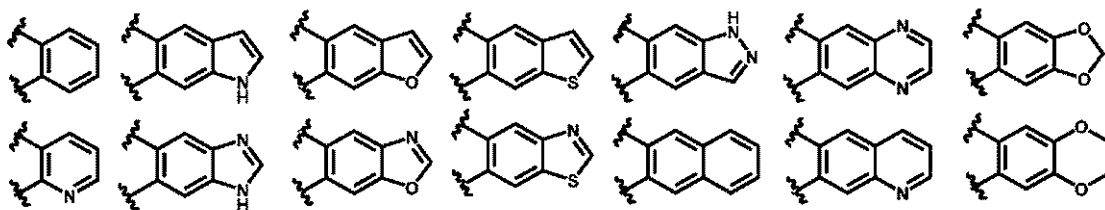
好ましくは、置換基は、ハロゲン、CN、NH₂、置換されていてもよい -C₁-C₃ アルコキシ、置換されていてもよい -C₁-C₃ アルキル、置換されていてもよい -C₃-C₆ シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールから独立して選択される。好ましくは、置換基の数は 0~3 である。

【0028】

式 (I) または式 (I a) の化合物の特定の実施形態では、B は以下の基から選択され、B は置換されていてもよい。

50

【化 1 0】

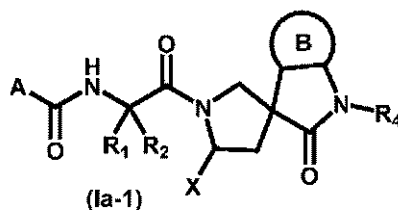


【0 0 2 9】

特定の実施形態では、式 (I a) の化合物は、式 (I a - 1) :

10

【化 1 1】



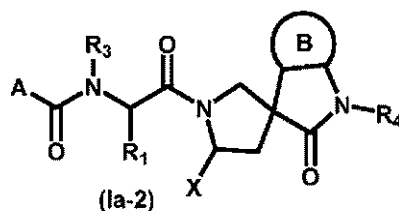
で表され、式中、A、B、R₁、R₂、R₄、およびXは、先に定義した通りである。

【0 0 3 0】

20

特定の実施形態では、式 (I a) の化合物は、式 (I a - 2) :

【化 1 2】



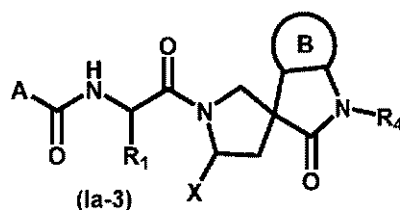
で表され、式中、A、B、R₁、R₃、R₄、およびXは、先に定義した通りである。

30

【0 0 3 1】

特定の実施形態では、式 (I a) の化合物は、式 (I a - 3) :

【化 1 3】



で表され、式中、A、B、R₁、R₄、およびXは、先に定義した通りである。

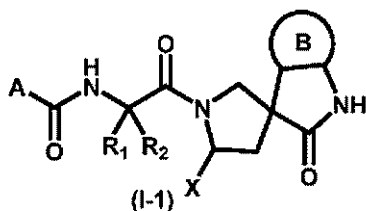
40

【0 0 3 2】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I - 1) :

50

【化 1 4】



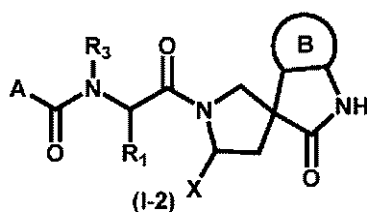
で表され、式中、A、B、 R_1 、 R_2 、およびXは、先に定義した通りである。

【0033】

10

特定の実施形態では、式(I)の化合物は、式(I-2)：

【化 1 5】



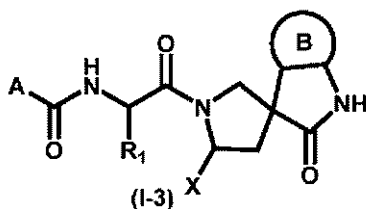
で表され、式中、A、B、 R_1 、 R_3 、およびXは、先に定義した通りである。

20

【0034】

特定の実施形態では、式(I)の化合物は、式(I-3)：

【化 1 6】



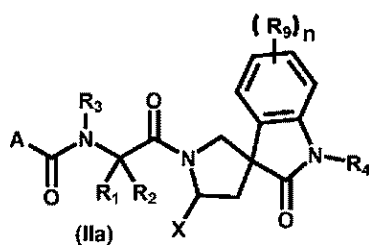
で表され、式中、A、B、 R_1 、およびXは、先に定義した通りである。

30

【0035】

特定の実施形態では、式(Ia)の化合物は式(IIa)：

【化 1 7】



で表され、式中、A、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 およびXは先に定義した通りであり、各 R_9 は、

- 1) ハロゲン；
- 2) $-CN$ ；
- 3) $-OR_{13}$ ；
- 4) $-SR_{13}$ ；
- 5) $-NR_{13}R_{14}$ ；
- 6) $-OC(O)NR_{13}R_{14}$ ；

40

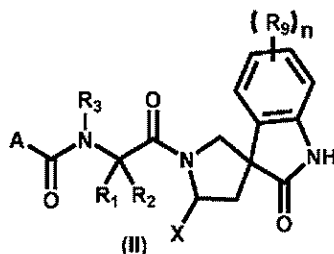
50

- 7) 置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル ;
 8) 置換されていてもよい $-C_3-C_8$ シクロアルキル ;
 9) 置換されていてもよい 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル ;
 10) 置換されていてもよいアリール ; および
 11) 置換されていてもよいヘテロアリール
 から独立して選択され、
 n は 0、1、2、3、または 4 である。

【0036】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は式 (II) :

【化18】



で表され、式中、 A 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および X は先に定義した通りであり、
 各 R_9 は、

- 1) ハロゲン ;
 2) $-CN$;
 3) $-OR_{13}$;
 4) $-SR_{13}$;
 5) $-NR_{13}R_{14}$;
 6) $-OC(O)NR_{13}R_{14}$;
 7) 置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル ;
 8) 置換されていてもよい $-C_3-C_8$ シクロアルキル ;
 9) 置換されていてもよい 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル ;
 10) 置換されていてもよいアリール ; および
 11) 置換されていてもよいヘテロアリール
 から独立して選択され、
 n は 0、1、2、3、または 4 である。

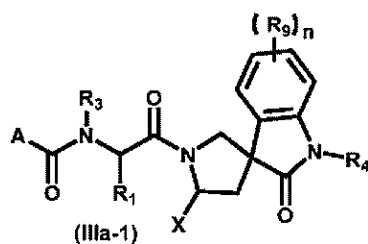
【0037】

特定の実施形態では、各 R_9 は、クロロ、フルオロ、メトキシおよびトリフルオロメトキシから独立して選択される。

【0038】

特定の実施形態では、式 (Ia) の化合物は、式 (IIIa-1) :

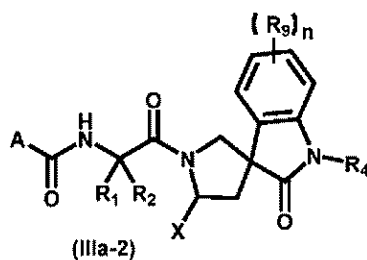
【化19】



で表され、式中、 A 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_9 、 n および X は、先に定義した通りである。

【0039】

特定の実施形態では、式 (I a) の化合物は、式 (III a-2) :
【化 20】

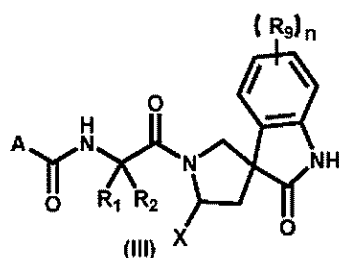


10

で表され、式中、A、R₁、R₂、R₄、R₉、n および X は、先に定義した通りである。

【0040】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (III) :
【化 21】

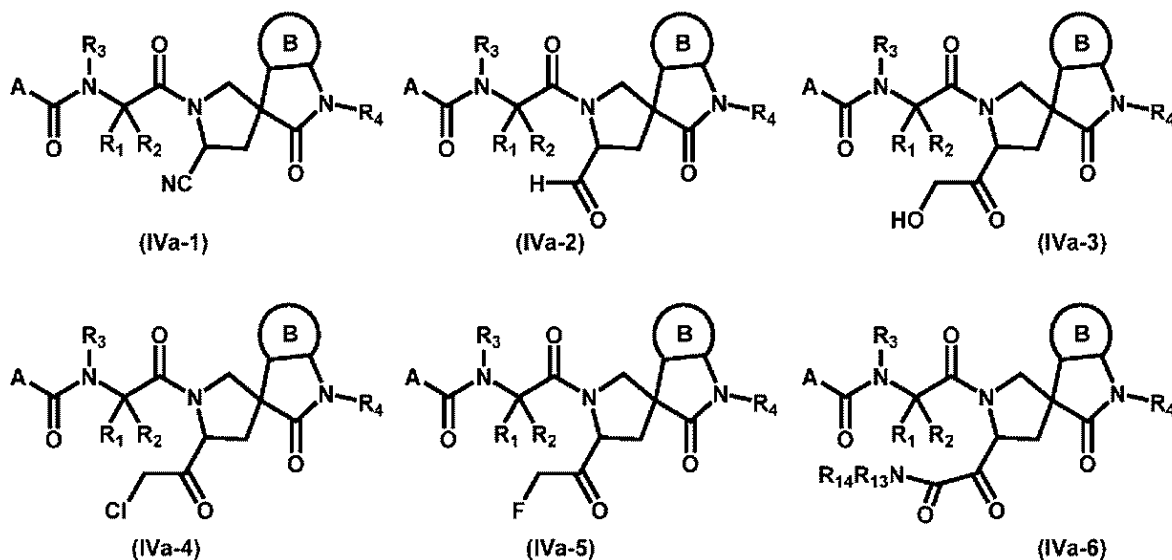


20

で表され、式中、A、R₁、R₂、R₉、n および X は、先に定義した通りである。

【0041】

特定の実施形態では、式 (I a) の化合物は、式 (IV a-1) ~ (IV a-6) :
【化 22】



30

40

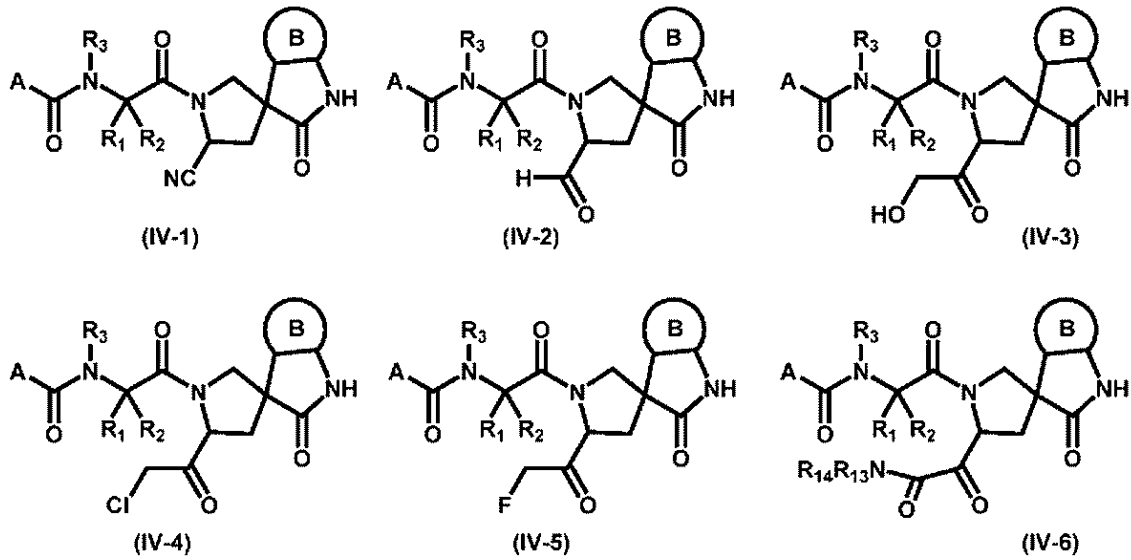
の1つで表され、式中、A、B、R₁、R₂、R₃、R₄、R₁₃ および R₁₄ は、先に定義した通りである。

【0042】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (IV-1) ~ (IV-6) :

50

【化 2 3】

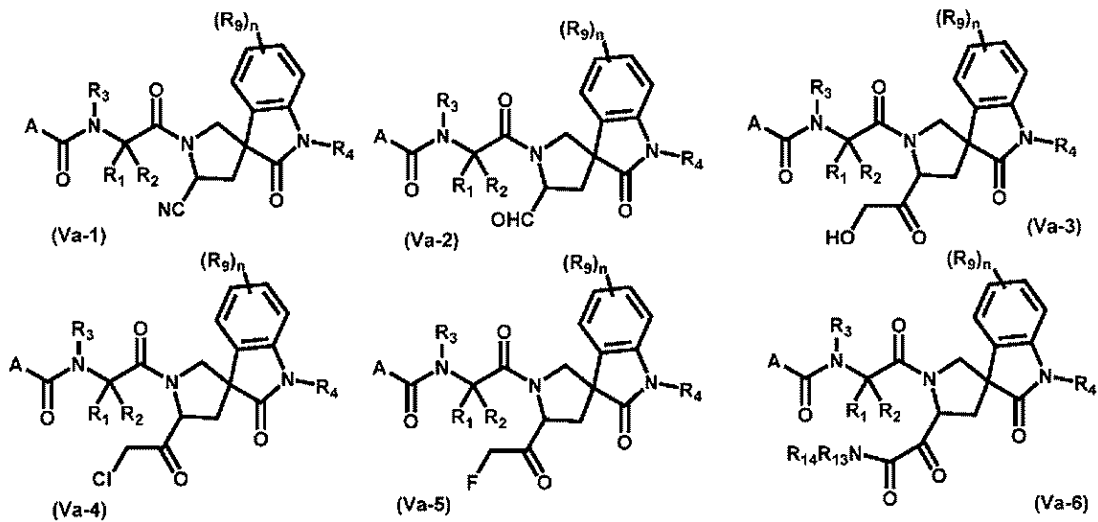


の1つで表され、式中、A、B、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{13} および R_{14} は、先に定義した通りである。

【0043】

特定の実施形態では、式(Ia)の化合物は、式(Va-1)～(Va-6)：

【化 2 4】



の1つで表され、式中、A、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_9 、 R_{13} 、 R_{14} およびnは、先に定義した通りである。

【0044】

特定の実施形態では、式(I)の化合物は、式(V-1)～(V-6)：

10

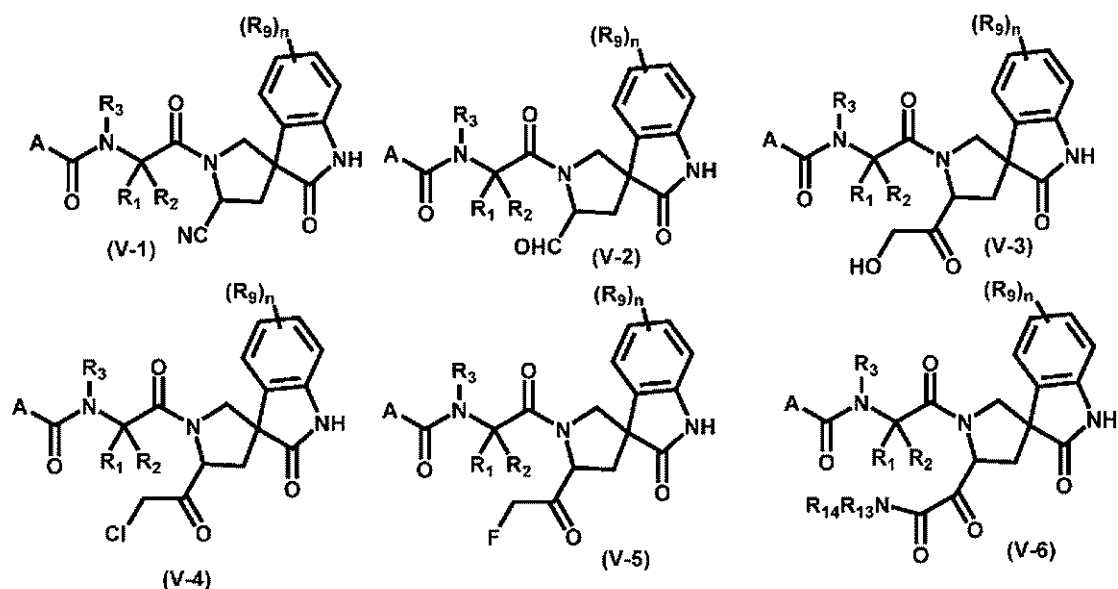
20

30

40

50

【化 2 5】



10

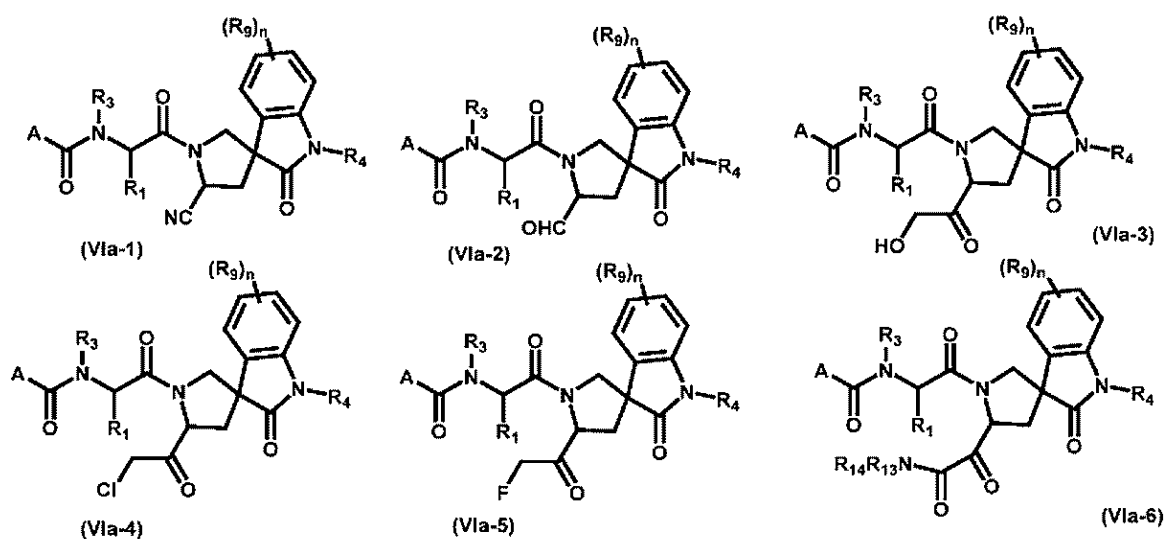
の1つで表され、式中、A、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_9 、 R_{13} 、 R_{14} およびnは、先に定義した通りである。

20

【0045】

特定の実施形態では、式(Ia)の化合物は、式(VIa-1)～(VIa-6)：

【化 2 6】



30

の1つで表され、式中、A、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_9 、 R_{13} 、 R_{14} およびnは、先に定義した通りである。

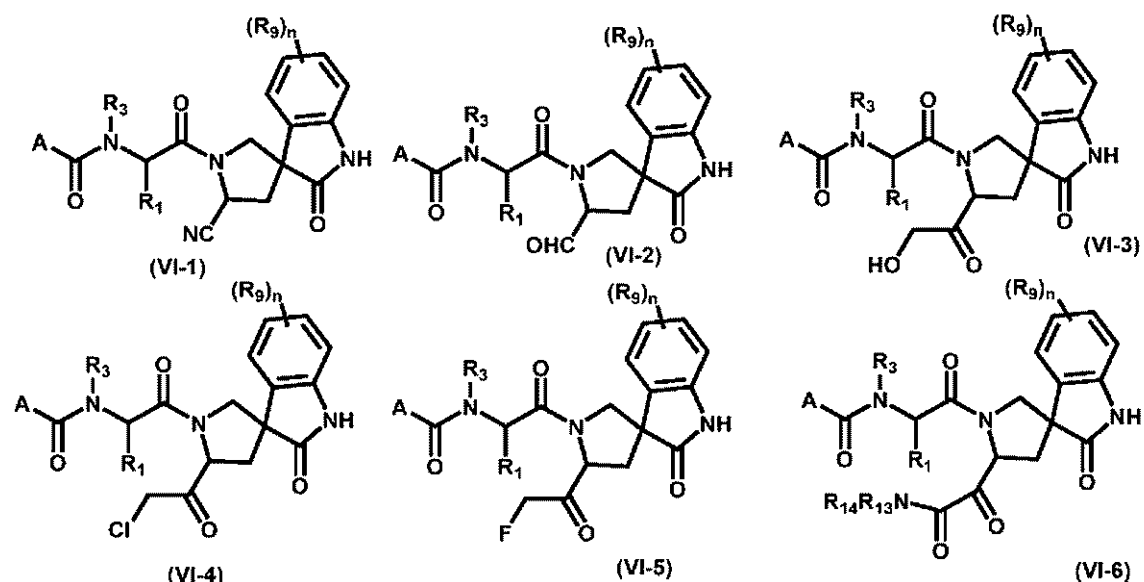
40

【0046】

特定の実施形態では、式(I)の化合物は、式(VI-1)～(VI-6)：

50

【化 2 7】



10

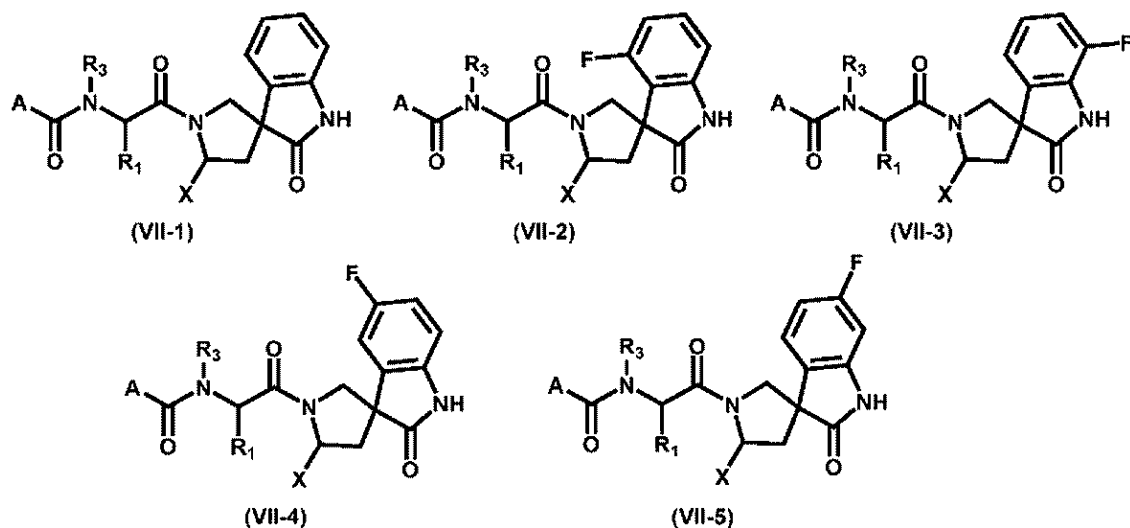
20

の1つで表され、式中、A、 R_1 、 R_3 、 R_9 、 R_{13} 、 R_{14} および n は、先に定義した通りである。

【0047】

特定の実施形態では、式(I)の化合物は、式(VII-1)～(VII-5)：

【化 2 8】



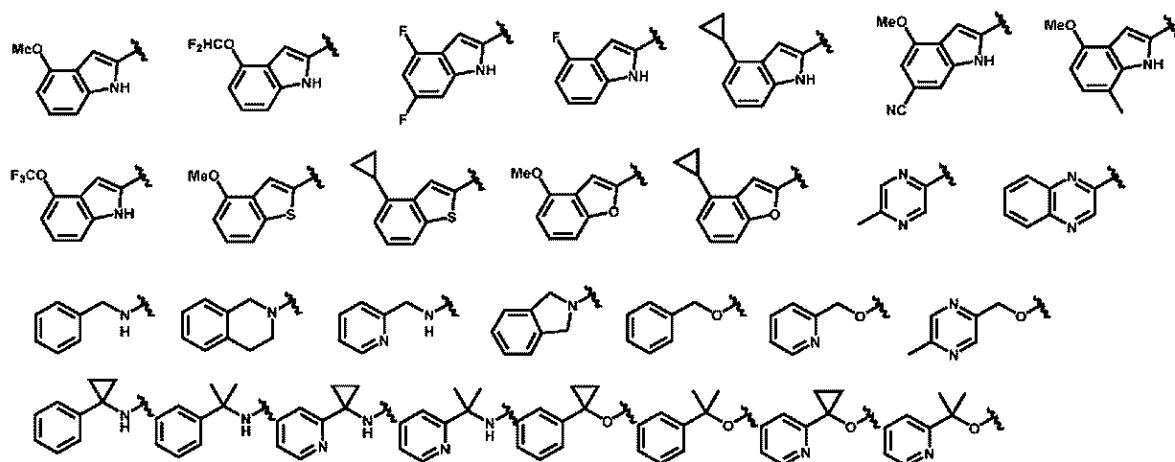
30

40

の1つで表され、式中、A、 R_1 、 R_3 、およびXは、先に定義した通りである。好ましくは、Aは以下から選択され、

50

【化 2 9】



10

R₁ は以下から選択され、

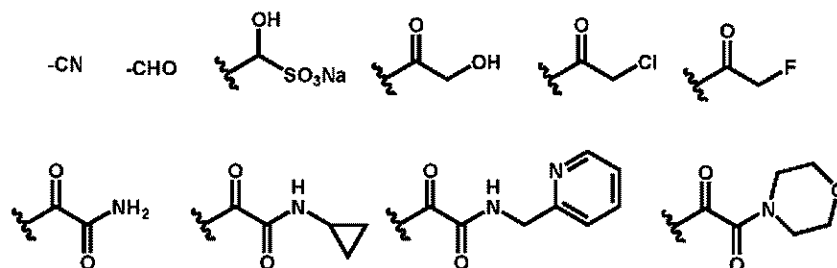
【化 3 0】



20

X は以下から選択される。

【化 3 1】

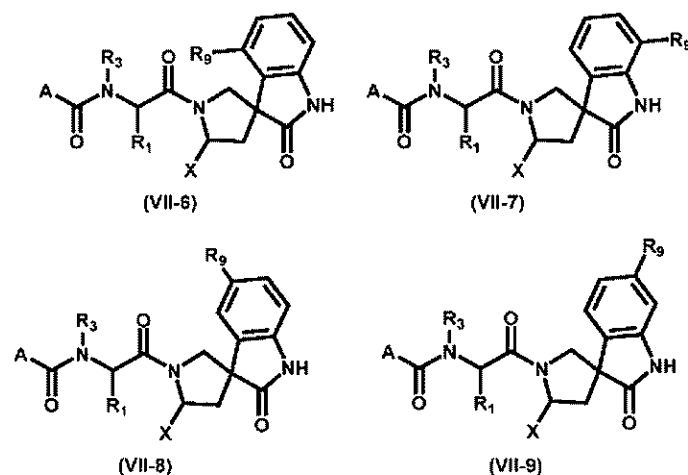


30

【0048】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (VII-6) ~ (VII-9) :

【化 3 2】

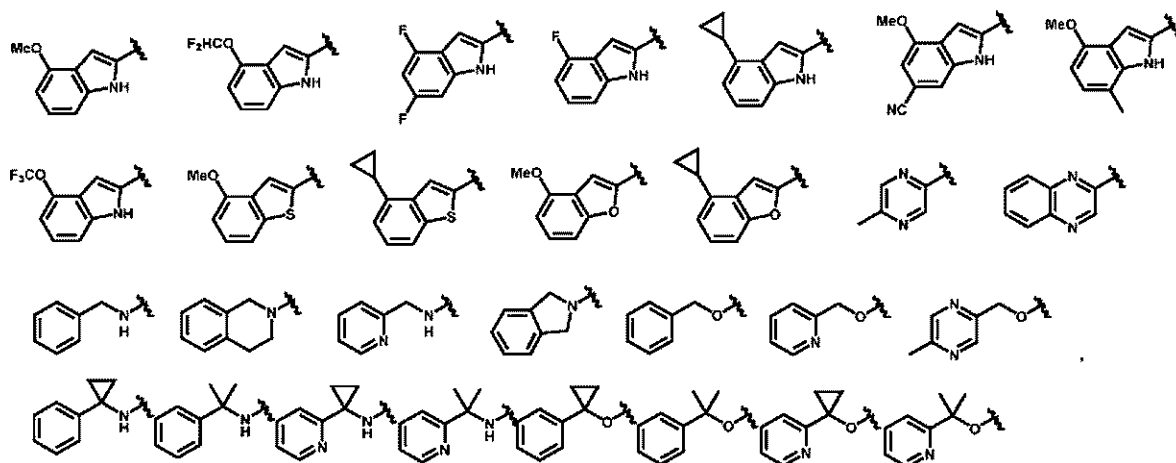


40

の 1 つで表され、式中、A、R₁、R₃、R₉、および X は、先に定義した通りである

50

。好ましくは、A は以下から選択され、
【化 3 3】



10

R₁ は以下から選択され、

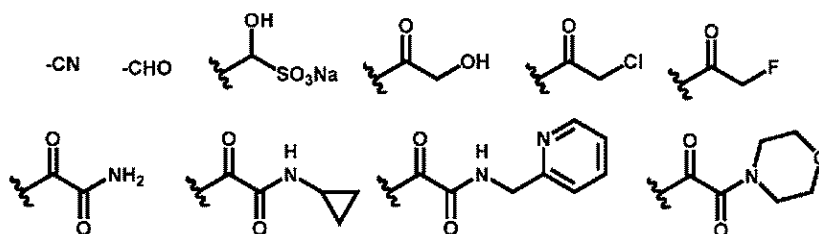
【化 3 4】



20

X は以下から選択される。

【化 3 5】

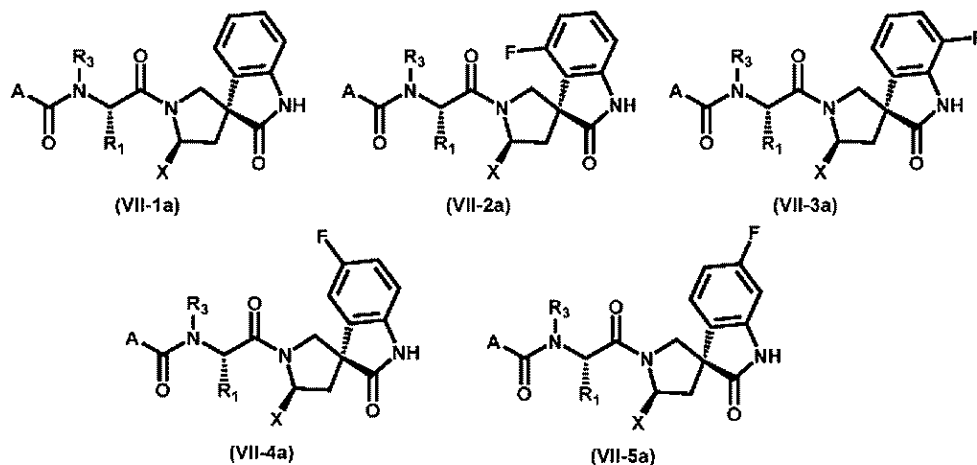


30

【0049】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (VII-1a) ~ (VII-5a) :

【化 3 6】



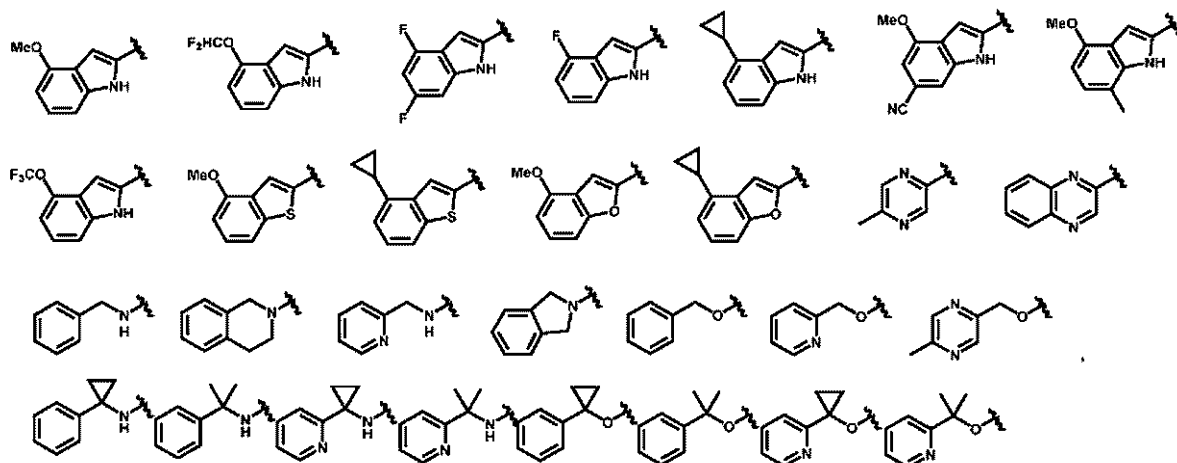
40

の 1 つで表され、式中、A、R₁、R₃、および x は、先に定義した通りである。好ま

50

しくは、A は以下から選択され、

【化 3 7】



10

R₁ は以下から選択され、

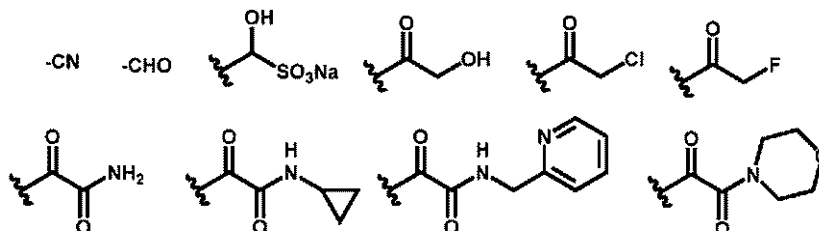
【化 3 8】



20

X は以下から選択される。

【化 3 9】

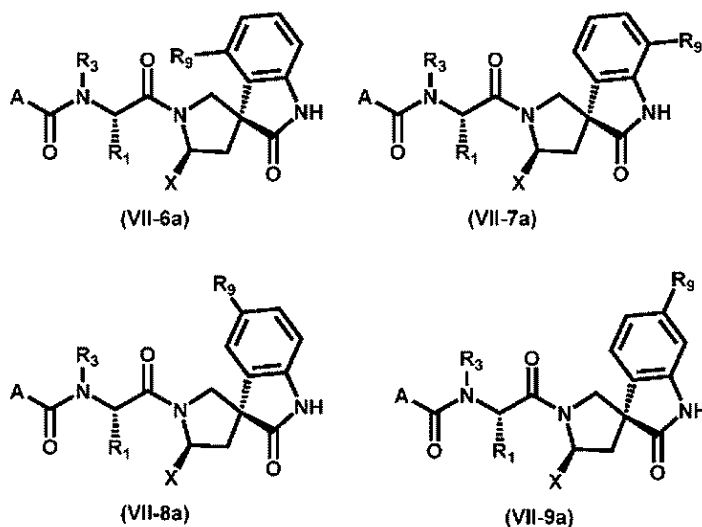


30

【0050】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (VII-6a) ~ (VII-9a) :

【化 4 0】



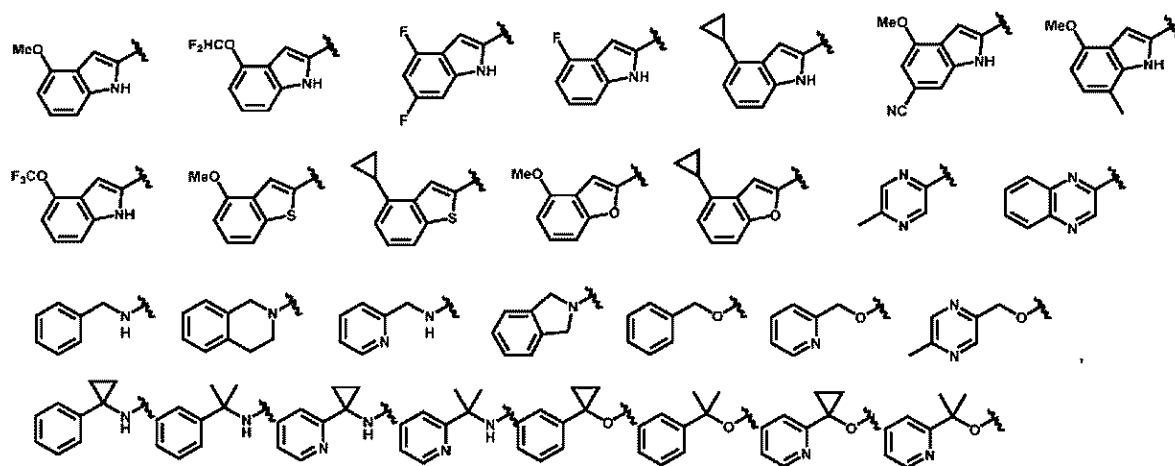
40

の 1 つで表され、式中、A、R₁、R₃、R₉、および X は、先に定義した通りである

50

。好ましくは、Aは以下から選択され、

【化 4 1】



10

R₁は以下から選択され、

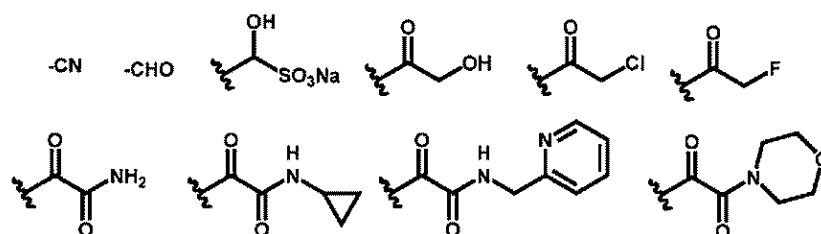
【化 4 2】



20

Xは以下から選択される。

【化 4 3】



30

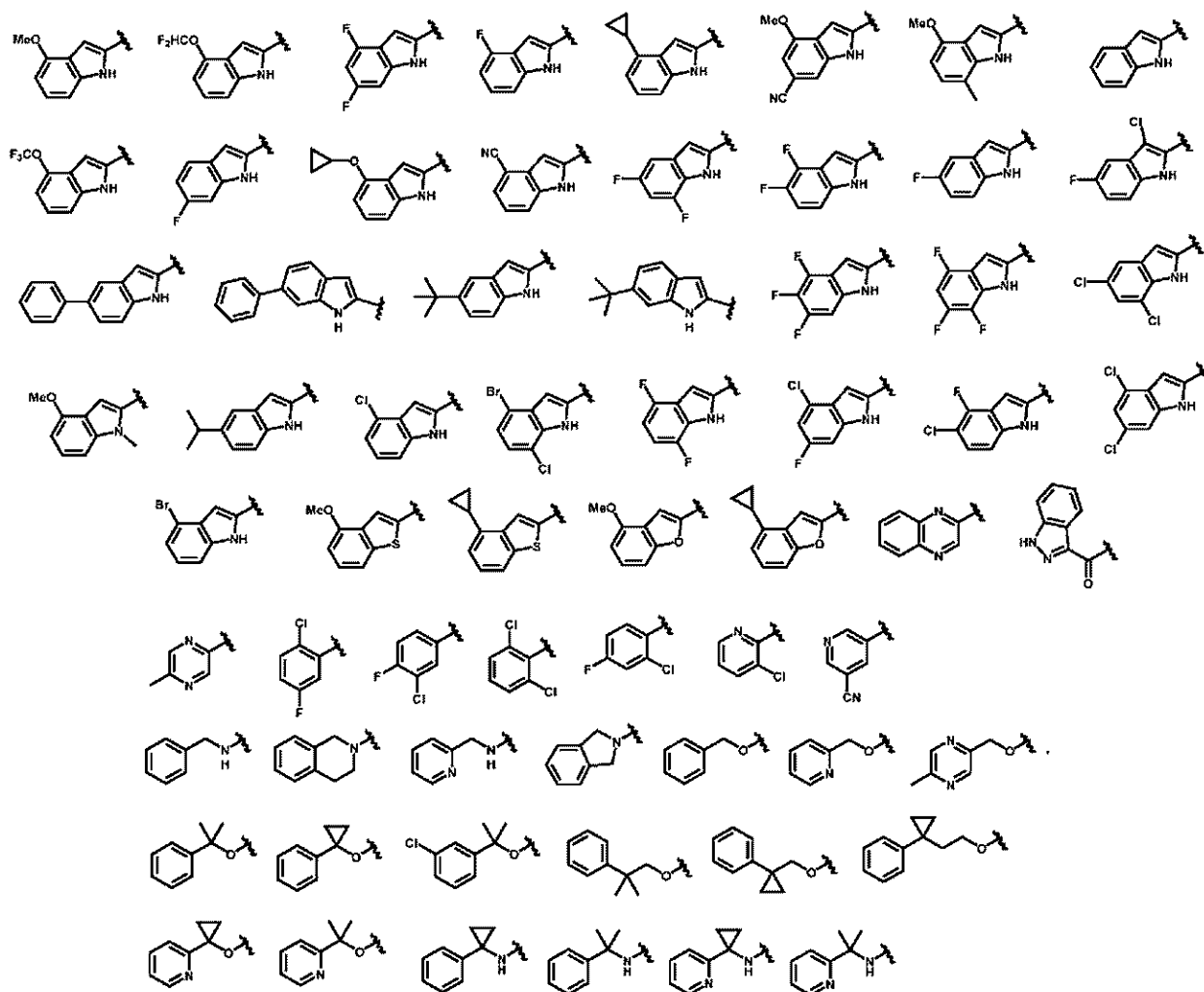
【0051】

特定の実施形態では、式(I)の化合物は、式(VII-1)～(VII-9)および式(VII-1a)～(VII-9a)の1つによって表され、式中Aは、以下から選択され、

40

50

【化 4 4】



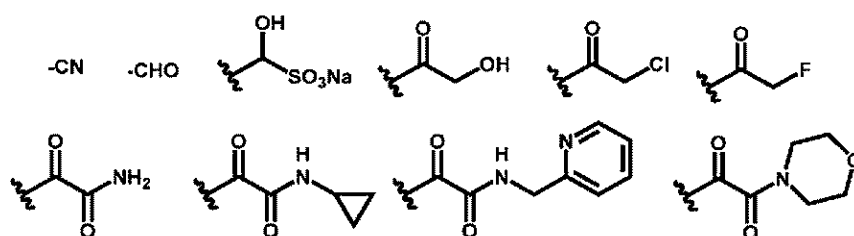
10

20

X は以下から選択され、

30

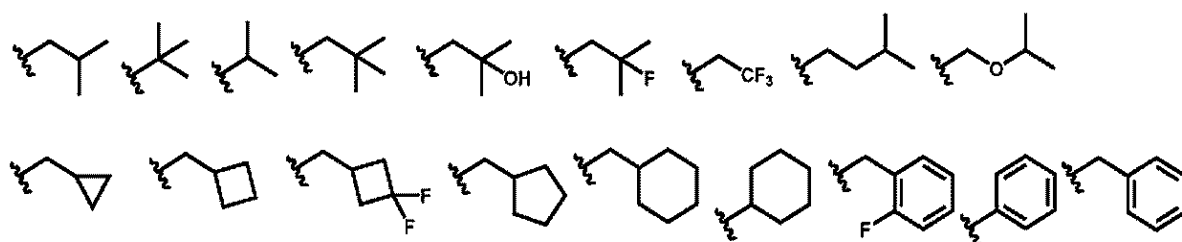
【化 4 5】



40

R₁ は以下から選択される。

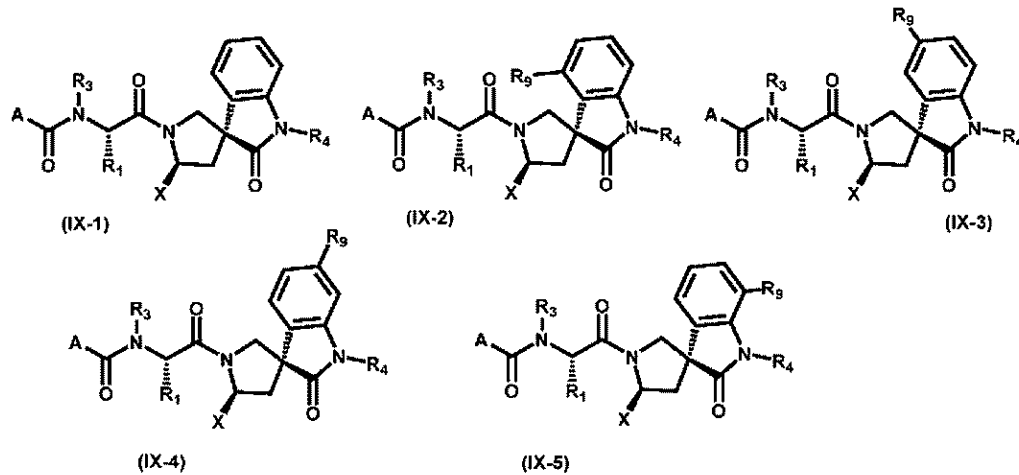
【化 4 6】



50

【0 0 5 2】

【化 4 9】



10

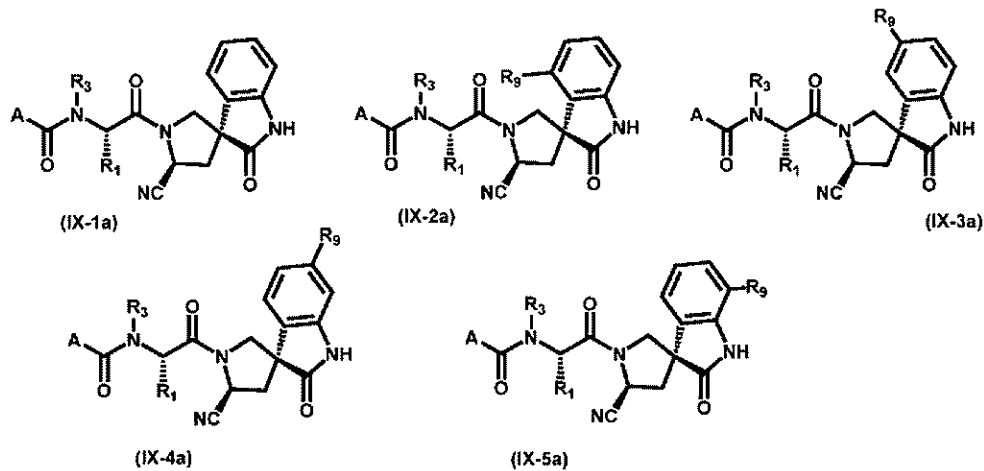
の1つで表され、式中、A、X、 R_1 、 R_3 、 R_4 、および R_9 は、先に定義した通りである。

【0055】

特定の実施形態では、式(I a)の化合物は、式(IX-1 a)～(IX-5 a)：

【化 5 0】

20



30

の1つで表され、式中、A、 R_1 、 R_3 、および R_9 は、先に定義した通りである。

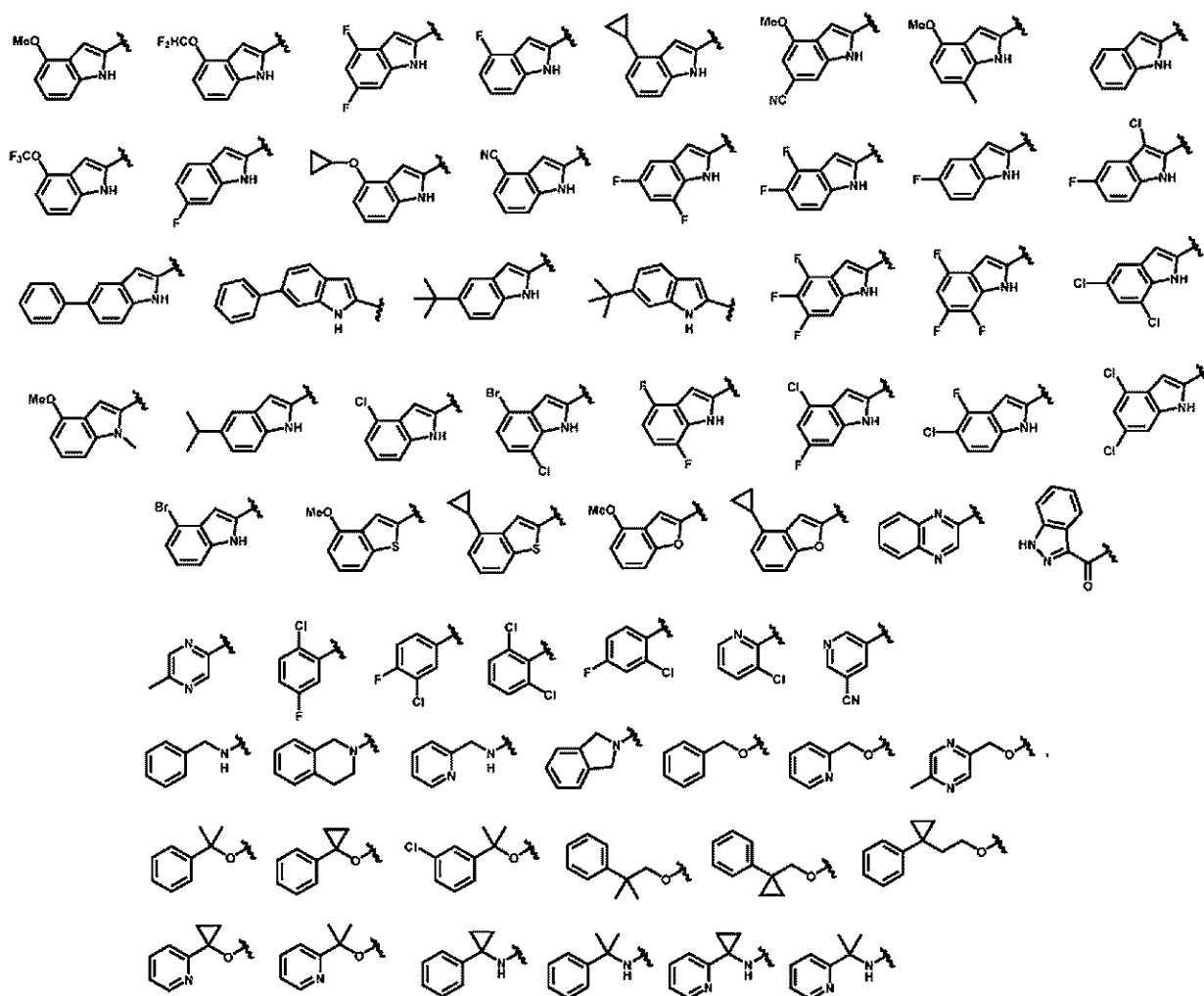
【0056】

特定の実施形態では、式(I a)の化合物は、式(VIII-1)～(VIII-5)および式(IX-1)～(IX-5)の1つで表され、式中、 R_3 は水素、-Me、-Et、-Pr、-i-Pr、-アリル、-CF₃、-CD₃、またはシクロプロピルであり、 R_4 は水素、-Me、-Et、-Pr、-i-Pr、-アリル、-CF₃またはシクロプロピルであり R_9 はハロゲン、-OCH₃、-NH₂、-CH₃、または-CF₃であり、Aは、以下から選択され、

40

50

【化 5 1】



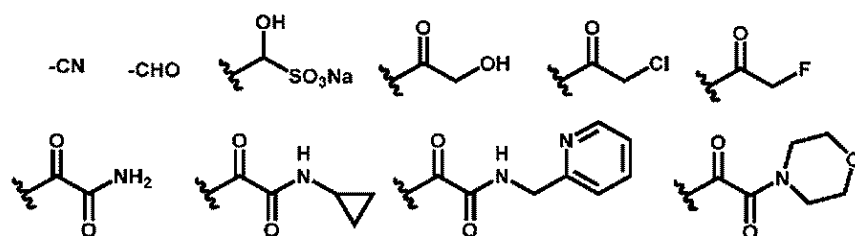
10

20

30

X は、以下から選択され、

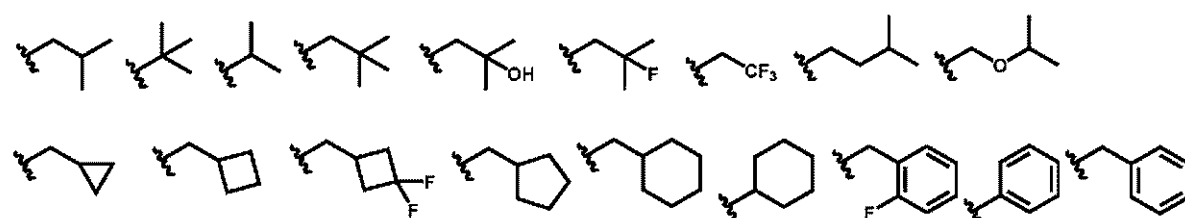
【化 5 2】



40

R₁ は、以下から選択される。

【化 5 3】

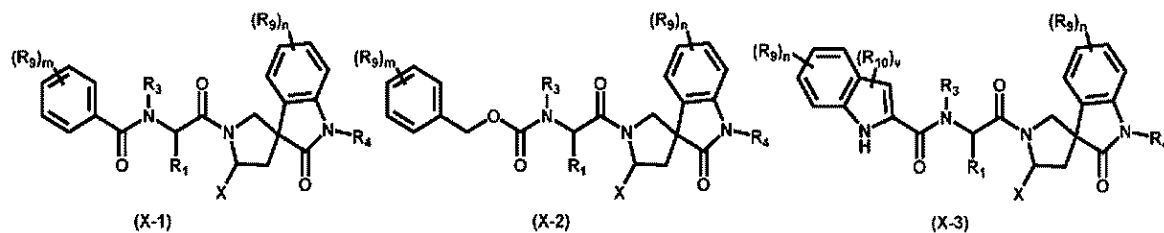


50

【 0 0 5 7 】

特定の実施形態では、式 (I a) の化合物は、式 (X-1) ~ (X-3) :

【化 5 4】



10

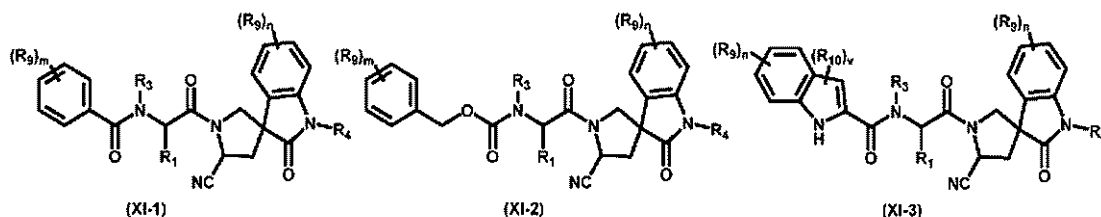
の1つで表され、式中、mは0、1、2、3、4または5であり、vは、0、1または2であり、R₁₀は、置換されていてもよい-C₁-C₄アルキルまたは

置換されていてもよい-C₃-C₆シクロアルキルであり、X、R₁、R₃、R₄、R₉、およびnは先に定義した通りである。

【 0 0 5 8 】

特定の実施形態では、式 (I a) の化合物は、式 (XI-1) ~ (XI-3) :

【化 5 5】



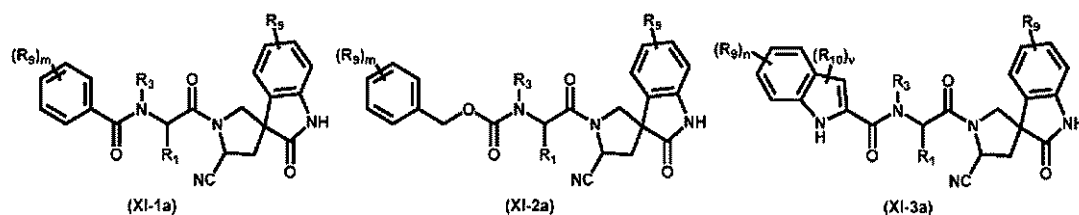
20

の1つで表され、式中、R₁、R₃、R₄、R₉、R₁₀、m、n、およびvは、先に定義した通りである。

【 0 0 5 9 】

特定の実施形態では、式 (I a) の化合物は、式 (XI-1 a) ~ (XI-3 a) :

【化 5 6】



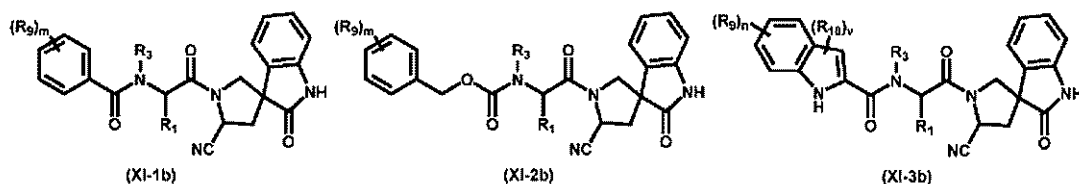
30

の1つで表され、式中、R₁、R₃、R₉、R₁₀、m、n、およびvは、先に定義した通りである。

【 0 0 6 0 】

特定の実施形態では、式 (I a) の化合物は、式 (XI-1 b) ~ (XI-3 b) :

【化 5 7】



40

の1つで表され、式中、R₁、R₃、R₉、R₁₀、m、n、およびvは、先に定義し

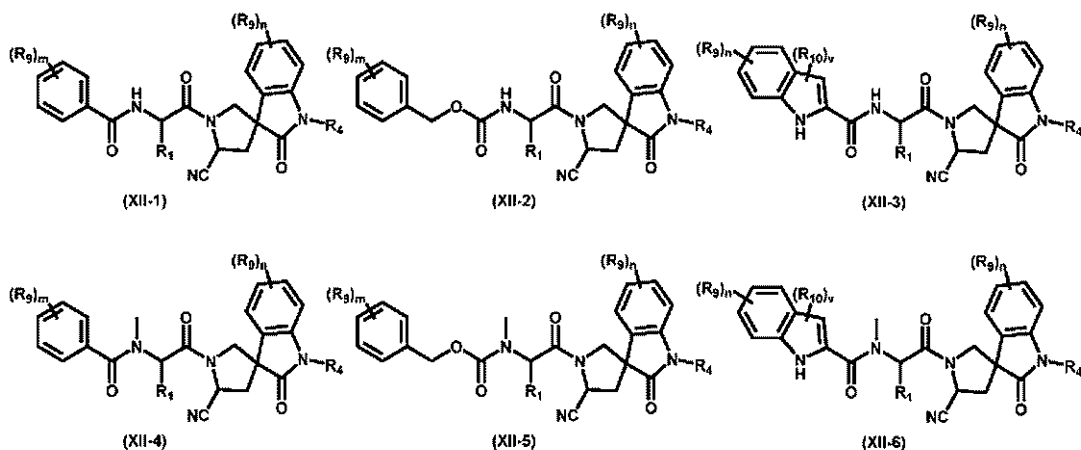
50

た通りである。

【 0 0 6 1 】

特定の実施形態では、式 (I a) の化合物は、式 (X I I - 1) ~ (X I I - 6) :

【 化 5 8 】



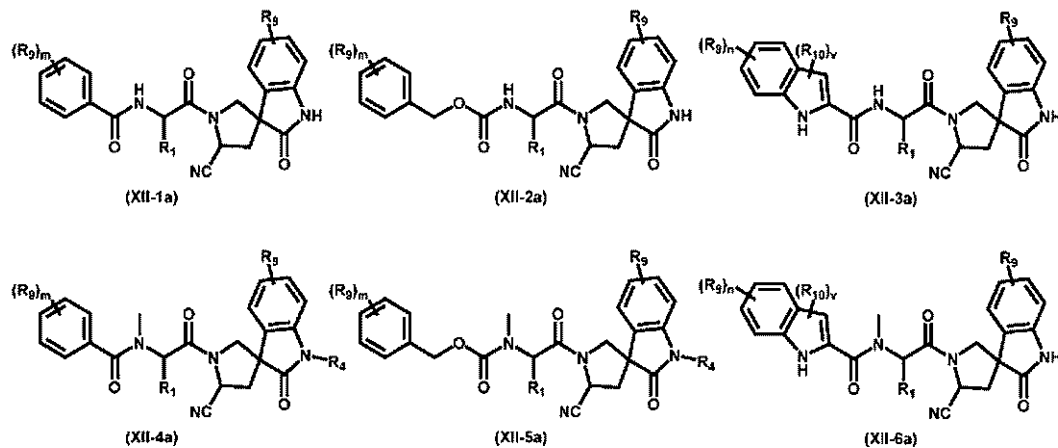
10

の1つで表され、式中、 R_1 、 R_4 、 R_9 、 R_{10} 、 m 、 n 、および v は、先に定義した通りである。

【 0 0 6 2 】

特定の実施形態では、式 (I a) の化合物は、式 (X I I - 1 a) ~ (X I I - 6 a) :

【 化 5 9 】



30

の1つで表され、式中、 R_1 、 R_9 、 R_{10} 、 m 、 n 、および v は、先に定義した通りである。

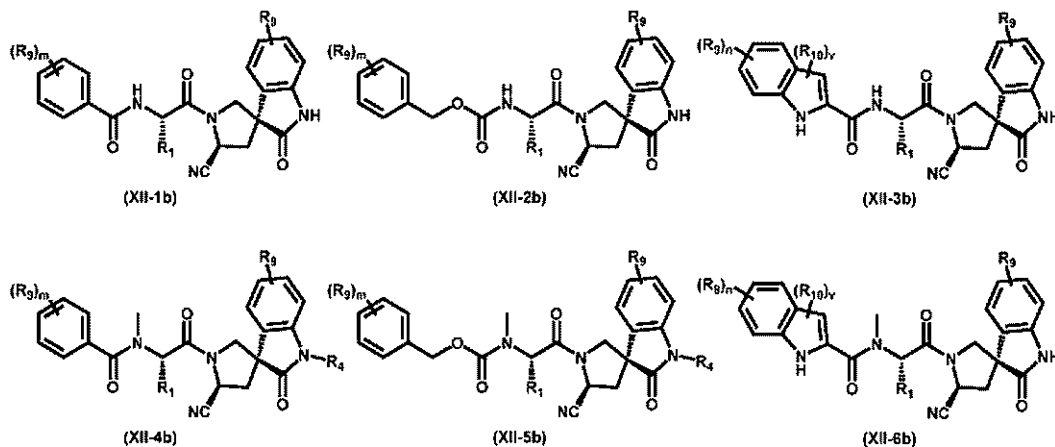
【 0 0 6 3 】

特定の実施形態では、式 (I a) の化合物は、式 (X I I - 1 b) ~ (X I I - 6 b) :

40

50

【化 6 0】



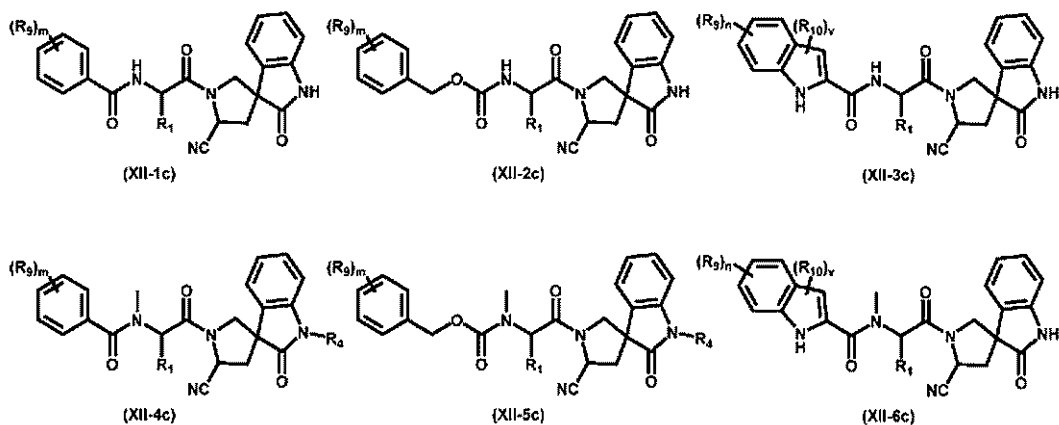
10

の1つで表され、式中、 R_1 、 R_9 、 R_{10} 、 m 、 n 、および v は、先に定義した通りである。

【0064】

特定の実施形態では、式(Ia)の化合物は、式(XII-1c)～(XII-6c)：

【化 6 1】



20

30

の1つで表され、式中、 R_1 、 R_9 、 R_{10} 、 m 、 n 、および v は、先に定義した通りである。

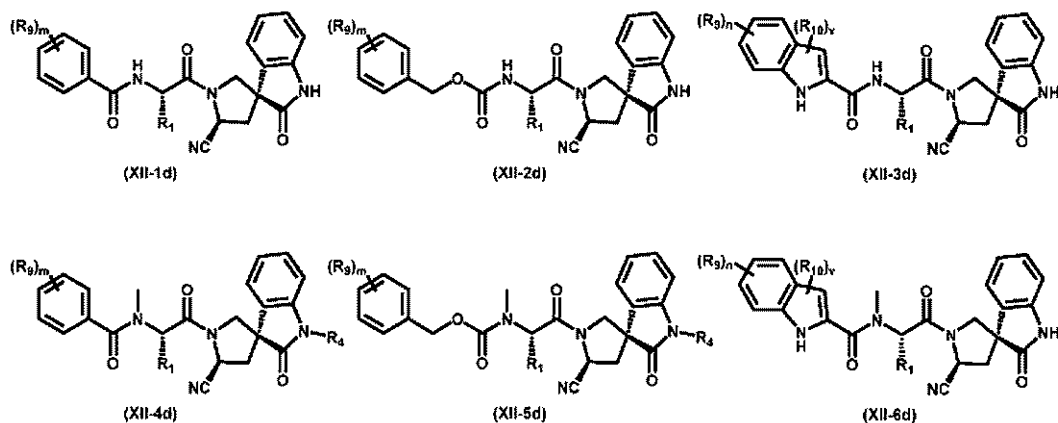
【0065】

特定の実施形態では、式(Ia)の化合物は、式(XII-1c)～(XII-6d)：

40

50

【化 6 2】



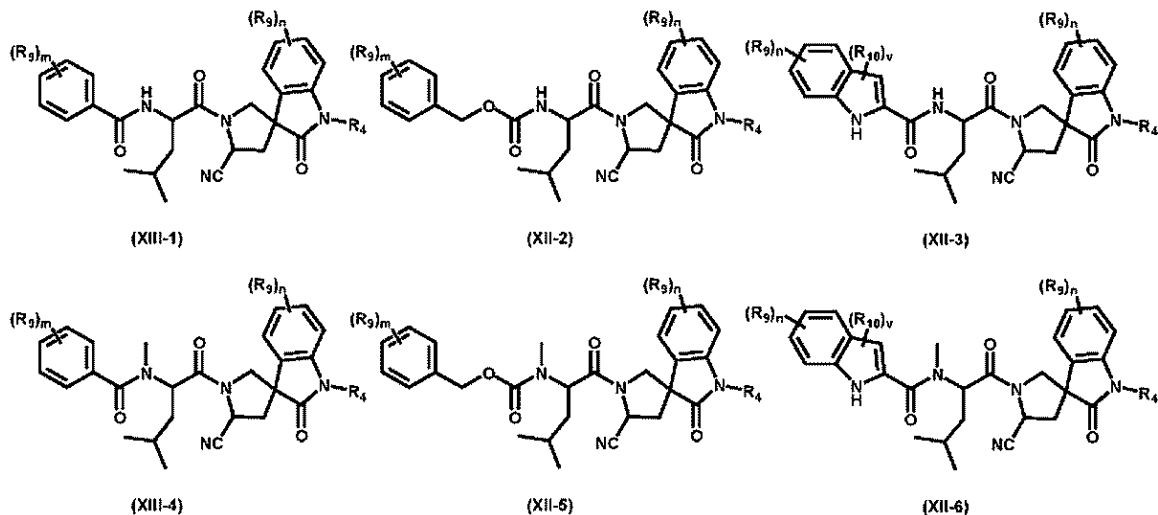
10

の1つで表され、式中、 R_1 、 R_9 、 R_{10} 、 m 、 n 、および v は、先に定義した通りである。

【0066】

特定の実施形態では、式(Ia)の化合物は、式(XIII-1)～(XIII-6)：

【化 6 3】



20

30

の1つで表され、式中、 R_4 、 R_9 、 R_{10} 、 m 、 n 、および v は、先に定義した通りである。

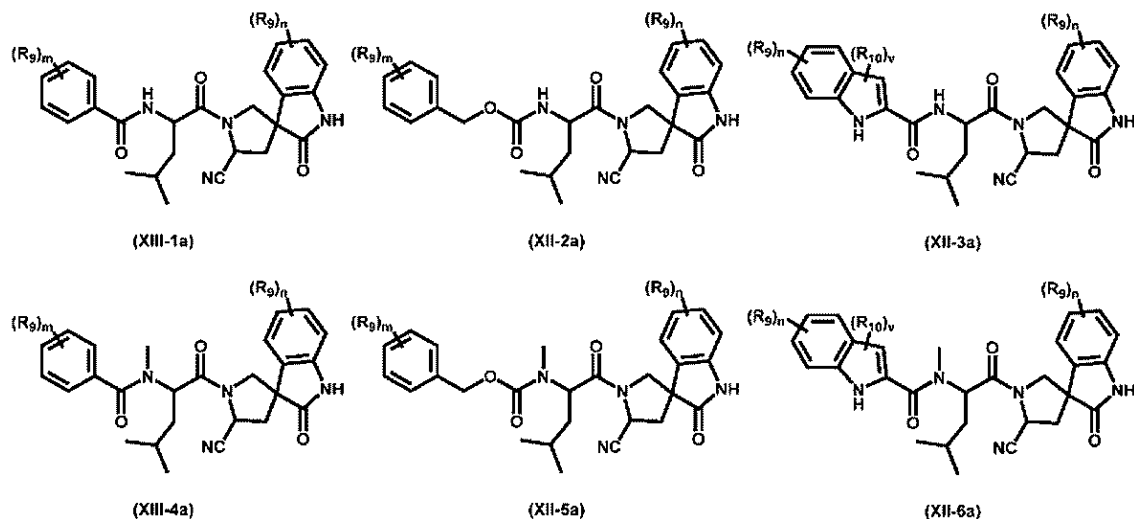
【0067】

特定の実施形態では、式(Ia)の化合物は、式(XIII-1a)～(XIII-6a)：

40

50

【化 6 4】



10

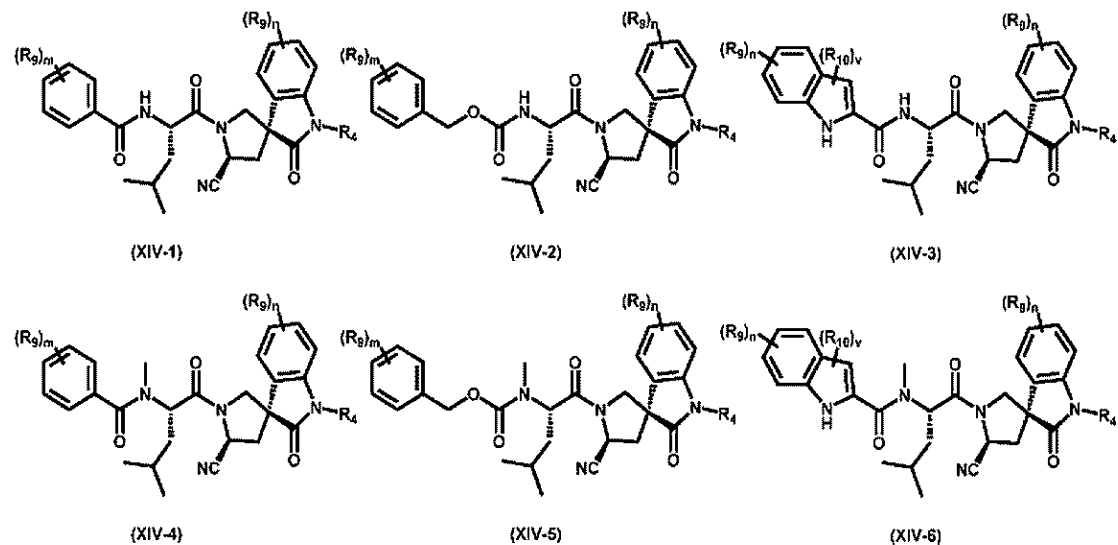
の1つで表され、式中、 R_9 、 R_{10} 、 m 、 n 、および v は、先に定義した通りである。

【0068】

特定の実施形態では、式(I a)の化合物は、式(XIV-1)～(XIV-6)：

20

【化 6 5】



30

の1つで表され、式中、 R_4 、 R_9 、 R_{10} 、 m 、 n 、および v は、先に定義した通りである。

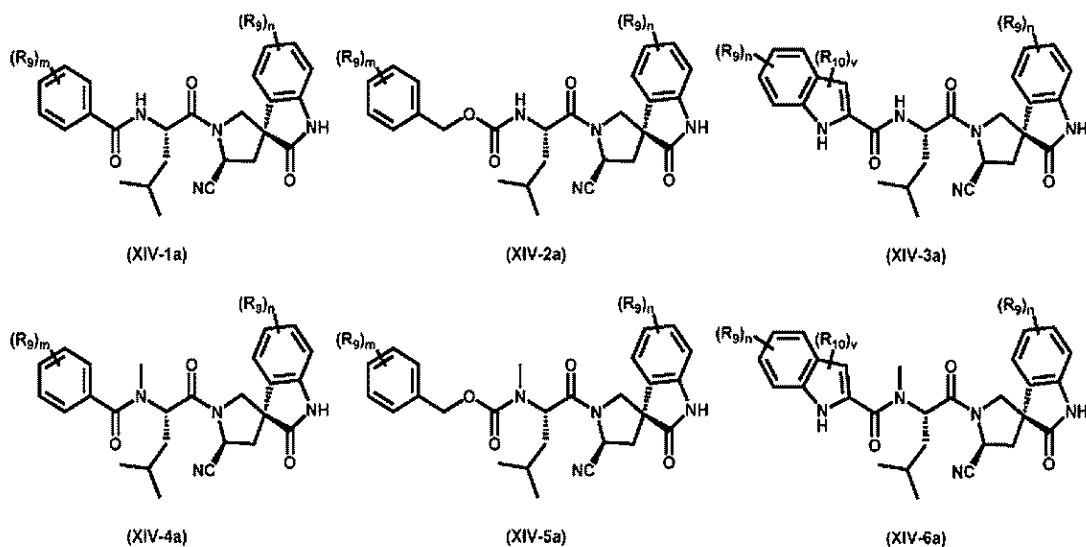
【0069】

40

特定の実施形態では、式(I a)の化合物は、式(XIV-1 a)～(XIV-6 a)：

50

【化 6 6】



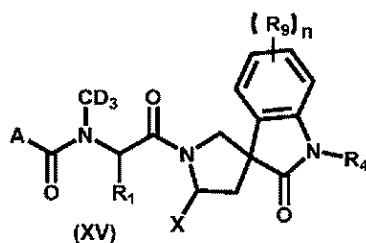
10

の1つで表され、式中、 R_9 、 R_{10} 、 m 、 n 、および v は、先に定義した通りである。

【0070】

特定の実施形態では、式(I a)の化合物は、式(XV)：

【化 6 7】



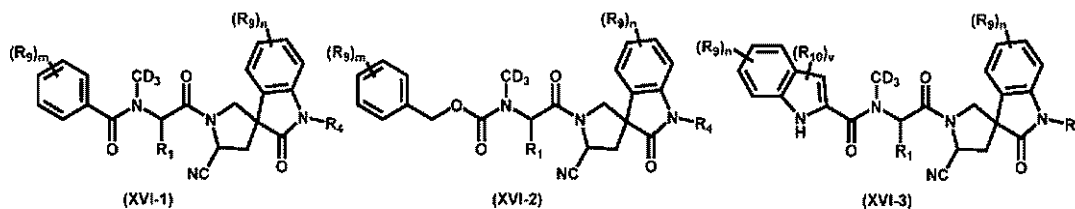
30

で表され、式中、 A 、 R_1 、 R_4 、 R_9 、 n および X は、先に定義した通りである。

【0071】

特定の実施形態では、式(I a)の化合物は、式(XVI-1)～(XVI-3)：

【化 6 8】



40

の1つで表され、式中、 R_1 、 R_4 、 R_9 、 R_{10} 、 m 、 n 、および v は、先に定義した通りである。

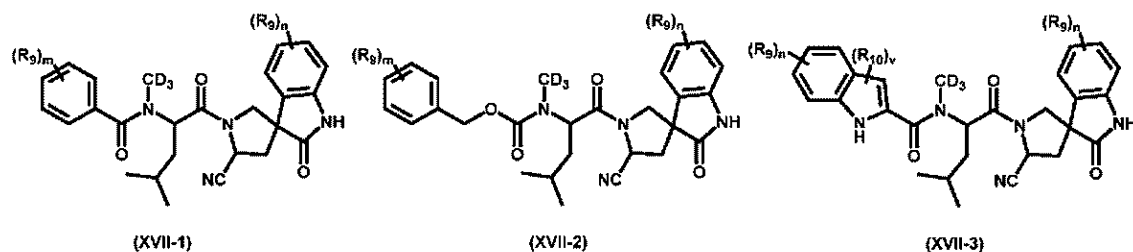
【0072】

特定の実施形態では、式(I a)の化合物は、式(XVII-1)～(XVII-3)：

：

50

【化 6 9】



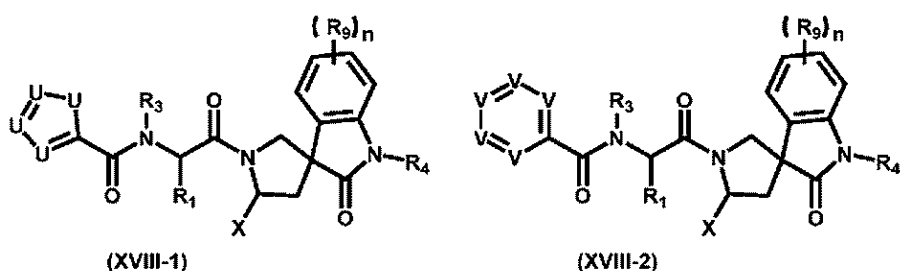
の1つで表され、式中、 R_9 、 R_{10} 、 m 、 n 、および v は、先に定義した通りである。

10

【0073】

特定の実施形態では、式(I a)の化合物は、式(XVIIII-1)または式(XVIIII-2)：

【化 7 0】



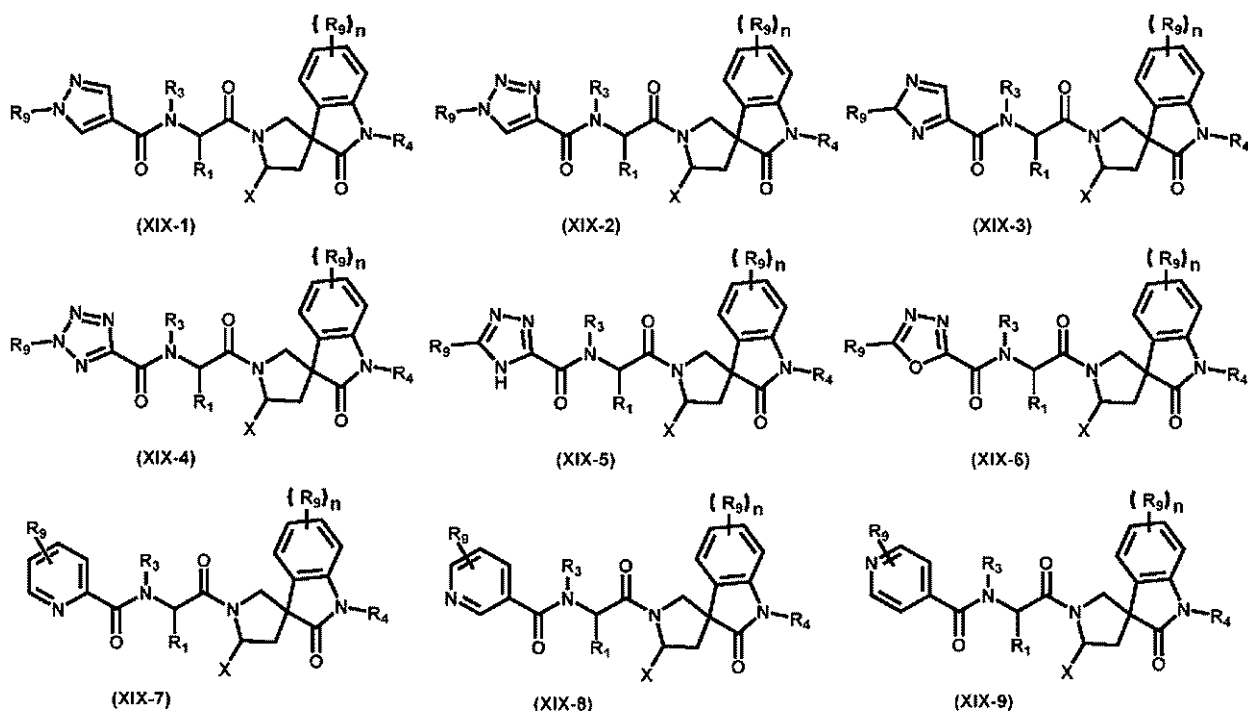
20

で表され、式中、1つのUはNまたは NR_{13} であり、別のUはN、 NR_{13} 、または CR_{13} であり、別のUはN、 NR_{13} 、または CR_{13} であり、4つ目のUはO、S、N、 NR_{13} 、または CR_{13} であり、各Vは、独立して CR_{13} またはNであり、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_9 、 n およびXは先に定義した通りである。

【0074】

特定の実施形態では、式(I a)の化合物は、式(XIX-1)～(XIX-9)：

【化 7 1】



30

40

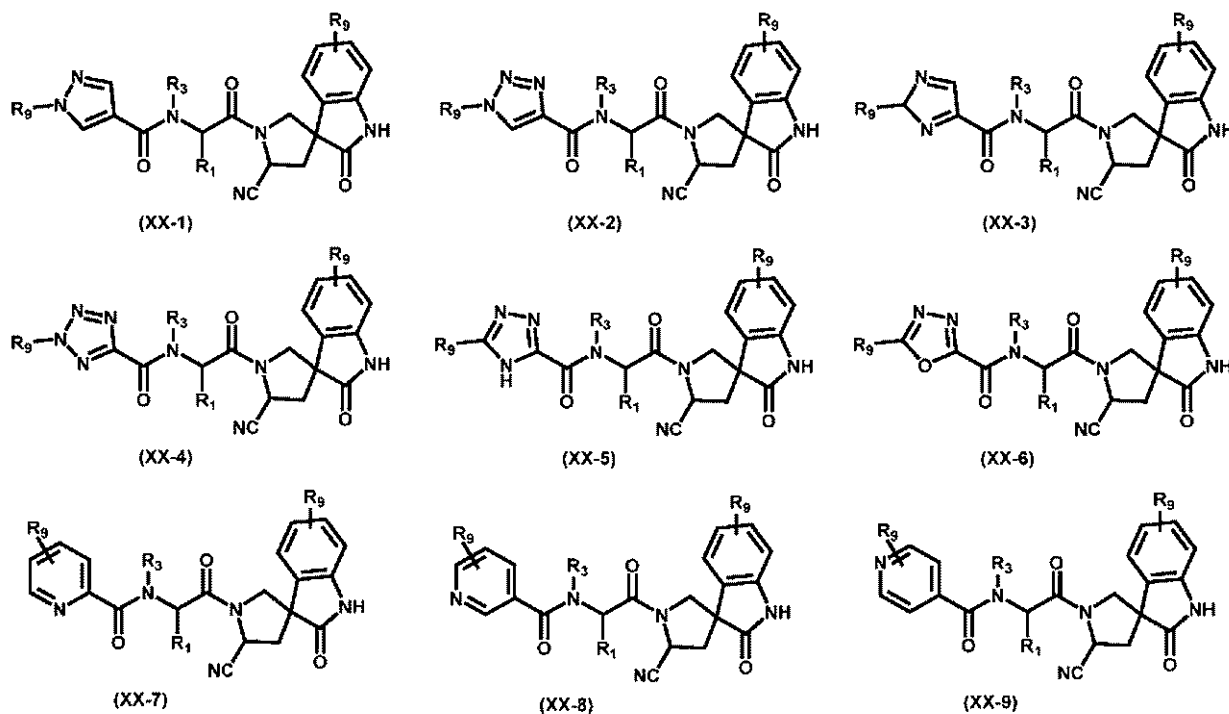
50

の1つで表され、式中、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_9 、 n および X は、先に定義した通りである。

【0075】

特定の実施形態では、式(Ia)の化合物は、式(XX-1)～(XX-9)：

【化72】



10

20

の1つで表され、式中、 R_1 、 R_3 、および R_9 は、先に定義した通りである。

【0076】

定義

以下に、本発明を説明するために使用される様々な用語の定義を列挙する。これらの定義は、個々にまたはより大きな群の一部として、特定の場合に特に限定されない限り、本明細書および特許請求の範囲を通して使用される用語に適用される。

30

【0077】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、少なくとも1つの芳香環を含む単環式または多環式炭素環系を指し、これらに限定されないが、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、およびインデニルを含む。多環式アリールは、少なくとも1つの芳香環を含む多環式環系である。多環式アリールは、縮合環、共有結合した環またはそれらの組み合わせを含むことができる。

【0078】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、S、OおよびNから選択される1つ以上の環原子を有し、残りの環原子が炭素であり、環内に含まれる任意のNまたはSが場合により酸化されていてもよい、単環式または多環式芳香族ラジカルを指す。ヘテロアリールには、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、キノキサリニルが含まれるが、これらに限定されない。多環式ヘテロアリールは、縮合環、共有結合した環またはそれらの組み合わせを含むことができる。

40

【0079】

本発明によれば、芳香族基は置換または非置換であり得る。

【0080】

「二環式アリール」または「二環式ヘテロアリール」という用語は、少なくとも1つの

50

環が芳香族である2つの環からなる環系を指し、2つの環は縮合されても、または共有結合していてもよい。

【0081】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、飽和した、直鎖または分岐鎖炭化水素ラジカルを指す。「 C_1-C_4 アルキル」、「 C_1-C_6 アルキル」、「 C_1-C_8 アルキル」、「 C_1-C_{12} アルキル」、「 C_2-C_4 アルキル」、または「 C_3-C_6 アルキル」は、それぞれ1～4個、1～6個、1～8個、1～12個、2～4個および3～6個の炭素原子を含むアルキル基を指す。 C_1-C_8 アルキルラジカルの例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、ヘプチルおよびオクチル基が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0082】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、単一の水素原子の除去による少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する、直鎖または分岐鎖炭化水素ラジカルを指す。「 C_2-C_8 アルケニル」、「 C_2-C_{12} アルケニル」、「 C_2-C_4 アルケニル」、「 C_3-C_4 アルケニル」または「 C_3-C_6 アルケニル」は、それぞれ2～8個、2～12個、2～4個、3～4個または3～6個の炭素原子を含むアルケニル基を指す。アルケニル基としては、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、2-メチル-2-ブテン-2-イル、ヘプテニル、オクテニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0083】

本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、単一の水素原子の除去による少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する、直鎖または分岐鎖炭化水素ラジカルを指す。「 C_2-C_8 アルキニル」、「 C_2-C_{12} アルキニル」、「 C_2-C_4 アルキニル」、「 C_3-C_4 アルキニル」または「 C_3-C_6 アルキニル」は、それぞれ2～8個、2～12個、2～4個、3～4個または3～6個の炭素原子を含むアルキニル基を指す。代表的なアルキニル基としては、例えば、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、ヘプチニル、オクチニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0084】

本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、単環式もしくは多環式飽和炭素環式環、または二環式もしくは三環式基縮合、架橋またはスピロ系を指し、炭素原子はオキソ置換されていてもよく、または環外オレフィン二重結合で置換されていてもよい。好ましいシクロアルキル基としては、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキルおよび C_4-C_7 シクロアルキルが挙げられる。 C_3-C_{12} シクロアルキルの例としては、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、シクロヘプチル、シクロオクチル、4-メチレン-シクロヘキシル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスシクロ[3.1.0]ヘキシル、スピロ[2.5]オクチル、3-メチレンビスシクロ[3.2.1]オクチル、スピロ[4.4]ノナニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0085】

本明細書で使用される「シクロアルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する単環式もしくは多環式炭素環式環、または二環式もしくは三環式基縮合、架橋またはスピロ系を指し、炭素原子はオキソ置換されていてもよく、または環外オレフィン二重結合で置換されていてもよい。好ましいシクロアルケニル基としては、 C_3-C_{12} シクロアルケニル、 C_3-C_8 シクロアルケニルまたは C_5-C_7 シクロアルケニル基が挙げられる。 C_3-C_{12} シクロアルケニルの例としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エニル、ビスシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エニル、スピロ[2.5]オクタ-4-エニル、スピロ[4.4]ノナ-2-エニル、ビスシクロ[4.2.1]ノナ-3-エン-12-イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0086】

50

本明細書で使用される場合、「アリアルアルキル」という用語は、アルキレン鎖がアリアル基に結合している官能基、例えば $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ フェニルまたはベンジルを意味する。「置換アリアルアルキル」という用語は、アリアル基が置換されているアリアルアルキル官能基を意味する。同様に、「ヘテロアリアルアルキル」という用語は、アルキレン鎖がヘテロアリアル基に結合している官能基を意味する。「置換ヘテロアリアルアルキル」という用語は、ヘテロアリアル基が置換されているヘテロアリアルアルキル官能基を意味する。好ましくは、本明細書で使用される場合、アリアルアルキルは、アリアル $-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキルであり、ヘテロアリアルアルキルは、ヘテロアリアル $-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキルである。

【0087】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「アルコキシ」という用語は、特に明記しない限り、酸素原子を介して分子の残りに結合した指定数の炭素原子を有するアルキル基、例えば、メトキシ、エトキシ、2-プロポキシ、2-プロポキシ（イソプロポキシ）ならびに高級同族体および異性体を意味する。好ましいアルコキシは、 (C_2-C_3) アルコキシである。

【0088】

本明細書に記載の任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式およびシクロアルケニル部分はまた、脂肪族基または脂環式基であり得ることが理解される。

【0089】

「脂肪族」基は、炭素原子、水素原子、ハロゲン原子、酸素、窒素または他の原子の任意の組み合わせから構成される非芳香族部分であり、1つまたは複数の不飽和単位、例えば二重結合および／または三重結合を含んでいてもよい。脂肪族基の例は、アルキル、アルケニル、アルキニル、O、OH、NH、 NH_2 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}$ または $\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ などの官能基、1つ以上の官能基を含む基、非芳香族炭化水素（置換されていてもよい）、および非芳香族炭化水素（置換されていてもよい）の1つ以上の炭素が官能基によって置き換えられている基を含む。脂肪族基の炭素原子は、オキソ置換されていてもよい。脂肪族基は、直鎖、分岐、環状、またはそれらの組み合わせであってもよく、好ましくは約1～約24個の炭素原子、より典型的には約1～約12個の炭素原子を含む。脂肪族炭化水素基に加えて、本明細書で使用される場合、脂肪族基は、例えば、アルコキシアルキル、ポリアルコキシアルキル、例えば、ポリアルキレングリコール、ポリアミン、およびポリイミンを明示的に含む。脂肪族基は、場合により置換されていてもよい。

【0090】

「複素環式」または「ヘテロシクロアルキル」という用語は互換的に使用することができ、非芳香族環または二環式もしくは三環式基縮合、架橋またはスピロ系を指し、(i)各環系は酸素、硫黄および窒素から独立して選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含み、(ii)各環系は飽和または不飽和であり得、(iii)窒素および硫黄ヘテロ原子は場合により酸化されていてもよく、(iv)窒素ヘテロ原子は場合により四級化されていてもよく、(v)上記の環のいずれも芳香族環に縮合していてもよく、(vi)残りの環原子は、場合によりオキソ置換されていても、または場合により環外オレフィン二重結合で置換されていてもよい炭素原子である。代表的なヘテロシクロアルキル基には、1,3-ジオキサラン、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ペリリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、キノザリニル、ピリダジノニル、2-アザビシクロ[2.2.1]-ヘプチル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクチル、5-アザスピロ[2.5]オクチル、2-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナ

10

20

30

40

50

ニル、7-オキソオキセパン-4-イル、およびテトラヒドロフリルが含まれるが、これらに限定されない。このような複素環式基は、さらに置換されていてもよい。ヘテロアリールまたは複素環基は、C結合またはN結合（可能な場合）であり得る。

【0091】

本明細書に記載される任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環式、脂肪族部分などは、同じ原子または異なる原子に存在することができる2つ以上の基または置換基を連結するための結合として使用される場合、二価または多価の基でもあり得ることが理解される。当業者は、任意のそのような基の価数を、それが生じる状況から容易に決定することができる。

10

【0092】

「置換された」という用語は、1、2、または3個以上の水素原子を、これらに限定されないが、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 C_1-C_{12} -アルキル； C_2-C_{12} -アルケニル、 C_2-C_{12} -アルキニル、 $-C_3-C_{12}$ -シクロアルキル、保護ヒドロキシ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、保護アミノ、オキソ、チオ、 $-NH-C_1-C_{12}$ -アルキル、 $-NH-C_2-C_8$ -アルケニル、 $-NH-C_2-C_8$ -アルキニル、 $-NH-C_3-C_{12}$ -シクロアルキル、 $-NH$ -アリール、 $-NH$ -ヘテロアリール、 $-NH$ -ヘテロシクロアルキル、 $-ジアルキルアミノ$ 、 $-ジアリールアミノ$ 、 $-ジヘテロアリールアミノ$ 、 $-O-C_1-C_{12}$ -アルキル、 $-O-C_2-C_8$ -アルケニル、 $-O-C_2-C_8$ -アルキニル、 $-O-C_3-C_{12}$ -シクロアルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-O$ -ヘテロシクロアルキル、 $-C(O)-C_1-C_{12}$ -アルキル、 $-C(O)-C_2-C_8$ -アルケニル、 $-C(O)-C_2-C_8$ -アルキニル、 $-C(O)-C_3-C_{12}$ -シクロアルキル、 $-C(O)$ -アリール、 $-C(O)$ -ヘテロアリール、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CONH-C_1-C_{12}$ -アルキル、 $-CONH-C_2-C_8$ -アルケニル、 $-CONH-C_2-C_8$ -アルキニル、 $-CONH-C_3-C_{12}$ -シクロアルキル、 $-CONH$ -アリール、 $-CONH$ -ヘテロアリール、 $-CONH$ -ヘテロシクロアルキル、 $-OCO_2-C_1-C_{12}$ -アルキル、 $-OCO_2-C_2-C_8$ -アルケニル、 $-OCO_2-C_2-C_8$ -アルキニル、 $-OCO_2-C_3-C_{12}$ -シクロアルキル、 $-OCO_2$ -アリール、 $-OCO_2$ -ヘテロアリール、 $-OCO_2$ -ヘテロシクロアルキル、 $-CO_2-C_1-C_{12}$ -アルキル、 $-CO_2-C_2-C_8$ -アルケニル、 $-CO_2-C_2-C_8$ -アルキニル、 $CO_2-C_3-C_{12}$ -シクロアルキル、 $-CO_2$ -アリール、 CO_2 -ヘテロアリール、 CO_2 -ヘテロシクロアルキル、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONH-C_1-C_{12}$ -アルキル、 $-OCONH-C_2-C_8$ -アルケニル、 $-OCONH-C_2-C_8$ -アルキニル、 $-OCONH-C_3-C_{12}$ -シクロアルキル、 $-OCONH$ -アリール、 $-OCONH$ -ヘテロアリール、 $-OCONH$ -ヘテロシクロアルキル、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)-C_1-C_{12}$ -アルキル、 $-NHC(O)-C_2-C_8$ -アルケニル、 $-NHC(O)-C_2-C_8$ -アルキニル、 $-NHC(O)-C_3-C_{12}$ -シクロアルキル、 $-NHC(O)$ -アリール、 $-NHC(O)$ -ヘテロアリール、 $-NHC(O)$ -ヘテロシクロアルキル、 $-NHCO_2-C_1-C_{12}$ -アルキル、 $-NHCO_2-C_2-C_8$ -アルケニル、 $-NHCO_2-C_2-C_8$ -アルキニル、 $-NHCO_2-C_3-C_{12}$ -シクロアルキル、 $-NHCO_2$ -アリール、 $-NHCO_2$ -ヘテロアリール、 $-NHCO_2$ -ヘテロシクロアルキル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH-C_1-C_{12}$ -アルキル、 $-NHC(O)NH-C_2-C_8$ -アルケニル、 $-NHC(O)NH-C_2-C_8$ -アルキニル、 $-NHC(O)NH-C_3-C_{12}$ -シクロアルキル、 $-NHC(O)NH$ -アリール、 $-NHC(O)NH$ -ヘテロアリール、 $-NHC(O)NH$ -ヘテロシクロアルキル、 $NHC(S)NH_2$ 、 $-NHC(S)NH-C_1-C_{12}$ -アルキル、 $-NHC(S)NH-C_2-C_8$ -アルケニル、 $-NHC(S)NH-C_2-C_8$ -アルキニル、 $-NHC(S)NH-C_3-C_{12}$ -シクロアルキル、 $-NHC(S)NH$ -アリール、 $-NHC(S)NH$ -ヘテロアリール、 $-NHC(S)NH$ -ヘテロシクロアルキル、 $-NHC(N$

20

30

40

50

H) NH_2 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ -アルキル、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-\text{C}_2-\text{C}_8$ -アルケニル、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-\text{C}_2-\text{C}_8$ -アルキニル、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -シクロアルキル、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}$ -アリール、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}$ -ヘテロアリール、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}$ -ヘテロシクロアルキル、 $-\text{NHC}(\text{NH})-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ -アルキル、 $-\text{NHC}(\text{NH})-\text{C}_2-\text{C}_8$ -アルケニル、 $-\text{NHC}(\text{NH})-\text{C}_2-\text{C}_8$ -アルキニル、 $-\text{NHC}(\text{NH})-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -シクロアルキル、 $-\text{NHC}(\text{NH})$ -アリール、 $-\text{NHC}(\text{NH})$ -ヘテロアリール、 $-\text{NHC}(\text{NH})$ -ヘテロシクロアルキル、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ -アルキル、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}-\text{C}_2-\text{C}_8$ -アルケニル、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}-\text{C}_2-\text{C}_8$ -アルキニル、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}$ -アリール、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}$ -ヘテロアリール、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}$ -ヘテロシクロアルキル、 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ -アルキル、 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_2-\text{C}_8$ -アルケニル、 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_2-\text{C}_8$ -アルキニル、 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -シクロアルキル、 $-\text{S}(\text{O})$ -アリール、 $-\text{S}(\text{O})$ -ヘテロアリール、 $-\text{S}(\text{O})$ -ヘテロシクロアルキル、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ -アルキル、 $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{C}_2-\text{C}_8$ -アルケニル、 $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{C}_2-\text{C}_8$ -アルキニル、 $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -シクロアルキル、 $-\text{SO}_2\text{NH}$ -アリール、 $-\text{SO}_2\text{NH}$ -ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2\text{NH}$ -ヘテロシクロアルキル、 $-\text{NH}\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ -アルキル、 $-\text{NH}\text{SO}_2-\text{C}_2-\text{C}_8$ -アルケニル、 $-\text{NH}\text{SO}_2-\text{C}_2-\text{C}_8$ -アルキニル、 $-\text{NH}\text{SO}_2-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -シクロアルキル、 $-\text{NH}\text{SO}_2$ -アリール、 $-\text{NH}\text{SO}_2$ -ヘテロアリール、 $-\text{NH}\text{SO}_2$ -ヘテロシクロアルキル、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{アリールアルキル}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{ヘテロアリールアルキル}$ 、 $-\text{ヘテロシクロアルキル}$ 、 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -シクロアルキル、ポリアルコキシアルキル、ポリアルコキシ、 $-\text{メトキシメトキシ}$ 、 $-\text{メトキシエトキシ}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ -アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_2-\text{C}_8$ -アルケニル、 $-\text{S}-\text{C}_2-\text{C}_8$ -アルキニル、 $-\text{S}-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -シクロアルキル、 $-\text{S}$ -アリール、 $-\text{S}$ -ヘテロアリール、 $-\text{S}$ -ヘテロシクロアルキル、またはメチルチオ-メチルを含む置換基で独立して置き換えることによる置換を指す。特定の実施形態では、置換基は、ハロ、好ましくはClおよびF； C_1-C_4 -アルキル、好ましくはメチルおよびエチル； C_1-C_4 -アルキル、例えばフルオロメチル、ジフルオロメチル、およびトリフルオロメチル； C_2-C_4 -アルケニル； C_2-C_4 -アルケニル； C_3-C_6 -シクロアルキル、例えばシクロプロピル； C_1-C_4 -アルコキシ、例えばメトキシおよびエトキシ； C_1-C_4 -アルコキシ、例えばフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、およびトリフルオロメトキシ；アセチル； $-\text{CN}$ ； $-\text{OH}$ ； NH_2 ； C_1-C_4 -アルキルアミノ；ジ(C_1-C_4 -アルキル)アミノ；および NO_2 から独立して選択される。アリール、ヘテロアリール、アルキルなどは、さらに置換され得ることが理解される。いくつかのケースでは、置換部分中の各置換基は、1つ以上の基でさらに置換されてもよく、各基は、 C_1-C_4 -アルキル- CF_3 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ および $-\text{NH}_2$ から独立して選択される。好ましくは、置換アルキル基は、1つ以上のハロゲン原子、より好ましくは1つ以上のフッ素原子または塩素原子で置換されている。

【0093】

本明細書で使用される場合、「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、単独で、または別の置換基の一部として、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子を指す。

【0094】

本明細書で使用される「置換されていてもよい」という用語は、言及される基が置換または非置換であり得ることを意味する。一実施形態では、言及される基は、0個の置換基で置換されていてもよい、すなわち、言及される基は非置換である。別の実施形態において、言及される基は、本明細書中に記載される基から個別かつ独立して選択される1つ以上のさらなる基で置換されていてもよい。

【0095】

「水素」という用語は、水素および重水素を含む。さらに、原子の列挙は、得られる化合物が薬学的に許容される限り、その原子の他の同位体を含む。

【0096】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシ活性化基」という用語は不安定な化学部分を指し、それは、置換または脱離反応などの合成手順中に脱離するようにヒドロキシル基を活性化することが、当技術分野で知られている。ヒドロキシル活性化基の例としては、メシラート、トシラート、トリフラート、p-ニトロベンゾアート、ホスホナートなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0097】

本明細書で使用される「活性化ヒドロキシル」という用語は、例えば、メシラート、トシラート、トリフラート、p-ニトロベンゾアート、ホスホナート基を含む、上で定義したヒドロキシル活性化基で活性化されたヒドロキシ基を指す。

10

【0098】

本明細書で使用される「ヒドロキシ保護基」という用語は、不安定な化学部分を指し、それは、合成手順中の望ましくない反応からヒドロキシル基を保護することが当技術分野で知られている。前記合成手順の後、本明細書に記載のヒドロキシ保護基を選択的に除去することができる。当技術分野で公知のヒドロキシ保護基は、T. H. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版、John Wiley & Sons, New York (1999) に一般的に記載されている。ヒドロキシル保護基の例としては、ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、アセチル、ホルミル、クロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、フェノキシアセチル、ベンゾイル、メチル、tert-ブチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、アリル、ベンジル、トリフェニルメチル（トリチル）、メトキシメチル、メチルチオメチル、ベンジルオキシメチル、2-（トリメチルシリル）-エトキシメチル、メタンスルホニル、トリメチルシリル、トリイソプロピルシリルなどが挙げられる。

20

【0099】

本明細書で使用される「保護ヒドロキシ」という用語は、例えばベンゾイル、アセチル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、メトキシメチル基を含む、上で定義したヒドロキシ保護基で保護されたヒドロキシ基を指す。

30

【0100】

本明細書で使用される「ヒドロキシプロドラッグ基」という用語は、プロモイエティ (promoiety) 基を指し、それはヒドロキシ基を被覆またはマスキングすることによって、親薬物の物理化学的特性、したがって生物学的特性を一時的に変化させることが当技術分野で知られている。前記合成手順の後、本明細書に記載のヒドロキシプロドラッグ基は、インビボでヒドロキシ基に戻ることができなければならない。当技術分野で公知のヒドロキシプロドラッグ基は、Kenneth B. Sloan, *Prodrugs, Topical and Ocular Drug Delivery*, (Drugs and the Pharmaceutical Sciences; Volume 53)、Marcel Dekker, Inc., New York (1992) に一般的に記載されている。

40

【0101】

本明細書で使用される「アミノ保護基」という用語は、不安定な化学部分を指し、それは、合成手順中の望ましくない反応からアミノ基を保護することが当技術分野で知られている。前記合成手順の後、本明細書に記載のアミノ保護基を選択的に除去することができる。当技術分野で公知のアミノ保護基は、T. H. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版、John Wiley & Sons, New York (1999) に一

50

一般的に記載されている。アミノ保護基の例としては、メトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、12-フルオレニル-メトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0102】

本明細書で使用される「保護アミノ」という用語は、上に定義されるアミノ保護基で保護されたアミノ基を指す。

【0103】

「脱離基」という用語は、求核置換反応などの置換反応において、別の官能基または原子によって置換され得る官能基または原子を意味する。例として、代表的な脱離基としては、クロロ、プロモおよびヨード基；スルホン酸エステル基、例えばメシラート、トシラート、プロシラート、ノシラート；およびアシルオキシ基、例えばアセトキシ、トリフルオロアセトキシなどが挙げられる。

10

【0104】

本明細書で使用される「非プロトン性溶媒」という用語は、プロトン活性に対して比較的不活性である、すなわちプロトン供与体として作用しない溶媒を指す。例としては、ヘキサンおよびトルエンなどの炭化水素、例えば塩化メチレン、塩化エチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素、複素環式化合物、例えばテトラヒドロフランおよび*N*-メチルピロリジノン、ならびにエーテル、例えばジエチルエーテル、ビス-メトキシメチルエーテルが挙げられるが、これらに限定されない。そのような化合物は当業者に周知であり、例えば、試薬の溶解度、試薬の反応性および好ましい温度範囲などの要因に応じて、個々の溶媒またはそれらの混合物が特定の化合物および反応条件に好ましい場合があることは当業者には明らかであろう。非プロトン性溶媒のさらなる議論は、有機化学の教科書または専門のモノグラフ、例えば、*Techniques of Chemistry Series*, John Wiley & Sons, NY, 1986における、*Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4th ed. (John A. Riddick et al. 編)、Vol. IIに見出すことができる。

20

【0105】

本明細書で使用される「プロトン性溶媒」という用語は、アルコールなど、プロトンを提供する傾向がある溶媒、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、*t*-ブタノールなどを指す。そのような溶媒は当業者に周知であり、例えば、試薬の溶解度、試薬の反応性および好ましい温度範囲などの要因に応じて、個々の溶媒またはそれらの混合物が特定の化合物および反応条件に好ましい場合があることは当業者には明らかであろう。プロトン性溶媒のさらなる議論は、有機化学の教科書または専門のモノグラフ、例えば、*Techniques of Chemistry Series*, John Wiley & Sons, NY, 1986における、*Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4th ed. (John A. Riddick et al. 編)、Vol. IIに見出すことができる。

30

【0106】

本発明によって想定される置換基および変数の組み合わせは、単に安定な化合物の形成をもたらすものである。本明細書で使用される「安定な」という用語は、製造を可能にするのに十分な安定性を有し、十分な期間にわたって化合物の完全性を維持して、本明細書に詳述される目的（例えば、対象への治療的または予防的投与）に役立つ化合物を指す。

40

【0107】

合成した化合物を反応混合物から分離し、カラムクロマトグラフィー、高圧液体クロマトグラフィー、または再結晶などの方法によりさらに精製することができる。当業者によって理解され得るように、本明細書の式の化合物を合成するさらなる方法は、当業者には明らかであろう。さらに、様々な合成工程を代替の順番または順序で実施して、所望の化合物を得ることができる。本明細書に記載の化合物を合成するのに有用な合成化学変換お

50

よび保護基方法論（保護および脱保護）は当技術分野で公知であり、例えば、R. L. Rock, *Comprehensive Organic Transformations*, 第2版 Wiley-VCH (1999); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); および L. Paquette 編, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)、およびその後続版に記載されているものが含まれる。

10

【0108】

本明細書で使用される「対象」という用語は、動物を指す。好ましくは、動物は哺乳動物である。より好ましくは、哺乳動物はヒトである。対象はまた、例えば、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、モルモット、魚類、鳥類などを指す。

【0109】

本発明の化合物を適切な官能基を付加することによって修飾して、選択的な生物学的特性を強化することができる。そのような修飾は当技術分野で公知であり、所与の生物系（例えば、血液、リンパ系、中枢神経系）への生物学的浸透を増加させるもの、経口利用可能性を高めるもの、溶解度を上げて注射による投与を可能にするもの、代謝を変更するもの、および排泄速度を変更するものを含み得る。

20

【0110】

本明細書中に記載される化合物は、1つ以上の不斉中心を含有し、したがって、エナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性体を生じさせ、それらは、絶対立体化学の観点から、(R) – もしくは (S) – として、またはアミノ酸について (D) – もしくは (L) – として定義され得る。本発明は、全てのそのような可能な異性体を、それらのラセミ体および光学的に純粋な形態と同様に含むことを意味する。光学異性体は、上記の手順によって、またはラセミ混合物を分割することによって、それぞれの光学活性前駆体から調製され得る。分割は、分割剤の存在下で、クロマトグラフィーによって、または繰り返し結晶化によって、または当業者に公知のこれらの技術のいくつかの組み合わせによって行うことができる。分割に関するさらなる詳細は、Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981) に見出すことができる。本明細書に記載の化合物がオレフィン二重結合、他の不飽和、または他の幾何学的不斉中心を含む場合、特に明記しない限り、化合物はEおよびZ幾何異性体またはシスおよびトランス異性体の両方を含むことが意図される。同様に、全ての互変異性形態も含まれることが意図されている。互変異性体は、環状または非環状であり得る。本明細書に現れる任意の炭素-炭素二重結合の構成は、便宜上選択されているにすぎず、本文にそのように記載されていない限り、特定の構成を指定することを意図するものではない。したがって、本明細書でトランスとして任意に示される炭素-炭素二重結合または炭素-ヘテロ原子二重結合は、シス、トランス、または任意の割合の2つの混合物であってもよい。

30

40

【0111】

本発明の特定の化合物はまた、分離可能であり得る異なる安定な配座形態で存在し得る。不斉単結合の周りの制限された回転に起因する、例えば立体障害または環歪みによるねじれ不斉性は、異なる配座異性体の分離を可能にし得る。本発明は、これらの化合物の各立体配座異性体およびそれらの混合物を含む。

【0112】

本明細書で使用する用語「薬学的に許容される塩」は、健全な医学的判断の範囲内で、過度な毒性、刺激、アレルギー反応等なく、ヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するのに適しており、合理的なベネフィット／リスク比に見合う塩を指す。薬学的に許容

50

される塩は、当技術分野で周知である。例えば、S. M. Berge et al. は、J. Pharmaceutical Sciences, 66:2-19 (1977)において薬学的に許容される塩を詳細に記載している。塩は、本発明の化合物の最終的な単離および精製中にインサイチュで、または遊離塩基官能基を適切な有機酸と反応させることによって別途調製することができる。薬学的に許容される塩の例は、限定されないが、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸、または有機酸、例えば酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸で、またはイオン交換などの当技術分野で使用される他の方法を使用することによって形成されるアミノ基の塩である非毒性の酸付加塩を含む。他の薬学的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタン-プロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、ヨウ化水素塩、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、ピクリン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられるが、これらに限定されない。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが含まれる。さらなる薬学的に許容される塩としては、適切な場合、非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、および対イオンを使用して形成されるアミンカチオン、例えばハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、1~6個の炭素原子を有するアルキル、スルホン酸塩およびアリアルスルホン酸塩が挙げられる。

10

20

【0113】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容され得るエステル」という用語は、インビボで加水分解するエステルを指し、人体で容易に分解して親化合物またはその塩を残すものを含む。適切なエステル基には、例えば、薬学的に許容される脂肪族カルボン酸、特にアルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸およびアルカン二酸から誘導されるものが含まれ、各アルキルまたはアルケニル部分は、有利には6個以下の炭素原子を有する。特定のエステルの例としては、ギ酸エステル、酢酸エステル、プロピオンエステル、酪酸エステル、アクリル酸エステルおよびエチルコハク酸エステルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0114】

医薬組成物

本発明の医薬組成物は、1つ以上の薬学的に許容される担体または賦形剤と共に製剤化された治療有効量の本発明の化合物を含む。

【0115】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体または賦形剤」という用語は、任意の種類、非毒性の不活性固体、半固体または液体充填剤、希釈剤、カプセル化材料または製剤補助剤を意味する。薬学的に許容される担体として役立ち得る材料のいくつかの例は、糖、例えばラクトース、グルコースおよびスクロース；デンプン、例えばトウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン；セルロースおよびその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；トラガント粉末；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えばカカオバターおよび坐剤ワックス；油、例えば落花生油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、大豆油；グリコール類、例えばプロピレングリコール；エステル類、例えばオレイン酸エチル、ラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム；アルギン酸

40

50

；パイロジェンフリー水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコールであり、リン酸緩衝液、ならびに他の非毒性の適合性潤滑剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤、保存剤および酸化防止剤も、配合者の判断に従って組成物中に存在することができる。

【0116】

本発明の医薬組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、直腸的に、経鼻的に、頬側に、腔的に、または埋め込まれたリザーバーを介して、好ましくは経口投与または注射による投与によって投与され得る。本発明の医薬組成物は、任意の従来の非毒性の薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含有し得る。いくつかのケースでは、製剤化された化合物またはその送達形態の安定性を高めるために、薬学的に許容される酸、塩基または緩衝剤で製剤のpHを調整することができる。本明細書で使用される非経口という用語は、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、病巣内および頭蓋内注射または注入技術を含む。

【0117】

経口投与のための液体剤形には、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤が含まれる。活性化合物に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、例えば水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含有し得る。不活性希釈剤に加えて、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤および芳香剤などのアジュバントも含むことができる。

【0118】

注射用調製物、例えば、滅菌注射用水性または油性懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用する公知の技術に従って製剤化され得る。滅菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液、懸濁液またはエマルジョン、例えば1, 3-ブタンジオール中の溶液であってもよい。用いられ得る許容され得るビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンゲル液、U. S. P. および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌固定油は、溶媒または懸濁媒体として従来から用いられている。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性固定油を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が注射用の調製物に使用される。

【0119】

注射用製剤は、例えば、細菌捕捉フィルターによる濾過によって、または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒体に溶解または分散させることができる滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって滅菌することができる。

【0120】

薬物の効果を延長するために、皮下注射または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることが、多くの場合に望ましい。これは、水溶性が低い結晶性または非晶質材料の液体懸濁液の使用によって達成され得る。薬物の吸収速度はその溶解速度に依存し、それは、次に結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与された薬物形態の遅延吸収は、薬物を油性ビヒクルに溶解または懸濁することによって達成される。注射用デポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中に薬物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製される。薬物対ポリマーの比および使用される特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射用製剤はまた、身体組織と適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン

に薬物を封入することによって調製される。

【0121】

直腸または腔投与用の組成物は、好ましくは坐剤であり、それは本発明の化合物を、周囲温度では固体であるが体温では液体であり、したがって直腸または腔で融解して活性化合物を放出する適切な非刺激性賦形剤または担体、例えばカカオバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤ワックスと混合することによって調製することができる。

【0122】

経口投与用の固体剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤が挙げられる。そのような固体剤形では、活性化合物は、少なくとも1つの不活性な薬学的に許容される賦形剤もしくは担体、例えばクエン酸ナトリウムもしくはリン酸ニカルシウムおよび／または：a) 充填剤もしくは増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸、b) 結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロースおよびアカシア、c) 湿潤剤、例えばグリセロール、d) 崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のシリケートおよび炭酸ナトリウム、e) 溶解遅延剤 (solution retarding agent)、例えばパラフィン、f) 吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えばセチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール、h) 吸収剤、例えばカオリンおよびベントナイトクレー、ならびにi) 潤滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は緩衝剤も含み得る。

10

20

【0123】

同様のタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として使用することもできる。

【0124】

錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤の固体剤形は、コーティングおよびシェル、例えば腸溶コーティングおよび医薬製剤分野で周知の他のコーティングを用いて調製することができる。それらは、場合により不透明化剤を含有してもよく、有効成分を単独で、または優先的に、腸管の特定の部分において、場合により遅延様式で放出する組成物であってもよい。使用され得る包埋組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。

30

【0125】

本発明の化合物の局所投与または経皮投与用の剤形には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、散剤、溶液、スプレー、吸入剤またはパッチが含まれる。活性成分は、滅菌条件下で薬学的に許容される担体および、必要に応じて、任意の必要な保存剤または緩衝剤と混合される。眼病用製剤、点耳剤、眼軟膏、散剤および溶液も、本発明の範囲内であると考えられる。

【0126】

軟膏、ペースト、クリームおよびゲルは、本発明の活性化合物に加えて、賦形剤、例えば動物性および植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはそれらの混合物を含有し得る。

40

【0127】

散剤およびスプレーは、本発明の化合物に加えて、賦形剤、例えばラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物を含有することができる。スプレーは、クロロフルオロ炭化水素などの慣用的な噴霧剤をさらに含有することができる。

【0128】

経皮パッチは、身体への化合物の送達を制御するという、さらなる利点を有する。その

50

ような剤形は、化合物を適切な媒体に溶解または分注することによって作製することができる。吸収促進剤を使用して、皮膚全体で化合物の流動を増加させることもできる。速度は、速度制御膜を提供することによって、または化合物をポリマーマトリックスもしくはゲルに分散させることによって制御することができる。

【0129】

肺送達のために、本発明の治療用組成物を製剤化し、直接投与、例えば呼吸器系への吸入によって固体または液体粒子形態で患者に投与する。本発明を実施するために調製される活性化合物の固体または液体粒子形態には、呼吸可能なサイズの粒子、すなわち、吸入時に口および喉頭を通過して肺の気管支および肺胞に入るのに十分に小さいサイズの粒子が含まれる。エアロゾル化治療薬、特にエアロゾル化抗生物質の送達は、当技術分野で公知である（例えば、Van Devanter et al. による米国特許第5,767,068号、Smith et al. による5,508,269号、およびMontgomeryによる国際公開第98/43650号を参照されたい。これらの全ては参照により本明細書に組み込まれる）。

10

【0130】

抗ウイルス活性

特定の実施形態では、本発明は、ウイルス感染の治療または予防を必要とする対象においてウイルス感染を治療または予防する方法であって、治療有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与する工程を含む、方法を提供する。ウイルス感染は、好ましくはコロナウイルス感染である。一定の実施形態では、コロナウイルスは、SARS-CoV-1、SARS-CoV-2またはMERS-CoVである。好ましくは、コロナウイルスはSARS-CoV-2である。

20

【0131】

本発明の化合物のウイルス抑制量または用量は、約0.01mg/Kg～約500mg/Kg、あるいは約1～約50mg/Kgの範囲であり得る。抑制量または用量はまた、投与経路、ならびに他の薬剤との併用の可能性に応じて変化する。

【0132】

本発明の治療方法によれば、ウイルス感染は、治療有効量の本発明の化合物を所望の結果を達成するために必要な量および時間で患者に投与することによって、ヒトまたは別の動物などの患者において治療または予防される。

30

【0133】

本発明の化合物の「治療有効量」とは、治療された対象に、任意の医療処置に適用可能な合理的なベネフィット／リスク比で治療効果を付与する化合物の量を意味する。治療効果は、客観的（すなわち、いくつかの試験またはマーカーによって測定可能である）または主観的（すなわち、対象が効果の指標を示す、または効果を感じる）であり得る。上記の化合物の治療有効量は、例えば、約0.1mg/Kg～約500mg/Kg、好ましくは約1～約50mg/Kgの範囲であり得る。有効用量はまた、投与経路、ならびに他の薬剤との併用の可能性に応じて変化する。しかしながら、本発明の化合物および組成物の1日の総使用量は、健全な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることが理解されよう。任意の特定の患者に対する具体的な治療有効用量レベルは、治療される障害および障害の重症度；使用される特定の化合物の活性；使用される特定の組成物；患者の年齢、体重、全体的な健康状態、性別および食事；使用される特定の化合物の投与時間、投与経路、および排泄速度；治療期間；使用される特定の化合物と組み合わせるまたは同時に使用される薬物；ならびに医学分野で周知の類似の要因を含む、様々な因子に依存するであろう。

40

【0134】

単回または分割用量でヒトまたは他の動物に投与される本発明の化合物の総1日用量は、例えば0.01～50mg/kg体重またはそれ以上、通常0.1～25mg/kg体重の量であり得る。単回用量組成物は、そのような量、または1日用量を構成するその約数を含むし得る。一般に、本発明による治療レジメンは、そのような治療を必要とする患

50

者に、1日当たり約10mg～約1000mgの本発明の化合物を単回または複数回用量で投与することを含む。

【0135】

本明細書に記載される本発明の化合物は、例えば、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、もしくは皮下注射によって、または経口的に、口腔的に、経鼻的に、経粘膜的に、局所的に、眼病用調製物中で、または吸入によって、約0.1～約500mg／体重kgの範囲の投与量、あるいは1mg～1000mg／投与の投与量で、4～120時間毎に、または特定の薬物の要件に従って投与され得る。本明細書の方法は、有効量の化合物または化合物組成物を投与して、所望または記載の効果を達成することを企図する。典型的には、本発明の医薬組成物は、1日当たり約1～約6回、または代替的に連続注入として投与される。そのような投与は、慢性または急性療法として使用することができる。薬学的賦形剤または担体と組み合わせて単一剤形を作製することができる有効成分の量は、治療される宿主および特定の投与様式に応じて変化する。典型的な調製物は、約5%～約95%の活性化合物(w/w)を含有する。あるいは、そのような調製物は、約20%～約80%の活性化合物を含有し得る。

10

【0136】

上に列挙した用量よりも低い用量または高い用量を要する場合もある。任意の特定の患者のための具体的な投与量および治療レジメンは、使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康状態、性別、食事、投与時間、排泄速度、併用薬物、疾患、状態または症状の重症度および経過、疾患、状態または症状に対する患者のディスポジション、および治療する医師の判断を含む、様々な要因に依存する。

20

【0137】

患者の状態が改善すると、必要に応じて、本発明の化合物、組成物または組み合わせの維持用量が投与され得る。その後、症状が所望のレベルまで緩和された、改善された状態が維持されるレベルまで、症状に応じて、投与量または投与頻度またはその両方を減少させることができる。しかしながら、患者は、疾患症状のあらゆる再発に応じた長期ベースの断続的な治療を必要とする場合がある。

【0138】

併用療法および代替療法

本発明の化合物は、ウイルス性疾患の予防もしくは治療または関連する病態生理学に有用な、1つ以上の抗ウイルス治療剤または抗炎症剤と組み合わせて使用され得る。したがって、本発明の化合物およびそれらの塩、溶媒和物または他の薬学的に許容されるそれらの誘導体は、単独で、または他の抗ウイルスまたは抗炎症治療剤と組み合わせて使用され得る。本明細書の化合物およびその薬学的に許容される塩は、呼吸器疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患の予防または治療に有用な1つ以上の他の薬剤、例えば；抗ヒスタミン薬、コルチコステロイド、（例えば、プロピオン酸フルチカゾン、フロ酸フルチカゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、フロ酸モメタゾン、トリアムシノロン、フルニソリド）、NSAID、ロイコトリエンモジュレーター（例えば、モンテルカスト、ザフィルカスト、プラニルカスト）、トリプターゼ阻害剤、IKK2阻害剤、p38阻害剤、Syk阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、例えばエラスターゼ阻害剤、インテグリン拮抗剤（例えば、ベター2インテグリン拮抗剤）、アデノシンA2aアゴニスト、メディエーター放出阻害剤、例えばクロモグリク酸ナトリウム、5-リポキシゲナーゼ阻害剤（zyflo）、DP1拮抗剤、DP2拮抗剤、PI3Kデルタ阻害剤、ITK阻害剤、LP（リゾホスファチジック：Iyso phosphatidic）阻害剤またはFLAP（5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質）阻害剤（例えば、ナトリウム3-（3-（tert-ブチルチオ）-1-（4-（6-エトキシピリジン-3-イル）ベンジル）-5-（（5-エチルピリジン-2-イル）メトキシ）-1H-インドール-2-イル）-2,2-ジメチルプロパノアート）、気管支拡張剤（例えば、ムスカリン拮抗剤、ベター2アゴニスト）、メトトレキサート、および類似の薬剤；モノクローナル抗体療法、例えば抗lgE、抗TNF、抗IL-5、抗IL-6、抗IL-12、抗IL-1

30

40

50

および類似の薬剤；サイトカイン受容体療法、例えばエタネルセプトおよび類似の薬剤；抗原非特異的免疫療法（例えば、インターフェロンまたは他のサイトカイン／ケモカイン、ケモカイン受容体モジュレーター、例えば、CCR3、CCR4またはCXCR2拮抗剤、他のサイトカイン／ケモカインアゴニストまたは拮抗剤、TLRアゴニストおよび類似の薬剤）、<https://www.drugs.com/drug-class/anti-infectives.html>に列挙されるものを含む、抗生物質、抗真菌剤、駆虫剤、抗マラリア剤、抗寄生虫剤、抗結核剤、および抗ウイルス剤を含む抗感染症薬と組み合わせて使用され得る。一般に、併用療法は、ウイルスに対して複数の同時ストレスを誘導するので、典型的には交替療法よりも好ましい。

【0139】

本発明の組成物が、本明細書中に記載される式の化合物と1つ以上のさらなる治療剤または予防剤との組み合わせを含む場合、化合物および追加の薬剤の両方は、単剤療法レジメンで通常投与される投薬量の約1～100%、より好ましくは約5～95%の投薬量レベルで存在すべきである。追加の薬剤は、複数回用量レジメンの一部として、本発明の化合物とは別個に投与され得る。あるいは、これらの薬剤は、単一組成物中で本発明の化合物と組み合わせられた単一剤形の一部であり得る。

【0140】

「追加の治療剤または予防剤」には、免疫療法（例えばインターフェロン）、治療ワクチン、抗線維化薬、抗炎症薬、例えばコルチコステロイドまたはNSAID、気管支拡張剤、例えばベータ-2アドレナリンアゴニストおよびキサンチン（例えばテオフィリン）、粘液溶解薬、抗ムスカリン薬、抗ロイコトリエン薬、細胞接着阻害剤（例えば、ICAM拮抗剤）、抗酸化剤（例えばN-アセチルシステイン）、サイトカインアゴニスト、サイトカイン拮抗剤、肺界面活性剤ならびに／または抗菌剤および抗ウイルス剤（例えば、リバビリンおよびアマンチジン）が含まれるが、これらに限定されない。本発明による組成物は、遺伝子置換療法と組み合わせて使用することもできる。

【0141】

略語

以下のスキームおよび例の説明で使用され得る略語は以下の通りである。Ac、アセチル；AcOH、酢酸；Boc₂O、二炭酸ジ-tert-ブチル；Boc、tert-ブトキシカルボニル；Bz、ベンゾイル；Bn、ベンジル；t-BuOK、カリウムtert-ブトキシド；Brine、塩化ナトリウム水溶液；CDI、カルボニルジイミダゾール；DCMまたはCH₂Cl₂、ジクロロメタン；CH₃、メチル；CH₃CN、アセトニトリル；Cs₂CO₃、炭酸セシウム；CuCl、塩化銅（I）；CuI、ヨウ化銅（I）；dba、ジベンジリデンアセトン；DBU、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-ウンデカ-7-エン；DEAD、ジエチルアゾジカルボキシラート；DIAD、ジイソプロピルアゾジカルボキシラート；DIPEAまたは(i-Pr)₂EtN、N,N-ジイソプロピルエチルアミン；DMPまたはDess-Martin periodinane、1,1,2-トリス（アセチルオキシ）-1,2-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3-（1H）-オン；DMAP、4-ジメチルアミノピリジン；DME、1,2-ジメトキシエタン；DMF、N,N-ジメチルホルムアミド；DMSO、ジメチルスルホキシド；EtOAc、酢酸エチル；EtOH、エタノール；Et₂O、ジエチルエーテル；HATU、O-（7-アザベンゾトリアゾール-2-イル）-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート；HCl、塩化水素；K₂CO₃、炭酸カリウム；n-BuLi、n-ブチリチウム；DDQ、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン；LDA、リチウムジイソプロピルアミド；LITMP、リチウム2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジネート（piperidinate）；MeOH、メタノール；Mg、マグネシウム；MOM、メトキシメチル；Ms、メシルまたは-SO₂-CH₃；NaHMDs、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド；NaCl、塩化ナトリウム；NaH、水素化ナトリウム；NaHCO₃、重炭酸ナトリウムまたは炭酸水素ナトリウム；Na₂CO₃、炭酸ナトリウム；NaOH、水酸

10

20

30

40

50

化ナトリウム； Na_2SO_4 、硫酸ナトリウム； NaHSO_3 、重亜硫酸ナトリウムまたは亜硫酸水素ナトリウム； $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 、チオ硫酸ナトリウム； NH_2NH_2 、ヒドラジン； NH_4Cl 、塩化アンモニウム； Ni 、ニッケル； OH 、ヒドロキシル； OsO_4 、四酸化オスミウム； OTf 、トリフラート； PPA 、ポリリン酸； PTSA 、p-トルエンスルホン酸； PPTS 、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム； TBAF 、テトラブチルアンモニウムフルオリド； TEA または Et_3N 、トリエチルアミン； TES 、トリエチルシリル； TESCl 、トリエチルシリルクロリド； TESOTf 、トリエチルシリルトリフルオロメタンスルホナート； TFA 、トリフルオロ酢酸； THF 、テトラヒドロフラン； TMEDA 、 N, N, N', N' -テトラメチルエチレンジアミン； TPP または PPh_3 、トリフェニルホスフィン； Tos または Ts 、トシルまたは $-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ； Ts_2O 、トリルスルホン酸無水物またはトシル無水物； TsOH 、p-トリルスルホン酸； Pd 、パラジウム； Ph 、フェニル； $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）； $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）； $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、*trans*-ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）； Pt 、白金； Rh 、ロジウム； rt 、室温； Ru 、ルテニウム； TBS 、*tert*-ブチルジメチルシリル； TMS 、トリメチルシリル；および TMSCl 、トリメチルシリルクロリド。

10

【0142】

合成方法

本発明の化合物およびプロセスは、本発明の化合物を調製することができる方法を例示する以下の合成スキーム（例示としてのみ意図され、本発明の範囲を限定するものではない）に関連してよりよく理解される。開示される実施形態への様々な変更および修正が当業者には明らかであり、本発明の化学構造、置換基、誘導体および／または方法に関するものを含むがこれらに限定されないそのような変更および修正は、本発明の精神および添付の特許請求の範囲から逸脱することなく行うことができる。

20

【0143】

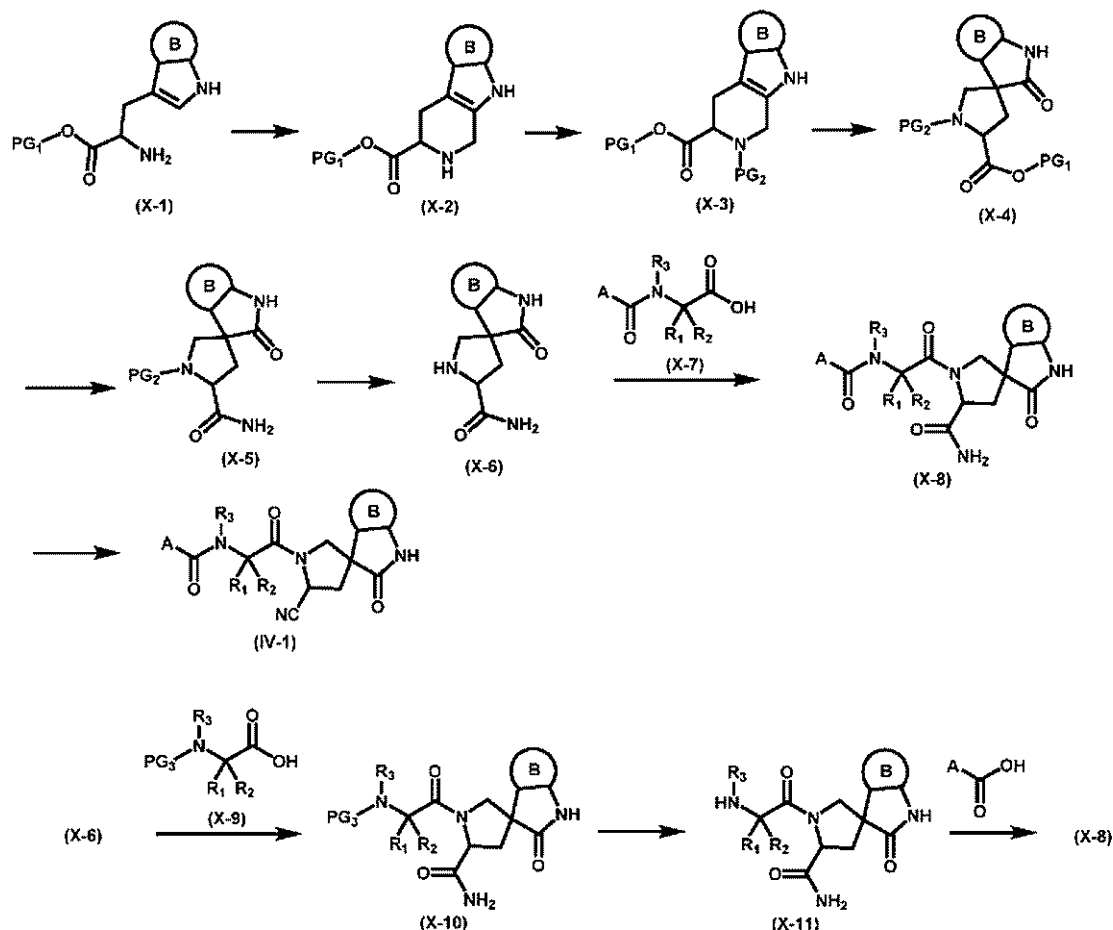
スキーム1

30

40

50

【化 7 3】



10

20

30

40

50

スキーム1は、アミノエステル化合物 (X-1) から式 (IV-1) の化合物を調製する一般的な方法を示し、式中、Bは先に定義された通りであり、PG₁はC1-C4アルキルまたはBnである。アミン (X-1) をホルムアルデヒドで処理すると、環化アミン (X-2) が得られ、これを適切な保護基PG₂ (例えばBoc) を用いて (X-3) に変換する。AcOHを含有する溶媒中のNBSで (X-3) を低温で処理すると、再編成された螺旋状プロリン誘導体 (X-4) が得られる。この変換の順序の例は文献 (Pellegrini C. et al. 「Synthesis of the Oxindole Alkaloid (-)-Horsfiline」 Tetrahedron Asymmetry, 1994, vol. 5, No. 10, pp 1979-1992; Efremov, I. V. et al. 「Discovery and Optimization of a Novel Spiropyrrolidine Inhibitor of β -Secretase (BACE1) through Fragment-Based Drug Design」 Journal of Medicinal Chemistry, 2012, 55, 9069-9088) に報告されている。エステル (X-4) をNH₃ (例えば、MeOH、NH₃OHなどの中のアンモニア) で処理すると、アミド化合物 (X-5) が得られ、これを保護基PG₂ (例えば、TFA、HClなど) の除去によってアミン化合物 (X-6) に変換する。アミドカップリング条件下 (例えば、HATU、EDC、DCCなど) でのアミン (X-6) と酸 (X-7) との縮合により、アミド化合物 (X-8) が得られる (A、R₁、R₂、およびR₃は先に定義された通りである)。アミド (X-8) は、これらに限定されないが、TFAA/Et₃N、Pd(OCOCF₃)₂/Cl₂CHCN、バージェス試薬、またはT3Pなどの脱水条件下でニトリル化合物 (IV-1) に変換される。

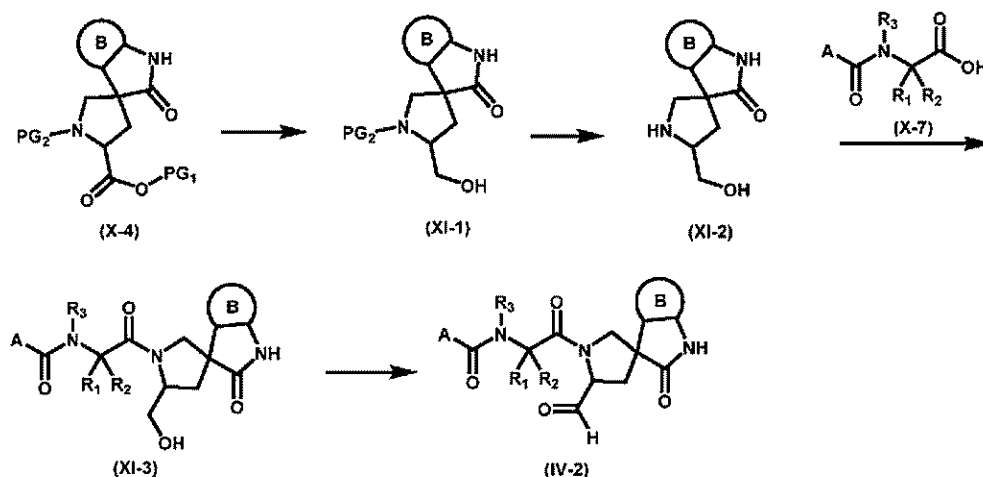
あるいは、アミドカップリング条件下 (例えば、HATU、EDC、DCCなど) でア

ミン (X-6) と酸 (X-9) とを縮合させると、アミド化合物 (X-10) が得られる (R_1 、 R_2 、および R_3 は先に定義された通りであり、 PG_3 は適切な保護基 (例えば、 Cbz) である)。 PG_3 の除去 (例えば水素化) により、アミン化合物 (X-11) が得られる。アミドカップリング条件下 (例えば、 $HATU$ 、 EDC 、 DCC など) またはアシルハライド生成条件下 (例えば、 $Ghosez$ 試薬) でのアミン (X-11) と酸 ($A-COOH$) との縮合により、アミド化合物 (X-8) が得られる (A は先に定義された通りである)。

【0144】

スキーム 2

【化 7 4】



スキーム 2 は、 A 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および B が先に定義されている、式 (IV-2) のアルデヒド化合物を合成するための一般的な方法を示す。 B 、 PG_1 および PG_2 が先に定義されている式 (X-4) のエステル化合物は、還元試薬、例えば、これらに限定されないが $LiBH_4$ 、 $NaBH_4$ 、 $DIBAL-H$ などを用いてアルコール化合物 (X-1-1) に還元される。

(XI-1) の保護基 PG_2 (例えば Boc) を、 TFA 、 HCl 、ギ酸、 $TMSOTf$ / ルチジンなどを使用した酸性条件下で除去する。 $HATU$ 、 EDC または DCC などのカップリング試薬を使用する、アミン化合物 (XI-2) と酸化合物 (X-7) とのカップリングによって (A 、 R_1 、 R_2 、および R_3 は先に定義されている) 化合物 (XI-3) が得られる。(XI-3) のアルコールを $DMSO$ / Ac_2O 、 $Dess-Martin periodinane$ 、 IBX 、 SO_3 -ピリジン / $DMSO$ / Et_3N などの穏やかな酸化試薬で酸化すると、アルデヒド化合物 (IV-2) が生成される。

【0145】

スキーム 3

10

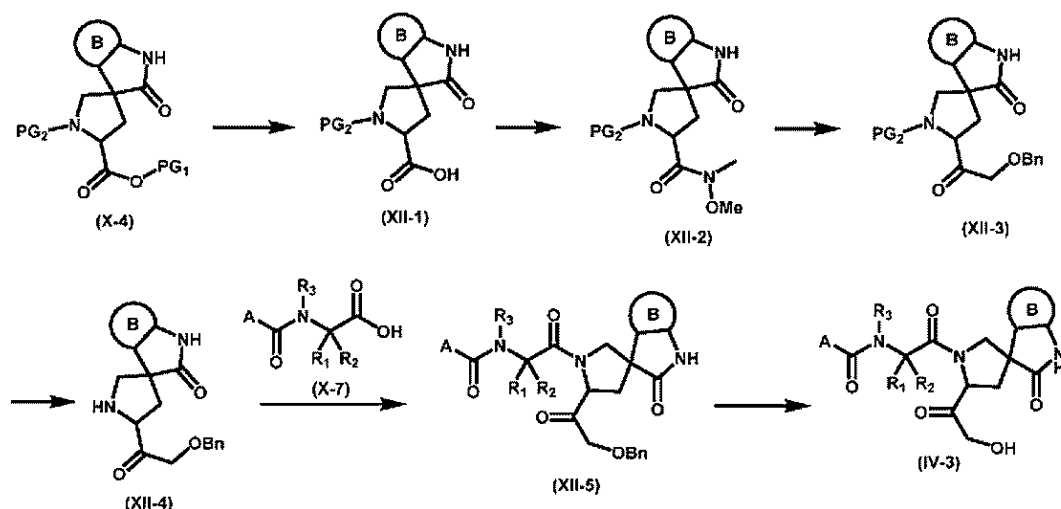
20

30

40

50

【化 7 5】



10

20

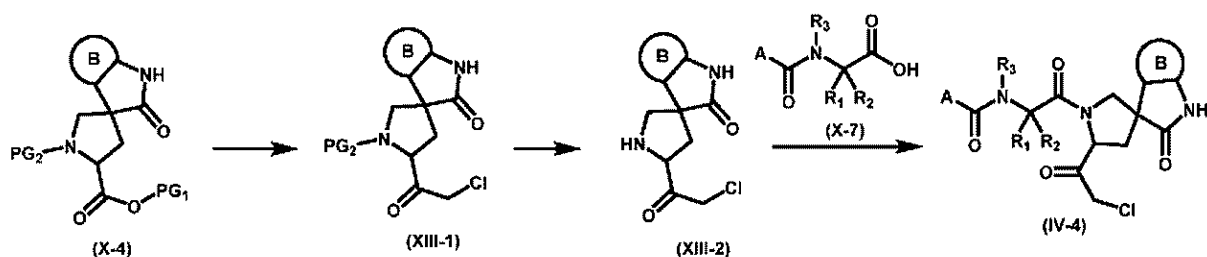
スキーム 3 は、式 (IV-3) のヒドロキシメチルケトン化合物を合成する一般的な方法を示す。B、PG₁ および PG₂ が先に定義されているエステル化合物 (X-4) の加水分解により、酸性化合物 (XII-1) が得られる。アミド (XII-2) は、HATU、EDC、DCC などの試薬を使用して N、O-ジメチルヒドロキシアミンとカップリングすることによって、酸性化合物 (XII-1) から得ることができる。アミド (XII-2) を、BOM-Cl、Mg、および HgCl₂ によって生成された有機金属リジート (reagent) で低温 (例えば -60 °C) で処理すると、ケトン化合物 (XII-3) が得られる。PG₂ の除去 (例えば、PG₂ が BOC であれば PTSA) により、アミン化合物 (XII-4) が得られる。HATU、EDC、DCC などのアミドカップリング試薬を使用するアミン (XII-4) と酸 (X-7) とのカップリングにより (A、R₁、R₂ および R₃ は先に定義されている)、化合物 (XII-5) が得られる。水素化条件下 (Pd/C、H₂) で (XII-5) のベンジル基を除去すると、式 (IV-3) の化合物が得られる。

30

【0146】

スキーム 4

【化 7 6】



40

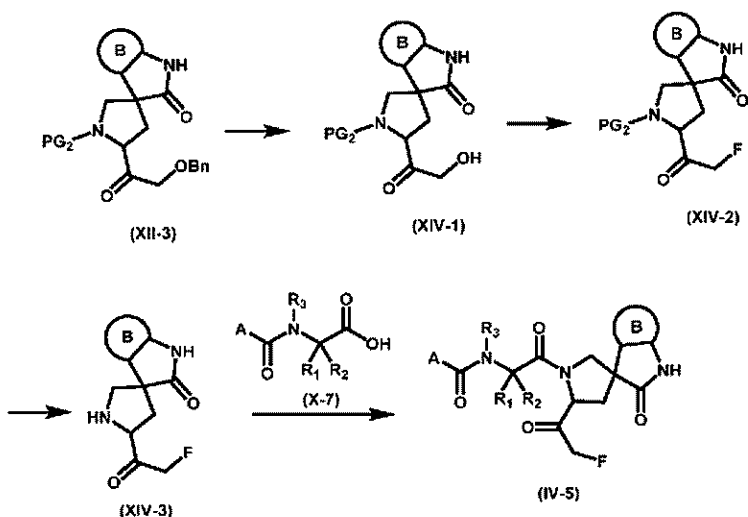
スキーム 4 は、式 (IV-4) のクロロメチルケトン化合物を合成する一般的な方法を示す。エステル化合物 (X-4) を、ICH₂Cl および適切な塩基によって生成される有機金属試薬、例えば LDA、MeLi/LiBr または BuLi で処理することにより、クロロケトン化合物 (XIII-1) が得られる。PG₂ の除去 (例えば、PG₂ が BOC であれば PTSA) により、アミン化合物 (XIII-2) が得られる。HATU、EDC、DCC などのカップリング試薬を使用するアミン (XIII-2) と酸 (X-7) とのカップリングにより、化合物 (IV-4) が得られる (A、R₁、R₂ および R₃ は先に定義されている)。

【0147】

スキーム 5

50

【化 7 7】



10

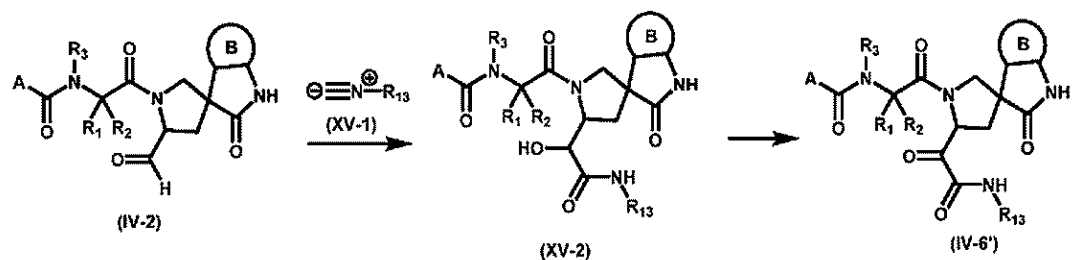
20

スキーム 5 は、式 (IV-5) のフルオロメチルケトン化合物を合成する一般的な方法を示す。Pd 触媒水素化によって化合物 (XII-3) の Bn 基を除去すると、アルコール化合物 (XIV-1) が得られる。アルコール (XIV-1) を、 SF_4 、 Tf_2O / ルチジウム / TBAF、 $\text{C}_4\text{F}_9\text{SO}_2\text{F}$ / $\text{HF} \cdot \text{Et}_3\text{N}$ などの条件下でフルオロメチルケトン化合物 (XIV-2) に変換する。PG₂ (例えば、PG₂ が BOC であれば PTSA) の除去により、アミン化合物 (XIV-3) が得られる。HATU、EDC、DCC などのアミドカップリング試薬を使用するアミン (XIV-3) と酸 (X-7) とのカップリングにより、化合物 (IV-5) が得られる (A、R₂ および R₃ は先に定義されている)。

【0148】

スキーム 6

【化 7 8】



30

40

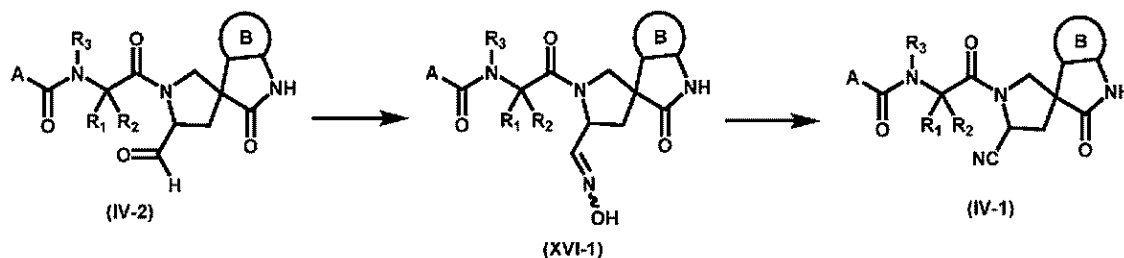
スキーム 6 は、式 (IV-6) の α -ケトンアミド化合物を合成する一般的な方法を示す。A、R₁、R₂、R₃、および B が先に定義されている式 (IV-2) のアルデヒド化合物を、R₁₃ が先に定義されているイソニトリル化合物 (XV-1) で処理すると、 α -ヒドロキシシルアミド (XV-2) が得られる。適切な酸化剤、例えば Dess-Martin periodinane、 $(\text{COCl})_2$ / DMSO / Et_3N 、PCC、 SO_3 -ピリジン / DMSO / Et_3N で化合物 (XV-2) を酸化させると、式 (IV-6') の α -ケトアミドが得られる。

【0149】

スキーム 7

50

【化 7 9】



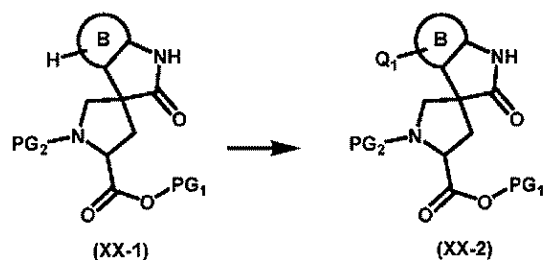
あるいは、スキーム 7 に示す方法を用いて、アルデヒド化合物 (IV-2) からニトリル化合物 (IV-1) を合成することができる。DMSO、*i*-PrOH、ピリジンなどの適切な溶媒中でアルデヒド (IV-2) とヒドロキシアミン塩酸塩とを縮合させると、オキシム化合物 (XVI-1) が得られる。オキシム化合物 (XVI-1) を (Cu(OAc)₂/MeCN、HCl、他) などの酸触媒脱水条件下で処理すると、ニトリル化合物 (IV-1) が得られる。

10

【0150】

スキーム 8

【化 8 0】



20

スキーム 8 は、式 XX-2 (Q₁ はハロゲンまたは置換されていてもよいアルキルとして定義される) の官能化スピロ環を合成する一般的な方法を示す。B、PG₁、および PG₂ が先に定義されている式 XX-1 のスピロ環式化合物を、塩化スルフルル、N-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド、Select Fluor、または NFSI を含むがこれらに限定されない求電子試薬で処理すると、官能化スピロ環 XX-2 を得ることができる。

30

【0151】

例

本発明の化合物およびプロセスは、例示としてのみ意図され、本発明の範囲を限定するものではない以下の例に関連してよりよく理解される。出発材料は、商業ベンダーから入手可能であるか、または当業者に周知の方法によって製造された。

【0152】

一般条件：

質量スペクトルは、エレクトロスプレーイオン化を使用して LC-MS システムで実行した。これらは、Agilent 1290 Quadrupole 検出器を備えた Agilent 6120 Infinity II システムであった。ZORBAX Eclipse XDB-C18 カラム (4.6 × 30 mm、1.8 ミクロン) を使用してスペクトルを得た。水中 0.1% ギ酸 (A) およびアセトニトリル中 0.1% ギ酸 (B) の移動相を使用して 298 K でスペクトルを得た。以下の溶媒勾配：0 ~ 1.5 分で 5% (B)、1.5 ~ 4.5 分で 5 ~ 95% (B)、および 4.5 ~ 6 分で 95% (B) を用いてスペクトルを得た。溶媒流量は 1.2 mL/分であった。化合物を 210 nm および 254 nm の波長で検出した。[M+H]⁺ は、モノアイソトピック分子量を指す。

40

【0153】

NMR スペクトルは、Bruker 400 MHz 分光計で実行した。スペクトルを

50

298 Kで測定し、溶媒ピークを用いて言及した。 ^1H NMRの化学シフトは百万分率 (ppm) で報告されている。

【0154】

Gilson GX-281自動液体処理システムを使用して、逆相高速液体クロマトグラフィー (RPHPLC) によって化合物を精製した。特に明記しない限り、化合物を Phenomenex Kinetex EVO C18カラム (250×21.2 mm、5ミクロン) で精製した。特に明記しない限り、0%～100% (B) の勾配溶出を使用して、水 (A) およびアセトニトリル (B) の移動相を使用して、化合物を298 Kで精製した。溶媒流量は20 mL/分であり、化合物は波長254 nmで検出した。

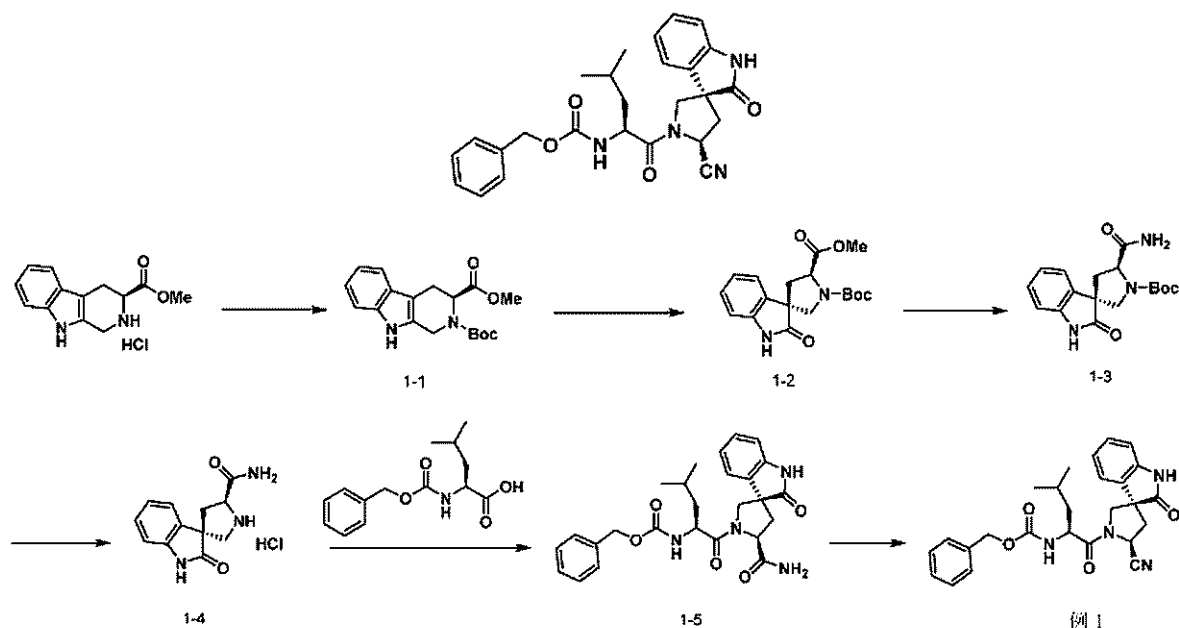
【0155】

あるいは、化合物を、Teledyne ISCO Combiflash精製システムを用いて、順相液体クロマトグラフィー (NPLC) によって精製した。化合物を REDISEPシリカゲルカートリッジで精製した。化合物を298 Kで精製し、254 nmの波長で検出した。

【0156】

例1

【化81】



【0157】

工程1-1

メチル(S)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-3-カルボキシレート塩酸塩 (500 mg、1.875 mmol) を CH_2Cl_2 (10 mL) に溶解した。トリエチルアミン (523 μL 、3.75 mmol) およびDCM中の二炭酸ジ-tert-ブチルの2.0 M溶液 (1031 μL 、2.062 mmol) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、飽和 NaHCO_3 でクエンチし、DCMで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。0～30%のEtOAc/シクロヘキサンを用いてシリカゲルで残渣を精製して、化合物(1-1) (578 mg、1.749 mmol、収率93%)を得た。

【0158】

工程1-2

化合物(1-1)をTHF (15 mL)、AcOH (10 mL) および水 (10 mL) に溶解した。溶液を-15℃に冷却した。THF (5 mL) 中のNBS (328 mg、1.843 mmol) の溶液を滴下した。混合物を1時間にわたってゆっくり5℃に加温し

た。反応物を Na_2SO_3 および飽和 NaHCO_3 でクエンチし、 DCM (2×) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。0～50%の EtOAc / シクロヘキサンを用いてシリカゲルで残渣を精製して、化合物 (1-2) (328 mg、0.947 mmol、収率 53.9%) を得た。

【0159】

工程 1-3

化合物 (1-2) (328 mg、0.947 mmol) を MeOH (3 mL) に溶解した。 MeOH (5 mL、35.0 mmol) 中の 7 N アンモニアの溶液を添加した。混合物を室温で 5 日間撹拌した。溶媒を真空中で除去した。0～10%の MeOH / DCM を用いたシリカゲルおよび 0～50%の MeCN / H_2O を用いた C18 カラムで残渣の精製をして、化合物 (1-3) (101 mg、0.305 mmol、収率 32.2%) を得た。

10

【0160】

工程 1-4

化合物 (1-3) (100 mg、0.302 mmol) を DCM に溶解し、トリフルオロ酢酸 (232 μL 、3.02 mmol) を添加した。混合物を 0℃で 1 時間、室温で 2 時間撹拌した。 DCM (10 mL) およびトルエン (10 mL) を添加した。溶媒を真空中で除去した。残渣を MeOH に溶解し、1 M HCl (0.6 mL、2 当量) を添加した。溶媒を除去した。得られた化合物 (1-4) (91 mg、0.340 mmol、定量的収率) を次の工程に使用した。

20

【0161】

工程 1-5

化合物 (1-4) (15 mg、0.056 mmol) および ((ベンジルオキシ) カルボニル) - L - ロイシン (14.87 mg、0.056 mmol) を THF (0.5 mL) および DMF (0.1 mL) に溶解した。 DIPEA (30.0 μL 、0.168 mmol) および HATU (21.30 mg、0.056 mmol) を添加した。混合物を室温で 20 分間撹拌し、水でクエンチし、 EtOAc で抽出した (2×)。有機層をシリカゲル上にロードし、0～70%アセトン / シクロヘキサンで溶出すると、化合物 (1-5) (15 mg、0.031 mmol、収率 55.9%) が得られた。

【0162】

30

工程 1-6

化合物 (1-5) (60 mg、0.125 mmol) を DCM (1.254 mL) に溶解した (溶解せず)。トリエチルアミン (140 μL 、1.003 mmol) および TFA (70.8 μL 、0.502 mmol) を添加した。混合物を室温で 30 分間撹拌した。反応物を DCM で希釈し、飽和 NaHCO_3 でクエンチした。有機層をシリカゲルにロードし、0～50%アセトン / シクロヘキサンで溶出し、20～85%の MeCN / 0.1%ギ酸含有 H_2O を用いた分取 HPLC で例 1 (14 mg、0.056 mmol) を白色粉末として得た。 ^1H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 7.42–7.31 (m, 5H), 7.28 (td, $J=7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.04–6.96 (m, 2H), 6.65 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.17 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.06–4.94 (m, 2H), 4.48 (td, $J=9.0, 5.0$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 2.78–2.63 (m, 2H), 1.80 (dd, $J=13.8, 6.9$ Hz, 1H), 1.74–1.56 (m, 2H), 0.96 (dd, $J=8.7, 6.6$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{Na}]^+ m/e$ 483.18.

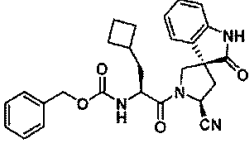
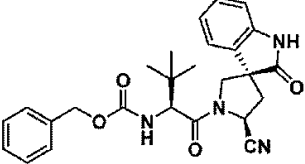
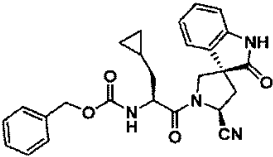
40

【0163】

以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

50

【表 1 - 1】

例番号	構造	MS	NMR
2		$[M-H]^-$ 471.16	^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.39 – 7.28 (m, 5H), 7.28 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.06 – 6.93 (m, 2H), 5.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.28 (dd, J = 8.2, 6.2 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 2H), 2.44 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 2.16 – 2.05 (m, 3H), 1.97 – 1.62 (m, 5H).
3		$[M-H]^-$ 459.17	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 9.55 (s, 1H), 7.28 – 7.15 (m, 5H), 7.15 – 7.07 (m, 1H), 6.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.16 (dd, J = 17.5, 9.8 Hz, 2H), 3.95 – 3.84 (m, 1H), 2.64 – 2.48 (m, 2H), 0.97 (s, 9H).
4		$[M+Na]^+$ 481.16	^1H NMR (500 MHz, Chloroform- d) δ 8.17 (s, 1H), 7.32 – 7.13 (m, 6H), 6.92 – 6.74 (m, 3H), 5.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.96 – 4.78 (m, 3H), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 49.8, 10.4 Hz, 2H), 2.71 (dd, J = 13.2, 8.7 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 13.2, 8.3 Hz, 1H), 1.55 (ddt, J = 36.2, 13.7, 6.8 Hz, 2H), 0.60 (ddt, J = 10.2, 7.6, 3.7 Hz, 1H), 0.41 (t, J =

10

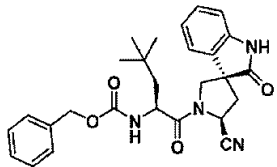
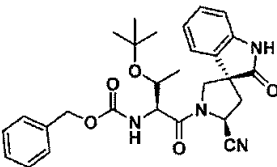
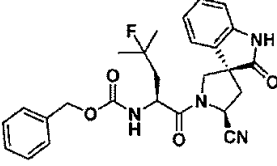
20

30

40

50

【表 1 - 2】

			7.9 Hz, 2H), 0.00 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H).
5		$[M+Na]^+$ 497.19	^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.26 (s, 1H), 7.32 – 7.16 (m, 6H), 6.95 – 6.82 (m, 3H), 5.35 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.01 – 4.73 (m, 3H), 4.41 (td, $J = 8.5, 4.7$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 13.1, 9.0$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J = 13.1, 8.2$ Hz, 1H), 1.72 (dd, $J = 14.5, 4.8$ Hz, 1H), 1.51 (dd, $J = 14.5, 8.2$ Hz, 1H), 0.90 (s, 9H).
6		$[M+Na]^+$ 527.22	^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.44 (s, 1H), 7.47 – 7.28 (m, 6H), 7.05 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 19.5, 7.7$ Hz, 2H), 5.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.36 (dd, $J = 8.0, 3.7$ Hz, 1H), 4.21 – 4.07 (m, 1H), 4.07 – 3.92 (m, 2H), 2.87 (dd, $J = 13.1, 9.0$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 13.1, 8.2$ Hz, 1H), 1.23 (s, 9H), 1.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).
7		$[M+Na]^+$ 501.19	^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.66 (s, 1H), 7.46 – 7.20 (m, 6H), 7.07 – 6.86 (m, 3H), 5.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.08 – 4.88 (m, 3H), 4.63 (td, $J = 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 4.26 – 4.13 (m, 1H), 4.00 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 13.2, 8.4$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 13.2, 8.3$ Hz, 1H), 2.08 –

10

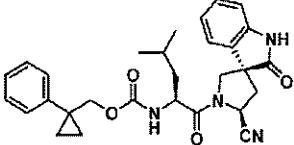
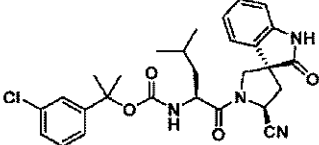
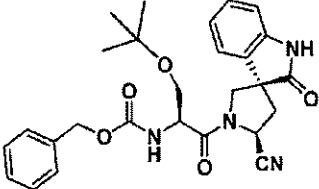
20

30

40

50

【表 1 - 3】

			1.86 (m, 1H), 1.41 (dd, $J = 21.4$, 4.6 Hz, 6H), 1.26 (s, 1H).
8		$[M+Na]^+$ 523.24	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 9.69 (s, 1H), 7.38 – 7.17 (m, 5H), 7.15 – 7.06 (m, 1H), 7.06 – 6.92 (m, 2H), 6.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.15 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.42 (td, $J = 9.2$, 4.9 Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.10 – 3.93 (m, 2H), 2.83 – 2.56 (m, 2H), 1.84 – 1.53 (m, 3H), 0.94 (m, 8H), 0.92 – 0.81 (m, 2H).
9		$[M-H]^-$ 521, 523	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 9.66 (s, 1H), 7.40 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.38 – 7.19 (m, 4H), 6.97 (dd, $J = 7.5$, 1.2 Hz, 2H), 6.93 – 6.84 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.11 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.35 (td, $J = 9.5$, 4.7 Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.68 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.66 (m, 7H), 1.58 (m, 1H), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).
10		$[M+Na]^+$ 513.20	

【 0 1 6 4 】

例 1 1 および 1 2

10

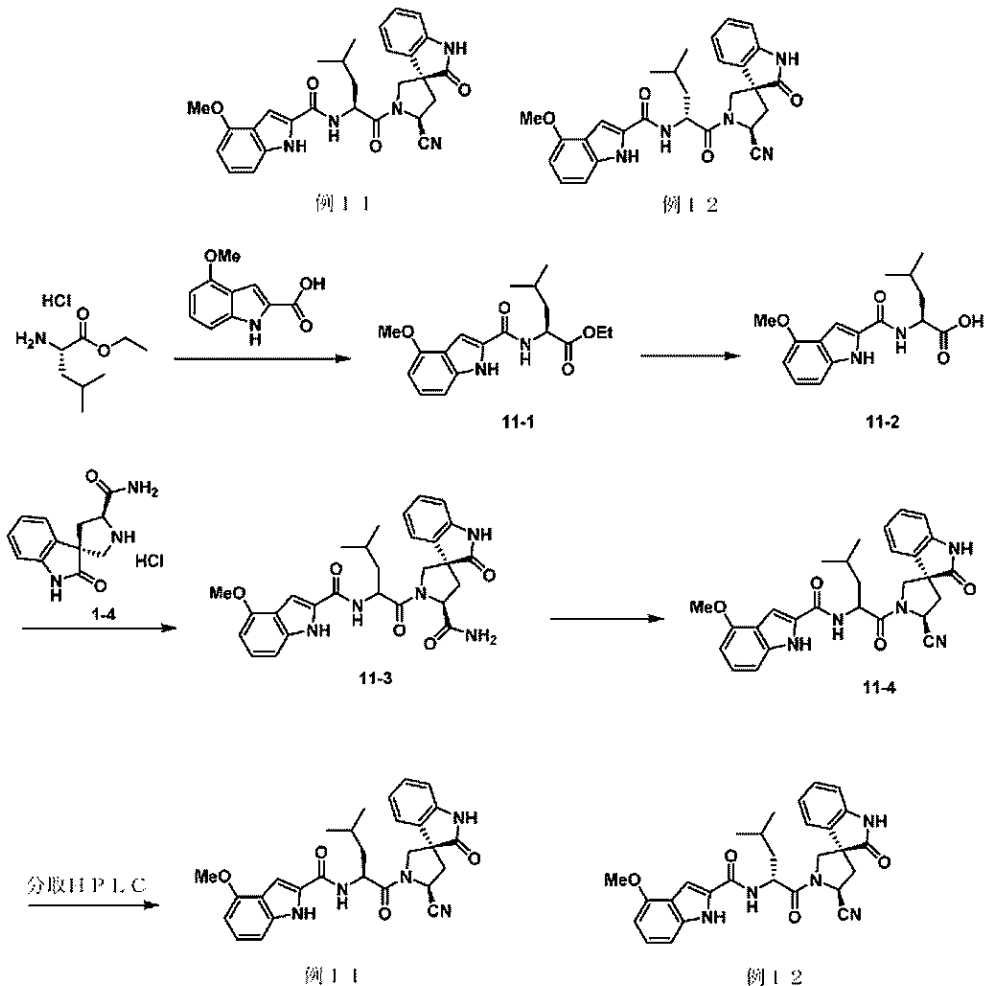
20

30

40

50

【化 8 2】



10

20

【0165】

工程 1

4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (1 g、5.23 mmol) を THF (25 mL) に溶解した。エチル-L-ロイシネート塩酸塩 (1.024 g、5.23 mmol)、ヒューニツヒ塩基 (2.3 mL、13.08 mmol)、DMA P (0.032 g、0.262 mmol) および HATU (2.0 g、5.23 mmol) を順次添加した。

混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、水でクエンチし、MTBE で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。0~50% の EtOAc / シクロヘキサンを用いてシリカゲルで残渣を精製して、化合物 (11-1) (1.47 g、4.42 mmol、収率 85%) を得た。

【0166】

工程 2

化合物 (11-1) (1.47 g、4.42 mmol) を THF (29.5 mL) および水 (14.74 mL) に溶解した。0℃ で LiOH-H₂O (0.278 g、6.63 mmol) を添加した。混合物を 0℃ で 30 分間激しく攪拌し、1 M HCl (6.6 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。0~15% の MeOH / DCM を用いてシリカゲルで残渣を精製して、化合物 (11-2) (1.32 g) を得た。

【0167】

工程 3

化合物 (1-4) (50 mg、0.187 mmol) および化合物 (11-2) (56

30

40

50

． 8 m g、 0． 1 8 7 m m o l）を T H F（ 1． 6 m L）および D M F（ 0． 3 m L）に溶解した。ヒューニツヒ塩基（ 9 8 μ l、 0． 5 6 0 m m o l）と H A T U（ 5 6． 8 m g、 0． 1 4 9 m m o l）を加えた。混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、水でクエンチし、E t O A c で抽出した。有機層をシリカゲル上にロードし、0 ～ 5 0 % アセトン／シクロヘキサンで溶出すると、化合物（ 1 1 － 3 ）（ 7 5 m g、 0． 1 4 5 m m o l、収率 7 8 %）が 2 つのジアステレオマーの混合物として得られた。

【 0 1 6 8 】

工程 4

D C M（ 1． 3 m L）中の化合物（ 1 1 － 3 ）（ 6 7 m g、 0． 1 2 9 m m o l）の懸濁液に、0 °C でトリエチルアミン（ 1 4 4 μ l、 1． 0 3 6 m m o l）および T F A A（ 7 3． 1 μ l、 0． 5 1 8 m m o l）を添加した。混合物を室温に加温し、1 0 分間攪拌した。反応混合物を D C M で希釈し、飽和 N a H C O ₃ でクエンチした。有機層をシリカゲル上にロードし、0 ～ 5 0 % の E t O A c ／シクロヘキサンで溶出すると、化合物（ 1 1 － 4 ）（ 4 8 m g、 0． 0 9 6 m m o l、収率 7 4． 2 %）が 2 つのジアステレオマーの混合物として得られた。

10

【 0 1 6 9 】

工程 5

2 0 ～ 8 5 % M e C N ／ 0． 1 % ギ酸含有 H ₂ O を用いた分取 H P L C での化合物（ 1 1 － 4 ）（ 5 m g）の精製により、例 1 1（ 1． 8 m g）および例 1 2（ 1． 9 m g）を得た。

20

例 1 1：¹ H N M R（ 4 0 0 M H z， A c e t o n e - d ₆） δ 1 0． 4 7（ s， 1 H）， 9． 5 6（ s， 1 H）， 7． 7 4（ d， J = 8． 1 H z， 1 H）， 7． 2 1（ d， J = 2． 2 H z， 1 H）， 7． 1 0 - 6． 8 9（ m， 5 H）， 6． 8 5（ d， J = 7． 7 H z， 1 H）， 6． 7 6（ t d， J = 7． 5， 1． 0 H z， 1 H）， 6． 4 1（ d d， J = 7． 3， 1． 1 H z， 1 H）， 5． 0 3（ t， J = 8． 2 H z， 1 H）， 4． 8 4 - 4． 7 4（ m， 1 H）， 4． 2 3（ d， J = 1 0． 2 H z， 1 H）， 3． 9 1（ d， J = 1 0． 3 H z， 1 H）， 3． 8 1（ s， 3 H）， 2． 5 6（ t d， J = 1 3． 5， 8． 2 H z， 2 H）， 1． 7 1（ d d d， J = 1 4． 5， 9． 9， 3． 9 H z， 2 H）， 1． 5 8（ d d d， J = 1 3． 8， 9． 7， 4． 9 H z， 1 H）， 0． 8 6（ d d， J = 1 1． 9， 6． 4 H z， 6 H）。 [M + N a] m / e 5 2 2． 1 9．

30

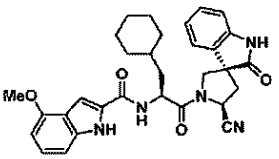
例 1 2：¹ H N M R（ 4 0 0 M H z， A c e t o n e - d ₆） δ 1 0． 7 5（ s， 0． 3 3 H）， 1 0． 5 9（ s， 0． 6 7 H）， 9． 5 8（ s， 0． 6 7 H）， 9． 5 4（ s， 0． 3 3 H）， 8． 1 0（ d， J = 7． 8 H z， 0． 3 3 H）， 7． 9 0（ d， J = 8． 7 H z， 0． 6 7 H）， 7． 3 4 - 6． 7 1（ m， 8 H）， 6． 4 2（ m， 1 H）， 5． 9 0（ t， J = 8． 0 H z， 0． 3 3 H）， 5． 0 6（ t， J = 8． 3 H z， 0． 6 7 H）， 4． 9 8（ d d d， J = 1 1． 3， 7． 7， 4． 0 H z， 0． 3 3 H）， 4． 8 3（ t d， J = 9． 1， 4． 7 H z， 0． 6 7 H）， 4． 0 0（ d d， J = 1 1． 7， 1． 4 H z， 0． 3 9 H）， 3． 9 7 - 3． 8 7（ m， 1． 4 1 H）， 3． 8 1（ m， 3 H）， 3． 5 1（ d， J = 1 1． 7 H z， 0． 3 9 H）， 2． 6 5 - 2． 4 9（ m， 1 H）， 1． 9 1（ s， 2 H）， 1． 7 1 - 1． 5 1（ m， 2 H）， 0． 9 6 - 0． 9 0（ m， 2 H）， 0． 7 5（ d d， J = 6． 3， 4． 1 H z， 4 H）。 [M + N a] m / e 5 2 2． 1 9．

40

【 0 1 7 0 】

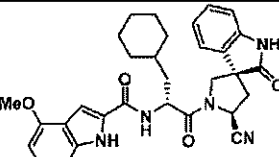
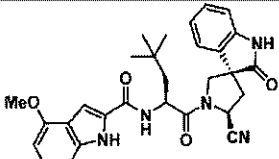
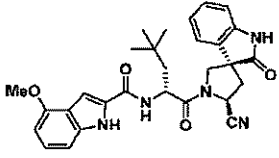
以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

【表 2 - 1】

例	構造	MS	NMR
13		$[M+H]^+$ 540.23	^1H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.18 – 7.08 (m, 2H), 7.04 (dd, $J = 2.2, 0.9$ Hz, 1H), 6.95 – 6.76 (m, 4H), 6.44 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.99 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.89 – 4.79 (m,

10

【表 2 - 2】

			1H), 4.17 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.82 (dd, $J = 13.1, 8.9$ Hz, 1H), 2.48 (dd, $J = 13.1, 8.2$ Hz, 1H), 1.77 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.74 – 1.56 (m, 6H), 1.37 (s, 1H), 1.19 (d, $J = 1.6$ Hz, 4H), 1.14 – 1.01 (m, 1H), 0.89 – 0.76 (m, 1H).
14		$[M+H]^+$ 540.26	
15		$[M+H]^+$ 514.21	
16		$[M+Na]^+$ 536.22	

20

30

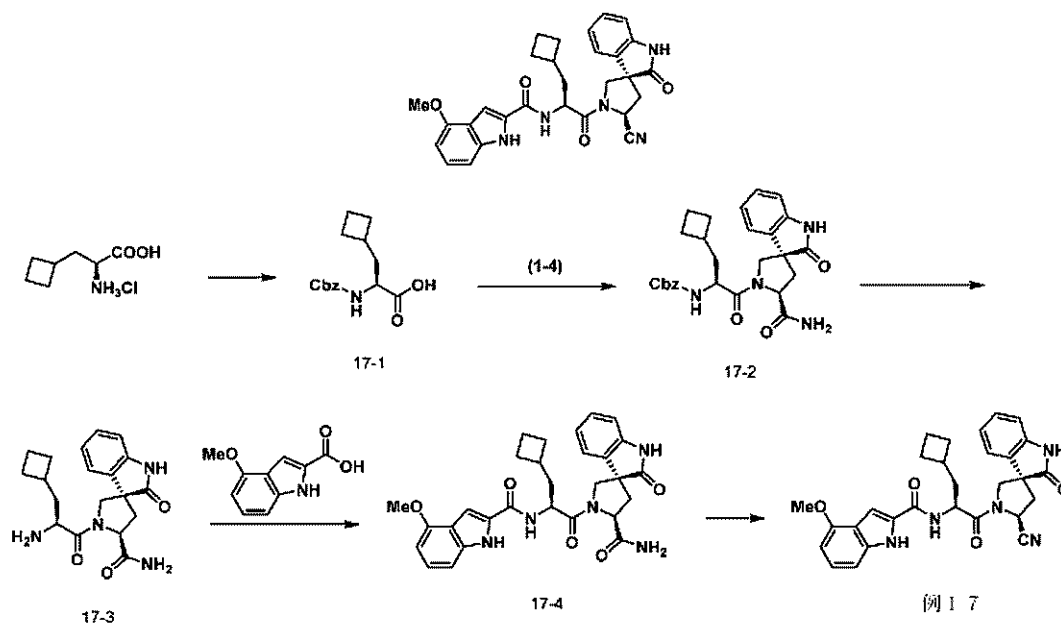
【0171】

例 17

40

50

【化 8 3】



10

【0172】

工程 1

20

トルエン／水（4 mL／4 mL）中の（2S）-2-アミノ-3-シクロブチルプロパン酸塩（0.359 g、2 mmol）および NaOH（240 mg、6.00 mmol）の混合物に、0℃で Cbz-Cl（0.314 mL、2.200 mmol）を添加した。室温で2時間攪拌した後、2つの層を分離し、水層を MBTE で洗浄した。次いで水層を 1 M HCl 溶液で処理して、pH を約 2 にした。得られた混合物を EtOAc で抽出した。回収した有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物（17-1）（0.46 g、1.659 mmol、収率 83%）を得た。

【0173】

工程 2

30

DCM／DMF（1.0／0.5 mL）中の化合物（17-1）（104 mg、0.374 mmol）、化合物（1-4）（80 mg、0.299 mmol）および DIPEA（183 μL、1.046 mmol）の室温の混合物に、HATU（136 mg、0.359 mmol）を加えた。混合物を室温で20時間攪拌し、水でクエンチし、EtOAc で抽出した。回収した有機層を 1 N HCl、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮した。シリカゲルカラムで残渣を精製して、化合物（17-2）（98 mg、0.200 mmol、収率 66.9%）を得た。[M-H]⁻，489.16

【0174】

工程 3

40

MeOH（1 mL）中の（17-2）（25 mg、0.051 mmol）および Pd-C（5.42 mg、5.10 μmol）の懸濁液を 1 atm H₂ で 40 分間処理した。混合物を DCM で希釈し、セライトを通して濾過し、DCM で洗浄し、真空中で濃縮した。生成物（17-3）を次の工程で直接使用した。[M-H]⁻，355.15

【0175】

工程 4

50

DCM（0.3 mL）中の 4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸（15 mg、0.077 mmol）、化合物（17-3）（18 mg、0.051 mmol）および HATU（0.029 g、0.077 mmol）の懸濁液に、DMF（0.3 mL）中の DIPEA（0.031 mL、0.179 mmol）を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を 1 N HCl、飽和 Na

HCO₃、およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲルカラム conc で残渣を精製して、化合物 (17-4) (19 mg、0.036 mmol、収率 70.3%) を得た。[M-H]⁻, 528.18

【0176】

工程 5

DCM (0.6 mL) 中の化合物 (17-4) (19 mg、0.036 mmol) および Et₃N (60.0 μl、0.431 mmol) の 0℃ の混合物に、TFAA (30.4 μl、0.215 mmol) を添加した。混合物を室温に加温し、1 時間攪拌した。反応物を冷飽和 NaHCO₃ でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を 1 N HCl、飽和 NaHCO₃、およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムで残渣を精製して、例 17 (12 mg、0.023 mmol、収率 65.4%) を得た。[M-H]⁻ 510.17; ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.26 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.22-7.10 (m, 3H), 7.02 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.99-6.89 (m, 2H), 6.53 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.17 (t, J=7.9 Hz, 1H), 4.71 (dd, J=8.0, 6.4 Hz, 1H), 4.30 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.08 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.75-2.62 (m, 2H), 2.52 (hept, J=7.7 Hz, 1H), 2.20-2.12 (m, 3H), 2.15-2.02 (m, 1H), 2.05-1.88 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 1H).

【0177】

以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

10

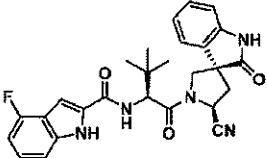
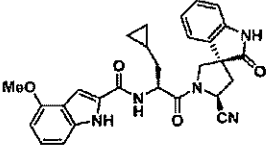
20

30

40

50

【表 3 - 1】

例	構造	MS	NMR
18		$[M-H]^-$ 486.15	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 10.79 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.13 – 6.96 (m, 2H), 6.94 – 6.87 (m, 1H), 6.83 (dt, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 6.72 – 6.62 (m, 2H), 5.06 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 10.6, 1.0 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.69 – 2.50 (m, 2H), 1.04 (s, 9H).
19		$[M+Na]^+$ 520.17	^1H NMR (500 MHz, Chloroform- d) δ 9.28 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.44 – 7.25 (m, 1H), 7.05 – 6.92 (m, 3H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.76 – 6.60 (m, 3H), 6.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.78 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.69 (dd, J = 13.2, 8.7 Hz, 1H), 2.35 (dd, J = 13.2, 8.3 Hz, 1H), 1.66 (ddt, J = 46.7, 13.5, 6.9 Hz, 2H), 0.64 (dq, J = 12.7, 7.4, 6.3 Hz, 2H).

10

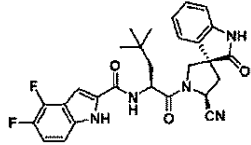
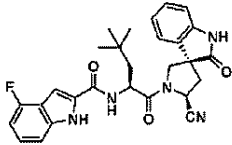
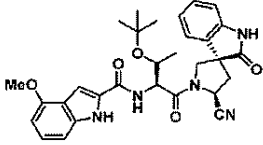
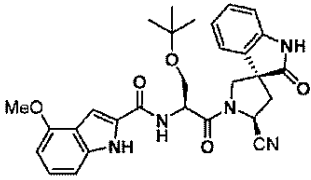
20

30

40

50

【表 3 - 2】

			1H), 0.47 – 0.30 (m, 2H), 0.00 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H).
20		$[M+Na]^+$ 542.18	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 7.39 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 1H), 7.25 – 7.11 (m, 2H), 7.11 – 7.02 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.82 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 5.16 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.98 (dd, $J = 8.6, 4.1$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 2.77 – 2.62 (m, 2H), 1.96 – 1.74 (m, 2H), 1.03 (s, 9H).
21		$[M+H]^+$ 502.20	
22		$[M+H]^+$ 544.25	
124		$[M+Na]$ 552.2	^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 9.73 – 9.65 (m, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.17 – 7.06 (m, 3H), 6.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.92 – 6.76 (m, 3H), 6.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.12 – 4.93 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.79 – 3.61 (m, 2H), 2.78 (dd, $J = 13.2, 8.8$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J = 13.2, 8.2$ Hz, 1H), 1.19 (s, 9H).

10

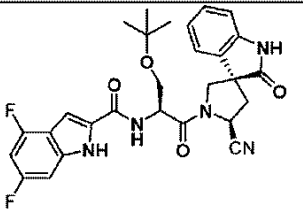
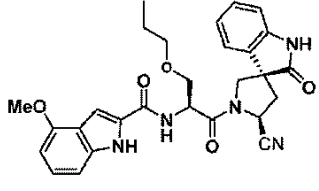
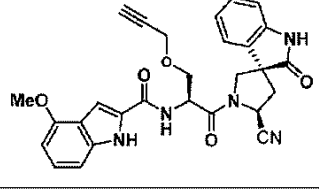
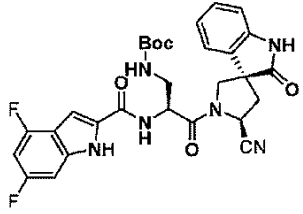
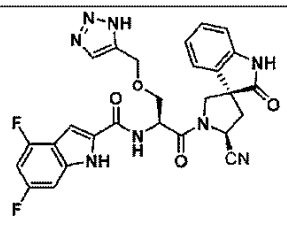
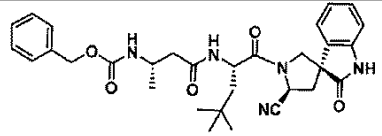
20

30

40

50

【表 3 - 3】

125		[M+Na] 558.2	
126		[M+H] 516.2	
127		[M+H] 512.2	
128		[M+Na] 601.2	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 7.10 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.07 – 6.99 (m, 2H), 6.88 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 2.1, 0.8 Hz, 1H), 6.85 – 6.74 (m, 3H), 6.57 (td, <i>J</i> = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.08 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.88 (dd, <i>J</i> = 7.8, 5.6 Hz, 1H), 4.15 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 4.09 – 3.95 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 7.9, 2.3 Hz, 2H), 1.32 (s, 9H).
129		[M+H] 561.2	
130		[M+H] ⁺ 560.3	

10

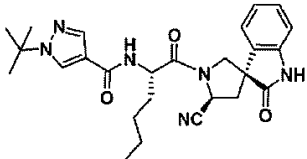
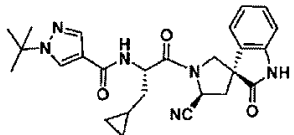
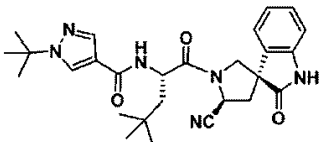
20

30

40

50

【表 3 - 4】

131		475.24 (M-H)-	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.02 – 6.89 (m, 2H), 5.16 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.80 (td, <i>J</i> = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 4.38 – 4.30 (m, 1H), 4.02 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 2.79 – 2.63 (m, 2H), 1.89 (ddt, <i>J</i> = 13.6, 9.5, 5.9 Hz, 1H), 1.82 – 1.68 (m, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.52–1.20 (m, 4H), 0.91 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
132		473.23 (M-H)-	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 9.52 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.02 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 1H), 6.81 – 6.70 (m, 2H), 4.96 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.66 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.18 (dd, <i>J</i> = 10.5, 0.9 Hz, 1H), 3.85 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 2.59 – 2.42 (m, 2H), 1.53 (td, <i>J</i> = 7.1, 2.9 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 0.74 – 0.62 (m, 1H), 0.35 – 0.21 (m, 2H), 0.05—0.05 (m, 2H).
133		489.26 (M-H)-	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 9.57 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 6.83 (dt, <i>J</i> = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 6.74 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.0 Hz, 1H),

10

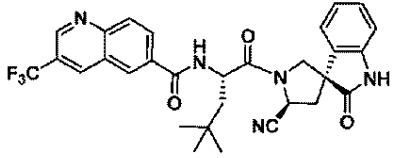
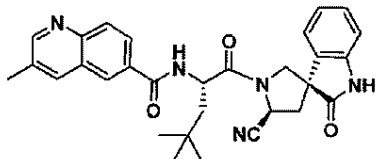
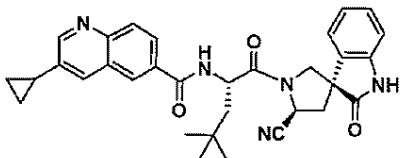
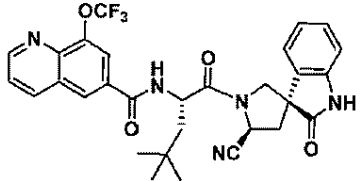
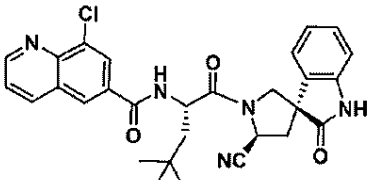
20

30

40

50

【表 3 - 5】

			4.99 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.80 (td, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 10.4, 1.1$ Hz, 1H), 3.95 – 3.87 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.64 – 2.48 (m, 2H), 1.74 (dd, $J = 14.4, 4.4$ Hz, 1H), 1.56 (dd, $J = 14.4, 8.4$ Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.86 (s, 9H).
134		564.53	
135		510.55	
136		536.57	
137		580.53	
138		530.47	

10

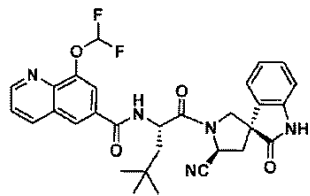
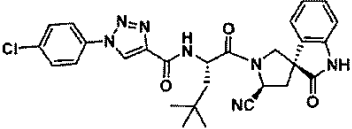
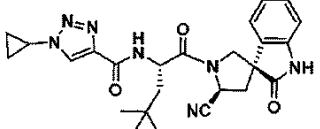
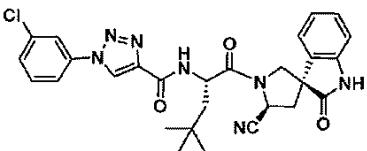
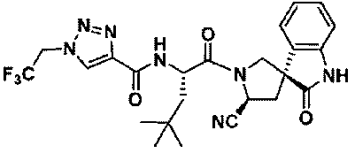
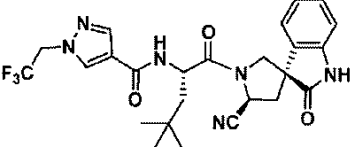
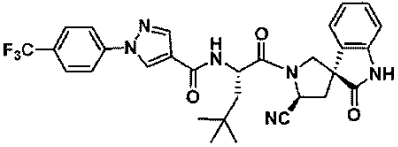
20

30

40

50

【表 3 - 6】

139		562.51	
140		544.13 [M-H] ⁻	
141		474.37 [M-H] ⁻	
142		546.46	
143		518.44	
144		517.42	
145		579.60	

10

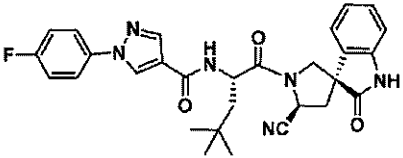
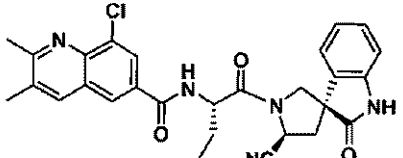
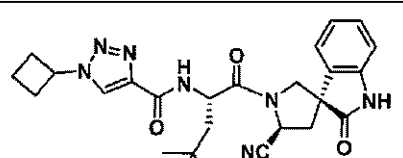
20

30

40

50

【表 3 - 7】

146		529.44	
147		558.40	
148		490.31	

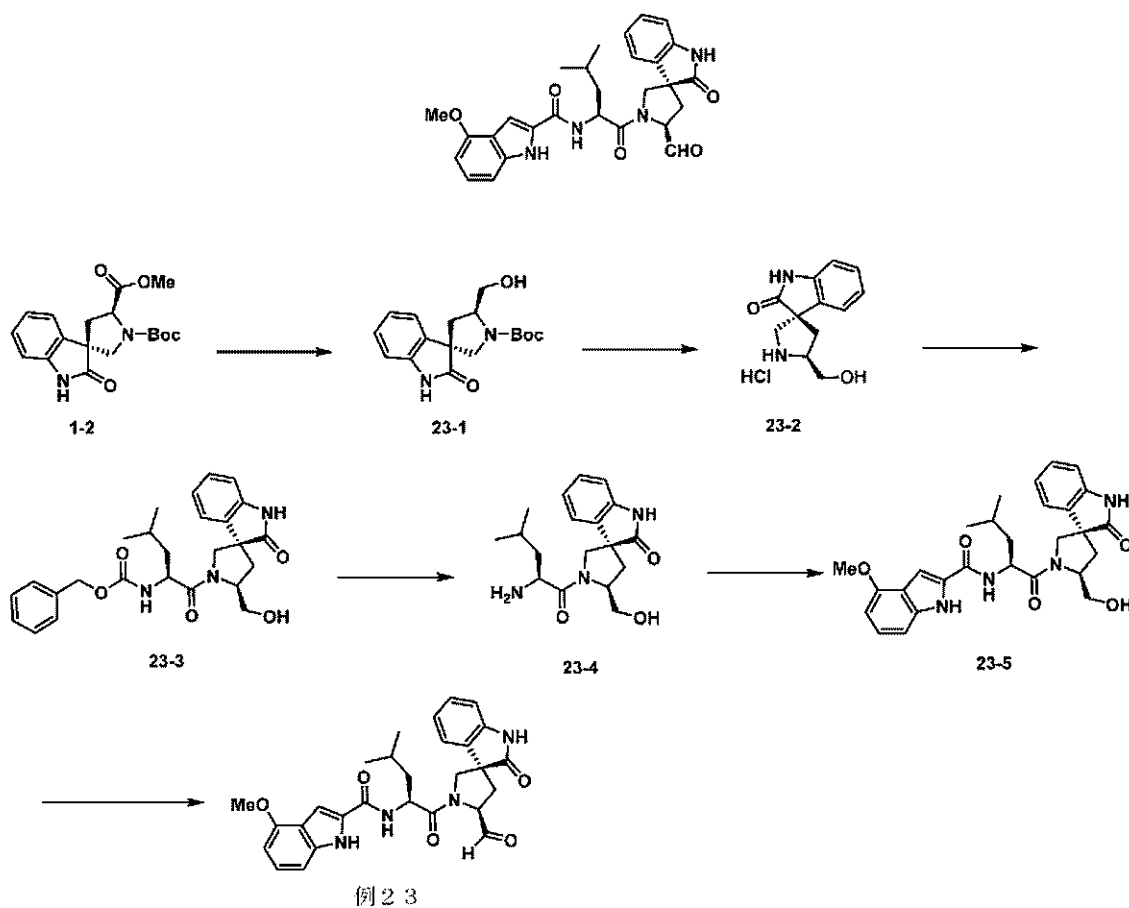
10

20

【0178】

例 23

【化 84】



30

40

【0179】

工程 1

50

THF (24.06 mL) 中の化合物 (1-2) (2.5 g、7.22 mmol) の溶液に、THF (10.83 mL、21.65 mmol) 中の 2 M LiBH₄ の溶液を滴下した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、THF の大部分を真空中で除去した。反応物を 1 N HCl で pH = 5 ~ 6 (約 22 mL) に慎重にクエンチし、EtOAc で抽出した (3 × 40 mL)。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。0 ~ 50 % の EtOAc / シクロヘキサンを用いてシリカゲルで残渣を精製して、所望のアルコール (23-1) (1.54 g、収率 67 %) を得た。

【0180】

工程 2

化合物 (23-1) (0.5 g、1.570 mmol) を、4 M HCl のジオキサン溶液 (3.93 mL、15.70 mmol) に溶解した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、濃縮乾固した。化合物 (23-2) (492 mg、収率 80 %) を黄色固体として得た。LC-MS, ES+: 218.85 [M+1] .

10

【0181】

工程 3

0 °C の乾燥 DMF (15.64 mL) 中の化合物 (23-2) (960 mg、3.13 mmol) および ((ベンジルオキシ) カルボニル) -L-ロイシン (913 mg、3.44 mmol) の溶液に、HATU (1546 mg、4.07 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (1912 μl、10.95 mmol) を添加した。得られた混合物を 0 °C で 1 時間攪拌し、EtOAc で希釈し、10 % クエン酸、水およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。0 ~ 40 % の EtOAc / シクロヘキサンを用いてシリカゲルで残渣を精製して、1.2 g の化合物 (23-3) を得た。LC-MS, ES+: 466.19 [M+1] .

20

【0182】

工程 4

化合物 (23-3) (800 mg、1.718 mmol) を MeOH (17 mL) に溶解した。10 % Pd 炭素 (40 mg、0.038 mmol) を添加した。混合物を水素下で 2.5 時間攪拌し、セライトパッドを通して濾過した。溶媒を除去し、粗生成物 (23-4) (543 mg、1.638 mmol、収率 95 %) を次の工程に使用した。[M+1] 332.20

30

【0183】

工程 5

化合物 (23-4) (195 mg、0.588 mmol) および 4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (118 mg、0.618 mmol) を CH₂Cl₂ (5.9 mL) に溶解した。0 °C で、ヒューニツヒ塩基 (308 μl、1.765 mmol) および HATU (235 mg、0.618 mmol) を添加した。混合物を 0 °C で 30 分間攪拌した。反応物を水でクエンチし、DCM で抽出した。有機層をシリカゲル上にロードし、0 ~ 50 % アセトン / シクロヘキサンで溶出すると、化合物 (23-5) (213 mg、0.422 mmol、収率 71.7 %) が得られた。

【0184】

40

工程 6

フレイムドライしたフラスコ中で、酢酸無水物 (422 μl、4.46 mmol) を室温で無水 DMSO (3.10 mL) に添加した。10 分間攪拌した後、化合物 (23-5) (150 mg、0.297 mmol) を一度に添加した。混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応物を 0 °C に冷却し、水 (約 8 mL) で希釈した。白色沈殿物を濾過によって回収し、水ですすぎ、真空下で乾燥させた。0 ~ 45 % アセトン / シクロヘキサンを用いてシリカゲルで固体を精製して、例 23 を無色固体として得た (112 mg、収率 75 %)。

[M+H]⁺ 503.16 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40-7.32 (

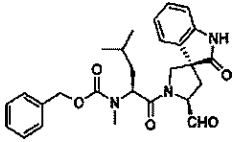
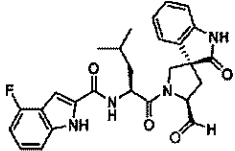
50

m, 1H), 7.26 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.26–7.18 (m, 1H), 7.17–7.02 (m, 1H), 7.04–6.97 (m, 2H), 6.89 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.52 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.62 (td, $J=8.1, 7.1, 3.8$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J=13.0, 9.0$ Hz, 1H), 2.21 (dd, $J=13.2, 6.2$ Hz, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 0.96 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).

【0185】

以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

【表4-1】

例番号	構造	MS	NMR
24		[M-H] ⁻ 476.2	
25		[M+H] ⁺ 491.19	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 10.99 (s, 1H), 9.65 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.06–7.96 (m, 1H), 7.42–7.32 (m, 3H), 7.32–7.17 (m, 2H), 7.12–6.90 (m, 2H), 6.81 (dd, $J=10.6, 7.8$ Hz, 1H), 5.15–4.98 (m, 1H), 4.80–4.65 (m, 1H), 4.28 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J=13.1, 9.1$ Hz, 1H), 2.37 (dd, $J=13.1, 6.1$ Hz, 1H), 1.92–1.70 (m, 2H), 1.44 (s, 1H), 1.00 (dd, $J=6.5, 4.8$ Hz, 6H).

10

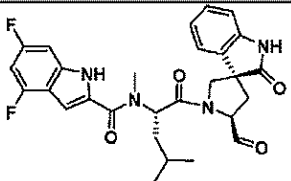
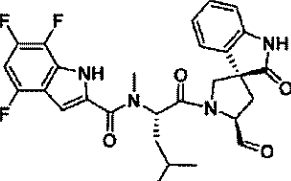
20

30

40

50

【表 4 - 2】

149		[M-1] 521.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.99 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 10.64 (s, 1H), 9.56 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.10 – 6.85 (m, 4H), 6.85 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.49 – 2.42 (m, 1H), 2.25 – 2.11 (m, 1H), 1.78 – 1.66 (m, 2H), 1.61 – 1.51 (m, 1H), 0.96 (td, $J = 12.7, 12.1, 6.6$ Hz, 6H).
150		[M-1] 539.0	

10

20

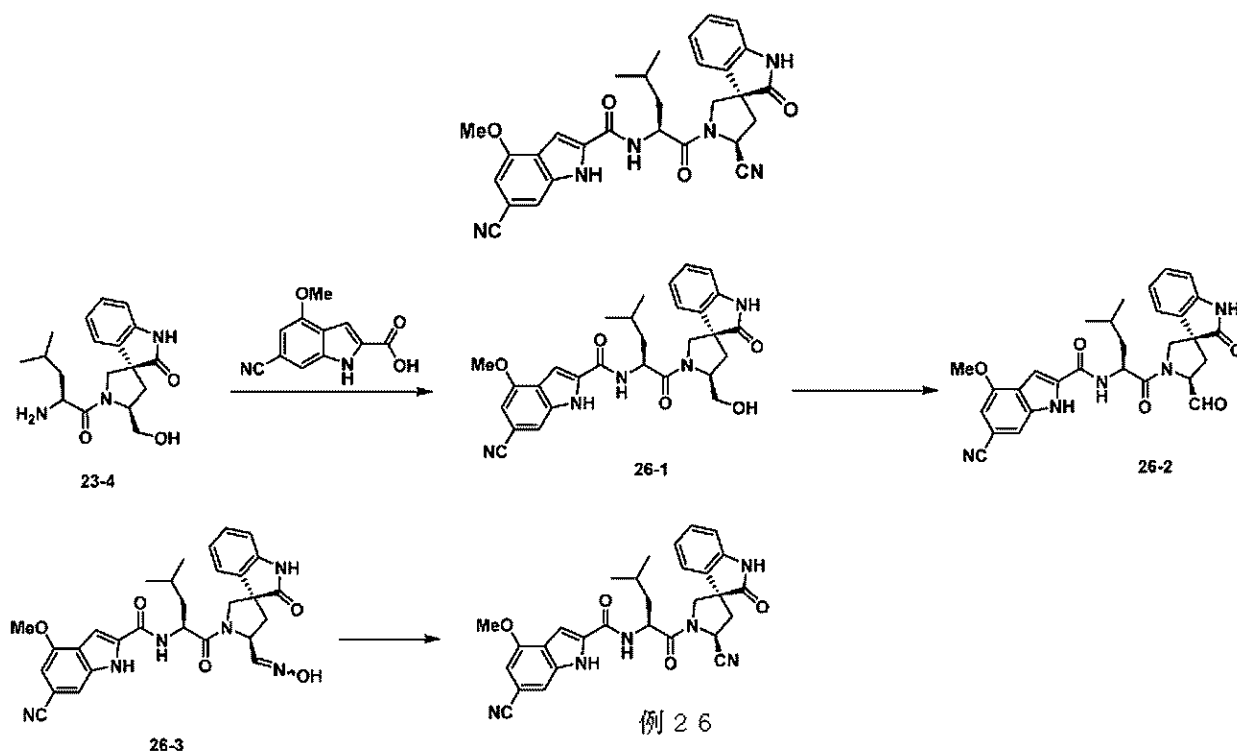
【0186】

例 26

【化85】

30

40



【0187】

工程 1

50

化合物 23-4 (45 mg、0.136 mmol) を DCM (1.358 mL) に溶解した。DIPEA (48.5 μ l、0.272 mmol)、6-シアノ-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (32.3 mg、0.149 mmol) および HATU (51.6 mg、0.136 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、水でクエンチし、DCM で抽出した。有機層をシリカゲル上にロードし、0~50% アセトン/シクロヘキサンで溶出すると、化合物 26-1 (22 mg、0.042 mmol、収率 30.6%) が得られた。[M-OH]⁺, 512.20

【0188】

工程 2

酢酸無水物 (78 μ l、0.831 mmol) を室温で DMSO (0.415 mL) に添加した。混合物を室温で 5 分間攪拌し、化合物 26-1 (22 mg、0.042 mmol) を含むバイアルに移した。反応混合物を室温で 6 時間攪拌し、0℃で水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、濃縮した。0~50% のアセトン/シクロヘキサンを用いてシリカゲルで残渣を精製して、化合物 26-2 (15 mg、0.028 mmol、収率 68.4%) を得た。[M+H]⁺, 528.21

10

【0189】

工程 3

化合物 26-2 (15 mg、0.028 mmol) を 2-プロパノールに溶解した。t-BuOH/H₂O (1:1) 中のヒドロキシルアミン塩酸塩 (56.9 μ l、0.057 mmol) の 1 M 溶液を添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌し、NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物である化合物 26-3 (14 mg、0.026 mmol、収率 91%) を次の工程で使用した。[M+H]⁺, 543.22

20

【0190】

工程 4

化合物 26-3 (14 mg、0.026 mmol) を含むバイアルに、MeCN (0.516 mL) および酢酸銅 (II) (1.406 mg、7.74 μ mol) を添加した。得られた混合物を 70℃で 2 時間攪拌し、真空中で濃縮した。0~50% の EtOAc/シクロヘキサンを用いてシリカゲルで残渣を精製し、引き続いて分取 HPLC により例 26 (2.8 mg、5.34 μ mol、収率 20.69%) を得た。[M+H]⁺, 525.22; ¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆) δ 11.06 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.32 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.08-6.92 (m, 2H), 6.84 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.77-6.68 (m, 2H), 5.03 (t, J=8.3 Hz, 1H), 4.84-4.75 (m, 1H), 4.23 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.91 (m, 5H), 2.58 (qd, J=13.3, 8.4 Hz, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 0.85 (m, 6H).

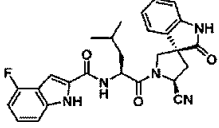
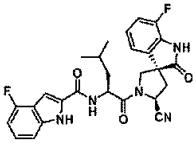
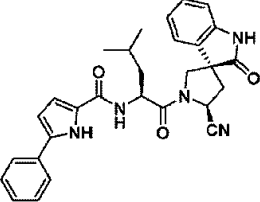
30

【0191】

以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

40

【表 5 - 1】

例	構造	MS	NMR
27		[M+H] ⁺ 488.19	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 10.78 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 2H), 7.12 – 6.93 (m, 3H), 6.83 (dt, <i>J</i> = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 6.73 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.70 – 6.62 (m, 1H), 5.03 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.81 (ddd, <i>J</i> = 9.6, 8.2, 4.7 Hz, 1H), 4.21 (dd, <i>J</i> = 10.5, 1.0 Hz, 1H), 3.97 – 3.87 (m, 1H), 2.66 – 2.49 (m, 2H), 1.78 – 1.64 (m, 2H), 1.58 (ddd, <i>J</i> = 13.8, 9.6, 5.0 Hz, 1H), 0.85 (m, 6H).
28		[M+H] ⁺ 505.93	¹ H NMR (500 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 10.90 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.37 – 7.34 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.03 – 6.97 (m, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 7.5, 4.8 Hz, 1H), 6.82 – 6.77 (m, 1H), 5.17 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.93 (ddd, <i>J</i> = 9.6, 8.3, 4.7 Hz, 1H), 4.42 (dd, <i>J</i> = 10.6, 1.2 Hz, 1H), 4.06 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 2.80 – 2.76 (m, 1H), 2.70 (dd, <i>J</i> = 13.3, 8.1 Hz, 1H), 1.86 – 1.78 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 0.97 (m, 6H).
151		[M+Na] ⁺ 518.2	

10

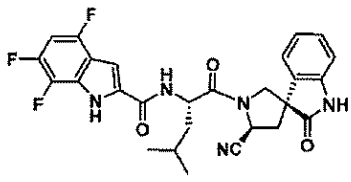
20

30

40

50

【表 5 - 2】

152		$[M+Na]^+$ 546.2	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 11.49 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.26 – 7.07 (m, 2H), 7.07 – 6.89 (m, 2H), 6.93 – 6.83 (m, 1H), 5.19 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.97 (ddd, J = 9.6, 8.3, 4.7 Hz, 1H), 4.37 – 4.25 (m, 1H), 4.12 – 3.93 (m, 2H), 2.80 – 2.71 (m, 1H), 2.75 – 2.64 (m, 1H), 1.91 – 1.68 (m, 2H), 1.13 – 0.86 (m, 6H).

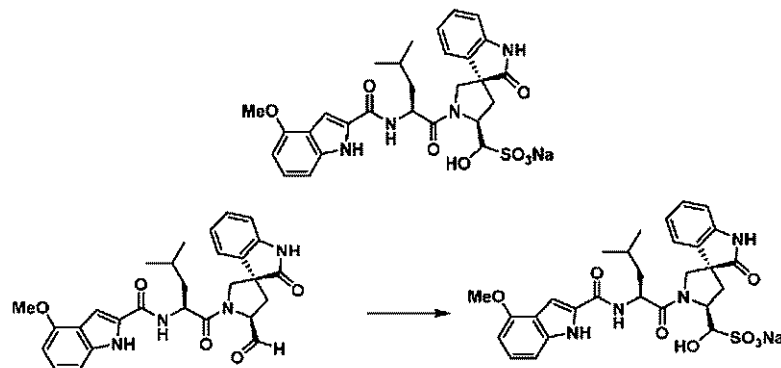
10

【0192】

例 29

【化 86】

20



30

例 23 (45 mg、0.090 mmol) の EtOH (2 mL) および水 (0.2 mL) 中の溶液に、亜硫酸水素ナトリウム (9.32 mg、0.090 mmol) を添加した。混合物を室温で 4 時間攪拌し、次いで濃縮した。DCM を残渣に添加し、白色固体が沈殿した。回収した固体をアセトンで洗浄し、乾燥させて、例 29 を白色固体として得た。

$[M-Na]^-$ 583.0 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.42 (s, 1H), 10.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 2H), 7.02 – 6.96 (m, 1H), 6.86 (ddt, J = 24.0, 15.0, 8.1 Hz, 3H), 6.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.83 – 4.78 (m, 1H), 4.70 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.61 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 13.1, 9.8 Hz, 1H), 1.81 – 1.67 (m, 3H), 0.99 (td, J = 15.4, 7.0 Hz, 1H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

40

【0193】

以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

50

【表 6】

例	構造	MS
30		[M-Na] ⁻ 585.1
153		[M-23] 602.91
154		[M-23] 620.93

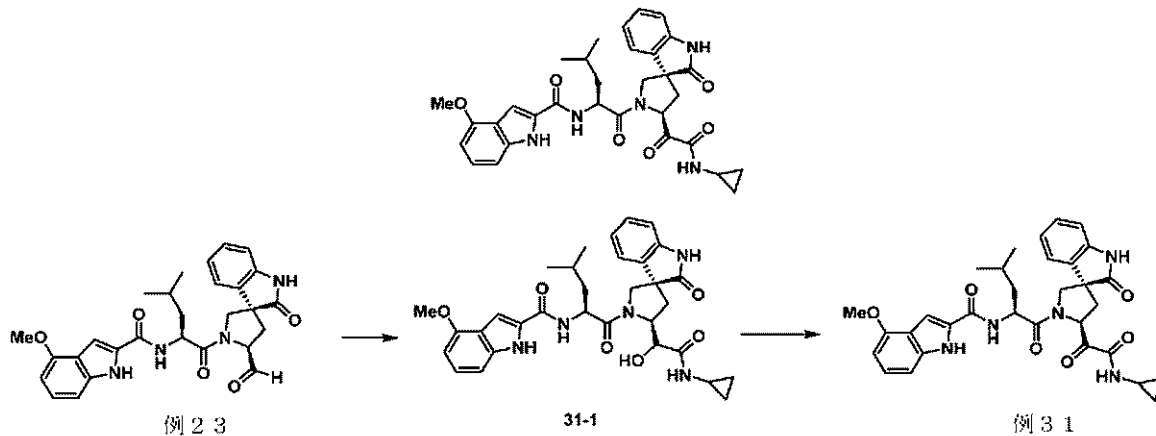
10

20

【0194】

例 3 1

【化 8 7】



30

【0195】

工程 1

例 2 3 (18 mg、0.036 mmol) に、酢酸 (2.4 μl、0.041 mmol) およびイソシアノシクロプロパン (2.64 mg、0.039 mmol) の DCM (0.20 mL) 溶液を 0℃ で添加した。混合物を 0℃ ~ 室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固し、MeOH (0.35 mL) に再溶解した。0.5 M の K₂CO₃ 水溶液 (179 μl、0.090 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。MeOH を真空中で除去し、水層を EtOAc で抽出した (3×)。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。粗生成物 (31-1) を次の工程で直接使用した。[M+1], 588.2

40

【0196】

工程 2

0℃ の DCM (0.360 mL) 中の化合物 (31-1) の溶液に、Dess-Martin Periodinane (0.023 g、0.054 mmol) を添加した。混

50

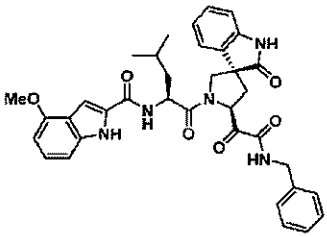
合物を 0℃で 2.5 時間攪拌した。0℃で、反応混合物を DCM で希釈し、10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ でクエンチし、5% NaHCO_3 で洗浄した。回収した有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。0～60%のアセトン／シクロヘキサンを用いてシリカゲルで残渣を精製して、例 31 (6.5 mg) を得た。[M-1]⁻ 584.07¹H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.90 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J=2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.29–7.10 (m, 4H), 7.14–6.95 (m, 2H), 6.92 (td, $J=7.6, 1.1$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J=7.2, 1.2$ Hz, 1H), 5.69–5.54 (m, 1H), 4.93 (td, $J=8.4, 6.0$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.00–3.86 (m, 1H), 2.92–2.78 (m, 1H), 2.52–2.38 (m, 2H), 1.89 (dt, $J=12.9, 6.5$ Hz, 1H), 1.72 (ddd, $J=8.1, 5.7, 2.3$ Hz, 2H), 1.13–0.93 (m, 6H), 0.83–0.65 (m, 4H).

10

【0197】

以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

【表 7-1】

例	構造	MS	NMR
32		[M-H] ⁻ 634.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.49 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 10.74 (s, 1H), 9.37 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.40–7.26 (m, 4H), 7.28–7.20 (m, 3H), 7.15 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.06–6.88 (m, 3H), 6.51 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.44 (dd, $J=10.5, 7.7$ Hz, 1H), 4.71–4.63 (m, 1H), 4.39–4.28 (m, 2H), 4.19 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88–3.80 (m, 1H), 2.35–2.27 (m, 1H), 2.25 (dd, $J=12.6, 10.4$ Hz, 1H), 1.80–1.64 (m, 2H), 1.50 (ddd, $J=13.5, 8.8, 4.3$ Hz, 1H), 0.94 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J=6.5$ Hz, 3H).

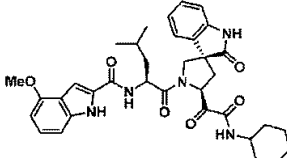
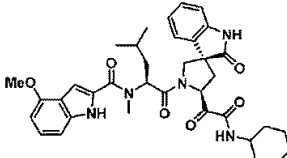
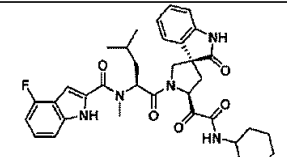
20

30

40

50

【表 7 - 2】

33		[M-H] ⁻ 626.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.48 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 2.4, 0.9 Hz, 1H), 7.22 (qd, <i>J</i> = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.03 – 6.90 (m, 3H), 6.50 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.37 (dd, <i>J</i> = 10.3, 7.8 Hz, 1H), 4.66 (ddd, <i>J</i> = 10.6, 7.3, 4.1 Hz, 1H), 4.17 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 – 3.79 (m, 1H), 3.56 (s, 1H), 2.34 – 2.21 (m, 2H), 1.77 (s, 1H), 1.70 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 6H), 1.61 – 1.46 (m, 2H), 1.33 (q, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H), 1.26 (s, 3H), 0.94 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H).
34		[M-H] ⁻ 640.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.44 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (dt, <i>J</i> = 24.9, 8.1 Hz, 3H), 6.93 (q, <i>J</i> = 7.6, 6.8 Hz, 2H), 6.85 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.40 (dd, <i>J</i> = 10.2, 8.0 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 3.57 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.34 (dd, <i>J</i> = 12.9, 8.2 Hz, 1H), 1.71 (s, 6H), 1.57 (s, 3H), 1.35 – 1.22 (m, 5H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 0.90 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H).
35		[M-H] ⁻ 628.02	

10

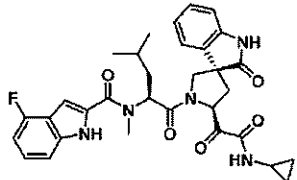
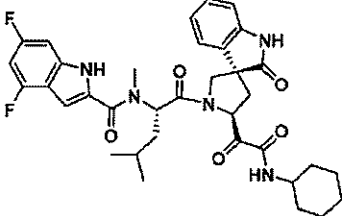
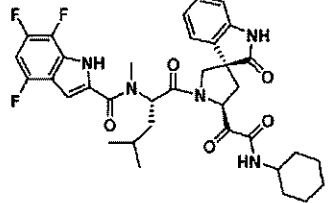
20

30

40

50

【表 7 - 3】

36		[M-H] ⁻ 586.12	¹ H NMR (500 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 10.72 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 7.11 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.96 – 6.86 (m, 3H), 6.79 (dd, <i>J</i> = 10.5, 7.7 Hz, 1H), 5.60 (dd, <i>J</i> = 10.3, 8.1 Hz, 1H), 5.53 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.21 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 3.96 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.93 – 2.87 (m, 1H), 2.44 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 2.38 (dd, <i>J</i> = 12.7, 10.3 Hz, 1H), 1.82 (dt, <i>J</i> = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 1.79 – 1.67 (m, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 1H), 0.99 (dd, <i>J</i> = 27.9, 6.6 Hz, 6H), 0.84 – 0.69 (m, 4H).
155		[M-1] 646.3	
156		[M-1] 664.0	

【 0 1 9 8 】

例 3 7

10

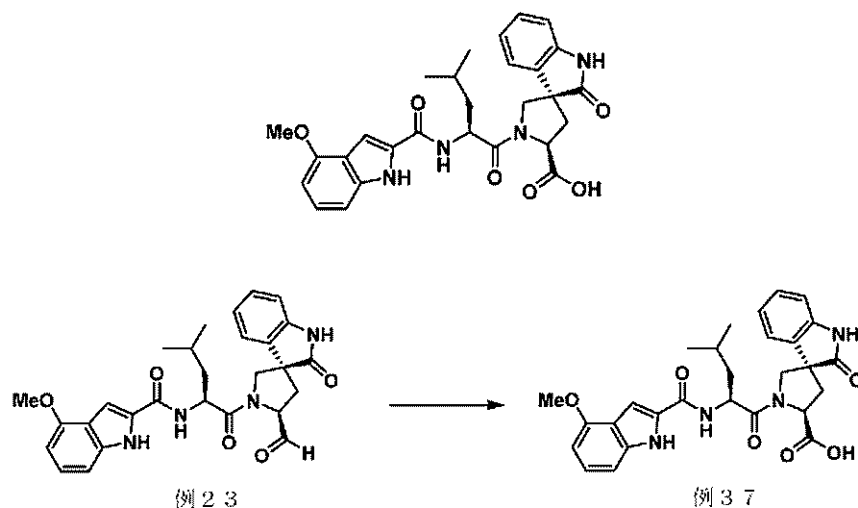
20

30

40

50

【化 8 8】

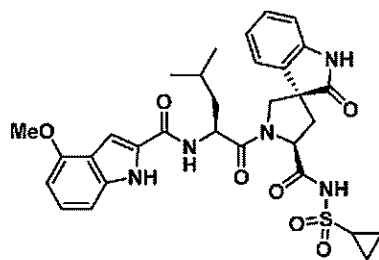


tert-ブタノール（2.79 mL）中の例 23（105 mg、0.209 mmol）の混合物に、THF（2.09 mL、4.18 mmol）中 2 M の 2-メチル-2-ブテンを室温で添加して、透明な溶液を得た。亜塩素酸ナトリウム（236 mg、2.089 mmol）および一塩基性リン酸ナトリウム（251 mg、2.089 mmol）の水溶液（1.39 mL）を 10 分間にわたって滴加した。室温で 1 時間攪拌した後、反応混合物を濃縮して揮発性物質の大部分を除去した。得られた混合物を EtOAc で希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。0～10% の MeOH / DCM を用いてシリカゲルクロマトグラフィーで残渣を精製して、例 37（40 mg、収率 36%）を得た。LC-MS, ES⁻: 516.94 [M-H]⁻.

【0199】

例 38

【化 8 9】



乾燥 DCM 中の例 37（18 mg、0.035 mmol）、シクロプロパンスルホンアミド（8.41 mg、0.069 mmol）、EDCI（7.2 mg、0.038 mmol）および DMAP（4.59 mg、0.038 mmol）の溶液を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残渣を、0～50% アセトン / シクロヘキサンを使用するシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製して、例 38（3.5 mg、収率 16%）を白色固体として得た。LC-MS, ES⁻: 619.80 [M-H]⁻.

【0200】

例 157

10

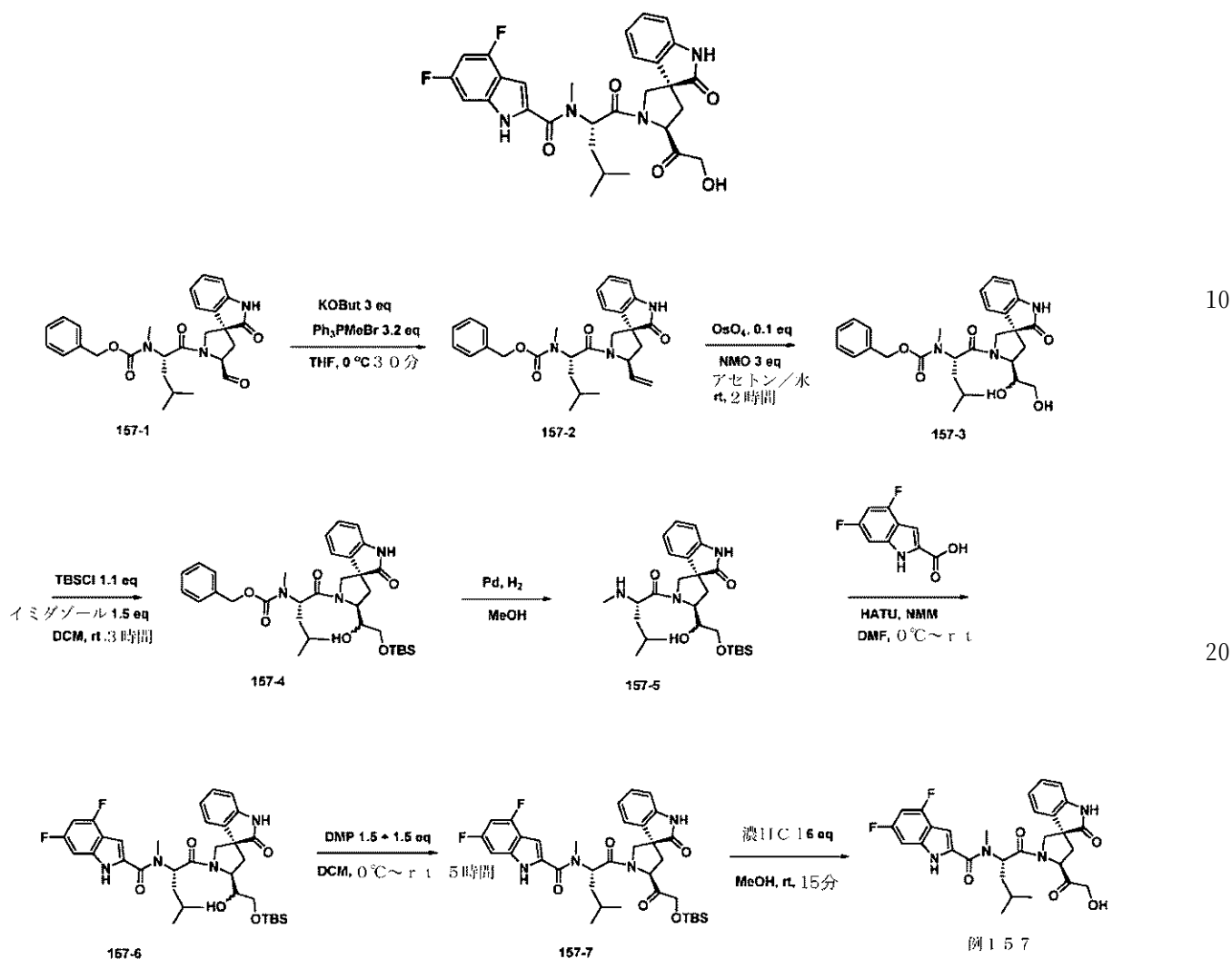
20

30

40

50

【化 9 0】



【0201】

工程 1：THF（4.2 mL）中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド（479 mg、1.34 mmol）（使用前に乾燥トルエンで 2 回同時蒸発させた）の 0 °C の懸濁液に、THF 中のカリウム *tert*-ブトキシド（1 M、1.26 mL、1.26 mmol）を添加した。混合物は黄色のスラリーになった。これを 0 °C で 0.5 時間攪拌した。THF（1.0 mL）中の 157-（200 mg、0.419 mmol）の溶液を 0 °C で滴下した。黄色スラリーを 0 °C で 1 時間攪拌した。過剰量の飽和 NH₄Cl 溶液を添加して反応をクエンチした。混合物を EtOAc および水で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。シクロヘキサン中 0 ~ 50 % EtOAc を用いたシリカゲルクロマトグラフィーで残渣を精製して、157-2（160 mg、収率 80 %）を得た。LC-MS, ES⁺: 476.10 [M+1]。

【0202】

工程 2：室温のアセトン（2.10 mL）／水（0.24 mL）中の 157-2（112 mg、0.235 mmol）および NMO（83 mg、0.706 mmol）の混合物に、*t*BuOH（443 μL、0.035 mmol）中 2.5 % の四酸化オスミウムを添加した。室温で約 3 時間の *stirring* 後、反応混合物を Na₂SO₃ 水溶液でクエンチし、次いで、EtOAc で抽出した（2 x）。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗 157-3（118 mg、収率 98 %）をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LC-MS, ES⁻: 508.1 [M-H]。

【0203】

工程3：0℃のCH₂Cl₂（2.32 mL）中の157-3（118 mg、0.232 mmol）の溶液および1H-イミダゾール（23.65 mg、0.347 mmol）に、tert-ブチルクロロジメチルシラン（36.6 mg、0.243 mmol）を添加した。室温で約2時間攪拌した後、反応混合物を飽和Na₂SO₃でクエンチし、EtOAcで抽出した（2x）。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。シクロヘキサン中0～40% EtOAcを用いたシリカゲルクロマトグラフィーで残渣を精製して、157-4（126 mg、収率87%）を得た。LC-MS, ES⁺: 624.28 [M+1]。

【0204】

工程4：MeOH（2.0 mL）中の157-4（126 mg、0.202 mmol）および10% Pd-C（21.49 mg、0.020 mmol）の混合物を水素バルーン下にて室温で攪拌した。約1時間後、反応混合物をセライトを通して濾過し、MeOHで洗浄し、濃縮して粗157-5（99 mg、収率100%）を得て、これを次の工程で直接使用した。LC-MS, ES⁺: 490.5 [M+1]。

【0205】

工程5：0℃の乾燥DMF（0.81 mL）中の157-5（99 mg、0.202 mmol）および4,6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸（39.9 mg、0.202 mmol）の混合物に、4-メチルモルホリン（66.7 μL、0.606 mmol）を添加し、引き続いてHATU（85 mg、0.222 mmol）を添加した。次いで得られた混合物を室温で3～4時間攪拌した。ワークアップ：反応混合物をEtOAcで希釈し、水（2x）、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シクロヘキサン中0～40% EtOAcを用いたシリカゲルクロマトグラフィーで残渣を精製して、157-6（105 mg、0.157 mmol、収率78%）を得た。LC-MS, ES⁺: 669.22 [M+1]。

【0206】

工程6：DCM（1.56 mL）中の157-6（104 mg、0.155 mmol）の0℃の混合物に、Dess-Martin Periodinane（198 mg、0.46 mmol）を添加した。TLC（アセトン／シクロヘキサン 1／3）が全てのspotが消費されたことを示すまで、混合物を0℃で4～5時間攪拌した。ワークアップ：反応混合物をDCMで希釈し、10% Na₂S₂O₃および5% NaHCO₃でクエンチした。

有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。

0～40%のアセトン／シクロヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーで残渣を精製して、157-7（50 mg、0.075 mmol、収率48.2%）を得た。LC-MS, ES⁻: 665.0 [M-H]。

【0207】

工程7：室温のMeOH（0.63 mL）中の157-7（42 mg、0.063 mmol）の懸濁液に、水中の濃HCl（31.5 μL、0.378 mmol）を添加した。室温で約15分間攪拌した後、反応混合物を真空下で濃縮乾固した。残渣をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シクロヘキサン中0～50%アセトンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーで残渣を精製して、例157-（26 mg、0.047 mmol、収率74.7%）を得た。LC-MS, ES⁻: 550.90 [M-H]。1H NMR（400 MHz, Acetone-d₆）δ 10.83（s, 1H）, 9.63（s, 1H）, 7.07（dd, J=7.7, 4.5 Hz, 3H）, 6.97-6.83（m, 3H）, 6.74（td, J=10.3, 2.1 Hz, 1H）, 5.55（t, J=7.6 Hz, 1H）, 5.12（dd, J=9.6, 8.1 Hz, 1H）, 4.56（dd, J=18.6, 5.7 Hz, 1H）, 4.42（dd, J=18.6, 5.8 Hz, 1H）, 4.26（d, J=10.3 Hz, 1H）, 4.09（t, J=5.7 Hz, 1H）, 3.93

10

20

30

40

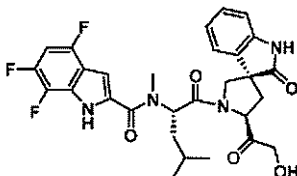
50

(d, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.44 (ddd, $J=12.7, 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 2.36 (dd, $J=12.7, 9.6$ Hz, 1H), 1.81 (tq, $J=14.0, 7.4, 6.7$ Hz, 2H), 1.63 (ddd, $J=14.3, 12.9, 6.7$ Hz, 1H), 1.02 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J=6.5$ Hz, 3H).

【0208】

例158

【化91】



10

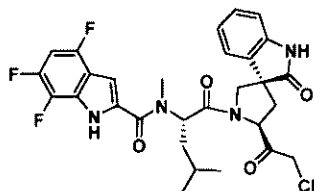
例158は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。[M-1] 569.0; ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 11.25 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.13-7.02 (m, 2H), 6.96-6.81 (m, 4H), 5.54 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J=9.7, 8.1$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J=18.7, 5.7$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J=18.7, 5.8$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.11 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.45 (dd, $J=12.7, 8.1$ Hz, 1H), 2.36 (dd, $J=12.7, 9.7$ Hz, 1H), 1.90-1.74 (m, 2H), 1.67 (dp, $J=13.6, 6.7$ Hz, 1H), 1.03 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J=6.5$ Hz, 3H).

20

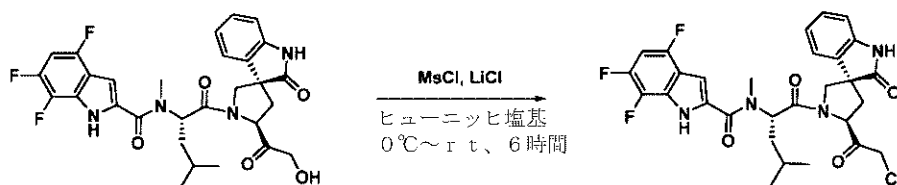
【0209】

例159

【化92】



30



例158

例159

40

THF (0.25 mL) 中の例158 (11.6 mg、0.020 mmol) の溶液に、0°Cで塩化リチウム (11.20 mg、0.264 mmol) およびヒューニッヒ塩基 (10.6 μL 、0.061 mmol) を添加した。次いで、メタンスルホニルクロリド (3.78 μL 、0.048 mmol) を添加した。反応物を0°C~室温で約6時間撹拌した。ワークアップ：反応混合物を飽和 NH_4Cl でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。シクロヘキサン中0~30%アセトンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーで残渣を精製して、例159 (4.5 mg、収率37.6%) を得た。LC-MS, ES^- : 586.86 [

50

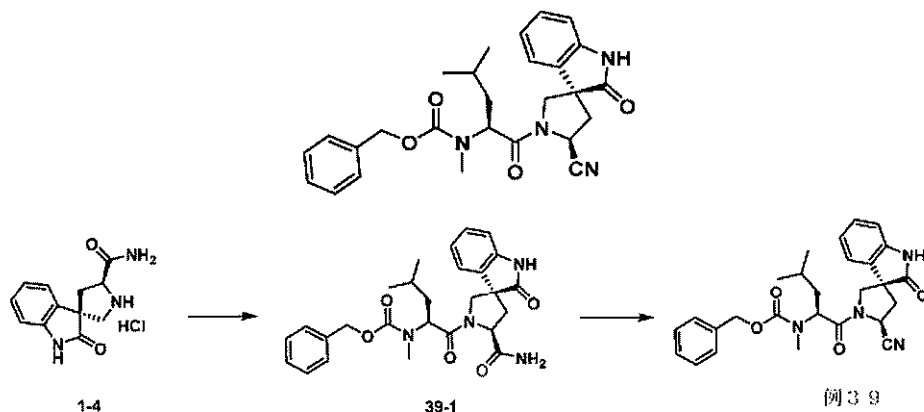
M-H] ; ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 11.22 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.18–7.06 (m, 2H), 7.00–6.85 (m, 3H), 5.55 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.13 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.55–2.38 (m, 2H), 1.92–1.74 (m, 2H), 1.65 (dt, $J=13.9, 6.7$ Hz, 1H), 1.00 (dd, $J=22.0, 6.6$ Hz, 6H).

[0210]

例39

10

[化93]



20

[0211]

工程1

化合物(1-4) (300mg、1.121mmol) およびN-(ベンジルオキシ)カルボニル-N-メチル-L-ロイシン (344mg、1.233mmol) を、 CH_2Cl_2 (5ml) およびDMF (1ml) 中で取り上げた。4-メチルモルホリン (246 μl 、2.241mmol) およびHATU (469mg、1.233mmol) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、DCM (30mL) で希釈し、飽和NaHCO₃溶液で洗浄した。回収した有機層を1M HClおよびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で濾過し、真空中で濃縮した。0~100%のアセトン/シクロヘキサンを用いてシリカゲルで残渣を精製して、化合物(39-1) (417mg、0.847mmol、収率76%)を得た。[M-1] - 491.02

30

[0212]

工程2

0℃のDCM (0.6mL) 中の(39-1) (28mg、0.057mmol) の懸濁液に、Et₃N (79 μl 、0.568mmol) およびTFAA (40.1 μl 、0.284mmol) を添加した。混合物を室温に加温し、1時間攪拌した。反応物を冷NaHCO₃溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水、1N HCl、飽和NaHCO₃、およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムで残渣を精製して、例39 (24mg、0.051mmol、収率89%)を得た。[M-H] - 473.17 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.35–7.15 (m, 5H), 7.07–6.88 (m, 4H), 5.21–4.88 (m, 2H), 4.77 (dd, $J=12.1, 3.8$ Hz, 1H), 4.19–4.07 (m, 1H), 3.92 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 3.71 (p, $J=10.8$ Hz, 1H), 2.93 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 2.75–2.57 (m, 2H), 1.79 (ddt, $J=14.4, 9.2, 5.0$ Hz, 1H), 1.67 (dq, $J=14.8, 7.2, 6.6$ Hz, 1H), 1.56–1.47 (m, 1H), 1.05–0.88 (m, 6H).

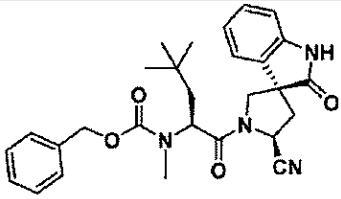
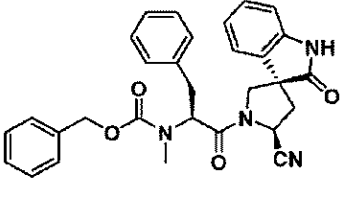
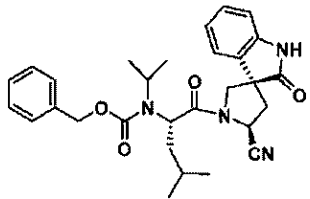
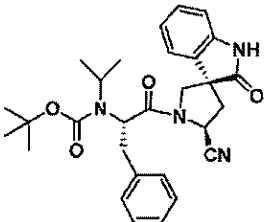
40

50

【 0 2 1 3 】

以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

【表 8】

例	構造	MS	NMR
40		$[M+Na]^+$ 511.21	
41		$[M-H]^-$ 507.20	
160		$[M-1]$ 501.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.71 (s, 1H), 7.35 – 7.12 (m, 6H), 7.00 – 6.90 (m, 3H), 5.18 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.98 – 4.61 (m, 3H), 3.87 (s, 1H), 3.76 – 3.68 (m, 2H), 2.63 (s, 2H), 1.61 (s, 2H), 1.44 (d, $J = 26.5$ Hz, 1H), 1.22 (m, 6H), 0.88 (m, 6H).
161		$[M-1]$ 501.2	

【 0 2 1 4 】

例 4 2

10

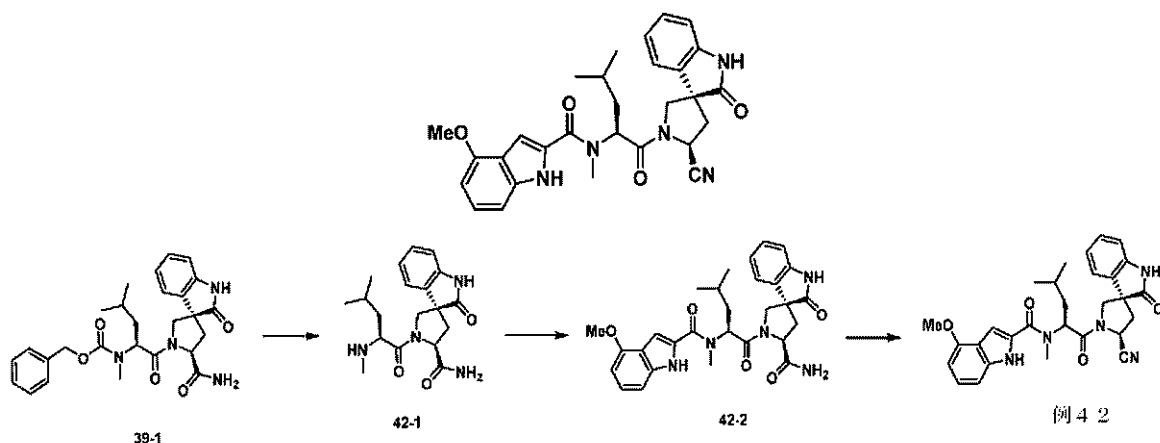
20

30

40

50

【化 9 4】



10

【0215】

工程 1

化合物 (39-1) (1323 mg、2.69 mmol) を MeOH (30 mL) に溶解した。10% Pd-C (143 mg、0.134 mmol) を添加した。混合物を H₂ (バルーン) 下で 1 時間攪拌し、セライトパッドを通して濾過した。濾液を真空中で濃縮して、化合物 (42-1) を得た。[M+H]⁺ 359.2

20

【0216】

工程 2

DCM (0.3 mL) 中の 4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (0.111 g、0.583 mmol)、化合物 (42-1) (0.182 g、0.507 mmol) および HATU (0.212 g、0.558 mmol) の懸濁液に、DMF (0.35 mL) 中の DIPEA (0.266 mL、1.521 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を 1N HCl、飽和 NaHCO₃、およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムで残渣を精製して、化合物 (42-2) (160 mg、0.301 mmol、収率 59.4%) を得た。[M-H]⁻, 530.18

30

【0217】

工程 3

化合物 (42-2) (150 mg、0.282 mmol) を CH₂Cl₂ (1.9 mL) に溶解した。0℃で、Et₃N (0.32 mL、2.26 mmol) および TFAA (0.16 mL、1.13 mmol) を添加した。混合物を 0℃で 20 分間攪拌し、NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、DCM で抽出した (2×)。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。0~40%のアセトン/シクロヘキサンを用いてシリカゲルで残渣を精製して、例 42 (114 mg、0.222 mmol、収率 79%) を得た。[M-H]⁻ 512.18; ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.15 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.05 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.01-6.94 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (dd, J=15.4, 7.7 Hz, 2H), 6.52 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.53 (brs, 1H), 5.19 (t, J=8.0 Hz, 1H), 4.21 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.99 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.75-2.60 (m, 2H), 1.96-1.76 (m, 2H), 1.63 (ddt, J=14.6, 13.0, 6.6 Hz, 1H), 1.47 (s, 1H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 1H), 1.01 (m, 6H).

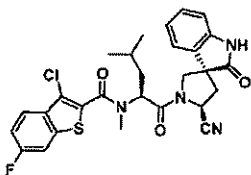
40

【0218】

以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

50

【表 9 - 1】

例	構造	MS	NMR
43		$[M+Na]^+$ 575.11	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 9.58 (s, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 2H), 7.27 (td, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.2

10

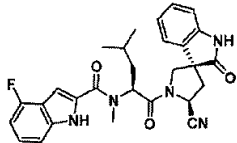
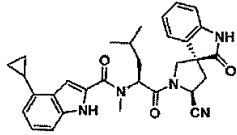
20

30

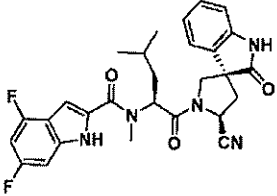
40

50

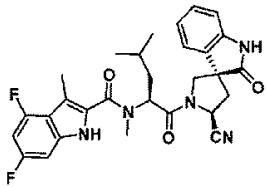
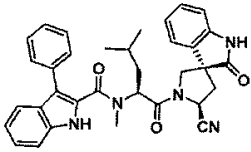
【表 9 - 2】

			Hz, 2H), 5.36 (dd, $J = 9.7$, 5.2 Hz, 1H), 5.08 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.71 – 2.56 (m 2H), 1.82 (m, 1H), 1.74 – 1.61 (m, 2H), 0.89 (m, 6H).	10
44		$[M+Na]^+$ 524.19	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 10.70 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.22 (td, $J = 8.0$, 5.2 Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.96 – 6.88 (m, 2H), 6.87 – 6.76 (m, 2H), 5.59 (dd, $J = 9.5$, 5.6 Hz, 1H), 5.21 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.83 – 2.64 (m, 2H), 1.94 (ddd, $J = 14.5$, 9.6, 5.2 Hz, 1H), 1.79 (ddd, $J = 14.2$, 8.7, 5.6 Hz, 1H), 1.64 (dtd, $J = 8.7$, 6.7, 5.1 Hz, 1H), 0.99 (m, 6H).	20 30
45		$[M+Na]^+$ 546.23	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.17 – 7.03 (m, 4H), 6.95 – 6.84 (m, 2H), 6.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.61 (m, 1H), 5.20 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 10.7$ Hz,	40

【表 9 - 3】

			1H), 4.01 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.83 – 2.63 (m, 2H), 2.32 (br s, 1H), 1.92 (ddd, $J = 14.3, 9.3, 5.2$ Hz, 1H), 1.86 – 1.74 (m, 1H), 1.64 (dt, $J = 13.7, 6.8$ Hz, 1H), 1.01 (m, 8H), 0.84 – 0.78 (m, 2H).	10
46		[M+Na] ⁺ 542.17	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 10.79 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.85 – 6.70 (m, 2H), 5.59 (dd, $J = 9.5, 5.6$ Hz, 1H), 5.21 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.78 – 2.66 (m, 2H), 1.95 (td, $J = 9.4, 4.7$ Hz, 1H), 1.78 (ddd, $J = 14.2, 8.7, 5.5$ Hz, 1H), 1.63 (dt, $J = 13.8, 6.4$ Hz, 1H), 0.98 (m, 6H).	20 30

【表 9 - 4】

47		^1H NMR (500 MHz, Acetone- d_6) δ 10.47 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 7.28 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.66 (ddd, J = 11.3, 10.1, 2.1 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.19 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.32 (br s, 1H), 4.07 (br s, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.82 – 2.66 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.00 – 1.91 (m, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.05 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.99 (br s, 3H). $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 556.18
48		^1H NMR (500 MHz, Acetone- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 5H), 7.39 (tt, J = 5.8, 2.9 Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 10.7, 4.9 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 1.82 – 1.72 (m, 1H), 1.62 (ddd, J = 14.4, 9.6, 4.9 Hz, 1H), 1.41 (m, 1H). $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 582.22

10

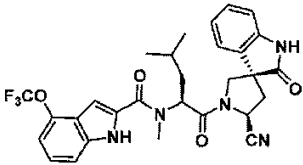
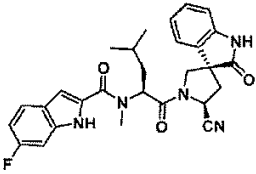
20

30

40

50

【表 9 - 5】

			0.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).
49		$[M+Na]^+$ 590.20	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 10.81 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.10 – 6.96 (m, 4H), 6.91 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.60 (dd, $J = 9.4, 5.8$ Hz, 1H), 5.21 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.82 – 2.60 (m, 2H), 2.00 – 1.90 (m, 1H), 1.85 – 1.74 (m, 1H), 1.64 (dt, $J = 13.8, 6.6$ Hz, 1H), 0.99 (m, 6H).
50		$[M+Na]^+$ 524.22	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 10.51 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 1H), 7.08 – 6.98 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H), 6.82 (s, 1H), 5.59 (dd, $J = 9.5, 5.7$ Hz, 1H), 5.21 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.78 – 2.63 (m, 2H), 2.00 – 1.91 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 0.98 (m, 6H).

10

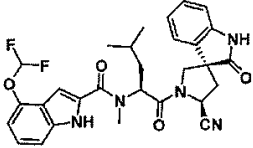
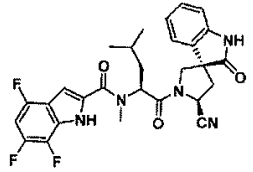
20

30

40

50

【表 9 - 6】

51		¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 10.69 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 6.97 – 6.79 (m, 4H), 5.59 (dd, <i>J</i> = 9.4, 5.6 Hz, 1H), 5.21 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.28 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 4.00 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.78 – 2.66 (m, 2H), 2.00 – 1.90 (m, 1H), 1.79 (ddd, <i>J</i> = 14.2, 8.8, 5.7 Hz, 1H), 1.64 (dt, <i>J</i> = 14.0, 6.8 Hz, 1H), 0.99 (m, 6H). [M+Na] ⁺ 572.22
52		¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 9.67 (s, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 14.4, 7.4 Hz, 2H), 6.93 (ddd, <i>J</i> = 10.6, 8.9, 5.1 Hz, 3H), 6.84 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.61 – 5.53 (m, 1H), 5.22 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.25 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 3.99 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.82 – 2.73 (m, 5H), 2.76 – 2.64 (m, 1H), 1.80 (ddd, <i>J</i> = 14.2, 8.7, 5.6 Hz, 1H), 1.64 (dt, <i>J</i> = 13.7, 6.6 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 0.99 (dd, <i>J</i> = 18.3, 6.6 Hz, 5H). [M+Na] ⁺ 560.20

10

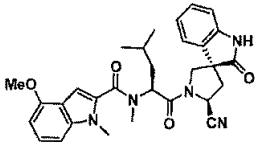
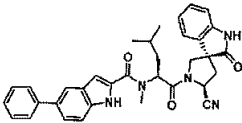
20

30

40

50

【表 9 - 7】

53		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone- d_6) δ 9.72 (s, 1H), 7.26 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.05 – 6.95 (m, 3H), 6.63 – 6.55 (m, 2H), 5.56 (br s, 1H), 5.24 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.83 (d, $J = 0.5$ Hz, 4H), 2.78 – 2.66 (m, 2H), 1.98 (ddd, $J = 14.1, 9.6, 4.8$ Hz, 1H), 1.79 (ddd, $J = 13.8, 8.7, 5.6$ Hz, 1H), 1.71 (br s, 1H), 1.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 550.25
54		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone- d_6) δ 10.50 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.47 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.94 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.59 (br s, 1H), 5.22 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.29 (br s, 1H), 4.01 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.77 – 2.66 (m, 2H), 1.94 (br s, 1H), 1.85 – 1.73 (m, 1H), 1.63 (br s, 1H), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.97 (br s, 3H). $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 582.26

10

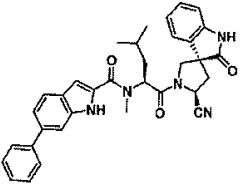
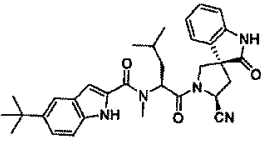
20

30

40

50

【表 9 - 8】

55		^1H NMR (500 MHz, Acetone- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 8.4, 7.1 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 7.09 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.61 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.78 – 2.65 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.64 (dt, J = 13.8, 6.7 Hz, 1H), 1.02 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.3 Hz, 3H). $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 582.26
56		^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 5.57 (dd, J = 9.6, 5.5 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.27 (br s, 1H), 4.01 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.68 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.61 (dd, J = 13.8, 6.7 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.01 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 538.1

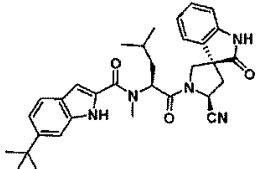
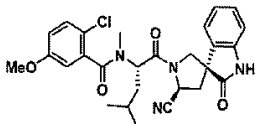
10

20

30

40

【表 9 - 9】

			(d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.95 (br s, 3H).
57		[M-H] ⁻ 538.1	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 10.25 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.58 (dd, $J = 9.5, 5.6$ Hz, 1H), 5.21 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.24 (br s, 1H), 4.01 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.83 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 2.78 – 2.63 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.78 (ddd, $J = 14.1, 8.7, 5.6$ Hz, 1H), 1.62 (dt, $J = 13.8, 6.7$ Hz, 1H), 1.37 (s, 9H), 0.98 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.95 (br s, 3H).
58		[M+Na] ⁺ 531.15, 533.10	¹ H NMR (500 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.07 – 6.94 (m, 5H), 5.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.21 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 19.0, 10.5$ Hz, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.72 (qd, $J = 13.2, 8.4$ Hz, 2H), 1.85 (m, 3H), 1.05 (m, 6H).

10

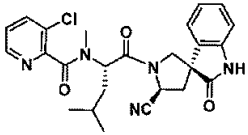
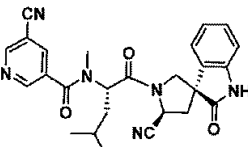
20

30

40

50

【表 9 - 1 0】

59		^1H NMR (500 MHz, Acetone- d_6) δ 9.70 (s, 1H), 8.49 (dd, $J = 4.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.3, 4.7$ Hz, 1H), 7.39 – 7.13 (m, 2H), 7.06 – 6.97 (m, 2H), 5.60 (dd, $J = 9.7, 5.1$ Hz, 1H), 5.23 – 5.16 (m, 1H), 4.26 (dd, $J = 10.5, 1.0$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.82 (s, 3 H), 2.82 – 2.76 (m, 1H), 2.70 (dd, $J = 13.2, 7.6$ Hz, 1H), 2.00 – 1.87 (m, 1H), 1.83 – 1.70 (m, 3H), 1.03 (t, $J = 6.5$ Hz, 6H), $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 480.27, 450.10
60		^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.33 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.13 – 7.05 (m, 2H), 7.01 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J = 9.0, 6.0$ Hz, 1H), 5.24 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 10.7, 1.3$ Hz, 1H), 4.12 – 3.96 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.82 – 2.67 (m, 2H), 1.92 (ddd, $J = 14.0, 8.9, 5.4$ Hz, 1H), 1.82 (ddd, $J = 14.0, 8.5, 6.1$ Hz, 1H), 1.78 – 1.65 (m, 1H), 1.01 (dd, $J = 14.7, 6.5$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 471.24

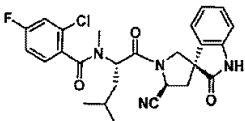
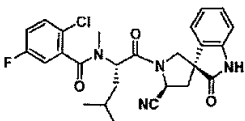
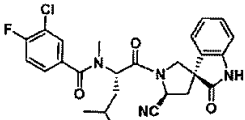
10

20

30

40

【表 9 - 1 1】

61		$[M+Na]^+$ 519.04, 521.08	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 9.79 (s, 1H), 7.49 – 7.23 (m, 3H), 7.20 – 6.90 (m, 4H), 5.59 (dd, J = 8.6, 6.3 Hz, 1H), 5.23 (br, 1H), 4.21 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.08 (br, 1H), 2.85 (s, 3 H) 2.74 (td, J = 14.0, 13.0, 8.5 Hz, 2H), 1.97 – 1.61 (m, 3H), 1.01 (t, J = 6.3 Hz, 6H).
62		$[M+Na]^+$ 519.19, 521.11	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 9.80 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (d, J = 21.4 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 8.6, 3.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 26.1 Hz, 4H), 5.58 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.16 – 3.97 (m, 1H), 2.82 (s, 3 H), 2.80 – 2.67 (m, 2H), 1.94 – 1.64 (m, 3H), 1.01 (t, J = 6.4 Hz, 6H).
63		$[M+Na]^+$ 519.13, 521.02	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 9.78 (s, 1H), 7.35 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.18 – 7.03 (m, 4H), 7.04 – 6.94 (m, 2H), 5.51 (dd, J = 8.9, 6.0 Hz, 1H), 5.23 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.42 – 4.26 (m, 1H), 4.00 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.82 – 2.60 (m, 2H), 1.89 (ddd, J = 14.2,

10

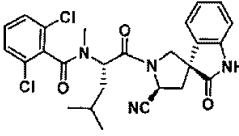
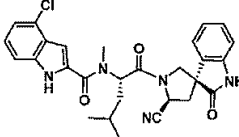
20

30

40

50

【表 9 - 1 2】

			10.9, 5.5 Hz, 1H), 1.79 (ddd, $J = 14.0, 8.4, 6.1$ Hz, 1H), 1.69 (dq, $J = 13.9, 6.6$ Hz, 1H), 1.00 (dd, $J = 14.5, 6.5$ Hz, 6H).
64		$[M+Na]^+$ 535.11, 537.00	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 9.73 (s, 1H), 7.49 (ddt, $J = 7.3, 3.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.28 (tt, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.01 (dt, $J = 7.5, 3.7$ Hz, 2H), 5.62 – 5.54 (m, 1H), 5.20 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.79 – 2.61 (m, 2H), 1.98 – 1.68 (m, 3H), 1.03 (dd, $J = 8.9, 6.5$ Hz, 6H).
65		$[M+Na]^+$ 540.13, 542.10	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 7.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.95 – 6.89 (m, 2H), 6.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.60 (dd, $J = 9.5, 5.7$ Hz, 1H), 5.22 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.81 – 2.63 (m, 2H),

10

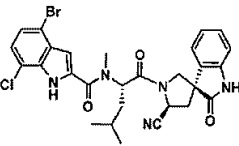
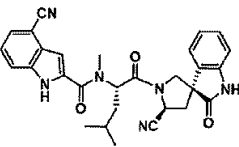
20

30

40

50

【表 9 - 1 3】

			1.94 (td, $J = 9.3, 4.7$ Hz, 1H), 1.80 (ddd, $J = 14.2, 8.7, 5.7$ Hz, 1H), 1.65 (dpd, $J = 8.6, 6.6, 5.2$ Hz, 1H), 0.99 (m, 6H).
66		[M-H] ⁻ 594.05, 596.03	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 9.69 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.19 – 7.08 (m, 2H), 7.08 – 6.97 (m, 1H), 6.93 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.44 (dd, $J = 9.7, 5.4$ Hz, 1H), 5.22 (td, $J = 8.3, 3.9$ Hz, 1H), 4.13 – 3.97 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.84 – 2.61 (m, 2H), 1.86 (ddd, $J = 14.5, 9.0, 5.5$ Hz, 1H), 1.79 – 1.58 (m, 2H), 1.10 – 0.90 (m, 6H).
67		[M+H] ⁺ 509.22	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.3, 0.9$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.4, 7.3$ Hz, 1H), 7.13 – 6.94 (m, 3H), 6.96 – 6.77 (m, 2H), 5.60 (dd, $J = 9.4, 5.7$ Hz, 1H), 5.23 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.81 – 2.66 (m, 2H), 2.00 – 1.88 (m, 1H), 1.81 (ddd, $J = 14.2, 8.6, 5.7$

10

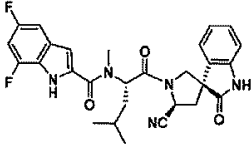
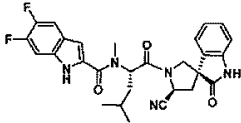
20

30

40

50

【表 9 - 1 4】

			Hz, 1H), 1.66 (dtd, $J = 8.4$, 6.6, 5.1 Hz, 1H), 1.00 (dd, $J = 16.8$, 6.6 Hz, 6H).
68		$[M+H]^+$ 509.22	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 10.75 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.13 – 6.99 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H), 6.88 (s, 2H), 5.56 (br, 1H), 5.22 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.77 – 2.60 (m, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.87 – 1.70 (m, 1H), 1.63 (s, 1H), 0.99 (dd, $J = 17.8$, 6.5 Hz, 6H).
69		$[M+Na]^+$ 542.22	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 10.61 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (dd, $J = 11.0$, 6.9 Hz, 1H), 7.16 – 6.96 (m, 2H), 6.93 (br, 2H), 6.81 (br, 1H), 5.57 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.21 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.72 (qd, $J = 13.2$, 8.3 Hz, 2H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.77 (ddd, $J = 14.2$, 8.8, 5.5 Hz, 1H), 1.62 (dq, $J = 14.1$, 6.7 Hz, 1H), 0.98 (dd, $J = 20.8$, 6.5 Hz, 6H).

10

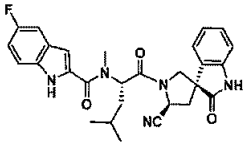
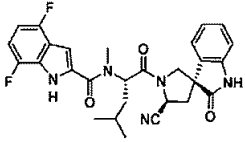
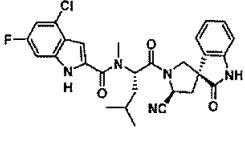
20

30

40

50

【表 9 - 1 5】

70		$[M+Na]^+$ 524.20	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 10.53 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.16 – 6.98 (m, 3H), 6.89 (dd, J = 26.7, 10.6 Hz, 3H), 5.64 – 5.46 (m, 1H), 5.21 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.71 (tt, J = 13.3, 6.4 Hz, 2H), 1.97 – 1.88 (m, 1H), 1.78 (ddd, J = 14.2, 8.8, 5.6 Hz, 1H), 1.63 (dd, J = 13.7, 7.0 Hz, 1H), 0.98 (dd, J = 20.0, 6.5 Hz, 6H).
71		$[M+Na]^+$ 542.21	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.00 – 6.89 (m, 3H), 6.85 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 9.8, 8.5, 3.0 Hz, 1H), 5.57 (dd, J = 9.5, 5.7 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.80 – 2.64 (m, 2H), 1.00 (dd, J = 18.1, 6.6 Hz, 6H).
72		$[M+H]^+$ 536.11	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 10.84 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.27 – 7.14 (m,

10

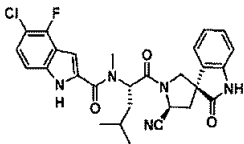
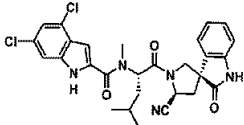
20

30

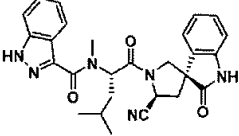
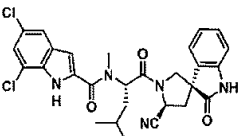
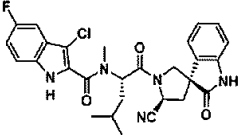
40

50

【表 9 - 1 6】

			1H), 7.11 – 6.98 (m, 3H), 6.98 – 6.87 (m, 2H), 6.82 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.59 (dd, $J = 9.5, 5.6$ Hz, 1H), 5.21 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.79 – 2.62 (m, 2H), 1.99 – 1.87 (m, 1H), 1.79 (ddd, $J = 14.2, 8.8, 5.7$ Hz, 1H), 1.63 (dddd, $J = 13.2, 11.7, 8.8, 6.5$ Hz, 1H), 0.99 (dd, $J = 19.1, 6.6$ Hz, 6H).	10
73		[M-H]⁻ 534.24, 535.68	¹H NMR (400 MHz, Acetone-<i>d</i>₆) δ 10.87 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.8, 6.9$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 11.8, 7.4$ Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.82 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.59 (dd, $J = 9.4, 5.7$ Hz, 1H), 5.22 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.78 – 2.65 (m, 2H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.79 (ddd, $J = 14.2, 8.7, 5.6$ Hz, 1H), 1.72 – 1.44 (m, 1H), 0.99 (m, 6H).	20 30
74		[M-H]⁻ 550.13, 552.14	¹H NMR (400 MHz, Acetone-<i>d</i>₆) δ 10.89 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.52 (s, 1H),	40

【表 9 - 1 7】

			7.19 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.08 – 6.97 (m, 2H), 6.97 – 6.88 (m, 2H), 6.82 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.59 (dd, $J = 9.5$, 5.6 Hz, 1H), 5.22 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.79 – 2.63 (m, 2H), 2.02 – 1.87 (m, 1H), 1.79 (ddd, $J = 14.2$, 8.7, 5.6 Hz, 1H), 1.64 (dtd, $J = 8.7$, 6.7, 5.1 Hz, 1H), 0.99 (m, 6H).
75		[M-H] ⁻ 483.16	
76		[M-H] ⁻ 550.07, 551.95	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 10.31 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.14 – 6.88 (m, 3H), 6.82 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 5.20 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.68 (td, $J = 14.1$, 13.3, 8.4 Hz, 2H), 1.85 (br, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 0.96 (dd, $J = 16.7$, 6.6 Hz, 6H).
77		[M+H] ⁺ 536.15, 538.06	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 10.80 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.51 (dd, $J = 9.1$, 4.3 Hz, 1H), 7.25 (t, $J =$

10

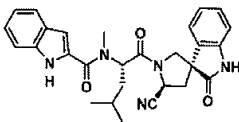
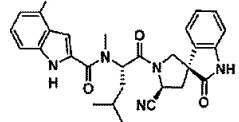
20

30

40

50

【表 9 - 1 8】

			7.9 Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.16 – 7.08 (m, 1H), 6.99 (dd, $J = 17.6$, 7.9 Hz, 2H), 5.47 – 5.30 (m, 1H), 5.21 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.86 – 2.63 (m, 2H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.82 (d, $J = 15.3$ Hz, 2H), 1.02 (dd, $J = 23.0$, 6.0 Hz, 6484.20 H).
78		[M+H] ⁺ 484.20	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 10.43 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.23 (ddd, $J = 8.2$, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.06 (q, $J = 9.4$, 8.4 Hz, 3H), 6.89 (dd, $J = 20.9$, 11.6 Hz, 3H), 5.59 (dd, $J = 9.5$, 5.6 Hz, 1H), 5.21 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.79 – 2.63 (m, 2H), 1.94 (ddd, $J = 19.1$, 9.7, 4.9 Hz, 1H), 1.78 (ddd, $J = 14.2$, 8.7, 5.6 Hz, 1H), 1.71 – 1.55 (m, 1H), 0.98 (dd, $J = 20.7$, 6.5 Hz, 6H).
79		[M-H] ⁻ 560.00, 562.00	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 10.79 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.2$

10

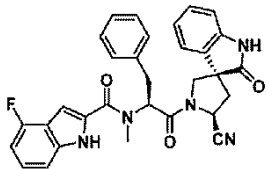
20

30

40

50

【表 9 - 1 9】

			Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.97 – 6.78 (m, 3H), 5.60 (dd, $J = 9.4, 5.7$ Hz, 1H), 5.21 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.33 – 4.02 (m, 1H), 4.00 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.79 – 2.63 (m, 2H), 1.94 (ddd, $J = 14.4, 9.5, 5.2$ Hz, 1H), 1.80 (ddd, $J = 14.2, 8.6, 5.6$ Hz, 1H), 1.72 – 1.57 (m, 1H), 0.99 (dd, $J = 18.4, 6.5$ Hz, 6H).
80		[M-H] ⁻ 534.19	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 10.59 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.32 – 7.21 (m, 3H), 7.24 – 7.13 (m, 2H), 7.02 (dt, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 2H), 6.92 – 6.85 (m, 1H), 6.85 – 6.74 (m, 3H), 5.76 (dd, $J = 8.6, 6.7$ Hz, 1H), 5.21 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.40 (dd, $J = 14.0, 6.7$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 14.1, 8.6$ Hz, 1H), 2.72 (ddd, $J = 13.3, 8.5, 1.1$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J = 13.2, 8.0$ Hz, 1H).

10

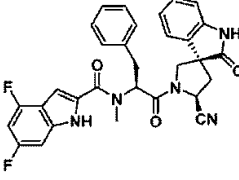
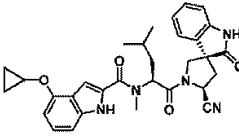
20

30

40

50

【表 9 - 2 0】

81		¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 10.69 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 7.24 – 7.13 (m, 1H), 7.07 – 6.97 (m, 3H), 6.89 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.79 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.72 (td, <i>J</i> = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 5.76 (dd, <i>J</i> = 8.8, 6.6 Hz, 1H), 5.21 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.25 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 3.73 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.39 (dd, <i>J</i> = 14.1, 6.7 Hz, 1H), 3.26 (dd, <i>J</i> = 14.1, 8.8 Hz, 1H), 2.72 (ddd, <i>J</i> = 13.2, 8.5, 1.2 Hz, 1H), 2.63 (dd, <i>J</i> = 13.3, 8.1 Hz, 1H). [M-H] ⁻ 552.18
82		¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 10.39 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.13 – 6.96 (m, 3H), 6.87 (td, <i>J</i> = 18.4, 16.6, 7.2 Hz, 5H), 5.58 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 5.20 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.27 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 4.03 – 3.92 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 2.78 – 2.62 (m, 2H), 1.99 – 1.85 (m, 1H), 1.77 (dt, <i>J</i> = 14.2, 7.2 Hz, 1H), 1.63 (dd, <i>J</i> = 14.3, 7.7 Hz, 1H), 1.45-1.35 (m, 2H). [M+Na] ⁺ 562.24

10

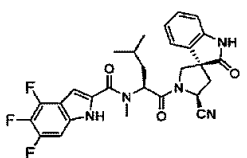
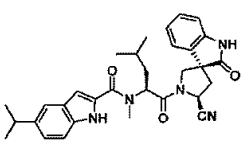
20

30

40

50

【表 9 - 2 1】

			1.34-1.28 (m, 1H), 1.19 (q, J = 8.0, 7.3 Hz, 1H), 1.01 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
83		$[M+Na]^+$ 560.19	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 10.87 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 1H), 7.09 – 6.95 (m, 3H), 6.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 9.5, 5.6 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.81 – 2.58 (m, 2H), 1.94 (ddd, J = 14.4, 9.6, 5.0 Hz, 1H), 1.78 (ddd, J = 14.2, 8.8, 5.6 Hz, 1H), 1.70 – 1.55 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
84		$[M+Na]^+$ 548.26	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.20 – 6.97 (m, 3H), 6.97 – 6.72 (m, 3H), 5.58 (dd, J = 9.4, 5.6 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.01 (td, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H),

10

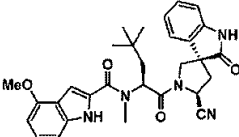
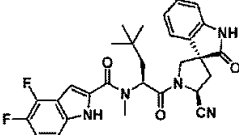
20

30

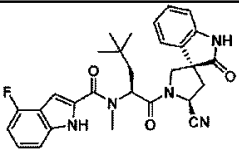
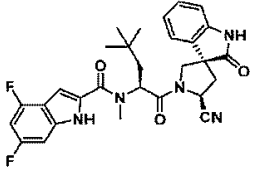
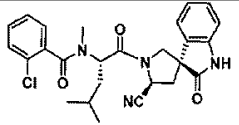
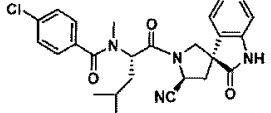
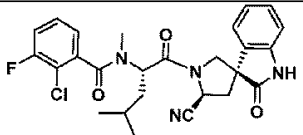
40

50

【表 9 - 2 2】

			2.81 – 2.60 (m, 2H), 2.01 – 1.85 (m, 1H), 1.78 (ddd, $J = 14.2, 8.7, 5.6$ Hz, 1H), 1.63 (dq, $J = 13.6, 6.6$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.99 – 0.89 (m, 3H).	
85		$[M+Na]^+$ 550.24	^1H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.81 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.20 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.04 – 6.89 (m, 3H), 6.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.73 – 6.58 (m, 2H), 6.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.59 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.00 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.01 – 3.91 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.94 – 2.78 (m, 1H), 2.51 (dd, $J = 13.2, 8.5$ Hz, 1H), 2.11 (q, $J = 6.5, 5.3$ Hz, 1H), 1.74 (dd, $J = 14.3, 6.0$ Hz, 1H), 0.99 (s, 9H).	10 20
86		$[M+Na]^+$ 556.21	^1H NMR (500 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.21 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.10 (ddd, $J = 10.6, 8.9, 7.3$ Hz, 1H), 7.07 – 6.89 (m, 2H), 6.89 – 6.74 (m, 2H), 6.74 – 6.54 (m, 2H), 5.55 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.03 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.48 (s,	30 40

【表 9 - 2 3】

			3H), 2.86 (dd, $J = 13.3$, 8.7 Hz, 1H), 2.52 (ddd, $J = 13.3$, 8.4, 1.3 Hz, 1H), 2.20 – 2.13 (m, 1H), 1.73 (dd, $J = 14.3$, 6.0 Hz, 1H), 0.99 (s, 9H).
87		$[M+Na]^+$ 538.22	
88		$[M+Na]^+$ 556.21	^1H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.34 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 6.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.89 – 6.79 (m, 3H), 6.73 – 6.54 (m, 3H), 5.57 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.03 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.85 (dd, $J = 13.3$, 8.5 Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 13.3$, 8.5 Hz, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 1.76 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 0.99 (s, 9H).
162		479.10	
163		479.10	
164		497.10	

10

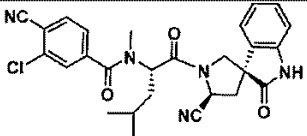
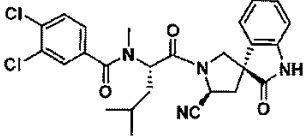
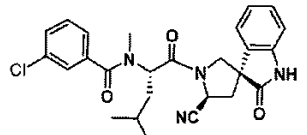
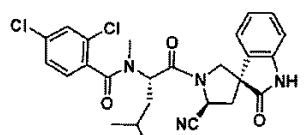
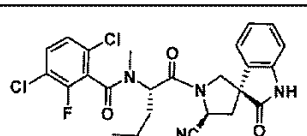
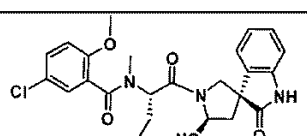
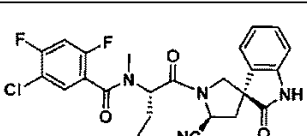
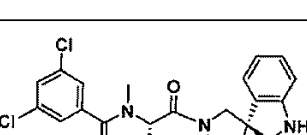
20

30

40

50

【表 9 - 2 4】

165		504.05	
166		535.15 [M+Na] ⁺	
167		479.10	
168		513.15	
169		531.05	
170		509.20	
171		537.05 [M+Na] ⁺	
172		535.00 [M+Na] ⁺	

10

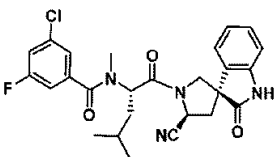
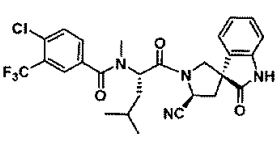
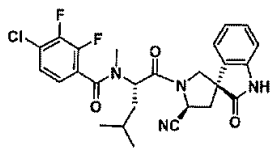
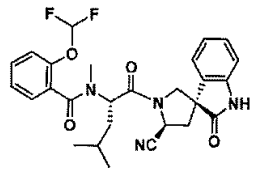
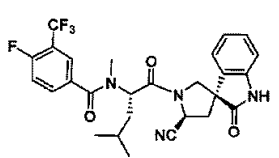
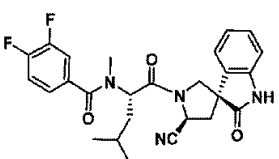
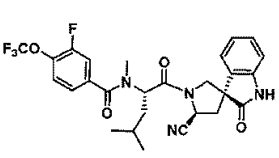
20

30

40

50

【表 9 - 2 5】

173		497.15	
174		569.05 [M+Na] ⁺	
175		537.05 [M+Na] ⁺	
176		511.10	
177		531.15	
178		481.10	
179		547.15	

10

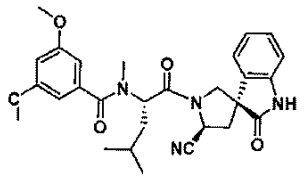
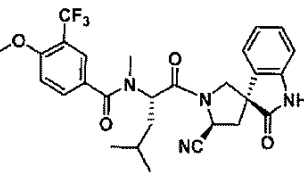
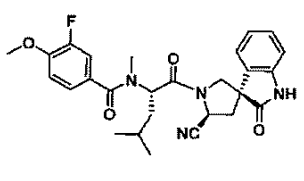
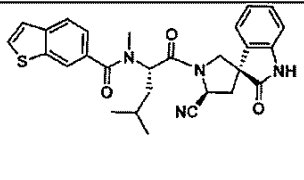
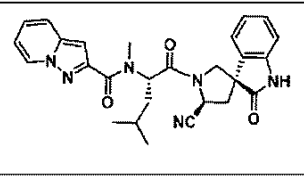
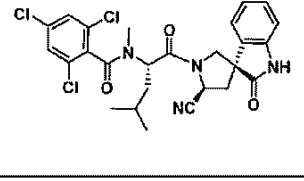
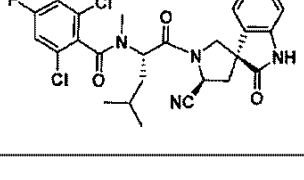
20

30

40

50

【表 9 - 2 6】

180		543.10	
181		543.10	
182		493.10	
183		523.15	
184		585.15	
185		569.05 [M+Na] ⁺	
186		531.15	

10

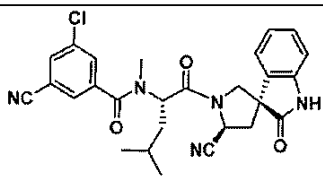
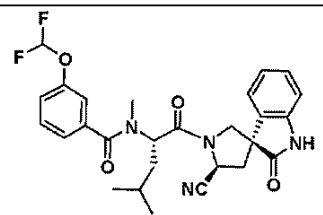
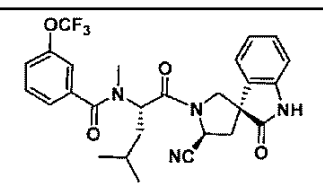
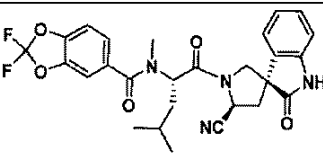
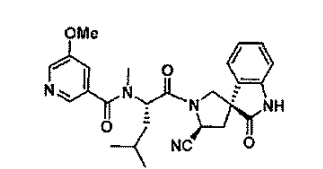
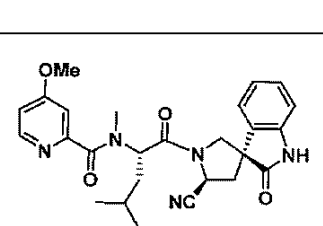
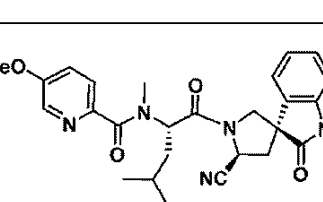
20

30

40

50

【表 9 - 2 7】

187		504.20	
188		511.10	
189		529.05	
190		525.10	
191		576.15	
192		476.20	
193		476.20	

10

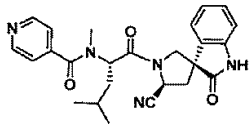
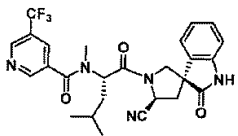
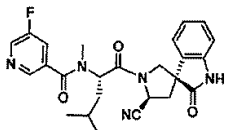
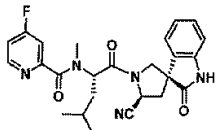
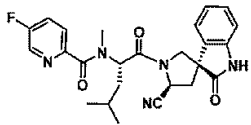
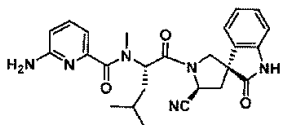
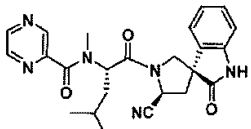
20

30

40

50

【表 9 - 2 8】

194		446.20	
195		514.10	
196		464.10	
197		464.15	
198		464.15	
199		461.20	
200		447.15	

10

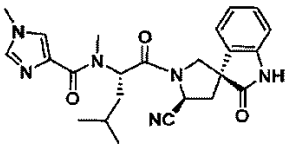
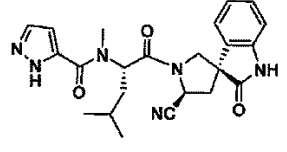
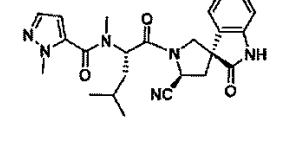
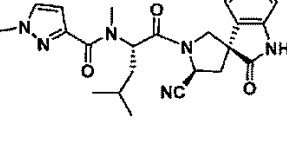
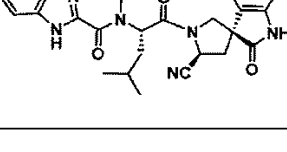
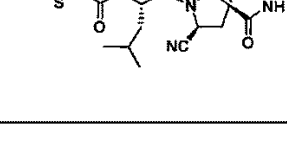
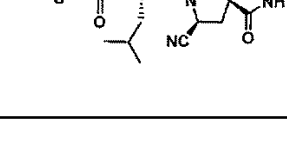
20

30

40

50

【表 9 - 2 9】

201		449.20	
202		435.15	
203		449.15	
204		449.20	
205		485.15	
206		502.30	
207		501.15	

10

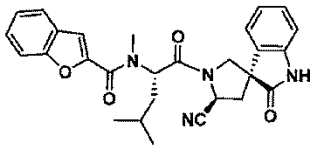
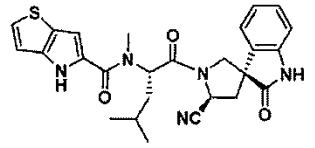
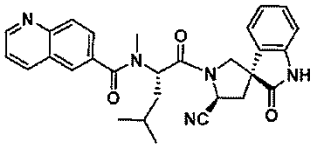
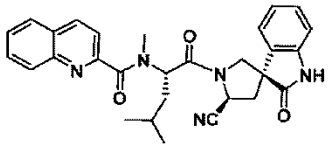
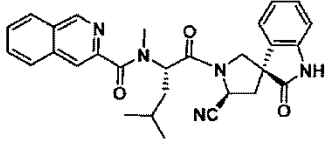
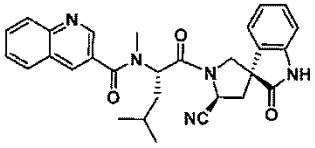
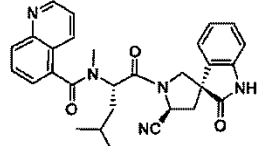
20

30

40

50

【表 9 - 3 0】

208		485.15	
209		490.15	
210		496.35	
211		496.20	
212		496.25	
213		496.25	
214		496.25	

10

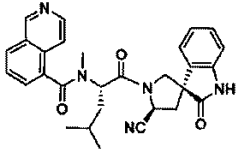
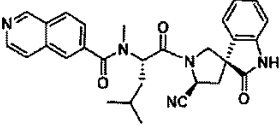
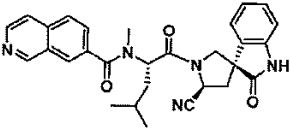
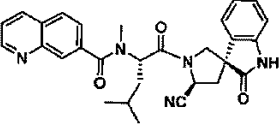
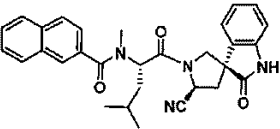
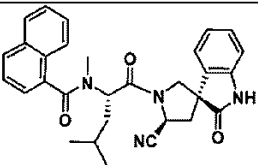
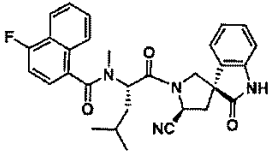
20

30

40

50

【表 9 - 3 1】

215		496.35	
216		496.20	
217		496.25	
218		496.20	
219		495.40	
220		495.25	
221		535.20 [M+Na] ⁺	

10

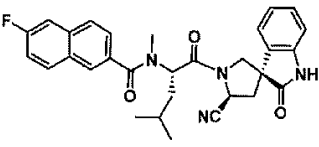
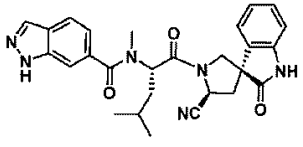
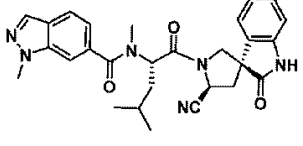
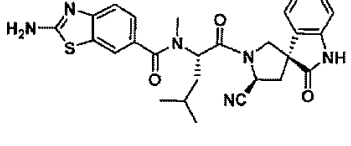
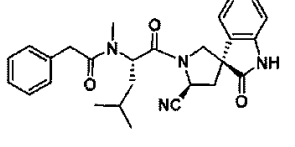
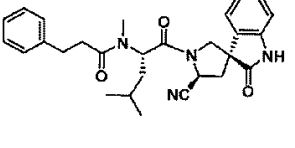
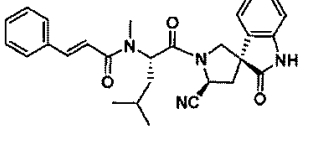
20

30

40

50

【表 9 - 3 2】

222		513.15	
223		485.23	
224		499.25	
225		517.20	
226		459.20	
227		495.20 [M+Na] ⁺	
228		493.20 [M+Na] ⁺	

10

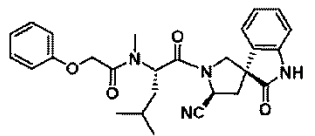
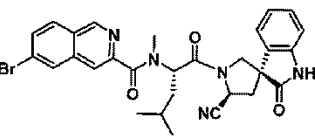
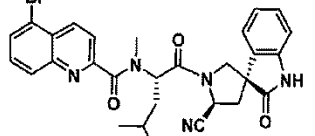
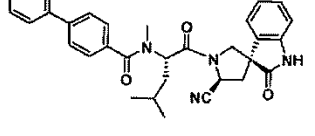
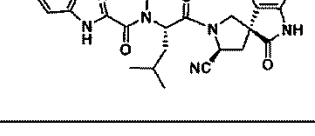
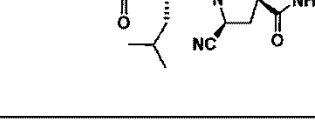
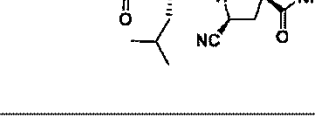
20

30

40

50

【表 9 - 3 3】

229		475.20	
230		574.48	
231		574.15	
232		520.25	
233		522.30	
234		510.25	
235		514.20	

10

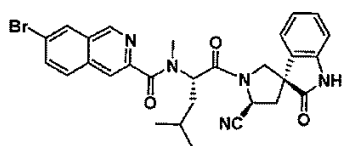
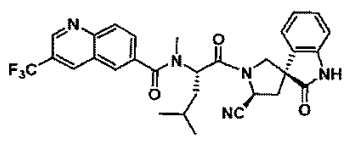
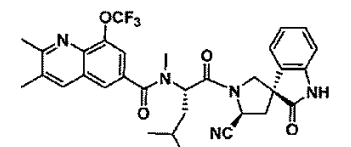
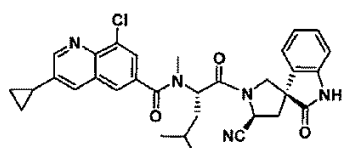
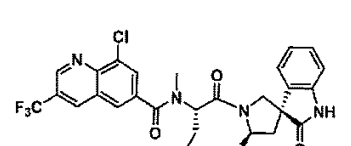
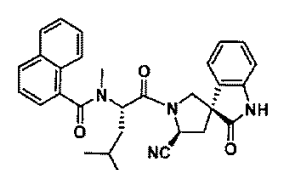
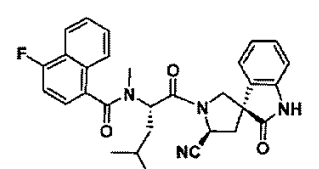
20

30

40

50

【表 9 - 3 4】

236		574.15	
237		564.09	
238		608.23	
239		570.13	
240		597.97	
241		495.25	
242		535.20 [M+Na] ⁺	

10

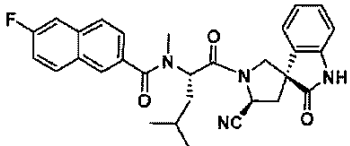
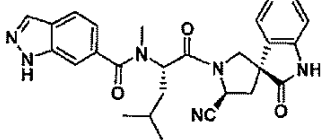
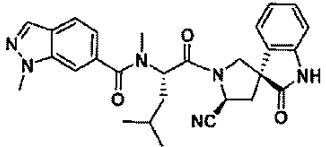
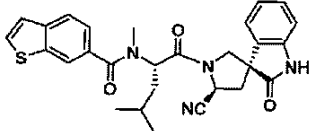
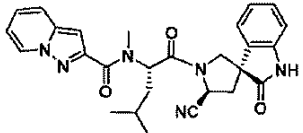
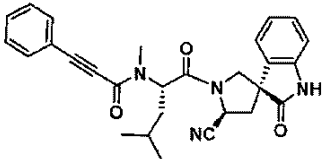
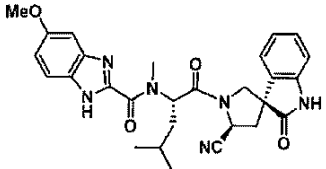
20

30

40

50

【表 9 - 3 5】

243		513.15	
244		485.23	
245		499.25	
246		523.15	
247		485.15	
248		469.75	
249		515.20	

10

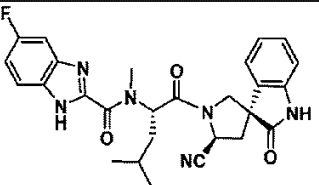
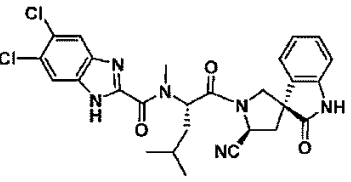
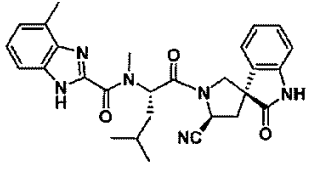
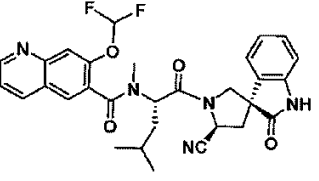
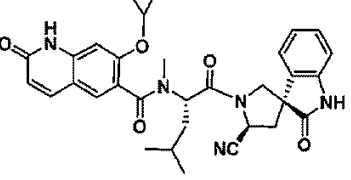
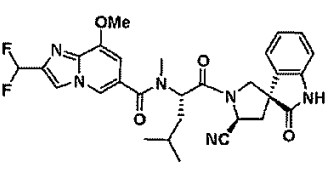
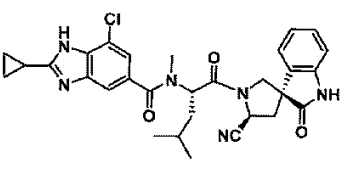
20

30

40

50

【表 9 - 3 6】

250		503.25	
251		553.45	
252		499.20	
253		562.23	
254		566.00	
255		565.24	
256		559.22	

10

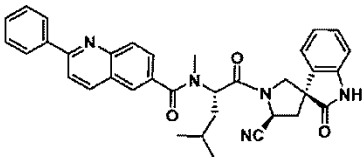
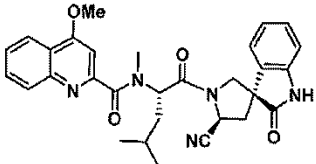
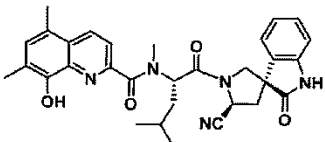
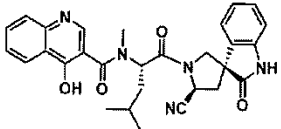
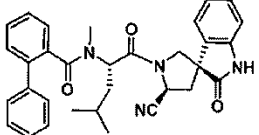
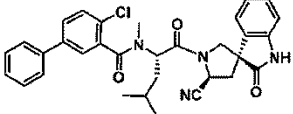
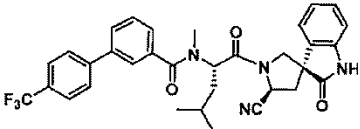
20

30

40

50

【表 9 - 3 7】

257		572.35	
258		526.30	
259		540.25	
260		512.20	
261		521.20	
262		577.25	
263		588.23	

10

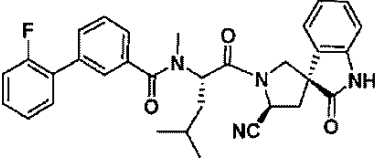
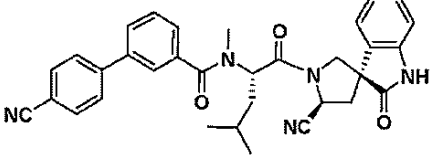
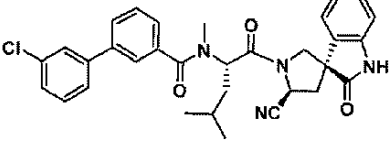
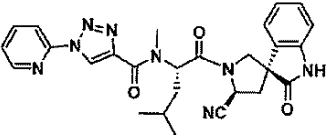
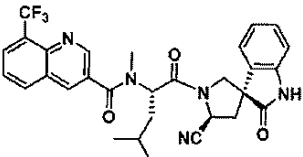
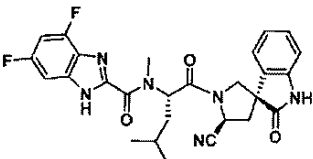
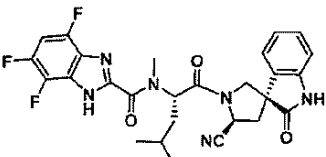
20

30

40

50

【表 9 - 3 8】

264		539.30	
265		545.24	
266		577.25	
267		511.22	
268		562.21	
269		520.20	
270		539.25	

10

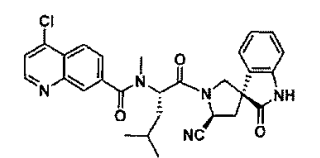
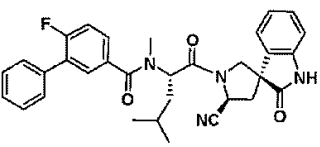
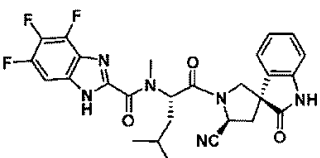
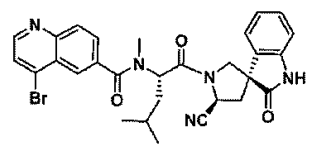
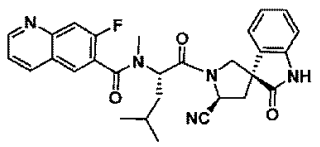
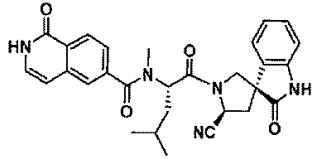
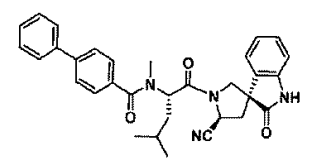
20

30

40

50

【表 9 - 3 9】

271		530.15	
272		539.25	
273		538.55	
274		574.15	
275		514.25	
276		512.20	
277		521.25	

10

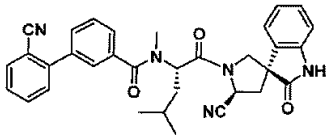
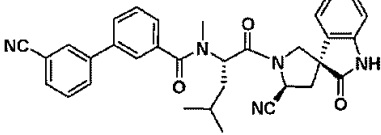
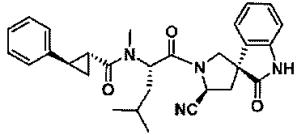
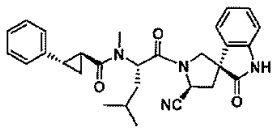
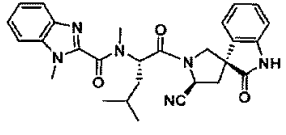
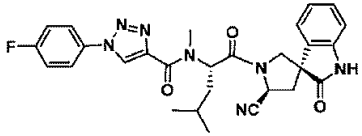
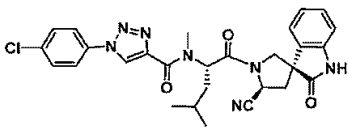
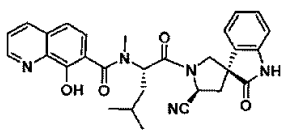
20

30

40

50

【表 9 - 4 0】

278		568.25 [M+Na] ⁺	
279		568.25 [M+Na] ⁺	
280		485.25	
281		485.20	
282		499.20	
283		552.22 [M+Na] ⁺	
284		568.19 [M+Na] ⁺	
285		512.25	

10

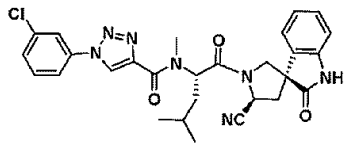
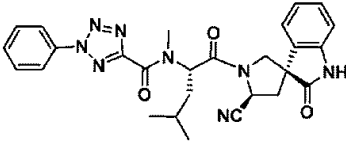
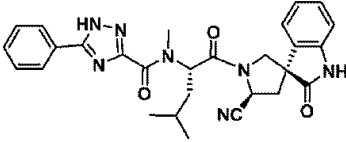
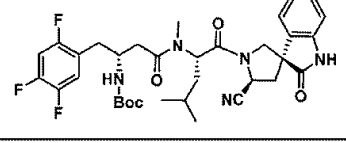
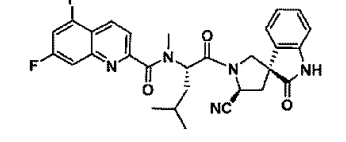
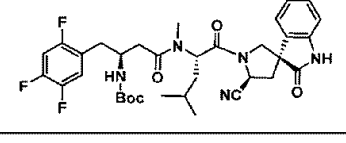
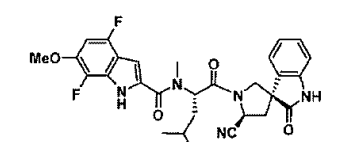
20

30

40

50

【表 9 - 4 1】

286		545.85	
287		511.07 [M-H] ⁻	
288		512.03	
289		[M+Na ⁺] 678.3	
290		[M+Na ⁺] 554.2	
291		[M+Na ⁺] 678.3	
292		[M+Na ⁺] 572.2	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 10.64 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.10 – 7.00 (m, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.89 – 6.77 (m, 3H), 5.56 (s, 1H), 5.21 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.26 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 3.99 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.78 – 2.71 (m, 1H), 2.69 (dd, <i>J</i> = 13.3, 8.0 Hz,

10

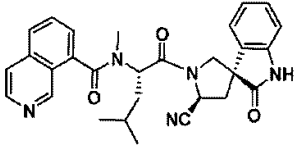
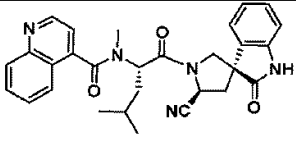
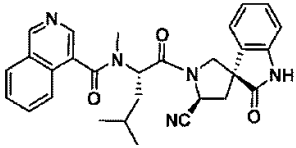
20

30

40

50

【表 9 - 4 2】

			1H), 1.91 (m, 1H), 1.79 (ddd, $J = 14.2, 8.7, 5.8$ Hz, 1H), 1.64 (dt, $J = 13.8, 6.5$ Hz, 1H), 0.99 (m, 6H).
293		[M+H ⁺] 496.2	
294		[M+H ⁺] 496.2	
295		[M+H ⁺] 496.2	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 9.77 (s, 1H), 9.32 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.22 – 8.15 (m, 1H), 7.84 – 7.71 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 7.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 14.0, 7.6$ Hz, 2H), 5.74 – 5.62 (m, 1H), 5.28 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.88 – 2.70 (m, 2H), 2.04 – 1.73 (m, 2H), 1.10 (dd, $J = 6.6, 1.5$ Hz, 6H).

10

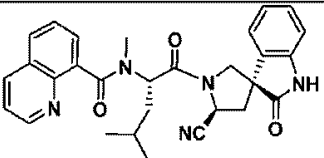
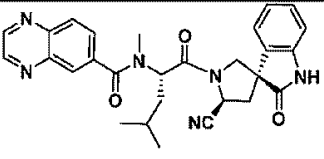
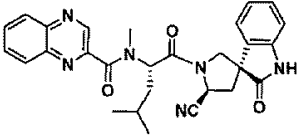
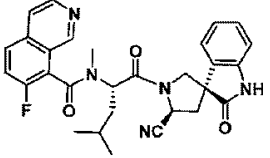
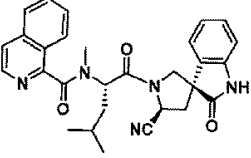
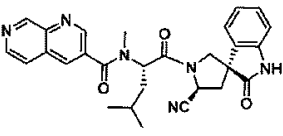
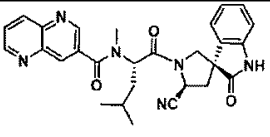
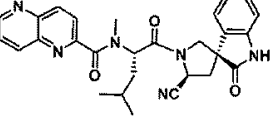
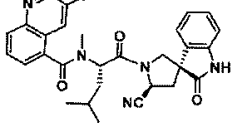
20

30

40

50

【表 9 - 4 3】

296		[M+Na ⁺] 518.2	
297		[M+Na ⁺] 519.2	
298		[M+Na ⁺] 519.2	
299		[M+H ⁺] 514.2	
300		[M+Na ⁺] 518.2	
301		[M+H ⁺] 497.1	
302		[M+H ⁺] 497.1	
303		[M+H ⁺] 497.1	
304		[M+H ⁺] 514.1	

10

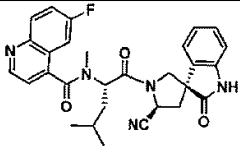
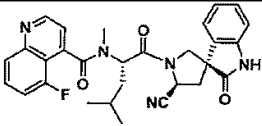
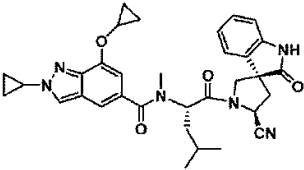
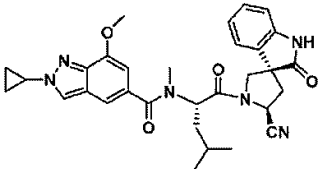
20

30

40

50

【表 9 - 4 4】

305		[M+H ⁺] 514.1	
306		[M+H ⁺] 514.2	
307		[M-1] 579.1	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.36 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 20.9, 7.5 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.39 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.03 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.79 – 2.69 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.34 (m, 3H), 1.24 – 1.10 (m, 3H), 1.02 (m, 4H), 0.80 (m, 4H).
308		[M-1] 553.1	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 9.75 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (q, <i>J</i> = 10.0, 8.8 Hz, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.22 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.39 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.03 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.79 – 2.69 (m, 2H),

10

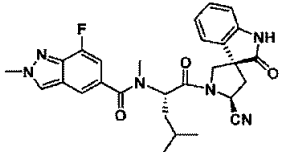
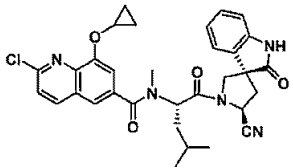
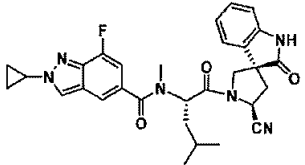
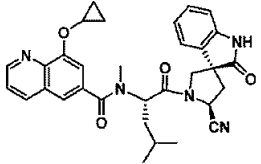
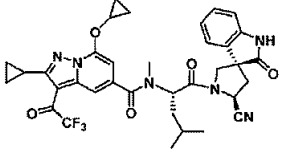
20

30

40

50

【表 9 - 4 5】

			1.84 (q, $J = 8.2$ Hz, 2H), 1.70 (s, 1H), 1.36 (s, 2H), 1.24 – 1.11 (m, 2H), 1.02 (s, 6H).
309		[M-1] 515.1	
310		[M-1] 584.2	
311		[M-1] 541.2	
312		[M-1] 550.0	
313		[M-1] 675.0	

10

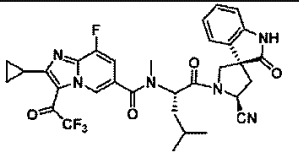
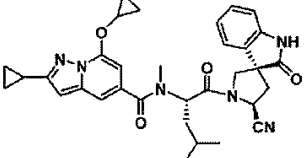
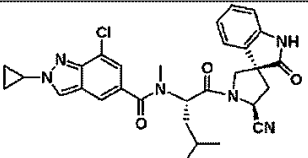
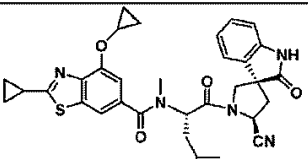
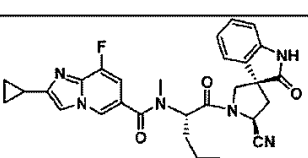
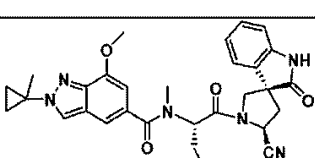
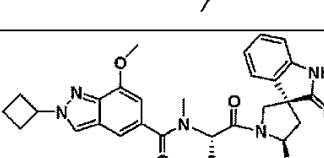
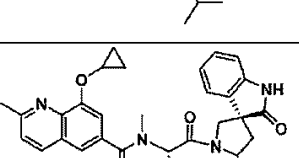
20

30

40

50

【表 9 - 4 6】

314		[M-1] 637.0	
315		[M-1] 579.1	
316		[M-1] 557.0	
317		[M-1] 596.0	
318		[M-1] 541.1	
319		[M-1] 567.2	
320		[M-1] 567.1	
321		[M-1] 564.2	

10

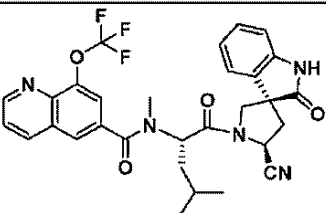
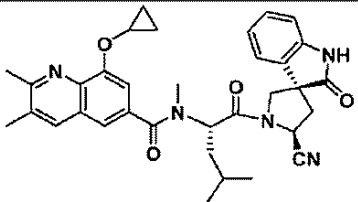
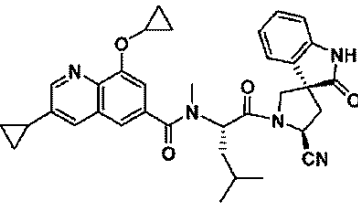
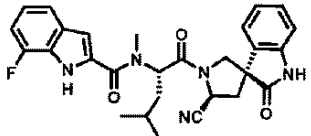
20

30

40

50

【表 9 - 4 7】

322		[M-1] 578.1	
323		[M-1] 578.2	
324		[M-1] 590.1	
325		[M-1] 500.18	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 10.57 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.05-6.89 (m, 8H), 5.57 (s, 1H), 5.22 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.27 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 4.00 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.78 – 2.71 (m, 1H), 2.69 (dd, <i>J</i> = 13.3, 8.1 Hz, 1H), 1.79 (dt, <i>J</i> = 14.1, 6.7 Hz, 1H), 1.68 – 1.60 (m, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 0.99 (dd, <i>J</i> = 18.7, 6.5 Hz, 6H).

10

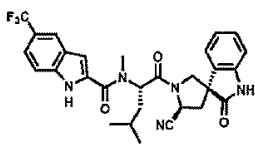
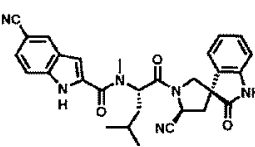
20

30

40

50

【表 9 - 4 8】

326		[M-1] 550.17 ¹H NMR (400 MHz, Acetone-<i>d</i>₆) δ 10.85 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.22 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.30 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 4.01 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.87 – 2.60 (m, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.79 (dt, <i>J</i> = 14.2, 7.3 Hz, 1H), 1.64 (dd, <i>J</i> = 13.9, 7.4 Hz, 1H), 0.99 (dd, <i>J</i> = 18.4, 6.6 Hz, 6H).
327		[M-1] 507.10 ¹H NMR (400 MHz, Acetone-<i>d</i>₆) δ 10.96 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 3H), 6.91 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.59 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 5.22 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.28 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 3.99 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.75 – 2.66 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.79 (ddd, <i>J</i> = 14.2, 8.7, 5.6 Hz, 1H).

10

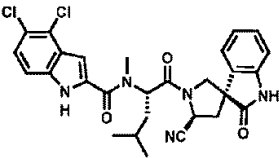
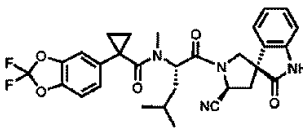
20

30

40

50

【表 9 - 4 9】

			1H), 0.99 (dd, $J = 18.2, 6.6$ Hz, 6H).
328		[M+1] 550.15, 552.14	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.96 – 6.88 (m, 2H), 6.83 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.22 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.83 – 2.72 (m, 2H), 2.00 – 1.90 (m, 1H), 1.80 (ddd, $J = 14.1, 8.8, 5.8$ Hz, 1H), 1.64 (dt, $J = 14.2, 6.7$ Hz, 1H), 0.99 (dd, $J = 18.5, 6.6$ Hz, 6H).
329		[M-1] 563.13	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 9.73 (s, 1H), 7.32 (td, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.04 (td, $J = 6.0, 5.6, 2.0$ Hz, 4H), 5.36 (dd, $J = 9.2, 6.1$ Hz, 1H), 5.13 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.78 – 2.60 (m, 2H), 1.78 – 1.60 (m,

10

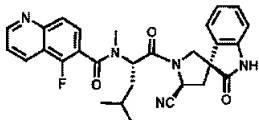
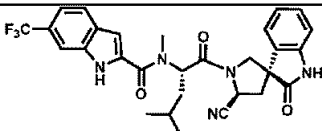
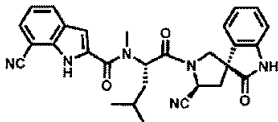
20

30

40

50

【表 9 - 5 0】

			2H), 1.39 (s, 1H), 1.48 – 1.17 (m, 3H), 0.97 – 0.82 (m, 6H).
330		[M+1] 514.24	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 9.80 (s, 1H), 9.04 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.49 (dt, <i>J</i> = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 7.02 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.66 (dd, <i>J</i> = 9.7, 5.1 Hz, 1H), 5.26 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.35 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 4.08 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.86 – 2.67 (m, 3H), 2.10 (s, 2H), 2.04 – 1.92 (m, 1H), 1.84 – 1.69 (m, 2H), 1.05 (dd, <i>J</i> = 12.9, 6.2 Hz, 6H).
331		[M-1] 550.17	
332		[M-1] 502.17	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 10.76 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.07 – 6.92 (m, 4H), 6.81 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.56 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 5.23 (t, <i>J</i> = 8.3

10

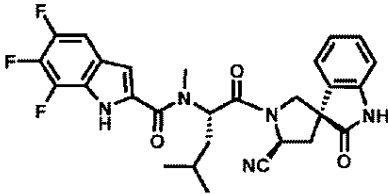
20

30

40

50

【表 9 - 5 1】

			Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.81 – 2.65 (m, 2H), 2.00 – 1.88 (m, 1H), 1.80 (ddd, $J = 14.2, 8.6, 5.7$ Hz, 1H), 1.65 (dt, $J = 13.8, 6.7$ Hz, 1H), 1.22 (s, 0H), 0.99 (dd, $J = 18.2, 6.6$ Hz, 6H).
333		[M-1] 536.15	^1H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.22 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.75 (dd, $J = 13.3, 8.6$ Hz, 1H), 2.74 – 2.60 (m, 1H), 2.00 – 1.87 (m, 1H), 1.79 (ddd, $J = 14.3, 8.7, 5.6$ Hz, 1H), 1.63 (dt, $J = 13.7, 6.8$ Hz, 1H), 1.22 (s, 0H), 0.99 (dd, $J = 18.3, 6.6$ Hz, 6H).

10

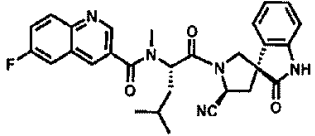
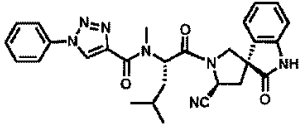
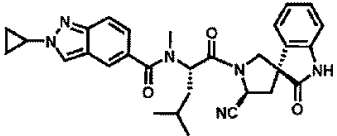
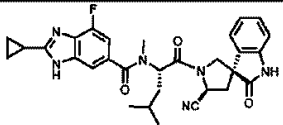
20

30

40

50

【表 9 - 5 3】

337		[M-1] 512.12,	
338		[M-1] 510.19	
339		[M-1] 525.27	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 9.78 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.10 (ddd, <i>J</i> = 8.7, 7.7, 1.0 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.24 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 4.38 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 4.18 – 4.11 (m, 1H), 4.01 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.75 (p, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 1.94 – 1.84 (m, 1H), 1.83 – 1.71 (m, 2H), 1.37 (p, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 1.25 – 1.12 (m, 3H), 1.03 (dd, <i>J</i> = 11.9, 6.2 Hz, 6H)
340		[M+1] 543.33	

10

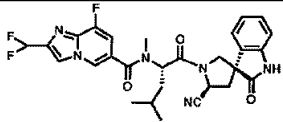
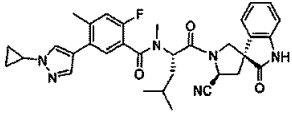
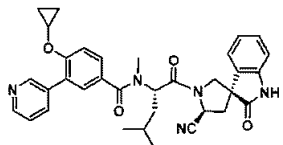
20

30

40

50

【表 9 - 5 4】

341		[M+1] 553.25	
342		[M-1] 581.1	¹H NMR (400 MHz, Acetone-<i>d</i>₆) δ 9.74 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.11 – 6.95 (m, 3H), 6.95 – 6.81 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.59 (dd, <i>J</i> = 9.5, 5.4 Hz, 1H), 5.18 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.34 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 4.03 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 3.83 (tt, <i>J</i> = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 2.92 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 3H), 2.81 – 2.63 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.91 (ddt, <i>J</i> = 13.7, 9.5, 4.7 Hz, 1H), 1.80 – 1.63 (m, 2H), 1.25 – 1.15 (m, 2H), 1.10 – 1.04 (m, 2H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 0.99 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H).
343		[M-1] 576.1	¹H NMR (400 MHz, Acetone-<i>d</i>₆) δ 9.73 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.18 – 6.85 (m, 6H), 5.53 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 5.21 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 4.41 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 4.00 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.81 – 2.63 (m, 2H),

10

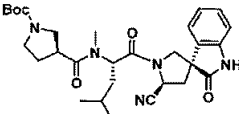
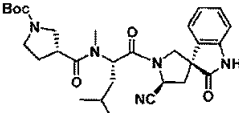
20

30

40

50

【表 9 - 5 5】

			1.92-1.85 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.87-0.82 (m, 2H), 0.73-0.68 (m, 2H).
344		[M-1] 536.34	^1H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.78 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.28 (q, $J = 9.4, 8.7$ Hz, 1H), 7.12 – 6.86 (m, 3H), 5.48 (dd, $J = 9.6, 5.7$ Hz, 1H), 5.18 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 33.8, 10.9$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.36 – 3.15 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.08 – 2.96 (m, 2H), 2.76 – 2.62 (m, 2H), 2.10 – 2.05 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.48-1.44 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).
345		[M-1] 536.3	^1H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 7.31 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.09 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 11.5, 7.6$ Hz, 2H), 5.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.18 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 26.7, 10.8$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.42 (t, $J = 9.5$ Hz,

10

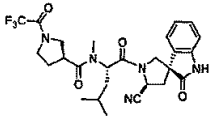
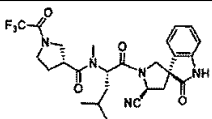
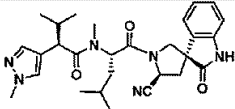
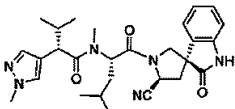
20

30

40

50

【表 9 - 5 6】

			1H), 3.38 – 3.20 (m, 2H), 3.18 – 3.08 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.78 – 2.63 (m, 2H), 1.69 (p, $J = 8.3, 7.3$ Hz, 1H), 1.57 (dq, $J = 13.1, 6.7$ Hz, 1H), 1.46-1.43 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.32-1.28 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
346		[M-1] 532.28	
347		[M-1] 532.28	
348		[M-1] 503.5	-
349		[M-1] 503.5	1H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> 6) δ 9.65 (s, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.07 – 6.96 (m, 2H), 6.91 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.47 (dd, $J = 9.5, 5.8$ Hz, 1H), 5.01 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.47 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.69 – 2.52 (m, 2H), 2.05 – 1.99 (m, 1H), 1.81 – 1.64 (m, 2H), 1.57 (dtd, $J = 8.8, 6.6,$ 5.2 Hz, 1H), 1.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.4$ Hz,

10

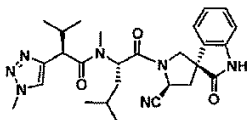
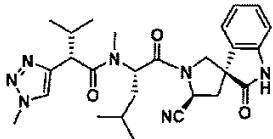
20

30

40

50

【表 9 - 5 7】

			3H), 0.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.71 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).
350		[M-1] 504.4	.
351		[M-1] 504.4	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 9.68 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.22 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.96 (dt, $J = 7.8, 0.9$ Hz, 1H), 6.94 – 6.84 (m, 2H), 5.48 (dd, $J = 9.3, 6.0$ Hz, 1H), 5.01 (dd, $J = 8.6, 7.2$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.90 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.66 (dd, $J = 13.3, 8.6$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 13.3, 7.2$ Hz, 1H), 2.16 (dp, $J = 9.0, 6.7$ Hz, 1H), 1.83 – 1.64 (m, 2H), 1.64 – 1.52 (m, 1H), 1.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 6.2$ Hz, 6H), 0.87 – 0.77 (m, 1H), 0.72 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

10

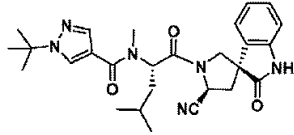
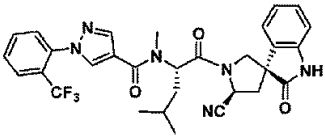
20

30

40

50

【表 9 - 5 8】

352		[M-1] 489.4 ¹H NMR (400 MHz, Acetone-<i>d</i>₆) δ 9.72 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.99-6.89 (m, 3H), 5.53 (dd, <i>J</i> = 9.3, 5.9 Hz, 1H), 5.18 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.37 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 3.93 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.75 – 2.63 (m, 2H), 1.84 (ddd, <i>J</i> = 14.3, 9.3, 5.3 Hz, 1H), 1.79 – 1.67 (m, 1H), 1.64 – 1.60 (m, 1H), 1.58 (s, 9H), 0.99 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H).
353		[M-1] 577.3 ¹H NMR (400 MHz, Acetone-<i>d</i>₆) δ 9.73 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 1H), 7.85 – 7.72 (m, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.97 – 6.83 (m, 2H), 5.55 (dd, <i>J</i> = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 5.21 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.39 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 3.96 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.75 – 2.65 (m, 2H), 1.88 (ddd, <i>J</i> = 14.3, 9.3, 5.3 Hz, 1H), 1.76 (ddd, <i>J</i> = 14.1, 8.4, 5.9 Hz, 1H), 1.69 – 1.53 (m, 1H),

10

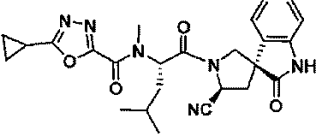
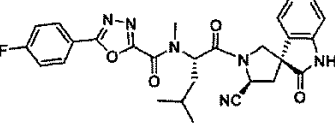
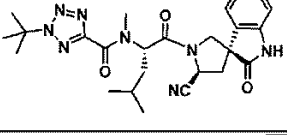
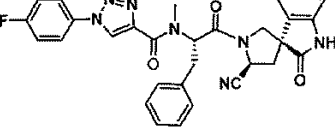
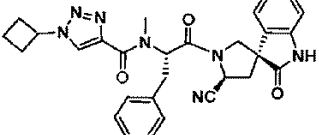
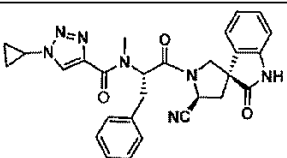
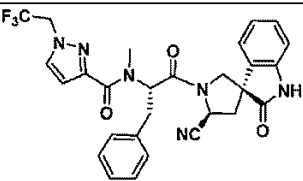
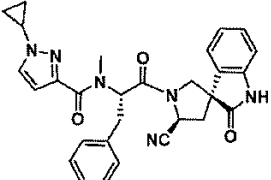
20

30

40

50

【表 9 - 5 9】

			1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).
354		[M-1] 475.3	-
355		[M-1] 529.4	-
356		[M-1] 491.4	-
357		562.02 (M-H)-	-
358		522.20 (M-H)-	-
359		508.21 (M-H)-	-
360		549.13 (M-H)-	-
361		507.20 (M-H)-	-

10

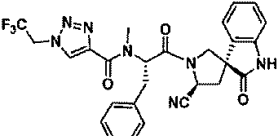
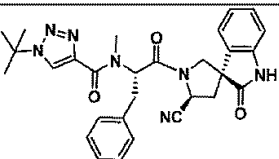
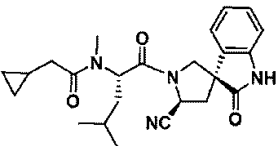
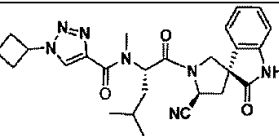
20

30

40

50

【表 9 - 6 0】

362		550.17 (M-H)-	
363		524.24 (M-H)-	
364		420.97 (M-H)-	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 9.51 (s, 1H), 7.04 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.82 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.77 – 6.71 (m, 1H), 5.25 (dd, <i>J</i> = 8.8, 6.3 Hz, 1H), 4.93 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.93 (dd, <i>J</i> = 10.8, 1.3 Hz, 1H), 3.65 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.55 – 2.38 (m, 2H), 1.90 (dd, <i>J</i> = 15.9, 6.8 Hz, 1H), 1.65 (dd, <i>J</i> = 15.9, 6.8 Hz, 1H), 1.54 – 1.35 (m, 2H), 1.32 – 1.17 (m, 1H), 0.70 (dd, <i>J</i> = 12.1, 6.6 Hz, 6H), 0.50 – 0.35 (m, 1H), 0.06 – 0.03 (m, 2H), 0.29 (tq, <i>J</i> = 7.9, 4.9 Hz, 1H), -0.48 (dtd, <i>J</i> = 11.1, 6.2, 5.3, 3.9 Hz, 1H).
365		488.00 (M-H)-	

10

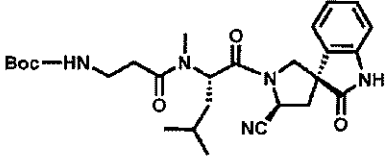
20

30

40

50

【表 9 - 6 1】

366		[M-1] 510.40	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 9.75 (s, 1H), 7.28 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.08 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.98 – 6.92 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.45 (dd, <i>J</i> = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 5.18 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.32 – 4.25 (m, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.79 – 2.63 (m, 2H), 2.48 (dt, <i>J</i> = 16.4, 7.0 Hz, 1H), 2.18 (dt, <i>J</i> = 16.4, 6.3 Hz, 1H), 1.76 (ddd, <i>J</i> = 14.3, 9.2, 5.3 Hz, 1H), 1.64 (ddd, <i>J</i> = 14.2, 8.6, 6.0 Hz, 1H), 1.54 – 1.35 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.93 (dd, <i>J</i> = 20.2, 6.6 Hz, 6H),

10

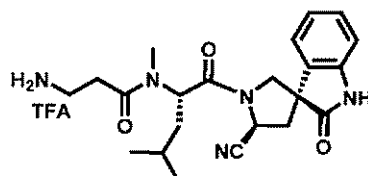
20

30

【 0 2 1 9 】

例 3 6 7

【化 9 5】



40

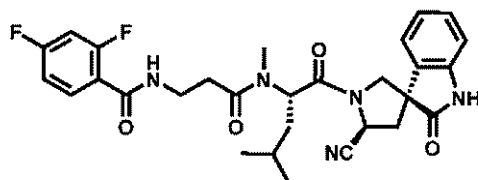
DCM (2 mL) 中の例 3 6 6 (17 mg、0.033 mmol) の溶液に、TFA (0.03 mL) を添加し、混合物を室温で 4 時間攪拌した。溶媒を除去すると、標記例 3 6 7 (17 mg、100%) が得られた。[M + 1] 412.47

【 0 2 2 0 】

例 3 6 8

50

【化 9 6】



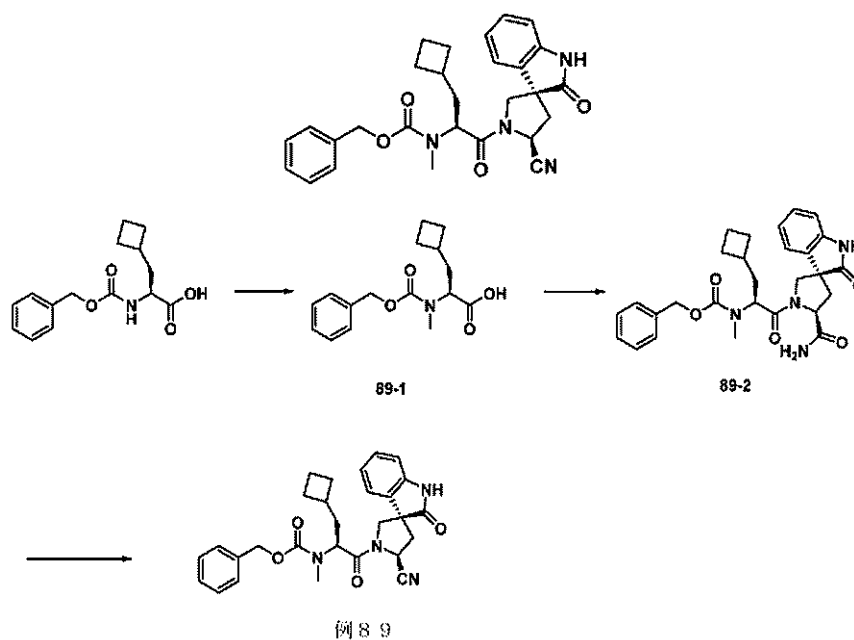
DMF (2 mL) 中の例 3 6 7 (61 mg、0.12 mmol) および 2, 4-ジフル
 オロ安息香酸 (19 mg、0.12 mmol) の溶液に、HATU (46 mg、0.12
 mmol) および DIPEA (0.04 mL、0.36 mmol) を添加した。混合物を室
 温で 4 時間攪拌し、濃縮した。粗製をシリカのクロマトグラフィーにかけて、例 3 6 8 (17 mg、21%) を得た。[M-1] 550.36

10

【0 2 2 1】

例 8 9

【化 9 7】



20

30

【0 2 2 2】

工程 1

0℃のTHF (30 mL) 中の (S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミ
 ノ-3-シクロブチルプロパン酸 (2.68 g、9.66 mmol) および MeI (4
 .83 mL、77 mmol) の混合物に、NaH (1.16 g、29 mmol) を少し
 ずつ添加した。得られた混合物を室温で 2 日間攪拌し、氷水でクエンチし、MBTE で洗
 浄した (2x)。水層を 1 N HCl で pH 約 2 に酸性化し、EtOAc で抽出した。回
 収した有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の
 化合物 (89-1) (2.54 g、収率 90%) を得た。ESI-MS m/z = 290
 .12 [M-H]⁻.

40

【0 2 2 3】

工程 2

DCM/DMF (5/5 mL) 中の化合物 (1-4) (2.33 g、6.96 mmol)
)、化合物 (89-1) (2.54 g、8.70 mmol) および 4-メチルモルホリン
 (3.06 mL、27.9 mmol) の溶液に、HATU (2.78 g、7.31 mmol)
 を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、水でクエンチし、EtOAc で抽出した。
 回収した有機層を水、1 N HCl、飽和 NaHCO₃、およびブラインで洗浄し、Na

50

Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムで残渣を精製して、化合物（ $89-2$ ）（ 3.16 g 、収率 90% ）を得た。ESI-MS $m/z = 503.19$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

【0224】

工程3

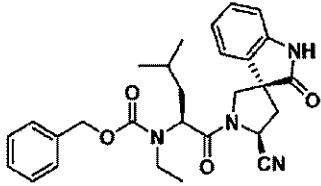
DCM（ 1 mL ）中の化合物（ $89-2$ ）（ 45 mg 、 0.089 mmol ）および Et_3N （ $99\text{ }\mu\text{L}$ 、 0.713 mmol ）の 0°C の混合物に、TFAA（ $50.4\text{ }\mu\text{L}$ 、 0.357 mmol ）を滴下した。得られた混合物を室温で30分間攪拌し、冷飽和 NaHCO_3 溶液でクエンチし、 EtOAc で抽出した。回収した有機層を水、 1 N HCl 、飽和 NaHCO_3 、およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムで残渣を精製して、例89（ 23 mg 、収率 53% ）を得た。ESI-MS $m/z = 485.19$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

10

【0225】

以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

【表10】

例	構造	MS
90		$[\text{M}-\text{H}]$ 487.19

20

【0226】

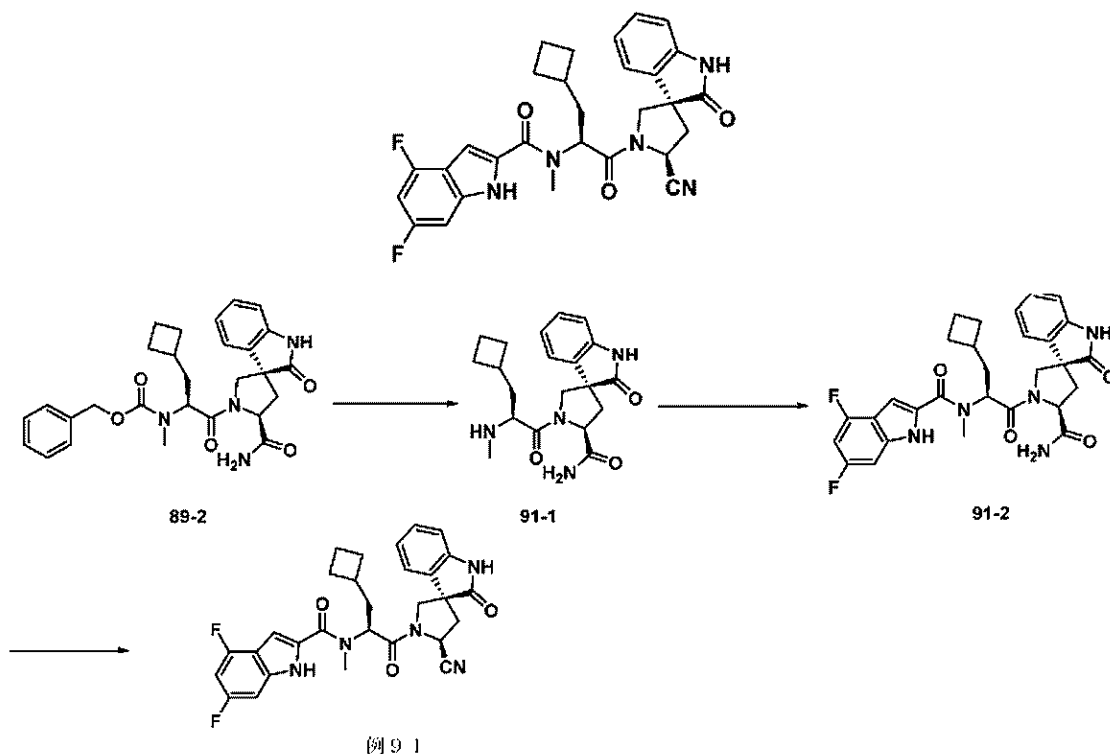
例91

30

40

50

【化 9 8】



10

20

【0 2 2 7】

工程 1

MeOH (1 mL) 中の化合物 (89-2) (65 mg、0.13 mmol) および Pd-C (13.7 mg、0.013 mmol) の混合物を、水素バルーンを用いて H₂ で処理した。1 時間後、混合物を DCM で希釈し、セライトを通して濾過し、濃縮して化合物 (91-1) (48 mg、100%) を得た。ESI-MS m/z = 369.19 [M-H]⁻。

30

【0 2 2 8】

工程 2

室温で DCM/DMF (0.5/0.5 mL) 中の化合物 (91-1) (0.032 g、0.086 mmol)、4,6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸 (0.021 g、0.108 mmol)、DIPEA (0.045 mL、0.258 mmol) の混合物に、HATU (39 mg、0.103 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 20 時間攪拌し、水でクエンチし、EtOAc で抽出した。回収した有機層を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムで残渣を精製して、化合物 (91-2) (34 mg、収率 72%) を得た。ESI-MS m/z = 548.21 [M-H]⁻。

40

【0 2 2 9】

工程 3

DCM (1 mL) 中の化合物 (91-2) (34 mg、0.062 mmol) および Et₃N (86 μL、0.619 mmol) の 0°C の混合物に、TFAA (44 μL、0.31 mmol) を添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌し、冷飽和 NaHCO₃ でクエンチし、EtOAc で抽出した。回収した有機層を 1 N HCl、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。0~40% のアセトン/シクロヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーで残渣を精製して、例 91 (17 mg、収率 52%) を得た。ESI-MS m/z = 530.20 [M-H]⁻。¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆) δ 10.65 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 6.97-6.83 (m, 3H), 6.81-6.72 (m, 2H)

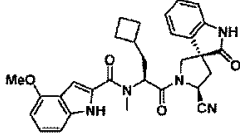
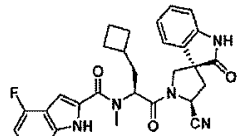
50

), 6.67 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.60 (td, $J=10.3, 2.1$ Hz, 1H), 5.28 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 5.05 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.69 (s, 1H), 2.67–2.48 (m, 2H), 2.22 (hept, $J=7.7$ Hz, 1H), 1.89 (d, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.74–1.53 (m, 4H).

【0230】

以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

【表11-1】

例	構造	MS	NMR
92		[M-H] ⁻ 524.23	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 10.25 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.05–6.97 (m, 1H), 6.96–6.85 (m, 3H), 6.75 (dd, $J=4.9, 2.7$ Hz, 2H), 6.68 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.43–6.36 (m, 1H), 5.28 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.04 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J=9.9$ Hz, 4H), 3.28 (s, 3H), 2.69 (s, 1H), 2.60 (ddd, $J=13.3, 8.6, 1.0$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J=13.3, 7.6$ Hz, 1H), 2.22 (dt, $J=15.0, 7.7$ Hz, 1H), 1.89 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.89 (s, 1H), 1.74–1.63 (m, 1H), 1.66–1.53 (m, 3H).
93		[M-H] ⁻ 512.18	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 10.72 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.21 (td, $J=8.0, 5.2$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.94–6.87 (m, 2H), 6.87–6.76 (m, 2H), 5.44 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.21 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.76 (ddd, $J=13.3, 8.6, 1.0$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J=13.3, 7.8$ Hz, 1H), 2.38 (p, $J=7.7$ Hz, 1H), 2.04 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.89–1.68 (m, 4H).

10

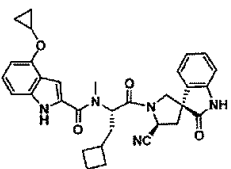
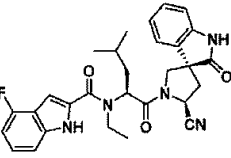
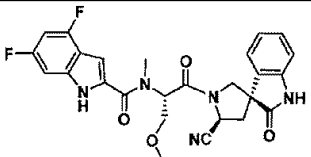
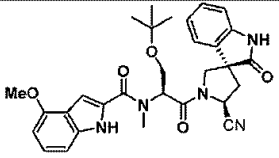
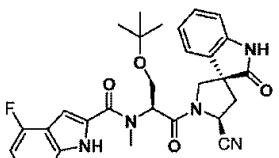
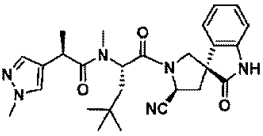
20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

94		[M+Na] ⁺ 574.25	
95		[M-H] ⁻ 514.22	
369		505.93 (M-H) ⁻	
370		[M+Na] 566.2	
371		[M+H] 549.9	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 7.09 – 6.89 (m, 2H), 6.89 – 6.74 (m, 3H), 6.57 (td, <i>J</i> = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.08 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.00 – 3.72 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.72 – 2.52 (m, 2H), 1.17 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 9H).
372		[M-1] 489.3	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 9.77 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.11 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H),

10

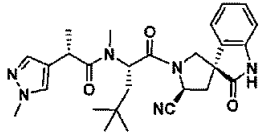
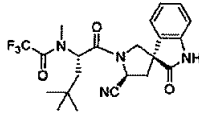
20

30

40

50

【表 1 1 - 3】

			6.95 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.55 (dd, $J = 7.4, 5.0$ Hz, 1H), 5.20 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 10.7, 1.4$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.64 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.80 – 2.62 (m, 2H), 2.12 – 2.08 (m, 1H), 1.28 (dd, $J = 14.0, 5.0$ Hz, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).
373		[M-1] 489.5	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 9.70 (s, 1H), 7.26 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.04 – 6.96 (m, 2H), 6.94 (dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 5.53 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.08 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.08 – 4.00 (m, 1H), 3.97 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.90 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.73 – 2.58 (m, 2H), 2.09 – 2.07 (m, 1H), 1.58 (dd, $J = 14.3, 6.2$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.97 (s, 9H).
374		[M-1] 449.3	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 9.72 (s, 1H), 7.28 (ddd, $J = 7.8, 6.5, 2.6$ Hz, 1H), 7.01 (ddd, $J = 7.7, 3.9, 1.0$ Hz, 3H), 5.38 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.20 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.78 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.69 (dd, $J = 13.3, 3807.9$ Hz, 1H), 2.17 (dd, $J = 14.4, 6.6$

10

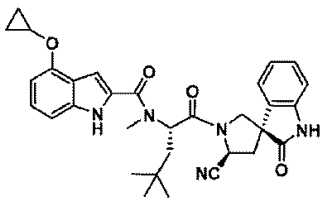
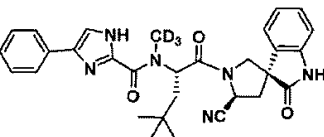
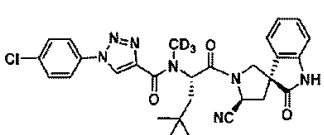
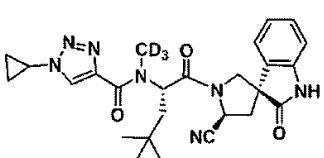
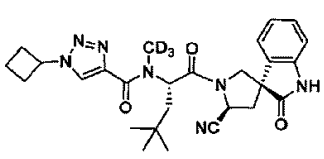
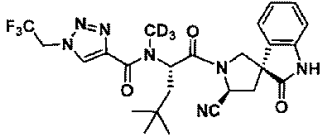
20

30

40

50

【表 1 1 - 4】

			Hz, 1H), 1.73 (dd, $J = 14.4, 6.1$ Hz, 1H), 0.98 (s, 9H).
375		552.09 [M-H] ⁻	
376		528.23	
377		563.08	
378		491.36 [M-H] ⁻	
379		505.27 [M-H] ⁻	
380		533.22 [M-H] ⁻	

10

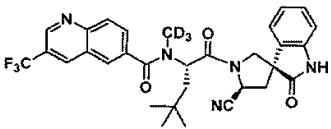
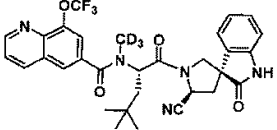
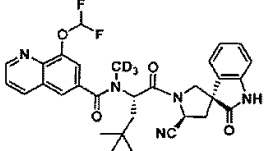
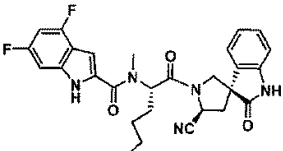
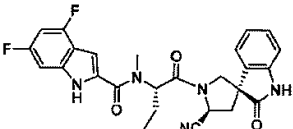
20

30

40

50

【表 1 1 - 5】

381		581.47	
382		597.45	
383		579.46	
384		518.2 (M-H)	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 10.82 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.12 – 6.99 (m, 3H), 6.97 – 6.87 (m, 2H), 6.87 – 6.79 (m, 1H), 6.75 (td, <i>J</i> = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 5.47 (dd, <i>J</i> = 8.4, 6.7 Hz, 1H), 5.21 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.25 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 3.98 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.85 – 2.71 (m, 1H), 2.75 – 2.64 (m, 1H), 1.97 (q, <i>J</i> = 6.8, 5.2 Hz, 2H), 1.47 – 1.28 (m, 4H), 0.91 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
385		490.2 (M-H)	

10

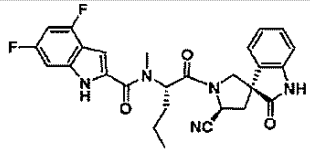
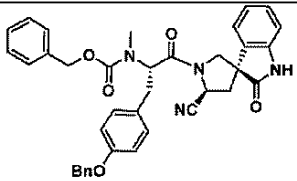
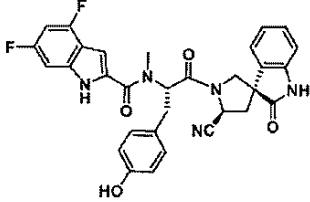
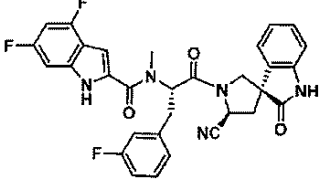
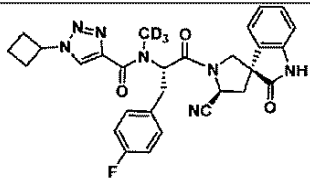
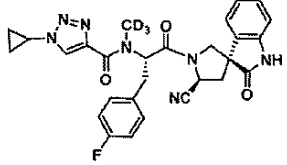
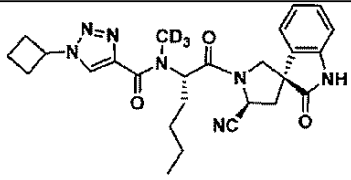
20

30

40

50

【表 1 1 - 6】

386		504.19 (M-H)	
387		613.01 (M-H)-	
388		567.97 (M-H)-	
389		570.20 (M-H)-	
390		543.22 (M-H)-	
391		529.00 (M-H)-	
392		491.27 (M-H)-	

10

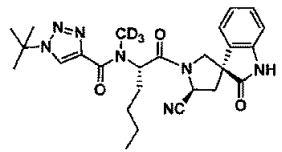
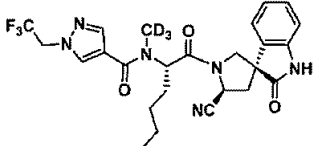
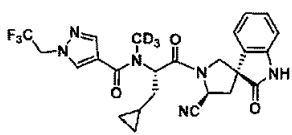
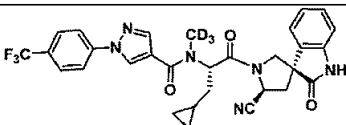
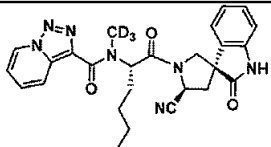
20

30

40

50

【表 1 1 - 7】

393		493.28 (M-H)-	¹ H NMR (500 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 9.67 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.13 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.01 – 6.93 (m, 2H), 6.80 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 5.45 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.23 – 5.16 (m, 1H), 4.35 (dd, <i>J</i> = 10.7, 1.2 Hz, 1H), 3.96 (dd, <i>J</i> = 26.7, 10.5 Hz, 1H), 2.79 – 2.62 (m, 2H), 2.03 – 1.89 (m, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.62 (s, 3H), 1.43 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 2H), 1.40 – 1.28 (m, 2H), 0.89 (dt, <i>J</i> = 22.7, 7.1 Hz, 3H).
394		518.2 (M-H)-	
395		516.2 (M-H)-	
396		578.22 (M-H)-	
397		487.2 (M-H)-	

10

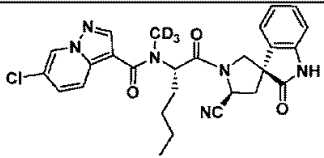
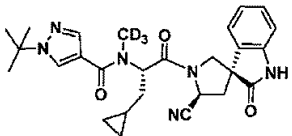
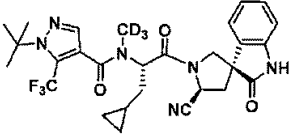
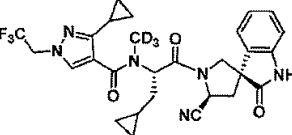
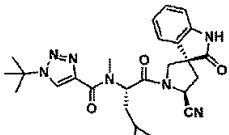
20

30

40

50

【表 1 1 - 8】

398		520.2, 552.2 (M-H)-	
399		490.27 (M-H)-	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 9.51 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.02 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.88 – 6.82 (m, 1H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 14.0, 7.5 Hz, 2H), 5.27 (s, 1H), 4.99 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.22 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 3.77 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 2.59 – 2.46 (m, 2H), 1.65–1.56 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.62 – 0.54 (m, 1H), 0.34–0.25 (m, 2H), 0.06–0.00 (m, 2H).
400		558.25 (M-H)-	
401		556.24 (M-H)-	
402		[M-1] 488.40	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.20 (d, <i>J</i> = 39.5 Hz, 1H), 7.30 – 7.10 (m, 1H), 7.10 – 6.95 (m, 1H), 6.95 – 6.82 (m, 2H), 5.43 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.18 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.28 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 4.10 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.04 – 3.93 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.71 – 2.61 (m, 2H), 1.87 (t, <i>J</i> = 7.3

10

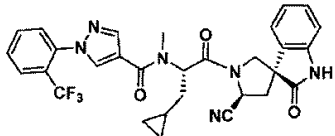
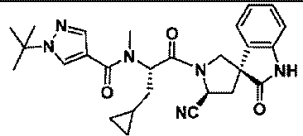
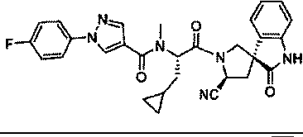
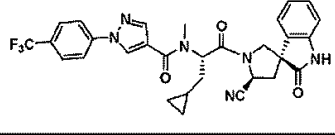
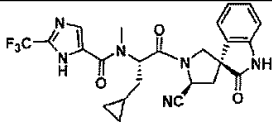
20

30

40

50

【表 1 1 - 9】

			Hz, 1H), 1.72 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 1.28 – 1.21 (m, 2H), 0.82 – 0.59 (m, 1H), 0.56 – 0.42 (m, 2H), 0.26 – 0.12 (m, 2H).
403		575.28 (M-H)-	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 9.50 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 1H), 7.70 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 14.9$, 5.8 Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 7.7$, 1.3 Hz, 1H), 6.87 (ddd, $J = 7.5$, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.0$, 7.0 Hz, 2H), 5.28 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.00 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.64 – 2.44 (m, 2H), 1.66 (dd, $J = 15.1$, 7.7 Hz, 2H), 0.64 – 0.54 (m, 1H), 0.33 – 0.23 (m, 2H), 0.05-0.00 (m, 2H).
404		487.25 (M-H)-	
405		525.21 (M-H)-	
406		575.20 (M-H)-	
407		499.17 (M-H)-	

10

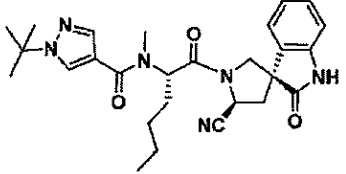
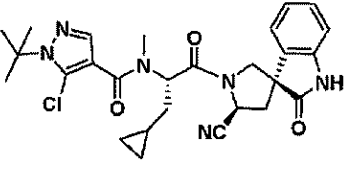
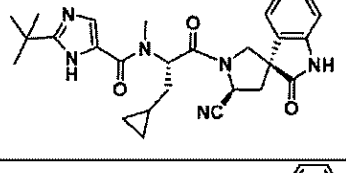
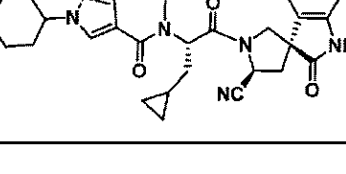
20

30

40

50

【表 11-10】

408		489.26 (M-H)-	
409		521.21 523.21 (M-H)-	
410		487.23 (M-H)-	
411		513.26 (M-H)-	

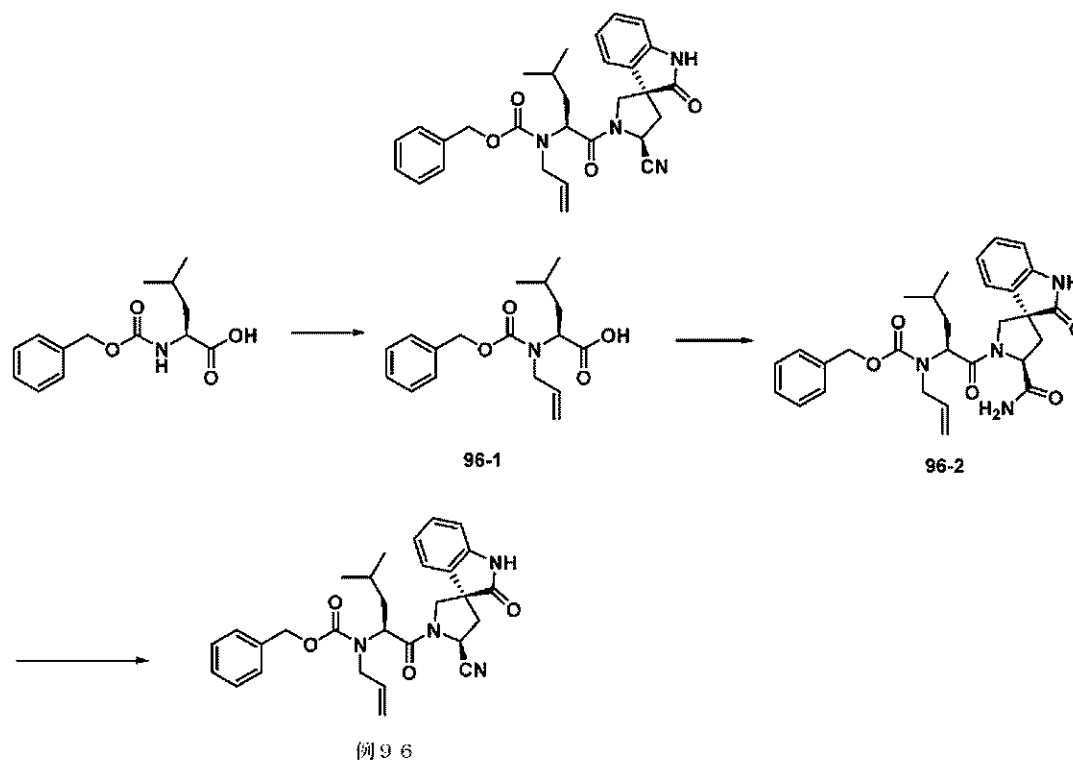
10

20

【0231】

例 96

【化 99】



30

40

【0232】

工程 1

0℃のTHF(30mL)中の((ベンジルオキシ)カルボニル)-L-ロイシン(1.56g、5.88mmol)および3-ヨードプロパー-1-エン(0.807mL、8

50

． 82 mmol) の溶液に、NaH (0.706 g、17.64 mmol) を少しずつ添加した。混合物を室温で4日間攪拌し、氷水でクエンチし、MBTEで2回洗浄した。水層を1 N HClでpH約2に酸性化し、EtOAcで抽出した。回収した有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物(96-1) (1.15 g、収率64.0%)を得た。ESI-MS $m/z = 304.12$ [M-H]⁻。

【0233】

工程2

DCM/DMF (0.8/0.8 mL) 中の化合物(1-4) (221 mg、0.826 mmol)、化合物(96-1) (265 mg、0.868 mmol) およびDIPEA (577 μ l、3.31 mmol) の混合物に、HATU (314 mg、0.826 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌し、水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水、1 N HCl、飽和NaHCO₃、およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。0~10%のMeOH/DCMを用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって残渣を精製して、化合物(96-2) (262 mg、収率61.1%)を得た。ESI-MS $m/z = 517.20$ [M-H]⁻。

【0234】

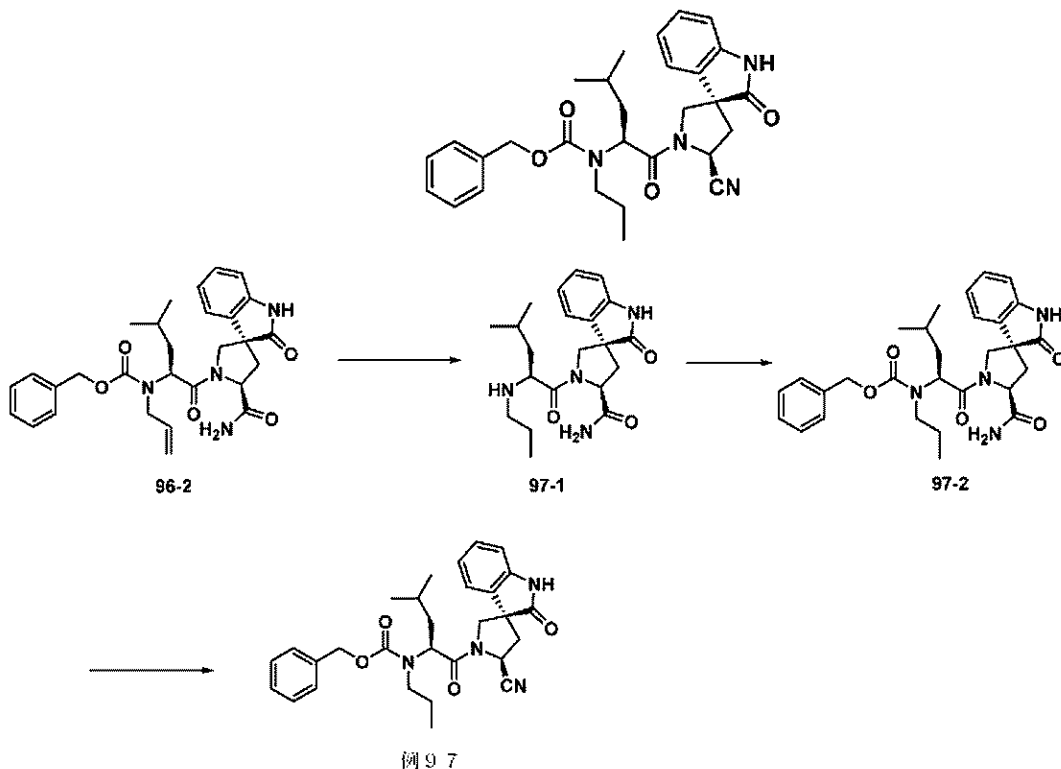
工程3

DCM (1 mL) 中の化合物(96-2) (22 mg、0.042 mmol) およびEt₃N (59.1 μ l、0.424 mmol) の0℃の混合物に、TFAA (30.0 μ l、0.212 mmol) を添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、冷飽和NaHCO₃溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水、1 N HCl、飽和NaHCO₃、およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。0~50%のアセトン/シクロヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーで残渣を精製して、例96 (20 mg、収率94%)を得た。ESI-MS $m/z = 499.20$ [M-H]⁻。

【0235】

例97

【化100】



【0236】

工程 1

MeOH (3 mL) 中の化合物 (96-2) (105 mg、0.202 mmol) および Pd-C (21.55 mg、0.020 mmol) の混合物を、水素バルーンを用いて H₂ 下で撹拌した。1 時間後、混合物を DCM で希釈し、セライトを通して濾過し、濃縮して化合物 (97-1) (79 mg、100%) を得た。ESI-MS $m/z = 385.19$ [M-H]⁻。

【0237】

工程 2

DCM/DMF (0.5/0.5 mL) 中の化合物 (97-1) (0.039 g、0.10 mmol) および Et₃N (0.098 mL、0.70 mmol) の混合物に、Cbz-Cl (0.042 mL、0.30 mmol) を添加した。混合物を室温で 16 時間撹拌し、NH₃ 水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、N₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。0~10% の MeOH/DCM を用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって残渣を精製して、(97-2) (10 mg、収率 19%) を得た。ESI-MS $m/z = 519.22$ [M-H]⁻。

【0238】

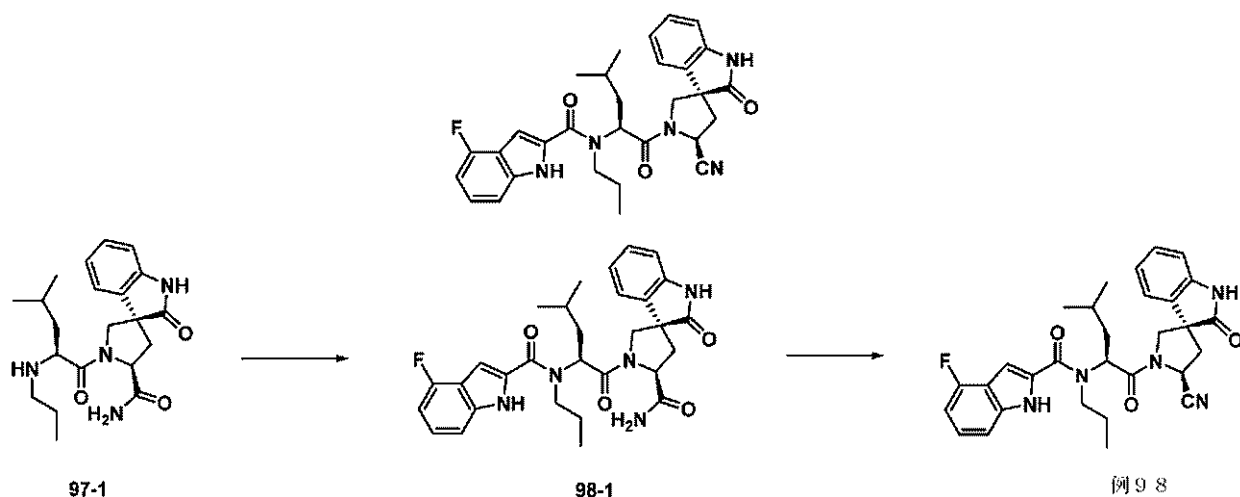
工程 3

DCM (0.5 mL) 中の化合物 (97-2) (10 mg、0.019 mmol) および Et₃N (53.5 μL、0.384 mmol) の混合物に、TFAA (27.1 μL、0.192 mmol) を 0℃ で添加した。混合物を室温で 30 分撹拌し、冷飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を 1 N HCl、飽和 NaHCO₃ 溶液、およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。0~50% のアセトン/シクロヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって残渣を精製して、例 97 (7.0 mg、収率 72.5%) を得た。ESI-MS $m/z = 501.22$ [M-H]⁻。

【0239】

例 98

【化101】



【0240】

工程 1

DCM (1 mL) 中の 4-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸 (0.054 g、0.30 mmol) および 1-クロロ-N,N,2-トリメチルプロパン-1-エン-1-アミン (0.044 mL、0.330 mmol) の混合物を室温で 1 時間撹拌した。得られた混合物を、DCM/DMF (0.5/0.5 mL) 中の化合物 (97-1) および Et₃N (0.108 mL、0.85 mmol) の溶液に添加した。得られた混合物を

室温で20時間攪拌し、NH₃水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。0～10%のMeOH/DCMを用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって残渣を精製して、化合物(98-1)(40mg、収率69%)を得た。ESI-MS m/z = 546.23 [M-H]⁻.

【0241】

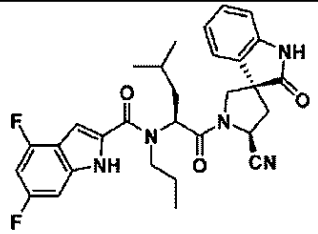
工程2

DCM(1mL)中の化合物(98-1)(40mg、0.073mmol)およびEt₃N(10.18μl、0.073mmol)の0℃の混合物に、TFAA(10.32μl、0.073mmol)を添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、冷飽和NaHCO₃でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を1N HCl、飽和NaHCO₃、およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。0～50%のアセトン/シクロヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって残渣を精製して、例98(35mg、収率90%)を得た。ESI-MS m/z = 528.20 [M-H]⁻.

【0242】

以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

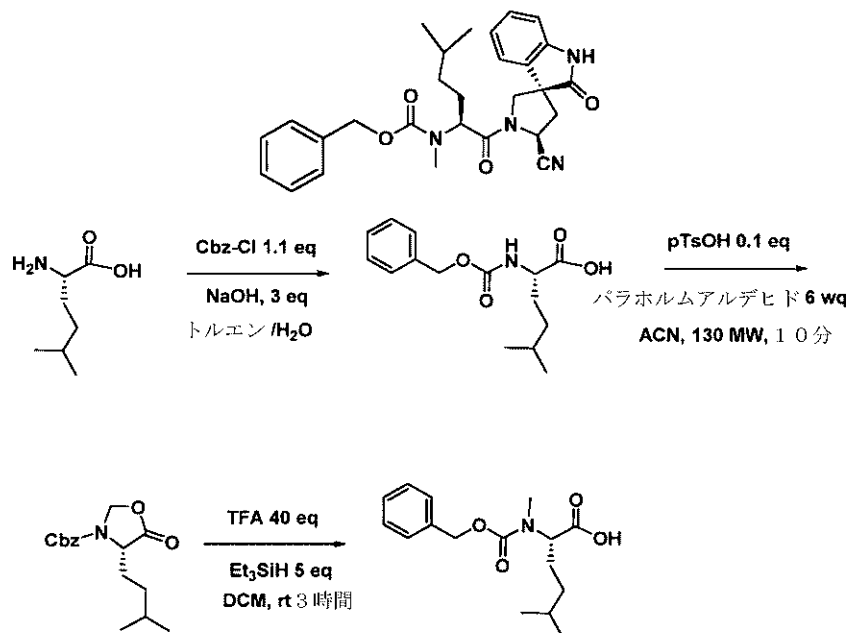
【表12】

例	構造	MS
99		[M-H] 546.23

【0243】

例100

【化102】



(S)-2-(((benzyloxycarbonyl)(methyl)amino)-5-methylhe

キサン酸の合成

【0244】

工程1:

トルエン／水（12.4 mL／3 mL）中の（S）-2-アミノ-5-メチルヘキサン酸（0.9 g、6.20 mmol）の0℃の混合物に、2 N NaOH（9.30 mL、18.59 mmol）を添加し、続いてCbz-Cl（0.973 mL、6.82 mmol）を添加した。室温で2時間攪拌した後、2つの層を分離し、水層をMBTEで洗浄し（2×）、次いで、0℃で1 N HCl溶液を用いてpH約2に酸性化した。混合物をEtOAcで抽出した（3×）。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、（S）-2-（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）-5-メチルヘキサン酸（1.42 g、5.08 mmol、収率82%）を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。LC-MS，ES-：277.77 [M-1]。

10

【0245】

工程2:

乾燥アセトニトリル（11.8 mL）中の（S）-2-（（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）-5-メチルヘキサン酸（660 mg、2.363 mmol）およびパラホルムアルデヒド（426 mg、14.18 mmol）の溶液に、4-メチルベンゼンスルホン酸水和物（44.9 mg、0.236 mmol）を添加した。得られた混合物をマイクロ波下130℃で10分間加熱した。室温に冷却した後、混合物をセライトを通して濾過し、濃縮し、DCMで追いかけて、粗ベンジル（S）-4-イソペンチル-5-オキソオキサゾリジン-3-カルボキシラートを粘着性油として得、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

20

【0246】

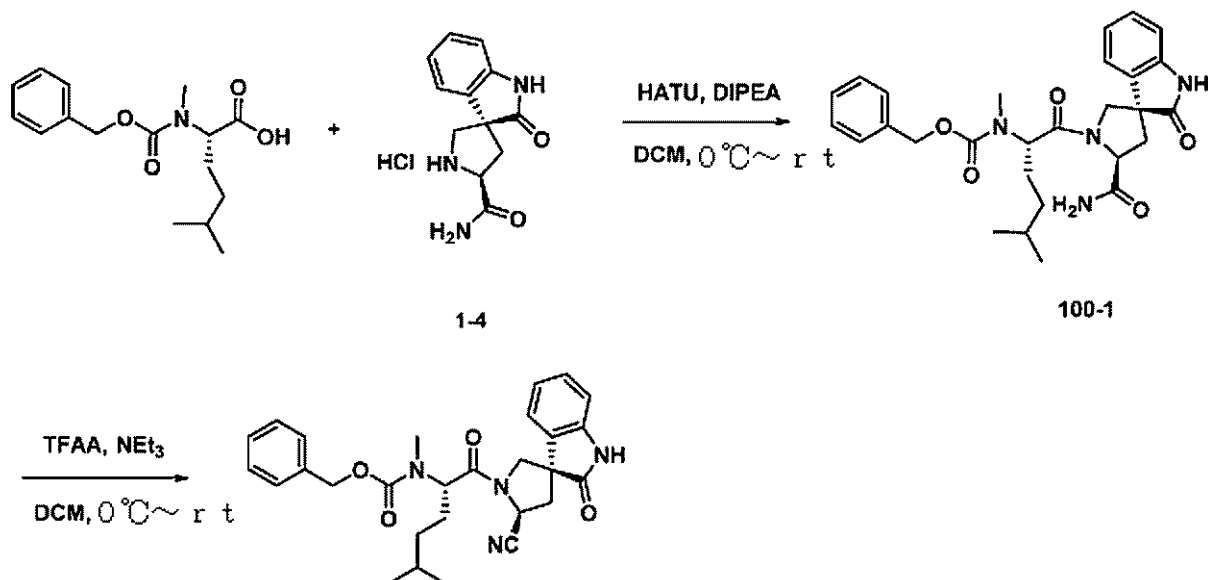
工程3:

前の工程からの粗ベンジル（S）-4-イソペンチル-5-オキソオキサゾリジン-3-カルボキシラートに、DCM（24 mL）、トリエチルシラン（1.89 mL、11.81 mmol）および2, 2, 2-トリフルオロ酢酸（7.28 mL、95 mmol）を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮し、DCMで追跡した（3×）。残渣を0℃で1 N NaOHを用いて約10のpHまで塩基性化し、EtOAc（1×）およびMBTE（1×）で洗浄した。水層を1 N HClで約pH2に酸性化し、EtOAcで抽出した（2×）。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、（S）-2-（（（ベンジルオキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）-5-メチルヘキサン酸（715 mg、2つ工程の収率92%）を得た。1H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 12.56（s，1H），7.41-7.27（m，5H），5.17-5.00（m，2H），4.48（ddd，J=27.4，11.1，4.7 Hz，1H），2.81（s，2H，N-Me rotamer），2.78（s，1H，N-Me rotamer），1.84（tq，J=9.6，4.6，4.1 Hz，1H），1.70（ddd，J=14.4，9.6，4.5 Hz，1H），1.52（dt，J=12.8，6.5 Hz，1H），1.21-0.99（m，2H），0.84（dd，J=9.2，6.6 Hz，6H）。

30

40

【化 103】



10

【0247】

例 100 の合成

20

工程 1 :

0℃の乾燥CH₂Cl₂ (2.96 mL) 中の (S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)-5-メチルヘキサン酸 (300 mg、1.023 mmol) および (1-4) (261 mg、0.974 mmol) の混合物に、DIPEA (510 μl、2.92 mmol) および HATU (481 mg、1.266 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、水(2x)、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。0~10%のMeOH/DCMを用いたシリカゲルクロマトグラフィーで残渣を精製して、ベンジル((S)-1-((3R, 5'S)-5'-カルバモイル-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-イル)-5-メチル-1-オキソヘキサン-2-イル)(メチル)カルバマート(100-1) (189 mg、収率38%)を得た。LC-MS, ES-: 505.0 [M-1] .

30

【0248】

工程 2

DCM (0.8 mL) 中の化合物 (100-1) (31 mg、0.061 mmol) および Et₃N (85 μl、0.612 mmol) の0℃の混合物に、TFAA (43.2 μl、0.306 mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後、反応混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。0~40%のアセトン/シクロヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって残渣を精製して、例100 (25 mg、収率84%)を得た。LC-MS, ES⁺: 488.96 [M+1] .

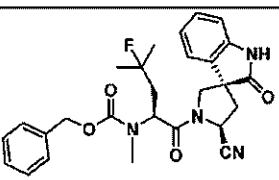
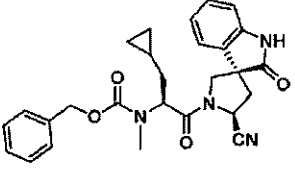
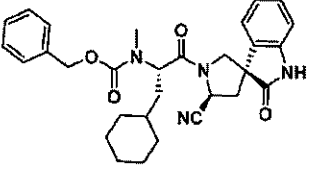
40

【0249】

以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

50

【表 1 3】

例	構造	MS
101		$[M+Na]^+$ 515.20
102		$[M+Na]^+$ 495.19
103		$[M+H]^+$ 533.33

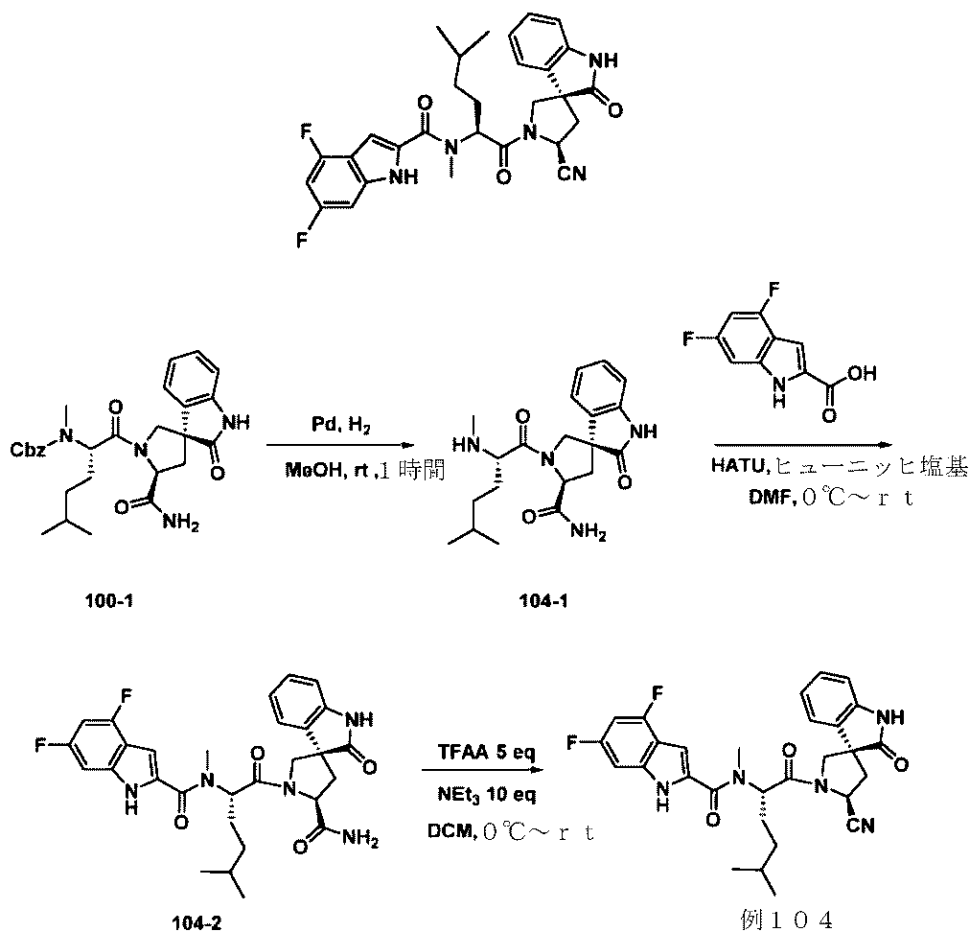
10

【0250】

20

例 104

【化 104】



30

40

【0251】

工程 1：

50

MeOH (3.00 mL) 中の化合物 (100-1) (152 mg、0.300 mmol) および 10% Pd-C (31.9 mg、0.030 mmol) の混合物を水素バルーン下にて室温で撹拌した。1 時間後、反応混合物をセライトを通して濾過し、MeOH ですすぎ、濃縮すると、粗 (3R, 5'S) - 1' - ((S) - 5 - メチル - 2 - (メチルアミノ) ヘキサノイル) - 2 - オキソスピロ [インドリン - 3, 3' - ピロリジン] - 5' - カルボキサミド (104-1) (112 mg、0.301 mmol、収率 100%) が得られ、これを次の工程で直接使用した。LC-MS, ES+: 372.99 [M+H]⁺.

【0252】

工程 2:

0℃の乾燥 DMF (1.14 mL) 中の化合物 (104-1) (85 mg、0.228 mmol) および 4, 6 - ジフルオロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 (47.2 mg、0.240 mmol) の混合物に、ヒューニツヒ塩基 (122 μL、0.685 mmol) および HATU (113 mg、0.297 mmol) を添加した。次いで、得られた混合物を室温で 1 時間撹拌し、DCM で希釈し、水 (2×) およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。粗生成物 (104-2) をさらに精製することなく次の工程に使用した。LC-MS, ES-: 550.2 [M-H]⁻.

【0253】

工程 3:

0℃の DCM (2.9 mL) 中の粗 (3R, 5'S) - 1' - ((S) - 2 - (4, 6 - ジフルオロ - N - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボキサミド) - 5 - メチルヘキサノイル) - 2 - オキソスピロ [インドリン - 3, 3' - ピロリジン] - 5' - カルボキサミド (104-2) (0.121 g、0.22 mmol) および Et₃N (0.307 mL、2.20 mmol) の混合物を TFAA (0.155 mL、1.100 mmol) で処理した。室温で 30 分間撹拌した後、反応混合物を DCM で希釈し、飽和 NaHCO₃、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。0~40% のアセトン/シクロヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって残渣を精製して、例 104 (62 mg、3つの工程の収率 53%) を得た。LC-MS, ES-: 532.01 [M-H]⁻.
¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆) δ 10.84 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 3H), 6.97 - 6.93 (m, 1H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.86 - 6.78 (m, 1H), 6.74 (td, J = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.74 - 2.64 (m, 2H), 2.04 - 1.91.

【0254】

以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

10

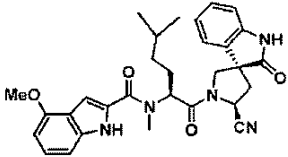
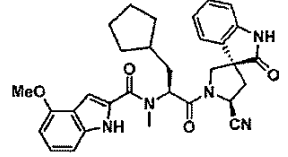
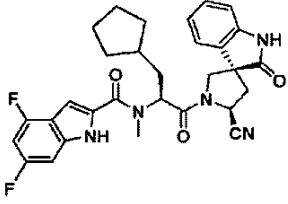
20

30

40

50

【表 1 4 - 1】

例	構造	MS	NMR
105		$[M+H]^+$ 528.00	
106		$[M+H]^+$ 539.97	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 1H), 7.12 – 6.99 (m, 3H), 6.95 – 6.87 (m, 2H), 6.82 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 7.7, 0.7$ Hz, 1H), 5.55 (dd, $J = 9.1, 5.7$ Hz, 1H), 5.20 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.81 – 2.63 (m, 2H), 2.05 – 1.98 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 3H), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.31-1.14 (m, 2H).
107		$[M+H]^+$ 545.95	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 10.80 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.08 (dd, $J = 9.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.05 – 6.97 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 13.7, 6.1$ Hz, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 1H), 5.55 (dd, $J = 9.1, 5.7$ Hz, 1H), 5.21 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.75 – 2.64 (m, 2H), 2.06 – 1.99 (m, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.83 (p, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.63 (q, $J = 6.9, 5.8$ Hz, 2H), 1.51 (dt, $J = 14.5, 5.3$ Hz, 2H), 1.32 – 1.11 (m, 2H).

10

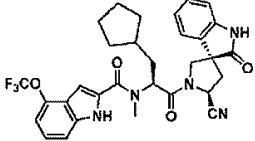
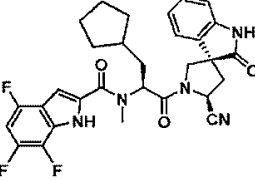
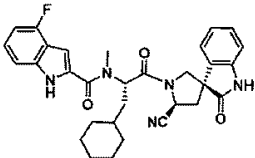
20

30

40

50

【表 1 4 - 2】

108		[M-H] ⁻ 592.00	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 10.82 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.07 – 6.93 (m, 4H), 6.87 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.78 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.54 (dd, <i>J</i> = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 5.19 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.25 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 3.98 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 2.72 – 2.62 (m, 2H), 1.99 (dd, <i>J</i> = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 1.92 (dt, <i>J</i> = 13.6, 6.3 Hz, 1H), 1.86-1.76 (m, 3H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.53 -1.43 (m, 2H), 1.27-1.16 (m, 2H).
109		[M-H] ⁻ 561.99	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 11.10 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 6.98 – 6.91 (m, 2H), 6.84 (tt, <i>J</i> = 9.0, 4.0 Hz, 3H), 6.74 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.45 (dd, <i>J</i> = 9.0, 5.8 Hz, 1H), 5.14 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.17 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 3.91 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.65 – 2.55 (m, 2H), 1.97 – 1.91 (m, 1H), 1.91 – 1.83 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 3H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.49 – 1.38 (m, 2H), 1.24 – 1.09 (m, 2H).
110		[M+Na] ⁺ 564.20	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 10.73 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.22 (td, <i>J</i> = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 6.99 – 6.89 (m, 2H), 6.91 – 6.75 (m, 2H), 5.62 (dt, <i>J</i> = 9.5, 4.6 Hz, 1H), 5.21 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.27 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 3.99 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.79 – 2.62 (m, 2H), 1.87 (dddd, <i>J</i> = 38.4,

10

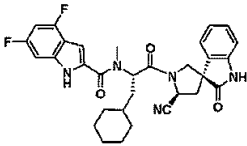
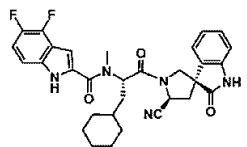
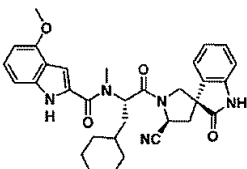
20

30

40

50

【表 1 4 - 3】

			18.2, 9.6, 4.4 Hz, 4H), 1.76 – 1.56 (m, 3H), 1.42 – 0.82 (m, 6H).
111		[M-H] ⁻ 558.26	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 10.83 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.17 – 6.93 (m, 4H), 6.91 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.82 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.75 (td, <i>J</i> = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 5.71 – 5.56 (m, 1H), 5.21 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.28 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 3.99 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.81 – 2.63 (m, 2H), 1.98 – 1.78 (m, 4H), 1.75 – 1.54 (m, 3H), 1.37 – 0.84 (m, 6H).
112		[M+H] ⁺ 560.15	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 10.80 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 7.20 (ddd, <i>J</i> = 11.2, 8.9, 7.5 Hz, 1H), 7.13 – 6.95 (m, 3H), 6.91 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.84 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.66 – 5.49 (m, 1H), 5.21 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.26 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 3.99 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.79 – 2.64 (m, 2H), 1.94 – 1.76 (m, 4H), 1.76 – 1.55 (m, 3H), 1.38 – 0.89 (m, 6H).
113		[M-H] ⁻ 552.08	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 7.16 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.02 – 6.94 (m, 2H), 6.93 – 6.80 (m, 3H), 6.53 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.54 (m, 1H), 5.18 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.61 (s, 0H), 4.20 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.70 (dd, <i>J</i> = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.86-1.67 (m, 7H), 1.25-0.93 (m, 6H).

10

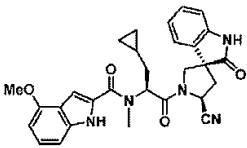
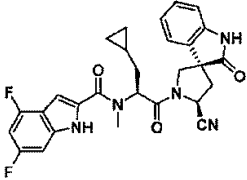
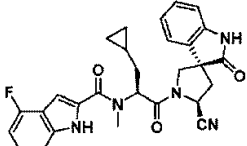
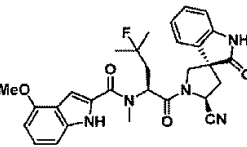
20

30

40

50

【表 1 4 - 4】

114		$[M+Na]^+$ 534.21	^1H NMR (500 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.98 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 – 7.04 (m, 1H), 7.02 – 6.88 (m, 2H), 6.88 – 6.76 (m, 3H), 6.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.85 (dd, J = 13.2, 8.6 Hz, 1H), 2.52 (ddd, J = 13.2, 8.3, 1.2 Hz, 1H), 1.92 (tq, J = 13.8, 7.4 Hz, 2H), 0.73 (qq, J = 7.6, 5.2, 3.8 Hz, 1H), 0.64 – 0.43 (m, 2H), 0.20 (ddt, J = 14.6, 9.0, 4.7 Hz, 2H).
115		$[M+Na]^+$ 540.18	^1H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.38 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.08 (td, J = 7.4, 6.5, 2.1 Hz, 1H), 6.91 – 6.74 (m, 5H), 6.62 (td, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 5.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.85 (dd, J = 13.3, 8.3 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 13.3, 8.4 Hz, 1H), 1.92 (h, J = 6.6 Hz, 2H), 0.88 – 0.66 (m, 1H), 0.66 – 0.45 (m, 2H), 0.21 (p, J = 4.5 Hz, 2H).
116		$[M+Na]^+$ 522.19	
117		$[M+Na]$ 554.23	^1H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.32 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 – 6.86 (m, 3H), 6.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 21.4,

10

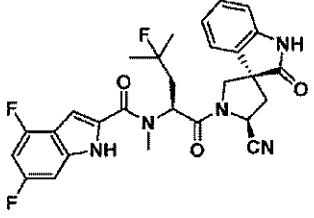
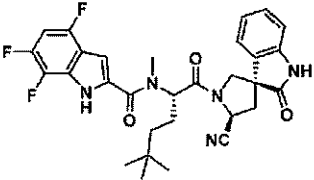
20

30

40

50

【表 1 4 - 5】

			7.4 Hz, 2H), 6.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.75 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.02 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.82 (dd, $J = 13.4, 8.1$ Hz, 1H), 2.55-2.42 (m, 2H), 2.37 - 2.21 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (s, 3H).
118		[M+Na] 560.19	
412		[M-1] 564.1	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 11.25 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.99 - 6.86 (m, 3H), 6.86 - 6.76 (m, 1H), 5.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.22 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.75 - 2.66 (m, 2H), 1.98 (ddq, $J = 14.3, 9.8, 5.5, 5.0$ Hz, 2H), 1.39 - 1.22 (m, 2H), 0.95 (s, 9H).

10

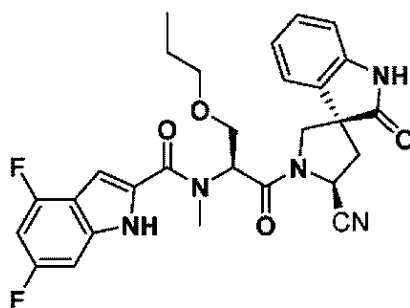
20

30

【 0 2 5 5】

例 4 1 3

【化 1 0 5】



40

【 0 2 5 6】

工程 1

50

【化106】

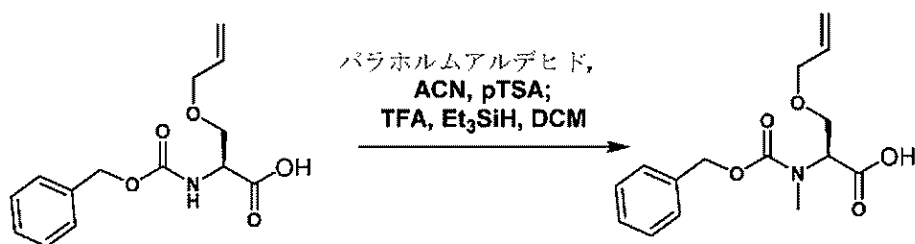


-45℃の((ベンジルオキシ)カルボニル)-L-セリン(1.25g、5.23mmol)のDMF(20ml)溶液に、NaHMDS(THF中1M)(10.97ml、10.97mmol)を添加し、得られた混合物を-45℃で20分間攪拌し、臭化アリル(0.543ml、6.27mmol)を添加し(K₂CO₃上で振盪)、反応混合物を室温までゆっくりと加温し、18時間攪拌した。混合物を-20℃に冷却し、AcOH(0.359ml、6.27mmol)でクエンチし、EtOAc/1N HClで希釈し、有機層を分離し、水、ブライン洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を0~60%アセトン/シクロヘキサンで溶出するシリカゲルのCombiFlashによって精製すると、O-アリル-N-((ベンジルオキシ)カルボニル)-L-セリン(1.04g、3.72mmol、収率71.3%)が得られた。¹H NMR(400 MHz, Chloroform-d) δ 7.45-7.25(m, 5H), 5.96-5.71(m, 1H), 5.65(d, J=8.5 Hz, 1H), 5.26-5.12(m, 2H), 5.10(d, J=3.3 Hz, 2H), 4.49(dt, J=7.6, 3.4 Hz, 1H), 3.97(d, J=5.8 Hz, 2H), 3.90(dd, J=9.5, 3.2 Hz, 1H), 3.68(dd, J=9.5, 3.6 Hz, 1H).

【0257】

工程2:

【化107】



アセトニトリル(8ml)中のO-アリル-N-((ベンジルオキシ)カルボニル)-L-セリン(500mg、1.790mmol)、パラホルムアルデヒド(323mg、10.74mmol)の混合物にpTSA(23.84mg、0.125mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で14時間攪拌し、混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過し、濾液を回収し、濃縮した。残渣をDCMで追跡した。

残渣に、DCM(8ml)およびTFA(2759μl、35.8mmol)、トリエチルシラン(858μl、5.37mmol)を添加し、得られた混合物を室温で6時間攪拌した。混合物を濃縮し、DCMで追跡した。混合物をEtOAc、NaOH(1N)溶液、次いでHCl(1N)で希釈してpHを約4に調整した。有機層を分離し、水層をEtOAcで抽出した(2×)。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣を0~5%のMeOH/DCMで溶出するシリカゲルのCombiFlashによって精製して、O-アリル-N-((ベンジルオキシ)カルボニル)-N-メチル-L-セリン(287mg、0.978mmol、収率54.7%)を得た。

【0258】

工程3

10

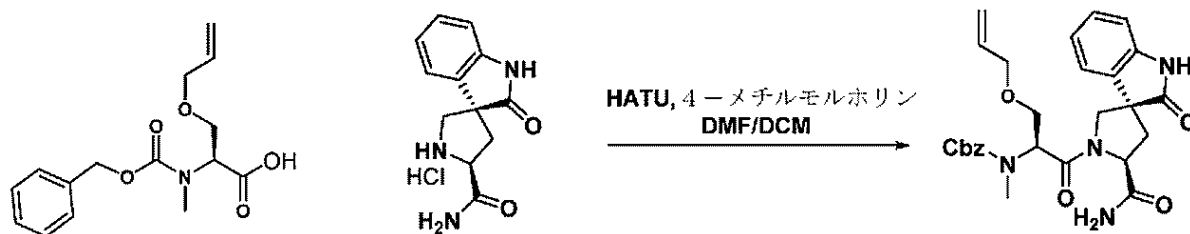
20

30

40

50

【化108】



DCM (2 ml) / DMF (0.4 ml) 中の O-アシル-N-((ベンジルオキシ)カルボニル)-N-メチル-L-セリン (70 mg、0.239 mmol)、(3R, 5'-S)-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド塩酸塩 (80 mg、0.239 mmol) および HATU (109 mg、0.286 mmol) の混合物に、4-メチルモルホリン (121 mg、1.193 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 14 時間攪拌し、混合物を濃縮し、残渣を EtOAc で希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0~10% MeOH / DCM で溶出するシリカゲルの CombiFlash によって精製して、ベンジル((S)-3-(アリロキシ)-1-((3R, 5'-S)-5'-カルバモイル-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-イル)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバマート (163 mg) を得た。LC-MS, ES⁺: 507.

10

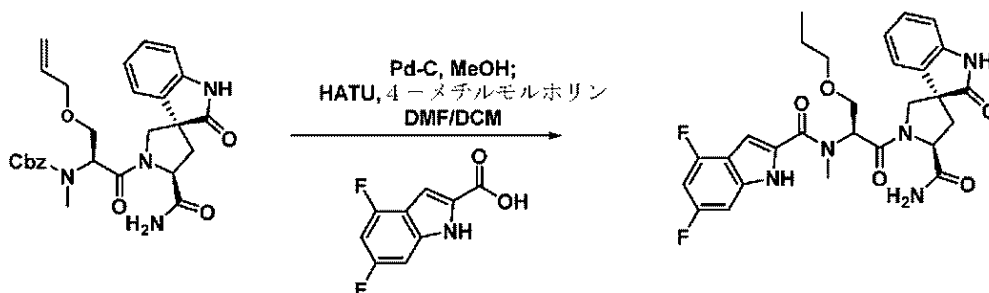
20

22 [M+H].

【0259】

工程 4

【化109】



30

ベンジル((S)-3-(アリロキシ)-1-((3R, 5'-S)-5'-カルバモイル-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-イル)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバマート (30 mg、0.06 mmol)、Pd-C (6.39 mg、6.00 μmol) に MeOH (1.5 ml) を加え、得られた混合物を H₂ バルーン下で 1.5 時間攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮した。

残渣に、4,6-ジフルオロ-L-インドール-2-カルボン酸 (15 mg、0.078 mmol)、HATU (32 mg、0.084 mmol)、DCM (1 ml) および DMF (0.25 ml) および 4-メチルモルホリン (24 mg、0.240 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で 18 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を 0~10% MeOH / DCM で溶出するシリカゲルで精製し、(3R, 5'-S)-1'-((N-(4,6-ジフルオロ-L-インドール-2-カルボニル)-N-メチル-O-プロピル-L-セリル)-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド (36 mg) を得た。LC-MS, ES⁺: 576.2 [M+Na].

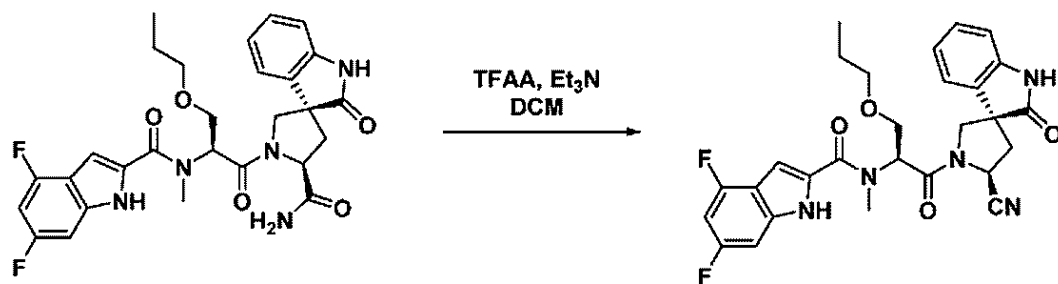
40

【0260】

工程 5

50

【化110】



10

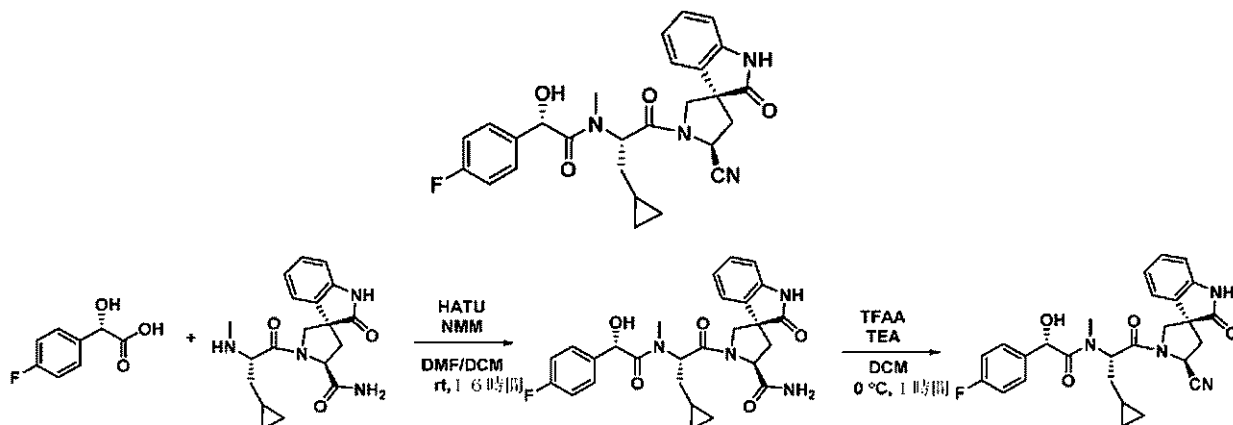
室温のDCM (2 mL) 中の (3R, 5'S) - 1' - (N - (4, 6 - ジフルオロ - 1H - インドール - 2 - カルボニル) - N - メチル - O - プロピル - L - セリル) - 2 - オキソスピロ [インドリン - 3, 3' - ピロリジン] - 5' - カルボキサミド (36 mg, 0.065 mmol) に、TEA (72.5 μ l, 0.52 mmol) および TFAA (45.9 μ l, 0.325 mmol) を加え、得られた混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を濃縮し、MeOH (1.2 mL) で希釈し、次いで、NH₃ (濃縮 0.8 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣を、0 ~ 60% アセトン / シクロヘキサンで溶出するシリカゲルの Combiflash によって精製して、N - ((S) - 1 - ((3R, 5'S) - 5' - シアノ - 2 - オキソスピロ [インドリン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - イル) - 1 - オキソ - 3 - プロポキシプロパン - 2 - イル) - 4, 6 - ジフルオロ - N - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボキサミド (12 mg) を得た。LC-MS, ES⁺: 558.2 [M + Na].

20

【0261】

例414

【化111】



30

【0262】

工程1: DMF (0.1 mL) および CH₂Cl₂ (0.4 mL) 中の (3R, 5'S) - 1' - ((S) - 3 - シクロプロピル - 2 - (メチルアミノ) プロパノイル) - 2 - オキソスピロ [インドリン - 3, 3' - ピロリジン] - 5' - カルボキサミド (44 mg, 0.123 mmol) および (S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ酢酸 (22.00 mg, 0.129 mmol) の溶液を、N - メチルモルホリン (50 μ l, 0.455 mmol) および HATU (52 mg, 0.137 mmol) で処理した。反応物を室温で一晩攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、重炭酸ナトリウムの飽和溶液でクエンチした。水層をジクロロメタンで3回にわたって抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製を4 g のシリカゲルカラムに添加し、0% ~ 100% のアセトン / シクロヘキサンによって溶出すると、(3R, 5'S) - 1' - ((S) - 3 - シクロプロピル - 2 - ((S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ酢酸) - 2 - オキソスピロ [インドリン - 3, 3' - ピロリジン] - 5' - カルボキサミド (12 mg) を得た。LC-MS, ES⁺: 558.2 [M + Na].

40

50

エニル) - 2 - ヒドロキシ - N - メチルアセトアミド) プロパノイル) - 2 - オキソスピロ [インドリン - 3, 3' - ピロリジン] - 5' - カルボキサミド (16 mg、0.031 mmol、収率 25.5%) が白色固体として得られた。LC-MS, ES⁻: 507.36 [M-H] .

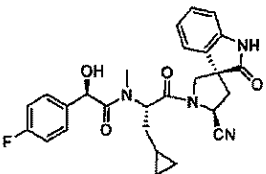
【0263】

工程 2: CH₂Cl₂ (0.4 ml) 中の (3R, 5'S) - 1' - ((S) - 3 - シクロプロピル - 2 - ((S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - N - メチルアセトアミド) プロパノイル) - 2 - オキソスピロ [インドリン - 3, 3' - ピロリジン] - 5' - カルボキサミド (14 mg、0.028 mmol) の溶液を、0℃で TEA (40 μl、0.287 mmol) および TFAA (16 μl、0.113 mmol) で 10 処理した。反応物を 0℃で 1 時間攪拌し、次いで、水酸化アンモニウムでクエンチし、さらに 30 分間攪拌した。水層をジクロロメタンで 3 回にわたり抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製を 4 g シリカゲルカラムに添加し、0% ~ 100% の酢酸エチル / シクロヘキサンによって溶出すると、(S) - N - ((S) - 1 - ((3R, 5'S) - 5' - シアノ - 2 - オキソスピロ [インドリン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - イル) - 3 - シクロプロピル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - N - メチルアセトアミド (12 mg、0.024 mmol、収率 89%) が白色固体として得られた。LC-MS, ES⁻: 489.34 [M-H] ; ¹H NMR (500 MHz, Methanol-d₄) δ 7.35 - 7.18 (m, 3H), 7.03 - 6.86 (m, 5H), 5.37 - 5.27 (m, 2H), 5.05 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.67 - 2.52 (m, 2H), 1.88 (dt, J = 14.5, 7.5 Hz, 1H), 1.64 (dt, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 0.73 (ddt, J = 10.3, 7.4, 3.7 Hz, 1H), 0.57 - 0.44 (m, 2H), 0.22 - 0.10 (m, 2H) .

【0264】

以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

【表 15 - 1】

例	構造	MS	NMR
415		[M-1] 489.30	¹ H NMR (500 MHz, Methanol-d ₄) δ 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.30 (ddd, J = 8.1, 6.7, 2.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.01 (m, 3H), 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 1.73 - 1.57 (m, 2H), 1.27 - 1.21 (m, 1H), 0.53 - 0.37 (m, 2H), 0.37

10

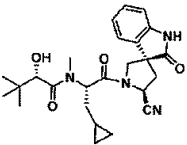
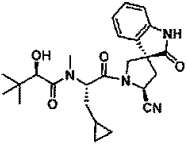
20

30

40

50

【表 15 - 2】

			- 0.26 (m, 1H), 0.10 (dt, $J = 7.1, 5.0$ Hz, 1H), 0.00 (dq, $J = 9.5, 4.9$ Hz, 1H).
416		[M-1] 451.40	^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.26 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.02 (dtd, $J = 15.0, 7.5, 1.3$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J = 8.7, 6.4$ Hz, 1H), 5.13 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.72 – 2.60 (m, 2H), 2.17 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.84 (ddd, $J = 13.3, 8.8, 7.3$ Hz, 1H), 1.70 (dt, $J = 13.4, 6.4$ Hz, 1H), 1.28 – 1.22 (m, 1H), 0.95 – 0.88 (m, 1H), 0.73 (ddd, $J = 13.8, 6.6, 3.6$ Hz, 1H), 0.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 0.25 – 0.12 (m, 2H).
417		[M-1] 451.39	^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.26 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.11 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.65 (td, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 2H), 2.16 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 1.91 – 1.70 (m, 2H), 1.28 – 1.20 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 0.85 (d, $J = 22.5$ Hz, 1H), 0.82 – 0.69 (m, 1H),

10

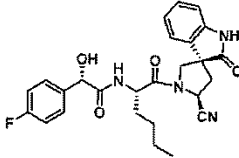
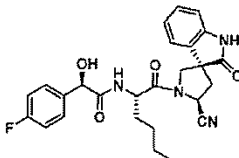
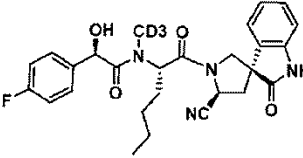
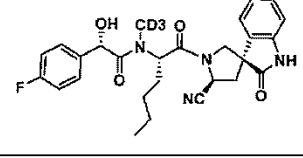
20

30

40

50

【表 15 - 3】

			0.59 – 0.47 (m, 2H), 0.26 – 0.12 (m, 2H).
418		[M-1] 477.36	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 7.44 (ddd, <i>J</i> = 8.8, 5.4, 2.7 Hz, 2H), 7.26 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.11 – 6.99 (m, 4H), 6.94 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.15 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.58 (dd, <i>J</i> = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 4.10 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 2H), 1.90 – 1.67 (m, 2H), 1.39 – 1.26 (m, 4H), 0.94 – 0.83 (m, 3H).
419		[M-1] 477.32	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.23 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.09 – 6.97 (m, 3H), 6.95 – 6.89 (m, 2H), 5.11 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.57 (dd, <i>J</i> = 8.1, 5.8 Hz, 1H), 4.04 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 3.94 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 2.68 – 2.57 (m, 2H), 1.94 – 1.82 (m, 1H), 1.77 (dd, <i>J</i> = 7.9, 5.9 Hz, 1H), 1.45 – 1.27 (m, 4H), 0.98 – 0.84 (m, 3H).
420		494.23 (M-H)-	
421		494.23 (M-H)-	

10

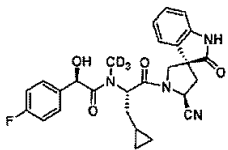
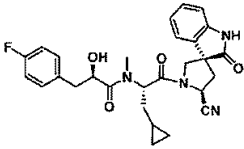
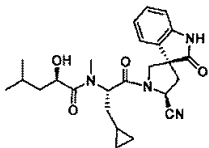
20

30

40

50

【表 15 - 4】

422		[M-1] 492.29	^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.42 – 7.20 (m, 4H), 7.20 – 7.01 (m, 4H), 7.01 – 6.88 (m, 1H), 5.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.14 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.63 (ddd, J = 27.8, 14.1, 7.1 Hz, 2H), 0.52 – 0.38 (m, 2H), 0.32 (ddd, J = 13.3, 9.1, 4.9 Hz, 1H), 0.10 (dd, J = 9.1, 5.4 Hz, 1H), 0.00 (dq, J = 9.4, 4.8 Hz, 1H).
423		[M-1] 503.33	^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.32 – 7.17 (m, 2H), 7.10 – 7.05 (m, 1H), 7.02 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.99 – 6.89 (m, 2H), 5.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.10 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.61 – 4.48 (m, 2H), 4.14 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.88 (dd, J = 13.8, 5.6 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 13.8, 7.6 Hz, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 2H), 1.79 – 1.57 (m, 3H), 1.28 (s, 2H), 0.93 – 0.83 (m, 1H), 0.64 – 0.38 (m, 3H), 0.23 – 0.07 (m, 2H).
424		[M-1] 451.35	^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.26 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 9.8, 3.3 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.69 – 2.61 (m, 2H), 1.86 – 1.70 (m, 3H), 1.37 (ddd, J = 14.3, 9.8, 4.6 Hz, 1H), 1.29 (ddd, J

10

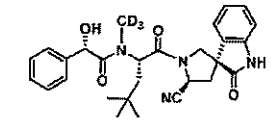
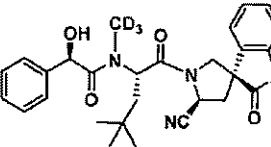
20

30

40

50

【表 15 - 6】

427		492.30	
428		492.30	

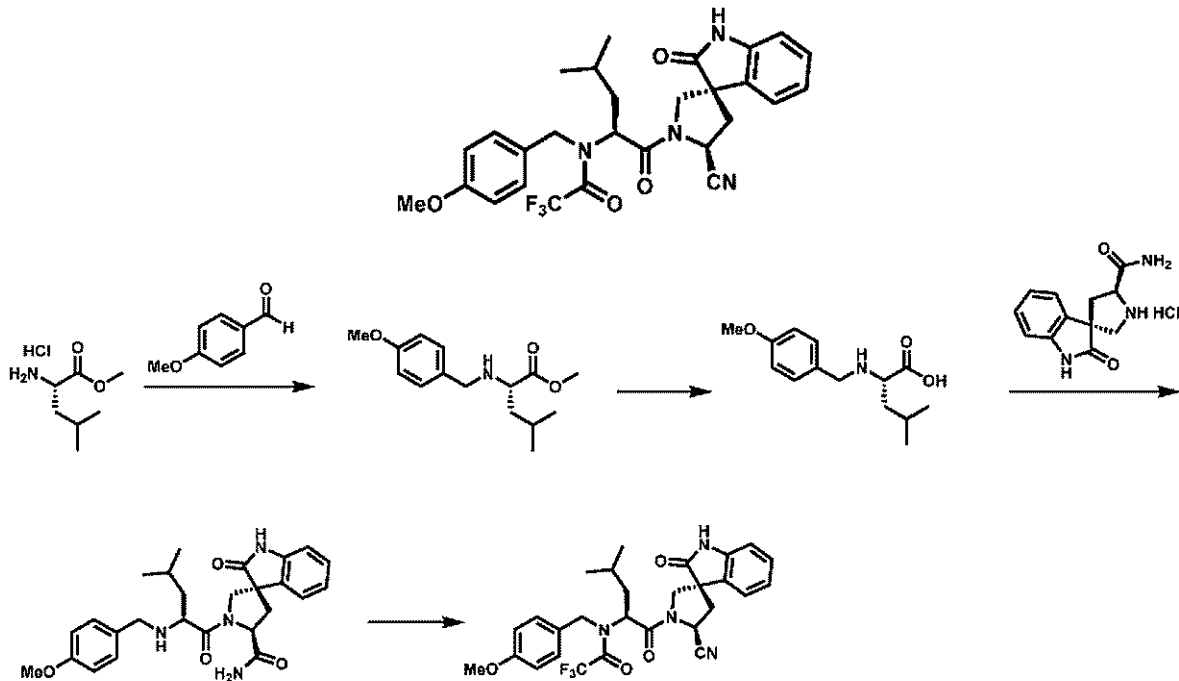
10

【0265】

例 429

【化112】

20



30

【0266】

工程 1：THF（3.3 mL）中のメチル L-ロイシン塩酸塩（200 mg、1.10 mmol）の溶液に、4-メトキシベンズアルデヒド（300 mg、2.2 mmol）、DIPEA（192 μ L、1.1 mmol）および MgSO₄（225 mg、1/87 mmol）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。粗材料をセライトを通して濾過し、蒸発乾固した。粗材料をメタノール（3.3 mL）に取り上げ、水素化ホウ素ナトリウム（83 mg、2.2 mmol）を添加した。反応混合物を飽和 NH₄Cl でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。シクロヘキサン中 0～70% EtOAc を用いたシリカゲルクロマトグラフィーで残渣を精製して、所望の生成物（249 mg、85%）を得た。

40

【0267】

工程 2：工程 1 から材料（249 mg、0.94 mmol）を含む THF（3 mL）およびメタノール（2 mL）に、LiOH（1 mL、2 M、2 mmol）を添加した。完

50

了したら、反応混合物を1 M HClでpH 3に酸性化し、EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて所望の生成物を得、これを精製せずに使用した。

【0268】

工程3：工程3からの材料（35 mg、0.139 mmol）およびスピロ環中間体（37 mg、0.139 mmol）の溶液に、HATU（53 mg、0.139 mmol）およびDIPEA（73 μL、0.418 mmol）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シクロヘキサン中0～80%アセトンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーで残渣を精製して、所望の生成物（41 mg、63%）を得た。

10

【0269】

工程4：工程3からの材料（41 mg、0.088 mmol）のDCM（1 mL）溶液に、0℃でTFAA（37 μL、0.265 mmol）およびEt₃N（74 μL、0.530 mmol）を添加した。粗生成物をシリカゲルカラムに直接ロードし、シクロヘキサン中0～80%アセトンを用いるクロマトグラフィーに供し、EP-037611を得た（30 mg、63%）。LC-MS, ES+543.056 [M+H].¹H NMR（400 MHz, Acetone-d₆）δ 9.65（s, 1H）, 7.38–7.26（m, 3H）, 7.19（d, J=7.4 Hz, 1H）, 7.11–7.05（m, 1H）, 7.07–6.95（m, 3H）, 6.97（s, 1H）, 5.04（s, 1H）, 4.81（s, 2H）, 4.06（s, 1H）, 4.00（d, J=10.7 Hz, 1H）, 3.88（d, J=10.2 Hz, 1H）, 3.82（s, 3H）, 2.63（t, J=5.9 Hz, 2H）, 2.56（s, 1H）, 1.94（s, 1H）, 1.37（s, 1H）, 0.85（d, J=7.1 Hz, 4H）, 0.75（d, J=5.9 Hz, 2H）, 0.62（s, 1H）。¹⁹F NMR（400 MHz, Acetone-d₆）δ 69.4.

20

【0270】

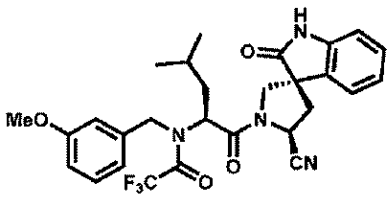
以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

30

40

50

【表 1 6 - 1】

例	構造	MS	NMR
430		543.016 [M+H].	¹ H NMR (400 MHz, Acetone-d ₆) δ 9.66 (s, 2H), 7.39 – 7.26 (m, 6H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 7.01 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 6.97 – 6.89 (m, 8H), 5.19 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 5.09 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.94 (d, J = 17.5 Hz, 2H), 4.89 – 4.80 (m, 6H), 4.13 – 4.02 (m, 3H), 3.98 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.64 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 1.74 (dh, J = 27.3, 7.0 Hz, 2H), 1.56 – 1.48

10

20

30

40

50

【0272】

工程 1

乾燥アセトン (0.634 mL) 中の化合物 (23-5) (64 mg、0.127 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (26.3 mg、0.190 mmol) および硫酸ジメチル (18.04 μ L、0.190 mmol) を室温で添加した。次いで、反応混合物を加熱し、2時間還流した。2時間後、硫酸ジメチルの別の部分 (6.0 μ L、0.06 mmol) を添加し、混合物をさらに3時間加熱した。反応混合物を濃縮乾固した。残渣を EtOAc で希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。0~50% のアセトン/シクロヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって残渣を精製して、化合物 (119-1) (53 mg、収率 81%) を得た。LC-MS, ES+: 519.14 [M+H]⁺.

10

【0273】

工程 2

0℃の乾燥DCM (0.98 mL) 中の化合物 (119-1) (51 mg、0.098 mmol) の溶液に、Dess-Martin periodinane (62.6 mg、0.148 mmol) を添加した。混合物を0℃で3時間攪拌した。粗反応混合物を0~55% EtOAc/シクロヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、例119 (28 mg、収率 55%) を得た。LC-MS, ES+: 517.06 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆) δ 10.52 (s, 1H), 9.52 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 3H), 7.03-6.95 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.40 (dd, J=7.2, 1.2 Hz, 1H), 4.84 (ddd, J=9.7, 8.3, 4.8 Hz, 1H), 4.54 (ddd, J=9.2, 6.1, 2.0 Hz, 1H), 4.12 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.96 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.37-2.29 (m, 1H), 2.20 (dd, J=13.1, 6.1 Hz, 1H), 1.71 (ddd, J=14.5, 9.8, 4.2 Hz, 2H), 1.66-1.58 (m, 1H), 0.84 (dd, J=10.7, 6.4 Hz, 6H).

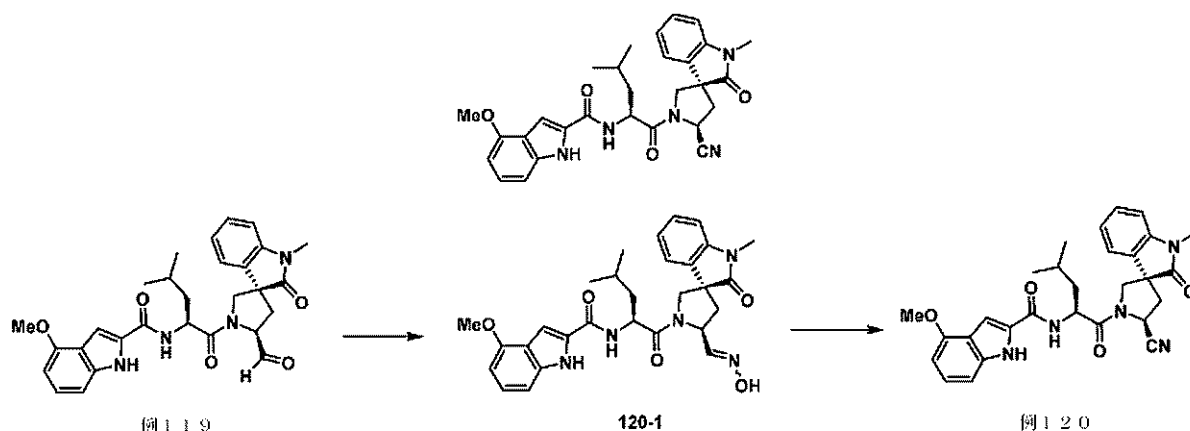
20

【0274】

例 120

30

【化114】



40

【0275】

工程 1

乾燥DMSO (0.186 mL) 中の例119 (24 mg、0.046 mmol) の溶液に、ヒドロキシシルアミン塩酸塩 (4.36 mg、0.063 mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後、反応混合物をEtOAcで希釈し、水 (2×)、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、粗オキシム中間体 (118-1) (21 mg) を得、これを次

50

の工程で直接使用した。LC-MS, ES+: 532.13 [M+H]⁺.

【0276】

工程 2

粗オキシム中間体 (120-1) (21mg、0.046mmol) の乾燥アセトニトリル (0.79mL) 中の溶液に、Cu(OAc)₂ (1.4mg、7.9μmol) を添加した。反応混合物を 70℃で 1 時間加熱し、濃縮した。0~50% のアセトン/シクロヘキサンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって残渣を精製して、例 120 (8mg、収率 40%) を得た。LC-MS, ES+: 514.09 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆) δ 10.60 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.29 (td, J=7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.20-7.08 (m, 3H), 7.02 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.95 (td, J=7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.55 (dd, J=7.4, 1.0 Hz, 1H), 5.17 (t, J=8.3 Hz, 1H), 4.91 (ddd, J=9.8, 8.2, 4.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.05 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.70 (dd, J=8.3, 3.9 Hz, 2H), 1.85 (ddd, J=12.7, 9.4, 4.7 Hz, 2H), 1.73 (dt, J=9.4, 5.3 Hz, 1H), 0.99 (dd, J=15.9, 6.4 Hz, 6H).

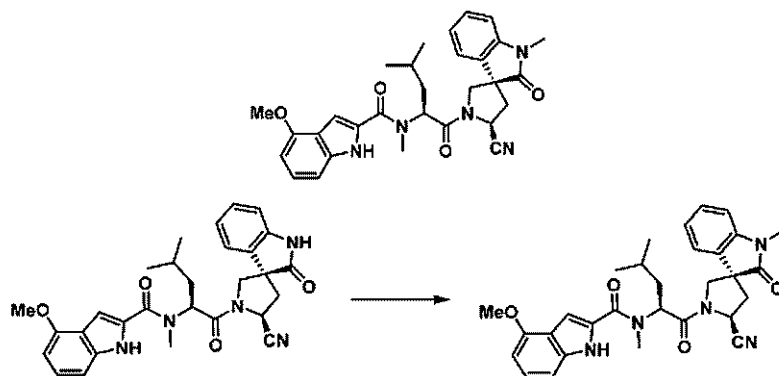
10

20

【0277】

例 121

【化 115】



例 42

例 121

30

工程 1

乾燥アセトン (0.29mL) 中の例 42 (30mg、0.058mmol) の溶液に、K₂CO₃ (12.11mg、0.088mmol) および硫酸ジメチル (8.31μL、0.088mmol) を室温で添加した。次いで、反応混合物を 3 時間加熱還流した。次いで、混合物を濃縮してアセトン除去し、EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。0~50% のアセトン/シクロヘキサンを用いてシリカゲルで残渣を精製して、例 121 (16mg、81%) を得た。LC-MS, ES-: 526.03 [M-1]. ¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆) δ 10.36 (s, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 7.10-7.03 (m, 2H), 7.00-6.91 (m, 2H), 6.87 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.57 (dd, J=9.6, 5.6 Hz, 1H), 5.20 (t, J=8.1 Hz, 1H), 4.25 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.00 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.77-2.63 (m, 2H), 1.93 (ddd, J=14.4, 9.6, 5.1 Hz, 1H), 1.77 (ddd, J=14.2, 8.7, 5.6 Hz, 1H), 1.62 (dtd, J=8.6, 6.6, 5.0

40

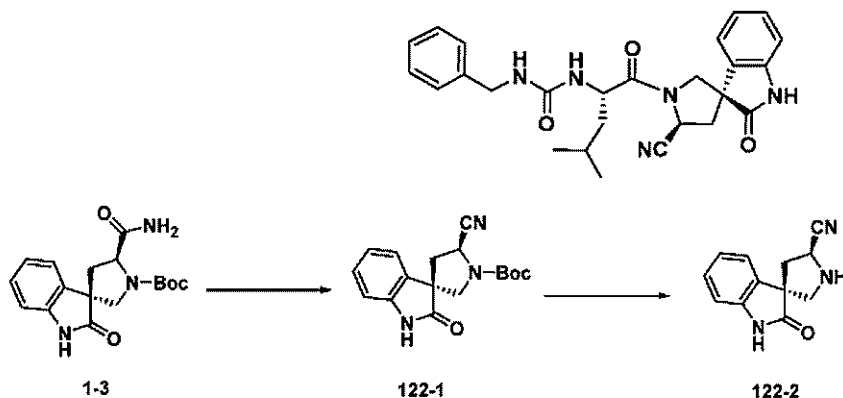
50

H z , 1 H) , 0 . 9 8 (d d , J = 2 3 . 1 , 6 . 6 H z , 6 H) .

【 0 2 7 8 】

例 1 2 2

【 化 1 1 6 】



10

【 0 2 7 9 】

工程 1

化合物 (1 - 3) (4 2 5 m g 、 1 . 3 8 m m o l) を D C M (5 m L) に懸濁した。Et₃N (0 . 5 4 m L 、 3 . 9 m m o l) および T F A A (0 . 3 6 m L 、 2 . 5 7 m m o l) を滴下した。混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。Et₃N の第 2 の部分 (0 . 2 m L) 、続いて T F A A (0 . 1 2 m L) を添加した。混合物を室温で 2 0 分間攪拌し、濃縮した。シリカゲルで残渣を精製して、化合物 (1 2 2 - 1) (3 2 0 m g 、 収率 8 0 %) を得た。E S I - M S m / z = 3 1 4 . 0 5 [M + H] ⁺

20

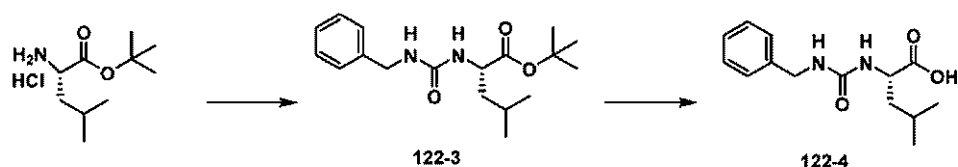
【 0 2 8 0 】

工程 2 :

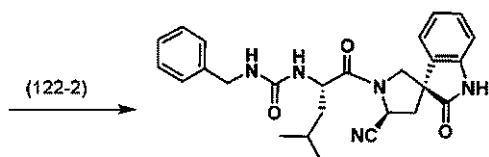
D C M (1 m L) 中のルチジン (0 . 1 8 m L 、 1 . 0 5 m m o l) を 0 ° C に冷却した。T M S O T f (0 . 2 m L 、 0 . 9 5 m m o l) を添加し、混合物を 0 ° C で 5 分間攪拌した。別の管で、D C M (1 m L) 中の化合物 (1 2 2 - 1) (1 0 0 m g 、 0 . 3 2 m m o l) を 0 ° C に冷却した。T M S O T f / ルチジン溶液 (1 . 9 m L) を滴加し、得られた混合物を 0 ° C で 2 0 分間攪拌した。Na H C O ₃ 水溶液 (4 m L) を添加し、混合物を 1 0 分間攪拌し、D C M で抽出した (2 x) 。合わせた有機層を C s F (0 . 5 M) 水溶液およびブラインで洗浄し、Na₂ S O ₄ で乾燥させ、濃縮して化合物 (1 2 2 - 2) (6 8 m g 、 1 0 0 %) を黄色固体として得た。E S I - M S m / z = 2 1 3 . 8 8 [M + H] ⁺ .

30

【 化 1 1 7 】



40



【 0 2 8 1 】

50

工程 3

ロイシン-γ-ブチルエステル塩酸塩 (1.0 g、4.47 mmol) およびベンジルイソシアナート (595 mg、4.47 mmol) を DCM (6 mL) 中で混合した。0 °C で TEA (1.25 mL、8.95 mmol) を添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌し、濃縮した。シリカで残渣を精製して、化合物 (122-3) (1.5 g) を無色シロップとして得た。ESI-MS $m/z = 321.07$ $[M+H]^+$.

【0282】

工程 4

化合物 (122-3) (1.5 g) の DCM (12 mL) 溶液に、TFA (1.27 mL、23 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。シリカで残渣を精製して、化合物 (122-4) (301 mg、2 つの工程で 25 %) を淡黄色油として得た。ESI-MS $m/z = 265.02$ $[M+H]^+$.

【0283】

工程 5

化合物 (122-2) (20 mg、0.094 mmol) および化合物 (122-4) (32 mg、1.122 mmol) の DMF (1 mL) 中の溶液に、TCFH (39 mg、0.14 mmol) およびメチルイミダゾール (23 mg、0.38 mmol) を添加した。反応物を室温で 15 分間攪拌し、EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルで残渣を精製して、例 122 (30 mg、70 %) を黄色固体として得た。ESI-MS $m/z = 460.31$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 9.06 (br, 1H), 7.21 (d, $J = 4.3$ Hz, 4H), 7.18–7.11 (m, 1H), 7.06 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.83–6.73 (m, 1H), 6.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.03 (br, 1H), 5.61 (br, 1H), 4.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.45 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 20.2, 12.6$ Hz, 2H), 3.85 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.72–2.58 (m, 1H), 2.24 (dd, $J = 13.0, 8.0$ Hz, 1H), 1.80–1.46 (m, 3H), 0.98–0.81 (m, 6H).

【0284】

例 433

10

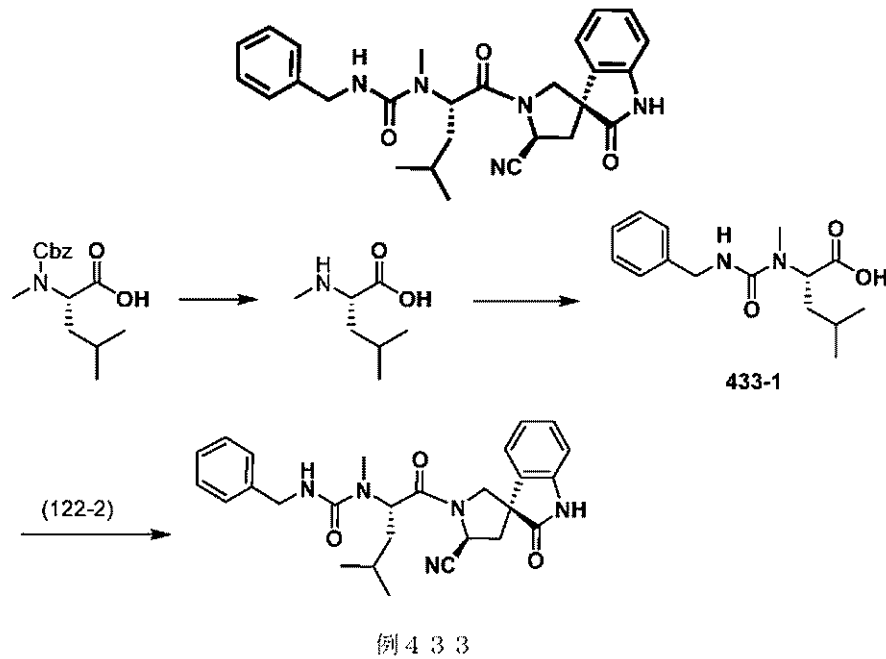
20

30

40

50

【化 1 1 8】



10

【0 2 8 5】

20

工程 1：MeOH（10 mL）中の N-（（ベンジルオキシ）カルボニル）-N-メチル-L-ロイシン（300 mg、1.07 mmol）の溶液に Pd/C（w/w 10%、23 mg、0.02 当量）を添加した。脱気後、水素バルーンを導入した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物を次の工程で直接使用した。

【0 2 8 6】

工程 2：工程 1 からの粗生成物（N-Me-ロイシン）および（イソシアナトメチル）ベンゼン（0.15 g、1.12 mmol、1.05 当量）をピリジン（5 mL）中で混合し、室温で 3 時間攪拌した。これを濾過し、濃縮した。粗製を次の工程で直接使用した。ESI-MS $m/z = 279.07$ $[M+H]^+$ 。

30

【0 2 8 7】

工程 3、工程 2（037625-1）の粗生成物（125 mg、計算値 0.45 mmol）および中間体 122-2（48 mg、0.225 mmol）の DMF（2 mL）中の溶液に、N-（クロロ（ジメチルアミノ）メチレン）-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスファート（126 mg、0.45 mmol）および 1-メチル-1H-イミダゾール（92 mg、1.13 mmol）を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。粗製をシリカのクロマトグラフィーにかけて、標記化合物（40 mg、38%）を得た。ESI-MS $m/z = 472.19$, $[M-1]$. ^1H NMR（500 MHz, Acetone- d_6 ） δ 9.71（s, 1H）, 7.27（td, $J = 7.5$, 1.7 Hz, 1H）, 7.25-7.18（m, 2H）, 7.20-7.14（m, 1H）, 7.12-7.06（m, 2H）, 7.05-6.96（m, 3H）, 6.19（t, $J = 5.9$ Hz, 1H）, 5.31（dd, $J = 9.3$, 5.8 Hz, 1H）, 5.15（t, $J = 8.4$ Hz, 1H）, 4.37（dd, $J = 10.7$, 1.3 Hz, 1H）, 4.22-4.10（m, 2H）, 3.91（d, $J = 10.7$ Hz, 1H）, 2.92（s, 3H）, 2.82-2.78（m, 1H）, 2.72（ddd, $J = 13.1$, 8.5, 1.2 Hz, 1H）, 2.66（dd, $J = 13.2$, 8.2 Hz, 1H）, 1.73（ddd, $J = 14.3$, 9.4, 5.2 Hz, 1H）, 1.62（ddd, $J = 14.0$, 8.5, 5.9 Hz, 1H）, 1.52（dddd, $J = 15.1$, 11.8, 7.6, 5.9 Hz, 1H）, 1.31（s, 1H）, 0.95（dd, $J = 12.2$, 6.6 Hz, 6H）。

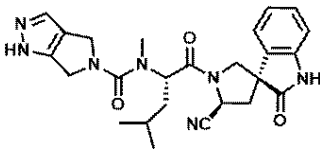
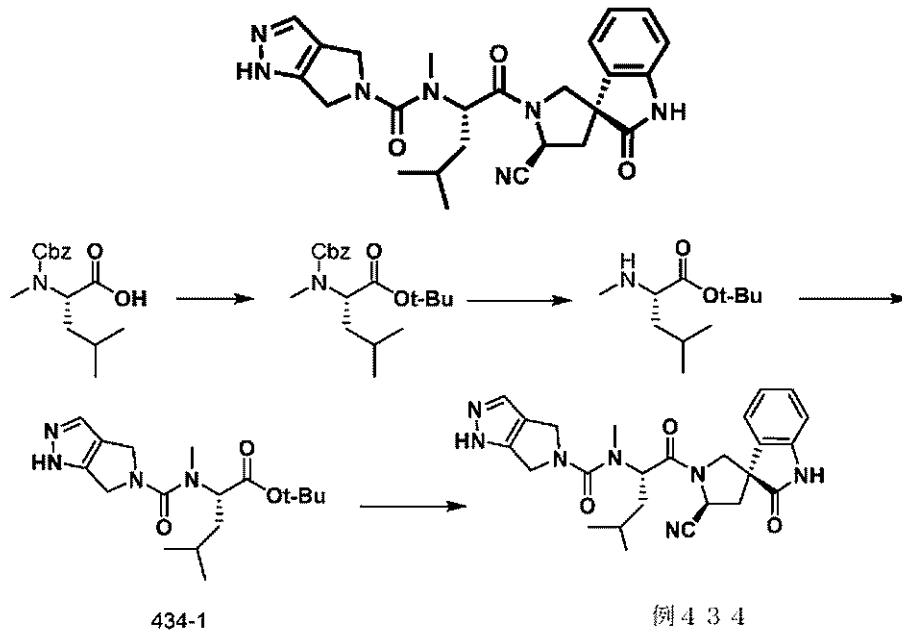
40

50

【 0 2 8 8 】

例 4 3 4

【 化 1 1 9 】



【 0 2 8 9 】

工程 1、N - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - N - メチル - L - ロイシン (3 . 0 g、10 . 7 4 m m o l) の D C M (3 0 m L) 溶液に、t - ブチルアルコール (2 . 0 5 m L、2 1 . 4 8 m m o l) および D C C (2 . 6 6 g、1 2 . 8 9 m m o l) を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、濾過した。濾液を濃縮した。粗製をシリカのクロマトグラフィーにかけて、C b z - N - M e - L - L e u - O t B u (3 . 2 g、8 9 %) を得た。E S I - M S m / z = 3 3 6 . 0 3 [M + H] ⁺ .

【 0 2 9 0 】

工程 2 : M e O H (3 0 m L) 中の C b z - N - M e - L - L e u - O t B u (3 . 2 g、9 . 5 4 m m o l) の溶液に P d / C (w / w 1 0 %、3 5 5 m g、0 . 0 3 5 当量) を加えた。脱気後、混合物を水素 (バルーン) 下、室温で 1 時間攪拌した。L C M S は、反応が完了したことを示した。溶媒を除去して、所望の生成物 N - M e - L - L e u - O t B u (1 . 6 8、8 7 %) を得た。E S I - M S m / z = 2 0 2 . 0 2 [M + H] ⁺ .

【 0 2 9 1 】

工程 3、炭酸ビス (トリクロロメチル) (1 0 3 m g、0 . 3 5 m m o l) を D C M (3 m L) に溶解した。D C M (2 m L) 中の N - M e - L - L e u - O t B u (2 0 0 m g、0 . 9 9 m m o l) および T E A (0 . 5 4 m L、3 . 9 7 m m o l) の溶液を 0 ° C で添加し、混合物を 0 ° C で 3 0 分間攪拌した。T H F (3 m L) 中の 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピラゾール二塩酸塩 (I 8 1 m g、0 . 9 9 m m o l) および T E A (0 . 4 5 m L) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。濃縮後、粗製をシリカのクロマトグラフィーにかけて、(0 3 7 8 2 6 - 1) (2 2 5 m g、6 7 %) を得た。E S I - M S m / z = 3 3 7 . 1 2 [M + H] ⁺ .

【 0 2 9 2 】

10

20

30

40

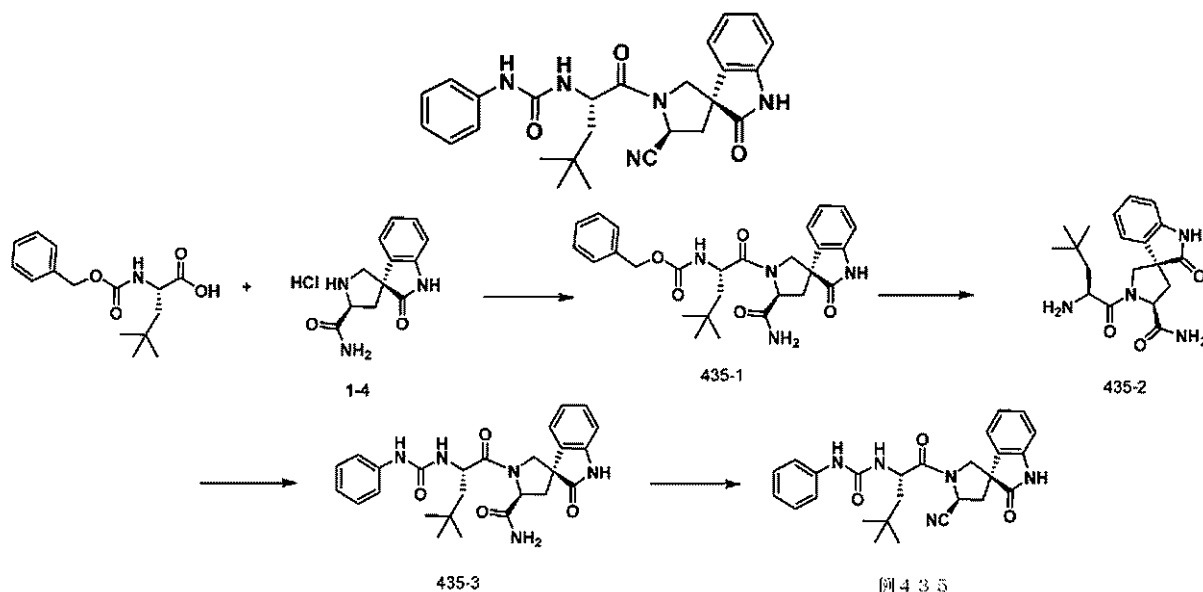
50

例 4 3 4 は、例 1 2 2 に記載された手順に従って (4 3 4 - 1) から合成した。[M - 1] , 4 7 3 . 9 7

【0 2 9 3】

例 4 3 5

【化 1 2 0】



例 4 3 5

【0 2 9 4】

工程 1

CH₂Cl₂ (80 mL) および DMF (8 mL) 中の化合物 1 - 4 (4.65 g、17.37 mmol、1.0 当量) および (S) - 2 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 4, 4 - ジメチルペンタン酸 (1.1 当量) の攪拌溶液に、DIEA (3 当量) および HATU (1.1 当量) を添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を室温で 10% クエン酸でクエンチした。得られた混合物を CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン/アセトン (0 ~ 50%) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物をオフホワイト色の固体として得た。(ES, m/z) : [M + H]⁺ = 493.35

【0 2 9 5】

工程 2

10 mL MeOH 中の 435 - 1 (500.00 mg、1.015 mmol、1.0 当量) の溶液に、Pd/C (10%、50 mg) を窒素雰囲気下、50 mL 丸底フラスコ中で添加した。混合物を室温、水素バルーンを用いた水素雰囲気下で 1 時間水素化した。セライトパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮して所望の生成物を得た。(ES, m/z) : [M + H]⁺ = 359.25.

【0 2 9 6】

工程 3

CH₂Cl₂ (2 mL) 中の 435 - 2 (79.74 mg、0.222 mmol、1 当量) および DIEA (57.50 mg、0.444 mmol、2 当量) の攪拌溶液に、CH₂Cl₂ (3 mL) 中のイソシアナトベンゼン (26.5 mg、0.222 mmol、1 当量) を 0 °C で滴加した。完全に変換するまで、反応を LC-MS によって監視した。混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液でクエンチし、CH₂Cl₂ で抽出し、真空下で濃縮すると、所望の生成物 (95.5 mg、89.89%) が黄色固体として得られ、これをさらに精製することなく次の工程に直接使用した。

【0 2 9 7】

工程 4

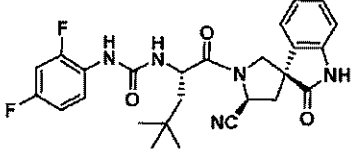
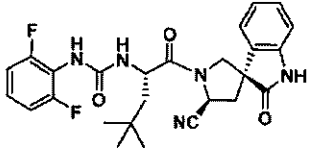
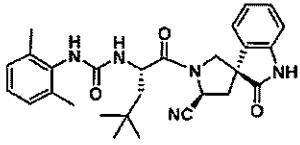
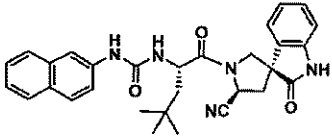
435-3 (95.5 mg、0.200 mmol、1当量)、DIEA (206.77 mg、1.600 mmol、8当量) および T₃P (763.53 mg、1.200 mmol、6当量、50%) の酢酸エチル (1 mL) 中混合物を 80℃ で 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (30 mL) で抽出し、有機層を真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物 (21.5 mg、23.40%) を白色固体として得た。[M+H]⁺ = 460.30, ¹H NMR (400 MHz, Me₂SO-*d*₆) δ 1.03 (s, 9H), 1.56–1.71 (m, 1H), 1.82 (dd, J = 14.5, 4.3 Hz, 1H), 2.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77–7.09 (m, 3H), 7.13–7.76 (m, 6H).

10

【0298】

以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

【表 17-1】

例	構造	MS
436		496.25
437		496.25
438		488.30
439		510.25

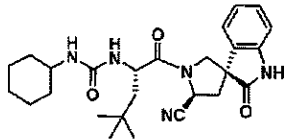
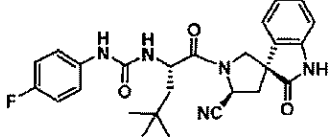
20

30

40

50

【表 17-2】

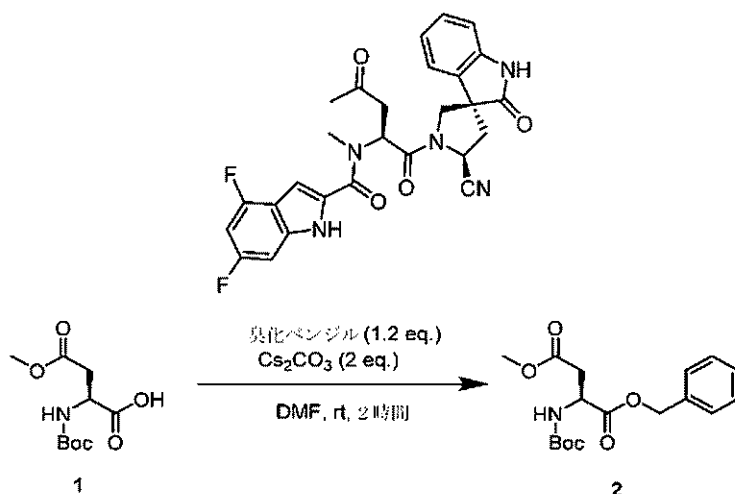
440		466.20
441		500.15 [M+Na] ⁺

10

【0299】

例 442

【化121】



20

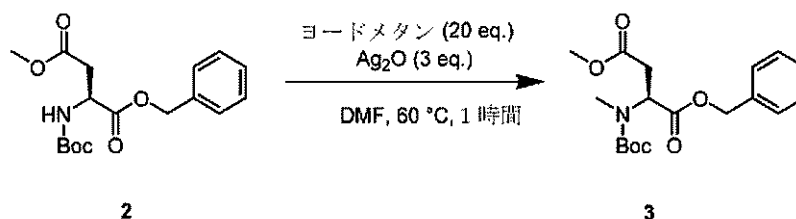
30

【0300】

工程 1：

パージし、窒素雰囲気下を維持した丸底フラスコに、Boc-Asp-Ome 1 (20 g、81 mmol)、DMF (300 ml)、炭酸セシウム (52.7 g、162 mmol) および臭化ベンジル (11.55 ml、97 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、次いで、EtOAcで希釈した。混合物を水で3回およびブラインで3回洗浄し、次いで、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗2を得た。粗製を先に進めた。

【化122】



40

【0301】

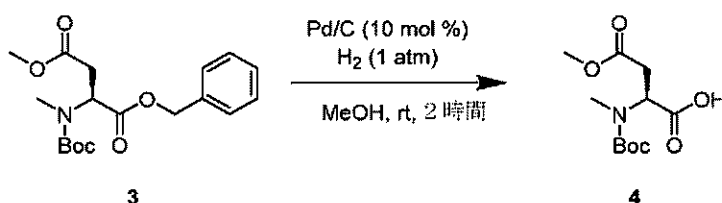
工程 2：

粗2 (27.3 g、81 mmol) を含有する、パージされ窒素雰囲気下を維持した丸底

50

フラスコに、DMF (162 ml)、酸化銀 (56.3 g、243 mmol) およびヨードメタン (101 ml、1618 mmol) を添加した。得られた溶液を60℃で1時間加熱し、次いで、酢酸エチルで希釈した。混合物を水で3回およびブラインで3回洗浄し、次いで、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (0~20%の酢酸エチル/シクロヘキサン) によって精製して、3 (17 g、2つの工程にわたり60%) を得た。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.44–7.27 (m, 5H), 5.27–5.10 (m, 2H), 4.86–4.56 (m, 1H), 3.73–3.65 (m, 3H), 3.13 (dd, J=16.5, 6.4 Hz, 1H), 3.01–2.85 (m, 3H), 2.78 (dq, J=15.7, 8.0 Hz, 1H), 1.41 (d, J=12.7 Hz, 9H) .

【化 1 2 3】

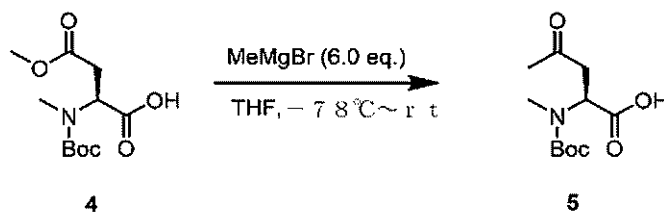


【 0 3 0 2 】

工程 3：

パラジウム炭素（2.120 g、10重量%、1.992 mmol）を窒素下で丸底フラスコに添加した。3（7.0 g、19.92 mmol）をメタノール（100 ml）中の溶液として添加した。反応容器を排気し、水素バルーンを3回充填し、次いで室温で2時間攪拌した。排気し、窒素を充填し、次いで、セライトを通して濾過し、濃縮して粗4を得た（5.2 g、収率100%）。粗製を先に進めた。¹H NMR（400 MHz，Chloroform-d）δ 10.24（br s，1H），4.64（dt，J=26.4，6.9 Hz，1H），3.67（dd，J=13.9，6.9 Hz，3H），3.07（dd，J=15.6，6.7 Hz，1H），2.97-2.80（m，3H），2.80-2.52（m，1H），1.43（s，9H）。

【化 1 2 4】

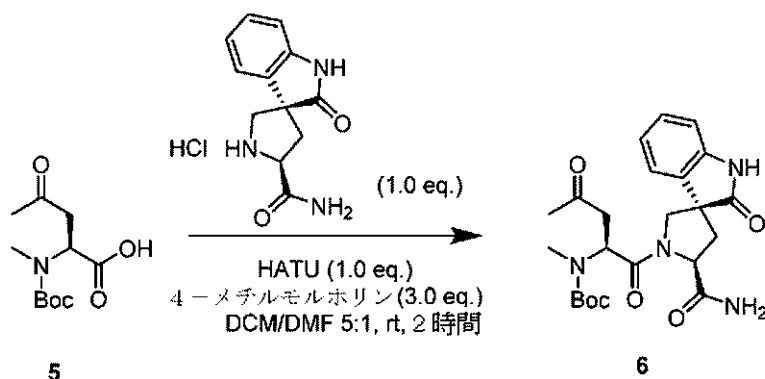


【 0 3 0 3 】

工程 4

丸底フラスコ中の4 (967 mg、3.70 mmol) のTHF (35 mL) 溶液に、
-78℃の窒素下でメチルマグネシウムブロミド溶液 (7.4 mL、22.2 mmol、
Et₂O中3.0 M) を滴下した。混合物を同じ温度で1時間攪拌し、次いで、室温に加
温し、さらに1時間攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、DCM
で3回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製をフラッ
ッシュクロマトグラフィー (MeOH : DCM 0~10%) によって精製して、6 (85
mg、9%) を得た。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ
11.10 (s, 1H), 4.65 (q, J=6.3 Hz, 1H), 3.31 (ddd
, J=17.6, 10.9, 6.5 Hz, 1H), 2.95 (d, J=6.3 Hz,
3H), 2.80 (dd, J=17.6, 6.1 Hz, 1H), 2.22 (d, J=2

. 3 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 7.7 Hz, 9H).
【化125】



10

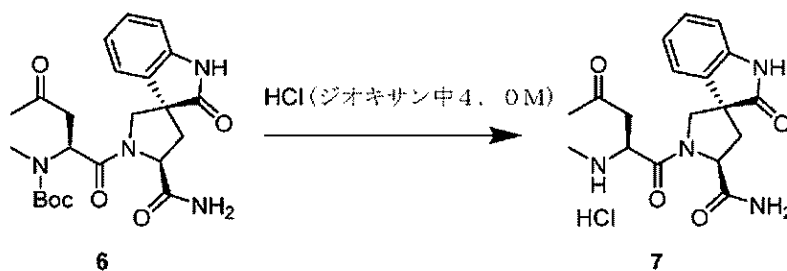
【0304】

工程 5

5 (85 mg、0.347 mmol) および (3R, 5'S)-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド塩酸塩 (93 mg、0.347 mmol) を DCM (1.16 mL) および DMF (0.23 mL) に取り上げた。0℃で、4-メチルモルホリン (114 μl、1.04 mmol) を添加し、5分間撹拌した。HATU (132 mg、0.347 mmol) を同じ温度で添加した。混合物を 0℃で 5分間撹拌し、次いで、室温に加温し、2時間撹拌した。混合物を DCM で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液、1 M HCl、およびブラインで洗浄した。HCl 水層を DCM でさらに 3回抽出した。回収した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を次の工程で使用した。Observed M+H = 458.92

20

【化126】



30

【0305】

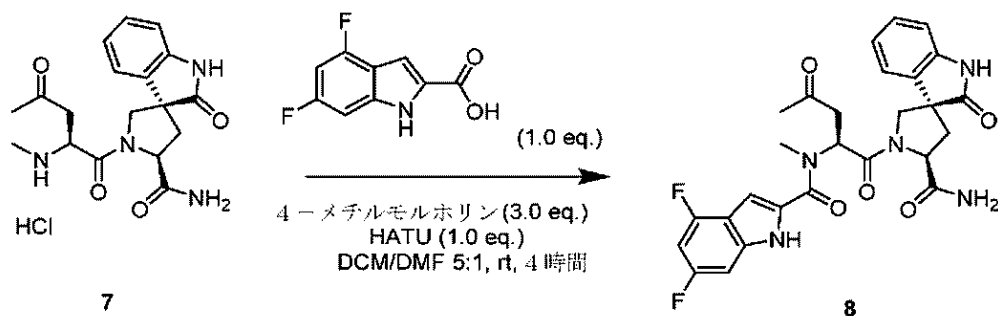
工程 6

化合物 6 (159 mg、0.347 mmol) を HCl (1.73 mL、6.94 mmol、ジオキサン中 4.0 M 溶液) で処理した。混合物を室温で 30分間撹拌し、次いで、揮発性物質を窒素気流下で除去した。粗製塩を次の工程で使用した。Observed M+H = 340.87

40

50

【化 1 2 7】



10

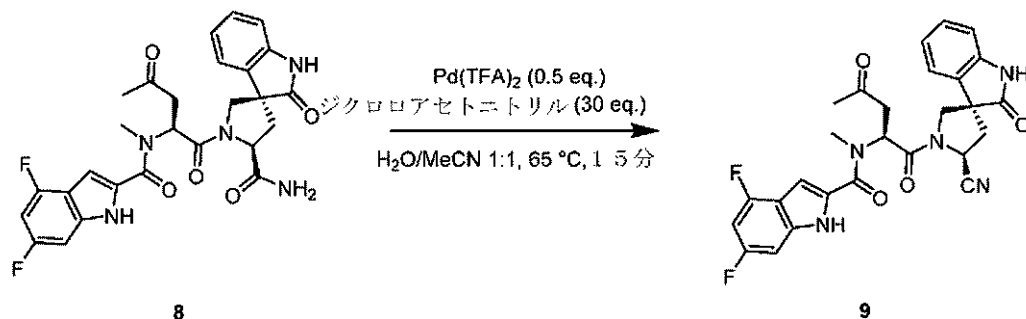
【0306】

工程 7

7 (137 mg、0.347 mmol) および 4,6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸 (68 mg、0.347 mmol) を DCM (1.5 mL) および DMF (0.3 mL) に取り上げた。4-メチルモルホリン (114 μ L、1.04 mmol) を添加し、室温で5分間攪拌した。HATU (132 mg、0.347 mmol) を添加した。混合物を2時間攪拌し、DCMで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液、1 M HCl、およびブラインで洗浄した。水層をDCMでさらに3回抽出した。回収した有機層を相分離器に通し、濃縮した。粗材料を次の工程で使用した。Observed M + H = 537.84

20

【化 1 2 8】



例 4 4 2

30

【0307】

工程 8

粗 8 (187 mg、0.347 mmol) を窒素下で水 (1.74 mL) / アセトニトリル (1.74 mL) に溶解し、2,2-ジクロロアセトニトリル (0.56 mL、6.94 mmol)、引き続きトリフルオロ酢酸パラジウム (II) (115 mg、0.347 mmol) を添加した。混合物を65 °Cに加熱し、15分間攪拌した。反応物をDCMおよびブラインで希釈し、DCMで3回抽出した。回収した有機層を相分離器に通し、濃縮した。RPHPLC (0.1% TFA / MeCN / 0.1% TFA / 水 20 ~ 95%) による残渣の精製により、30 mg の 9、例 4 4 2 を得た (17%)。Observed M + Na = 541.7. ¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆) δ 10.79 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.12–6.96 (m, 3H), 6.96–6.65 (m, 4H), 5.80 (dd, J = 8.9, 5.2 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.97 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 17.2, 9.0 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.96–2.68 (m, 3H), 2.23 (s, 3H).

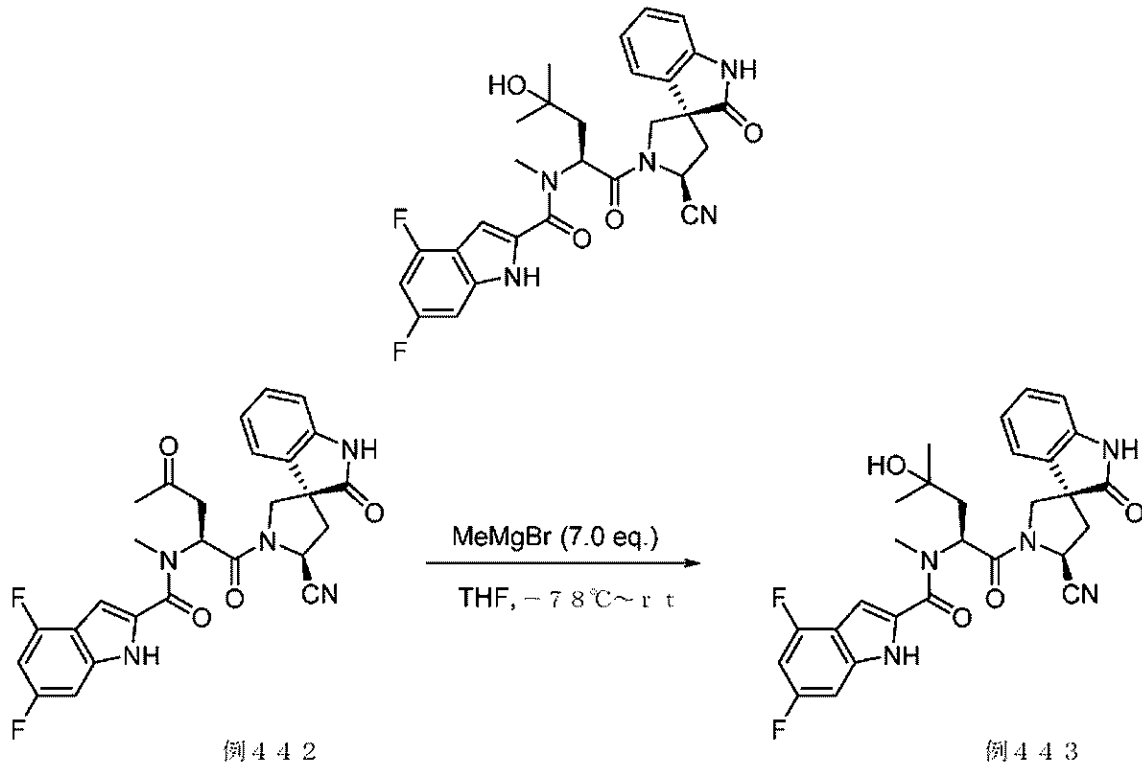
40

【0308】

例 4 4 3

50

【化 1 2 9】

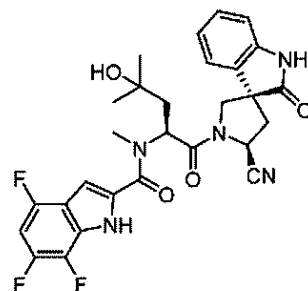


例 4 4 2 (30 mg、0.058 mmol) をバイアル内の THF (0.58 mL) に窒素下で溶解した。溶液を -78°C に冷却し、メチルマグネシウムブロミド溶液 (58 μL 、0.173 mmol、Et₂O 中 3.0 M) を滴下した。混合物を同じ温度で 1 時間攪拌し、次いで、室温に加温し、さらに 1 時間攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、DCM で 3 回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を濾過し、濃縮し、Shimadzu 分取 HPLC (0~95% の 0.1% FA / H₂O および 0.1% FA / アセトニトリル) によって精製すると、例 4 4 3 (2 mg、6%) が得られた。Observed $M+H=535.9$ ¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆) δ 11.16 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 7.36–7.22 (m, 1H), 7.18–7.06 (m, 3H), 7.06–6.84 (m, 2H), 6.84–6.49 (m, 1H), 5.23 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.10–3.81 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.72 (dd, $J=18.5, 8.4$ Hz, 2H), 2.56–2.38 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.95–1.81 (m, 1H), 1.21 (s, 6H)。

【0 3 0 9】

例 4 4 4

【化 1 3 0】

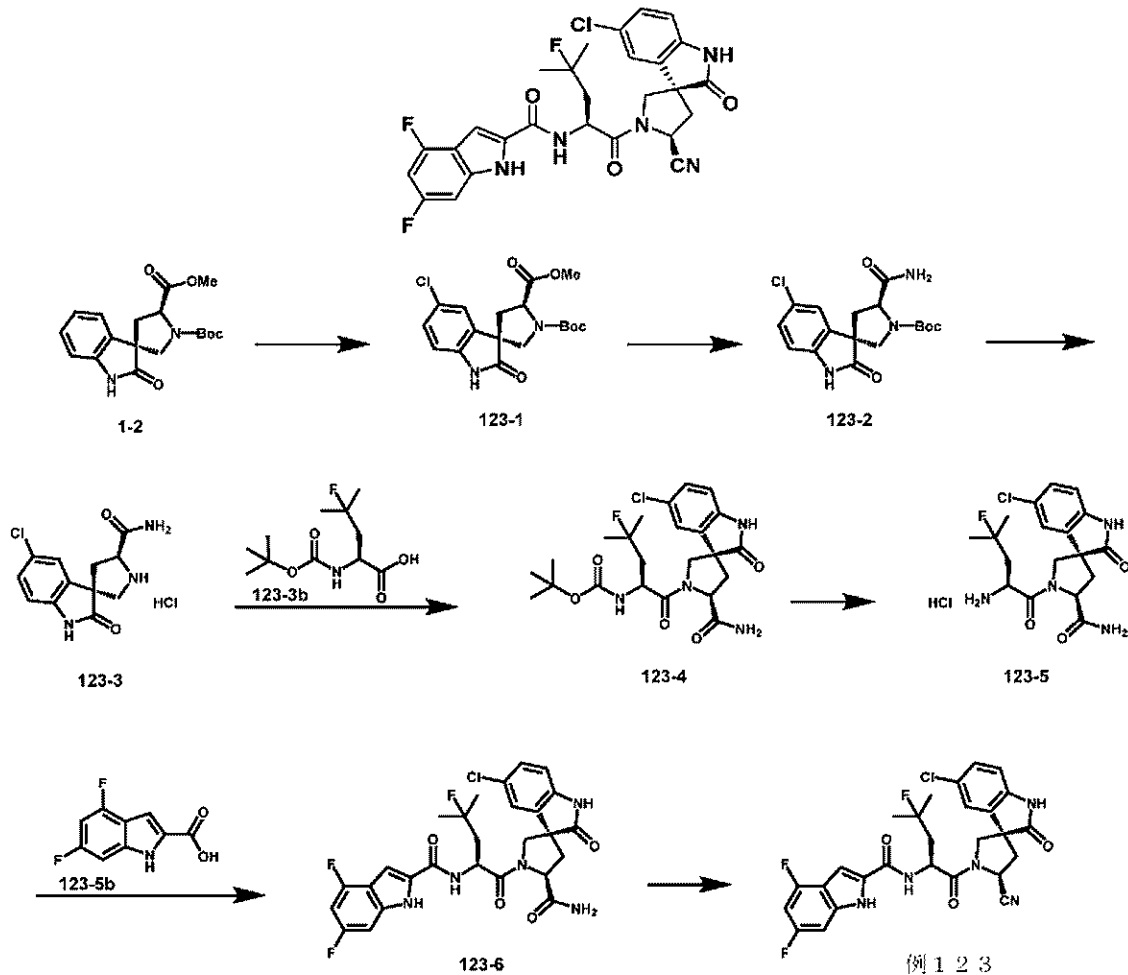


例 4 4 4 は、例 4 4 3 に記載されるのと同様のプロトコルを用いて合成した。[$M+H$] 553.9

【 0 3 1 0 】

例 1 2 3

【 化 1 3 1 】



【 0 3 1 1 】

工程 1

化合物 (1-2) (5.00 g) を酢酸 (115 mL) に溶解した。得られた溶液に、室温で塩化スルフィル (2.09 g) をゆっくりと加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮した。粗残渣を塩化メチレン (100 mL) に溶解し、トリエチルアミン (5.84 g、8.05 mL、4.0 当量)、引き続いて二炭酸 *tert*-ブチル (4.73 g、1.5 当量) を添加した。次いで、有機層を 1M HCl (2×50 mL)、次いでブライン (100 mL) で洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濃縮して、粗残渣を RPHPLC によって精製すると、化合物 (123-1) (2.81 g、収率 51%) が得られた。[M+H]⁺、381.1

【 0 3 1 2 】

工程 2

化合物 (123-1) (2.81 g) を 100 mL 圧力容器において 7M メタノール性アンモニア (36.1 mL) に溶解した。混合物を 60 °C で 36 時間加熱した。濃縮後、粗残渣をアセトニトリルですりつぶし、化合物 (123-2) を無色固体として得た (1.92 g、収率 71%)。[M+H]⁺、366.1

【 0 3 1 3 】

工程 3

化合物 (123-2) (1.61 g) を 4M HCl / 1, 4-ジオキサン (22.0 mL) に溶解した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。濃縮すると、化合物 (12

3-4) (1.33 g) が白色固体として得られ、これをさらに精製することなく使用した。[M+H]⁺、266.1

【0314】

工程 4

化合物(123-3) (103.0 mg)、化合物(123-3b) (98.0 mg) および HATU (149.0 mg) を、攪拌子を装備した 40 mL バイアル内で合わせた。DMF (2.27 mL)、続いて DIPEA (179 μL) を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。完了したら、反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、1 M HCl (2×20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濃縮したら、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~10% の MeOH/DCM) によって精製して、化合物(123-4) (58.1 mg、収率 34%) を得た。[M+H]⁺、497.2

10

【0315】

工程 5

化合物(123-4) (58.1 mg) を 4 M HCl/1, 4-ジオキサン (585 μL) に溶解した。得られた混合物を 1.5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して化合物(123-5) (51.0 mg) を得、これを精製せずに次の工程で使用した。[M+H]⁺、397.2

【0316】

工程 6

化合物(123-5) (51.0 mg)、化合物(123-5b) (26.7 mg) および HATU (51.5 mg) を、攪拌子を装備した 40 mL バイアル内で合わせた。DMF (785 μL)、続いて DIPEA (62 μL) を添加した。得られた混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、1 M HCl (3×20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~10% の MeOH/DCM) によって精製して、化合物(123-6) (26.9 mg、収率 40%) を得た。[M+H]⁺、576.1

20

【0317】

工程 7

化合物(123-6) (26.9 mg) を、20 mL バイアルにおいて MeCN (500 μL) および水 (500 μL) の混合物に溶解した。次に、2, 2-ジクロロアセトニトリル (56 μL)、続いてトリフルオロ酢酸パラジウム (II) (1.5 mg) を添加した。バイアルを密封し、混合物を 65℃ で 2 時間加熱した。さらに 2, 2-ジクロロアセトニトリル (56 μL) およびトリフルオロ酢酸パラジウム (II) (1.5 mg) を添加し、混合物を 70℃ で 20 分間加熱した。室温に冷却したら、混合物を RP HPLC で精製して、例 123 を白色固体として得た (10.0 mg、収率 38%)。ESI MS m/z = 558.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆, δ ppm): δ 10.96 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.18-8.16 (m, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 3H), 6.97-6.95 (m, 1H), 6.77-6.72 (m, 1H), 5.23 (app t, J=8.2, 8.2 Hz, 1H), 5.15-5.09 (m, 1H), 4.46 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.06 (10.5 Hz), 2.85-2.67 (m, 2H), 2.42-2.18 (m, 2H), 1.47 (d, J_{19F-1H}=3.2 Hz, 3H), 1.41 (d, J_{19F-1H}=3.2 Hz, 3H).

30

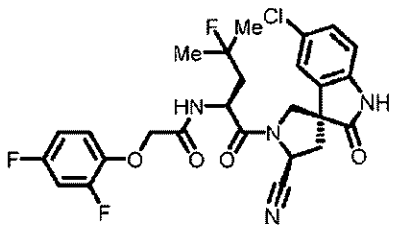
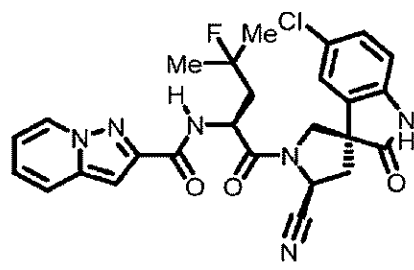
40

【0318】

以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

50

【表 18 - 1】

例	構造	MS	NMR
445		[M+1] 549.0	¹H NMR (400 MHz, Acetone-<i>d</i>₆) δ 9.81 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.22 – 7.09 (m, 3H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.98 – 6.93 (m, 1H), 5.22 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.94 – 4.88 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.35 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 4.04 (s, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 2.86 – 2.67 (m, 2H), 2.36 – 2.11 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.39 (s, 3H).
446		[M+1] 523.2	¹H NMR (400 MHz, Acetone-<i>d</i>₆) δ 8.62 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz,

10

20

30

40

50

【表 18-2】

		1H), 7.21 (dd, $J=8.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.05 (td, $J=6.9, 1.4$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.25 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.10 – 5.05 (m, 1H), 4.47 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 2.88 – 2.80 (m, 1H), 2.72 (dd, $J=13.4, 7.7$ Hz, 1H), 2.45 – 2.25 (m, 2H), 1.51 (d, $J=3.4$ Hz, 3H), 1.46 (d, $J=3.5$ Hz, 3H).

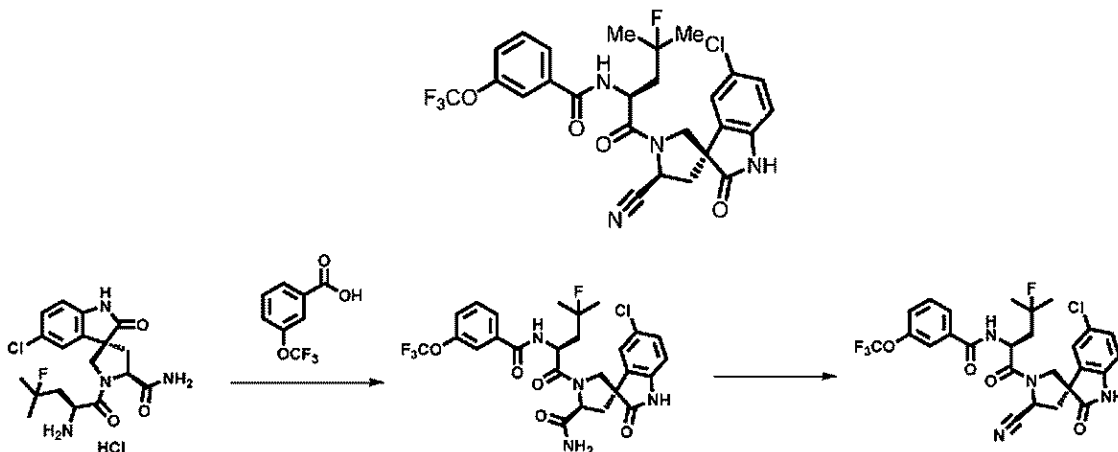
10

20

【0319】

例 447

【化132】



30

【0320】

工程 1

40

攪拌子および圧力解放セプタムを備えた 40 mL のスクリーキャップバイアルにおいて、(S)-1-((3R, 5'S)-5'-カルバモイル-5-クロロ-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-イル)-4-フルオロ-4-メチル-1-オキソペンタン-2-アミニウムクロリド (1.0 当量) を 3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸 (26.9 mg、1.15 当量) および HATU (49.5 mg、1.15 当量) と合わせた。次に、DMF (0.76 mL、0.15 M)、その後直ちに DIPEA (60 μ L、3.0 当量) を添加した。得られた混合物を、LCMS によって決定される出発物質の完全な消費まで室温で攪拌した。混合物を DCM (20 mL) で希釈し、1.2 M HCl およびブラインで洗浄した。有機層を相分離器に通し、濃縮して、粗 (3R, 5'S)-5-クロロ-1'-((S)-4-フルオロ-4-メチル-2-(3-(ト

50

リフルオロメトキシ) ベンズアミド) ペンタノイル) - 2 - オキソスピロ [インドリン - 3, 3' - ピロリジン] - 5' - カルボキサミドを得た。[M+H]⁺、585.3 [0321]

工程 2

攪拌子および圧力解放セプタムを備えた 40 mL のスクリュキャップバイアルにおいて、工程 1 で生成した粗 (3R, 5'S) - 5 - クロロ - 1' - ((S) - 4 - フルオロ - 4 - メチル - 2 - (3 - (トリフルオロメトキシ) ベンズアミド) ペンタノイル) - 2 - オキソスピロ [インドリン - 3, 3' - ピロリジン] - 5' - カルボキサミドを DCM (1.5 mL、0.075 M) に溶解した。得られた溶液を氷浴で冷却し、トリエチルアミン (126 μL、8.0 当量)、続いてトリフルオロ酢酸無水物 (64 μL、4.0 当量) を添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。この時点で、混合物を DCM (10 mL) で希釈し、2.0 mL の 30% 水酸化アンモニウムを添加した。混合物を短時間振盪し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (7.5 mL) で希釈した。有機相を相分離器に通し、濃縮した。粗残渣を RPHPLC (MeCN/水、0.1% TFA) によって精製すると、標記化合物が得られた。¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆) δ 9.83 (s, 1H), 8.27 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.91 (dt, J=7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.25 (dd, J=8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.24 (t, J=8.3 Hz, 1H), 5.08-5.03 (m, 1H), 4.54 (d, J=10.5, 1H), 4.06 (d, J=10.5 Hz, 1H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.72 (dd, J=13.3, 8.2 Hz, 1H), 2.41-2.22 (m, 2H), 1.50 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.44 (d, J=6.7 Hz, 3H)。[M-1], 564.7。

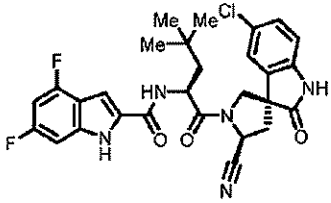
10

20

[0322]

以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

【表 19-1】

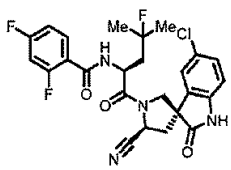
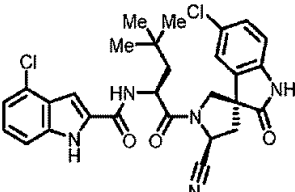
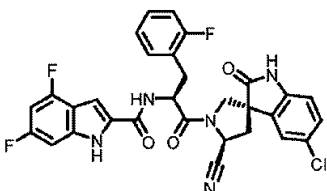
例	構造	MS	NMR
448		[M+1] 554.1	¹ H NMR (400 MHz, Acetone-d ₆) δ 11.08 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.28 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 3H), 6.91 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.72 (td, J=10.3, 2.1 Hz, 1H), 5.28 (t, J=8.2 Hz, 1H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.61-4.46 (m, 1H), 4.12 (d, J=10.4 Hz, 1H), 2.88-2.69 (m, 2H), 2.02-1.85 (m, 2H), 1.05 (s, 9H).

30

40

50

【表 19 - 2】

449		[M-1] 517.1	¹ H NMR (400 MHz, Acetone-d ₆) δ 9.83 (s, 1H), 7.94 – 7.88 (m, 1H), 7.84 – 7.80 (m, 1H), 7.29 – 7.27 (m, 2H), 7.21 – 7.09 (m, 2H), 7.02 – 7.00 (m, 1H), 5.24 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 5.06 – 4.97 (m, 1H), 4.45 (dd, <i>J</i> = 10.5, 1.1 Hz, 1H), 4.07 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 2.89 – 2.67 (m, 2H), 2.41 – 2.20 (m, 2H), 1.51 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 3H).
450		[M-1] 550.1	¹ H NMR (400 MHz, Acetone-d ₆) δ 10.88 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.40-7.41 (m, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 3H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 5.24 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 5.05 – 5.00 (m, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 10.5, 1H), 4.08 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 2.85 – 2.68 (m, 2H), 1.98 – 1.85 (m, 2H), 1.04 (s, 9H).
451		[M+1] 592.2	¹ H NMR (400 MHz, Acetone-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.36 – 7.35 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.14 – 7.04 (m, 5H), 6.94 – 6.92 (m, 1H), 6.74 (td, <i>J</i> = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 5.27 – 5.18 (m, 2H), 4.39 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 3.81 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 3.37 – 3.21 (m, 2H), 2.83 – 2.63 (m, 2H).

10

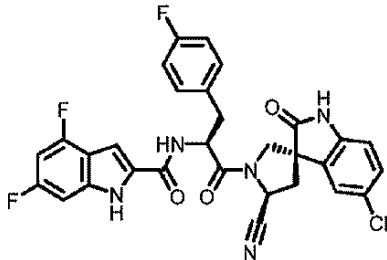
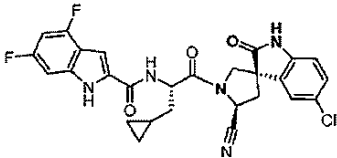
20

30

40

50

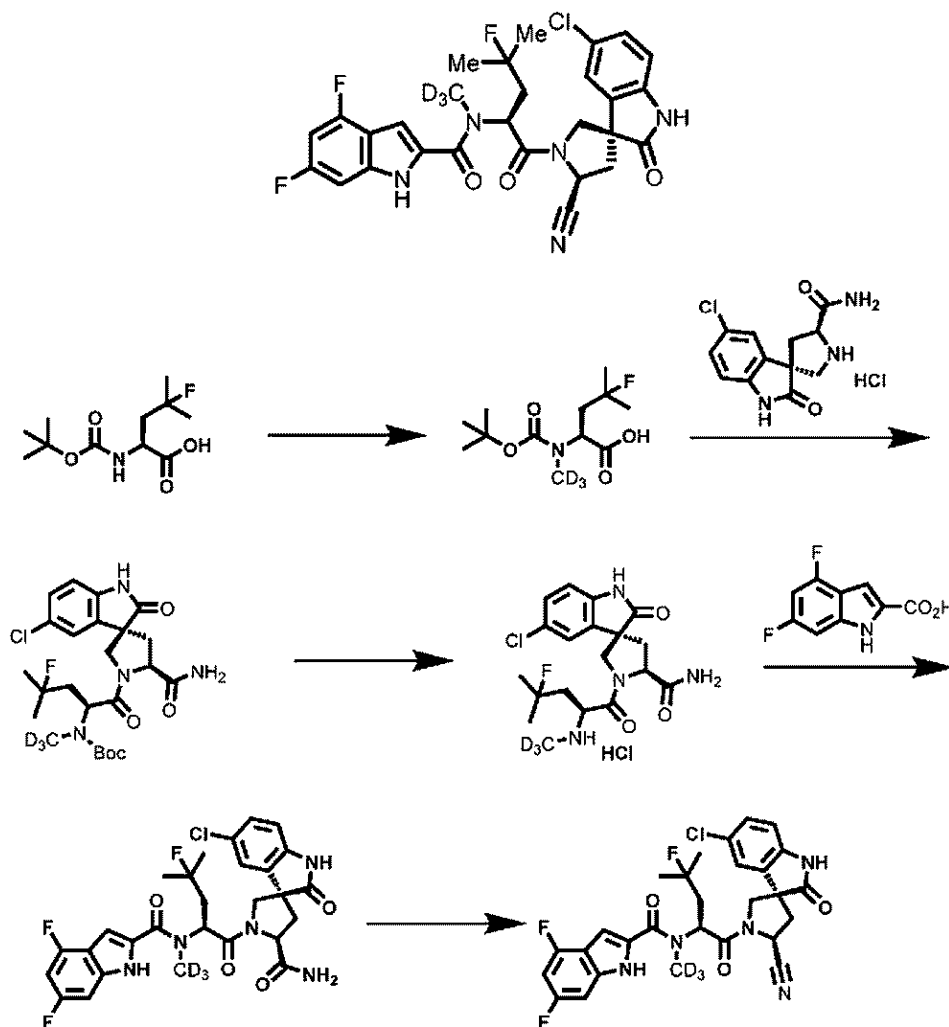
【表 19 - 3】

452		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone- d_6) δ 10.91 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.16 – 7.09 (m, 3H), 7.06 – 7.02 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H) 6.75 (td, $J = 10.3, 2.1$ Hz, 1H), 5.24 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.13 – 5.05 (m, 1H), 4.40 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 13.7, 6.7$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 13.6, 8.0$ Hz, 1H), 2.81 – 2.60 (m, 2H). [M+1] 592.2
453		$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Acetone- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.14 – 7.98 (m, 1H), 7.37 (dd, $J = 2.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.13 – 7.09 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.74 (td, $J = 10.3, 2.1$ Hz, 1H), 5.23 (dd, $J = 8.6, 7.6$ Hz, 1H), 4.93 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.51 – 4.43 (m, 1H), 4.10 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.85 – 2.75 (m, 5H), 2.69 (dd, $J = 13.3, 7.6$ Hz, 1H), 1.81 (td, $J = 7.1, 4.0$ Hz, 2H), 0.90 (dtd, $J = 15.3, 7.4, 2.6$ Hz, 1H), 0.50 (dq, $J = 7.9, 2.0$ Hz, 2H), 0.28 – 0.14 (m, 2H). [M-H] ⁻ 535.528

【 0 3 2 3 】

例 4 5 4

【化 1 3 3】



10

20

【0 3 2 4】

30

工程 1

フレイムドライした 250 mL の丸底フラスコ中で、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸 (3.00 g、1.0 当量) を THF (35 mL、0.34 M) 中でヨードメタン- d_3 (6.00 mL、8.0 当量) と合わせた。得られた溶液を氷浴で冷却し、水酸化ナトリウム (963.0 mg、90 重量%、3.0 当量) を添加した。混合物を室温まで温め、72 時間攪拌した。完了したら、混合物を HCl (12 mL、6 M 水溶液、6.0 当量) でクエンチし、水 (35 mL) でさらに希釈した。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。濃縮後、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出、0~50% の酢酸エチル/シクロヘキサン) によって精製して、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル- d_3)アミノ)-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸を白色固体として得た (2.74 g、86%)。[M-1]、265.2。

40

【0 3 2 5】

工程 2

攪拌子を装備した 250 mL 丸底フラスコ中で、(3R, 5'S)-5-クロロ-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド塩酸塩 (2.73 g、1.0 当量) を、DCM/DMF (4:1、0.25 M、DCM 28.9 mL、DMF 7.2 mL) 中の (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸 (2.40 g、1.0 当量) と合わせた。得られた混合物を氷浴中で冷却し、N-メチルモルホリン (3.2 mL、3.2 当量) を添加し

50

た。次に、HATU (3.43 g、1.0 当量) を添加した。出発物質の完全な消費は、25 分後に LCMS によって観察された。反応混合物を DCM (150 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (35 mL)、1.2 M HCl (45 mL)、およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。濃縮後、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出、0~10% の MeOH / DCM) によって精製して、tert-ブチル ((S)-1-((3R, 5'S)-5'-カルバモイル-5-クロロ-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-イル)-4-フルオロ-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル) (メチル-d3) カルバマートを白色固体として得た (4.02 g、87%)。[M+1]、514.2

【0326】

10

工程 3

攪拌子を装備した 250 mL 丸底フラスコにおいて、((S)-1-((3R, 5'S)-5'-カルバモイル-5-クロロ-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-イル)-4-フルオロ-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル) (メチル-d3) カルバマート (4.02 g、1.0 当量) をジオキサン中の 4 M HCl (39.1 mL、20 当量 HCl) で処理した。得られた混合物を 1 時間攪拌し、その時点で、LCMS は完全な変換を示していた。反応物を濃縮すると、(3R, 5'S)-5-クロロ-1'-((S)-4-フルオロ-4-メチル-2-((メチル-d3) アミノ)ペンタノイル)-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド塩酸塩が白色固体として得られ、これを精製することなく直接使用した。[M

20

+H]、414.2

【0327】

工程 4

攪拌子を装備した 250 mL 丸底フラスコ中で、工程 3 で生成した粗 (3R, 5'S)-5-クロロ-1'-((S)-4-フルオロ-4-メチル-2-((メチル-d3) アミノ)ペンタノイル)-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド塩酸塩 (1.0 当量) を、DCM / DMF (5:1、0.2 M、DCM 32.6 mL、DMF 6.5 mL) 中の 4, 6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸 (1.54 g、1.0 当量) と合わせた。得られた混合物を氷浴中で冷却し、N-メチルモルホリン (2.58 mL、3.0 当量)、引き続いて HATU (2.97 g、1.0 当量) を添加した。反応物を 14 時間攪拌し、その時点で、出発物質の完全な消費が LCMS によって観察された。混合物を 45 mL の飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、層を分離した。水相を DCM で抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。濃縮後、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~80% のアセトン / シクロヘキサン) によって精製して、(3R, 5'S)-5-クロロ-1'-((S)-2-((4, 6-ジフルオロ-N-(メチル-d3)-1H-インドール-2-カルボキサミド)-4-フルオロ-4-メチルペンタノイル)-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド) を白色固体として得た (3.59 g、77%)。[M-H]、591.0

30

【0328】

40

工程 5

攪拌子を装備した 250 mL 丸底フラスコ中で、(3R, 5'S)-5-クロロ-1'-((S)-2-((4, 6-ジフルオロ-N-(メチル-d3)-1H-インドール-2-カルボキサミド)-4-フルオロ-4-メチルペンタノイル)-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド (3.59 g、1.0 当量) を、DCM (40.4 mL、0.15 M) に溶解した。得られた溶液を氷浴で冷却し、トリエチルアミン (5.06 mL、6.0 当量)、続いてトリフルオロ酢酸無水物 (2.57 mL、3.0 当量) を添加した。混合物を室温に加温し、45 分間攪拌し、その時点で、LCMS は出発物質の完全な消費を示した。混合物を 150 mL の DCM で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (60 mL) で洗浄した。水相を塩化メチレンで抽出した。合わせ

50

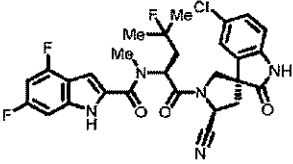
た有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濃縮後、粗残渣をC18カラムクロマトグラフィー（勾配溶出、水／MeCN）によって精製して、N-（（S）-1-（（3R, 5'S）-5-クロロ-5'-シアノ-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-イル）-4-フルオロ-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル）-4, 6-ジフルオロ-N-（メチル-d3）-1H-インドール-2-カルボキサミドを白色固体として得た（3.08 g、収率88%）。¹H NMR（400 MHz, Acetone-d₆）δ 10.68（s, 1H）, 9.80（s, 1H）, 7.09-7.06（m, 1H）, 6.97-6.88（m, 4H）, 6.75（td, J=10.3, 2.1 Hz, 1H）, 5.84（dd, J=7.6, 5.6 Hz, 1H）, 5.33（dd, J=8.8, 7.7 Hz, 1H）, 4.50（d, J=10.9 Hz, 1H）, 3.95（d, J=11.0 Hz, 1H）, 2.84-2.65（m, 2H）, 2.52-2.25（m, 2H）, 1.45（d, J=6.8 Hz, 3H）, 1.40（d, J=7.0 Hz, 3H）。[M-1], 573.2.

10

【0329】

以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

【表20-1】

例	構造	MS	NMR
455		[M-1] 570.0	δ 10.68 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.12-7.05 (m, 1H), 7.01-6.85 (m, 4H), 6.75 (td, J=10.3, 2.1 Hz, 1H), 5.85 (dd, J=7.5, 5.6 Hz, 1H), 5.34 (dd, J=8.8, 7.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J=10.9 Hz, 1H), 3.95 (d, J=10.9 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.85-2.68 (m, 2H), 2.48-2.29 (m, 2H), 1.45 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.40 (d, J=7.1 Hz, 3H).

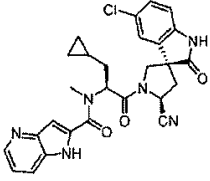
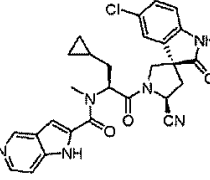
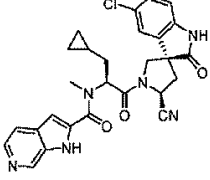
20

30

40

50

【表 20 - 2】

456		$[M+H]^+$ 516.805	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 10.52 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.44 (ddd, $J = 4.7, 3.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.20 (ddd, $J = 8.3, 4.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.12 – 6.97 (m, 3H), 6.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J = 8.8, 7.4$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.90 – 2.75 (m, 3H), 2.69 (dd, $J = 13.4, 7.5$ Hz, 1H), 1.97 – 1.81 (m, 2H), 0.82 – 0.72 (m, 1H), 0.53 – 0.39 (m, 2H), 0.29 – 0.10 (m, 2H).
457		$[M+H]^+$ 516.997	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.11 – 6.96 (m, 3H), 5.57 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.35 – 5.24 (m, 1H), 4.42 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.80 – 3.69 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.85 (dd, $J = 13.5, 9.0$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 13.4, 7.1$ Hz, 1H), 1.99 – 1.80 (m, 2H), 0.81z – 0.72 (m, 1H), 1.95 – 1.85 (m, 2H), 0.46 (dd, $J = 8.0, 5.6$ Hz, 2H).
458		$[M+H]^+$ 516.901	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.30 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.86 – 2.78 (m, 4H), 2.69 (dd, $J = 13.5, 7.6$ Hz, 1H), 1.88 (s, 2H), 0.81 – 0.71 (m, 1H),

10

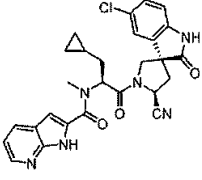
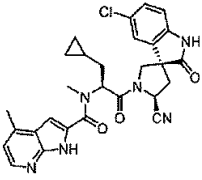
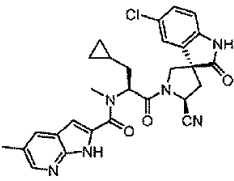
20

30

40

50

【表 20 - 3】

			0.46 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 0.19 (d, J = 4.6 Hz, 2H).
459		$[M+H]^+$ 517.200	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 11.43 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.42 (dt, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.90 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.58 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.28 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.04 – 3.98 (m, 1H), 3.53 – 3.44 (m, 3H), 3.16 (dd, J = 9.1, 3.8 Hz, 2H), 2.81 – 2.74 (m, 1H), 2.68 (dd, J = 13.4, 7.8 Hz, 1H), 1.90 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 0.87 – 0.74 (m, 1H), 0.52 – 0.44 (m, 2H), 0.24 – 0.18 (m, 2H).
460		$[M+H]^+$ 531.212	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.7, 5.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.55 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 8.8, 7.5 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.86 – 2.77 (m, 4H), 2.70 (dd, J = 13.5, 7.6 Hz, 1H), 1.89 (td, J = 7.3, 3.3 Hz, 2H), 0.88 – 0.73 (m, 1H), 0.47 (m, 2H), 0.21 (m, 2H).
461		$[M+H]^+$ 531.103	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.41 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.02 (d, J = 22.6 Hz, 3H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.53 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.29 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 13.5, 8.7 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 13.5, 7.6 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H),

10

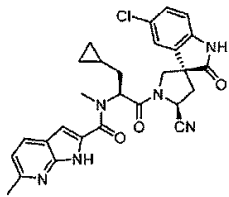
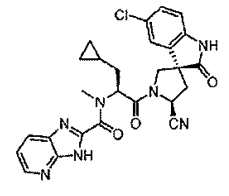
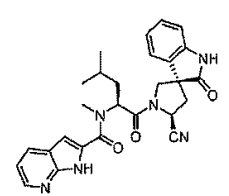
20

30

40

50

【表 20 - 4】

			1.89 (q, J = 8.4, 7.4 Hz, 2H), 0.87 – 0.74 (m, 1H), 0.47 (dd, J = 9.6, 4.7 Hz, 2H).
462		[M+H] ⁺ 531.054	1H NMR (400 MHz, Acetone-d ₆) δ 8.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 – 6.93 (m, 3H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.52 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 8.8, 7.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.89 – 2.75 (m, 4H), 2.69 (dd, J = 13.5, 7.5 Hz, 1H), 1.95 – 1.76 (m, 2H), 0.87 – 0.72 (m, 1H), 0.54 – 0.39 (m, 2H), 0.29 – 0.13 (m, 2H).
463		[M+H] ⁺ 517.905	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.76 (d, J = 25.7 Hz, 2H), 8.51 – 8.39 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 7.12 – 7.03 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.60 (dd, J = 9.6, 5.3 Hz, 1H), 5.43 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.25 (dt, J = 8.9, 6.1 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 24.2, 10.7 Hz, 5H), 3.91 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.75 – 2.61 (m, 2H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.85 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 1.80 – 1.72 (m, 1H), 1.62 (s, 1H), 0.70 (s, 1H), 0.58 (s, 1H), 0.39 (q, J = 8.3, 7.7 Hz, 2H), 0.19 (d, J = 14.9 Hz, 4H).
464		[M+H] ⁺ 485.220	1H NMR (400 MHz, Acetone-d ₆) δ 8.35 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 24.5, 7.8 Hz, 2H), 6.93 – 6.73 (m, 2H), 5.56 (s, 1H), 5.20 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.77 – 2.64 (m, 2H),

10

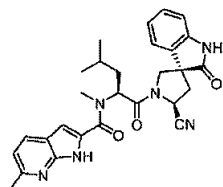
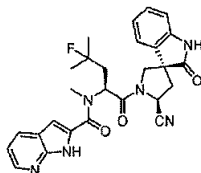
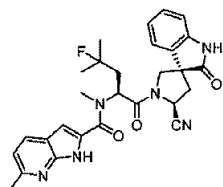
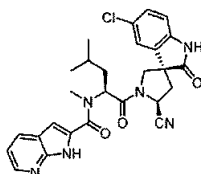
20

30

40

50

【表 20 - 5】

			1.98 – 1.86 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.66 (mz, 1H), 0.98 (m, 6H).
465		$[M+H]^+$ 499.188	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 10.53 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.17 – 6.72 (m, 5H), 5.57 (s, 1H), 5.21 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.01 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.73 – 2.63 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.95 (ddd, J = 14.4, 10.3, 4.9 Hz, 1H), 1.85 – 1.71 (m, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.00 (dd, J = 19.7, 6.4 Hz, 5H).
466		$[M+H]^+$ 503.144	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 10.84 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 4.6, 1.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 35.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.93 – 6.77 (m, 3H), 5.81 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.23 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.01 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.77 – 2.62 (m, 2H), 2.55 – 2.25 (m, 2H), 1.45 (m, 6H).
467		$[M+H]^+$ 517.093	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 10.42 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 16.4, 7.8 Hz, 3H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.80 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.02 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.78 – 2.64 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.51 – 2.21 (m, 2H), 1.45 (m, 6H).
468		$[M+H]^+$ 519.200	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.37 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.04 – 6.90 (m, 2H), 6.90 – 6.77 (m, 2H), 5.30 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.84 – 2.75 (m, 4H), 2.69 (dd, J =

10

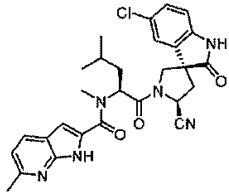
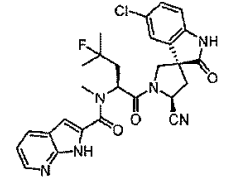
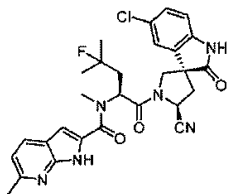
20

30

40

50

【表 20 - 6】

			13.4, 7.9 Hz, 1H), 1.98 – 1.86 (m, 1H), 1.79 (dt, J = 14.1, 7.0 Hz, 1H), 1.65 (dq, J = 13.6, 6.6 Hz, 1H), 0.99 (m, 6H).
469		[M+H] ⁺ 533.066	¹ H NMR (400 MHz, Acetone-d ₆) δ 10.60 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.89 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 10.3, 8.0 Hz, 4H), 6.88 – 6.69 (m, 3H), 5.27 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.50 (s, 4H), 2.76 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.68 (dd, J = 13.4, 8.0 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.96 (ddd, J = 14.1, 9.7, 4.9 Hz, 2H), 1.79 (ddd, J = 14.2, 8.8, 5.5 Hz, 1H), 1.66 (dd, J = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
470		[M+H] ⁺ 537.043	¹ H NMR (400 MHz, Acetone-d ₆) δ 10.63 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 4.6, 1.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.88 – 6.80 (m, 2H), 5.81 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.34 – 5.27 (m, 1H), 4.45 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.69 (dd, J = 13.4, 7.7 Hz, 1H), 2.52 – 2.26 (m, 3H), 1.43 (m, 6H).
471		[M+H] ⁺ 551.032	¹ H NMR (400 MHz, Acetone-d ₆) δ 10.28 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07 – 6.93 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.81 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.99 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.71 (dd, J = 13.5, 7.8 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.51 – 2.25 (m, 2H), 1.44 (m, 6H).

10

20

30

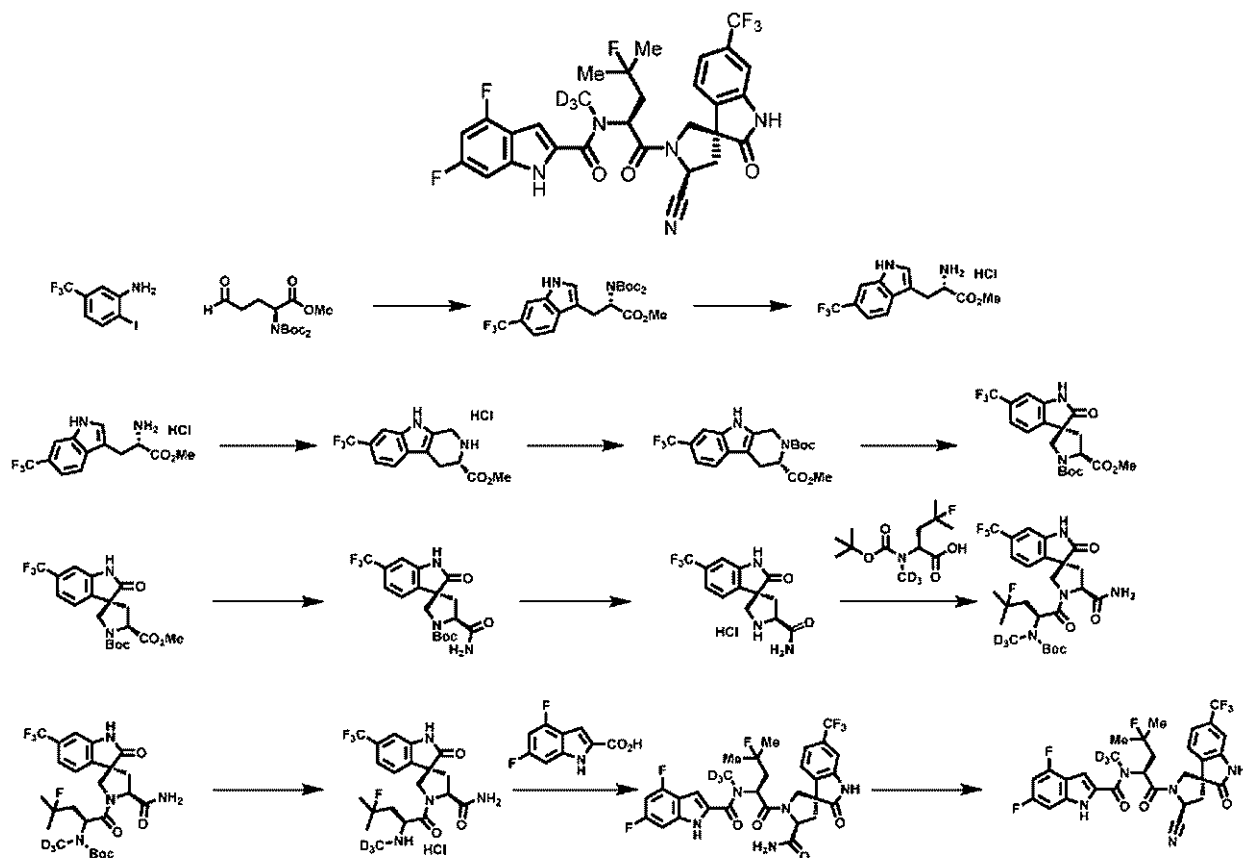
40

【0330】

例 472

50

【化 1 3 4】



10

20

【0 3 3 1】

工程 1

DMF (16 mL、0.2 M) 中のメチル (S) - 2 - (ビス (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 5 - オキソペンタノアート (1.10 g、1.0 当量)、DABCO (1.07 g、3.0 当量) および 2 - ヨード - 5 - (トリフルオロメチル) アニリン (1.01 g、1.1 当量) の溶液に、100 mL シュレンク管中で窒素を 20 分間散布した。次いで、酢酸パラジウム (II) (72.0 mg、0.10 当量) を添加し、混合物を窒素雰囲気下にて 90 °C で 30 時間加熱した。完了したら、混合物を水で希釈し、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。濃縮後、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出、0 ~ 40 % の酢酸エチル / シクロヘキサン) によって精製して、メチル (S) - 2 - (ビス (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) - 1H - インドール - 3 - イル) プロパノアート (1.09 g、70 %) を得た。[M+1]、487.2。

30

【0 3 3 2】

工程 2

圧力解放セプタムおよび攪拌子を装備した 40 mL のスクリーキャップバイアルにおいて、メチル (S) - 2 - (ビス (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) - 1H - インドール - 3 - イル) プロパノアート (1.09 g、1.0 当量) を、ジオキサン中の 4 M HCl (11.2 mL、20 当量 HCl) で処理した。得られた混合物を室温で 12 時間攪拌した。完了したら、混合物を濃縮して、メチル (S) - 2 - アミノ - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) - 1H - インドール - 3 - イル) プロパノアート塩酸塩を得、これを精製することなく次の工程に使用した。[M+1]、287.1

40

【0 3 3 3】

工程 3

50

圧力解放セブタムおよび攪拌子を装備した40 mLのスクリュウキャップバイアルにおいて、メチル(S)-2-アミノ-3-(6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパノアート塩酸塩(722 mg、1.0当量)を、MeOH(4.5 mL、0.5 M)中の水性ホルムアルデヒド(183 μ L、37重量%、1.1当量)と合わせた。得られた混合物を65℃で3時間加熱した。LCMSによって完了と判断されたら、混合物を濃縮して、粗メチル(S)-7-(トリフルオロメチル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-3-カルボキシレート塩酸塩を得、これを精製せずに次の工程で直接使用した。[M+1]、299.1

【0334】

工程4

圧力解放セブタムおよび攪拌子を装備した40 mLのスクリュウキャップバイアルにおいて、(S)-7-(トリフルオロメチル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール-3-カルボキシレート塩酸塩(1.0当量)をDCM(5.6 mL、0.4 M)に懸濁した。次いで、トリエチルアミン(2.0当量、623 μ L)、続いてBoc無水物(1.23 mL、1.1当量、2 M DCM)を添加した。得られた混合物を室温で20時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(tert-ブチル)3-メチル(S)-7-(トリフルオロメチル)-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H-ピリド[3,4-b]インドール-2,3-ジカルボキシレート(681 mg、76%)を得た。[M-1]、397.0

【0335】

工程5

圧力解放セブタムおよび攪拌子を装備した40 mLのスクリュウキャップバイアルにおいて、2-(tert-ブチル)3-メチル(S)-7-(トリフルオロメチル)-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H-ピリド[3,4-b]インドール-2,3-ジカルボキシレート(681.0 mg、1.0当量)を、THF、水および酢酸の混合物(10 mLのTHF、1 mLのDI水、685 μ Lの酢酸)に-40℃で懸濁させた。溶液にN-ブロモスクシンイミド(304 mg、1.0当量)を少しずつ加えた。2.5時間後、氷浴を用いて混合物を0℃に加温し、さらなる酢酸(685 μ L)を添加した。20分後、LCMSによって出発物質の完全な消費が観察され、混合物を75 mLの飽和重炭酸ナトリウム水溶液にゆっくり添加した。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。濃縮後、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(勾配溶出、0~100%のMTBE/シクロヘキサン)によって精製して、1'-(tert-ブチル)5'-メチル(3R,5'S)-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)スピロ[インドリン-3,3'-ピロリジン]-1',5'-ジカルボキシレート(591.7 mg、84%、6:1のジアステレオマー混合物)を無色油として得た。[M-1]、413.0

【0336】

工程6

攪拌子を装備した25 mLの圧力管において、工程5で生成した1'-(tert-ブチル)5'-メチル(3R,5'S)-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)スピロ[インドリン-3,3'-ピロリジン]-1',5'-ジカルボキシレート(591.7 mg、1.0当量)を、MeOH中の7 M NH₃(6.1 mL、30当量NH₃)に溶解した。得られた混合物を60℃で48時間加熱した。この時点で、反応混合物を濃縮し、粗残渣をRPHPLC(MeCN/水、0.1% TFA)によって精製すると、tert-ブチル(3R,5'S)-5'-カルバモイル-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)スピロ[インドリン-3,3'-ピロリジン]-1'-カルボキシレート(311.0 mg、55%)が単一のジアステレオマーとして得られた。[M+Na]、422.1

【0337】

工程7

10

20

30

40

50

圧力解放セブタムおよび撹拌子を装備した40 mLスクリュウキャップバイアルにおいて、tert-ブチル(3R, 5'S)-5'-カルバモイル-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)スピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-カルボキシラート(311.0 mg、1.0当量)を、ジオキサン中4M HCl(3.9 mL、20当量HCl)で処理した。得られた混合物を室温で1時間撹拌し、次いで濃縮すると、(3R, 5'S)-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)スピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド塩酸塩が白色固体として得られた(261.0 mg)。

[M+1]、300.1

[0338]

工程8

圧力解放セブタムおよび撹拌子を装備した40 mLのスクリュウキャップバイアルにおいて、(3R, 5'S)-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)スピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド塩酸塩(261.0 mg、1.0当量)を、DMF(2.0 mL、0.15M)中の(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)(メチル-d3)アミノ)-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸(91.0 mg、1.15当量)およびHATU(130.0 mg、1.15当量)と合わせた。次に、DIPEA(156 µL、3.0当量)を添加し、得られた混合物を14時間撹拌した。次いで、粗反応混合物を濾過し、RPHPLC(MeCN/水、1% TFA)によって精製すると、tert-ブチル((S)-1-((3R, 5'S)-5'-カルバモイル-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)スピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-イル)-4-フルオロ-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)(メチル-d3)カルバマート(106.6 mg、65%)が白色固体として得られた。[M-1]

10

20

[0339]

工程9

圧力解放セブタムおよび撹拌子を装備した40 mLスクリュウキャップバイアルにおいて、tert-ブチル((S)-1-((3R, 5'S)-5'-カルバモイル-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)スピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-イル)-4-フルオロ-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)(メチル-d3)カルバマート(107 mg、1.0当量)を、室温でジオキサン中の4M HCl(973 µL、20当量HCl)で処理した。1時間後、混合物を濃縮すると、(3R, 5'S)-1'-((S)-4-フルオロ-4-メチル-2-((メチル-d3)アミノ)ペンタノイル)-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)スピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド塩酸塩が得られ、これを精製することなく次の工程に使用した。[M+1]、448.2

30

[0340]

工程10

圧力解放セブタムおよび撹拌子を備えた40 mLのスクリュウキャップバイアルにおいて、工程9で生成した(3R, 5'S)-1'-((S)-4-フルオロ-4-メチル-2-((メチル-d3)アミノ)ペンタノイル)-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)スピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド塩酸塩(1.0当量)を、DMF(1.3 mL、0.15M)中の4,6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸(44.1 mg、1.15当量)およびHATU(85.0 mg、1.15当量)と合わせた。次に、DIPEA(102 µL、3.0当量)を添加し、得られた混合物を室温で14時間撹拌した。粗反応混合物を濾過し、RPHPLC(MeCN、水、0.1% TFA)によって精製すると、(3R, 5'S)-1'-((S)-2-(4,6-ジフルオロ-N-(メチル-d3)-1H-インドール-2-カルボキサミド)-4-フルオロ-4-メチルペンタノイル)-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)スピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド(88.3 mg、72%)が白色固体として得られた。[M-1]、625.1

40

50

【0341】

工程 1 1

圧力解放セブタムおよび攪拌子を装備した 40 mL のスクリーキャップバイアルにおいて、(3R, 5'S)-1'-((S)-2-(4,6-ジフルオロ-N-(メチル-d3)-1H-インドール-2-カルボキサミド)-4-フルオロ-4-メチルペンタノイル)-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)スピロ[インドリン-3,3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド (88.3 mg、1.0 当量) を、0℃で DCM (2.8 mL、0.05 M) に溶解した。溶液にトリエチルアミン (1.27 mL、9.0 当量)、続いてトリフルオロ酢酸無水物 (634 μL、4.5 当量) を添加した。得られた混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。完了したら、水酸化アンモニウム (250 μL、30 重量%) を添加し、混合物を短時間振盪した。次いで、混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (5 mL) および DCM (5.0 mL) で希釈し、相分離器に通した。濃縮して、粗残渣を RPHPLC (MeCN、水、0.1% TFA) によって精製すると、N-((S)-1'-((3R, 5'S)-5'-シアノ-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)スピロ[インドリン-3,3'-ピロリジン]-1'-イル)-4-フルオロ-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)-4,6-ジフルオロ-N-(メチル-d3)-1H-インドール-2-カルボキサミド (1.7 mg、2%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆) δ 10.76 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.19-6.99 (m, 5H), 6.74 (td, J=10.3, 2.1 Hz, 1H), 5.83 (dd, J=7.6, 5.5 Hz, 1H), 5.28 (t, J=8.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.01 (d, J=10.9 Hz, 1H), 2.88-2.71 (m, 2H), 2.48-2.29 (m, 2H), 1.45 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.40 (d, J=6.5 Hz, 3H). [M-1], 607.4.

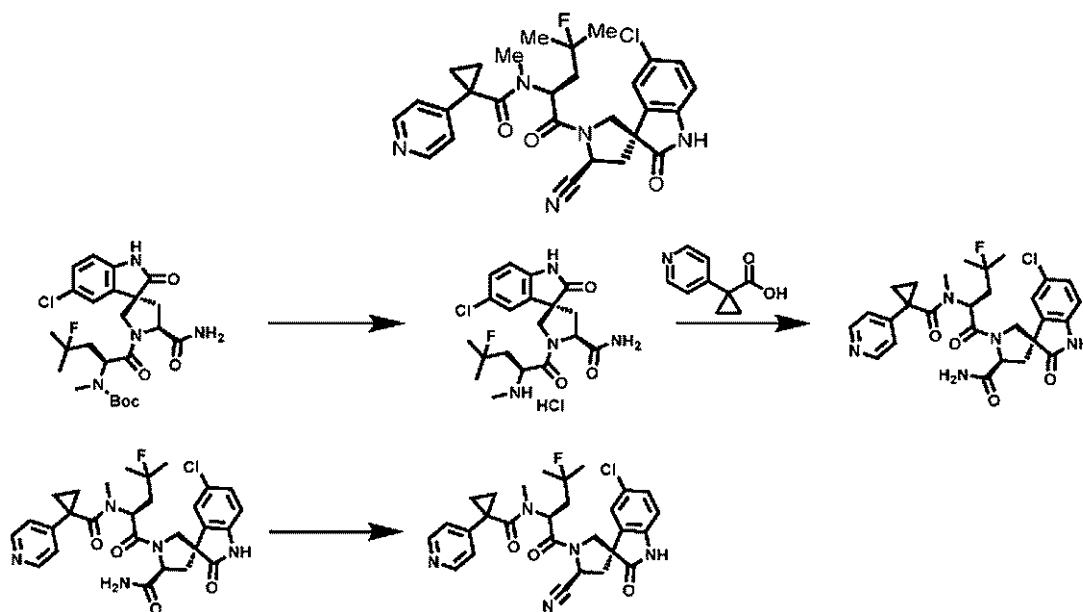
10

20

【0342】

例 473

【化135】



30

40

【0343】

工程 1

圧力解放セブタムおよび攪拌子を装備した 40 mL スクリーキャップバイアルにおいて、tert-ブチル((S)-1-((3R, 5'S)-5'-カルバモイル-5-クロロ-2-オキソスピロ[インドリン-3,3'-ピロリジン]-1'-イル)-4-フルオロ-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)(メチル)カルバマート (318.0

50

mg、1.0当量)をジオキサン中の4M HCl(3.1mL、20当量HCl)で処理した。得られた混合物を室温で1.5時間攪拌した。LCMSによる判断で、出発物質が完全に消費されたら、反応混合物を濃縮して、(3R, 5'S)-5-クロロ-1'-((S)-4-フルオロ-4-メチル-2-(メチルアミノ)ペンタノイル)-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド塩酸塩(278mg)を白色固体として得、これを精製することなく工程2で使用した。[M+1]、411.2

【0344】

工程2

圧力解放セブタムおよび攪拌子を装備した40mLスクリュウキャップバイアルにおいて、(3R, 5'S)-5-クロロ-1'-((S)-4-フルオロ-4-メチル-2-(メチルアミノ)ペンタノイル)-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド塩酸塩(50.0mg、1.0当量)を、0℃でDCM/DMF(DCM/DMF 5:1、0.15M、DCM 620μL/DMF 120μL)の混合物中の1-(ピリジン-4-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(18.2mg、1.0当量)およびN-メチルモルホリン(40μL、3.2当量)と合わせた。次に、HATU(42.5mg、1.0当量)を添加し、反応物を14時間攪拌した。完了したら、100μLのギ酸を添加し、混合物を濃縮した。粗残渣をRPHPLC(MeCN/水/0.1% TFA)によって精製すると、(3R, 5'S)-5-クロロ-1'-((S)-4-フルオロ-4-メチル-2-(N-メチル-1-(ピリジン-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)ペンタノイル)-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド(36.2mg、58%)が得られた。[M+1]、556.4。

【0345】

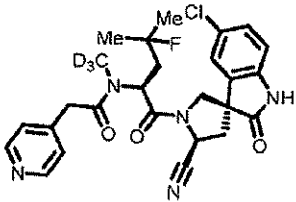
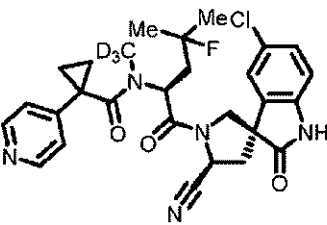
工程3

圧力解放セブタムおよび攪拌子を装備した40mLスクリュウキャップバイアルにおいて、(3R, 5'S)-5-クロロ-1'-((S)-4-フルオロ-4-メチル-2-(N-メチル-1-(ピリジン-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)ペンタノイル)-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド(36.2mg、1.0当量)をDCM(870μL、0.075M)に溶解し、バージェス試薬(46.5mg、3.0当量)を加えた。混合物を室温で14時間攪拌した。次いで、混合物をジカルボナート飽和水溶液(3mL)およびDCM(5mL)で希釈し、相分離器に通した。濃縮したら、残渣をRPHPLCにより精製して、N-((S)-1-((3R, 5'S)-5-クロロ-5'-シアノ-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-イル)-4-フルオロ-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)-N-メチル-1-(ピリジン-4-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(11.1mg、32%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, Acetone-d₆) δ 8.70(d, J=6.7 Hz, 2H), 7.54(d, J=6.7 Hz, 2H), 7.35(dd, J=8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.12(d, J=2.1 Hz, 1H), 7.07(d, J=8.3 Hz, 1H), 5.61(dd, J=7.4, 5.6 Hz, 1H), 5.26(t, J=8.4 Hz, 1H), 4.24(d, J=10.6 Hz, 1H), 4.08(d, J=10.6 Hz, 1H), 3.00(s, 2H), 2.85-2.67(m, 1H), 2.44-2.19(m, 2H), 1.68-1.58(m, 2H), 1.46(d, J=7.8 Hz, 3H), 1.41(d, J=7.7 Hz, 3H), 1.39-1.24(m, 2H)。[M+1]、538.2。

【0346】

以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

【表 2 1 - 1】

例	構造	MS	NMR
474		[M+1] 515.2	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 8.82 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 7.4, 5.8 Hz, 1H), 5.31 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.32 – 4.28 (m, 1H), 4.13 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 3.91 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 3.84 (d, <i>J</i> = 16.9 Hz, 1H), 2.86 – 2.68 (m, 2H), 2.39 – 2.17 (m, 2H), 1.41 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 3H), 1.36 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 3H).
475		[M+1] 541.4	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 8.84 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 5.61 (dd, <i>J</i> = 7.7, 5.5 Hz, 1H), 5.26 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.24 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 4.08 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 2.86 – 2.67 (m, 2H), 2.43 – 2.21 (m, 2H), 1.83 – 1.68 (m, 2H), 1.55 –

10

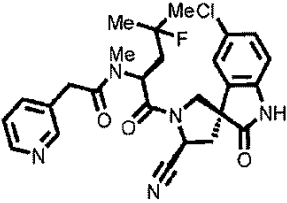
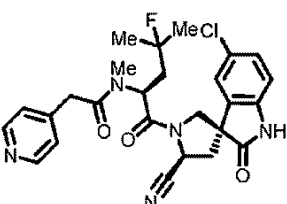
20

30

40

50

【表 2 1 - 2】

			1.39 (m, 2H), 1.47 (d, $J = 9.0$ Hz, 3H), 1.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H).
476		[M+1] 512.4	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.39 (dd, $J = 4.7, 1.8$ Hz, 1H), 8.12 – 8.11 (m, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.23 (dt, $J = 7.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.18 (ddd, $J = 7.8, 4.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.07 – 7.05 (m, 2H), 5.71 (dd, $J = 7.4, 5.8$ Hz, 1H), 5.32 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 10.9, 1.4$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.73 – 3.69 (m, 1H), 3.37 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.87 – 2.68 (m, 2H), 2.37 – 2.13 (m, 2H), 1.39 (d, $J = 10.7$ Hz, 3H), 1.34 (d, $J = 11.0$ Hz, 3H).
477		[M+1] 512.2	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.40 – 8.37 (m, 2H), 7.39 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.89 – 6.86 (m, 2H), 5.70 (dd, $J = 7.4, 5.8$ Hz, 1H), 5.31 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.33 – 4.28 (m, 1H), 3.89 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.87 – 2.68 (m, 2H), 2.37 – 2.21 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 9.5$ Hz, 3H), 1.34 (d, $J = 9.7$ Hz, 3H).

10

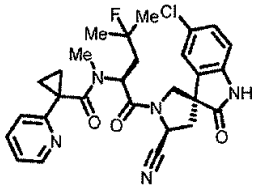
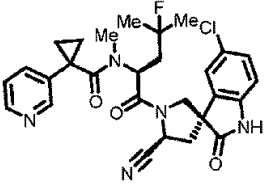
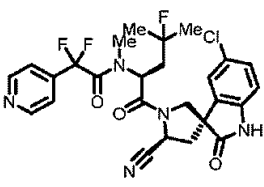
20

30

40

50

【表 2 1 - 3】

478		[M+1] 538.2	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 9.86 (s, 1H), 8.43 – 8.41 (m, 1H), 7.67 (td, <i>J</i> = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 3H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 5.66 – 5.62 (m, 1H), 5.25 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.28 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 4.06 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.86 – 2.67 (m, 2H), 2.50 – 2.39 (m, 1H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 1.61 – 1.56 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.34 – 1.28 (m, 1H), 1.22 – 1.16 (m, 1H), 0.97 – 0.92 (m, 1H).
479		[M+1] 538.4	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 9.85 (s, 1H), 8.44 – 8.43 (m, 2H), 7.57 – 7.54 (m, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.11 – 7.05 (m, 2H), 5.58 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 5.22 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.20 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 4.04 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.84 – 2.66 (m, 2H), 2.39 – 2.28 (m, 1H), 1.16 – 2.04 (m, 1H), 1.48 – 1.31 (m, 2H), 1.41 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 3H), 1.36 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 3H), 1.00 – 0.94 (m, 2H).
480		[M+1] 548.3	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 9.84 (s, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 7.38 – 7.34 (m, 3H), 7.16 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 5.57 (dd, <i>J</i> = 7.4, 5.8 Hz, 1H), 5.28 (dd, <i>J</i> = 8.6, 7.7 Hz, 1H), 4.09 – 4.02 (m, 2H), 3.17 (t, <i>J</i> = 2.3 Hz, 4H), 2.88 – 2.80 (m, 1H), 2.72 – 2.67 (m, 1H), 2.37 – 2.30 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

10

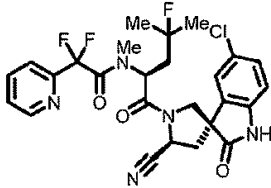
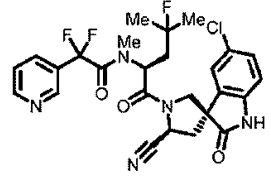
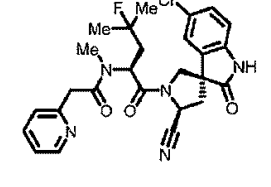
20

30

40

50

【表 2 1 - 4】

481		[M+1] 548.4	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 9.81 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.04 (td, <i>J</i> = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.55 (m, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 5.64 – 5.60 (m, 1H), 5.22 (dd, <i>J</i> = 8.7, 7.0 Hz, 1H), 4.13 – 4.07 (m, 2H), 2.96 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 3H), 2.89 – 2.81 (m, 1H), 2.72 – 2.67 (m, 1H), 2.53 – 2.42 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 1.44 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 3H), 1.39 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 3H).
482		[M+1] 548.2	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 9.84 (s, 1H), 8.74 – 8.73 (m, 1H), 8.61 – 8.59 (m, 1H), 7.79 – 7.75 (m, 1H), 7.50 – 7.47 (m, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 5.58 (dd, <i>J</i> = 7.2, 6.0 Hz, 1H), 5.29 (dd, <i>J</i> = 8.7, 7.6 Hz, 1H), 4.10 – 4.02 (m, 2H), 3.20 (t, <i>J</i> = 2.3 Hz, 3H), 2.90 – 2.80 (m, 1H), 2.70 (dd, <i>J</i> = 13.4, 7.6 Hz, 1H), 2.41 – 2.28 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).
483		[M+1] 512.4	¹ H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> ₆) δ 8.58 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.96 (td, <i>J</i> = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.52 – 7.49 (m, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 5.66 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 5.26 (dd, <i>J</i> = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 4.27 – 4.24 (m, 1H), 3.92 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.87 – 2.66 (m,

10

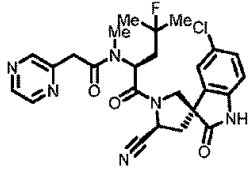
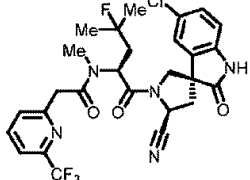
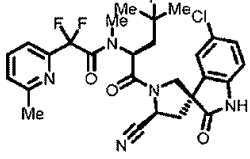
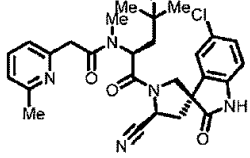
20

30

40

50

【表 2 1 - 5】

			2H), 2.44 – 2.12 (m, 2H), 1.39 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
484		[M+1] 513.2	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.42 – 8.40 (m, 2H), 8.12 (dd, $J = 2.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.10 – 7.08 (m, 2H), 5.68 (dd, $J = 7.3, 5.9$ Hz, 1H), 5.31 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.32 – 4.27 (m, 1H), 3.89 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.90 – 2.66 (m, 2H), 2.41 – 2.13 (m, 2H), 1.39 (d, $J = 9.4$ Hz, 3H), 1.34 (d, $J = 9.6$ Hz, 3H).
485		[M+1] 580.2	
486		[M+1] 562.3	
487		[M+1] 526.2	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 9.79 (s, 1H), 7.84 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.07 – 7.03 (m, 2H), 5.66 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.25 (dd, $J = 8.9, 6.9$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J =$

10

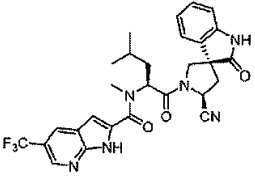
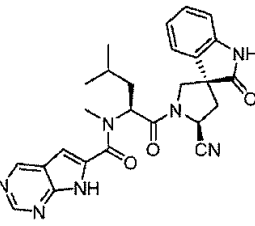
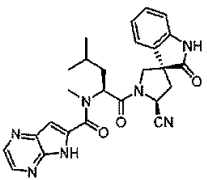
20

30

40

50

【表 2 1 - 6】

			16.0 Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.85 (dd, $J = 13.5, 8.9$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 13.5, 6.8$ Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H), 1.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 3H).
488		10.3	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 11.83 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.02 – 6.85 (m, 2H), 6.74 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.74 (dd, $J = 9.6, 5.4$ Hz, 1H), 5.23 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.01 (dt, $J = 9.7, 4.8$ Hz, 1H), 1.85 (ddd, $J = 14.3, 9.0, 5.6$ Hz, 1H), 1.78 – 1.65 (m, 1H), 1.03 (dd, $J = 14.6, 6.5$ Hz, 7H).
489		4.5	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.67 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.20 – 7.04 (m, 2H), 6.95 – 6.80 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.32 (m, 1H), 5.19 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.66 (dd, $J = 13.3, 8.8$ Hz, 1H), 1.85 – 1.49 (m, 3H), 0.94 (dd, $J = 17.5, 6.6$ Hz, 6H).
490		4.1	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 9.57 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.10 – 6.88 (m, 3H), 6.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.62 (dd, $J = 9.6, 5.5$ Hz, 1H), 5.22 (t, $J =$

10

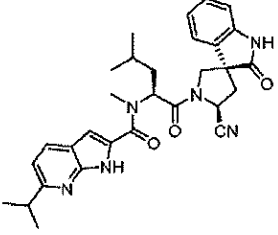
20

30

40

50

【表 2 1 - 7】

			8.3 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.70 (qd, J = 13.2, 8.3 Hz, 2H), 1.98 (ddd, J = 14.5, 9.6, 5.0 Hz, 1H), 1.82 (ddd, J = 14.2, 8.8, 5.5 Hz, 1H), 1.69 (tt, J = 14.0, 6.7 Hz, 1H), 1.00 (dd, J = 19.1, 6.6 Hz, 6H).
491		[M-H] ⁻ 527.171	¹ H NMR (400 MHz, Acetone-d ₆) δ 9.65 (s, 1H), 7.96 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.01 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.12 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.77 – 2.64 (m, 2H), 1.93 (s, 1H), 1.80 (dt, J = 14.1, 7.0 Hz, 1H), 1.73 – 1.62 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.06 – 0.92 (m, 6H).

10

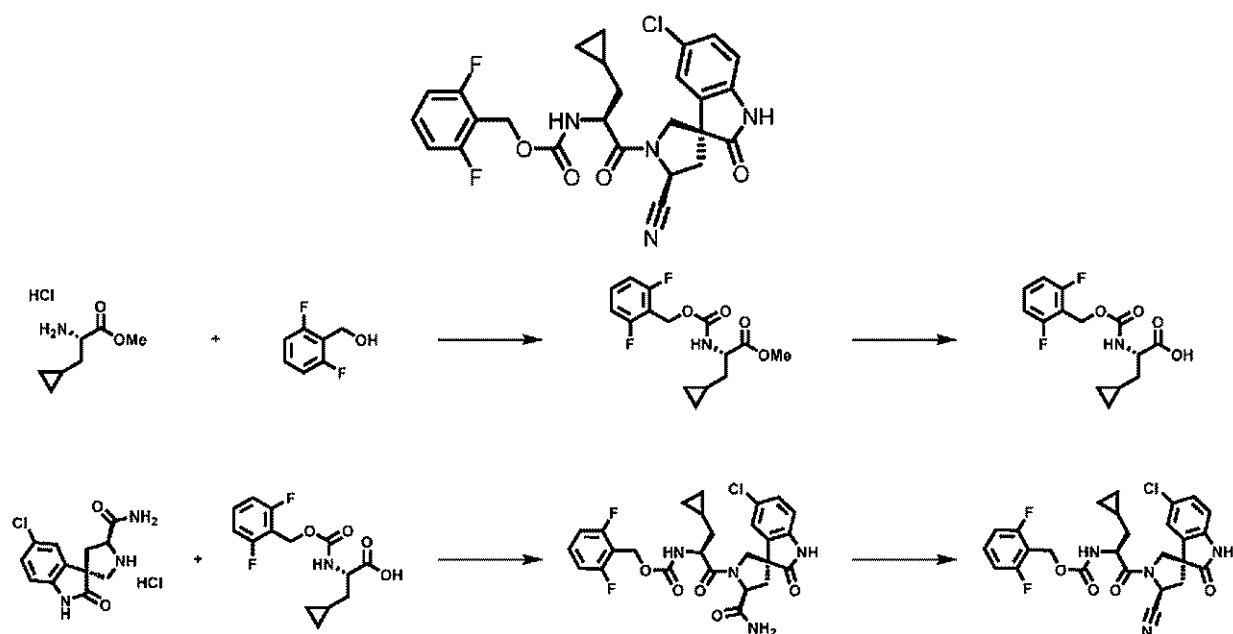
20

【 0 3 4 7 】

例 4 9 2

【化 1 3 6】

30



40

【 0 3 4 8 】

50

工程 1 :

圧力解放キャップおよび攪拌子を装備した 40 mL バイアルにおいて、(2, 6-ジフルオロフェニル)メタノール (802.0 mg、1.0 当量) を DMF (7.4 mL、0.75 M) に溶解した。次に、溶液を氷浴中で冷却し、CDI (903.0 mg、1.0 当量) を添加した。次いで、得られた混合物を室温に加温した。20 分間攪拌した後、メチル (S)-2-アミノ-3-シクロプロピルプロパノアート塩酸塩 (1.00 g、1.0 当量) を添加し、反応物を 55 °C で 14 時間加熱した。室温に冷却したら、反応物をブラインで希釈し、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。濃縮したら、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出、0 ~ 40 % の酢酸エチル/シクロヘキサン) によって精製して、メチル (S)-3-シクロプロピル-2-((2, 6-ジフルオロベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)プロパノアート (1.23 g、71 %) を得た。[M+1]、314.2

10

【0349】

工程 2

攪拌子を装備した 50 mL 丸底フラスコ中で、(S)-3-シクロプロピル-2-((2, 6-ジフルオロベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)プロパノアート (1.23 g、1.0 当量) を MeOH と水との混合物 (1:1、0.26 M、MeOH 7.6 mL、水 7.6 mL) に 0 °C で溶解した。次に、LiOH (235.0 mg、2.5 当量) を加えた。次いで、反応物をゆっくり室温に到達させ、14 時間攪拌した。混合物を濃縮して MeOH を除去し、6 M HCl で酸性化した。水相を DCM で抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。濃縮したら、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出、0 ~ 70 % の酢酸エチル/シクロヘキサン) によって精製して、(S)-3-シクロプロピル-2-((2, 6-ジフルオロベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)プロパン酸 (431.0 mg、37 %) を得た。[M+1]、300.2

20

【0350】

工程 3

圧力解放キャップおよび攪拌子を備えた 40 mL バイアルにおいて、(3R, 5'S)-5-クロロ-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド塩酸塩 (100.0 mg、1.0 当量) および (S)-3-シクロプロピル-2-((2, 6-ジフルオロベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)プロパン酸 (114.0 mg、1.15 当量) を DMF (2.2 mL、0.15 M) 中で合わせた。次に、HATU (145.0 mg、1.15 当量)、直後に DIPEA (173 µL、3.0 当量) を添加した。反応物を室温で 14 時間攪拌した。完了したら、反応物を DCM で希釈し、1.2 M HCl およびブラインで洗浄し、相分離器に通した。濃縮すると、粗 2, 6-ジフルオロベンジル ((S)-1-((3R, 5'S)-5'-カルバモイル-5-クロロ-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-イル)-3-シクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)カルバマートが得られ、これを精製することなく次の工程に使用した。[M+1]、547.2。

30

【0351】

工程 4

圧力解放キャップおよび攪拌子を備えた 40 mL バイアルにおいて、工程 3 で生成した粗 2, 6-ジフルオロベンジル ((S)-1-((3R, 5'S)-5'-カルバモイル-5-クロロ-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-イル)-3-シクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)カルバマートを 0 °C で DCM (4.7 mL、0.075 M) に溶解した。得られた溶液にトリエチルアミン (346 µL、7.0 当量)、続いてトリフルオロ酢酸無水物 (200 µL、4.0 当量) を添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (5 mL) および 2.0 mL の水酸化アンモニウム (30 重量%) でクエンチした。混合物を DCM (5 mL) でさらに希釈し、相分離器に通した。濃縮して、粗残渣を RP HPLC (MeCN/水

40

50

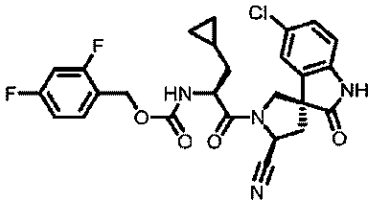
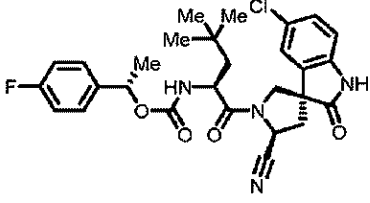
／ 0.1% TFA) によって精製すると、2,6-ジフルオロベンジル((S)-1-((3R,5'-S)-5-クロロ-5'-シアノ-2-オキソスピロ[インドリン-3,3'-ピロリジン]-1'-イル)-3-シクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)カルバマート(7.9mg、4.2%)が得られた。¹H NMR(400 MHz, Acetone-d₆) δ 9.83(s, 1H), 7.54-7.46(m, 1H), 7.33-7.27(m, 2H), 7.10-7.01(m, 3H), 6.73(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.10-7.02(m, 3H), 6.73(d, J=7.6 Hz, 1H), 5.26(t, J=8.1 Hz, 1H), 5.20(d, J=11.8 Hz, 1H), 5.11(d, J=11.8 Hz, 1H), 4.51(q, J=7.3 Hz, 1H), 4.38(d, J=10.5 Hz, 1H), 4.07(d, J=10.5 Hz, 1H), 2.88-2.81(m, 1H), 2.71(dd, J=13.3, 7.8 Hz, 1H), 1.76-1.65(m, 2H), 0.92-0.82(m, 1H), 0.54-0.46(m, 2H), 0.27-0.14(m, 2H). [M-1], 527.0.

10

【0352】

以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

【表22-1】

例	構造	MS	NMR
493		[M-1] 527.0	
494		[M-1] 539.0	¹ H NMR (400 MHz, Acetone-d ₆) δ 9.84(s, 1H), 7.39-7.35(m, 2H), 7.31(dd, J=8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.17(d, J=2.1 Hz, 1H), 7.10-7.06(m, 2H), 7.02(d, J=8.3 Hz, 1H), 6.76(d, J=8.3 Hz, 1H), 5.67(q, J=6.6 Hz, 1H), 5.24(t, J=8.4 Hz, 1H), 4.46-4.38(m, 2H), 4.00(d, J=10.4 Hz, 1H), 2.83-2.62(m, 2H), 1.79(dd, J=14.5, 4.3 Hz,

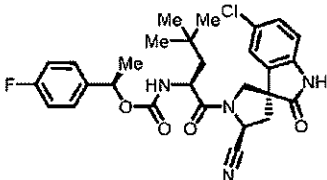
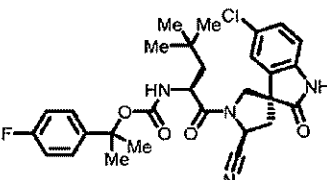
20

30

40

50

【表 2 2 - 2】

			1H), 1.67 (dd, $J = 14.5, 8.4$ Hz, 1H), 1.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.96 (s, 9H).
495		[M-1] 539.0	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 9.81 (s, 1H), 7.41 – 7.38 (m, 2H), 7.27 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 3H), 7.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.74 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.16 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.48 (td, $J = 8.5, 4.0$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.80 – 2.64 (m, 2H), 1.82 – 1.65 (m, 2H), 1.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.03 (s, 9H).
496		[M-1] 553.0	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 9.79 (s, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.29 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.05 – 7.00 (m, 3H), 6.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.17 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.40 – 4.34 (m, 1H), 4.24 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.77 – 2.64 (m, 2H), 1.80 – 1.63 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 0.99 (s, 9H).

【 0 3 5 3 】

例 4 9 7

10

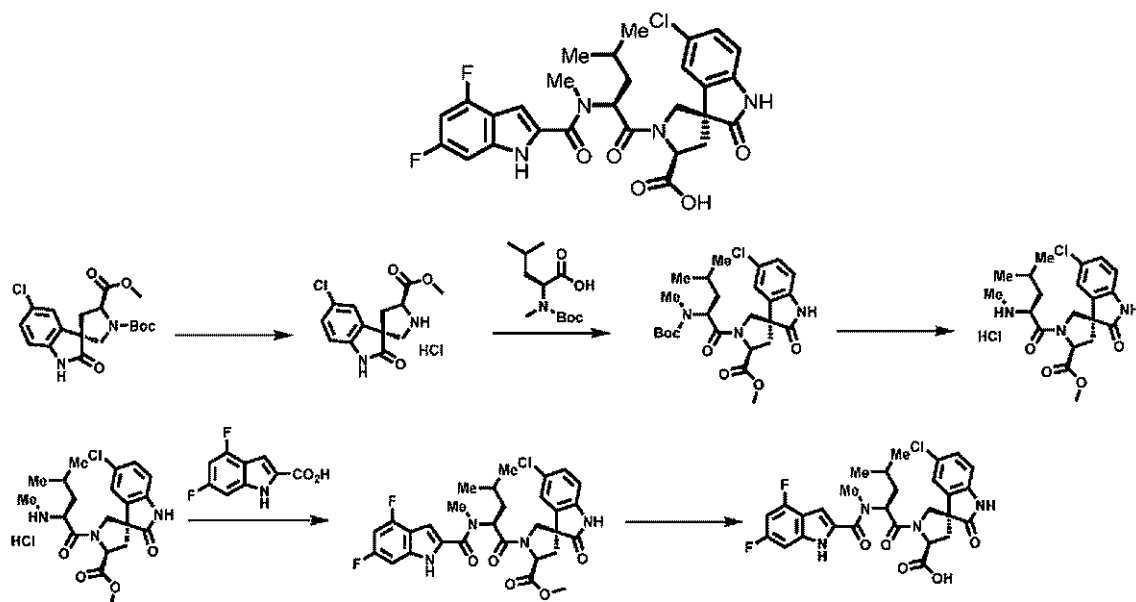
20

30

40

50

【化 1 3 7】



10

【0 3 5 4】

工程 1

圧力解放セプタムおよび攪拌子を装備した 40 mL スクリューキャップバイアルにおいて、1'-（tert-ブチル）5'-メチル（3R, 5'S）-5-クロロ-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン] -1', 5'-ジカルボキシラート（209.0 mg、1.0 当量）をジオキサン中 4 M HCl（2.7 mL、20 当量 HCl）で処理した。混合物を 2 時間攪拌し、濃縮して、メチル（3R, 5'S）-5-クロロ-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン] -5'-カルボキシラート塩酸塩（174.0 mg）を得、これを精製することなく次の工程で使用した。[M+1]、281.1

20

【0 3 5 5】

工程 2

圧力解放バイアルおよび攪拌子を装備した 40 mL スクリューキャップバイアルにおいて、メチル（3R, 5'S）-5-クロロ-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン] -5'-カルボキシラート塩酸塩（174.0 mg、1.0 当量）を、DCM および DMF（DCM/DMF 5:1、0.25 M、DCM 1.8 mL、DMF 370 μL）の混合物中の N-（tert-ブトキシカルボニル）-N-メチル-L-ロイシン（135.0 mg、1.0 当量）と合わせた。混合物を氷浴中で冷却し、N-メチルモルホリン（181 μL、3.0 当量）、引き続いて HATU（209.0 mg、1.0 当量）を添加した。得られた混合物を室温までゆっくり昇温させ、14 時間攪拌した。反応混合物をブライン（5 mL）および DCM（5 mL）で希釈し、有機相を相分離器に通した。濃縮後、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（勾配溶出、0~55%の酢酸エチル/シクロヘキサン）によって精製すると、メチル（3R, 5'S）-1'-（N-（tert-ブトキシカルボニル）-N-メチル-L-ロイシル）-5-クロロ-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン] -5'-カルボキシラート（246.6 mg、88%）が得られた。[M+1]、508.4

30

40

【0 3 5 6】

工程 3

圧力解放バイアルおよび攪拌子を装備した 40 mL スクリューキャップバイアルにおいて、（3R, 5'S）-1'-（N-（tert-ブトキシカルボニル）-N-メチル-L-ロイシル）-5-クロロ-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン] -5'-カルボキシラート（246.6 mg、1.0 当量）をジオキサン中の 4 M HCl

50

(2.43 mL、20 当量 HCl) で処理した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮すると、メチル (3R, 5'S) - 5-クロロ-1'-(メチル-L-ロイシル)-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン] - 5'-カルボキシラート塩酸塩が白色固体として得られ、これを精製することなく次の工程に使用した。[M+1]、408.2 [0357]

工程 4

圧力解放バイアルおよび攪拌子を装備した 40 mL スクリューキャップバイアルにおいて、工程 3 で生成したメチル (3R, 5'S) - 5-クロロ-1'-(メチル-L-ロイシル)-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン] - 5'-カルボキシラート塩酸塩 (1.0 当量) を、DCM および DMF (DCM/DMF 5:1、0.2 M、DCM 2.02 mL、DMF 410 μ L) の混合物中の 4, 6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸 (96.0 mg、1.0 当量) と合わせた。混合物を氷浴中で冷却し、N-メチルモルホリン (160 μ L、3.0 当量)、引き続いて HATU (185.0 mg、1.0 当量) を添加した。反応物をゆっくりと室温まで温め、14 時間攪拌した。完了したら、混合物を DCM (5 mL) およびブライン (5 mL) で希釈し、相分離器に通した。濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、メチル (3R, 5'S) - 5-クロロ-1'-(N-(4, 6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-メチル-L-ロイシル)-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン] - 5'-カルボキシラート (224.4 mg、79%) が得られた。[M-1]、585.1

10

20

[0358]

工程 5

圧力解放バイアルおよび攪拌子を装備した 40 mL スクリューキャップバイアルにおいて、メチル (3R, 5'S) - 5-クロロ-1'-(N-(4, 6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-メチル-L-ロイシル)-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン] - 5'-カルボキシラート (224.4 mg、1.0 当量) を 1, 2-DCE (3.82 mL、0.1 M) に溶解した。次に、水酸化トリメチルスズ (207.0 mg、3.0 当量) を添加し、混合物を 75 °C で 16 時間加熱した。室温に冷却したら、反応混合物を DCM (20 mL) で希釈し、1.2 M HCl (5 mL) で 2 回、ブラインで 1 回洗浄した。有機層を相分離器に通した。濃縮し、粗残渣を RPHP L C によって精製すると、(3R, 5'S) - 5-クロロ-1'-(N-(4, 6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-メチル-L-ロイシル)-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン] - 5'-カルボン酸 (1.44 mg、0.7%) が白色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆) δ 10.71 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.12-7.05 (m, 1H), 7.02-6.95 (m, 3H), 6.89 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.74 (td, J=10.3, 2.1 Hz, 1H), 5.59 (t, J=7.5 Hz, 1H), 4.94 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.38 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.97 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.63-2.46 (m, 2H), 1.81 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.00 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J=6.6 Hz, 3H). [M-1]、570.9.

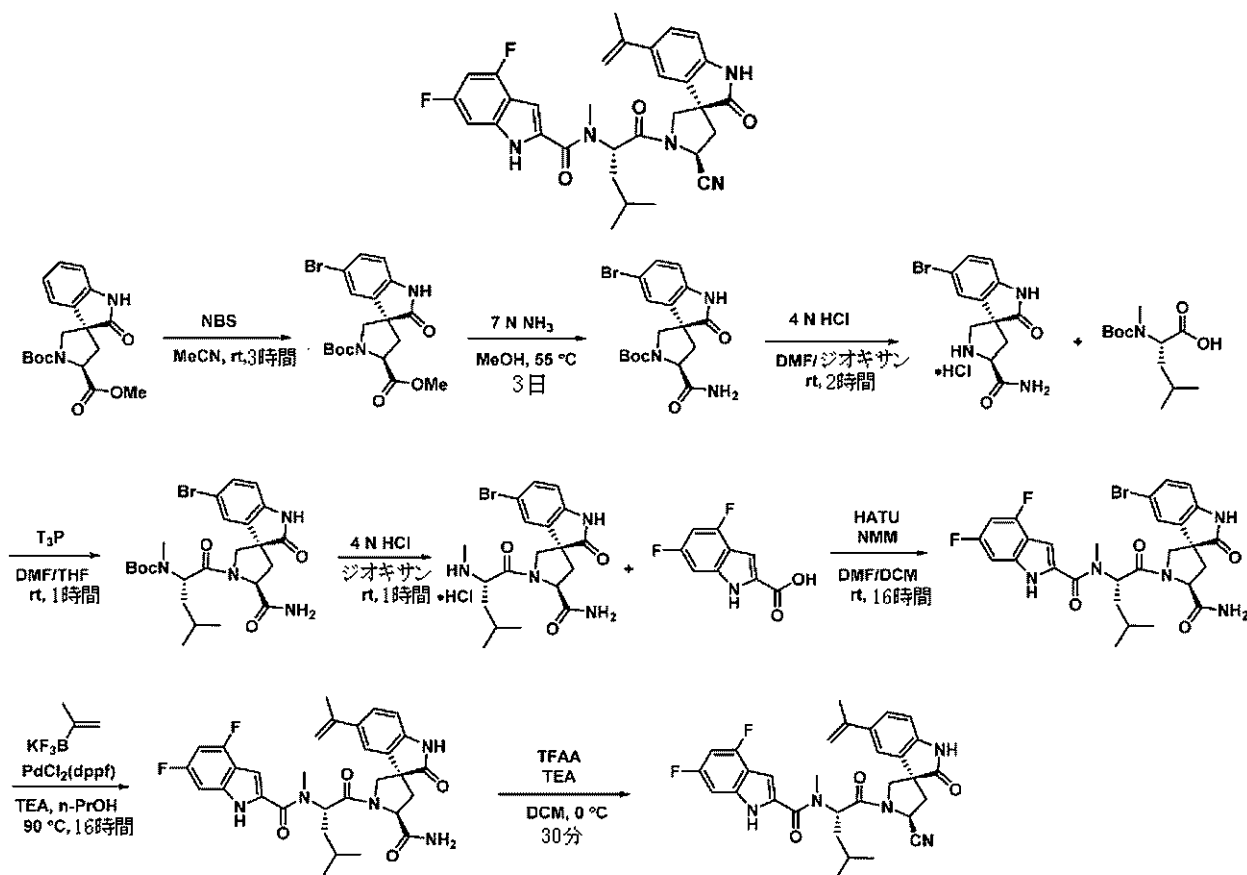
30

40

[0359]

例 498

【化 1 3 8】



10

20

【0 3 6 0】

工程 1：アセトニトリル（40 mL）中の 1'-(tert-ブチル)5'-メチル（3R, 5'S）-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1', 5'-ジカルボキシレート（3.94 g、11.4 mmol、dr 10/1）の無色透明溶液を、3 回に分けた NBS（2.23 g、12.5 mmol）で室温で処理した。反応物を室温で 3 時間攪拌した。それは淡黄色溶液になった。LCMS は、SM がいないことを示した。反応物を Na₂S₂O₃ 水溶液でクエンチした。混合物を室温でさらに 30 分間攪拌した。濁った混合物を EtOAc（80 mL）でさらに希釈した。水層を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物をオフホワイト色の固体として得た。粗生成物を DCM（10 mL）に溶解し、80 g シリカゲルパッド（MTBE）で濾過すると、白色固体として所望の生成物（dr 10/1）が得られた。生成物を MTBE/ヘキサン（2:1）（30 mL）で処理した。混合物を 10 分間にわたって超音波処理して、乳白色の懸濁液を形成し、これを濾過し、MTBE/ヘキサン（2:1）で洗浄して、1'-(tert-ブチル)5'-メチル（3R, 5'S）-5-ブromo-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1', 5'-ジカルボキシレートを白色固体として得た（4.23 g、10.0 mmol、dr > 100/1、収率 87%）。LC-MS, ES⁻: 422.74, 424.64 [M-H]⁻.

30

40

【0 3 6 1】

工程 2：1'-(tert-ブチル)5'-メチル（3R, 5'S）-5-ブromo-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1', 5'-ジカルボキシレート（5.3 g、12.46 mmol）を、MeOH（40 mL、280 mmol）中の 7N アンモニアで処理した。反応物を 50°C に加温し、週末にわたって攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、tert-ブチル（3R, 5'S）-5-ブromo-5'-カルバモイル-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-カルボキシレート（5.1

50

1 g、12.5 mmol、収率100%)をオフホワイトの固体として得た。LC-MS, ES^- : 408.10, 410.07 $[M-H]^-$.

【0362】

工程3: DMF (4.8 ml) 中のtert-ブチル(3R, 5'S)-5-ブロモ-5'-カルバモイル-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-カルボキシラート(2.39 g、5.83 mmol)の溶液を、0℃でジオキサン(20 ml、80 mmol)中4 MのHClを滴下して処理した。反応物を室温に加温し、3時間攪拌した。得られた溶液をDCM(100 ml)に添加して、生成物を沈殿させた。懸濁液を濾過し、固体を高真空下で乾燥させて、(3R, 5'S)-5-ブロモ-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド塩酸塩(1.895 g、5.47 mmol、収率94%)をオフホワイトの固体として得た。LC-MS, ES^+ : 265.14, 267.16 $[M+H]^+$.

【0363】

工程4: THF (20.00 ml) およびDMF (2.0 ml) 中の(3R, 5'S)-5-ブロモ-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド塩酸塩(2.06 g、5.94 mmol) およびN-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-ロイシン(1.531 g、6.24 mmol)の懸濁液を、0℃でN-メチルモルホリン(1.960 ml、17.83 mmol) およびDMF (3.82 ml、6.54 mmol) 中50%のT₃Pで処理した。反応物を室温に加温し、1時間攪拌し、次いで、重炭酸ナトリウムの飽和溶液でクエンチした。反応混合物を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を1 M HCl、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、tert-ブチル((S)-1-((3R, 5'S)-5-ブロモ-5'-カルバモイル-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-イル)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)(メチル)カルバマート(2.867 g、5.33 mmol、収率90%)をオフホワイトの固体として得た。LC-MS, ES^- : 535.23, 537.27 $[M-H]^-$.

【0364】

工程5: tert-ブチル((S)-1-((3R, 5'S)-5-ブロモ-5'-カルバモイル-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-イル)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)(メチル)カルバマート(2.867 g、5.33 mmol)を、室温でジオキサン(13.34 ml、53.3 mmol)中の4 M HClで処理した。反応物を室温で1時間攪拌した。混合物を蒸発させ、高真空下で乾燥させて、(3R, 5'S)-5-ブロモ-1'-(メチル-L-ロイシル)-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド塩酸塩(2.44 g、5.15 mmol、収率97%)を白色固体として得た。LC-MS, ES^+ : 437.31, 439.27 $[M+H]^+$.

【0365】

工程6: DMF (25.7 ml) 中の(3R, 5'S)-5-ブロモ-1'-(メチル-L-ロイシル)-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド塩酸塩(2.44 g、5.15 mmol) および4,6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸(1.117 g、5.66 mmol)の溶液を、室温でHATU(2.350 g、6.18 mmol) およびDIPEA(2.70 ml、15.45 mmol)で処理した。反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、次いで、水および塩化ナトリウムの飽和溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製をシリカゲルカラム(40 g)に添加し、0%~75%のアセトン/ヘキサンによって溶出すると、(3R, 5'S)-5-ブロモ-1'-(N-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-メチル-L-ロイシル)-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド(2.7 g、4.38 mmol、収率85%)がオフホワイト固体として得られた。LC-MS, ES^- : 614.39, 616.31 $[M-H]^-$.

【0366】

工程7：(3R, 5'S)-5-ブromo-1'-(N-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-メチル-L-ロイシル)-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド(41mg、0.067mmol)のn-PrOH(0.5ml)中溶液を、N₂下、トリフルオロ(プロパー-1-エン-2-イル)-4-ボラン、カリウム塩(16mg、0.108mmol)、TEA(30μl、0.215mmol)およびPdCl₂(dppf)(6mg、8.20μmol)で処理した。混合物を5分間にわたってN₂でバブリングした。反応物を90℃に加熱し、一晩攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し、真空中で濃縮した。粗製を4gシリカゲルカラムに添加し、0%~100%のアセトン/シクロヘキサンによって溶出すると、(3R, 5'S)-1'-(N-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-メチル-L-ロイシル)-2-オキソ-5-(プロパー-1-エン-2-イル)スピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド(19mg、0.033mmol、収率49.5%)が橙色固体として得られた。LC-MS, ES⁻: 576.57 [M-H]⁻.

10

【0367】

工程8：(3R, 5'S)-1'-(N-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-メチル-L-ロイシル)-2-オキソ-5-(プロパー-1-エン-2-イル)スピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド(19mg、0.033mmol)のDCM(0.4ml)溶液を、TEA(30μl、0.215mmol)およびTFAA(15μl、0.106mmol)で0℃にて滴下処理した。反応物を0℃で30分間攪拌し、次いで、重炭酸ナトリウムの飽和溶液でクエンチした。水層をジクロロメタンで3回にわたって抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製を4gシリカゲルカラムに添加し、0%~100%の酢酸エチル/シクロヘキサンによって溶出すると、N-(S)-1'-(3R, 5'S)-5'-シアノ-2-オキソ-5-(プロパー-1-エン-2-イル)スピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-イル)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)-4,6-ジフルオロ-N-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド(13mg、0.023mmol、収率70.6%)が白色固体として得られた。LC-MS, ES⁻: 558.36 [M-H]⁻; ¹H NMR(400 MHz, Chloroform-d) δ 9.07(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.19(dd, J=8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.96(d, J=1.8 Hz, 1H), 6.91-6.73(m, 3H), 6.63(td, J=10.0, 1.9 Hz, 1H), 5.38(dd, J=9.0, 6.2 Hz, 1H), 5.09(dd, J=17.1, 8.6 Hz, 2H), 4.91(t, J=1.5 Hz, 1H), 4.51(d, J=10.5 Hz, 1H), 3.98(d, J=10.5 Hz, 1H), 3.46(s, 3H), 2.89(dd, J=13.2, 8.9 Hz, 1H), 2.66-2.50(m, 1H), 1.98-1.75(m, 5H), 1.01(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.96(d, J=6.5 Hz, 3H).

20

30

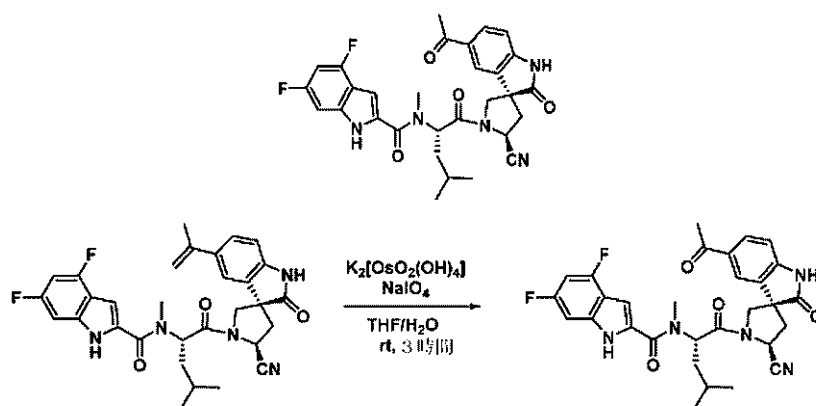
【0368】

40

例499

50

【化 1 3 9】



10

工程 1：THF（0.2 mL）および水（0.1 mL）中の N-（（S）-1-（（3R, 5'-S）-5'-シアノ-2-オキソ-5-（プロパ-1-エン-2-イル）スピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-イル）-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル）-4, 6-ジフルオロ-N-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド（8 mg、0.014 mmol）の溶液を、オスmium酸カリウム二水和物（3.4 mg、9.23 μmol）およびオスmium酸カリウム二水和物（3.4 mg、9.23 μmol）で処理した。反応物を室温で3時間攪拌し、次いで、チオ硫酸ナトリウムの飽和溶液でクエンチした。混合物をさらに30分間攪拌した。水層をジクロロメタンで3回にわたって抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製を4 g シリカゲルカラムに添加し、0%～100%の酢酸エチル／シクロヘキサンによって溶出すると、N-（（S）-1-（（3R, 5'-S）-5'-アセチル-5'-シアノ-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-イル）-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル）-4, 6-ジフルオロ-N-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド（6 mg、10.68 μmol、収率74.7%）が白色固体として得られた。LC-MS, ES⁻: 560.37 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.73 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.77 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1H), 6.92 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 2H), 6.84-6.76 (m, 1H), 6.62 (td, J=10.0, 2.0 Hz, 1H), 5.24 (dd, J=8.4, 6.8 Hz, 1H), 5.12 (t, J=8.3 Hz, 1H), 4.75 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.99 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.89 (dd, J=13.4, 8.3 Hz, 1H), 2.54 (dd, J=13.5, 8.3 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.98-1.79 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.02 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.86 (d, J=14.2 Hz, 1H).

20

30

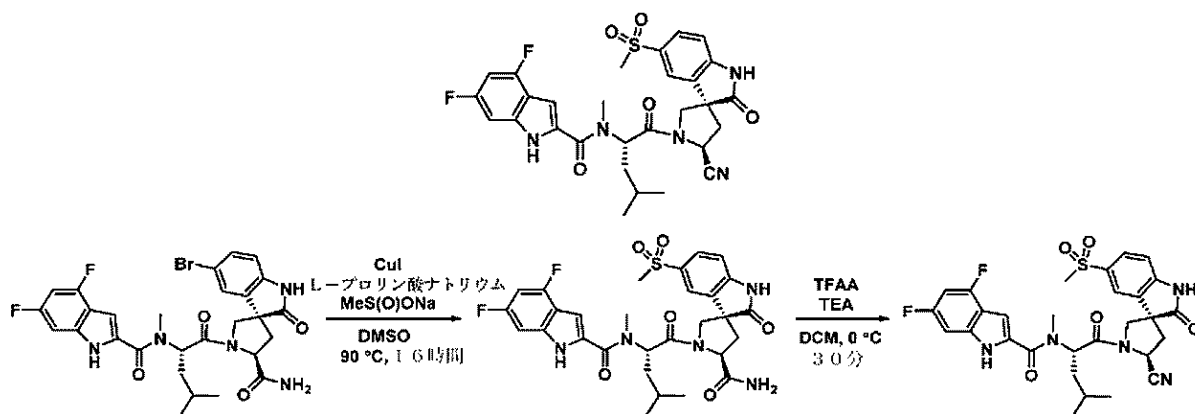
【0 3 6 9】

40

例 5 0 0

50

【化 1 4 0】



10

【0 3 7 0】

工程 1: (3R, 5'S) - 5-ブromo-1' - (N - (4, 6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボニル) - N-メチル-L-ロイシル) - 2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン] - 5'-カルボキサミド (43 mg, 0.070 mmol) の DMSO (0.5 mL) 中溶液を、N₂下、ヨウ化銅 (I) (3 mg, 0.016 mmol)、L-プロリン酸ナトリウム (6 mg, 0.044 mmol) およびメタンスルフィン酸ナトリウム (13 mg, 0.127 mmol) で処理した。混合物を5分間にわたってN₂でバブリングした。反応物を90 °Cに加温し、一晩攪拌した。混合物をV10エボレーターによって濃縮した。粗製を4 g シリカゲルカラムに添加し、0% ~ 100% のアセトン/シクロヘキサンによって溶出すると、(3R, 5'S) - 1' - (N - (4, 6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボニル) - N-メチル-L-ロイシル) - 5 - (メチルスルホニル) - 2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン] - 5'-カルボキサミド (16 mg, 0.026 mmol, 収率 37.3%) が白色固体として得られた。LC-MS, ES⁻: 614.24 [M-H]⁻.

20

【0 3 7 1】

工程 2: (3R, 5'S) - 1' - (N - (4, 6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボニル) - N-メチル-L-ロイシル) - 5 - (メチルスルホニル) - 2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン] - 5'-カルボキサミド (15 mg, 0.024 mmol) の DCM (0.04 mL) 溶液を、TEA (30 μL, 0.215 mmol) および TFAA (11 μL, 0.078 mmol) で 0 °C にて滴下処理した。反応物を 0 °C で 30 分間攪拌し、次いで、重炭酸ナトリウムの飽和溶液でクエンチした。水層をジクロロメタンで3回にわたって抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製を4 g シリカゲルカラムに添加し、0% ~ 100% の酢酸エチル/シクロヘキサンによって溶出すると、N - ((S) - 1 - ((3R, 5'S) - 5'-シアノ-5 - (メチルスルホニル) - 2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン] - 1'-イル) - 4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル) - 4, 6-ジフルオロ-N-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド (12 mg, 0.020 mmol, 収率 82%) が白色固体として得られた。LC-MS, ES⁻: 596.31 [M-H]⁻; ¹H NMR (500 MHz, Methanol-d₄) δ 7.80 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98-6.89 (m, 2H), 6.65 (td, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 8.9, 6.3 Hz, 1H), 5.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 1.92 (ddd, J = 14.4, 8.9, 5.6 Hz, 1H), 1.82 (ddd, J = 14.2, 8.1, 6.2 Hz, 1H), 1.65 (ddd, J = 12.2, 7.9, 6.1

30

40

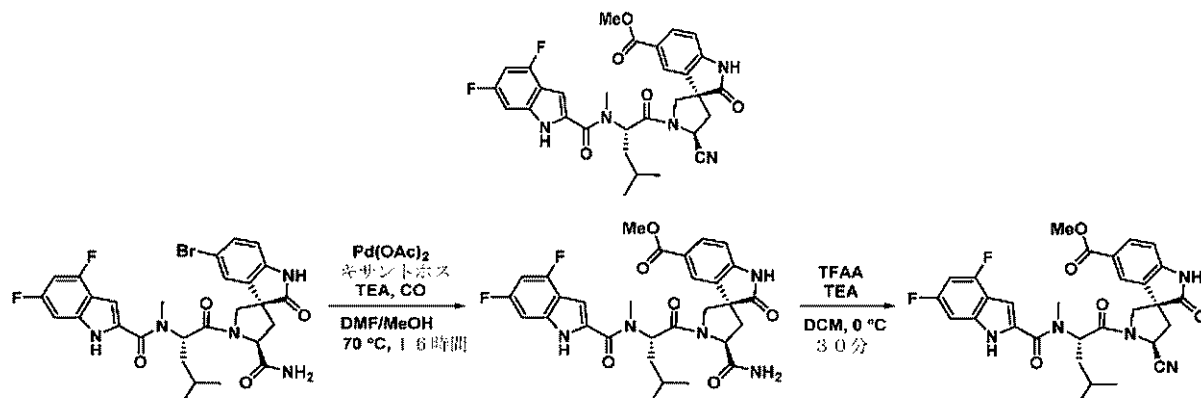
50

H z, 1 H), 1.34–1.22 (m, 2 H), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.93–0.85 (m, 1 H).

【0372】

例501

【化141】



10

【0373】

工程1：DMF (0.5 ml) および MeOH (0.5 ml) 中の (3R, 5'S) - 5-ブromo-1'-(N-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-メチル-L-ロイシル)-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン] - 5'-カルボキサミド (137 mg, 0.222 mmol) の溶液を、TEA (100 μl, 0.717 mmol)、キサントホス (20 mg, 0.035 mmol) および酢酸パラジウム (II) (6.8 mg, 0.030 mmol) で、一酸化炭素 (6.22 mg, 0.222 mmol) (1 気圧) 下で処理した。混合物に一酸化炭素 (6.22 mg, 0.222 mmol) を5分間にわたってバブリングした。反応物を70°Cに加熱し、一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗製を4 g シリカゲルカラムに添加し、0%~100%のアセトン/シクロヘキサンによって溶出すると、メチル (3R, 5'S) - 5'-カルバモイル-1'-(N-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-メチル-L-ロイシル)-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン] - 5'-カルボキシレート (85 mg, 0.143 mmol, 収率64.2%) がオフホワイト固体として得られた。LC-MS, ES⁻: 594.26 [M-H]⁻.

20

30

【0374】

工程2：メチル (3R, 5'S) - 5'-カルバモイル-1'-(N-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-メチル-L-ロイシル)-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン] - 5'-カルボキシレート (8 mg, 0.013 mmol) のDCM (0.3 ml) 溶液を、TEA (20 μl, 0.143 mmol) およびTFAA (7 μl, 0.050 mmol) で0°Cにて滴下処理した。反応物を0°Cで30分間攪拌し、次いで、重炭酸ナトリウムの飽和溶液でクエンチした。水層をジクロロメタンで3回にわたって抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製を4 g シリカゲルカラムに添加し、0%~100%の酢酸エチル/シクロヘキサンによって溶出すると、メチル (3R, 5'S) - 5'-シアノー-1'-(N-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-メチル-L-ロイシル)-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン] - 5'-カルボキシレート (7 mg, 0.012 mmol, 収率90%) が白色固体として得られた。LC-MS, ES⁻: 576.34 [M-H]⁻; ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 9.61 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89–6.82 (m, 2H), 6.63 (td, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 8.4, 6.9

40

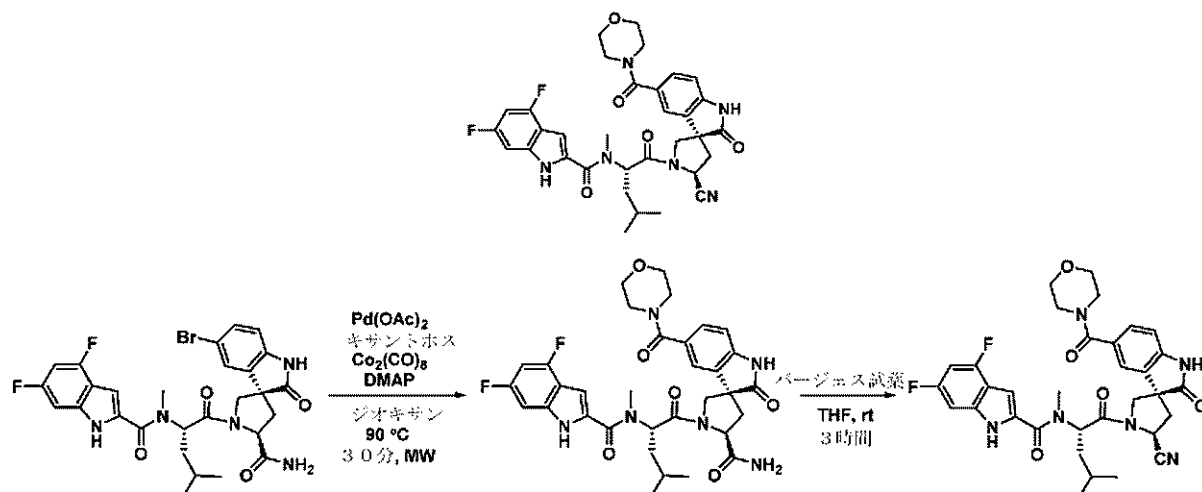
50

H z, 1 H), 5.10 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 4.78 (d, J=10.5 Hz, 1 H), 3.99 (d, J=10.5 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.54 (s, 3 H), 2.90 (dd, J=13.4, 8.5 Hz, 1 H), 2.55 (ddd, J=13.5, 8.4, 1.2 Hz, 1 H), 1.93 (ddd, J=14.3, 8.4, 6.1 Hz, 1 H), 1.84 (dt, J=14.2, 7.3 Hz, 1 H), 1.64 (dt, J=13.7, 6.8 Hz, 2 H), 1.03 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 0.97 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 0.90-0.79 (m, 1 H).

【0375】

例502

【化142】



【0376】

工程1：1,4-ジオキサン(0.4 mL)中の(3R,5'-S)-5-ブromo-1'-(N-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-メチル-L-ロイシル)-2-オキソスピロ[インドリン-3,3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド(21 mg、0.034 mmol)の溶液を、N₂下、Pd(OAc)₂(3 mg、0.013 mmol)、キサントホス(8 mg、0.014 mmol)、Co₂(CO)₈(8 mg、0.023 mmol)、DMAP(9 mg、0.074 mmol)およびモルホリン(10 μL、0.115 mmol)で処理した。混合物を3分間N₂でバブリングした。反応物を90 °Cに加熱し、マイクロ波照射下で30分間撹拌した。反応後、混合物は黒色懸濁液に変化した。混合物をセライトを通して濾過し、アセトンで3回すすいだ。濾液を真空中で濃縮した。粗製を4 g シリカゲルカラムに添加し、0%~100%のアセトン/シクロヘキサンによって溶出すると、(3R,5'-S)-1'-(N-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-メチル-L-ロイシル)-5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-オキソスピロ[インドリン-3,3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド(15 mg、0.023 mmol、収率67.7%)が淡黄色固体として得られた。LC-MS, ES⁻: 649.43 [M-H]⁻.

【0377】

工程2：THF(0.3 mL)中の(3R,5'-S)-1'-(N-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-メチル-L-ロイシル)-5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-オキソスピロ[インドリン-3,3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド(5 mg、7.68 μmol)の溶液を、バージェス試薬(11 mg、0.046 mmol)で処理した。反応物を室温で3時間撹拌した。混合物を4 g シリカゲルカラムに添加し、0%~100%の酢酸エチル/シクロヘキサンで溶出すると、N-((S)-1-((3R,5'-S)-5'-シアノ-5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-オキソスピロ[インドリン-3,3'-ピロリジン]-1'-イル)-4-メチル-

10

20

30

40

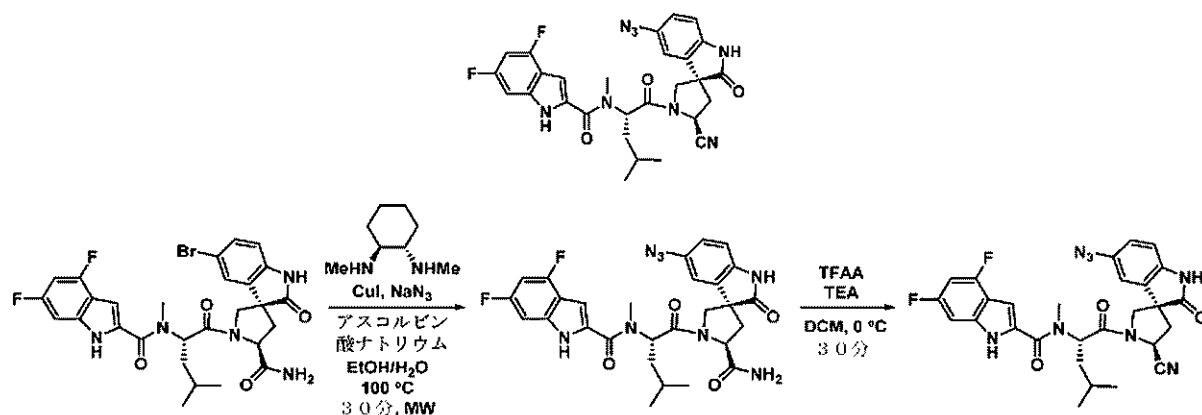
50

1-オキソペンタン-2-イル)-4,6-ジフルオロ-N-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド (4 mg、6.32 μmol 、収率 82%) が白色固体として得られた。LC-MS, ES⁻: 631.26 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 11.35 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.25 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=9.8, 2.3 Hz, 1H), 6.89-6.83 (m, 1H), 6.71 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.60 (td, J=10.0, 2.0 Hz, 1H), 5.05-4.88 (m, 2H), 4.82 (d, J=10.2 Hz, 1H), 3.98 (d, J=10.1 Hz, 2H), 3.89-3.64 (m, 5H), 3.58 (s, 3H), 3.54-3.32 (m, 3H), 2.89 (d, J=13.1, 10.4 Hz, 1H), 2.55-2.41 (m, 1H), 2.18 (d, J=2.3 Hz, 1H), 1.92 (dq, J=17.2, 6.7 Hz, 2H), 1.71 (p, J=6.7 Hz, 2H), 1.09 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.84 (s, 1H).

【0378】

例 503

【化143】



【0379】

工程 1: エタノール (0.3 mL) および水 (0.15 mL) 中の (3R, 5'-S)-5-ブromo-1'-(N-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-メチル-L-ロイシル)-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド (65 mg、0.105 mmol) の溶液を、N₂ 下、アジ化ナトリウム (18 mg、0.277 mmol)、ヨウ化銅 (I) (4.6 mg、0.024 mmol)、(1S, 2S)-N1, N2-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (7 μL 、0.044 mmol) およびアスコルビン酸ナトリウム (5.4 mg、0.027 mmol) で処理した。混合物を 5 分間にわたって N₂ でバブリングした。反応物を 100 °C に加温し、マイクロ波照射下で 30 分間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗製を 4 g シリカゲルカラムに添加し、0%~100% のアセトン/シクロヘキサンによって溶出すると、(3R, 5'-S)-5-アジド-1'-(N-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-メチル-L-ロイシル)-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド (33 mg、0.057 mmol、収率 54.1%) が黄色固体として得られた。LC-MS, ES⁻: 577.36 [M-H]⁻.

【0380】

工程 2: (3R, 5'-S)-5-アジド-1'-(N-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-メチル-L-ロイシル)-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド (33 mg、0.057 mmol) の DCM (0.5 mL) 溶液を、TEA (50 μL 、0.359 mmol) および TFA

A (25 μ l、0.177 mmol) で0℃にて滴下処理した。反応物を0℃で30分間攪拌し、次いで、重炭酸ナトリウムの飽和溶液でクエンチした。水層をジクロロメタンで3回にわたって抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製を4 g シリカゲルカラムに添加し、0%~100%の酢酸エチル/シクロヘキサンによって溶出すると、N-((S)-1-((3R, 5'-S)-5-アジド-5'-シアノ-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-イル)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)-4, 6-ジフルオロ-N-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド (14 mg、0.025 mmol、収率43.8%) が白色固体として得られた。LC-MS, ES⁻: 559.34 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.17 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.83 (dd, J=8.9, 3.0 Hz, 2H), 6.71-6.55 (m, 2H), 6.42 (d, J=2.2 Hz, 1H), 5.39 (dd, J=9.2, 6.0 Hz, 1H), 5.03 (t, J=8.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.95 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.88 (dd, J=13.4, 8.5 Hz, 1H), 2.53 (dd, J=13.4, 8.5 Hz, 1H), 2.18 (d, J=2.5 Hz, 1H), 1.95 (ddd, J=14.4, 9.1, 5.4 Hz, 1H), 1.79 (ddd, J=14.2, 8.4, 6.0 Hz, 1H), 1.02 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.87 (d, J=11.0 Hz, 1H).

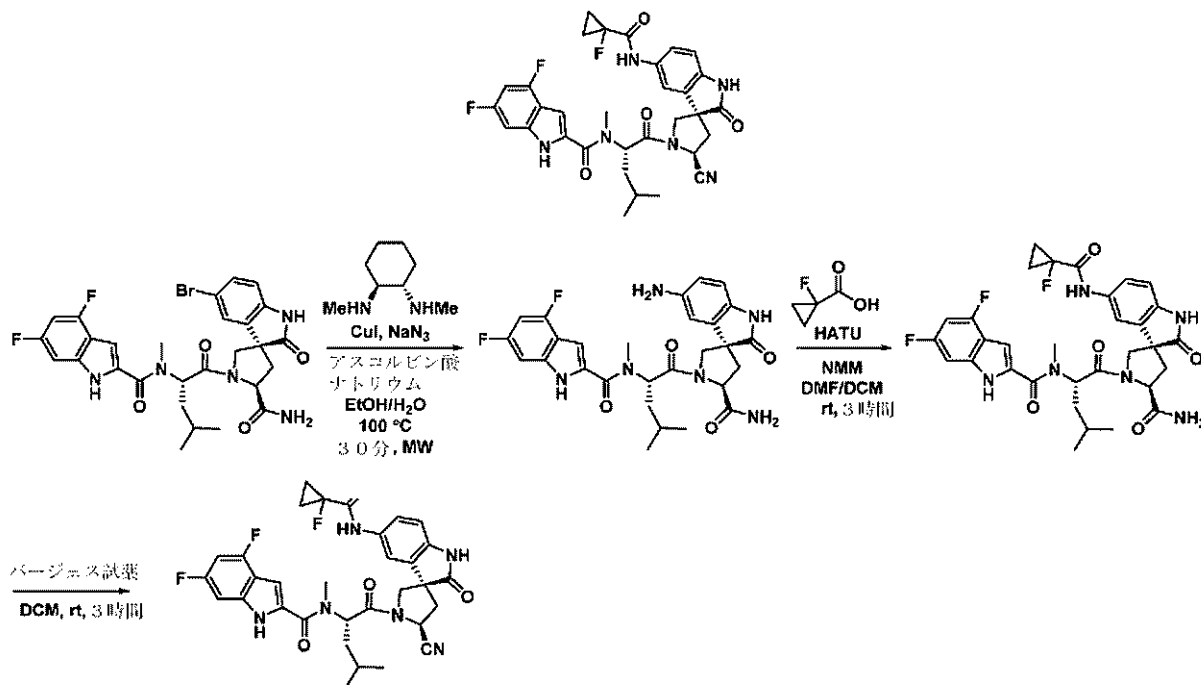
10

20

【0381】

例504

【化144】



30

40

【0382】

工程1: エタノール (0.3 ml) および水 (0.15 ml) 中の (3R, 5'-S)-5-ブromo-1'-(N-(4, 6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-メチル-L-ロイシル)-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド (65 mg、0.105 mmol) の溶液を、 N_2 下、アジ化ナトリウム (18 mg、0.277 mmol)、ヨウ化銅 (I) (4.6 mg、0.024 mmol)、(1S, 2S)-N1, N2-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (7 μ l、0.044 mmol) およびアスコルビン酸ナトリウム (5.4 mg、0.

50

0.27 mmol) で処理した。混合物を5分間にわたってN₂でバブリングした。反応物を100℃に加温し、マイクロ波照射下で30分間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗製を4 g シリカゲルカラムに添加し、0%~100%のアセトン/シクロヘキサンによって溶出すると、(3R, 5'S)-5-アミノ-1'-(N-(4, 6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-メチル-L-ロイシル)-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド (19 mg、0.034 mmol、収率32.6%) が黄色固体として得られた。LC-MS, ES⁻: 551.27 [M-H]⁻.

【0383】

工程2: DMF (0.1 ml) およびDCM (0.3 ml) 中の(3R, 5'S)-5-アミノ-1'-(N-(4, 6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-メチル-L-ロイシル)-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド (15 mg、0.027 mmol) および1-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 (4.7 mg、0.045 mmol) の溶液を、HATU (15 mg、0.039 mmol) およびN-メチルモルホリン (20 μl、0.182 mmol) で処理した。反応物を室温で3時間攪拌し、次いで、重炭酸ナトリウムの飽和溶液でクエンチした。水層を酢酸エチルで3回にわたって抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製を4 g シリカゲルカラムに添加し、0%~100%のアセトン/シクロヘキサンによって溶出すると、(3R, 5'S)-1'-(N-(4, 6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-メチル-L-ロイシル)-5-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド (15 mg、0.023 mmol、収率87%) が淡黄色固体として得られた。LC-MS, ES⁻: 637.69 [M-H]⁻.

【0384】

工程3: DCM (0.3 ml) 中の(3R, 5'S)-1'-(N-(4, 6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボニル)-N-メチル-L-ロイシル)-5-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド (15 mg、0.023 mmol) の溶液を、バージェス試薬 (17 mg、0.071 mmol) で処理した。反応物を室温で3時間攪拌した。混合物を4 g シリカゲルカラムに添加し、0%~100%の酢酸エチル/シクロヘキサンによって溶出すると、N-(S)-1-((3R, 5'S)-5'-シアノ-5-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-イル)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)-4, 6-ジフルオロ-N-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド (12 mg、0.019 mmol、収率82%) が白色固体として得られた。LC-MS, ES⁻: 619.25 [M-H]⁻; ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 9.43 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.79 (dd, J=24.3, 8.5 Hz, 2H), 6.63 (td, J=10.0, 2.0 Hz, 1H), 5.20 (dd, J=10.0, 5.2 Hz, 1H), 5.04 (t, J=8.6 Hz, 1H), 4.42 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.98 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.88 (dd, J=13.2, 9.0 Hz, 1H), 2.61-2.49 (m, 1H), 1.99 (ddd, J=14.4, 10.1, 4.8 Hz, 1H), 1.81-1.56 (m, 4H), 1.52-1.34 (m, 4H), 1.03 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.78-0.90 (m, 1H).

【0385】

例505

10

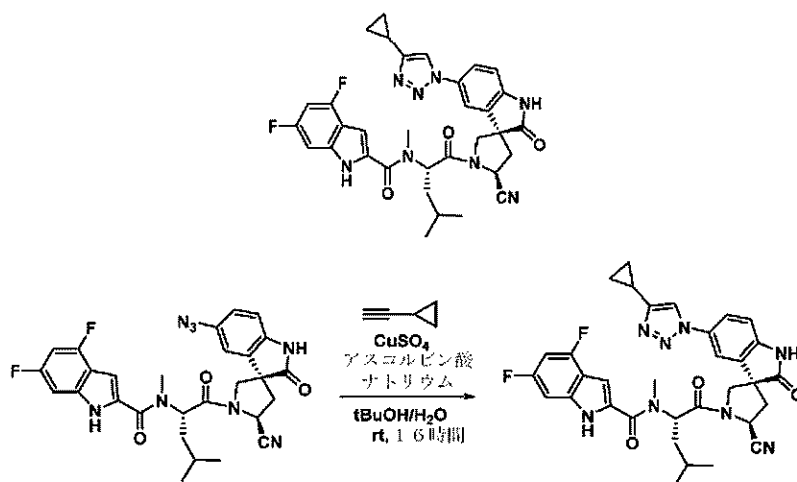
20

30

40

50

【化 1 4 5】



10

工程 1: tBuOH (0.2 ml) および水 (0.2 ml) 中の N-((S)-1-((3R, 5'S)-5-アジド-5'-シアノ-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-イル)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)-4, 6-ジフルオロ-N-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド (8 mg、0.014 mmol) およびエチニルシクロプロパン (3 μ l、0.035 mmol) の溶液を、
 硫酸銅 (II) 五水和物 (1.7 mg、6.81 μ mol) およびアスコルビン酸ナトリウム (3.3 mg、0.017 mmol) で処理した。反応物を室温で一晩攪拌した。重炭酸ナトリウムの飽和溶液で反応物をクエンチした。水層をジクロロメタンで 3 回にわたって抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。
 粗製を 4 g シリカゲルカラムに添加し、0%~100% の酢酸エチル/シクロヘキサンによって溶出すると、N-((S)-1-((3R, 5'S)-5'-シアノ-5-(4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-イル)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)-4, 6-ジフルオロ-N-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド (2.4 mg、3.83 μ mol、収率 26.8%) が白色固体として得られた。LC-MS
 ES⁺: 627.53 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 10.34 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.32 (dt, J = 9.2, 2.6 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.62 (td, J = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 5.00 (ddd, J = 20.4, 8.9, 7.3 Hz, 2H), 4.85 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.94 (dd, J = 13.3, 9.4 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 13.2, 8.0 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.80 (dt, J = 14.1, 7.1 Hz, 1H), 1.70 (dt, J = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 1.26 (s, 2H), 1.05 (dd, J = 7.6, 4.5 Hz, 4H), 1.02-0.95 (m, 3H), 0.95-0.87 (m, 3H), 0.85 (d, J = 12.7 Hz, 1H).

20

30

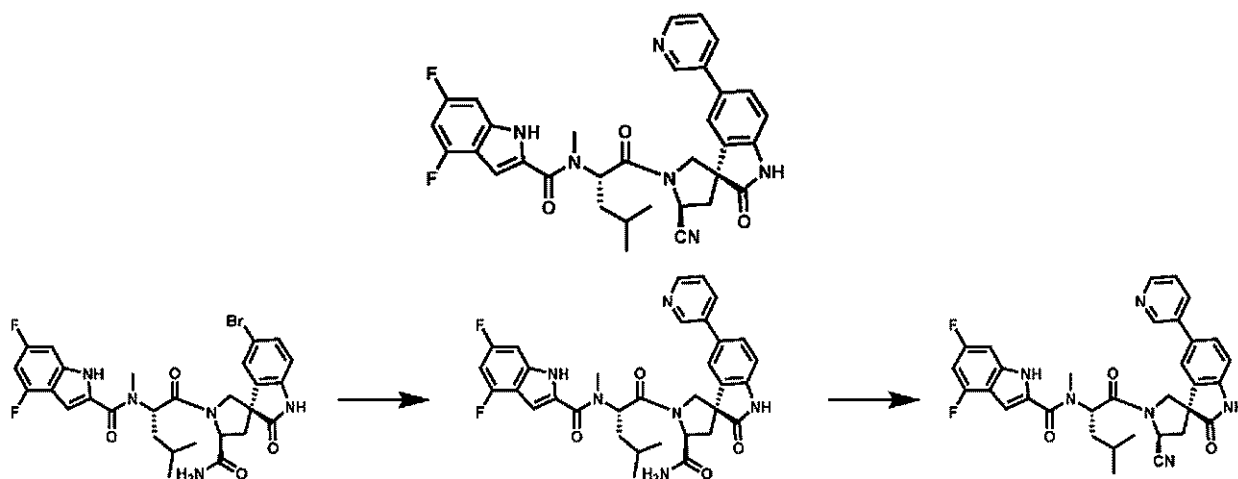
40

【0386】

例 506

50

【化 1 4 6】



10

【0387】

工程 1 THF (0.7 mL) 中の臭化物 (85 mg、0.138 mmol) およびピリジン-3-イルボロン酸 (25 mg、0.207 mmol) の溶液に、XPhosPdG3 (12 mg、0.014 mmol) および K_3PO_4 (0.55 mL、0.5 M 水溶液) を加えた。反応混合物を 85℃ に 18 時間加熱した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。シクロヘキサン中 0~80% アセトンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーで残渣を精製して、所望の生成物 (25 mg、30%) を得た。

20

【0388】

工程 2：工程 1 から材料 (25 mg、0.041 mmol) の DCM (1 mL) 溶液に、0℃ で TFAA (17 μ L、0.122 mmol) および Et_3N (34 μ L、0.244 mmol) を添加した。粗生成物をシリカゲルカラムに直接ロードし、シクロヘキサン中 0~80% アセトンを用いるクロマトグラフィーに供し、EP-040278 を得た (15 mg、62%)。595.343 [M-H]. ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 11.07 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.02 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.57 (dd, $J=4.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.72 (dt, $J=8.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=8.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=8.0, 4.8$ Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.15-7.07 (m, 1H), 6.86 (dd, $J=2.5, 0.9$ Hz, 1H), 6.77 (td, $J=10.3, 2.1$ Hz, 1H), 5.56 (dd, $J=10.7, 4.6$ Hz, 1H), 5.37 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.83 (td, $J=6.4, 3.0$ Hz, 5H), 2.75 (dd, $J=13.2, 8.6$ Hz, 1H), 2.12-1.92 (m, 5H), 1.83-1.57 (m, 2H), 1.00 (dd, $J=26.6, 6.3$ Hz, 6H)。

30

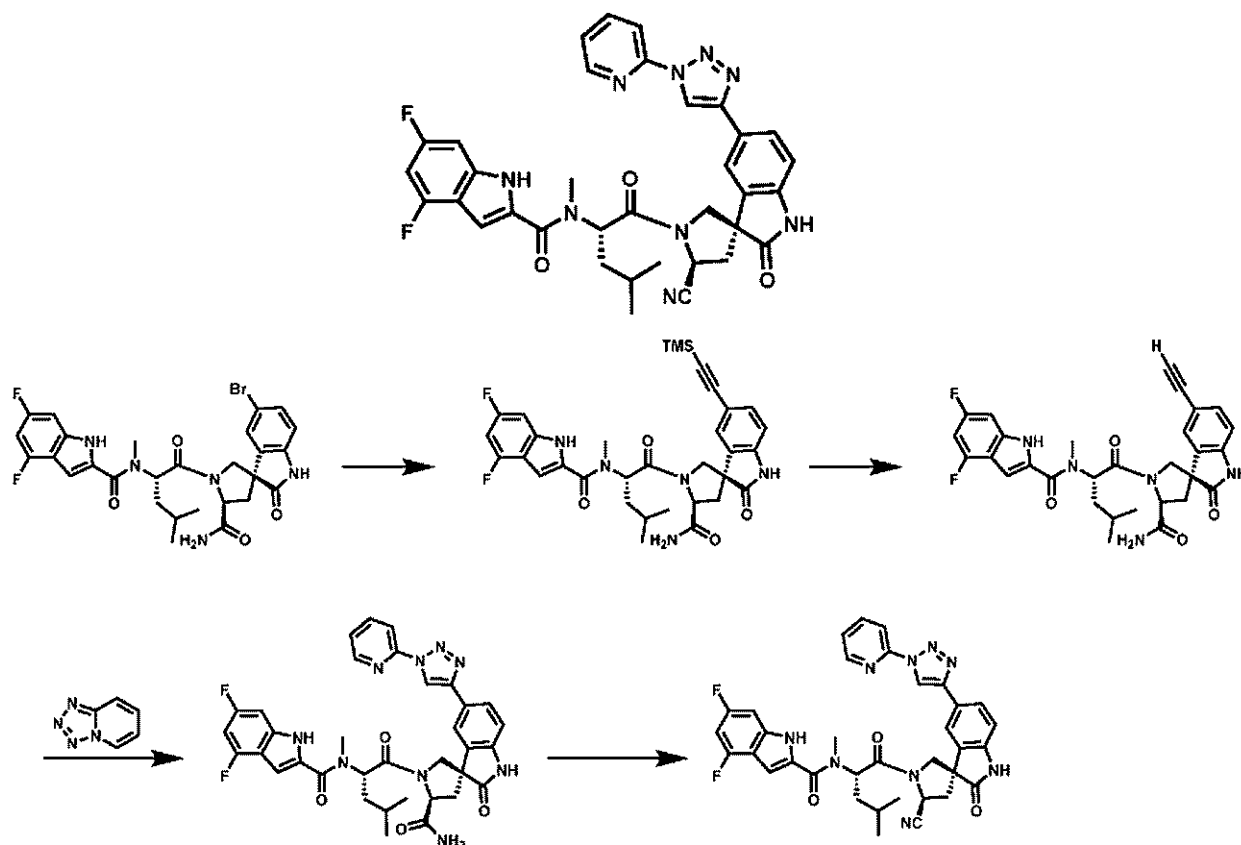
40

【0389】

例 507

50

【化 1 4 7】



10

20

【0390】

工程1 ジオキサン (2 mL) 中の臭化物 (252 mg、0.409 mmol) の溶液に、エチニルトリメチルシラン (87 μ L、0.613 mmol)、Pd(PPh₃)Cl₂ (28.7 mg、0.041 mmol)、CuI (15.6 mg、0.082 mmol) および Et₃N (171 μ L、1.23 mmol) を加えた。反応混合物を85℃に18時間加熱した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シクロヘキサン中0～80%アセトンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーで残渣を精製して、所望の生成物 (165 mg、64%) を得た。

30

【0391】

工程2：工程1からの材料 (139 mg、0.219 mmol) のメタノール (2 mL) 溶液に、K₂CO₃ (61 mg、0.439 mmol) を添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シクロヘキサン中0～80%アセトンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーで残渣を精製して、所望の生成物 (77 mg、63%) を得た。

40

【0392】

工程3 工程2からの材料 (77 mg、0.137 mmol) およびテトラゾロ[1,5-a]ピリジン (25 mg、0.206 mmol) を含むDMF (2 mL) の溶液に、CuSO₄・五水和物 (9 mg、0.036 mmol)、アスコルビン酸ナトリウム (7 mg、0.035 mmol) および水 (1 mL) を添加した。反応混合物を80℃に18時間加熱した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シクロヘキサン中0～80%アセトンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーで残渣を精製して、所望の生成物 (50 mg、54%) を得た。

【0393】

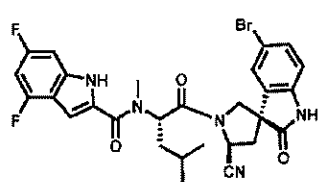
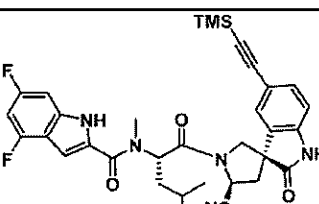
50

工程 4：工程 3 からの材料（50 mg、0.041 mmol）の DCM（1 mL）溶液に、0℃で TFAA（31 μ L、0.220 mmol）および Et₃N（62 μ L、0.440 mmol）を添加した。粗生成物をシリカゲルカラムに直接ロードし、シクロヘキサン中 0～80% アセトンを用いるクロマトグラフィーに供し、EP-040469 を得た。662.405 [M-H] 1H NMR（400 MHz, Acetone-d₆） δ 10.49（s, 1H）, 9.87（s, 1H）, 8.58–8.49（m, 2H）, 8.18–8.08（m, 2H）, 7.71（d, J=8.2 Hz, 1H）, 7.67（d, J=1.7 Hz, 1H）, 7.52（ddd, J=6.3, 4.8, 2.2 Hz, 1H）, 7.05（d, J=8.0 Hz, 1H）, 7.03–6.94（m, 1H）, 6.70（dd, J=2.3, 1.0 Hz, 1H）, 6.44（td, J=10.3, 2.1 Hz, 1H）, 5.67–5.59（m, 1H）, 5.40（t, J=8.4 Hz, 1H）, 4.71（d, J=10.7 Hz, 1H）, 4.00（d, J=10.8 Hz, 1H）, 3.53（s, 3H）, 3.25（s, 1H）, 2.77（dd, J=13.3, 8.1 Hz, 1H）, 2.09–2.04（m, 2H）, 1.98（ddd, J=14.3, 9.4, 5.2 Hz, 1H）, 1.79（ddd, J=14.1, 8.6, 5.7 Hz, 1H）, 1.62（dt, J=14.4, 6.9 Hz, 1H）, 1.44（d, J=0.9 Hz, 2H）, 1.31（s, 2H）, 0.98（dd, J=22.7, 6.5 Hz, 7H）。

【0394】

以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

【表 23-1】

例	構造	MS	NMR
508		596.334, 598.254 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-d ₆) δ 10.69 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.15 – 7.06 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.88 – 6.84 (m, 1H), 6.75 (td, J = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 9.4, 5.7 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 8.8, 7.7 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.91 – 2.78 (m, 8H), 2.78 – 2.64 (m, 3H), 1.95 (ddd, J = 14.3, 9.4, 5.1 Hz, 2H), 1.77 (ddd, J = 14.2, 8.7, 5.7 Hz, 1H), 1.70 – 1.52 (m, 2H), 0.98 (dd, J = 18.3, 6.6 Hz, 8H).
509		614.482 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-d ₆) δ 10.38 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 7.03 – 6.90 (m, 1H), 6.90 (ddd, J = 9.3, 4.2, 2.1 Hz, 1H), 6.85 – 6.65 (m, 3H),

10

20

30

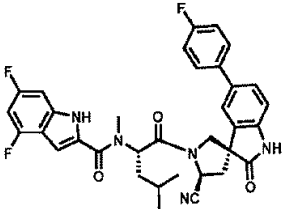
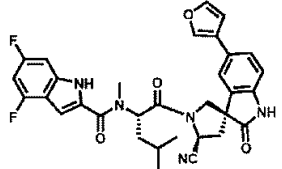
40

50

【表 2 3 - 2】

			6.58 (td, J = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 5.47 (ddd, J = 14.9, 9.3, 5.6 Hz, 1H), 5.16 (td, J = 8.5, 6.5 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 23.2, 11.0 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 2.63 – 2.48 (m, 1H), 1.79 (ddd, J = 14.3, 9.5, 5.0 Hz, 1H), 1.64 – 1.51 (m, 1H), 1.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.27 (s, 1H), 0.80 (ddd, J = 19.0, 6.5, 3.3 Hz, 6H), 0.00 (s, 9H).
510		597.540 [M+H]	¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆) δ 10.59 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 2H), 6.78 (td, J = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.64 (s, 5H), 5.42 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.92 – 2.70 (m, 3H), 1.94 (ddd, J = 14.4, 9.6, 4.9 Hz, 1H), 1.74 (ddd, J = 14.2, 8.9, 5.6 Hz, 1H), 1.59 (s, 1H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 0.96 (dd, J = 20.7, 6.6 Hz, 6H).

【表 2 3 - 3】

511		612.423 [M-H]	¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆) δ 10.65 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.34 – 7.22 (m, 3H), 7.20 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.13 – 7.05 (m, 1H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (td, J = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 9.7, 5.5 Hz, 1H), 5.38 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.89 – 2.79 (m, 1H), 2.74 (dd, J = 13.3, 8.0 Hz, 1H), 1.93 (ddd, J = 14.4, 9.6, 5.0 Hz, 1H), 1.74 (ddd, J = 14.2, 8.8, 5.5 Hz, 1H), 1.58 (dtd, J = 8.8, 6.7, 5.0 Hz, 1H), 0.96 (dd, J = 19.4, 6.6 Hz, 6H).
512		584.457 [M-H]	¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆) δ 10.61 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.60 (dd, J = 9.5, 5.6 Hz, 1H), 5.36 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.34

10

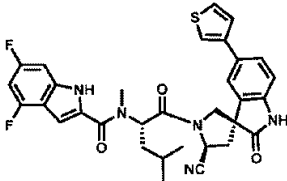
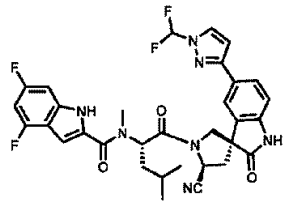
20

30

40

50

【表 2 3 - 4】

			(s, 3H), 2.89 – 2.76 (m, 1H), 2.72 (dd, J = 13.3, 8.0 Hz, 1H), 1.92 (ddd, J = 14.4, 9.4, 5.1 Hz, 1H), 1.76 (ddd, J = 14.2, 8.7, 5.7 Hz, 1H), 1.67 – 1.53 (m, 1H), , 0.97 (dd, J = 17.5, 6.5 Hz, 6H).
513		600.367 [M-H]	¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆) δ 10.58 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.36 (dq, J = 5.0, 2.4, 1.9 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.13 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9.3, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.75 (td, J = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 2.4, 0.9 Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 9.5, 5.6 Hz, 1H), 5.39 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.86 – 2.78 (m, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.73 (dd, J = 13.3, 8.0 Hz, 1H), 2.07 (p, J = 2.2 Hz, 1H), 1.93 (ddd, J = 14.4, 9.5, 5.0 Hz, 1H), 1.75 (ddd, J = 14.3, 8.8, 5.6 Hz, 1H), 1.59 (dtd, J = 8.7, 6.7, 5.1 Hz, 1H), 0.97 (dd, J = 18.7, 6.5 Hz, 6H).
514		634.381 [M-H]	¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆) δ 10.47 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 0H), 7.52 – 7.41 (m, 2H), 7.08 – 6.93 (m, 2H), 6.66 (td, J = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 9.2, 5.8 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 10.8

10

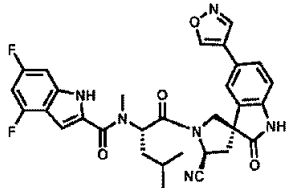
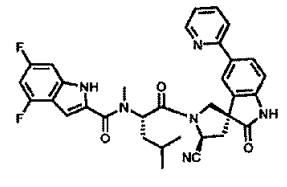
20

30

40

50

【表 2 3 - 5】

			Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.41 (s, 1H), 2.85 (ddd, J = 13.4, 8.8, 1.2 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 13.4, 8.0 Hz, 1H), 1.93 (ddd, J = 14.3, 9.2, 5.2 Hz, 1H), 1.76 (ddd, J = 14.2, 8.6, 5.8 Hz, 1H), 1.65 – 1.51 (m, 1H), 0.97 (dd, J = 15.9, 6.6 Hz, 7H).
515		585.346 [M-H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-d₆) δ 10.61 (s, 1H), 9.80 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.19 – 7.03 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 8.0, 6.3 Hz, 1H), 6.81 – 6.70 (m, 2H), 5.55 (ddd, J = 24.5, 9.7, 5.3 Hz, 1H), 5.34 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 14.7, 10.7 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.32 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.85 – 2.76 (m, 3H), 2.79 – 2.68 (m, 1H), 1.94 (ddd, J = 14.5, 9.7, 5.0 Hz, 1H), 1.76 (ddd, J = 14.1, 8.8, 5.6 Hz, 1H), 1.69 – 1.54 (m, 1H), 1.05 – 0.89 (m, 7H), 0.95 (s, 5H).
516		597.517 [M+H]	1H NMR (400 MHz, Acetone-d₆) δ 10.50 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.54 – 8.48 (m, 1H), 7.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 12.8, 9.2 Hz, 2H), 6.66 (td, J = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 10.8

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 6】

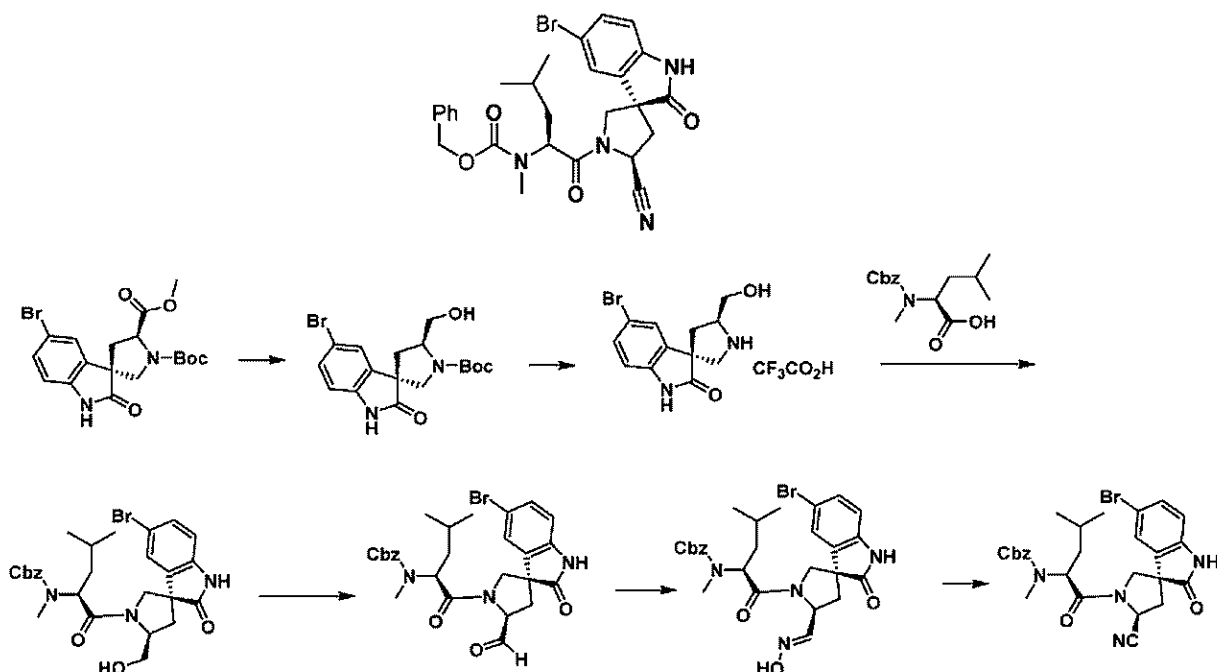
			Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.85 – 2.70 (m, 3H), 2.06 (p, J = 2.2 Hz, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.92 (ddd, J = 14.3, 9.0, 5.3 Hz, 1H), 1.78 (dt, J = 14.2, 7.4 Hz, 1H), 1.59 (dq, J = 13.9, 6.7 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 0.97 (dd, J = 15.7, 6.5 Hz, 6H).

10

【 0 3 9 5】

例 5 1 7

【化 1 4 8】



20

30

【 0 3 9 6】

工程 1

1'-(tert-ブチル)5'-メチル(3R, 5'S)-5-ブromo-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'、5'-ジカルボキシレート(897 mg、2.11 mmol)をMTBE(14 mL)に溶解し、0℃に冷却した。水素化ホウ素リチウム(THF中2.0 M、5.3 mL、5当量)をゆっくり添加し、得られた混合物を0℃で攪拌した。2.5 mLのさらなる水素化ホウ素リチウム溶液を40分後および60分後に再び添加した。次いで、反応物を飽和塩化アンモニウムでクエンチした。混合物をEtOAcおよびジエチルエーテルで抽出し、次いで、プールした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を分取HPLCに供すると、tert-ブチル(3R, 5'S)-5-ブromo-5'-(ヒドロキシメチル)-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-カルボキシレート(202 mg、0.508 mmol、収率24%)が得られた。

40

【 0 3 9 7】

工程 2

50

tert-ブチル (3R, 5'S) - 5-ブromo-5' - (ヒドロキシメチル) - 2-オキソスピロ [インドリン-3, 3' -ピロリジン] - 1' -カルボキシラート (60 mg、0.151 mmol) を DCM / TFA (1 mL、比率 1 : 1) に溶解し、室温で攪拌した。45 分後、混合物を直接濃縮した。残渣を MeOH に再溶解し、再濃縮した。次いで、残渣を EtOAc に再溶解し、再濃縮した。得られた残渣をさらに精製することなく使用した。

【0398】

工程 3

粗 (3R, 5'S) - 5-ブromo-5' - (ヒドロキシメチル) スピロ [インドリン-3, 3' -ピロリジン] - 2-オン 2, 2, 2-トリフルオロアセタート (粗製、0.161 mmol と仮定) を DMF (0.644 mL、0.25 M) に溶解し、次いで、iPr₂NEt (87 mg、0.676 mmol、4.2 当量) および N - (ベンジルオキシ) カルボニル - N -メチル - L -ロイシン (54 mg、0.193 mmol、1.2 当量) を添加した。均一な溶液が得られたら、HATU (73 mg、0.193 mmol、1.2 当量) を添加した。16 時間後、反応混合物を水で希釈し、水およびメタノールで溶出する Oasis HLB (200 mg) 抽出カートリッジでの固相抽出に混合物を供して、ベンジル ((S) - 1 - ((3R, 5'S) - 5-ブromo-5' - (ヒドロキシメチル) - 2-オキソスピロ [インドリン-3, 3' -ピロリジン] - 1' -イル) - 4-メチル - 1-オキソペンタン-2-イル) (メチル) カルバマート (94 mg) を得た。

【0399】

工程 4

ベンジル ((S) - 1 - ((3R, 5'S) - 5-ブromo-5' - (ヒドロキシメチル) - 2-オキソスピロ [インドリン-3, 3' -ピロリジン] - 1' -イル) - 4-メチル - 1-オキソペンタン-2-イル) カルバマート (粗製、0.173 mmol と仮定) を CH₂Cl₂ (1.5 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。次いで、Desse-Martin periodinane (110 mg、0.259 mmol) を添加した。混合物を 0 °C で 2 時間攪拌し、次いで、TLC は SM の消費を示した (1 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル)。次いで反応混合物を DCM と飽和 Na₂S₂O₃ との間で区分けし、次いで、有機相を飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく使用した。

【0400】

工程 5

ベンジル ((S) - 1 - ((3R, 5'S) - 5-ブromo-5' - ホルミル - 2-オキソスピロ [インドリン-3, 3' -ピロリジン] - 1' -イル) - 4-メチル - 1-オキソペンタン-2-イル) (メチル) カルバマート (粗製、0.173 mmol と仮定) を CH₂Cl₂ (6 mL) に溶解し、次いで、iPr₂NEt (67 mg、0.519 mmol、3 当量) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (240 mg、3.46 mmol) を添加した。4 日後、EtOAc および水を添加した。有機相をブラインで洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく使用した。

【0401】

工程 6

ベンジル ((S) - 1 - ((3R, 5'S) - 5-ブromo-5' - (ヒドロキシイミノ) メチル) - 2-オキソスピロ [インドリン-3, 3' -ピロリジン] - 1' -イル) - 4-メチル - 1-オキソペンタン-2-イル) (メチル) カルバマート (0.161 mmol と仮定) を MeCN (3.22 mL) に溶解し、酢酸銅 (II) (9 mg、0.05 mmol) を添加した。混合物を 80 分間 70 °C に加熱した。次いで、混合物を分取 HPLC によって精製して、ベンジル ((S) - 1 - ((3R, 5'S) - 5-ブromo-5' - シアノ - 2-オキソスピロ [インドリン-3, 3' -ピロリジン] - 1' -イル) - 4-メチル - 1-オキソペンタン-2-イル) (メチル) カルバマート (1.1 mg、0.002 mmol、5 つの工程にわたる収率 1 %) を得た。1H NMR (400 MHz, Me

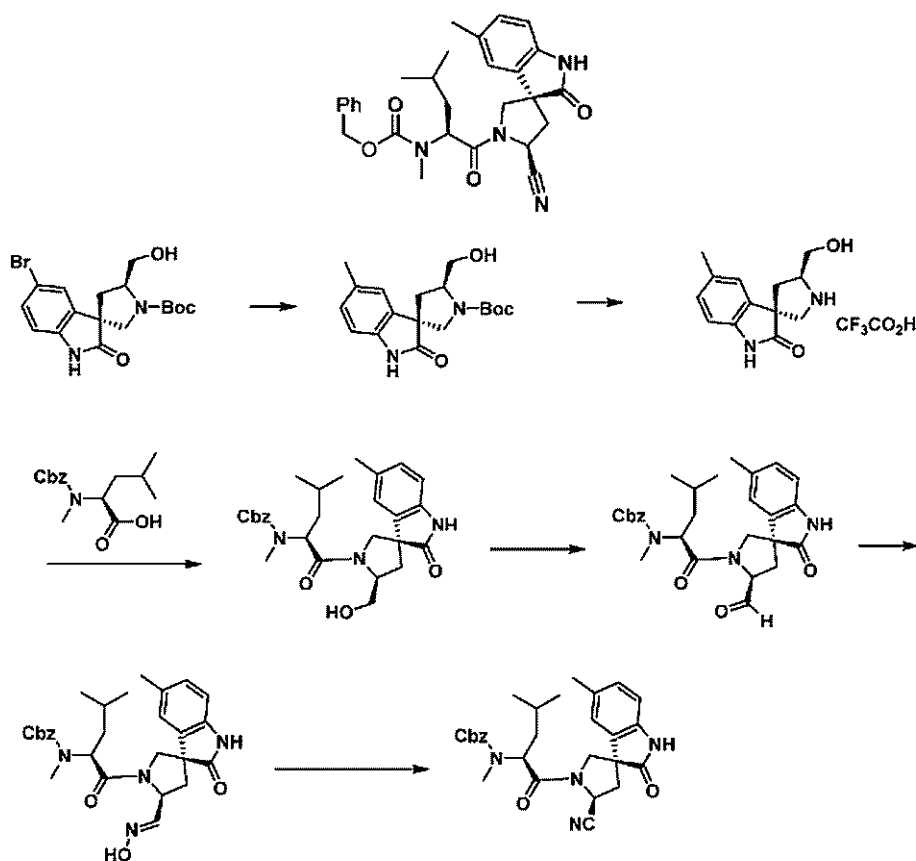
t h a n o l - d 4) δ 7.40 (dd, $J=8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.35–7.15 (m, 4H), 7.13–7.05 (m, 2H), 6.89 (dd, $J=8.4, 3.3$ Hz, 1H), 5.18 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.99 (dd, $J=9.1, 6.1$ Hz, 1H), 4.95–4.89 (m, 1H), 4.76 (dd, $J=12.3$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 1.77 (ddd, $J=14.3, 9.0, 5.4$ Hz, 1H), 1.65 (ddd, $J=13.9, 8.2, 5.9$ Hz, 1H), 1.48 (dt, $J=13.9, 6.8$ Hz, 1H), 0.94 (dd, $J=15.3, 6.5$ Hz, 6H). [M+Na] m/z 574.82.

【0402】

10

例 518

【化149】



20

30

【0403】

工程 1

tert-ブチル (3R, 5'S)-5-ブromo-5'-(ヒドロキシメチル)-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-カルボキシレート (60 mg、0.151 mmol)、炭酸セシウム (148 mg、0.453 mmol)、トリフルオロ (メチル) ホウ酸カリウム (36.8 mg、0.302 mmol)、および Pd(dppf)Cl₂ (27.6 mg、0.038 mmol) を、N₂ パージした密閉バイアル内で 80 度で一晩加熱した。混合物を分取 HPLC に供すると、tert-ブチル (3R, 5'S)-5'-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-カルボキシレート (9 mg、0.27 mmol、18%) が得られた。

40

【0404】

工程 2

tert-ブチル (3R, 5'S)-5'-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-2-オ

50

キソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン] -1'-カルボキシラート (60 mg、0.151 mmol) を DCM / TFA (1 mL、比率 1 : 1) に溶解し、室温で攪拌した。45 分後、混合物を直接濃縮した。残渣を MeOH に再溶解し、再濃縮した。次いで、残渣を EtOAc に再溶解し、再濃縮した。得られた残渣をさらに精製することなく使用した。

【0405】

工程 3

粗 (3R, 5'S) -5'- (ヒドロキシメチル) -5-メチルスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン] -2-オン (粗製、0.045 mmol と仮定) を DMF (0.563 mL、0.08 M) に溶解し、次いで、iPr₂NEt (38 mg、0.293 mmol、6.5 当量) および N- ((ベンジルオキシ) カルボニル) -N-メチル-L-ロイシン (38 mg、0.135 mmol、3 当量) を添加した。均一な溶液が得られたら、HATU (51 mg、0.135 mmol、3 当量) を添加した。16 時間後、反応混合物を水で希釈し、水およびメタノールで溶出する Oasis HLB (200 mg) 抽出カートリッジでの固相抽出に混合物を供して、ベンジル ((S) -1- ((3R, 5'S) -5'- (ヒドロキシメチル) -5-メチル-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン] -1'-イル) -4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル) (メチル) カルバマート (42 mg) を得た。[M+H]⁺ m/z 494.387

10

【0406】

工程 4

ベンジル ((S) -1- ((3R, 5'S) -5'- (ヒドロキシメチル) -5-メチル-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン] -1'-イル) -4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル) カルバマート (42 mg、0.088 mmol と仮定) を CH₂Cl₂ (1.5 mL) に溶解し、0℃に冷却した。次いで、Desse-Martin periodinane (110 mg、0.259 mmol) を添加した。混合物を 0℃で 2 時間攪拌し、次いで、TLC は SM の消費を示した (1 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル)。次いで反応混合物を DCM と飽和 Na₂S₂O₃ との間で分けし、次いで、有機相を飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく使用した。

20

【0407】

工程 5

ベンジル ((S) -1- ((3R, 5'S) -5'-ホルミル-5-メチル-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン] -1'-イル) -4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル) (メチル) カルバマート (粗製、0.088 mmol と仮定) を CH₂Cl₂ (4 mL) に溶解し、次いで、iPr₂NEt (34 mg、0.264 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (153 mg、2.20 mmol) を添加した。4 日後、EtOAc および水を添加した。有機相をブラインで洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく使用した。

30

【0408】

工程 6

ベンジル ((S) -1- ((3R, 5'S) -5'- (ヒドロキシイミノ) メチル) -5-メチル-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン] -1'-イル) -4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル) (メチル) カルバマート (粗製、0.045 mmol と仮定) を MeCN (3 mL) に溶解し、酢酸銅 (II) (9 mg、0.05 mmol) を添加した。混合物を 80 分間 70℃に加熱した。次いで、混合物を分取 HPLC に供して、ベンジル ((S) -1- ((3R, 5'S) -5'-シアノ-5-メチル-2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン] -1'-イル) -4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル) (メチル) カルバマート (1.04 mg、0.002 mmol、5 つの工程にわたる収率 5%) を得た。¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆) δ 9.60 (s, 1H), 7.43-7.17 (m, 5H), 7.15-

40

50

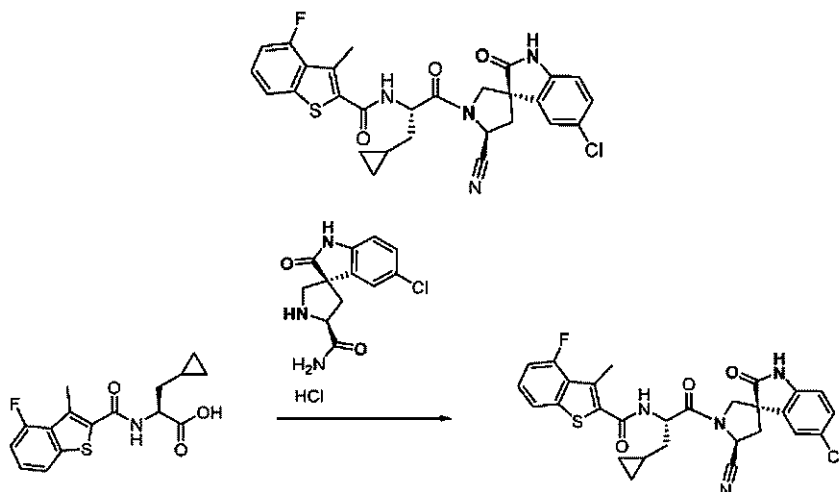
7.04 (m, 1H), 6.92 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.81 (t, $J=1.3$ Hz, 1H), 5.22–5.14 (m, 1H), 5.08 (dd, $J=9.6$, 5.6 Hz, 1H), 4.94 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 4.35–4.25 (m, 1H), 3.91 (dd, $J=10.4$, 4.1 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.81 (ddd, $J=14.3$, 9.6, 5.0 Hz, 1H), 1.64 (ddd, $J=14.1$, 8.7, 5.7 Hz, 1H), 1.52 (p, $J=6.4$ Hz, 1H), 1.04–0.91 (m, 6H). $[M+Na]^+ m/z$ 511.119.

【0409】

例519

【化150】

10



20

(S)-3-シクロプロピル-2-(4-フルオロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)プロパン酸 (33 mg、0.103 mmol) および (3R, 5'S)-5-クロロ-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド塩酸塩 (27 mg、0.089 mmol) を DMF (0.40 mL) に溶解した。次いで、HATU (39 mg、0.103 mmol) および iPr₂NEt (0.041 mL、0.232 mmol) を順次添加し、得られた溶液を室温で20分間攪拌した。必要に応じて追加のHATU (約10 mg) および iPr₂NEt (2~3滴) を添加した (この場合、20分後)。室温で1時間後、トリフルオロ酢酸パラジウム (II) (30 mg、0.089 mmol)、ジクロロアセトニトリル (0.4 mL) および水 (0.4 mL) を順に添加した。次いで、得られた懸濁液を65℃に1時間加熱した後、室温に冷却した。混合物を濾過し、分取HPLCに供して、N-((S)-1-((3R, 5'S)-5-クロロ-5'-シアノ-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-イル)-3-シクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イル)-4-フルオロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド (1.20 mg、0.0022 mmol、収率2%) を得た。¹H NMR (500 MHz, Aceton-

30

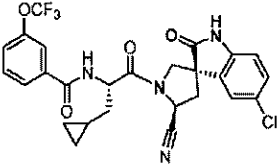
40

50

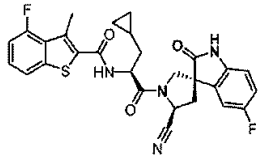
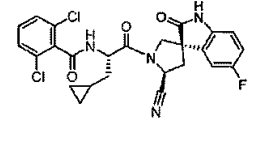
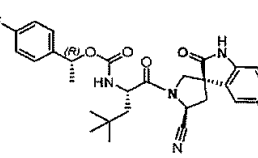
8, 1.2 Hz, 1H). [M+H]⁺ 550.741
【0410】

以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

【表24-1】

例	構造	MS	NMR
520		[M-H]⁻ 544.965	¹H NMR (500 MHz, Acetone-d₆) δ 9.81 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.96 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.86 (dt, J = 2.3, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (ddt, J = 8.2, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.23 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.85 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 10.6, 1.2 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.82 (ddd, J = 13.4, 8.5, 1.2 Hz, 3H), 2.70 (dd, J = 13.3, 8.3 Hz, 1H), 1.89 – 1.75 (m, 2H), 0.97 – 0.86 (m, 1H), 0.58 – 0.45 (m, 2H), 0.31 – 0.16 (m, 2H).

【表 2 4 - 2】

521		$[M+H]^+$ 534.950	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 9.71 (s, 1H), 7.79 – 7.68 (m, 2H), 7.46 (td, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.19 – 7.06 (m, 2H), 7.06 – 6.96 (m, 2H), 5.26 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.85 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 13.3, 8.0 Hz, 1H), 1.84 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 0.93 (pd, J = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 0.59 – 0.49 (m, 2H), 0.34 – 0.19 (m, 2H).
522		$[M-H]^-$ 512.804	^1H NMR (500 MHz, Acetone- d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.17 – 8.10 (m, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 2H), 7.08 – 6.92 (m, 3H), 5.25 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.99 – 4.90 (m, 1H), 4.49 (dd, J = 10.5, 1.2 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.84 – 2.77 (m, 2H), 2.72 (dd, J = 13.3, 8.4 Hz, 1H), 1.82 (td, J = 7.1, 2.6 Hz, 2H), 1.01 – 0.92 (m, 1H), 0.56 – 0.49 (m, 2H), 0.27 – 0.22 (m, 2H).
523		$[M+H]^+$ 542.927	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 9.71 (s, 1H), 7.45 – 7.30 (m, 2H), 7.18 – 7.07 (m, 2H), 7.06 – 6.96 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.68 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.48 (td, J = 8.6, 4.0 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.80 – 2.65 (m, 2H), 2.67 (dd, J = 13.3, 8.1 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 14.5, 4.1 Hz, 1H), 1.67 (dd, J = 14.5, 8.6 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.02 (s, 8H).

10

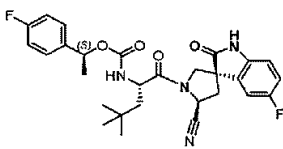
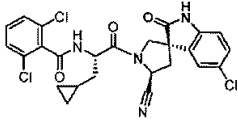
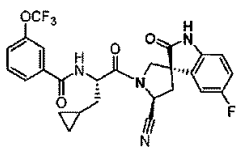
20

30

40

50

【表 2 4 - 3】

524		$[M+H]^+$ 542.965	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 9.73 (s, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.08 (td, J = 9.1, 2.7 Hz, 3H), 7.01 (dd, J = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.60 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.44 (td, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.84 – 2.75 (m, 1H), 2.70 (dd, J = 13.2, 8.5 Hz, 1H), 1.80 (dd, J = 14.5, 4.2 Hz, 1H), 1.66 (dd, J = 14.5, 8.5 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H).
525		$[M-H]^-$ 528.713	^1H NMR (500 MHz, Acetone- d_6) δ 9.81 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.35 (m, 3H), 7.28 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.95 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 10.5, 1.1 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.83 (ddd, J = 13.2, 8.4, 1.1 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 13.3, 8.1 Hz, 1H), 1.82 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.04 – 0.92 (m, 1H), 0.58 – 0.47 (m, 2H), 0.28 (d, J = 5.3 Hz, 2H).
526		$[M+H]^+$ 530.875	^1H NMR (500 MHz, Acetone- d_6) δ 9.87 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96 – 7.89 (m, 1H), 7.81 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.06 – 6.96 (m, 3H), 5.22 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.86 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 10.5 Hz, 1H),

【表 2 4 - 4】

			2.80 (dd, J = 13.3, 8.5 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 13.3, 7.9 Hz, 1H), 1.82 (td, J = 7.2, 2.8 Hz, 2H), 0.91 (tt, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 0.51 (dd, J = 8.1, 4.0 Hz, 2H), 0.27 – 0.18 (m, 2H).

10

20

30

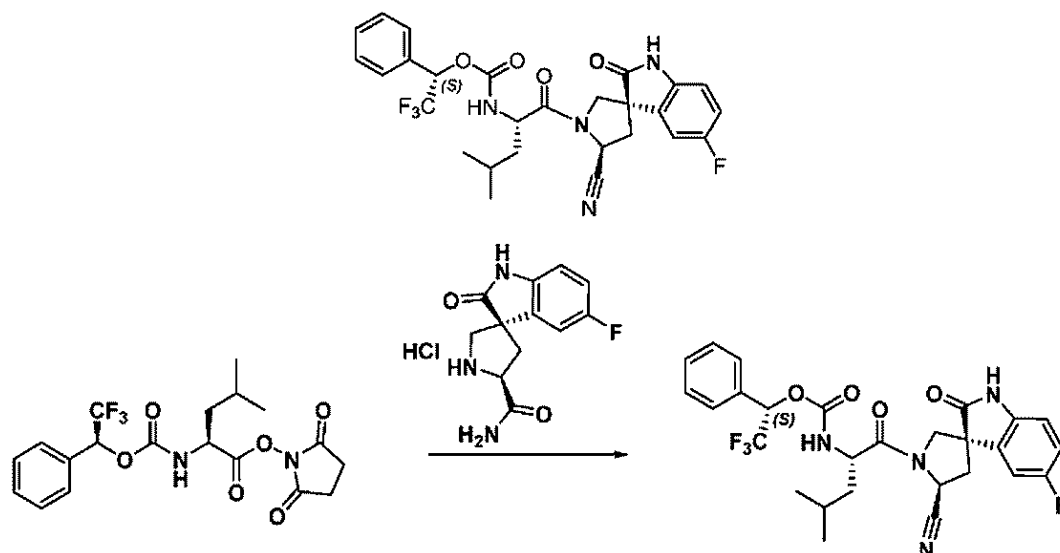
40

50

【0411】

例527

【化151】



10

iPr₂NEt (35.0 μl、0.200 mmol) を、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル((S)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエトキシ)カルボニル)-L-ロイシネート(66.3 mg、0.154 mmol)、(3R,5'-S)-5-フルオロ-2-オキソスピロ[インドリン-3,3'-ピロリジン]-5'-カルボキサミド塩酸塩(44 mg、0.154 mmol) および MeCN (0.380 mL) の攪拌混合物に添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、50℃に16時間加温した。この時間の後、15 μL の iPr₂NEt および 20 μL の 2,5-ジオキソピロリジン-1-イル((S)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエトキシ)カルボニル)-L-ロイシネートを添加し、混合物をさらに65℃に加温した。24時間後、トリフルオロ酢酸パラジウム(II)(51 mg、0.154 mmol)、ジクロロアセトニトリル(0.38 mL) および水(0.38 mL) を添加し、攪拌を65℃で継続した。25分後、混合物を室温まで冷却し、濾過し、分取HPLCに供すると、(S)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル((S)-1-((3R,5'-S)-5'-シアノ-5-フルオロ-2-オキソスピロ[インドリン-3,3'-ピロリジン]-1'-イル)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバマート(0.96 mg、0.0017 mmol、収率1%) が得られた。¹H NMR (500 MHz, Acetone-d₆) δ 9.70 (s, 1H), 7.52 (dt, J=6.6, 3.8 Hz, 2H), 7.46 (dp, J=4.6, 1.7 Hz, 3H), 7.32 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J=9.4, 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.03-6.95 (m, 2H), 6.09 (q, J=7.1 Hz, 1H), 5.24 (t, J=8.2 Hz, 1H), 4.43 (ddd, J=9.7, 7.9, 4.6 Hz, 1H), 4.31-4.18 (m, 1H), 4.00 (d, J=10.4 Hz, 1H), 2.82 (ddd, J=13.3, 8.5, 1.0 Hz, 2H), 2.70 (dd, J=13.3, 7.9 Hz, 1H), 1.83-1.59 (m, 3H), 0.95 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.5 Hz, 3H). [M+H]⁺ 547.20.

20

30

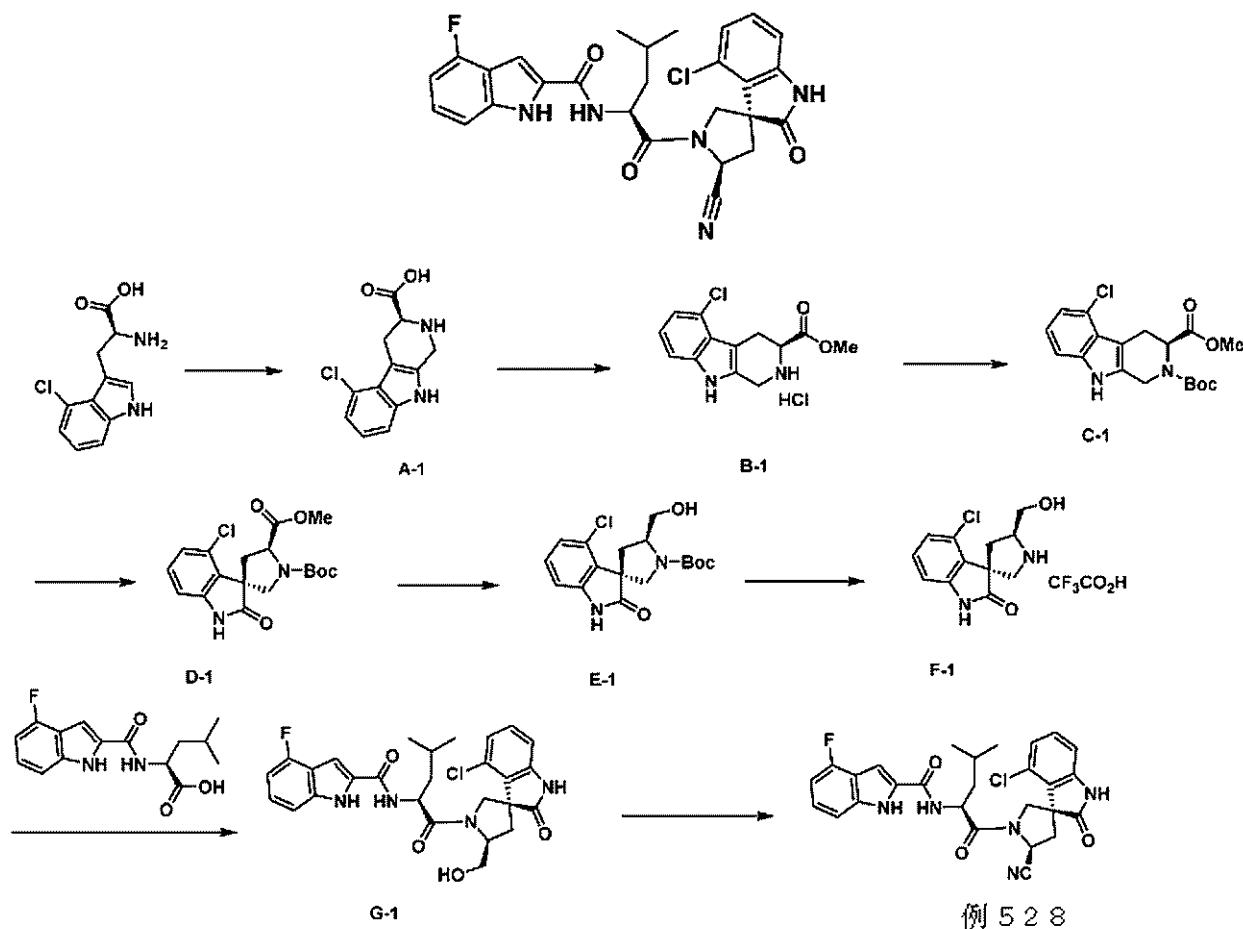
40

【0412】

例528

50

【化 1 5 2】



10

20

【0 4 1 3】

工程 1

3 7 % ホルムアルデヒド水溶液 (0.312 mL、4.19 mmol、1.12 当量) を、(S)-2-アミノ-3-(4-クロロ-1H-インドール-3-イル)プロパン酸 (892 mg、3.74 mmol) および 0.5 N NaOH (1.1 当量 NaOH、8.22 mL) の溶液に室温で加えた。得られた混合物を室温で 2 時間、次いで、104℃ で 24 時間攪拌した。この時間の間、必要に応じて、反応物にさらなるホルムアルデヒド溶液を投入した (この場合、3 時間後に 0.3 mL)。次いで反応混合物を室温に冷却し、酢酸 (0.449 mL、7.85 mmol、2.1 当量) を添加した。次いで、混合物を濾過し、水および THF で順次すすぎ、粗 A-1 を得て、これをさらに精製することなく使用した。

30

【0 4 1 4】

工程 2

A-1 (収率 100% と仮定) を、MeOH (15 mL、基材に対して 0.25 M) 中の 0.44 M SOCl₂ の溶液に添加した。得られた混合物を 40℃ で 5 日間攪拌した。SM が LCMS によって消費されたら、混合物を直接濃縮して粗 B-1 を得、これをさらに精製することなく使用した。[M+H]⁺ m/z 265.051

40

【0 4 1 5】

工程 3

化合物 B-1 (収率 100% と仮定) を DCM (14 mL) に懸濁し、次いでヒューニッヒ塩基 (1.25 mL、7.2 mmol)、引き続いて二炭酸ジ-tert-ブチル (1.2 g、5.5 mmol) の DCM (2.5 mL) 中溶液を添加した。TLC (10:1 DCM/MeOH) が SM の消費を示したら、反応混合物を直接濃縮した。残渣を、ヘキサン中 0~35% EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに供して、C

50

－1（404 mg、1.16 mmol、3つの工程にわたり収率31%）を得た。

【0416】

工程4

0℃で、NBS（177 mg、0.997 mmol、0.9当量）を、2-MeTHF／水／酢酸（比率63：28：9、総体積7.7 mL、0.114 M）中のC－1（404 mg、1.107 mmol）の激しく攪拌した混合物に添加した。反応物を0℃で90分間攪拌し、次いで、ゆっくり室温に加温した。TLCがSMの消費を示したら、反応物を飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、次いでEt₂Oで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ヘキサン中0～50% EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに供して、D－1（251 mg、0.66 mmol、収率60%）を得た。

10

【0417】

工程5

D－1（251 mg、0.659 mmol）をTHF（3.30 mL、0.2 M）に溶解し、0℃に冷却した。次いで、水素化ホウ素リチウム（THF中2.0 M、1.98 mL、6当量）を添加した。TLC（ヘキサン／EtOAc 1：1）がSMの完全な変換を示したら、反応物を氷冷飽和塩化アンモニウム水溶液に注いだ。混合物をEtOAcおよびジエチルエーテルで抽出し、次いで、プールした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗E－1（228 mg）を得、これをさらに精製することなく使用した。

20

【0418】

工程6

粗E－1（50 mg、0.142 mmol）をDCM／TFA（4 mL、比率1：1）に溶解し、室温で攪拌した。45分後、混合物を直接濃縮した。残渣をMeOHに再溶解し、再濃縮した。次いで、残渣をEtOAcに再溶解し、再濃縮してF－1を得、これをさらに精製することなく使用した。

【0419】

工程7

化合物F－1をDMF（0.947 mL）およびiPr₂NEt（92 mg、0.71 mmol）に溶解し、次いで（4－フルオロ－1H－インドール－2－カルボニル）－L－ロイシン（50 mg、0.17 mmol）を加えた。混合物が均質になったら、HATU（65 mg、0.17 mmol）を添加した。混合物を室温で2.5日間攪拌し、次いで、水およびDCMで希釈した。有機相を飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗G－1を得た（収率100%と仮定）。[M+H]⁺ m/z 526.913

30

【0420】

工程8

粗G－1をCH₂Cl₂（1.42 mL）に溶解し、0℃に冷却した。Dess－Martin periodinane（110 mg）を添加し、混合物を0℃で攪拌した。1時間後、さらなるDess－Martin periodinane（80 mg）を添加した。2時間後、さらなるDess－Martin periodinane（200 mg）を添加した。次いで、反応混合物を飽和Na₂S₂O₃水溶液でクエンチし、次いで、混合物をDCMで抽出した。有機相を飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。

40

上記で得られた粗残渣をDCM（10 mL）に溶解し、iPr₂NEt（92 mg、0.71 mmol）を添加した。次いで、ヒドロキシルアミン塩酸塩（247 mg、3.55 mmol）を添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。水を添加し、相を分離し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮した。

上記で得られた粗残渣をMeCN（3 mL）に溶解し、酢酸銅（II）（9 mg、0.05 mmol）を添加した。混合物を70℃で1時間加熱した。次いで、混合物を室温に

50

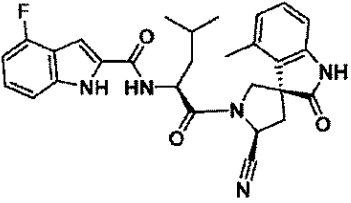
冷却し、分取HPLCに供すると、例528(0.70mg)が得られた。¹H NMR (500 MHz, Acetone-d₆) δ 7.42–7.36 (m, 1H), 7.26–7.19 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.76 (mf, 1H), 4.69 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 14.1, 9.7 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 14.1, 4.5 Hz, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.78–1.68 (m, 1H), 1.06–0.93 (m, 6H). [M+H]⁺ m/z 521.835.

【0421】

以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

10

【表25-1】

例	構造	MS	NMR
529		[M+H] ⁺ m/z 501.956	¹ H NMR (500 MHz, Acetone-d ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41–7.33 (m, 2H), 7.21 (td, J = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84–6.76 (m, 3H), 5.35 (dd, J = 9.9, 4.0 Hz, 1H), 4.98 (ddd, J = 10.0, 8.2, 4.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 14.3, 9.8 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 14.3, 4.0 Hz,

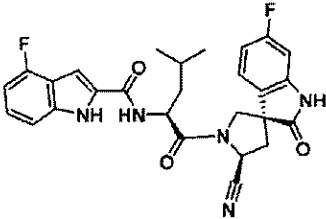
20

30

40

50

【表 2 5 - 2】

			1H), 2.30 (s, 3H), 1.89 – 1.79 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.04 – 0.94 (m, 6H).
530		[M+H] m/z 505.917.	1H NMR (500 MHz, Acetone-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 8.3, 5.3 Hz, 1H), 6.85 – 6.73 (m, 2H), 6.62 (ddd, J = 9.9, 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.93 (ddd, J = 9.8, 8.1, 4.7 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 10.5, 1.1 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.77 (ddd, J = 13.3, 8.4, 1.1 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 13.2, 8.1 Hz, 1H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.76 – 1.70 (m, 1H), 0.99 (m, 6H).

10

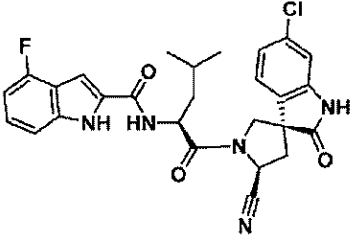
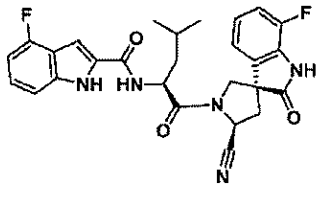
20

30

40

50

【表 2 5 - 3】

531		[M+H] m/z 521.852	¹H NMR (500 MHz, Acetone-d₆) δ 10.92 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.20 (td, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 6.82 – 6.77 (m, 1H), 5.17 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.91 (ddd, J = 9.8, 8.1, 4.7 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 10.5, 1.2 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.76 (ddd, J = 13.4, 8.5, 1.2 Hz, 2H), 2.68 (dd, J = 13.2, 8.2 Hz, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 2H), 1.71 (ddd, J = 13.7, 9.5, 5.1 Hz, 1H), 0.97 (m, 6H).
532		[M+H] m/z 505.941	¹H NMR (500 MHz, Acetone-d₆) δ 10.90 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 – 7.34 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.03 – 6.97 (m, 1H), 6.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.82 – 6.77 (m, 1H), 5.17 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.93 (ddd, J = 9.6, 8.3, 4.7 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 10.6, 1.2 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.80 – 2.76 (m, 1H), 2.70 (dd, J = 13.3, 8.1 Hz, 1H), 1.86 – 1.78 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 0.97 (m, 6H).

10

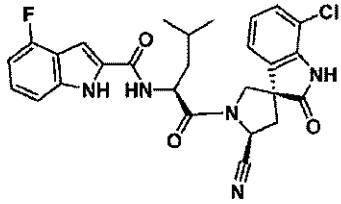
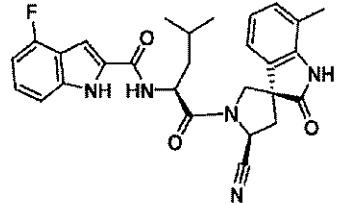
20

30

40

50

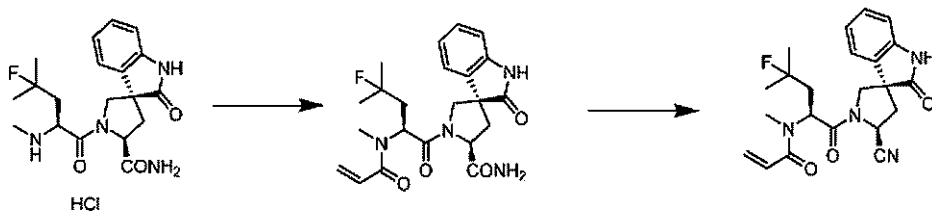
【表 2 5 - 4】

533		[M+H] m/z 521.892	¹ H NMR (500 MHz, Acetone-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 10.01 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 – 7.18 (m, 4H), 7.10 – 7.07 (m, 1H), 6.84 – 6.78 (m, 1H), 5.20 (td, J = 8.2, 4.4 Hz, 1H), 4.99 – 4.92 (m, 1H), 4.46 (dd, J = 10.6, 1.2 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.83 – 2.79 (m, 1H), 2.72 (ddd, J = 13.9, 7.9, 6.1 Hz, 1H), 1.85 – 1.80 (m, 1H), 1.76 – 1.71 (m, 1H), 1.03 – 0.95 (m, 6H).
534		[M+H] m/z 501.972	¹ H NMR (500 MHz, Acetone-d ₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.64 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 – 7.34 (m, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 6.99 – 6.91 (m, 2H), 6.82 – 6.76 (m, 2H), 5.14 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.97 – 4.90 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 10.5, 1.0 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.74 – 2.62 (m, 2H), 2.29 (s, 2H), 1.86 – 1.78 (m, 2H), 1.75 – 1.69 (m, 1H), 1.00 – 0.95 (m, 6H).

【 0 4 2 2 】

例 5 3 5

【 化 1 5 3 】



【 0 4 2 3 】

工程 1

(3R, 5'S) - 1' - ((S) - 4-フルオロ-4-メチル-2-(メチルアミノ)ペンタノイル) - 2-オキソスピロ [インドリン-3, 3'-ピロリジン] - 5'-カルボキサミド塩酸塩 (198 mg、0.48 mmol) を DCM (4.80 mL) に懸濁し、Et₃N (334 μL、2.40 mmol、5 当量) を添加した。混合物を 0℃ に冷却し

、次いで、塩化アクリロイルを滴下した（42.9 μ l、0.528 mmol）。0℃で45分後、MeOH（1 mL）を添加し、混合物を直接濃縮した。残渣をEtOAcと共に蒸発させ、さらに精製することなく直ちに使用した。

【0424】

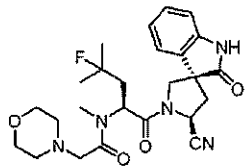
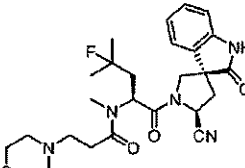
工程 2

工程 1 から得られた粗残渣（収率 100%と仮定）をDCM（3.43 mL）に懸濁し、バージェス試薬（0.343 g、1.440 mmol）を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、直接濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中0～80% EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに供して、N-（（S）-1-（（3R, 5'S）-5'-シアノ-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-イル）-4-フルオロ-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル）-N-メチルアクリルアミド（181 mg、0.439 mmol、2つの工程にわたり収率 91%）を得た。1H NMR（400 MHz, Acetone-d₆） δ 9.67（s, 1H）, 7.22（td, J=7.6, 1.5 Hz, 1H）, 7.03-6.91（m, 3H）, 6.48（dd, J=16.7, 10.4 Hz, 1H）, 5.85（dd, J=16.7, 2.4 Hz, 1H）, 5.70（dd, J=7.5, 5.7 Hz, 1H）, 5.49（dd, J=10.4, 2.4 Hz, 1H）, 5.16（t, J=8.3 Hz, 1H）, 4.27（dd, J=10.7, 1.2 Hz, 1H）, 3.89（d, J=10.7 Hz, 1H）, 2.77-2.58（m, 2H）, 2.36-2.23（m, 1H）, 2.23-2.08（m, 1H）, 1.41-1.35（m, 6H）。[M+Na]⁺ m/z 435.33。

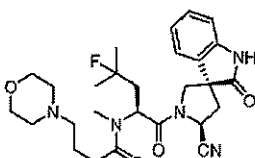
【0425】

以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

【表 26-1】

例	構造	MS	NMR
536		[M+H] ⁺ 486.420	1H NMR (400 MHz, Acetone-d ₆) δ 9.71 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.07 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J=13.9, 7.6 Hz, 2H), 5.63 (dd, J=7.6, 5.6 Hz, 1H), 5.15 (t, J=8.4 Hz, 1H), 4.18 (d, J=10.7 Hz, 1H), 3.88 (d, J=10.7 Hz, 1H), 3.47 (m, 4H), 2.80-2.62 (m, 4H), 2.26 (m, 5H), 2.12 (dt, J=14.9, 7.5 Hz, 1H), 1.36 (m, 6H).
537		[M+H] ⁺ 500.400	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.74 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.25 (td, J=7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.01 (td, J=7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.94-6.85 (m, 2H), 5.44 (dd, J=7.4, 5.7 Hz, 1H), 5.17 (dd, J=8.7, 7.4 Hz, 1H), 3.91 (d, J=10.7 Hz, 1H), 3.74 (d, J=10.7 Hz, 1H), 3.65 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.62-3.51 (m, 4H), 3.35 (d, J=19.4 Hz, 2H), 3.18 (d, J=4.1 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.62 (dd, J=13.3, 8.8 Hz,

【表 2 6 - 2】

			2H), 2.20 (ddd, J = 25.3, 14.9, 5.7 Hz, 2H), 2.02 (td, J = 15.4, 7.4 Hz, 1H), 1.30 (dd, J = 21.7, 12.1 Hz, 6H).
538		[M+H] ⁺ 514.448	¹ H NMR (400 MHz, Acetone-d ₆) δ 9.61 (s, 1H), 7.34 – 7.20 (m, 2H), 7.07 – 6.88 (m, 3H), 4.97 – 4.87 (m, 1H), 4.76 (dd, J = 9.7, 7.9 Hz, 1H), 4.23 – 4.15 (m, 1H), 3.94 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.06 (s, 2H), 2.56 – 2.30 (m, 3H), 2.13 (ddd, J = 19.5, 15.0, 7.0 Hz, 1H), 1.52 (dd, J = 21.6, 9.0 Hz, 1H), 1.42 (dd, J = 21.6, 7.0 Hz, 6H).

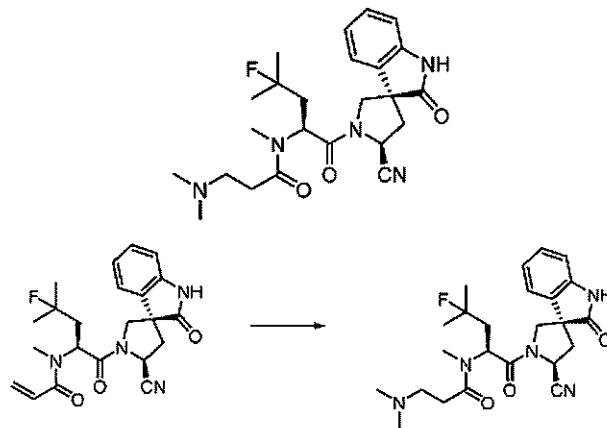
10

【 0 4 2 6】

例 5 3 9

20

【化 1 5 4】



30

トリエチルアミン (47 μ L、7 当量) を、MeOH (0.485 mL) 中の N-((S)-1-((3R, 5'-S)-5'-シアノ-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-イル)-4-フルオロ-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)-N-メチルアクリルアミド (20 mg、0.048 mmol) およびジメチルアミン塩酸塩 (59 mg、0.727 mmol) の溶液に添加した。LCMS が生成物の形成を示したら、反応混合物を分取 HPLC に供して、N-((S)-1-((3R, 5'-S)-5'-シアノ-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-イル)-4-フルオロ-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)-3-(ジメチルアミノ)-N-メチルプロパンアミド (1.95 mg、0.0043 mmol、収率 9%) を得た。¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆) δ 7.32 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (dt, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 7.2, 6.0 Hz, 1H), 5.19 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 10.8, 1.3 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.79–2.62 (m, 3H), 2.62–2.44 (m, 2H), 2.44–2.24 (m, 4H), 2.16–2.10 (m, 1H), 1.37 (m, 6H). [M+H]⁺ m/z 458.4

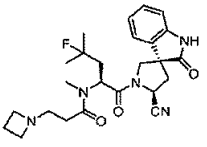
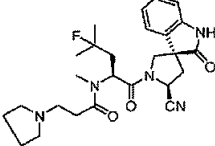
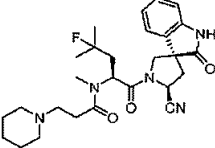
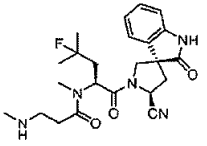
50

8 8 .

【 0 4 2 7 】

以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

【表 2 7 - 1】

例	構造	MS	NMR
540		[M+H] ⁺ 470.435	¹ H NMR (400 MHz, Acetone-d ₆) δ 7.32 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.05 – 6.94 (m, 2H), 5.65 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 10.8, 1.3 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.77 (td, J = 7.7, 3.4 Hz, 4H), 2.97 (s, 4H), 2.79 – 2.69 (m, 2H), 2.65 (dd, J = 13.3, 7.8 Hz, 1H), 2.51 (ddd, J = 16.9, 8.4, 5.8 Hz, 1H), 2.42 – 2.34 (m, 1H), 2.33 – 2.23 (m, 3H), 1.34 (m, 6H).
541		[M+H] ⁺ 484.437	¹ H NMR (400 MHz, Acetone-d ₆) δ 7.33 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 1H), 5.65 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 10.8, 1.3 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.07 (pd, J = 7.1, 6.0, 2.7 Hz, 5H), 2.99 (s, 3H), 2.82 – 2.55 (m, 5H), 2.37 – 2.24 (m, 1H), 1.99 – 1.91 (m, 4H), 1.35 (m, 6H).
542		[M+H] ⁺ 498.533	¹ H NMR (400 MHz, Acetone-d ₆) δ 7.32 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.06 – 6.94 (m, 2H), 5.67 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.19 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 10.8, 1.3 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.87 – 2.57 (m, 7H), 2.57 – 2.21 (m, 3H), 1.69 (p, J = 5.7 Hz, 4H), 1.51 (p, J = 5.9, 5.5 Hz, 2H), 1.36 (m, 6H).
543		[M+H] ⁺ 444.426	¹ H NMR (400 MHz, Acetone-d ₆) δ 7.32 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 1H), 7.09 – 6.93 (m, 2H), 5.66 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.20 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 10.6, 1.2 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.01

10

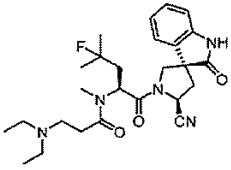
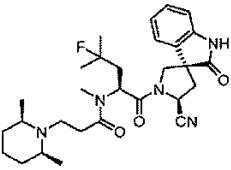
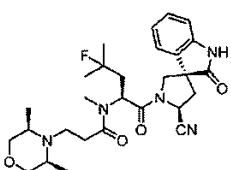
20

30

40

50

【表 2 7 - 2】

			(s, 3H), 2.85 – 2.57 (m, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.41 – 2.24 (m, 1H), 1.37 (m, 6H).
544		[M+H] ⁺ 486.516	¹ H NMR (400 MHz, Acetone-d ₆) δ 7.38 – 7.23 (m, 1H), 7.09 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 16.8, 7.6 Hz, 2H), 5.69 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.14 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.81 – 2.63 (m, 3H), 2.63 – 2.12 (m, 6H), 1.37 (m, 6H), 1.22 – 1.12 (m, 1H), 1.04 (dd, J = 6.7, 1.7 Hz, 9H).
545		[M+H] ⁺ 526.529	¹ H NMR (400 MHz, Acetone-d ₆) δ 7.30 (m, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 1H), 7.06 – 6.94 (m, 2H), 5.68 (m, 1H), 5.18 (td, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 4.25 – 4.17 (m, 1H), 3.89 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.77 – 2.64 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.47 – 2.18 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.67 (m, 3H), 1.54 – 1.43 (m, 2H), 1.36 (m, 6H), 1.10 (m, 6H).
546		[M+H] ⁺ 528.682	¹ H NMR (400 MHz, Acetone-d ₆) δ 9.72 (s, 1H), 7.29 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 7.3, 5.9 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 10.8, 1.3 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.59 – 3.51 (m, 2H), 3.00 (s, 4H), 2.81 – 2.61 (m, 5H), 2.47 (ddt, J = 10.1, 6.5, 3.4 Hz, 1H), 2.40 (td, J = 6.4, 3.2 Hz, 1H), 2.34 – 2.21 (m, 2H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), 1.99 (td, J = 10.3, 5.3 Hz, 1H), 1.38 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

10

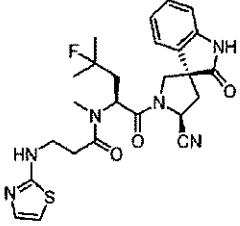
20

30

40

50

【表 2 7 - 3】

547		$[M+H]^+$ 513.489	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 7.24 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.06 – 6.99 (m, 1H), 6.99 – 6.89 (m, 2H), 6.72 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.43 (dd, $J = 7.3, 5.7$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.76 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.69 (dt, $J = 13.9, 6.9$ Hz, 2H), 3.62 – 3.53 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.71 – 2.58 (m, 2H), 2.38 – 2.11 (m, 2H), 2.11 – 1.95 (m, 1H), 1.28 (dd, $J = 21.7, 9.4$ Hz, 6H).

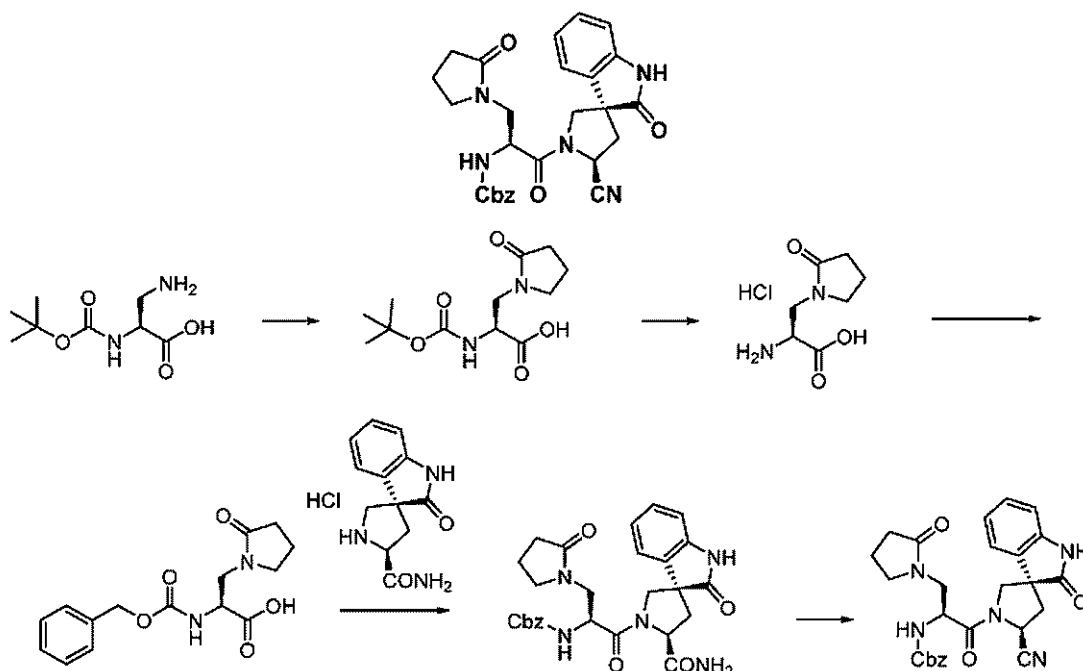
10

【0 4 2 8】

例 5 4 8

20

【化 1 5 5】



30

【0 4 2 9】

工程 1

Boc-DAP-OH (2 g、9.79 mmol) を THF (70.0 mL) および iPr₂EtN (3.42 mL、19.59 mmol) の混合物に懸濁し、次いで、0℃に冷却した。次いで、4-クロロブタノイルクロリド (1.096 mL、9.79 mmol) を滴下した (10:25 am)。室温で40分間攪拌した後、反応混合物を0℃に冷却した。次いで、KOtBu (4.40 g、39.2 mmol) を、11:15から開始して2分間にわたって少しずつ添加した。10分後、反応物を1 N HClでpH1に滴定し、次いで、EtOAcで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中30~100% EtOAcで

50

溶出するシリカクロマトグラフィーに供すると、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロパン酸(1.42g、2.87mmol、収率29%)が得られた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.73(s, 1H), 7.09(d, J=8.5 Hz, 1H), 4.15(td, J=8.5, 5.4 Hz, 1H), 3.59(dd, J=13.7, 5.4 Hz, 1H), 3.40-3.28(m, 4H), 2.24-2.11(m, 2H), 1.91-1.80(m, 2H), 1.37(s, 9H). [M+Na]⁺ m/z 295.326.

【0430】

工程2

(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロパン酸(389mg、1.43mmol)を、ジオキサン中の4N HClの攪拌溶液(4.3mL、12当量HCl)に室温で添加した。室温で30分後、得られた白色懸濁液を直接濃縮すると、(S)-2-アミノ-3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロパン酸塩酸塩(408mg、粗製)が得られた。粗白色固体をさらに精製することなく使用した。¹H NMR(400 MHz, Deuterium Oxide) δ 4.17(dd, J=6.4, 4.2 Hz, 1H), 3.89(dd, J=15.1, 4.2 Hz, 1H), 3.79(d, J=6.4 Hz, 1H), 3.54(td, J=7.3, 1.6 Hz, 2H), 2.45(dd, J=9.1, 7.6 Hz, 2H), 2.08(qd, J=8.2, 6.9 Hz, 2H).

【0431】

工程3

(S)-2-アミノ-3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロパン酸塩酸塩(20mg、粗製)をTHF(0.48mL)および水(0.48mL)の混合物に溶解し、次いで、固体NaHCO₃(40mg、0.48mmol)を添加した。混合物を0℃に冷却し、次いでCbzCl(15μL、0.105mmol)を添加した。混合物を室温で3日間攪拌し、次いで、EtOAcと1N HClとの間で分けした。有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると、粗(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロパン酸が得られ、これをさらに精製することなく使用した(収率100%と仮定した)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.35(d, J=7.8 Hz, 2H), 7.25(d, J=7.8 Hz, 2H), 4.17(dd, J=6.4, 4.2 Hz, 1H), 3.89(dd, J=15.1, 4.2 Hz, 1H), 3.79(d, J=6.4 Hz, 1H), 3.54(td, J=7.3, 1.6 Hz, 2H), 2.45(dd, J=9.1, 7.6 Hz, 2H), 2.08(qd, J=8.2, 6.9 Hz, 2H).

【0432】

工程4

HATU(35mg、0.092mmol)およびiPr₂NEt(74μL、0.424mmol)を、化合物1-4(29.5mg、0.11mmol)および(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロパン酸(粗製、0.085mmolと仮定)を含むDMF(0.42mL)の攪拌混合物に-10℃で順次添加した。次いで、混合物を室温に加温した。反応物をEtOAcと水との間で分けし、次いで、有機相を飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで順次洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣(収率100%と仮定)をさらに精製することなく使用した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.35(d, J=7.8 Hz, 2H), 7.25(d, J=7.8 Hz, 2H), 4.17(dd, J=6.4, 4.2 Hz, 1H), 3.89(dd, J=15.1, 4.2 Hz, 1H), 3.79(d, J=6.4 Hz, 1H), 3.54(td, J=7.3, 1.6 Hz, 2H), 2.45(dd, J=9.1, 7.6 Hz, 2H), 2.08(qd, J=8.2, 6.9 Hz, 2H).

【0433】

工程5

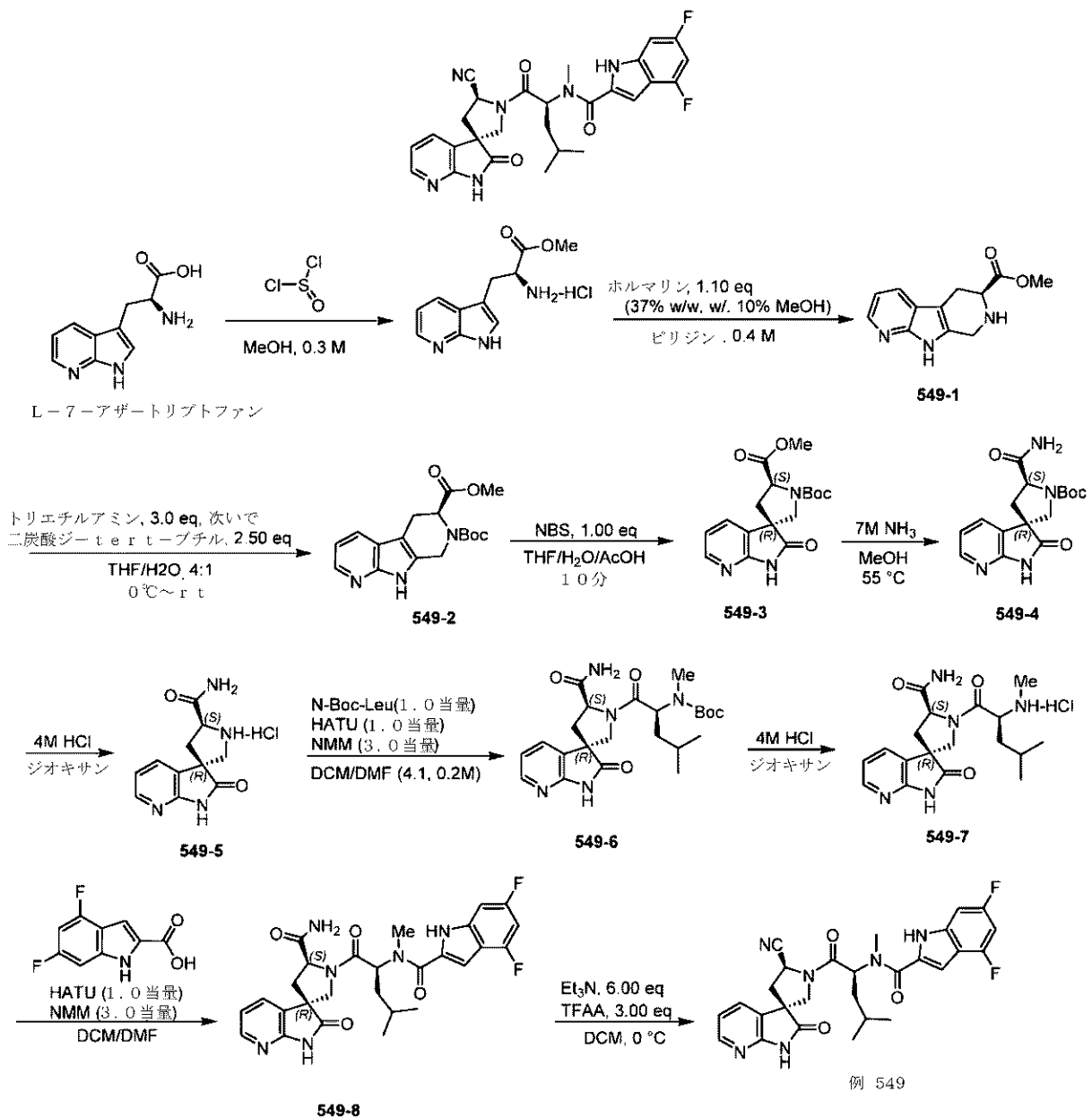
室温でベンジル((S)-1-((3R, 5'-S)-5'-カルバモイル-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-イル)-1-オキソ-3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)カルバマート(0.085mmolと仮定)の攪拌混合物にバージェス試薬(122mg、0.51mmol)を添加した。45分後、MeOHを添加し、混合物を分取HPLC精製に供して、ベンジル((S)-1-((3R, 5'-S)-5'-シアノ-2-オキソスピロ[インドリン-3, 3'-ピロリジン]-1'-イル)-1-オキソ-3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロパン-

2-イル) カルバマート (1.28 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆) δ 9.69 (s, 1H), 7.37–7.29 (m, 5H), 7.26 (td, J=7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.00 (t, J=7.8 Hz, 2H), 6.82 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.16 (dd, J=8.7, 7.0 Hz, 1H), 5.03 (d, J=12.6 Hz, 1H), 4.95 (d, J=12.6 Hz, 1H), 4.77 (td, J=7.9, 4.9 Hz, 1H), 4.16 (q, J=10.6 Hz, 2H), 3.68 (dd, J=14.1, 7.8 Hz, 1H), 3.60–3.40 (m, 4H), 2.78 (dd, J=13.4, 8.8 Hz, 1H), 2.66 (dd, J=13.3, 7.1 Hz, 1H), 2.20 (td, J=8.2, 2.1 Hz, 2H), 2.09–2.00 (m, 4H), 2.00–1.87 (m, 2H). [M+H]⁺ m/z 502.481.

【0434】

例 549

【化156】



【0435】

10

20

30

40

50

工程 1

500 mL 丸底フラスコに、(S)-2-アミノ-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)プロパン酸(3 g、14.62 mmol)およびマグネティック攪拌子を入れた。メタノール(50 mL)を添加し、白色懸濁液を生成した。フラスコをN₂でブローアウトし、ゴムセプタムで密封し、0℃に冷却した。フラスコを氷浴中でかき回しながら、塩化チオニル(3.20 mL、43.9 mmol)をN₂正圧に対してゆっくり添加した。得られた淡黄色溶液を室温付近まで温めながら10分間攪拌し、次いで、2時間加熱還流した。反応溶液を蒸発させると白色固体が得られ、これをさらに精製することなく取り出した。

【0436】

10

工程 2

粗7-アザトリプトファンメチルエステルを含む500 mL 丸底フラスコに、マグネティック攪拌子、引き続いてピリジン(37 mL)を添加した。白色ガスが発生し、穏やかな発熱が認められた。次いで、混合物を超音波処理して、淡金色溶液を得た。次いで、ホルムアルデヒド(1.197 mL、10%メタノールを含有する37% w/w水溶液、16.08 mmol、1.10当量)を添加した。反応容器に凝縮を装備し、加熱還流し、1時間攪拌し、その時点で、反応はLCMSによって完了したと判断された。反応容器を氷浴に20分間入れ、濃厚なオフホワイトのスラリーを得た。次いで、このスラリーをフリット漏斗で濾過し、濾過ケーキを予冷ピリジン(2×20 mL)、引き続いてDCM(10 mL)で洗浄した。次いで、固体を窒素流下で一晩乾燥させ、ベーターカルボリン549-1を白色固体として得て、これをさらに精製することなく引き受けた。

【0437】

20

工程 3

粗ベーターカルボリン549-1(3.38 g、14.62 mmol)およびマグネティック攪拌子を含有する250 mL 丸底フラスコに、水(7.5 mL)およびTHF(30 mL)を入れ、濁った溶液を得た。次いで、反応容器を0℃に冷却し、トリエチルアミン(6.11 mL、43.9 mmol)、続いて二炭酸ジ-tert-ブチル(8.49 mL、36.6 mmol)を添加した。反応容器を窒素でブローアウトし、窒素正圧下に置いた。2日間攪拌した後、反応混合物をEtOAcと水とに分割し、層を分離した。次いで、水相をEtOAc(3×20 mL)で抽出し、合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色がかった残渣を得た。シクロヘキサン中の酢酸エチルで溶出するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、549-2を無色残渣として得た(1.61 g、3つ工程にわたり33%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆), mixture of rotamers: δ 11.40 (app. d, J=24.6 Hz, 1H), 8.13 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=7.8, 4.7 Hz, 1H), 5.31-5.13 (m, 1H), 4.75 (t, J=16.9 Hz, 1H), 4.49-4.27 (m, 1H), 3.57 (d, J=8.0 Hz, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.00 (dd, J=15.5, 7.1 Hz, 1H), 1.46 (app. d, J=17.6 Hz, 9H)。

【0438】

30

40

工程 4

THF(22.80 mL)に化合物549-2(1.60 g、4.83 mmol)を添加溶解して、マグネティック攪拌子を含有する1000 mL 丸底フラスコに投入した。水(2.85 mL)を添加し、次いで、得られた無色の磁気攪拌溶液を0℃に冷却した。N-ブロモスクシンイミド(0.859 g、4.83 mmol)を数分間にわたって少しずつ加え、黄色の溶液を得た。次いで、フラスコにゴムセプタムで蓋をし、氷酢酸(1.935 mL、33.8 mmol)を添加した。反応物の色が、濃いオレンジ色がかった黄色へと有意に濃くなり、攪拌を30分間続けた。次いで、炭酸カリウム(3.34 g、24.14 mmol)および水を添加し、反応混合物を室温にさせた。層を分離し、水相をE

50

t O A cで抽出した。合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、デカントし、減圧下で濃縮して、黄褐色のガムまたは発泡体を得た。シクロヘキサン中の酢酸エチルで溶出するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、単一のジアステレオマーとして純粋な生成物549-3 (220 mg)、ならびにジアステレオマーの混合物として得られた不純な生成物 (1.44 g、約3:1のd. r. 望ましい/望ましくない) が得られた。

【0439】

工程5

549-3 (220 mg、0.633 mmol) およびマグネティック攪拌子を含有する100 mLのr b fに、メタノール性アンモニア (4.52 mLの7 M溶液、31.7 mmol) を添加した。針で突き刺したプラスチック製セプタムでフラスコを密封し、黄色反応溶液を55℃に加熱し、6日間攪拌した。次いで反応混合物を蒸発させると、黄褐色固体549-4が現れた。

【0440】

工程6

粗アミド549-4をHClのジオキサン溶液 (4.0 M溶液3 mL、12 mmol) に懸濁した。懸濁液を室温で一晩激しく攪拌し、次いで蒸発させると、アミン塩酸塩549-5がオフホワイト固体として現れた (95 mg、3つの工程にわたって49%)。¹H NMR (400 MHz, deuterium oxide) δ 8.19 (dd, J=5.7, 1.4 Hz, 1H), 8.01 (ddd, J=7.5, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=7.7, 5.9 Hz, 1H), 4.94 (t, J=8.5 Hz, 1H), 3.94 (t, J=13.2 Hz, 1H), 3.81 (d, J=12.9 Hz, 1H), 2.92 (dd, J=14.1, 9.1 Hz, 1H), 2.73 (dd, J=14.1, 7.9 Hz, 1H)。

【0441】

工程7

化合物549-5 (181 mg、0.593 mmol)、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-ロイシン (198 mg、0.807 mmol) およびマグネティック攪拌子を40 mLのガラス反応バイアル内で合わせた。DCM (3 mL) およびDMF (0.750 mL) を添加して、白色懸濁液を得た。混合物を0℃に冷却し、N-メチルモルホリン (0.261 mL、2.373 mmol)、引き続いてHATU (226 mg、0.593 mmol) を添加した。容器を窒素でブローアウトし、反応混合物を室温まで温め、一晩攪拌した。次いで、反応混合物をセライト上で蒸発させ、DCM/MeOHで溶出するシリカゲル (4 g) のフラッシュクロマトグラフィーによって粗混合物を精製して中間純度の生成物を得、これをして逆相HPLCによって精製すると、生成物549-6が無色固体として現れた。

【0442】

工程8

上記で得られた549-6を、マグネティック攪拌子を含有するガラスシンチレーションに投入し、ジオキサン中HCl (4.0 M溶液2 mL、8.00 mmol) で処理した。得られた不均一な懸濁液を11時間攪拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去して、白色固体549-7を得た。

【0443】

工程9

上記で得られた化合物549-7をDCM (0.8 mL) およびDMF (0.200 mL) に溶解し、白色懸濁液を得た。N-メチルモルホリン (0.0717 mL、0.652 mmol) を加えた。混合物が直ちに清澄化し、無色の溶液が得られた。窒素流下でHATU (62.0 mg、0.163 mmol)、引き続いて4,6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸 (32.1 mg、0.163 mmol) を添加した。バイアルを再び窒素でブローアウトし、蓋をし、反応混合物を3時間攪拌し、その時点で、1/

10

20

30

40

50

4 飽和 NaHCO_3 水溶液と EtOAc との間で分けすることによって反応をクエンチした。層を分離し、水相を EtOAc ($3 \times 10 \text{ mL}$) で抽出した。次いで、合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、オフホワイトの残渣 549-8 が現れた。

【0444】

工程 10

粗アミド生成物 549-8 およびマグネティック攪拌子を含有する 40 mL ガラス反応バイアルに、 DCM (1.25 mL) を添加した。バイアルを窒素でブローアウトし、 0°C に冷却し、トリエチルアミン (0.1555 mL 、 1.116 mmol) を投入した。次いで、トリフルオロ酢酸無水物 (0.0787 mL 、 0.557 mmol) を滴下して、黄色がかった反応混合物を得、これを室温に加温し、 1.25 時間攪拌し、その時点で、 LCMS は出発物質の消費を示した。反応物を飽和 NaHCO_3 水溶液でクエンチした。次いで、層を分離し、有機物をブラインで乾燥させ、次いで減圧下で濃縮すると、黄色ガムが現れた。粗生成物を逆相 HPLC によって精製して無色のフィルムを得て、これを凍結乾燥させて、例 549 を自由流動性白色粉末として得た (34 mg 、4つの工程にわたる収率 11%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , Acetone-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.12–7.00 (m, 2H), 6.81–6.67 (m, 2H), 5.55 (dd, $J = 9.7, 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.21 (t, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.43 (d, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.03 (d, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.83 (dddd, $J = 13.4, 8.6, 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.72 (dd, $J = 13.4, 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 1.96 (dddd, $J = 14.4, 9.7, 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 1.76 (dddd, $J = 14.2, 8.8, 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 1.62 (dtd, $J = 8.9, 6.6, 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 1.00 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H), 0.94 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3H). LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ 521.0$.

【0445】

以下の例は、上記と同様のプロトコルを用いて調製した。

10

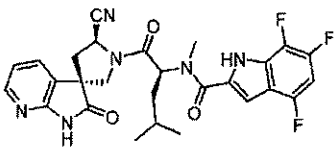
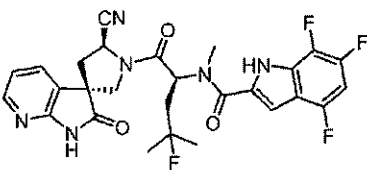
20

30

40

50

【表 2 8 - 1】

例	構造	MS	NMR
550		$[M+H]^+$ 538.9	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 11.28 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.03 – 7.84 (m, 1H), 7.49 – 7.32 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.98 – 6.86 (m, 1H), 6.80 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J = 9.7, 5.4$ Hz, 1H), 5.22 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.84 (ddd, $J = 13.4, 8.5, 1.2$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 13.4, 8.0$ Hz, 1H), 1.96 (ddd, $J = 14.3, 9.9, 4.9$ Hz, 1H), 1.78 (ddd, $J = 14.2, 8.9, 5.4$ Hz, 1H), 1.72 – 1.58 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H).
551		$[M+H]^+$ 556.9	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6), mixture of rotamers: δ 11.12 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.27 – 7.17 (m, 1H), 6.92 – 6.87 (m, 1H), 6.80 (tdd, $J = 9.5, 5.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.60 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.66 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.10 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.60 (app. dd, $J = 13.4, 7.9$ Hz, 1H), 2.51 – 2.15 (m, 2H), 1.37 – 1.30 (m, 3H), 1.30 – 1.24 (m, 3H).

10

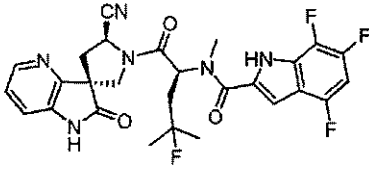
20

30

40

50

【表 28-2】

552		$[M+H]^+$ 556.9	^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 11.07 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.97 – 6.82 (m, 2H), 6.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.79 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.84 – 3.58 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.66 (app. dd, J = 13.0, 9.1 Hz, 1H), 2.55 – 2.39 (m, 1H), 2.30 – 2.18 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

10

【0446】

生物学的活性

SARS-CoV-2 3CL様 (3CL) プロテアーゼ蛍光アッセイ (FRET) : 組換え SARS-CoV-2 3CLプロテアーゼを発現させ、精製した。TAMRA-SITSAVLQSGFRKMK-Dabcyl-OHペプチド3CLpro基質を合成した。黒色、小容量、丸底、384ウェルマイクロプレートを使用した。典型的なアッセイでは、0.85 μ Lの試験化合物をDMSOに溶解し、次いで、10 μ Lのアッセイ緩衝液 (50 mM HEPES [pH 7.5]、1 mM DTT、0.01% BSA、0.01% Triton-X 100) 中のSARS-CoV-2 3CL-プロテアーゼ (10 nM) と共に室温で30分間インキュベートした。次に、アッセイ緩衝液中の10 μ Lの3CLプロテアーゼ基質 (40 μ M) を添加し、室温で540 nmで励起および580 nmで発光する蛍光動態モードで動作するEnvisionマルチモードプレートリーダーで1時間連続してアッセイを監視した。慣例的に化合物なし (DMSOのみ) および酵素なし対照を各プレートに含めた。全ての実験を重複して行った。

30

【0447】

データ分析 : SARS-CoV-2 3CL-プロテアーゼ酵素活性を線形位相の初期速度 (RFU/s) として測定し、対照試料DMSO (100%活性) および酵素なし (0%活性) に対して正規化して、様々な濃度の試験化合物 (0–10 μ M) での残留活性パーセントを決定した。データを、GraphPad Prism 7における正規化された活性 (バリアブルスローブ) 対濃度適合にフィッティングして、IC₅₀を決定した。全ての実験を重複して行い、IC₅₀範囲を以下 : A < 0.1 μ M ; B 0.1 ~ 1 μ M ; C > 1 μ M、と報告する。

40

表1. 活性の概要

50

【表 2 9 - 1】

化合物	FRET IC ₅₀	化合物	FRET IC ₅₀
1	B	2	A
3	C	4	A
5	A	6	C
7	A	8	A
9	B	10	B
11	A	12	C
13	A	14	B
15	A	16	B
17	A	18	C
19	A	20	A
21	A	22	B
23	A	24	B
25	A	26	B
27	A	28	A
29	A	30	A
31	B	32	A
33	A	34	C
35	C	36	B
37	B	38	C
39	A	40	A
41	A	42	A
43	B	44	A
45	A	46	A
47	A	48	B
49	A	50	A
51	A	52	A
53	A	54	A
55	A	56	A
57	A	58	A
59	A	60	A
61	A	62	A
63	A	64	A
65	A	66	A
67	A	68	A
69	A	70	A
71	A	72	A
73	A	74	A
75	A	76	A
77	B	78	A

10

20

30

40

50

【表 2 9 - 2】

79	A	80	A
81	A	82	A
83	A	84	A
85	A	86	A
87	A	88	A
89	A	90	A
91	A	92	A
93	A	94	A
95	A	96	A
97	A	98	A
99	A	100	A
101	A	102	A
103	A	104	A
105	A	106	A
107	A	108	A
109	A	110	A
111	A	112	A
113	A	114	A
115	A	116	A
117	-	118	-
119	A	120	B
121	A	122	A
123	A	124	A
125	A	126	A
127	A	128	C
129	C	130	B
131	A	132	A
133	A	134	B
135	A	136	A
137	A	138	A
139	A	140	B
141	A	142	B
143	A	144	A
145	A	146	A
147	A	148	A
149	A	150	A
151	C	152	A
153	A	154	A
155	C	156	C
157	C	158	C
159	C	160	C
161	C	162	A

10

20

30

40

50

【表 2 9 - 3】

163	B	164	A
165	B	166	A
167	A	168	A
169	A	170	A
171	A	172	A
173	A	174	A
175	A	176	A
177	A	178	A
179	A	180	A
181	A	182	A
183	B	184	B
185	A	186	A
187	A	188	A
189	B	190	B
191	A	192	B
193	B	194	B
195	A	196	A
197	B	198	B
199	B	200	A
201	B	202	B
203	A	204	B
205	A	206	B
207	A	208	A
209	A	210	A
211	B	212	A
213	A	214	A
215	A	216	A
217	B	218	B
219	B	220	A
221	A	222	B
223	B	224	A
225	C	226	A
227	A	228	A
229	A	230	B
231	B	232	B
233	B	234	A
235	A	236	B
237	A	238	A
239	B	240	A
241	A	242	A
243	B	244	B
245	A	246	B

10

20

30

40

50

【表 2 9 - 4】

247	B	248	B
249	A	250	A
251	B	252	A
253	A	254	A
255	A	256	A
257	B	258	B
259	B	260	B
261	B	262	B
263	B	264	B
265	B	266	B
267	A	268	B
269	A	270	A
271	B	272	B
273	B	274	A
275	A	276	A
277	B	278	A
279	B	280	A
281	A	282	B
283	A	284	A
285	B	286	A
287	A	288	B
289	A	290	B
291	A	292	A
293	A	294	A
295	A	296	B
297	B	298	B
299	A	300	B
301	A	302	B
303	A	304	A
305	A	306	A
307	B	308	A
309	A	310	A
311	B	312	A
313	B	314	B
315	A	316	A
317	A	318	A
319	A	320	A
321	A	322	A
323	A	324	B
325	A	326	A
327	A	328	A
329	A	330	A

10

20

30

40

50

【表 2 9 - 5】

331	A	332	A
333	A	334	A
335	B	336	A
337	A	338	A
339	B	340	B
341	B	342	A
343	A	344	B
345	A	346	A
347	A	348	A
349	A	350	A
351	A	352	A
353	A	354	A
355	A	356	A
357	A	358	A
359	A	360	A
361	A	362	A
363	A	364	A
365	A	366	A
367	A	368	A
369	A	370	A
371	A	372	A
373	A	374	B
375	A	376	A
377	A	378	A
379	A	380	A
381	A	382	A
383	A	384	A
385	B	386	A
387	C	388	A
389	A	390	A
391	A	392	A
393	A	394	A
395	A	396	A
397	A	398	A
399	A	400	A
401	A	402	A
403	A	404	A
405	A	406	A
407	A	408	A
409	A	410	A
411	A	412	A
413	A	414	A

10

20

30

40

50

【表 2 9 - 6】

415	A	416	A
417	A	418	A
419	A	420	A
421	A	422	A
423	A	424	A
425	A	426	A
427	A	428	A
429	C	430	C
431	C	432	C
433	A	434	B
435	B	436	B
437	B	438	B
439	B	440	A
441	B	442	A
443	B	444	B
445	B	446	B
447	A	448	A
449	B	450	A
451	A	452	A
453	A	454	A
455	A	456	A
457	A	458	A
459	A	460	A
461	A	462	A
463	A	464	A
465	A	466	A
467	A	468	A
469	A	470	A
471	A	472	A
473	A	474	A
475	A	476	A
477	A	478	A
479	A	480	A
481	A	482	A
483	A	484	A
485	B	486	A
487	A	488	A
489	A	490	A
491	A	492	A
493	A	494	A
495	A	496	C
497	C	498	A

10

20

30

40

50

【表 29-7】

499	A	500	A
501	A	502	A
503	A	504	A
505	A	506	A
507	A	508	A
509	A	510	A
511	A	512	A
513	A	514	A
515	A	516	A
517	A	518	A
519	A	520	A
521	A	522	B
523	A	524	A
525	A	526	A
527	A	528	B
529	B	530	A
531	A	532	A
533	A	534	A
535	B	536	B
537	A	538	C
539	A	540	A
541	A	542	A
543	A	544	A
545	A	546	A
547	A	548	B
549	A	550	A
551	A	552	A

10

20

30

40

50

【0448】

229E アッセイプロトコル

ウイルスストック調製：MRC-5細胞（線維芽細胞で構成される2倍体細胞培養株であり、元は流産した14週齢の白人男性胎児の肺組織から発達させた）を229Eヒトコロナウイルス（hCoV）の培養に使用した。フラスコにhCoV-229Eを接種し、細胞変性効果（CPE）が70%を超えたらウイルスストックを回収した。グリセロールを5%加えた増殖培地（EMEM、Penn/Strep 1%、非必須アミノ酸1%、熱不活性化FBS 10%）中のウイルスストックを液体窒素を使用して急速凍結し、-80℃で保存した。ウイルスストック力価を、他の箇所に記載されるように、TCID₅₀（50%中央値組織培養感染量）アッセイによって定量した。

【0449】

229E 生ウイルスアッセイ：384ウェル黒色細胞培養物処理プラスチック透明底プレートがこのアッセイで使用する。ECHO液体ディスペンサーを使用して、DMSOに懸濁した対照および試験化合物の3倍連続希釈を、ウェルあたり125nLの総体積で2連でプレートウェルに添加する。継代数17未満のMRC-5細胞を、増殖培地を使用して12.5μLの体積で384ウェルプレートの内側の240ウェルにウェルあたり1,500細胞播種する。次いで、ウイルスストックをウェルあたり12.5μLの体積で0.05の感染多重度（MOI）でウェルに添加し、各ウェルの総体積を約25μLにす

る。各プレートは、DMSOおよびウイルスを加えるが化合物を加えない細胞を含む20ウェルの対照列（陽性対照、最大CPE、最小ATPlite信号）、ならびにDMSOを加えるが化合物またはウイルスを加えない細胞を含む列（陰性対照、最小CPE、最大ATPliteシグナル）、ならびに細胞またはウイルスまたは化合物を含まない列（バックグラウンドプレート／試薬対照）を有する。細胞を含むがウイルスを含まない対照ウェルには、培地および体積条件を一定に保つために、ウイルスストックを受けるウェルと等しい量のグリセロールを含有する追加の増殖培地12.5μLが与えられる。外側の2列／段のウェルは、試験ウェルの周りの熱および蒸発障壁として作用するように、30μLの堀培地（moat media）（DMEM、1% Penn/Strep）で満たされる。全ての成分を添加した後、プレートの側面を穏やかに手で軽く叩いて、ウェル全体の均一な細胞分布を促進する。細胞分布を確認したら、プレートをCO₂湿度制御インキュベーター中34℃で6日間インキュベートする。6日間のインキュベーション期間の後、各ウェルに存在するATPの量（細胞健康の尺度）を定量するATPlite（ウェルあたり12.5μLを添加）を使用してプレートを読み取る。アッセイプレートを、Envisionルミノメーターを使用して読み取る。これらのデータを使用して、陰性対照ウェルに対するウェルあたりの細胞健康パーセントを計算し、各化合物のEC₅₀を、ExcelFitソフトウェアおよび4パラメータロジスティック曲線フィッティング分析を使用して計算する。

10

【0450】

全ての実験を重複して行い、EC₅₀範囲を以下：A<0.1μM；B 0.1～1μM；C>1μM、と報告する。

20

表2．活性の概要

【表30-1】

化合物	229E EC ₅₀	化合物	229E EC ₅₀
1	B	2	B
3	C	4	B
5	B	6	-
7	-	8	-
9	-	10	-
11	A	12	B
13	A	14	A
15	A	16	B
17	A	18	B
19	A	20	A

30

40

50

【表 3 0 - 2】

21	A	22	-
23	A	24	A
25	A	26	A
27	A	28	A
29	A	30	A
31	B	32	B
33	C	34	C
35	C	36	B
37	B	38	-
39	C	40	B
41	C	42	A
43	A	44	A
45	A	46	A
47	B	48	B
49	A	50	A
51	A	52	A
53	-	54	-
55	-	56	-
57	-	58	B
59	C	60	B
61	C	62	C
63	C	64	C
65	A	66	A
67	-	68	-
69	-	70	-
71	-	72	-
73	-	74	-
75	-	76	-
77	-	78	-
79	-	80	-
81	-	82	A
83	-	84	-
85	A	86	A
87	A	88	A
89	B	90	B
91	A	92	A
93	A	94	-
95	B	96	B
97	C	98	B
99	-	100	B
101	-	102	C
103	B	104	A

10

20

30

40

50

【表 3 0 - 3】

105	A	106	-
107	-	108	-
109	-	110	-
111	-	112	-
113	A	114	A
115	A	116	A
117	-	118	-
119	B	120	C
121	B	122	B
123	A	124	A
125	B	126	A
127	A	128	C
129	C	130	-
131	-	132	-
133	-	134	A
135	A	136	A
137	A	138	A
139	A	140	A
141	A	142	A
143	A	144	A
145	A	146	A
147	A	148	A
149	A	150	A
151	-	152	-
153	A	154	A
155	C	156	C
157	B	158	B
159	C	160	C
161	C	162	-
163	-	164	-
165	-	166	-
167	A	168	A
169	A	170	A
171	A	172	A
173	A	174	A
175	A	176	A
177	A	178	A
179	A	180	A
181	A	182	A
183	A	184	A
185	A	186	A
187	A	188	A

10

20

30

40

50

【表 3 0 - 4】

189	A	190	A
191	A	192	A
193	A	194	A
195	A	196	A
197	A	198	A
199	A	200	A
201	A	202	A
203	A	204	A
205	A	206	A
207	A	208	A
209	A	210	A
211	A	212	A
213	A	214	A
215	A	216	A
217	A	218	A
219	A	220	A
221	A	222	A
223	A	224	A
225	B	226	A
227	A	228	A
229	A	230	A
231	A	232	A
233	A	234	A
235	A	236	A
237	A	238	A
239	A	240	A
241	A	242	A
243	A	244	A
245	A	246	A
247	A	248	A
249	A	250	A
251	A	252	A
253	A	254	A
255	A	256	A
257	A	258	A
259	A	260	A
261	B	262	B
263	A	264	A
265	B	266	A
267	A	268	A
269	A	270	A
271	A	272	A

10

20

30

40

50

【表 3 0 - 5】

273	A	274	A
275	A	276	A
277	A	278	A
279	A	280	A
281	A	282	A
283	A	284	A
285	A	286	A
287	A	288	A
289	-	290	-
291	-	292	-
293	-	294	-
295	-	296	-
297	-	298	-
299	-	300	-
301	-	302	-
303	-	304	-
305	-	306	-
307	B	308	B
309	A	310	B
311	A	312	B
313	C	314	A
315	B	316	A
317	B	318	A
319	A	320	B
321	B	322	A
323	B	324	B
325	-	326	-
327	-	328	-
329	-	330	-
331	-	332	-
333	-	334	-
335	-	336	-
337	-	338	-
339	-	340	-
341	-	342	B
343	B	344	B
345	A	346	A
347	A	348	B
349	B	350	B
351	B	352	A
353	A	354	A
355	A	356	A

10

20

30

40

50

【表 3 0 - 6】

357	-	358	-
359	-	360	-
361	-	362	-
363	-	364	-
365	-	366	-
367	-	368	-
369	-	370	A
371	A	372	A
373	B	374	B
375	A	376	A
377	A	378	A
379	A	380	A
381	A	382	A
383	A	384	-
385	-	386	-
387	-	388	-
389	-	390	-
391	-	392	-
393	-	394	-
395	-	396	-
397	-	398	-
399	-	400	-
401	-	402	A
403	-	404	-
405	-	406	-
407	-	408	-
409	-	410	-
411	-	412	A
413	A	414	A
415	A	416	A
417	A	418	B
419	B	420	-
421	-	422	A
423	A	424	A
425	-	426	-
427	A	428	A
429	-	430	-
431	-	432	C
433	-	434	-
435	A	436	A
437	A	438	A
439	A	440	A

10

20

30

40

50

【表 3 0 - 7】

441	A	442	A
443	B	444	B
445	B	446	B
447	B	448	A
449	B	450	A
451	B	452	B
453	-	454	A
455	A	456	-
457	-	458	-
459	-	460	-
461	-	462	-
463	-	464	-
465	-	466	-
467	-	468	-
469	-	470	-
471	-	472	A
473	B	474	B
475	B	476	B
477	B	478	B
479	B	480	A
481	B	482	A
483	B	484	B
485	B	486	B
487	B	488	-
489	-	490	-
491	-	492	B
493	B	494	B
495	B	496	C
497	C	498	A
499	A	500	A
501	A	502	A
503	A	504	A
505	A	506	-

10

20

30

【 0 4 5 1】

40

本発明は、その好ましい実施形態を参照して具体的に示され説明されてきたが、添付の特許請求の範囲によって包含される本発明の範囲から逸脱することなく、形態および詳細における様々な変更がなされ得ることが当業者によって理解されるであろう。

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/60247

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61K 31/554; A61P 31/20; C07D5 15/20 (2022.01)

CPC - A61K 31/554; A61K 45/06; A61P 31/20

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

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

See Search History document

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

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PubChem-SID-367622864, Modify Date: 25 May 2018 (25.05.2018), pg 2, figure, this is a purchasable chemical.	1-20
A	ZHOU et al. "An overview of spirooxindole as a promising scaffold for novel drug discovery", Expert Opinion on Drug Discovery. February 2020. Volume 15, Issue 5, pp 603-625, especially: pg 2, Figure 1, first formula, Coerulecine.	1-20
A	WO 2012/099454 A1 (UNIVERSITY SAINS MALAYSIA) 26 July 2012 (26.07.2012), pg 2, Table, first formula.	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

"D" document cited by the applicant in the international application

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 January 2022

Date of mailing of the international search report

FEB 07 2022

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Kari Rodriguez

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I	テーマコード (参考)	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 K	31/4192(2006.01)	A 6 1 K	31/4192	
A 6 1 K	31/4155(2006.01)	A 6 1 K	31/4155	
A 6 1 K	31/4709(2006.01)	A 6 1 K	31/4709	
A 6 1 K	31/4439(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/416 (2006.01)	A 6 1 K	31/416	
A 6 1 K	31/4178(2006.01)	A 6 1 K	31/4178	
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 0 1
A 6 1 K	31/427 (2006.01)	A 6 1 K	31/427	
A 6 1 K	31/437 (2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 1 1
A 6 1 K	31/497 (2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	31/4725(2006.01)	A 6 1 K	31/497	
A 6 1 K	31/4184(2006.01)	A 6 1 K	31/4725	
A 6 1 K	31/498 (2006.01)	A 6 1 K	31/4184	
A 6 1 K	31/4375(2006.01)	A 6 1 K	31/498	
A 6 1 K	31/4245(2006.01)	A 6 1 K	31/4375	
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/4245	
A 6 1 K	31/4985(2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/5355(2006.01)	A 6 1 K	31/4985	
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/5355	
		A 6 1 K	31/454	

(32)優先日 令和3年9月20日(2021.9.20)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 17/479,530

(32)優先日 令和3年9月20日(2021.9.20)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T R I T O N

アメリカ合衆国、マサチューセッツ、レキシントン、カルビン ストリート 3 4

(72)発明者 マー、チュン

アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ウェイランド、リチャード ロード 7

(72)発明者 シン、シュエチャオ

アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ウィルミントン、シーダー ストリート 2 0

(72)発明者 カオ、ホイ

アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ベルモント、セイヤー ロード 4 9

(72)発明者 ガオ、シュリ

アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ニュートンヴィル、ウォーカー ストリート 1 5

(72)発明者 ペン、シャオウェン

アメリカ合衆国、マサチューセッツ、サドバリー、ホース ポンド ロード 8 5

(72)発明者 ロン、チャン

-
- (72)発明者 アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ウェイランド、ウォレス ロード 15
リ、ウェイ
- (72)発明者 アメリカ合衆国、マサチューセッツ、レキシントン、プロスペクト ヒル ロード 64
チャン、ジャユン
- (72)発明者 アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ケンブリッジ、メープル アベニュー 42、ナンバー2
パナレーゼ、ジョゼフ、ディー、
- (72)発明者 アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ニュートン、ローウェル アベニュー 441
ケントン、ナサニエル、トーマス
- (72)発明者 アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ウォータータウン、マウント オーバーン ストリート 764
バートレット、サミュエル
- (72)発明者 アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ブライトン、マーケット ストリート 410、アパートメン
ト 4
オル、ヤット、サン
- (72)発明者 アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ウォルサム、マイケルクリス ドライブ 29
- F ターム (参考) 4C050 AA04 BB04 CC04 EE02 FF03 GG03 HH04
4C072 MM02 MM10 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 CB03 CB09 MA02 MA05 MA52 MA57 MA66
NA14 ZA59 ZB33 ZC20