

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7365358号
(P7365358)

(45)発行日 令和5年10月19日(2023.10.19)

(24)登録日 令和5年10月11日(2023.10.11)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 205/08 (2006.01)

C 0 7 D 205/08

C 0 7 D 213/64 (2006.01)

C 0 7 D 213/64

C S P

C 0 7 D 239/91 (2006.01)

C 0 7 D 239/91

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14

請求項の数 76 (全341頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-555323(P2020-555323)

(86)(22)出願日 平成31年4月12日(2019.4.12)

(65)公表番号 特表2021-531234(P2021-531234
A)

(43)公表日 令和3年11月18日(2021.11.18)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/027141

(87)国際公開番号 WO2019/200202

(87)国際公開日 令和1年10月17日(2019.10.17)

審査請求日 令和4年4月12日(2022.4.12)

(31)優先権主張番号 62/656,742

(32)優先日 平成30年4月12日(2018.4.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 519311123

モーフィック セラピューティック, イ
ンコーポレイテッド
アメリカ合衆国 0 2 4 5 1 マサチュー
セッツ州, ウォルサム, ゲートハウス
ドライブ エー2 3 5

(74)代理人 110002572

弁理士法人平木国際特許事務所

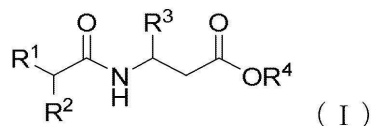
(72)発明者
バーサヴィッチ, マシュー, ジー.
アメリカ合衆国 0 2 4 9 4 マサチュー
セッツ州, ニーダム, デイモン ロード
1 7 2(72)発明者
トロースト, ドーン, エム.
アメリカ合衆国 0 1 7 3 0 マサチュー
セッツ州, ベドフォード, スプリングス
最終頁に続く(54)【発明の名称】 ヒトインテグリン $\alpha 4 \beta 7$ のアンタゴニスト

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)によって表される化合物であって、

【化1】



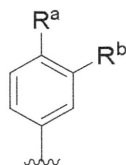
式中、

R¹が、H、アルキル、アルキレンーシクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキレンー
O-アルキル、アリール、ヘテロアリール、またはアルキレンーCF₃であり、R²が、ヘテロシクリルであり、R³が、

10

20

【化 2】



であり、

R^4 が、H、または $(C_1 - C_6)$ - アルキルであり、

R^a が、H、アルキル、シクロアルキル、CN、または -O- アルキルであり、

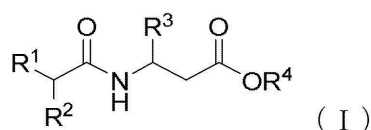
R^b が、置換アリールまたは置換ヘテロアリールであり、ここで、置換アリールまたは置換ヘテロアリールは、アルキル、ハロゲン、OH、CN、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから選択される 1 つ以上の置換基で置換されている、

前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

式 (I) によって表される化合物であって、

【化 3】



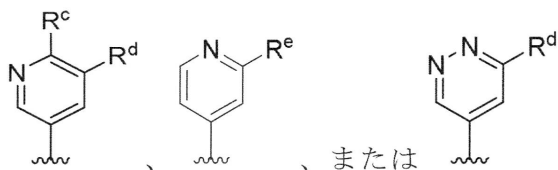
式中、

R^1 が、H、アルキル、アルキレン-シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキレン-O-アルキル、アリール、ヘテロアリール、またはアルキレン- CF_3 であり、

R^2 が、ヘテロシクリルであり、

R^3 が、

【化 4】



であり、

R^4 が、H、または $(C_1 - C_6)$ - アルキルであり、

R^c が、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはアルキレン- CF_3 であり、

R^d が、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-O-シクロアルキル、-O-アリール、または-O-ヘテロシクリルであり、及び

R^e が、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである、

前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R^1 が、アルキルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R^1 のアルキルが、メチル、エチル、イソプロピル、n-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、またはt-ブチルである、請求項 3 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】

R^1 が、アルキレンーシクロアルキルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

R^1 のアルキレンーシクロアルキルが、メチレンーシクロプロピルである、請求項 5 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 7】

R^1 が、ヘテロシクリルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R^1 のヘテロシクリルが、N を含むヘテロシクリルである、請求項 7 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 9】

R^1 が、アルキレンーOーアルキルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R^1 が、ーメチレンーOーメチルである、請求項 9 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 11】

R^1 が、アリアルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

R^1 のアリアルが、フェニルである、請求項 11 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 13】

R^1 のフェニルが、非置換フェニルまたは置換フェニルである、請求項 12 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 14】

R^1 が、アルキレンー CF_3 である、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

R^1 のアルキレンー CF_3 が、メチレンー CF_3 である、請求項 14 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 16】

R^2 が、ヘテロシクリルである、請求項 1 ～ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

R^2 のヘテロシクリルが、6 員～12 員のN含有ヘテロシクリルである、請求項 16 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 18】

R^2 が、アミノ、アルキル、及びアルコキシから選択される 1 つ以上の置換基で置換され、前記アルキルまたはアルコキシが、モルフィリノ、環状アミノ、または非環状アミノで置換され、ならびに前記アルキル、アルコキシ、モルホリノ、環状アミノ、または非環状アミノ部分が、1 つ以上のアルコキシルまたはフッ素で任意に置換される、請求項 17 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 19】

6 員～12 員のN含有ヘテロシクリルが、非置換ピリジノニル又は置換ピリジノニルである、請求項 17 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 20】

R^2 が、

10

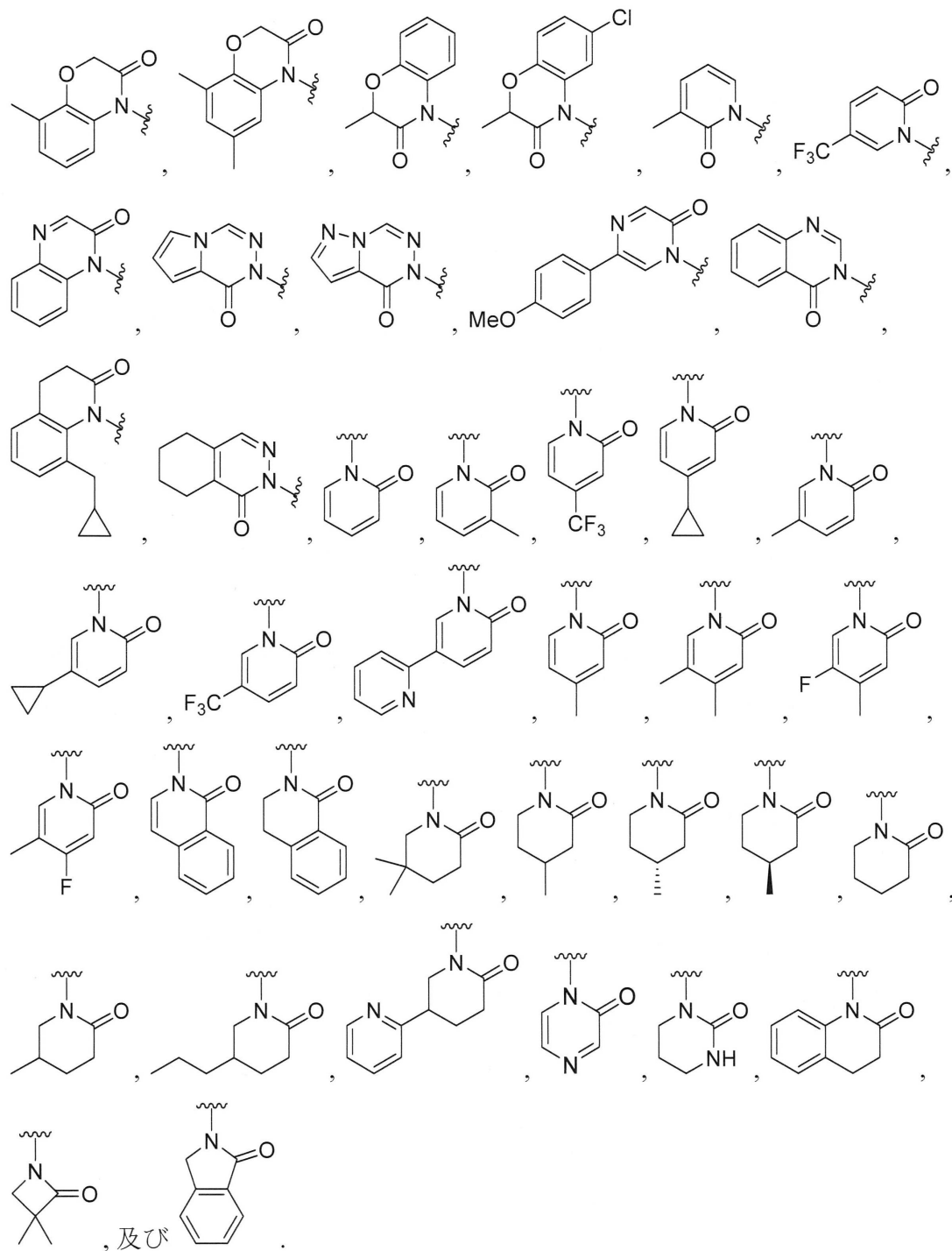
20

30

40

50

【化 5】

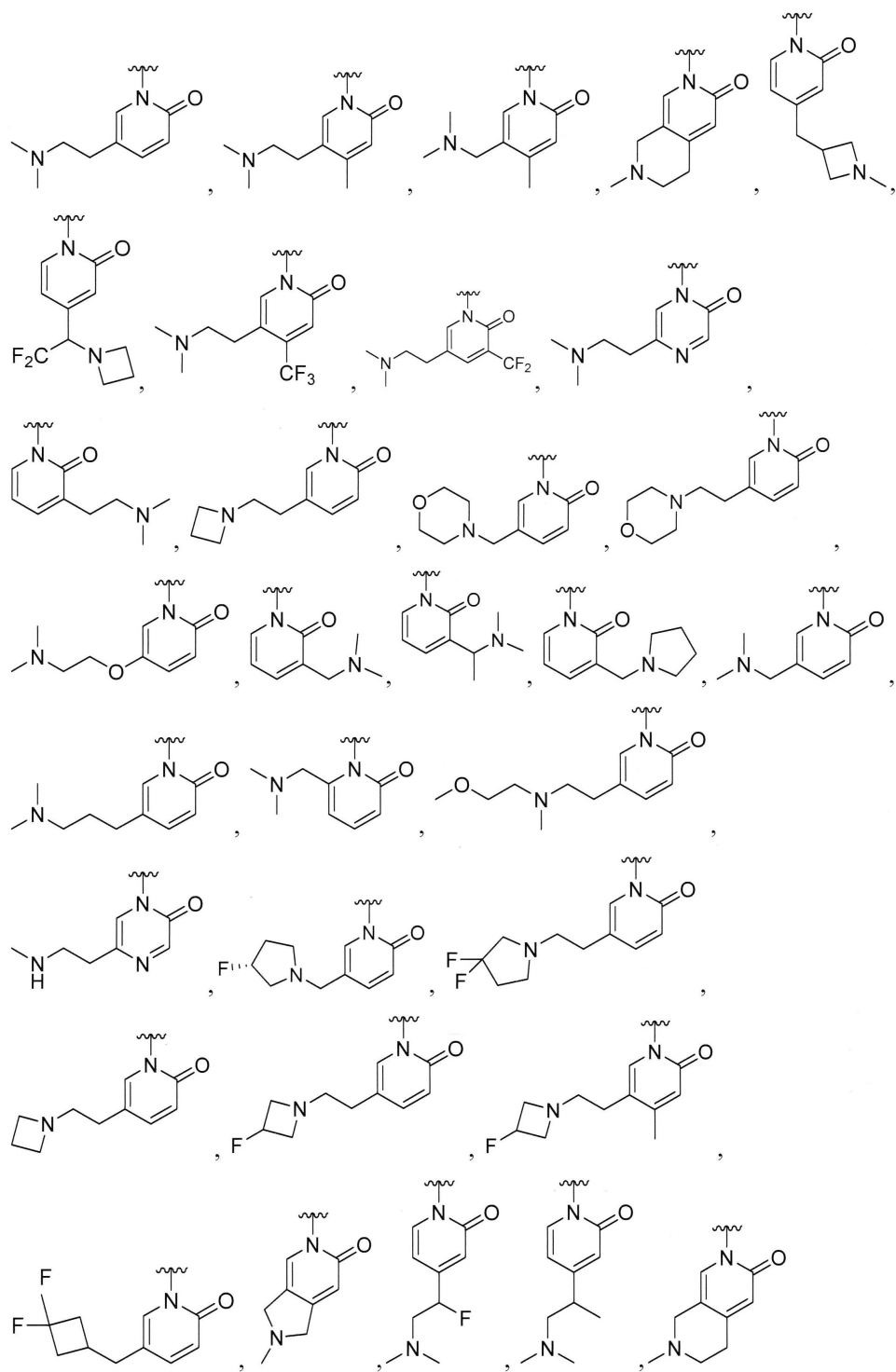


から選択される、請求項 17 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

R² が、

【化 6】



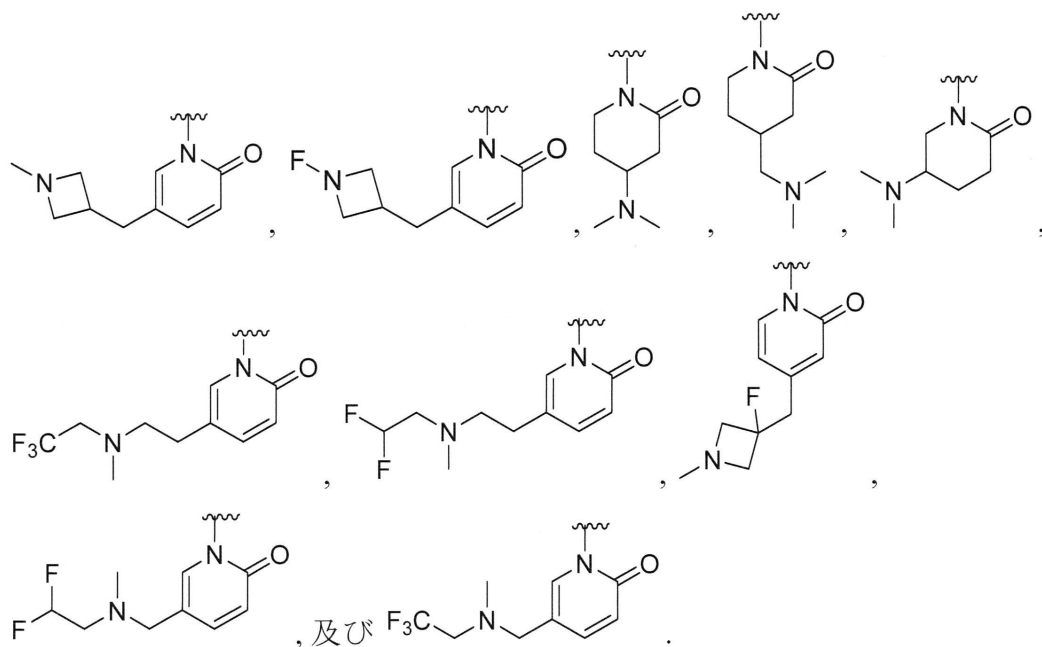
10

20

30

40

50



から選択される、請求項 17 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

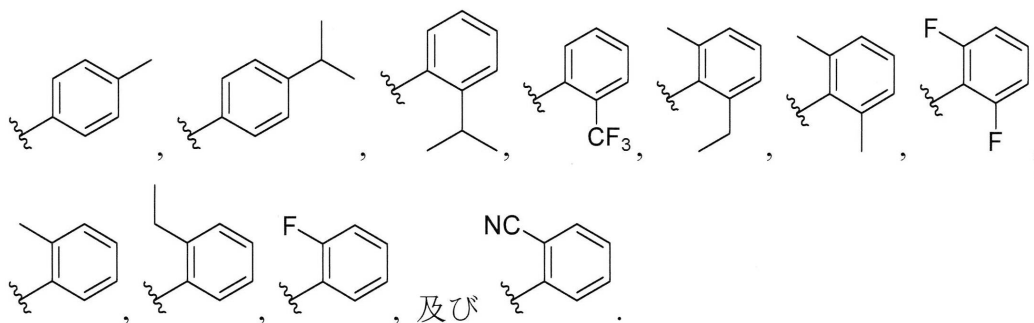
【請求項 22】

R^aが、メチル、シクロプロピル、CN、または-OMe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 2 3】

R^b が、

【化 7】

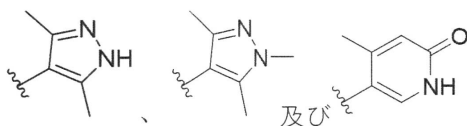


から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 24】

R^b が、

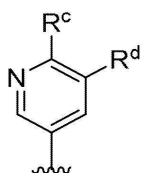
【化 8】



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。

【請求項 25】

R^3 が、
【化 9】



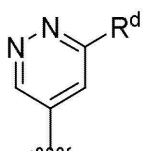
である、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 26】

R^cが、H、アルキル、またはCF₃である、請求項25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 27】

R^3 が、
【化 10】



である、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 28】

R^dが、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである、請求項25～27のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 29】

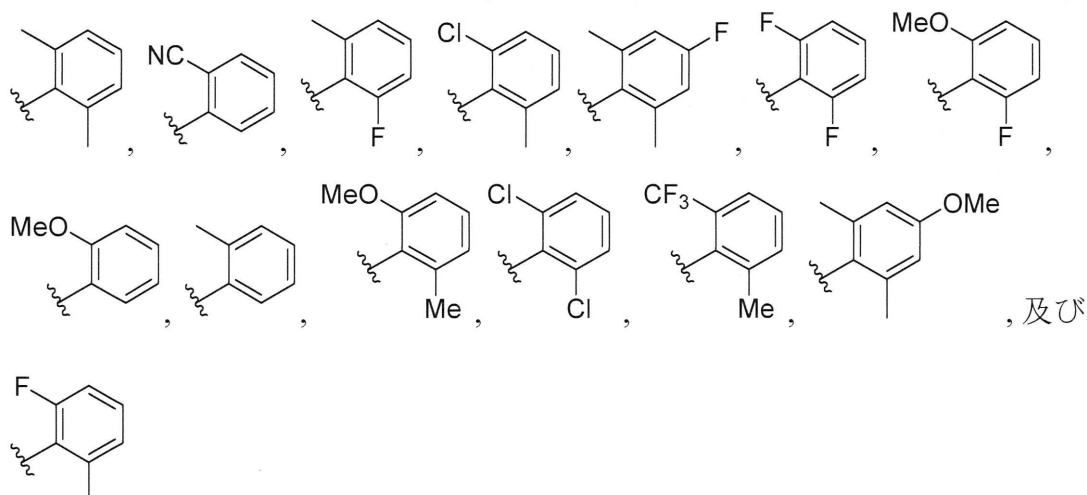
R^dが、アリールである、請求項28に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 30】

R^dのアリールが、アルキル、シクロアルキル、（ヘテロシクリル）アルキル、ハロゲン、OH、OMe、CF₃、及びCNから選択される1つ以上の置換基で置換される、請求項29に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 1】

R^d が、
【化 1 1】



から選択される、請求項 30 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 2】

R^d が、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールである、請求項 2 8に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

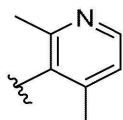
【請求項 3 3】

R^d のヘテロシクリルまたはヘテロアリールが、置換ヘテロシクリルまたは置換ヘテロアリールである、請求項 3 2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 4】

R^d が、

【化 1 2】



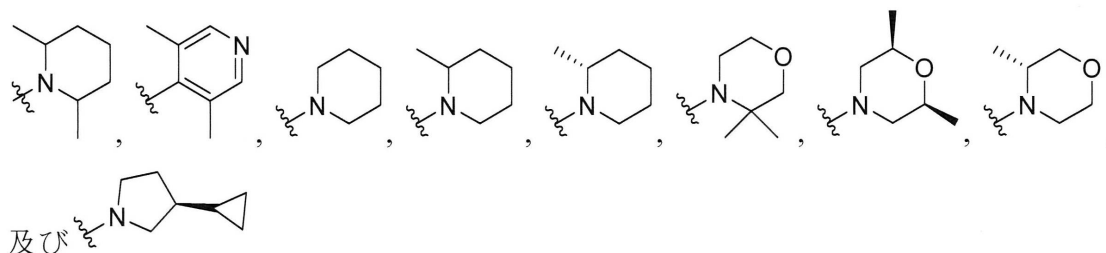
10

である、請求項 3 3に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 5】

R^d が、

【化 1 3】



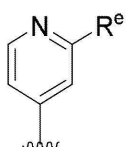
20

から選択される、請求項 3 3に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 6】

R^3 が、

【化 1 4】



30

である、請求項 2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 7】

R^e が、アリールである、請求項 3 6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 3 8】

R^e のアリールが、アルキル置換フェニルである、請求項 3 7に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 9】

R^e が、ヘテロシクリルである、請求項 3 6に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 0】

R^e のヘテロシクリルが、アルキル置換ピロリジニルである、請求項 3 9に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 1】

50

R^4 が、Hである、請求項 1 ～ 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 2】

R^4 が、 $(C_1 - C_6)$ - アルキルである、請求項 1 ～ 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 3】

R^4 の $(C_1 - C_6)$ - アルキルが、メチル、エチル、イソプロピル、n-プロピル、イソブチル、n-ブチル、またはtert-ブチルである、請求項 4 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 4】

前記化合物が、

10

20

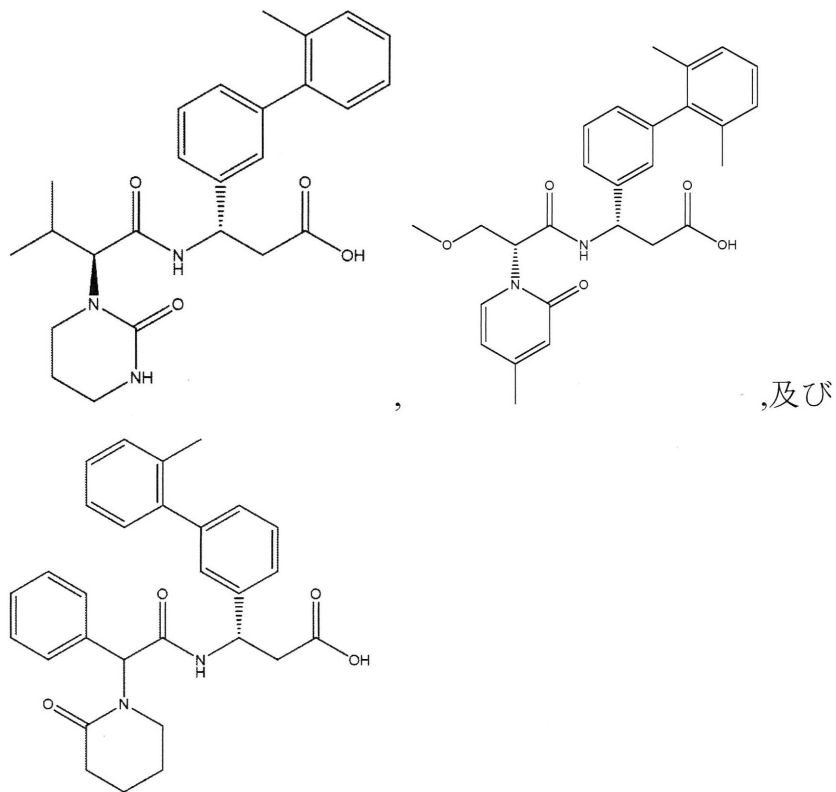
30

40

50

Chemical structures of 12 different compounds, each consisting of a substituted pyridine or quinoline core linked via an amide bond to a 1-phenylpropan-2-yl group. The pyridine/quinoline cores are substituted with various groups including isopropyl, phenyl, and other heterocyclic systems.

50



10

20

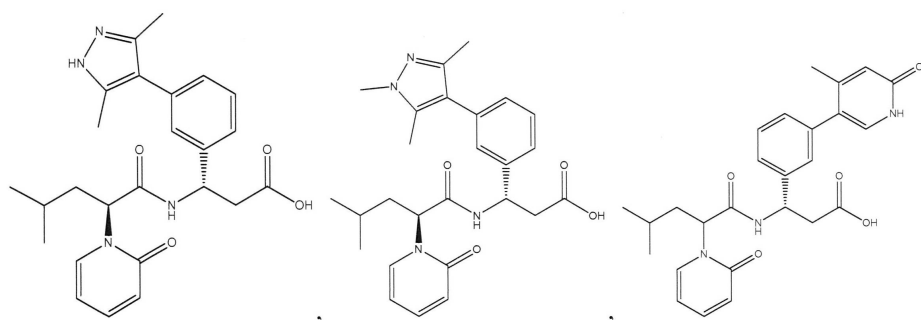
からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
 【請求項 4 5】
 前記化合物が、

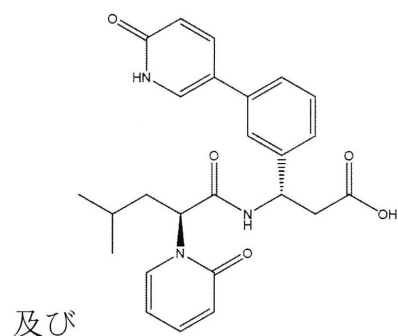
30

40

50

10





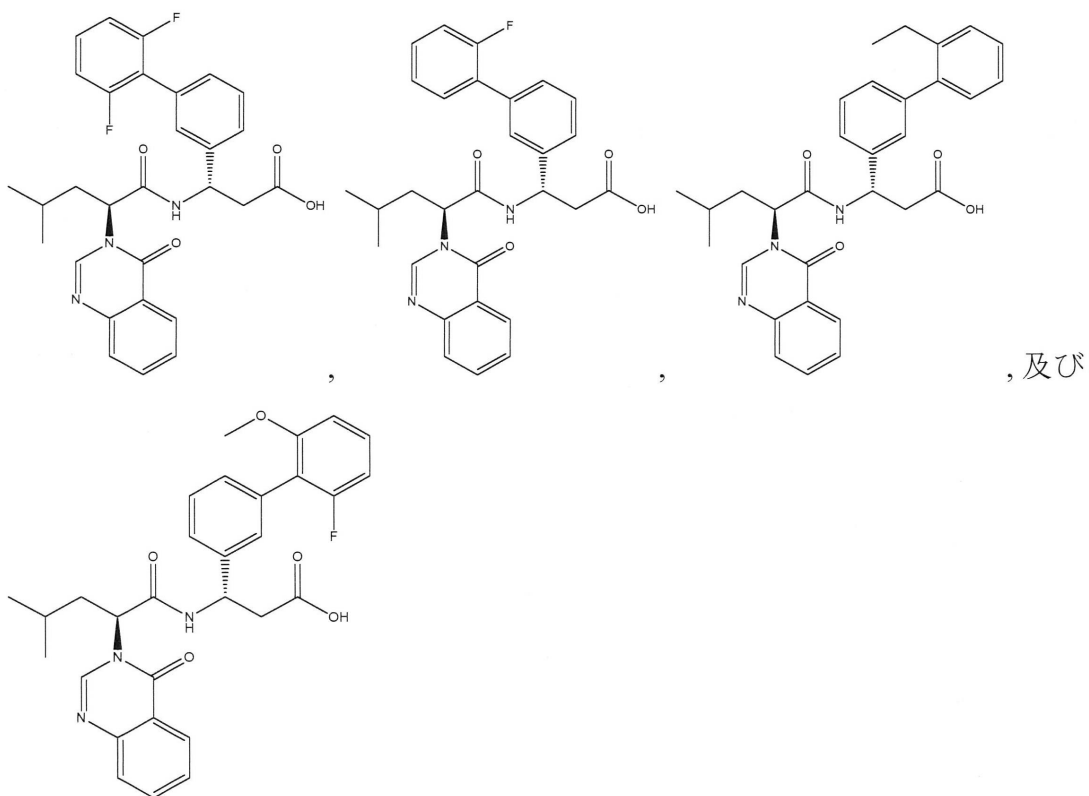
10

からなる群から選択される、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。

【請求項 4 6】

前記化合物が、

【化 1 7】



20

30

からなる群から選択される、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。

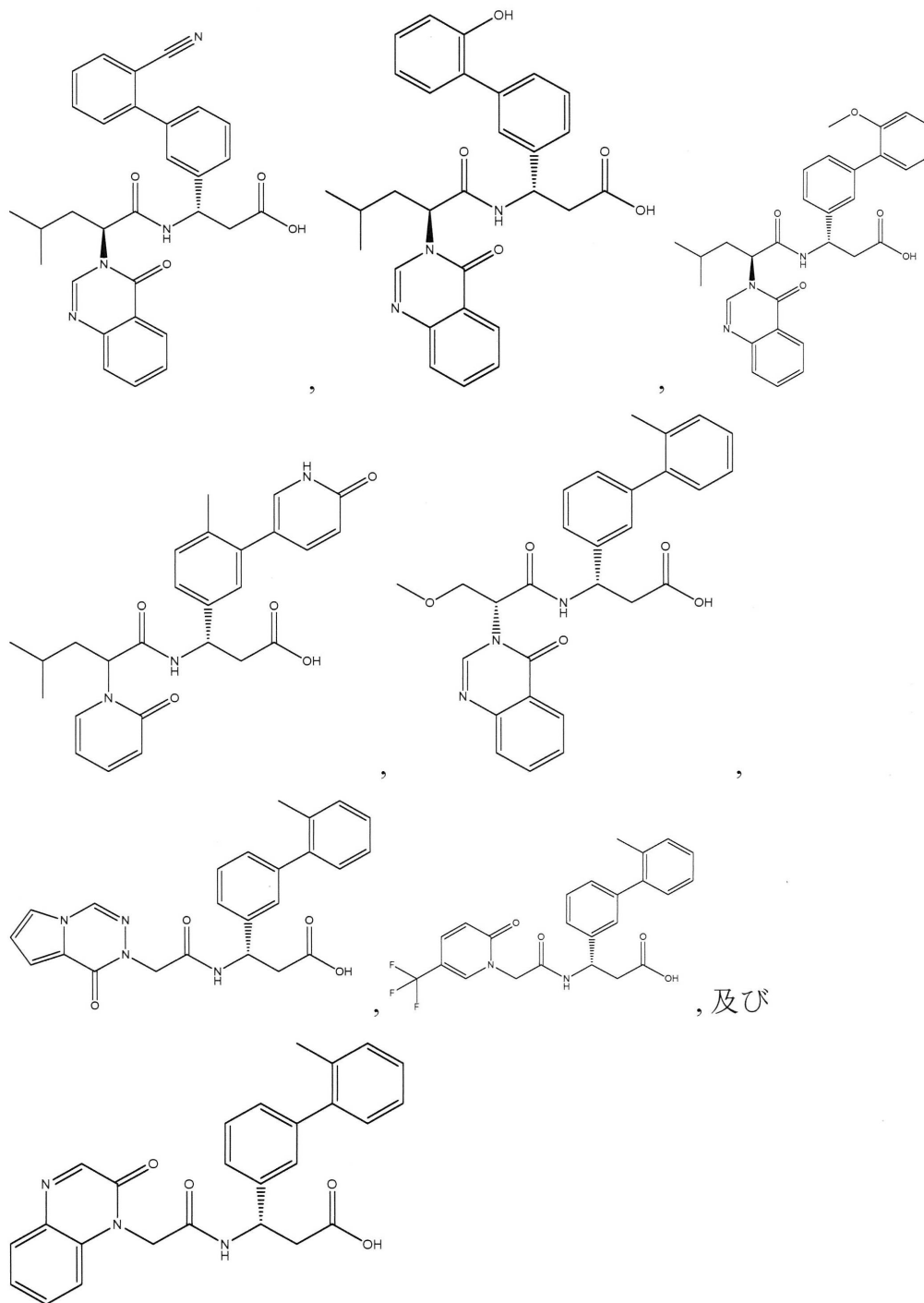
【請求項 4 7】

前記化合物が、

40

50

【化 18】



からなる群から選択される、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。

【請求項 48】

前記化合物が、

10

20

30

40

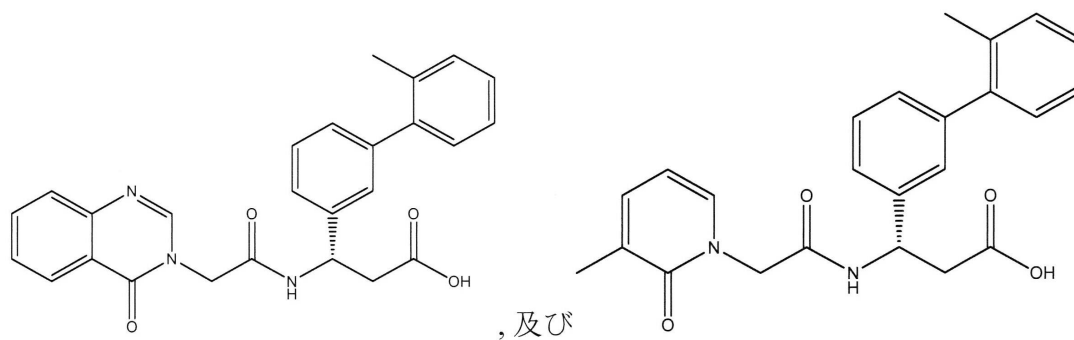
50

及び

前記化合物が、

50

【化 2 0】



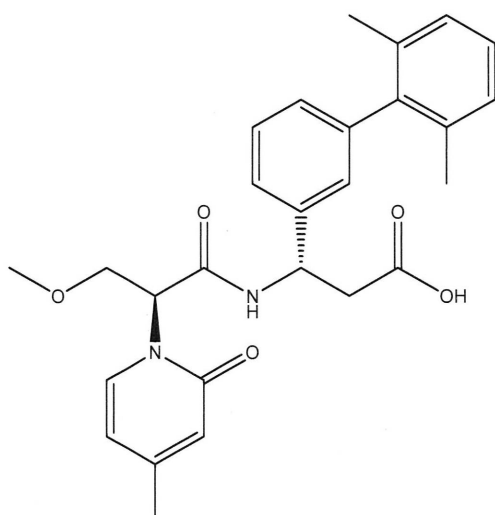
10

からなる群から選択される、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。

【請求項 5 0】

前記化合物が、

【化 2 1】



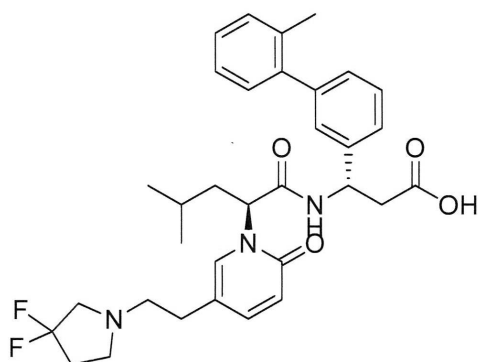
20

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 1】

前記化合物が、

【化 2 2】



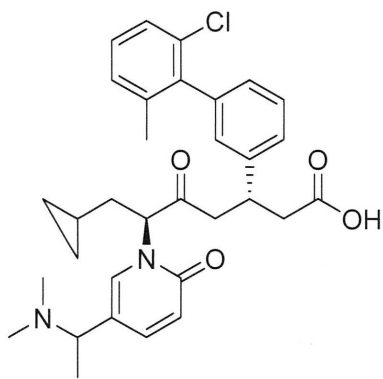
40

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 2】

50

前記化合物が、
【化 2 3】



10

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 3】

前記化合物が、

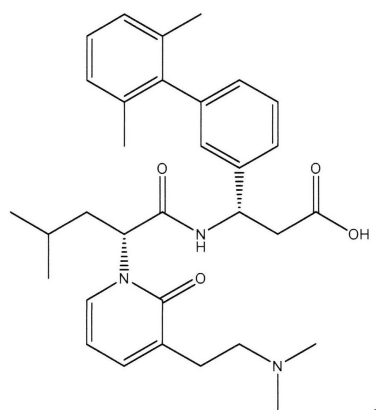
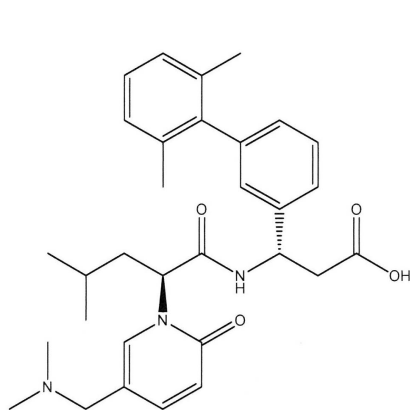
20

30

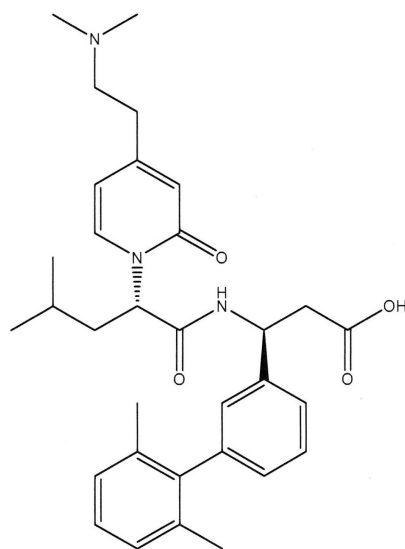
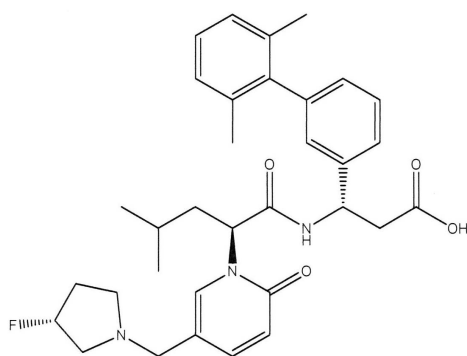
40

50

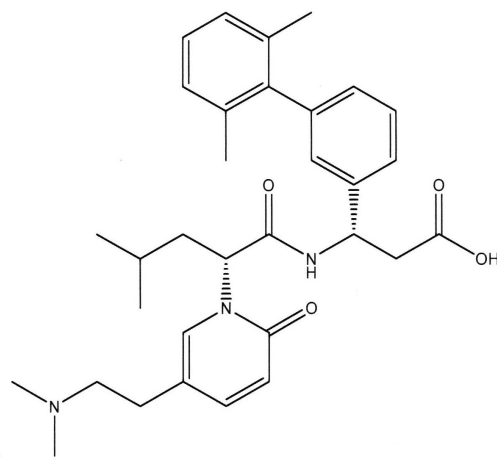
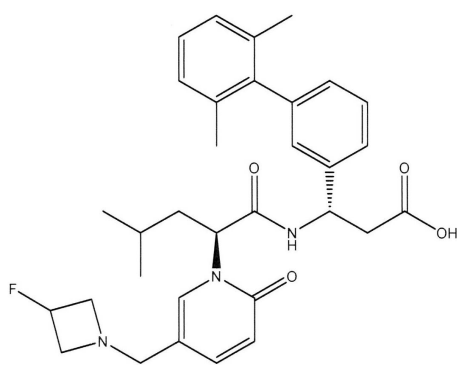
【化 2 4】



10



20

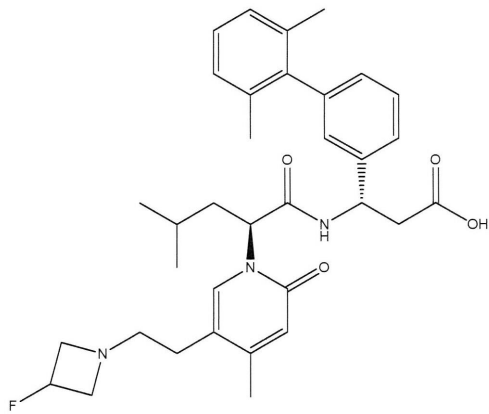


30

40

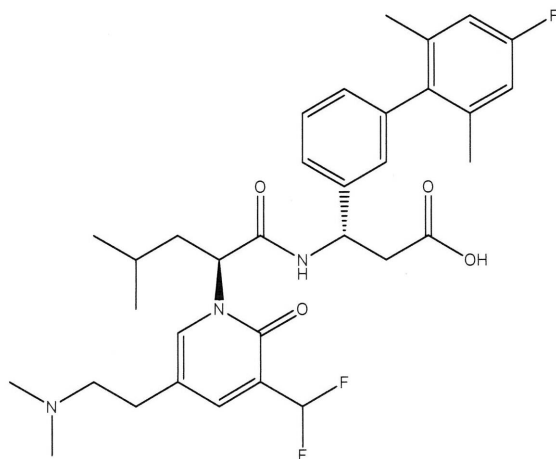
50





10

, 及び



20

からなる群から選択される、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。

【請求項 5 4】

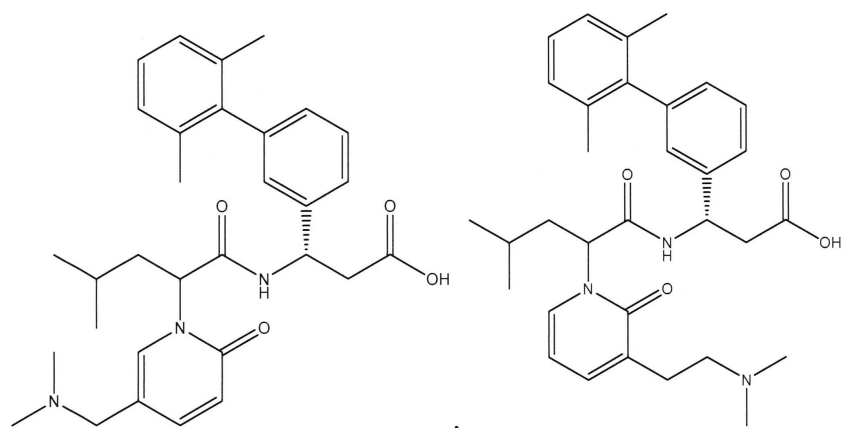
前記化合物が、

30

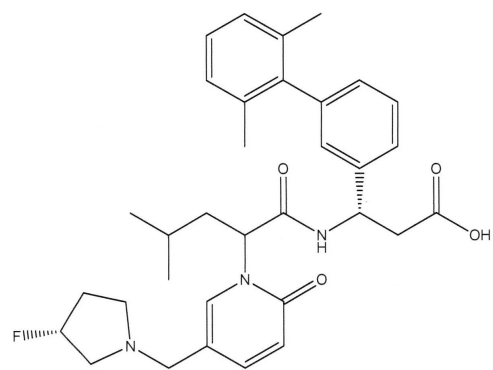
40

50

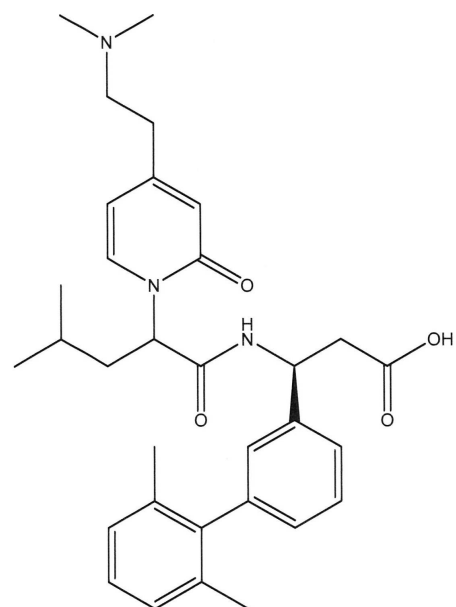
【化 2 5】



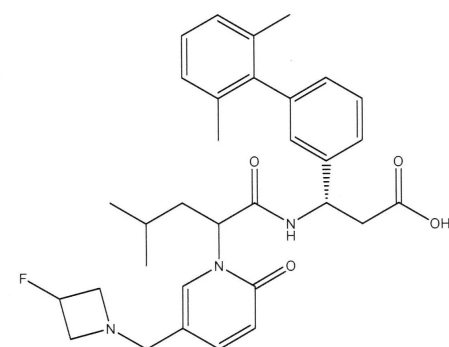
10



20

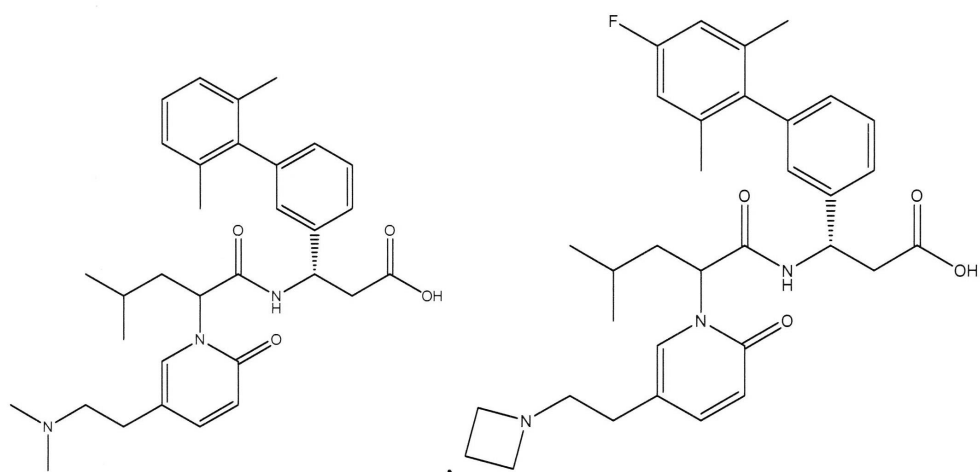


30

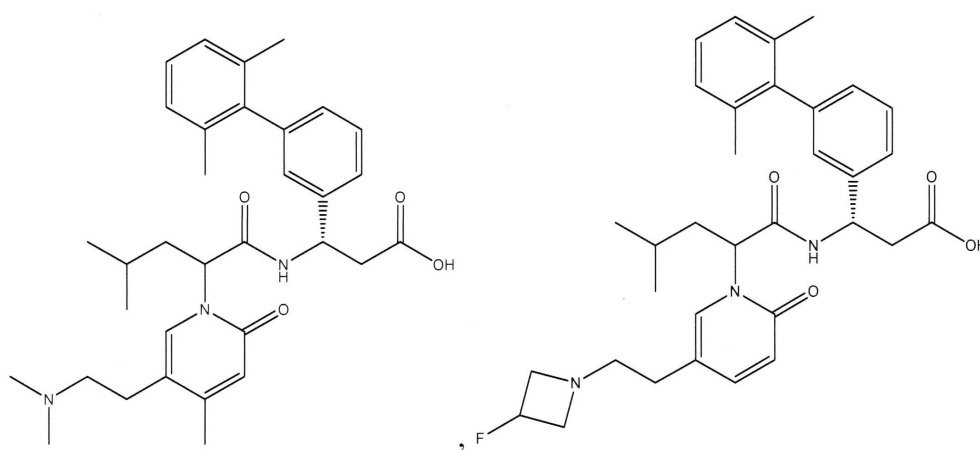


40

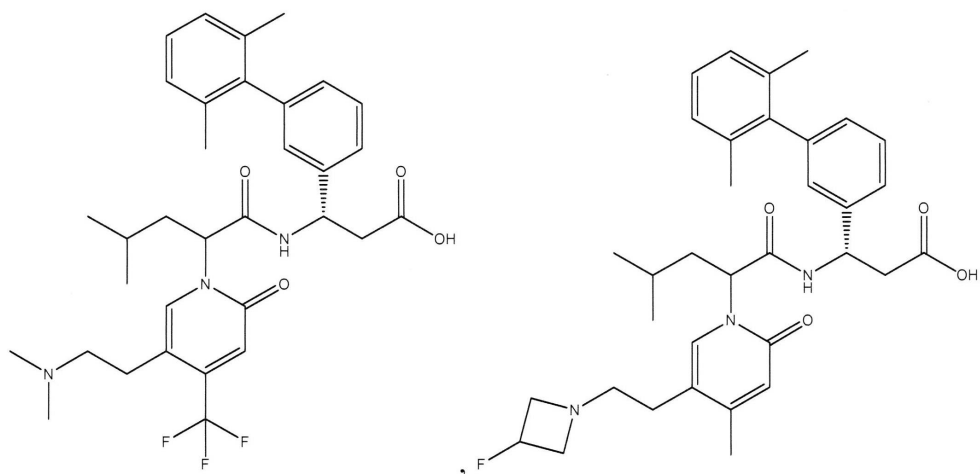
50



10



20

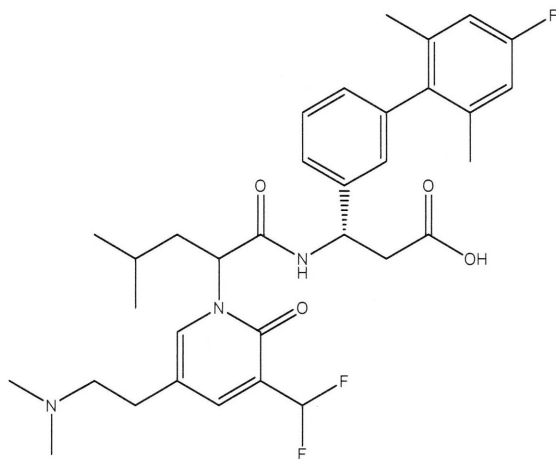


30

, 及び

40

50



10

からなる群から選択される、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。

【請求項 5 5】

前記化合物が、

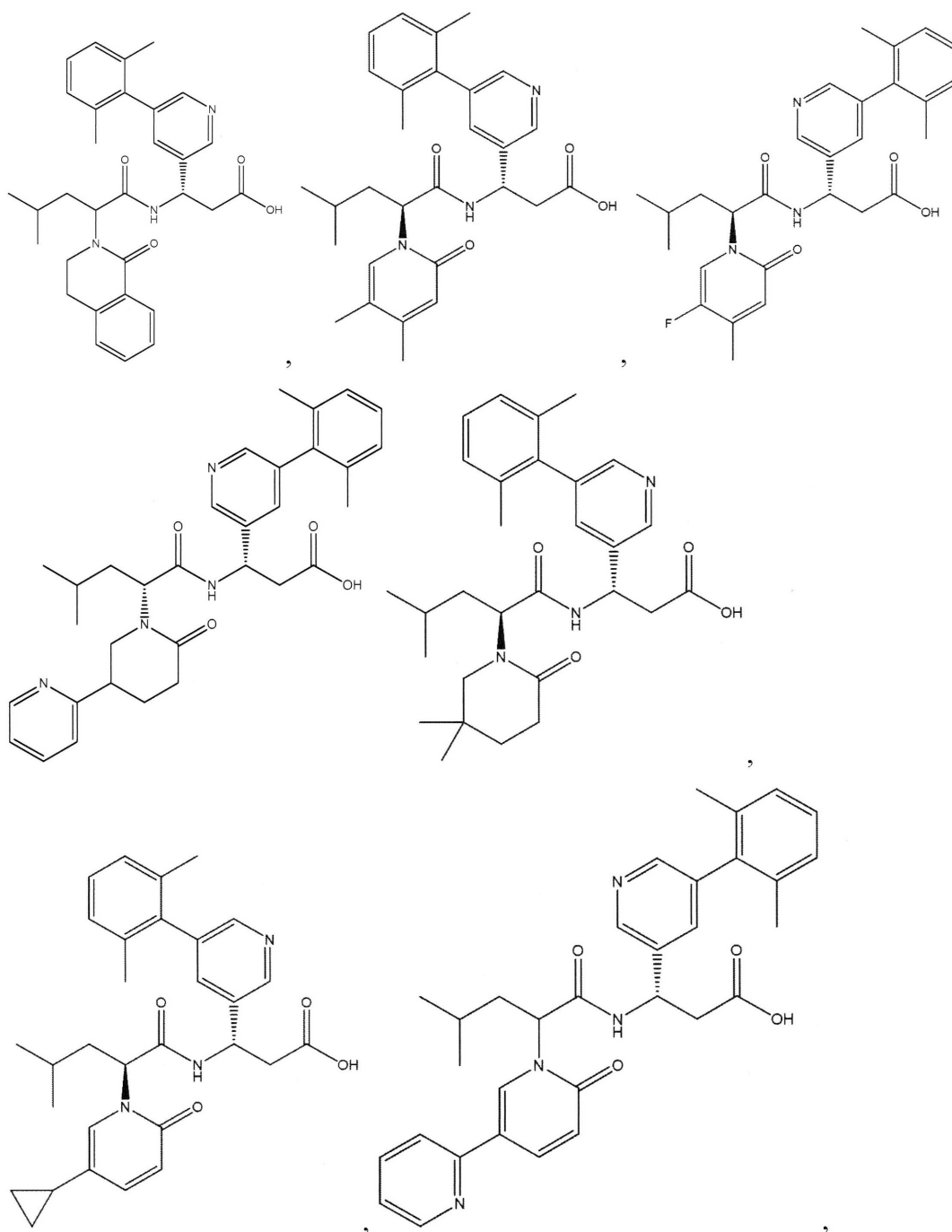
20

30

40

50

【化 2 6】



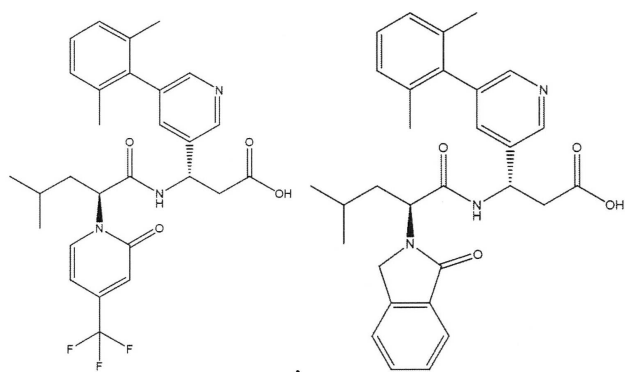
10

20

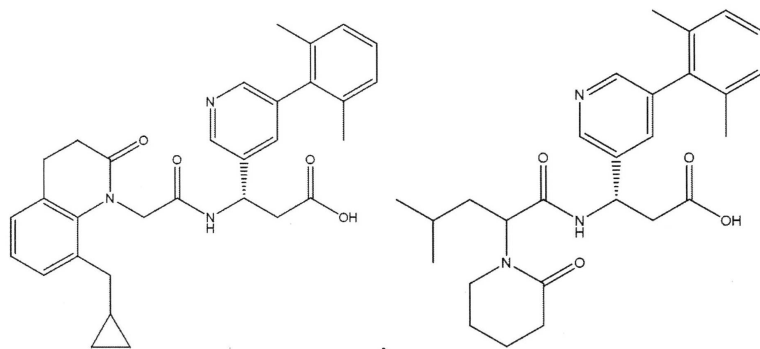
30

40

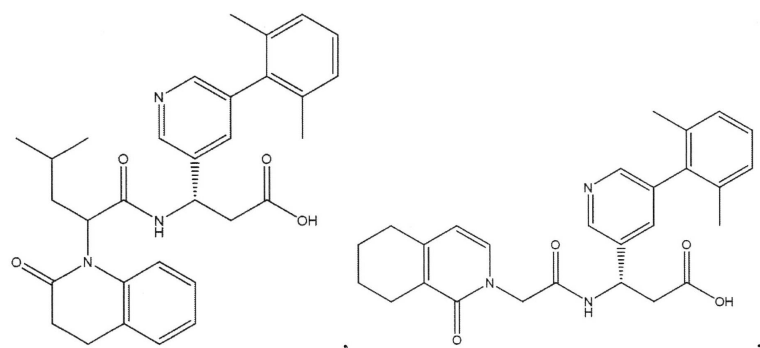
50



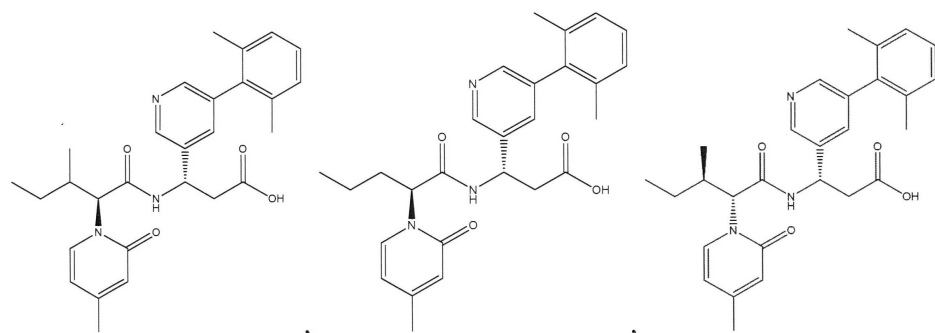
10



20

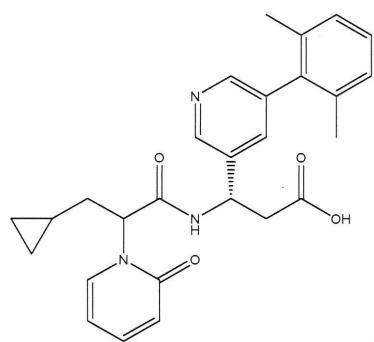


30

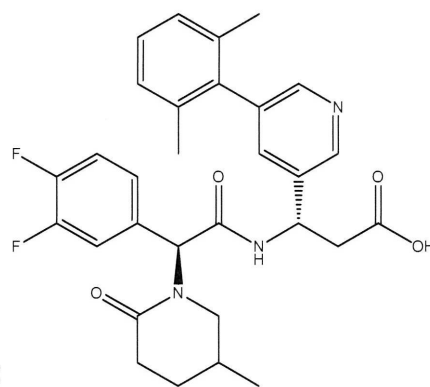


40

50



, 及び



10

からなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 6】

前記化合物が、

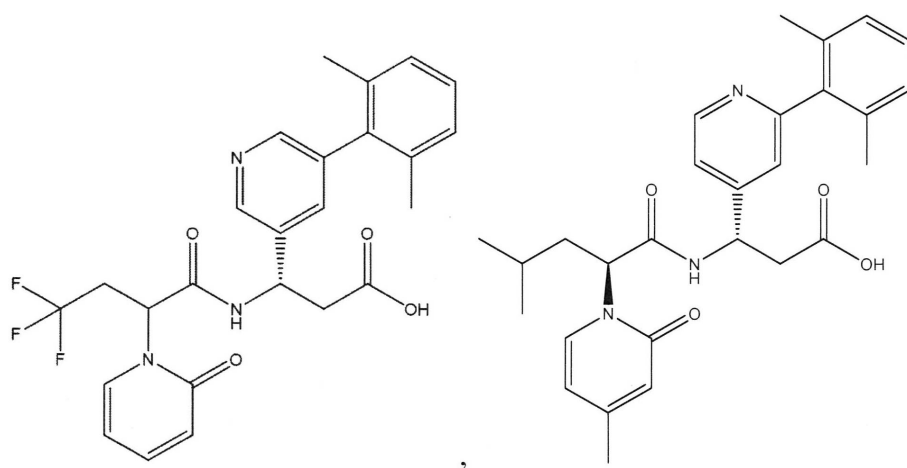
20

30

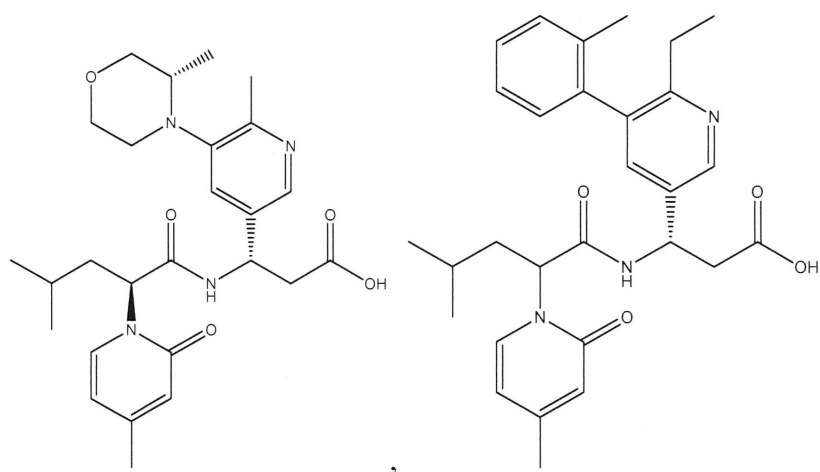
40

50

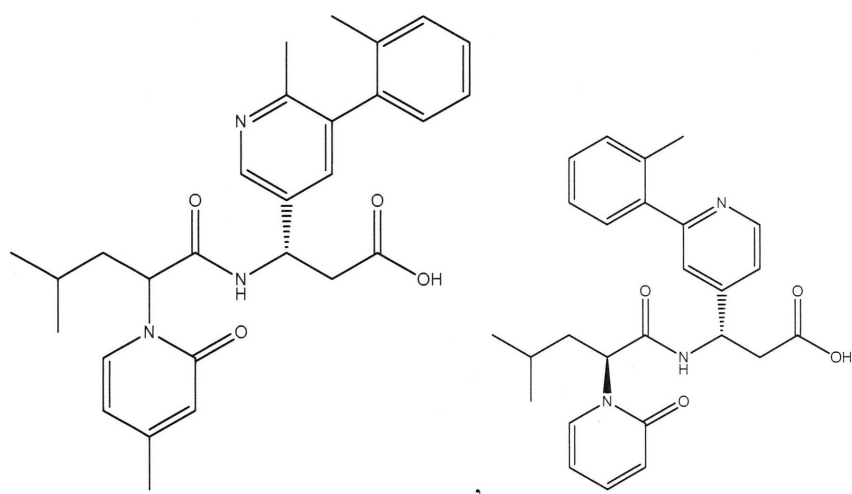
【化 2 7】



10



20

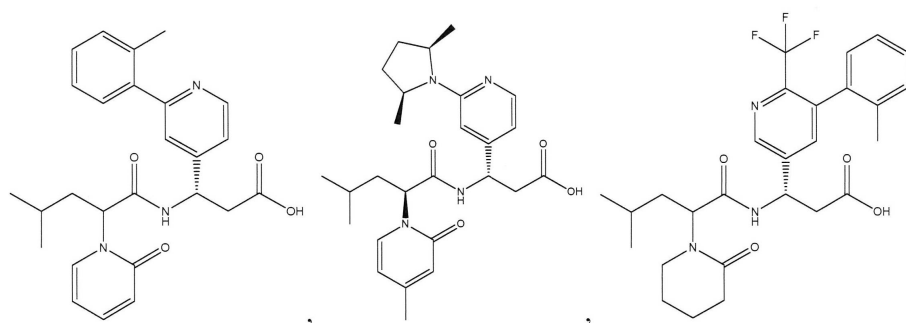


30

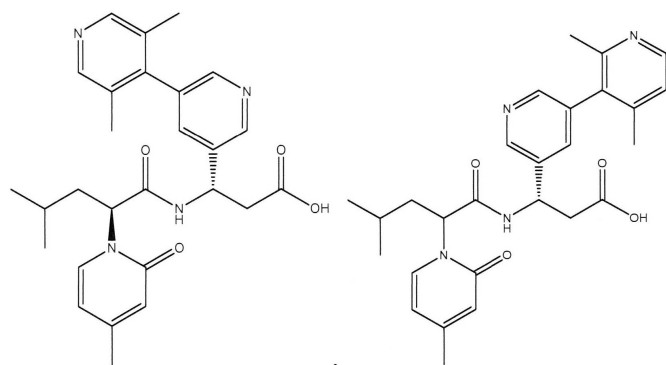


40

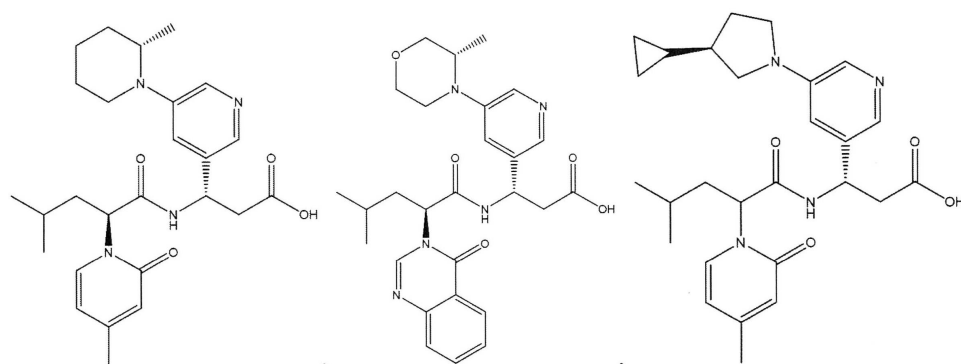
50



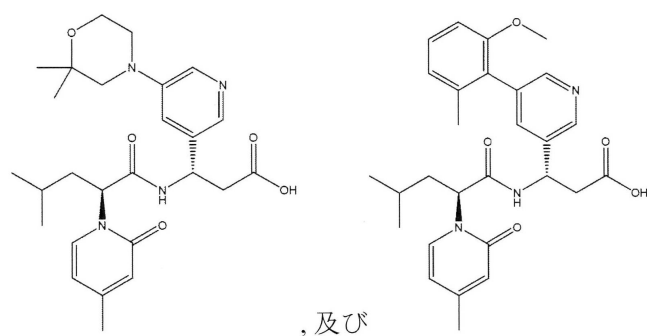
10



20



30



40

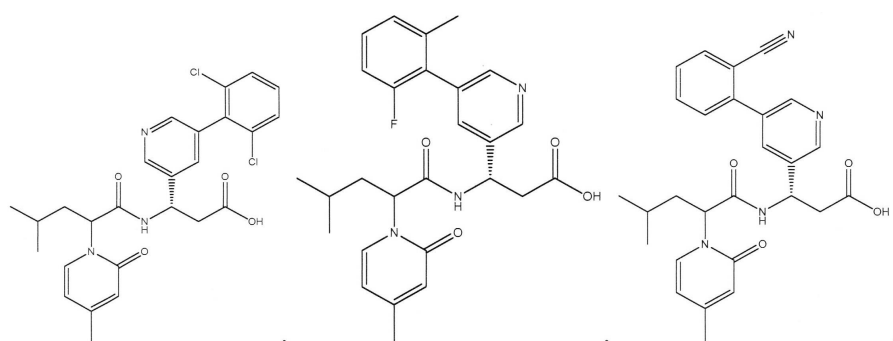
からなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 7】

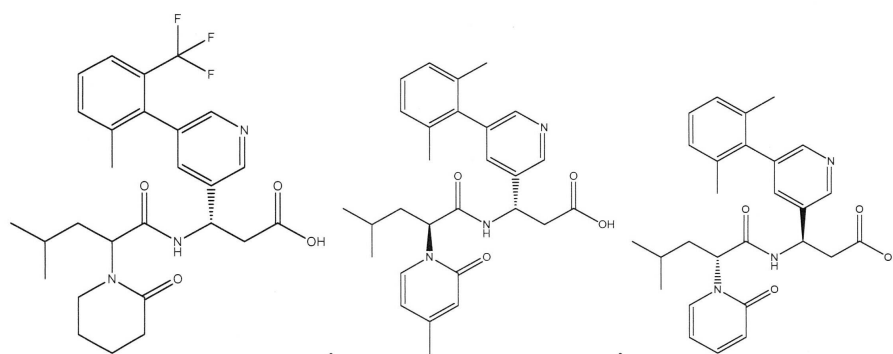
前記化合物が、

50

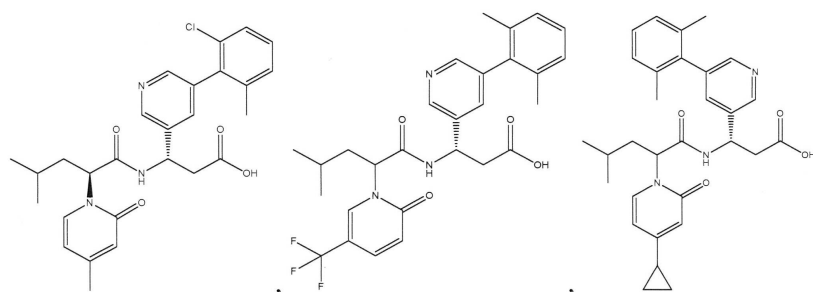
【化 2 8】



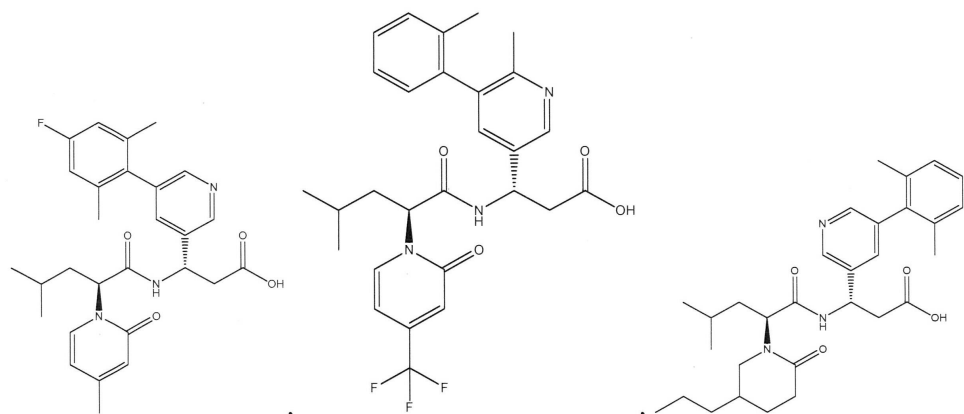
10



20

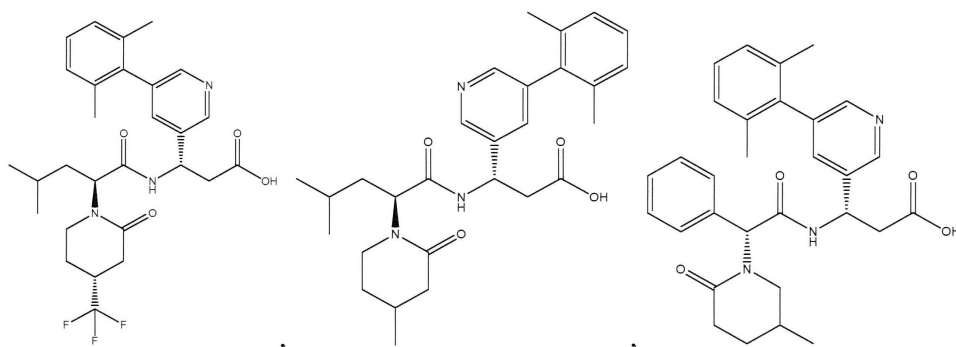


30

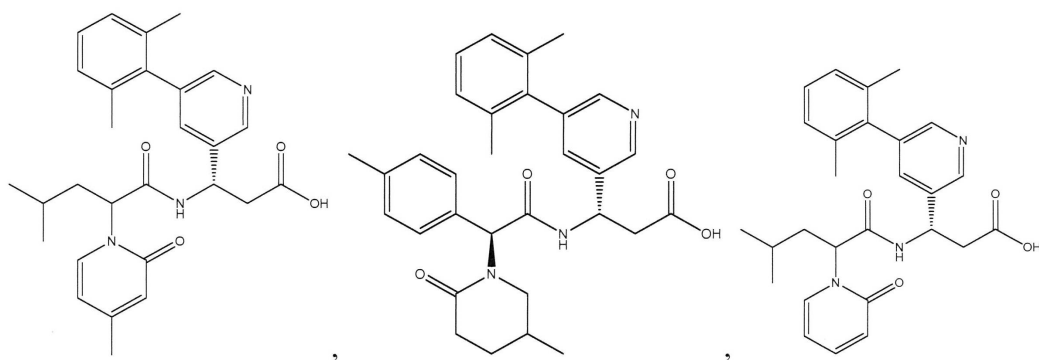


40

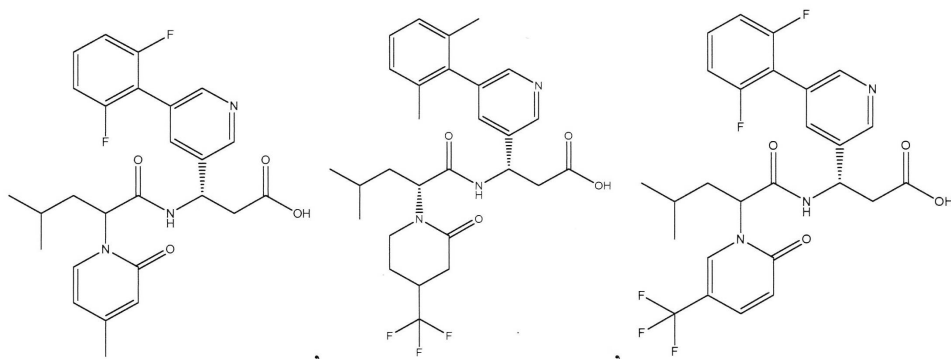
50



10

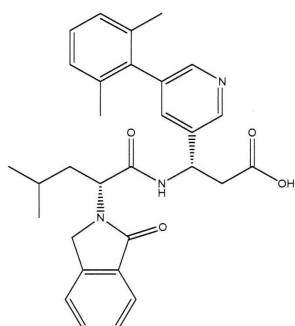


20



30

, 及び



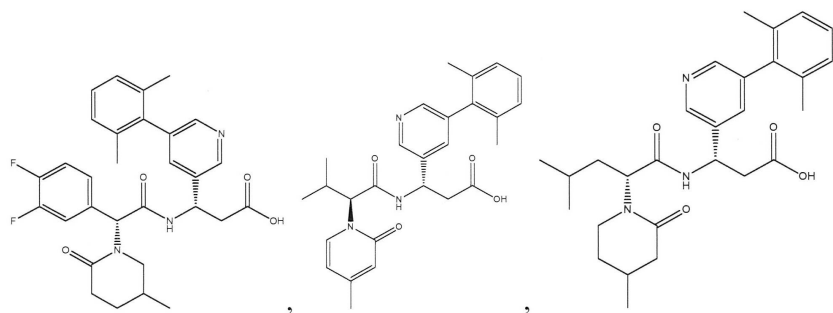
40

からなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

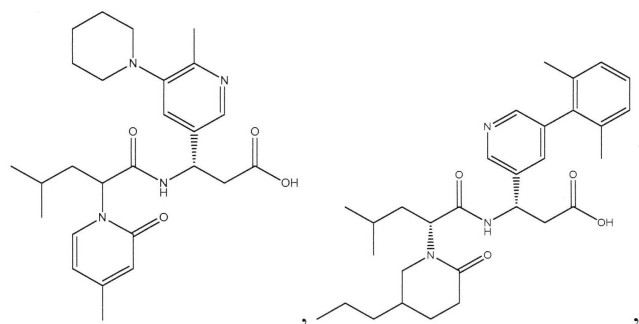
【請求項 5 8】

前記化合物が、

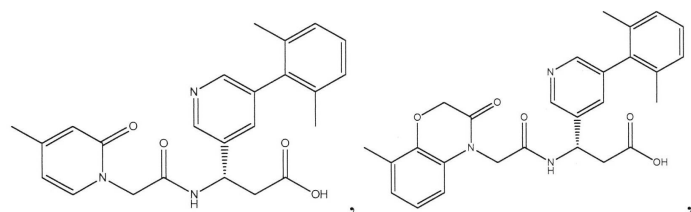
【化 2 9】



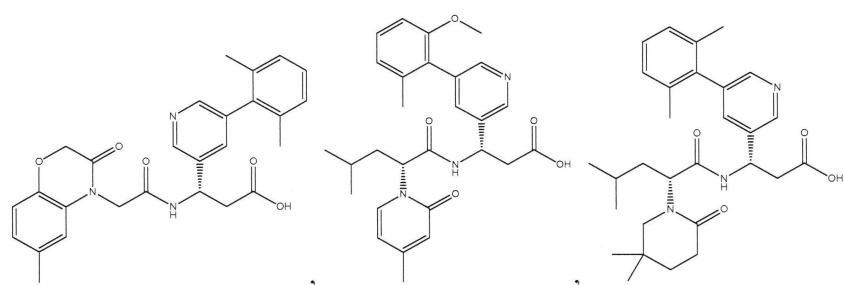
10



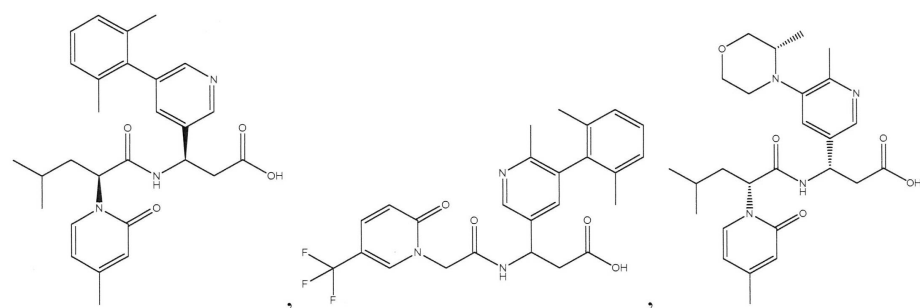
20



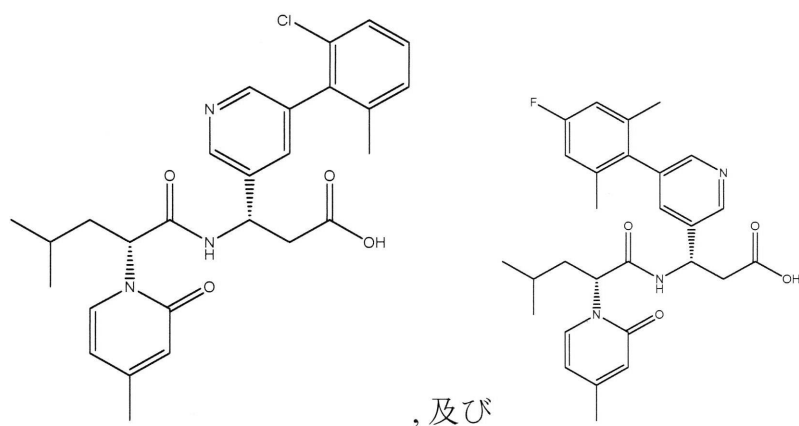
30



40



50



からなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 59】

前記化合物が、

10

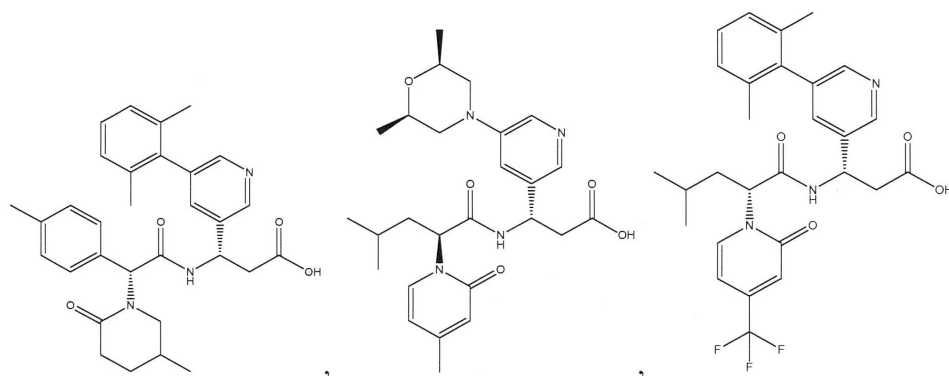
20

30

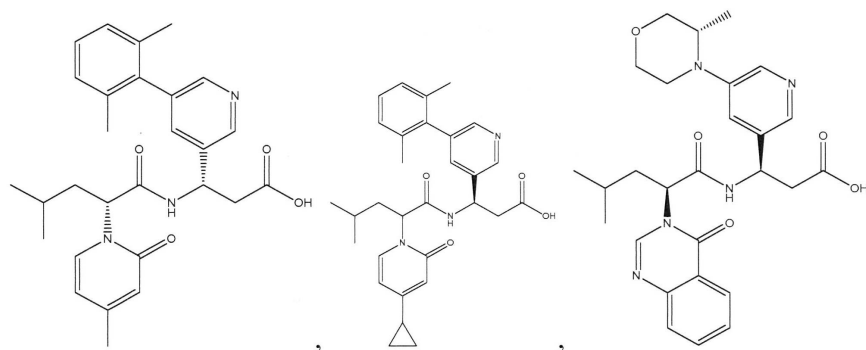
40

50

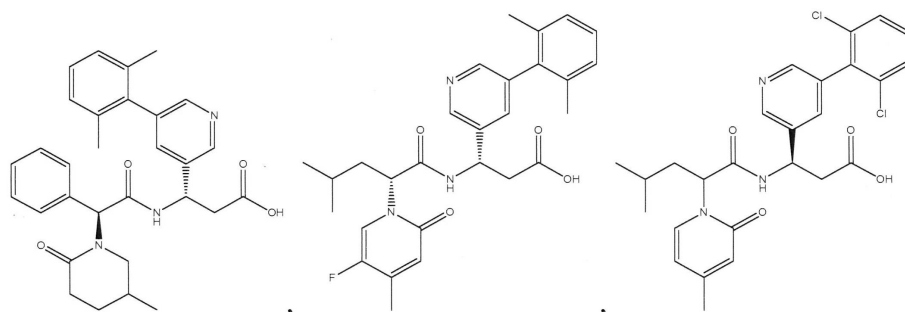
【化 3 0】



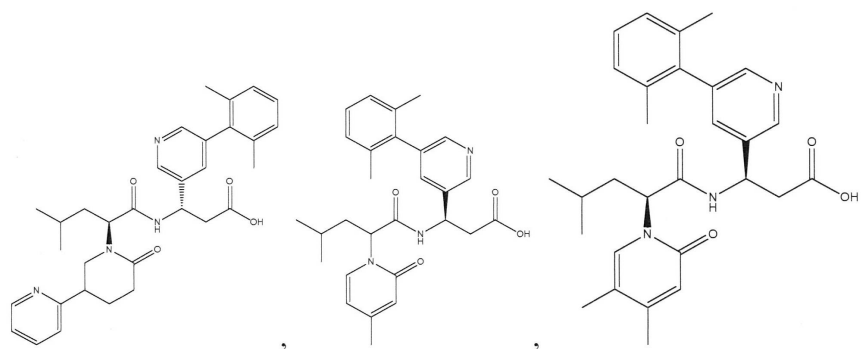
10



20

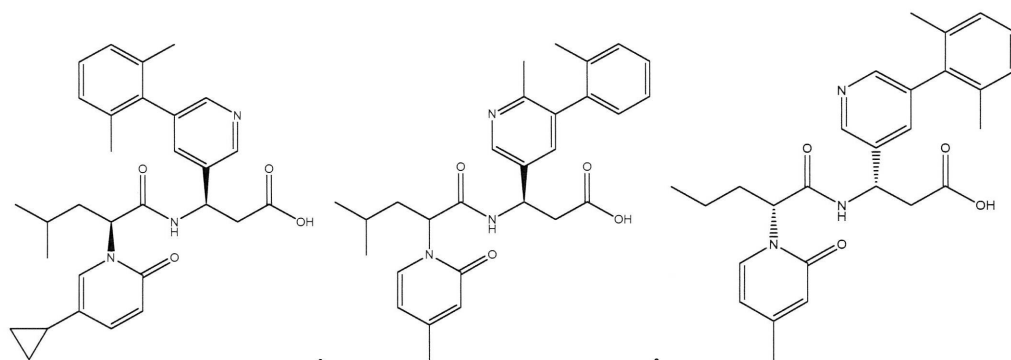


30

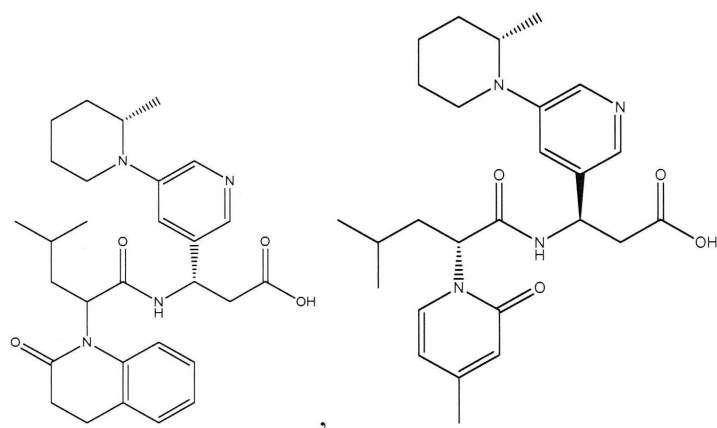


40

50

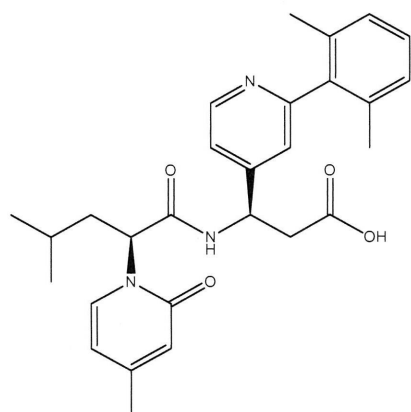


10



20

, 及び



30

からなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

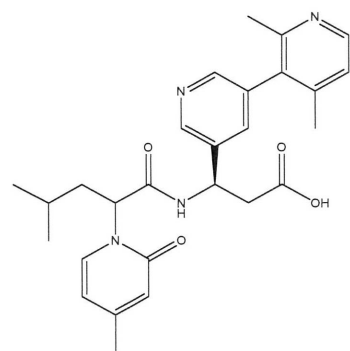
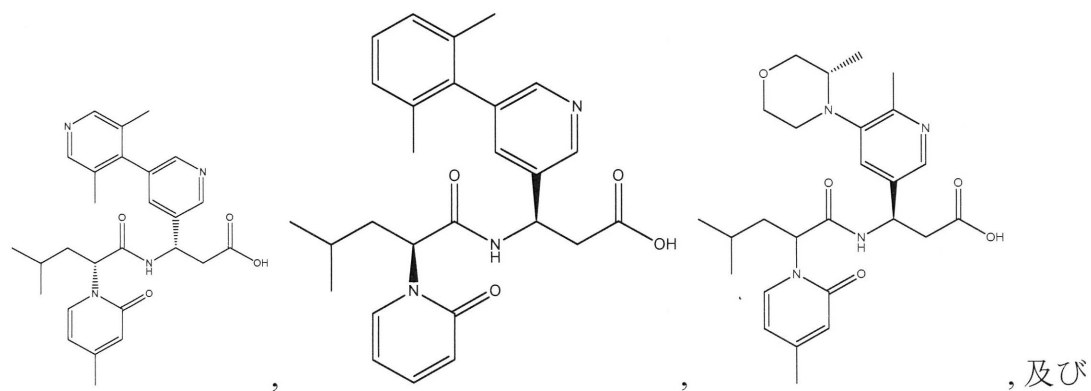
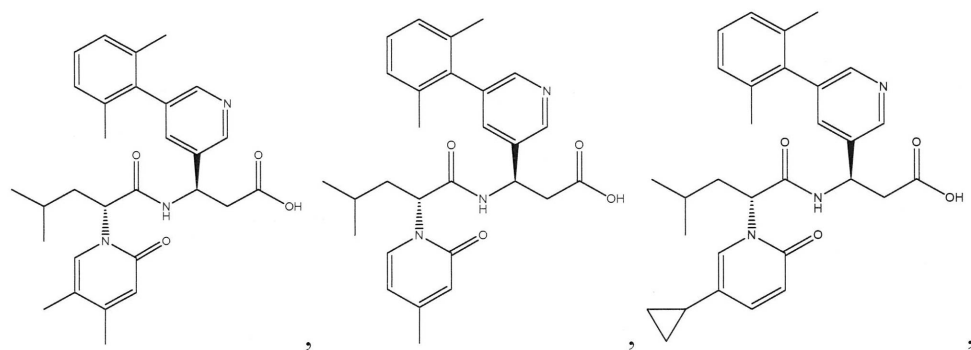
【請求項 60】

前記化合物が、

40

50

【化 3 1】



からなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 1】

前記化合物が、

10

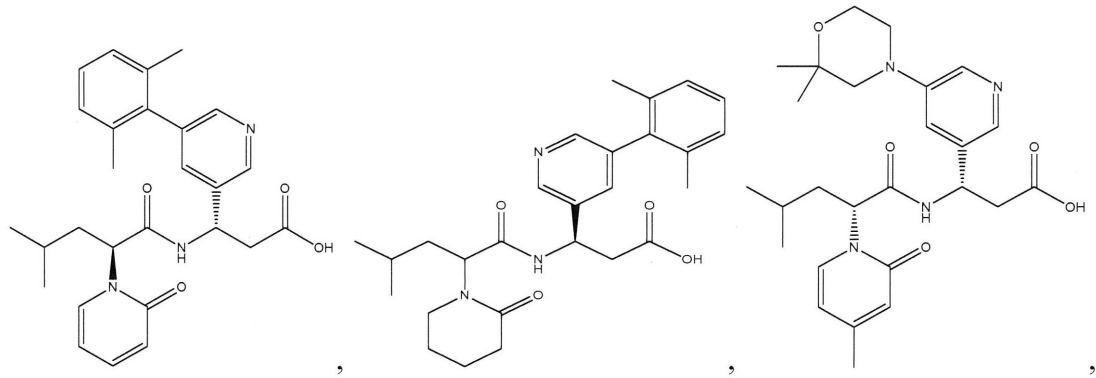
20

30

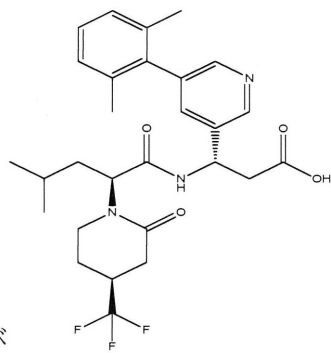
40

50

【化 3 2】



10



及び

20

からなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 2】

前記化合物が、

30

40

50

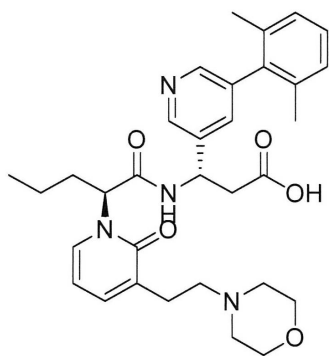
[illegible]

The figure displays three chemical structures, labeled a, b, and c, representing enantiomers of a class of compounds. Each structure features a central pyridine ring substituted with two 2,6-dimethylphenyl groups and a carboxylic acid group. The stereochemistry at the chiral center is indicated by wedged and dashed bonds.

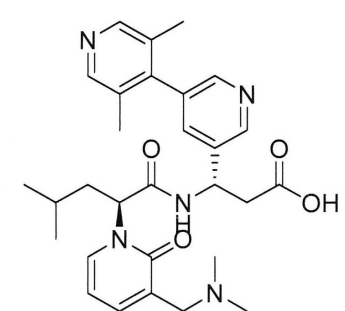
- Structure a:** The carboxylic acid group is attached to the pyridine ring via a wedged bond. The 2,6-dimethylphenyl groups are attached via dashed bonds.
- Structure b:** The carboxylic acid group is attached to the pyridine ring via a dashed bond. The 2,6-dimethylphenyl groups are attached via wedged bonds.
- Structure c:** The carboxylic acid group is attached to the pyridine ring via a wedged bond. The 2,6-dimethylphenyl groups are attached via dashed bonds.

The image displays three chemical structures, labeled 1, 2, and 3, which are enantiomers of a chiral amide derivative. Structure 1 is the parent compound, 2,6-dichloro-4-(2,6-dimethylphenyl)pyridine-3-carboxamide. Structure 2 is a derivative where the amide nitrogen is substituted with a 2,6-dimethylphenyl group. Structure 3 is a derivative where the amide nitrogen is substituted with a 2,6-dimethylphenyl group and the pyridine ring is substituted with a 2,6-dimethylphenyl group. The structures are shown as enantiomers, with the chiral center at the amide carbon marked with a wedge bond to the pyridine ring and a dashed bond to the amide nitrogen.

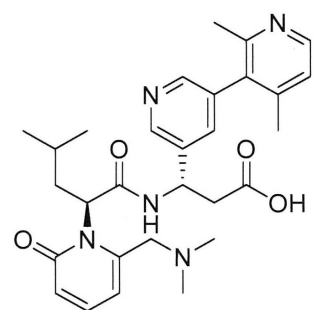
50



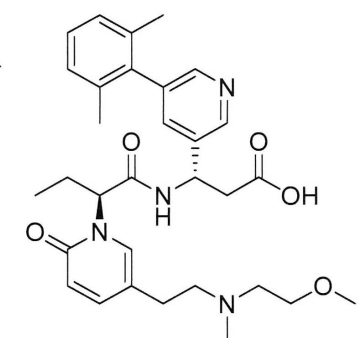
10



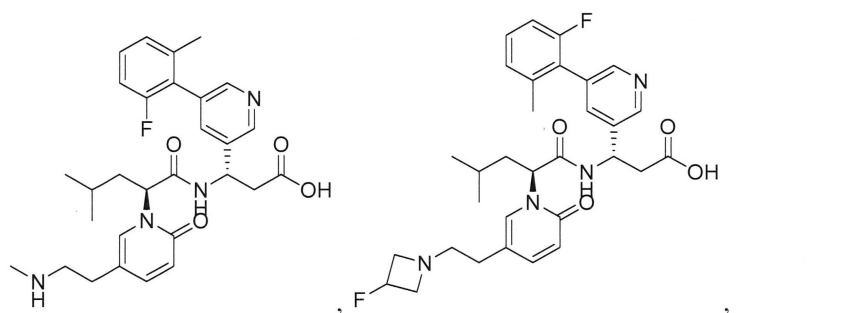
20



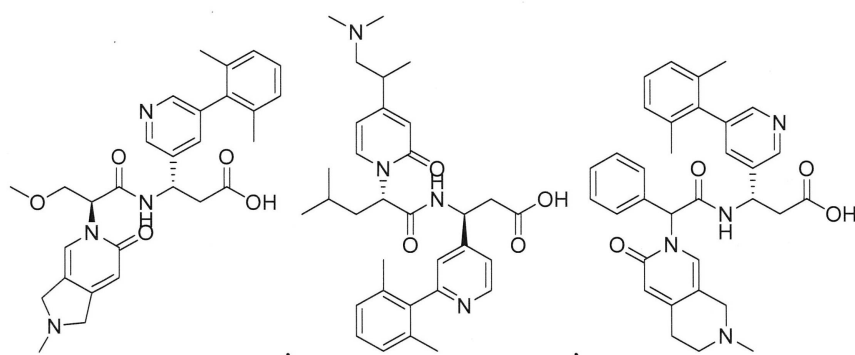
30



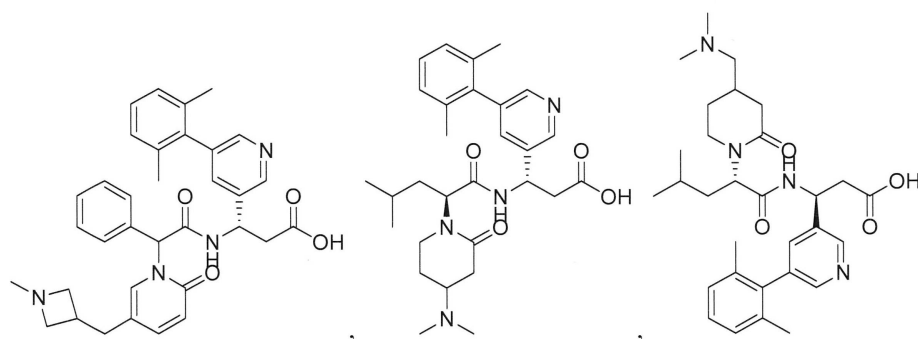
40



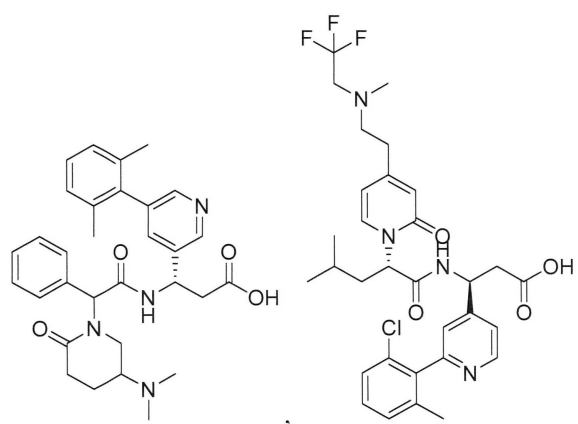
10



20

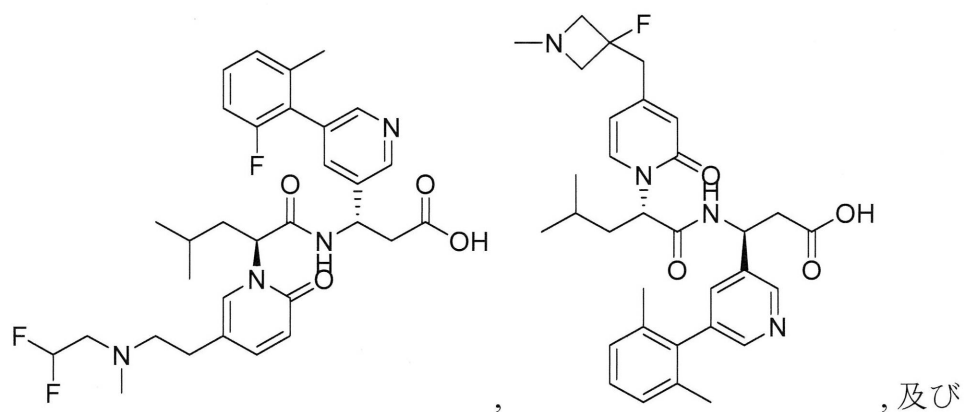


30

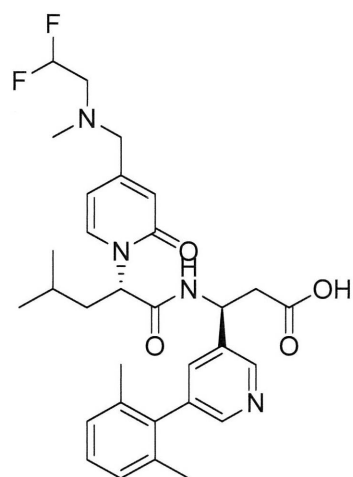


40

50



10



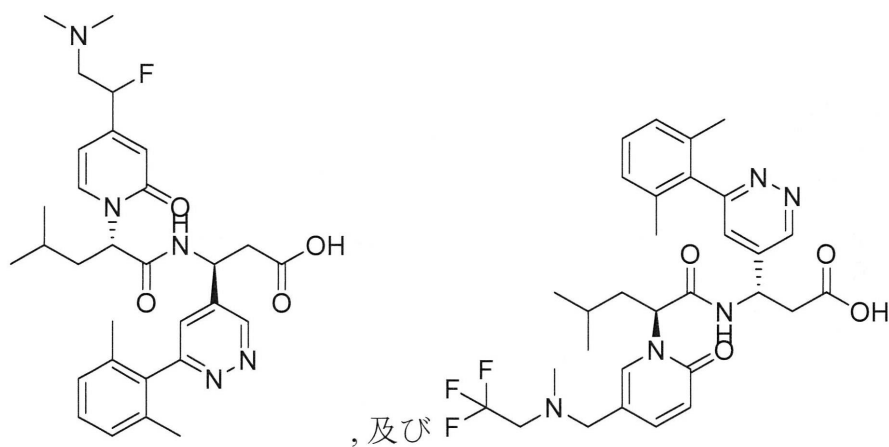
20

からなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 3】

前記化合物が、

【化 3 4】



40

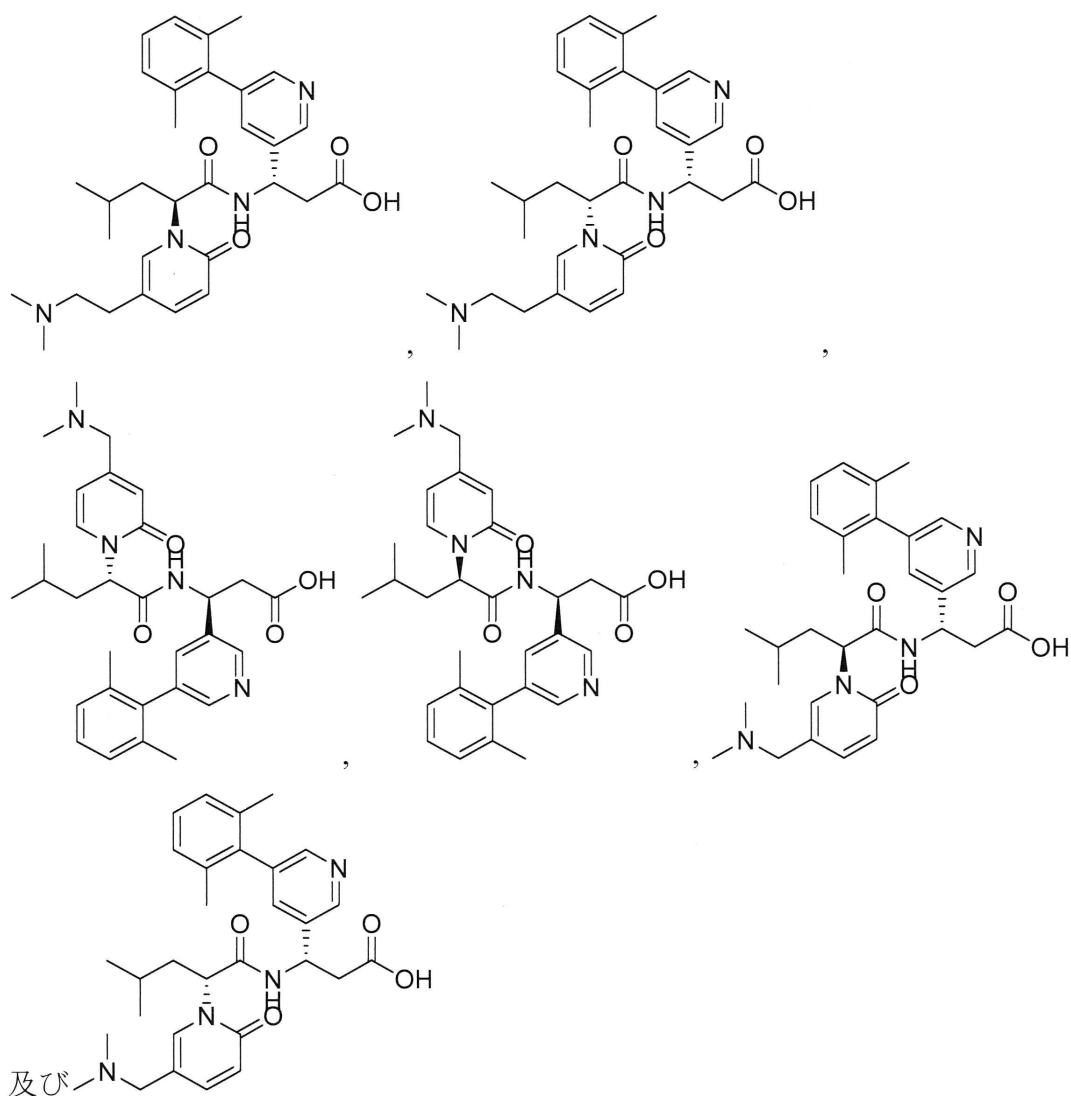
からなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 4】

前記化合物が、

50

【化 3 5】



10

20

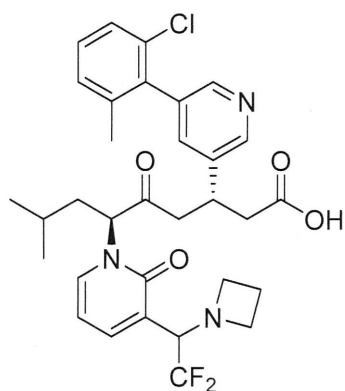
30

からなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 5】

前記化合物が、

【化 3 6】

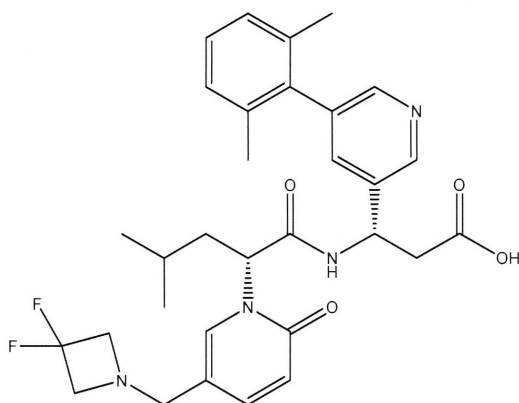
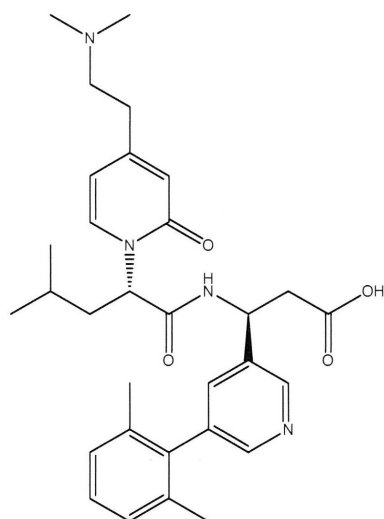


40

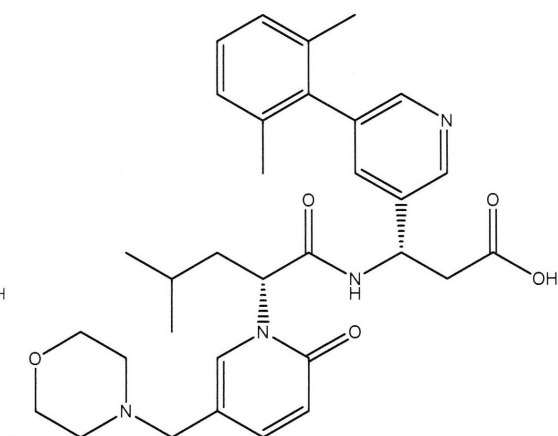
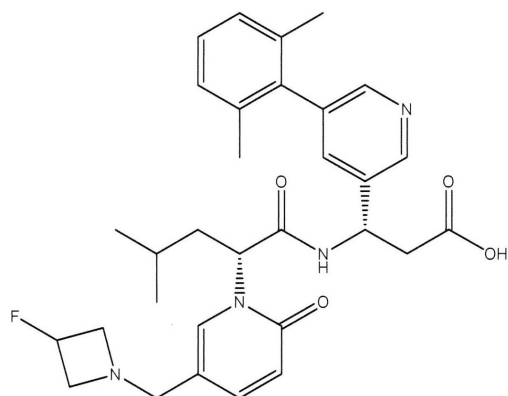
である、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

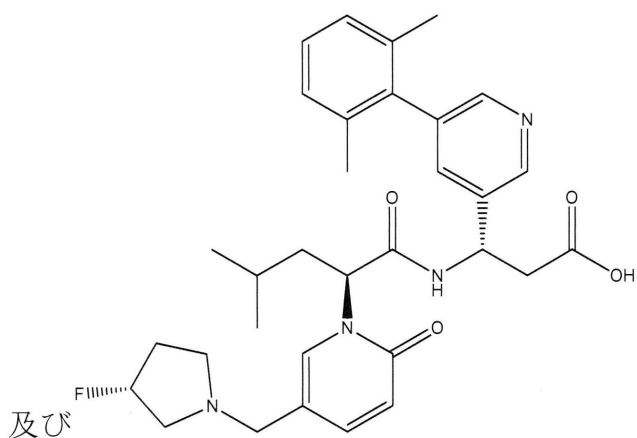
【請求項 6 6】
前記化合物が、
【化 3 7】



10



20



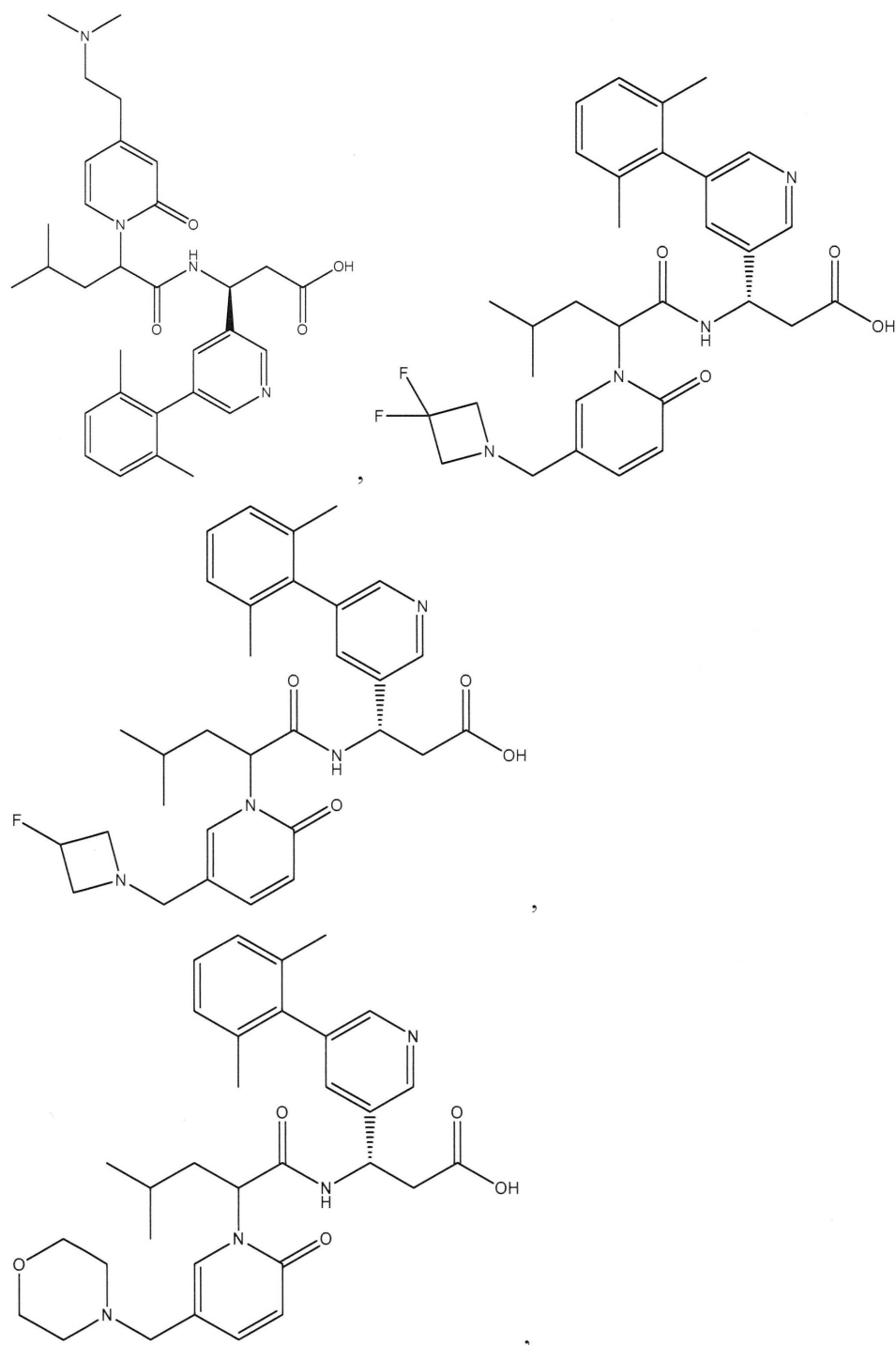
30

40

からなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項 6 7】
前記化合物が、

50

【化 3 8】



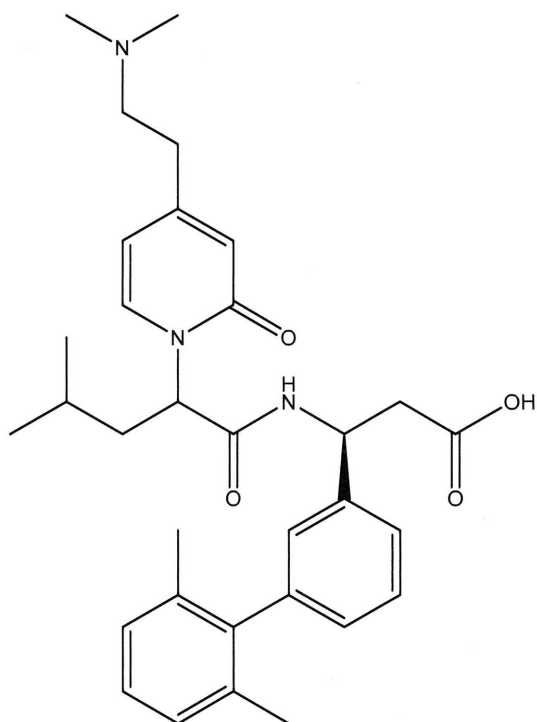
10

20

30

40

50



【請求項 68】

【請求項 69】

【請求項 70】

【請求項 7 1】

炎症性腸疾患が、大腸炎、またはクローン病である、請求項 7 0 に記載の薬学的組成物。

【請求項 7 2】

大腸炎が、潰瘍性大腸炎、顕微鏡的大腸炎、または膠原性大腸炎である、請求項 7 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 7 3】

胃腸炎が、好酸球性胃腸炎である、請求項 7 0 に記載の薬学的組成物。

【請求項 7 4】

前記疾患または状態が、好酸球性食道炎である、請求項 6 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 7 5】

肺の慢性炎症性疾患が、間質性線維症、過敏性肺炎、膠原病、またはサルコイドーシスである、請求項 6 9 に記載の薬学的組成物。

10

【請求項 7 6】

血液腫瘍が、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、及び多発性骨髄腫からなる群から選択される、請求項 6 9 に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2018年4月12日に出願された米国仮特許出願第62／656，742号の優先権の利益を主張する。

20

【背景技術】

【0002】

受容体のヘテロ二量体インテグリンファミリーは、外因性及び内因性の合図に応答して、細胞の形状及び細胞外マトリックスへの細胞接着を調節する。

【0003】

インテグリンシグナル伝達は、細胞の生存、細胞周期の進行、細胞の分化、及び細胞遊走を制御する。

【0004】

インテグリン受容体は、「内側から外側」及び「外側から内側」の双方向に、細胞へ排他的にシグナルを送ることができる。したがって、それらは、細胞外マトリックスから細胞骨格に力を伝達することにより細胞遊走を媒介し、細胞骨格組織を調節して、細胞遊走中に必要な形状変化を達成する。

30

【0005】

インテグリンは、ほとんどのヒト細胞の表面上に発現する。それらの病理は、血小板障害、アテローム性動脈硬化症、がん、骨粗鬆症、線維症、腎臓の糖尿病性神経障害、黄斑変性症、ならびに種々の自己免疫疾患及び慢性炎症疾患を含む、多様なヒト疾患の一因となる。

【0006】

インテグリンは、 α （アルファ）及び β （ベータ）サブユニットの2つの異なる鎖のヘテロダイマーを形成する。 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンは、リンパ球に発現し、粘膜アドレシン細胞接着分子（MAdCAM）との結合を介して、腸管関連リンパ組織へのT細胞の回遊を担い、粘膜のリンパ器官の高内皮細静脈に存在する。

40

【0007】

特定のインテグリンーリガンド相互作用の阻害剤は、様々な自己免疫疾患の治療のための抗炎症剤として有効であることが示されている。例えば、 $\alpha 4 \beta 7$ に対して高い結合親和性を示すモノクローナル抗体は、クローン病、及び潰瘍性大腸炎などの消化管の自己炎症性／自己免疫疾患に対して治療的效果を示す。

【0008】

薬物標的としてのインテグリンの役割は長い間認識されており、合計6つの注入可能な

50

インテグリン阻害剤が種々の治療上の適応症、すなわち炎症性腸疾患（Entyvio（登録商標）、Tysabri（登録商標））、多発性硬化症（Tysabri（登録商標））、乾癬（Raptiva（登録商標））、及び急性冠症候群（Reopro（登録商標）、Aggrastat（登録商標）、Integrilin（登録商標））の治療のために食品医薬品局によって承認されている。しかしながら、経口で生体利用可能なインテグリン阻害剤による治療の成功は、著しく欠如している。

【0009】

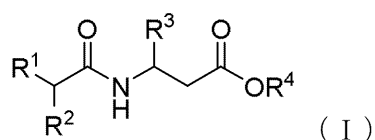
24の既知のインテグリンヘテロ二量体のうち、少なくとも半分は炎症、線維症、腫瘍学、及び血管疾患に関連している。したがって、新しいクラスのインテグリン阻害剤が必要とされている。

【発明の概要】

【0010】

特定の実施形態では、本発明は、式Iの化合物であって、

【化1】



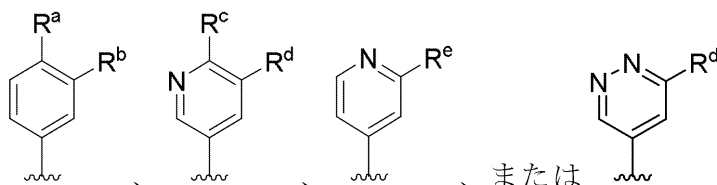
式中、

R^1 が、H、アルキル、アルキレンーシクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキレンーO-アルキル、アリール、ヘテロアリール、またはアルキレンー CF_3 であり、

R^2 が、ヘテロシクリルであり、

R^3 が、

【化2】



であり、

R^4 が、H、または $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -アルキルであり、

R^a が、H、アルキル、シクロアルキル、CN、または-O-アルキルであり、

R^b が、H、アリール、ヘテロシクリル、-O-シクロアルキル、-O-アリール、または-O-ヘテロシクリルであり、

R^c が、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはアルキレンー CF_3 であり、

R^d が、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-O-シクロアルキル、-O-アリール、または-O-ヘテロシクリルであり、

R^e が、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである、

化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0011】

特定の実施形態では、本発明は、炎症性腸疾患、回腸肛門吻合、好酸球性食道炎、膵炎、インスリン依存型糖尿病、乳房炎、胆嚢炎、胆管炎、胆管周囲炎、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、喘息、移植片対宿主病、肺の慢性炎症性疾患、HIV、及び血液腫瘍からなる群から選択される、疾患または状態を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物のうちのいずれか1つを投与するステップを含む、方法に関する。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 2 】

【図 1 - 1】は、例示的な化合物による $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンのインビトロ阻害を要約した表である。

【図 1 - 2】図 1 - 1 の続きである。

【図 1 - 3】図 1 - 2 の続きである。

【図 1 - 4】図 1 - 3 の続きである。

【図 1 - 5】図 1 - 4 の続きである。

【図 1 - 6】図 1 - 5 の続きである。

【図 1 - 7】図 1 - 6 の続きである。

【図 1 - 8】図 1 - 7 の続きである。

10

【図 1 - 9】図 1 - 8 の続きである。

【図 1 - 10】図 1 - 9 の続きである。

【図 1 - 11】図 1 - 10 の続きである。

【図 1 - 12】図 1 - 11 の続きである。

【図 1 - 13】図 1 - 12 の続きである。

【図 1 - 14】図 1 - 13 の続きである。

【図 1 - 15】図 1 - 14 の続きである。

【図 1 - 16】図 1 - 15 の続きである。

【図 1 - 17】図 1 - 16 の続きである。

【図 1 - 18】図 1 - 17 の続きである。

20

【図 1 - 19】図 1 - 18 の続きである。

【図 1 - 20】図 1 - 19 の続きである。

【図 1 - 21】図 1 - 20 の続きである。

【図 1 - 22】図 1 - 21 の続きである。

【図 1 - 23】図 1 - 22 の続きである。

【図 1 - 24】図 1 - 23 の続きである。

【図 1 - 25】図 1 - 24 の続きである。

【図 1 - 26】図 1 - 25 の続きである。

【図 1 - 27】図 1 - 26 の続きである。

【図 1 - 28】図 1 - 27 の続きである。

30

【図 1 - 29】図 1 - 28 の続きである。

【図 1 - 30】図 1 - 29 の続きである。

【図 1 - 31】図 1 - 30 の続きである。

【図 1 - 32】図 1 - 31 の続きである。

【図 1 - 33】図 1 - 32 の続きである。

【図 1 - 34】図 1 - 33 の続きである。

【図 1 - 35】図 1 - 34 の続きである。

【図 1 - 36】図 1 - 35 の続きである。

【図 1 - 37】図 1 - 36 の続きである。

【図 1 - 38】図 1 - 37 の続きである。

40

【図 1 - 39】図 1 - 38 の続きである。

【図 1 - 40】図 1 - 39 の続きである。

【図 1 - 41】図 1 - 40 の続きである。

【図 1 - 42】図 1 - 41 の続きである。

【図 1 - 43】図 1 - 42 の続きである。

【図 1 - 44】図 1 - 43 の続きである。

【図 1 - 45】図 1 - 44 の続きである。

【図 1 - 46】図 1 - 45 の続きである。

【図 1 - 47】図 1 - 46 の続きである。

【図 1 - 48】図 1 - 47 の続きである。

50

【図 1 - 4 9】図 1 - 4 8 の続きである。
【図 1 - 5 0】図 1 - 4 9 の続きである。
【図 1 - 5 1】図 1 - 5 0 の続きである。
【図 1 - 5 2】図 1 - 5 1 の続きである。
【図 1 - 5 3】図 1 - 5 2 の続きである。
【図 1 - 5 4】図 1 - 5 3 の続きである。
【図 1 - 5 5】図 1 - 5 4 の続きである。
【図 1 - 5 6】図 1 - 5 5 の続きである。
【図 1 - 5 7】図 1 - 5 6 の続きである。

【発明を実施するための形態】

【0013】

特定の実施形態では、本発明は、 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンに拮抗する化合物に関する。本化合物は、炎症性腸疾患、回腸肛門吻合、好酸球性食道炎、膵炎、インスリン依存性糖尿病、乳腺炎、胆嚢炎、胆管炎、胆管周囲炎、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、喘息、移植片対宿主病、肺の慢性炎症性疾患、HIV、または血液腫瘍を治療するために有用であるだろう。

【0014】

定義

便宜上、本発明をさらに説明する前に、本明細書、実施例、及び添付の特許請求の範囲で使用される特定の用語をここに集める。これらの定義は、本開示の残りの部分を考慮して読まれ、当業者によって理解されるべきである。別途定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語及び科学用語は、当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。

【0015】

本発明をより容易に理解するために、特定の用語及び語句を、以下及び本明細書全体で定義する。

【0016】

冠詞「a」及び「an」は、本明細書において、冠詞の文法的対象の1つまたは2つ以上（すなわち、少なくとも1つ）を指すために使用される。例として、「要素」とは、1つの要素または2つ以上の要素を意味する。

【0017】

本明細書及び特許請求の範囲において本明細書で使用される語句「及び／または」は、結合される要素すなわち、接合的に存在する場合もあれば、離接的に存在する場合もある要素の「いずれかまたは両方」を意味すると理解されるべきである。「及び／または」で列挙された複数の要素は、同じように、つまり、結合される要素の「1つ以上」と解釈されるべきである。「及び／または」節によって詳細に特定される要素以外に、詳細に特定される要素に関連するかどうかに関係なく、他の要素が任意に存在し得る。したがって、非限定的な例として、「含む (comprising)」などの非限定的な (open-ended) 言語と組み合わせて使用する場合の「A及び／またはB」への言及は、一実施形態では、Aのみ（任意にB以外の要素を含む）を指し、別の実施形態では、Bのみ（任意にA以外の要素を含む）を指し、さらに別の実施形態では、A及びBの両方（任意に他の要素を含む）を指すことができる。

【0018】

本明細書及び特許請求の範囲で使用される場合、「または」は、上記で定義された「及び／または」と同じ意味を有すると理解されるべきである。例えば、リスト内のアイテムを分離する場合、「または」または「及び／または」は包括的、すなわち、いくつかの要素またはリストの要素のうちの少なくとも1つを含むだけでなく、2つ以上も含み、任意にリストにない追加のアイテムも含むと解釈されるものとする。それとは反対に、「～のうちのただ1つ」もしくは「～のうちの厳密に1つ」、または特許請求の範囲で使用される場合、「からなる (consisting of)」など、明確に示された用語だけが

10

20

30

40

50

、いくつかの要素または要素リストのうちの厳密に一要素を含むことを指す。一般に、本明細書で使用される「または」という用語は、「いずれか」、「～のうちの1つ」、「～のうちのただ1つ」、または「～のうちの厳密に1つ」などの排他的な用語が続く場合のみ、排他的な代替物（すなわち、「一方または他方であるが両方ではない」）を示すものとして解釈されるものとする。特許請求の範囲で使用される場合、「から本質的になる」とは、特許法分野で使用される一般的な意味を有するものとする。

【0019】

本明細書及び特許請求の範囲で使用される場合、1つ以上の要素のリストに関して、「少なくとも1つ」という語句は、要素のリストにおける要素のうちのいずれか1つ以上から選択される少なくとも1つの要素を意味すると理解されるべきであり、ただし、要素のリスト内に詳細にリストされる各要素の少なくとも1つを必ずしも含む必要はなく、要素のリスト内の要素の組み合わせを除外しない。また、この定義により、「少なくとも1つ」という語句が指す要素のリスト内で詳細に特定された要素以外で、詳細に特定されたこれらの要素に関連するかどうかに関係なく、要素は任意に存在することができる。したがって、非限定的な例として、「A及びBの少なくとも1つ」（または同等に「AまたはBの少なくとも1つ」、または同等に「A及び／またはBの少なくとも1つ」）は、一実施形態では、任意に2つ以上のAを含みBが存在しない少なくとも1つのA（及び任意にB以外の要素を含む）を指し、別の実施形態では、任意に2つ以上のBを含みAが存在しない少なくとも1つのB（及び任意にA以外の要素を含む）を指し、さらに別の実施形態では、任意に2つ以上のAを含む少なくとも1つのA、任意に2つ以上のBを含む少なくとも1つのB（及び任意に他の要素を含む）を指すことができる。

【0020】

また、反対に明確に示されない限り、2つ以上のステップまたは行為を含む本明細書で主張される任意の方法において、方法のステップまたは行為の順序は、列挙された方法のステップまたは行為の順序に必ずしも限定されないことも理解されるべきである。

【0021】

特許請求の範囲及び上記の明細書では、「含む (comprising)」、「含む (including)」、「運搬する (carrying)」、「有する (having)」、「含む (containing)」、「関与する (involving)」、「保持する (holding)」、「からなる (composed of)」などのすべての移行句は、非限定的、すなわち、それらを含むがそれらに限定されないことを意味すると理解されるべきである。米国特許庁特許審査手続便覧のセクション2111.03に記載されているように、移行句「からなる (consisting of)」及び「から本質的になる (consisting essentially of)」のみが、それぞれ限定的 (closed) または半限定的 (semi-closed) な移行句であるものとする。

【0022】

本発明の組成物に含まれる特定の化合物は、特定の幾何異性体または立体異性体で存在し得る。さらに、本発明のポリマーはまた光学的に活性であり得る。本発明は、シスー及びトランスー異性体、Rー及びSーエナンチオマー、ジアステレオマー、(d)ー異性体、(l)ー異性体、それらのラセミ混合物、ならびにそれらの他の混合物を含む、すべてのそのような化合物を、本発明の範囲内に含まれるものとして企図する。アルキル基などの置換基には追加の不斉炭素原子が存在し得る。すべてのそのような異性体、ならびにそれらの混合物は、本発明に含まれることが意図される。

【0023】

例えば、本発明の化合物の特定のエナンチオマーが望まれる場合、それは不斉合成によって、またはキラル補助剤による誘導体化によって調製することができ、得られるジアステレオマー混合物を分離し、補助基を切断して純粋な目的のエナンチオマーを提供する。あるいは、分子が、アミノなどの塩基性官能基、またはカルボキシルなどの酸性官能基を含む場合、適切な光学活性な酸または塩基でジアステレオマー塩が形成され、その後、分

別結晶または当技術分野で周知のクロマトグラフィー手段によって形成されたジアステレオマーが分割され、その後の純粋なエナンチオマーが回収される。

【0024】

本明細書に示される構造はまた、1つ以上の同位体濃縮原子の存在下のみで異なる化合物を含むことを意味する。例えば、水素を重水素またはトリチウムで置換することにより、あるいは炭素を ^{13}C —または ^{14}C —濃縮炭素で置換することにより生成される化合物は、本発明の範囲内である。

【0025】

本明細書で使用される「薬学的に許容される賦形剤」または「薬学的に許容される担体」という句は、対象化学物質を体の1つの臓器または部分から体の別の臓器または部分へ運搬または輸送するのに関与する、液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、または封入材料などの、薬学的に許容される材料、組成物、またはビヒクルを意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合性があり、患者に有害ではなく、実質的に非発熱性であるという意味で「許容され」なければならない。薬学的に許容される担体として役立つことができる材料のいくつかの例には、(1)乳糖、グルコース、及びショ糖などの糖、(2)トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプンなどのデンプン、(3)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、及び酢酸セルロースなどのセルロース及びその誘導体、(4)粉末トラガカント、(5)麦芽、(6)ゼラチン、(7)タルク、(8)カカオバター及び坐剤ワックスなどの賦形剤、(9)落花生油、綿実油、紅花油、胡麻油、オリーブ油、トウモロコシ油、及び大豆油などの油、(10)プロピレングリコールなどのグリコール、(11)グリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレングリコールなどのポリオール、(12)オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなどのエステル、(13)アガー、(14)水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなどの緩衝剤、(15)アルギン酸、(16)パイロジェンフリー水、(17)等張食塩水、(18)リンガー溶液、(19)エチルアルコール、(20)リン酸緩衝溶液、ならびに(21)薬学的製剤で使用される他の非毒性適合性物質が含まれる。特定の実施形態では、本発明の薬学的組成物は、非発熱性であり、すなわち、患者に投与されたとき有意な温度上昇を引き起こさない。

【0026】

「薬学的に許容される塩」という用語は、化合物(複数可)の比較的非毒性の無機酸付加塩及び有機酸付加塩を指す。これらの塩は、化合物(複数可)の最終単離及び精製中に、または遊離塩基形態の精製化合物(複数可)を好適な有機酸または無機酸と別々に反応させ、それによって形成された塩を単離することによりインサイチュで調製することができる。代表的な塩には、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、及びラウリルスルホン酸塩などが含まれる。(例えば、Berge et al. (1977) “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci. 66: 1-19を参照されたい)。

【0027】

他の場合では、本発明の方法において有用な化合物は、1つ以上の酸性官能基を含有し得、したがって、薬学的に許容される塩基で薬学的に許容される塩を形成することができる。これらの場合における「薬学的に許容される塩」という用語は、化合物(複数可)の比較的非毒性の無機塩基付加塩及び有機塩基付加塩を指す。これらの塩は、同様に、化合物(複数可)の最終単離及び精製中に、またはその遊離酸形態の精製化合物(複数可)を、薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、もしくは重炭酸塩などの好適な塩基と、アンモニアと、または薬学的に許容される有機第一級アミン、有機第二級アミン、もしくは有機第三級アミンと別々に反応させることによって、インサイチュで調製することができる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類塩には、リチウム、ナトリウム、カ

リウム、カルシウム、マグネシウム、及びアルミニウム塩などが含まれる。塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンには、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが含まれる（例えば、上記 *Berge et al.* , を参照されたい）。

【0028】

治療における使用に関する化合物の「治療的有效量」（または「有効量」）は、（哺乳動物、好ましくはヒトへの）所望の投与計画の一部として投与される場合、治療する障害もしくは病態または美容目的の臨床的に許容される基準に従って、例えば、医学的治療に適用可能な合理的な利益／リスク比で、症状を緩和、病態を改善、または疾患状態の発症を遅らせる製剤中の化合物の量を指す。

【0029】

「予防的または治療的」処置という用語は、当技術分野で認識されており、当該組成物のうちの1つ以上の宿主への投与を含む。それが望ましくない状態（例えば、宿主動物の疾患または他の望ましくない状態）の臨床症状の前に投与される場合、処置は予防的であり（すなわち、それは望ましくない状態の発症に対して宿主を保護し）、それが望ましくない状態の発現後に投与される場合、処置は治療的である（すなわち、それは既存の望ましくない状態またはその副作用を軽減、改善、または安定化することを意図する）。

【0030】

「患者」という用語は、特定の治療を必要とする哺乳動物を指す。特定の実施形態では、患者は霊長類、イヌ、ネコ、またはウマである。特定の実施形態では、患者はヒトである。

【0031】

脂肪族鎖は、下記に定義されるアルキル、アルケニル、及びアルキニルのクラスを含む。直鎖脂肪族鎖は、非分岐炭素鎖部分に限定される。本明細書で使用される場合、「脂肪族基」という用語は、直鎖、分岐鎖、または環状脂肪族炭化水素基を指し、アルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基などの飽和脂肪族基及び不飽和脂肪族基を含む。

【0032】

「アルキル」は、特定された数の炭素原子、または特定されていない場合は最大30個の炭素原子を有する、完全飽和環式または完全飽和非環式の、分岐または非分岐の炭素鎖部分を指す。例えば、1～8個の炭素原子のアルキルは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、及びオクチルなどの部分、ならびにこれらの部分の位置異性体である部分を指す。10～30個の炭素原子のアルキルは、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、エイコシル、ヘネイコシル、ドコシル、トリコシル、及びテトラコシルを含む。特定の実施形態では、直鎖または分岐鎖アルキルは、その骨格中に30個以下（例えば、直鎖についてC₁－C₃₀、分岐鎖についてC₃－C₃₀）、より好ましくは20個以下の炭素原子を有する。アルキル基は置換されていても置換されていなくてもよい。

【0033】

本明細書で使用する場合、「アルキレン」という用語は、その最長炭素鎖上の化合物の残りの部分への2つの結合点を含む、特定の数の炭素、例えば2～12個の炭素原子を有するアルキル基を指す。アルキレン基の非限定的な例としては、メチレン－（CH₂）－、エチレン－（CH₂CH₂）－、n－プロピレン－（CH₂CH₂CH₂）－、イソプロピレン－（CH₂CH（CH₃））－などが含まれる。アルキレン基は、環式または非環式の、分岐または非分岐の炭素鎖部分であることができ、1つ以上の置換基で任意選択的に置換されていてもよい。

【0034】

「シクロアルキル」は、それぞれ3～12個の炭素原子を有する単環式または二環式の、または架橋またはスピロ環式または多環式の飽和炭素環を意味する。同様に、好ましいシクロアルキルは、環構造に3～10個の炭素原子を有し、より好ましくは環構造に3～

10

20

30

40

50

6 個の炭素を有する。シクロアルキル基は置換または非置換であり得る。

【0035】

炭素数が他に特定されない限り、本明細書で使用される「低級アルキル」は、上記で定義されるようなアルキル基を意味するが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、及び *tert*-ブチルのようなその骨格構造中に 1～10 個の炭素、より好ましくは 1～6 個の炭素原子を有する。同様に、「低級アルケニル」及び「低級アルキニル」は、同様の鎖長を有する。本出願を通して、好ましいアルキル基は、低級アルキルである。特定の実施形態では、本明細書においてアルキルとして指定される置換基は、低級アルキルである。

【0036】

「アルケニル」は、特定された数の炭素原子、または炭素原子の数の限定が特定されていない場合は最大 26 個の炭素原子を有し、部分に 1 つ以上の二重結合を有する、任意の環式または非環式の、分岐または非分岐の不飽和炭素鎖部分を指す。6～26 個の炭素原子のアルケニルは、さまざまな異性体において、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、ノナデセニル、エイコセニル、ヘネイコソエニル、ドコセニル、トリコセニル、及びテトラコセニルによって例示され、不飽和結合（複数可）は部分のどこにでも配置されることができ、二重結合（複数可）について（*Z*）または（*E*）の配置のいずれかをとることができる。

【0037】

「アルキニル」とは、アルケニルの範囲のヒドロカルビル部分を指すが、その部分に 1 つ以上の三重結合を有する。

【0038】

「アルキルチオ」という用語は、それに結合した硫黄部分を有する、上記に定義されるようなアルキル基を指す。特定の実施形態では、「アルキルチオ」部分は、 $-(S)-$ アルキル、 $-(S)-$ アルケニル、 $-(S)-$ アルキニル、及び $-(S)-(CH_2)_m-R^{10}$ のうちの 1 つで表され、 R^{10} は以下に定義される。代表的なアルキルチオ基には、メチルチオ、エチルチオなどが含まれる。本明細書で使用される「アルコキシル」または「アルコキシ」という用語は、酸素部分がそれに結合した以下に定義されるアルキル基を指す。代表的なアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、*tert*-ブトキシなどを含む。「エーテル」とは、酸素によって共有結合した 2 つの炭化水素である。したがって、アルキルをエーテルにさせるアルキルの置換基は、 $-O-$ アルキル、 $-O-$ アルケニル、 $-O-$ アルキニル、 $-O-(CH_2)_m-R^{10}$ のうちの 1 つで表すことができるようなアルコキシルであるか、またはアルコキシルと類似しており、*m* 及び R^{10} は以下に記載する。

【0039】

「アミン」及び「アミノ」という用語は、当技術分野で認識されており、非置換アミン及び置換アミンの両方、例えば、式：

【化 3】



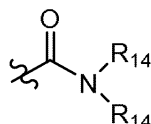
で表すことができ、式中、 R_{11} 、 R_{12} 、及び R_{13} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、 $-(CH_2)_m-R^{10}$ を表すか、または R_{11} 及び R_{12} が、それらが結合している N 原子と一緒に、環構造に 4～8 個の原子を有する複素環を完成させ、 R^{10} は、アルケニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、またはポリシクリルを表し、*m* は、ゼロまたは 1～8 の範囲の整数である。特定の実施形態では、 R_{11} または R_{12} のうちの 1 つのみがカルボニルであり得、例えば、 R_{11}

1、 R_{12} 、及び窒素が一緒になってイミドを形成しない。さらにより特定の実施形態では、 R_{11} 及び R_{12} （任意に R_{13} ）は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、または $-(CH_2)_m-R_{10}$ を表す。したがって、本明細書で使用される「アルキルアミン」という用語は、置換または非置換アルキルが結合した上で定義したアミン基を意味し、すなわち、 R_{11} 及び R_{12} の少なくとも一方はアルキル基である。特定の実施形態では、アミノ基またはアルキルアミンは塩基性であり、 $pK_a > 7.00$ の共役酸を有することを意味し、すなわち、これらの官能基のプロトン化形態は水に対して約7.00超の pK_a を有する。

【0040】

本明細書で使用される「アミド」という用語は、以下の基

【化4】



を指し、式中、各 R_{14} が、独立して、水素またはヒドロカルビル基を表すか、または2つの R_{14} が、それらが結合しているN原子と一緒に、環構造に4個～8個の原子を有する複素環を完成させる。

【0041】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、環の各原子が炭素（すなわち、炭素環式アリール）であるか、または1つ以上の原子がヘテロ原子（すなわち、ヘテロアリール）である、3～12員置換または非置換単環芳香族基を含む。好ましくは、アリール基は、5～12員環、より好ましくは6～10員環を含む。「アリール」という用語はまた、2つ以上の炭素が2つの隣接する環に共通である2つ以上の環状環を有する多環系も含み、環の少なくとも一方は芳香族であり、例えば、他方の環状環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び／またはヘテロシクリルであり得る。炭素環式アリール基としては、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、フェノール、アニリンなどが含まれる。ヘテロアリール基としては、置換または非置換の芳香族の3～12員環構造、より好ましくは5～12員環、より好ましくは5～10員環が含まれ、その環構造は1～4個のヘテロ原子を含む。ヘテロアリール基としては、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、及びピリミジンなどが含まれる。アリール及びヘテロアリールは、単環式、二環式、または多環式であり得る。

【0042】

本明細書で使用される「ハロ」、「ハロゲン化物」、または「ハロゲン」という用語は、ハロゲンを意味し、例えば、これらに限定されないが、放射性及び非放射性の両方の形態のフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなどが含まれる。好ましい実施形態では、ハロは、フルオロ、クロロ、及びブロモからなる群から選択される。

【0043】

「ヘテロシクリル」または「複素環式基」という用語は、3～12員の環構造、より好ましくは5～12員環、より好ましくは5～10員環を指し、その環構造は1～4個のヘテロ原子を含む。複素環は、単環式、二環式、スピロ環式、または多環式であり得る。ヘテロシクリル基としては、例えば、チオフェン、チアントレン、フラン、ピラン、イソベンゾフラン、クロメン、キサンテン、フェノキサチン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、ピリミジン、フェナントロリン、フェナジン、フェルサジン、フェノチアジン、フラザン、フ

10

20

30

40

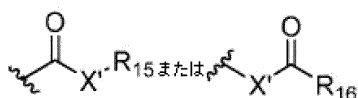
50

エノキサジン、ピロリジン、オキサラン、チオラン、オキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ラクトン、例えば、アゼチジノン及びピロリジノン、スルタム、スルトンなどのラクタムが含まれる。複素環式環は、例えば、ハロゲン、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、スルファモイル、スルフィニル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族、またはヘテロ芳香族部分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などのような上記に記載のそのような置換基で1つ以上の位置で置換することができる。

【0044】

「カルボニル」という用語は、当技術分野で認識されており、式：

【化5】



で表すことができるかかする部分を含み、式中、 X' は結合であるか、酸素または硫黄を表し、 R_{15} は水素、アルキル、アルケニル、 $-(CH_2)_m-R_{10}$ 、または薬学的に許容される塩を表し、 R_{16} は水素、アルキル、アルケニル、または $-(CH_2)_m-R_{10}$ を表し、 m 及び R_{10} は上記で定義されるとおりである。 X' が酸素であり、 R_{15} または R_{16} が水素でない場合、式は「エステル」を表す。 X' が酸素であり、 R_{15} が上で定義されるとおりである場合、部分は本明細書でカルボキシル基と称され、特に、 R_{15} が水素である場合、式は「カルボン酸」を表す。 X' が酸素であり、 R_{16} が水素である場合、式は「ギ酸」を表す。一般に、上記式の酸素原子が硫黄で置き換えられる場合、式は「チオカルボニル」基を表す。 X' が硫黄であり、 R_{15} または R_{16} が水素でない場合、式は「チオエステル」基を表す。 X' が硫黄であり、 R_{15} が水素である場合、式は「チオカルボン酸」基を表す。 X' が硫黄であり、 R_{16} が水素である場合、式は「チオホルメート」基を表す。一方、 X' が結合であり、 R_{15} が水素でない場合、上記式は「ケトン」基を表す。 X' が結合であり、 R_{15} が水素である場合、上記式は「アルデヒド」基を表す。

【0045】

本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、有機化合物の全ての許容される置換基を含むことが企図される。広範な態様では、許容される置換基には、有機化合物の非環式及び環式の、分岐及び非分岐の、炭素環式及び複素環式の、芳香族及び非芳香族の置換基が含まれる。例示的な置換基としては、例えば、本明細書に記載の上記のものが含まれる。許容される置換基は、1つ以上であり、適切な有機化合物について同じであるか、または異なり得る。本発明の目的のために、窒素のようなヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たす本明細書に記載の有機化合物の水素置換基及び／または任意の許容される置換基を有し得る。本発明は、有機化合物の許容される置換基によっていかなる様式でも限定されることを意図しない。「置換」または「～で置換された」は、そのような置換が置換原子及び置換基の許された原子価に従うこと、ならびにその置換が、例えば、再配置、環化、排除などによる変換を自然に受けない安定した化合物をもたらすという暗示的条件を含むことが理解されるであろう。

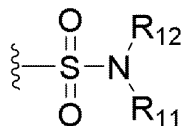
【0046】

本明細書で使用されるとき、「ニトロ」という用語は、 $-NO_2$ を意味し、「ハロゲン」という用語は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ を表し、「スルフヒドリル」という用語は、 $-SH$ を意味し、「ヒドロキシル」という用語は、 $-OH$ を意味し、「スルホニル」という用語は、 $-SO_2-$ を意味し、「アジド」という用語は、 $-N_3$ を意味し、「シアノ」という用語は、 $-CN$ を意味し、「イソシアナト」という用語は、 $-NCO$ を意味し、「チオシアナト」という用語は、 $-SCN$ を意味し、「イソチオシアナト」という用語は、 $-NCS$ を意味し、「シアナト」という用語は、 $-OCN$ を意味する。

【 0 0 4 7 】

「スルファモイル」という用語は、当技術分野で認識されており、式：

【化 6】



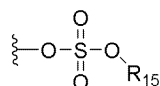
で表すことができる部分を含み、式中、 R_{11} 及び R_{12} は上記に定義されたとおりである。

10

【 0 0 4 8 】

「硫酸塩」という用語は、当技術分野で認識されており、式：

【化 7】

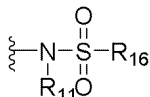


で表すことができる部分を含み、式中、 R_{15} は上記に定義されたとおりである。

【 0 0 4 9 】

「スルホンアミド」という用語は、当技術分野で認識されており、式：

【化 8】



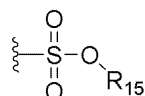
で表すことができる部分を含み、式中、 R_{11} 及び R_{16} は上記に定義されたとおりである。

20

【 0 0 5 0 】

「スルホン酸」という用語は、当技術分野で認識されており、式：

【化 9】



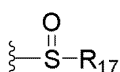
で表すことができる部分を含み、式中、 R_{15} は、電子対、水素、アルキル、シクロアルキル、またはアリールである。

30

【 0 0 5 1 】

本明細書で使用される「スルホキシド」または「スルフィニル」という用語は、式：

【化 10】



で表すことができる部分を指し、式中、 R_{17} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、またはアリールからなる群から選択される。

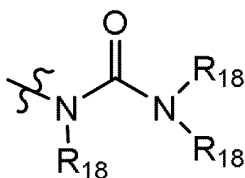
40

【 0 0 5 2 】

「尿素」という用語は、当該技術分野で認識されており、一般式

50

【化 1 1】



で表すことができ、式中、各 R_{18} は独立して、水素もしくはアルキルなどのヒドロカルビル、または他の原子及び介在原子（複数可）と一緒にあった R_{18} の任意の出現を表し、環構造に 4 ～ 8 個の原子を有する複素環を完成させる。

【0053】

本明細書で使用される場合、各表現、例えば、アルキル、 m 、 n などの定義は、それが任意の構造中に 2 回以上出現する場合、同じ構造中の他の場所でのその定義とは無関係であることが意図される。

【0054】

本明細書で使用される「プロドラッグ」という用語は、生理学的条件下、治療活性剤に変換される化合物を包含する。プロドラッグを作製するための一般的な方法は、所望の分子を曝露するために生理学的条件下で加水分解される選択された部分を含めることである。他の実施形態において、プロドラッグは、宿主動物の酵素活性により変換される。

【0055】

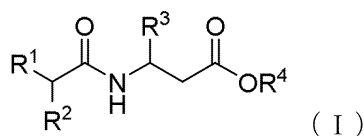
本発明の目的のために、化学元素は、*Handbook of Chemistry and Physics*、第 67 版、1986 – 87 の内表紙の CAS バージョンの元素周期表に従って特定される。

【0056】

例示的な化合物

特定の実施形態では、本発明は、式 I の化合物であって、

【化 1 2】



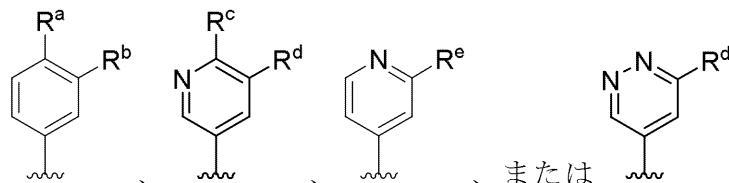
式中、

R^1 が、H、アルキル、アルキレンーシクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキレンーO-アルキル、アリール、ヘテロアリール、またはアルキレンー CF_3 であり、

R^2 が、ヘテロシクリルであり、

R^3 が、

【化 1 3】



であり、

R^4 が、H、または $(C_1 - C_6)$ - アルキルであり、

R^a が、H、アルキル、シクロアルキル、CN、または -O-アルキルであり、

R^b が、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-O-シクロアルキル、-O-アリール、または -O-ヘテロシクリルであり、

R^c が、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはアルキレンー CF_3

であり、

R^d が、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-O-$ シクロアルキル、 $-O-$ アリール、または $-O-$ ヘテロシクリルであり、及び

R^e が、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである、
化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0057】

特定の実施形態では、本発明は、 R^1 がアルキルである前述の化合物のうちのいずれか1つに関する。特定の実施形態では、 R^1 は、メチル、エチル、イソプロピル、 n -プロピル、 i -ブチル、 n -ブチル、または t -ブチルである。

【0058】

特定の実施形態では、本発明は、 R^1 がアルキレン-シクロアルキルである前述の化合物のうちのいずれか1つに関する。いくつかの実施形態では、アルキレン-シクロアルキルは、メチレン-シクロプロピルである。

【0059】

特定の実施形態では、本発明は、 R^1 がヘテロシクリルである前述の化合物のうちのいずれか1つに関する。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、N含有ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換N含有ヘテロシクリルである。

【0060】

特定の実施形態では、本発明は、 R^1 が $-$ アルキレン- O -アルキルである前述の化合物のうちのいずれか1つに関する。いくつかの実施形態では、 R^1 は、メチレン- O -メチルである。

【0061】

特定の実施形態では、本発明は、 R^1 がアリールである前述の化合物のうちのいずれか1つに関する。いくつかの実施形態では、 R^1 は、フェニルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換フェニルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換フェニルである。いくつかの実施形態では、置換フェニルは、アルキル及びハロゲンから選択される1つ以上の置換基で置換される。

【0062】

特定の実施形態では、本発明は、 R^1 がアルキレン- CF_3 である前述の化合物のうちのいずれか1つに関する。いくつかの実施形態では、 R^1 は、メチレン- CF_3 である。

【0063】

特定の実施形態では、本発明は、 R^2 がヘテロシクリルである前述の化合物のうちのいずれか1つに関する。特定の実施形態では、 R^2 は、置換ヘテロシクリルである。特定の実施形態では、 R^2 は、N含有ヘテロシクリルである。特定の実施形態では、N含有ヘテロシクリルは、6~12員のヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、アミノ、アルキル、及びアルコキシから選択される1つ以上の置換基で置換され、アルキルまたはアルコキシが、モルフィリノ、環状アミノ、または非環状アミノで置換され、ならびに前記アルキル、アルコキシ、モルホリノ、環状アミノ、または非環状アミノ部分が、1つ以上のアルコキシルまたはフッ素で任意に置換される。

【0064】

実施形態では、 R^2 は、非置換ピリジノニルである。特定の実施形態では、 R^2 は、置換ピリジノニルである。いくつかの実施形態では、置換ピリジノニルは、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、アリール、ヘテロアリール、及び CF_3 から選択される1つ以上の換基で置換される。

【0065】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、

10

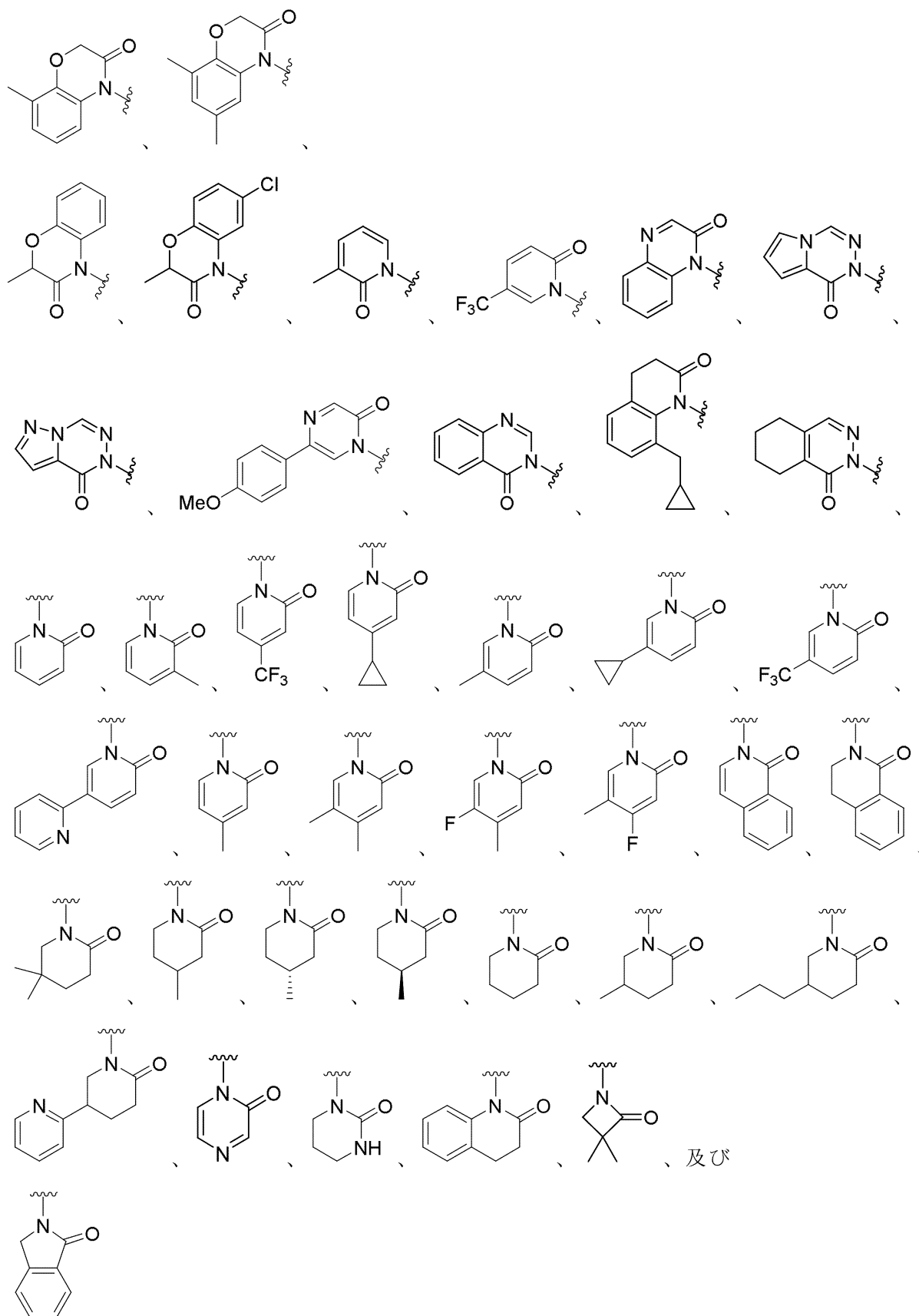
20

30

40

50

【化 1 4】



10

20

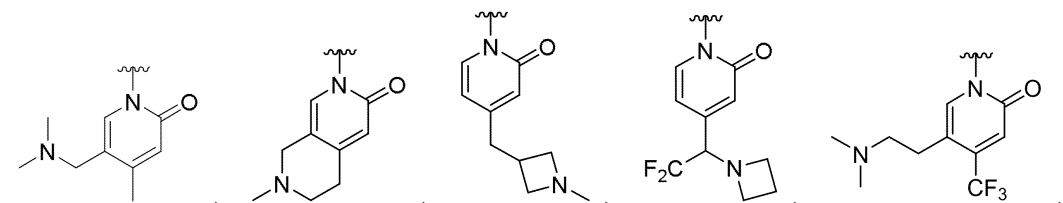
30

40

から選択される。

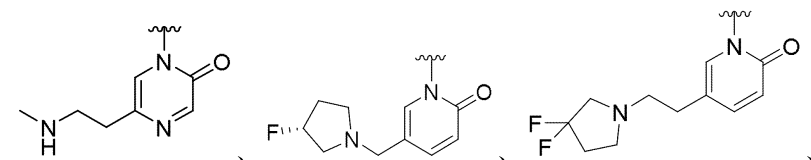
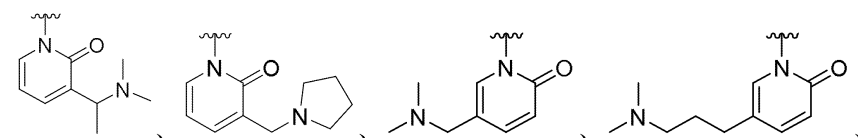
【 0 0 6 6 】

50

CN(C)CCc1cc[nH]c1=O

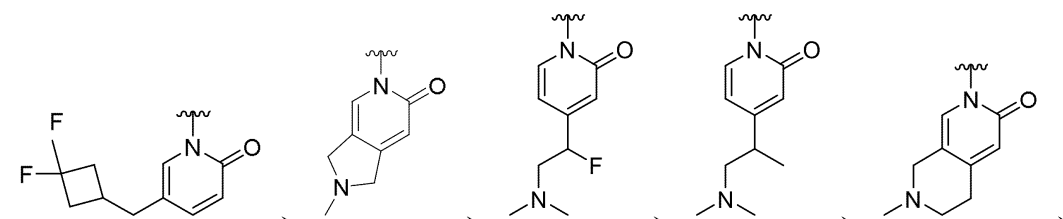
Chemical structures of the four compounds are shown below:

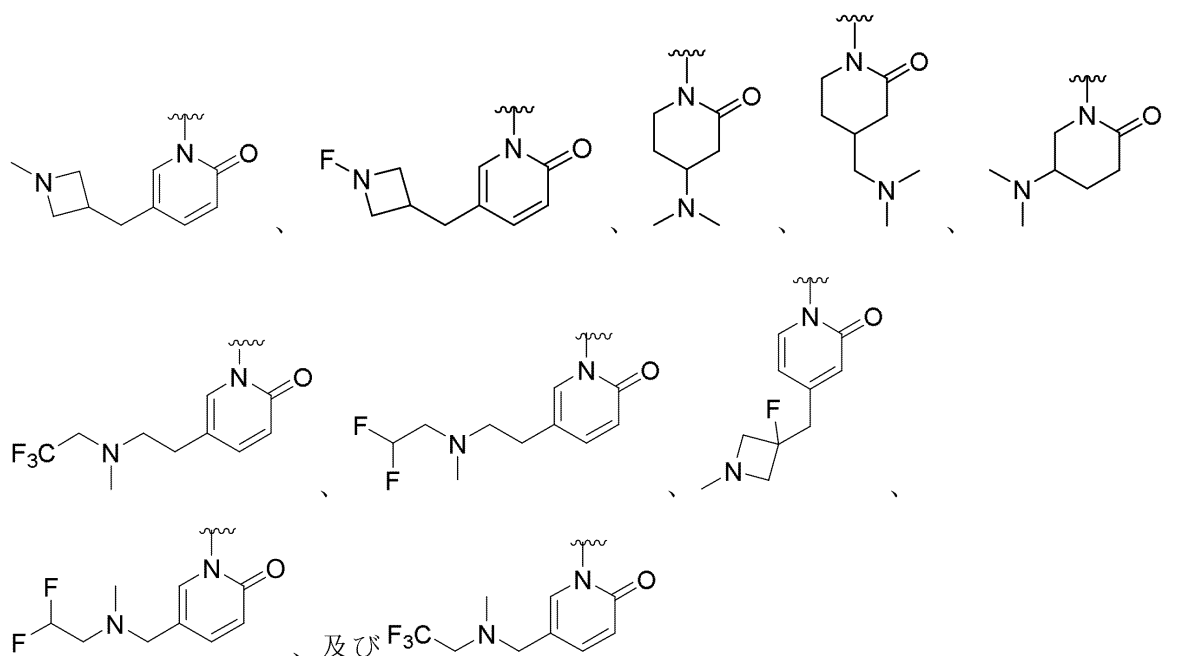
- 4-(2-morpholinoethyl)pyridine-2(1H)-one
- 4-(2-morpholinoethyl)pyridine-3-carboxamide
- 4-(2-(dimethylamino)ethoxy)pyridine-2(1H)-one
- 4-(dimethylamino)pyridine-2(1H)-one











10

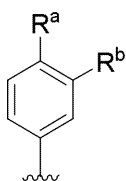
から選択される。

20

【0067】

特定の実施形態では、本発明は、 R^3 が

【化16】



である前述の化合物のうちのいずれか1つに関する。

30

【0068】

特定の実施形態では、本発明は、 R^4 がHである前述の化合物のうちのいずれか1つに関する。

【0069】

特定の実施形態では、本発明は、 R^4 が $(C_1 - C_6)$ -アルキルである前述の化合物のうちのいずれか1つに関する。一実施形態では、 R^4 は、メチル、エチル、イソプロピル、*n*-プロピル、イソブチル、*n*-ブチル、またはtert-ブチルである。

【0070】

特定の実施形態では、本発明は、 R^a がHである前述の化合物のうちのいずれか1つに関する。

40

【0071】

特定の実施形態では、本発明は、 R^a がアルキルである前述の化合物のうちのいずれか1つに関する。一実施形態では、 R^a はメチルである。

【0072】

特定の実施形態では、本発明は、 R^a がシクロプロピルである前述の化合物のうちのいずれか1つに関する。特定の実施形態では、本発明は、 R^a がCNである前述の化合物のうちのいずれか1つに関する。

【0073】

特定の実施形態では、本発明は、 R^a が-O-アルキルである前述の化合物のうちのいずれか1つに関する。いくつかの実施形態では、 R^a は-OMeである。

50

【0074】

特定の実施形態では、本発明は、 R^b がHである前述の化合物のうちのいずれか1つに関する。

【0075】

特定の実施形態では、本発明は、 R^b がアルキルである前述の化合物のうちのいずれか1つに関する。一実施形態では、 R^b は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、または*t*-ブチルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、*t*-ブチルである。

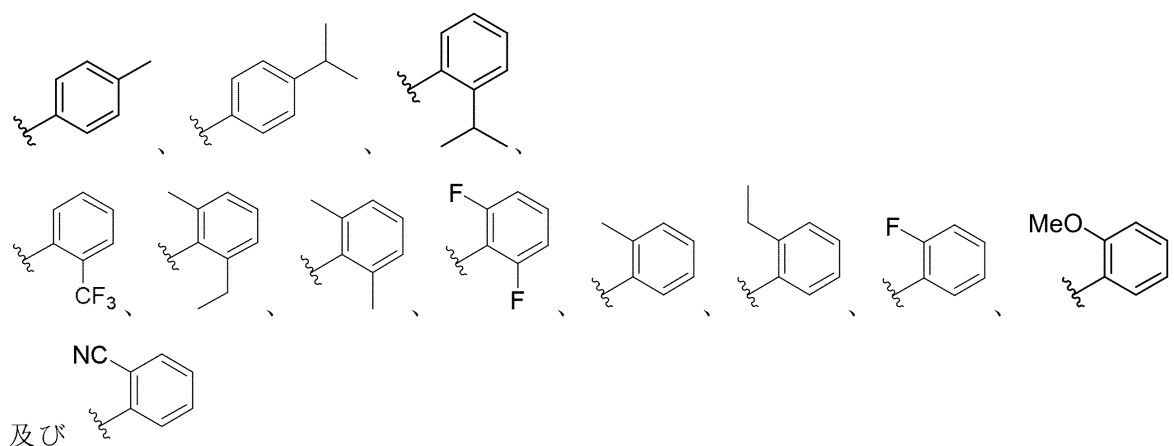
【0076】

特定の実施形態では、本発明は、 R^b がアリールである前述の化合物のうちのいずれか1つに関する。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換アリールである。

【0077】

特定の実施形態では、本発明は、 R^b がヘテロアリールである前述の化合物のうちのいずれか1つに関する。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、置換アリールまたは置換ヘテロアリールは、アルキル、ハロゲン、OH、-O-アルキル、CN、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルから選択される1つ以上の置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換アリールである。いくつかの実施形態では、 R^b は、

【化17】

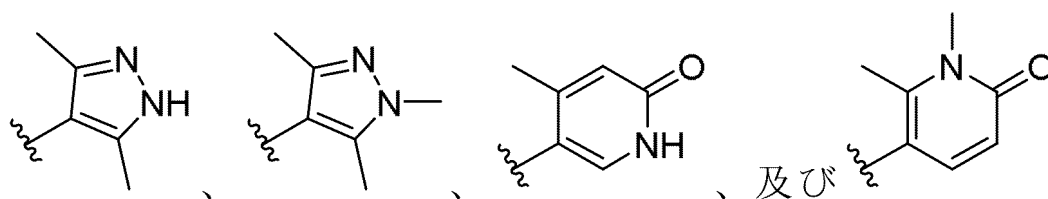


から選択される。

【0078】

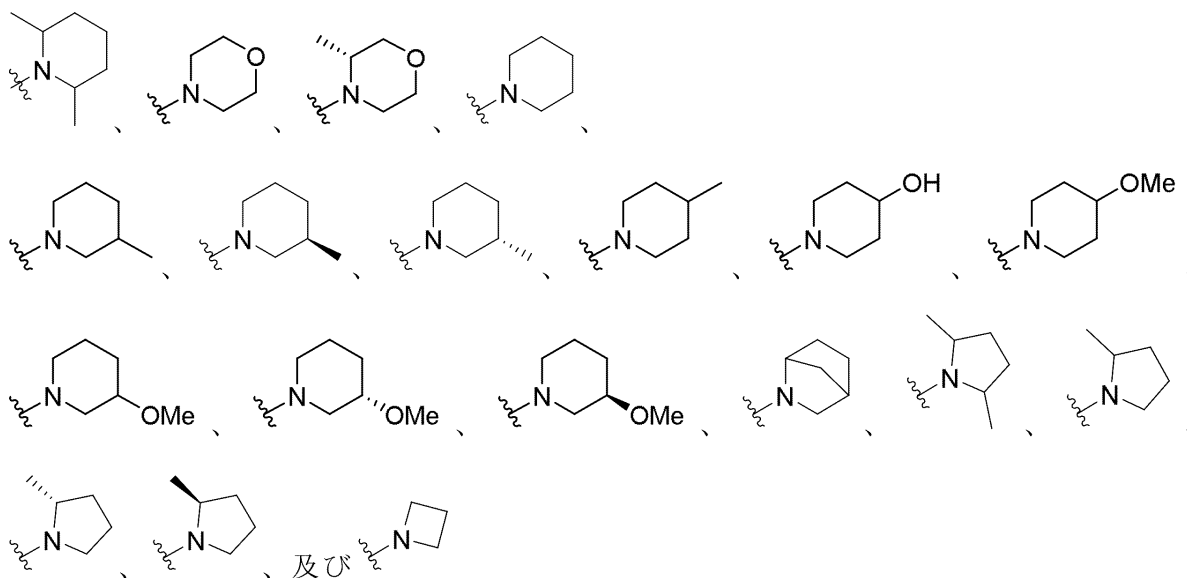
特定の実施形態では、本発明は、 R^b がヘテロシクリルである前述の化合物のうちのいずれか1つに関する。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、置換ヘテロシクリルは、アルキル、OH、及び-O-アルキルから選択される1つ以上の置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^b は、

【化18】



から選択される。いくつかの実施形態では、 R^b は、

【化 1 9】



10

から選択される。

【0079】

20

特定の実施形態では、本発明は、 R^b が－O－シクロブチルである前述の化合物のうちのいずれか1つに関する。いくつかの実施形態では、 R^b は、－O－シクロブチルである。

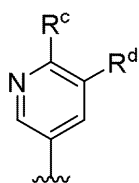
【0080】

特定の実施形態では、本発明は、 R^b が－O－アリールである前述の化合物のうちのいずれか1つに関する。いくつかの実施形態では、 R^b は、－O－フェニルである。

【0081】

特定の実施形態では、本発明は、 R^3 が

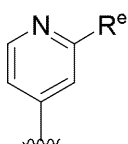
【化 2 0】



30

である前述の化合物のうちのいずれか1つに関する。特定の実施形態では、本発明は、 R^3 が

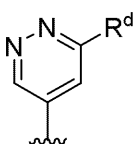
【化 2 1】



40

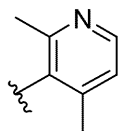
である前述の化合物のうちのいずれか1つに関する。特定の実施形態では、本発明は、 R^3 が

【化 2 2】



50

【化 2 4】

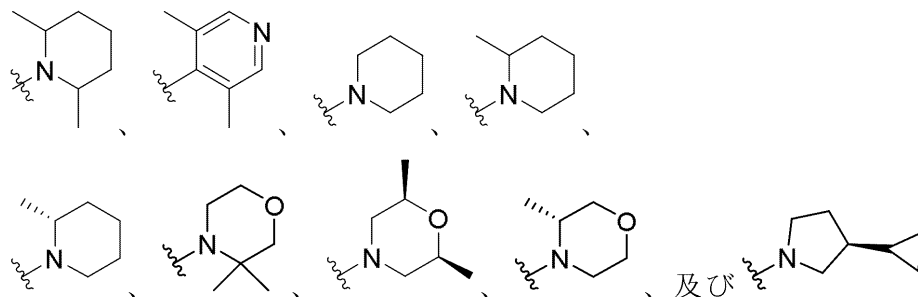


である前述の化合物のうちのいずれか 1 つに関する。

【0092】

特定の実施形態では、本発明は、 R^d が

【化 2 5】

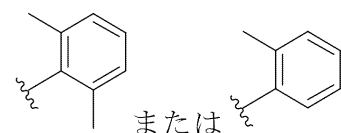


から選択される前述の化合物のうちのいずれか 1 つに関する。

【0093】

特定の実施形態では、本発明は、 R^e がアリールである前述の化合物のうちのいずれか 1 つに関する。いくつかの実施形態では、 R^e は、フェニルである。いくつかの実施形態では、 R^e は、置換フェニルである。いくつかの実施形態では、置換フェニルは、アルキル置換フェニルである。いくつかの実施形態では、 R^e は、

【化 2 6】



である。

【0094】

特定の実施形態では、本発明は、 R^e がヘテロアリールである前述の化合物のうちのいずれか 1 つに関する。

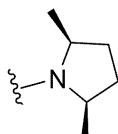
【0095】

特定の実施形態では、本発明は、 R^e がヘテロシクリルである前述の化合物のうちのいずれか 1 つに関する。

【0096】

いくつかの実施形態では、 R^e は、置換ピロリジニルである。いくつかの実施形態では、 R^e は、アルキル置換ピロリジニルである。いくつかの実施形態では、 R^e は、

【化 2 7】



である。

【0097】

特定の実施形態では、本発明は、化合物が薬学的に許容される塩である、前述の化合物

【 0 0 9 8 】

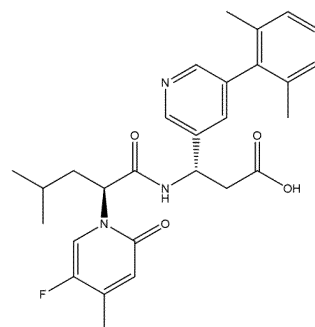
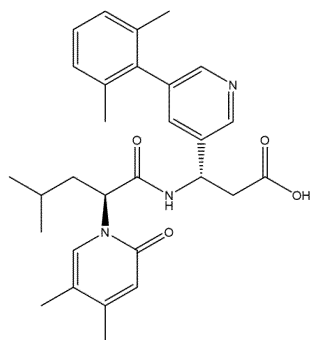
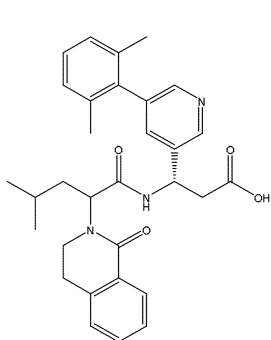
【化 2 8】



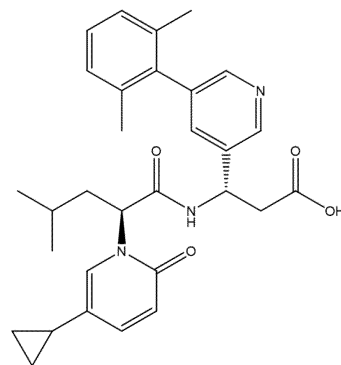
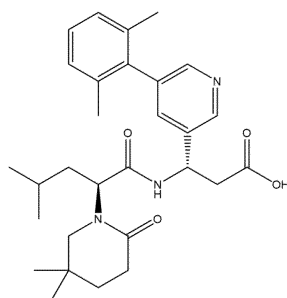
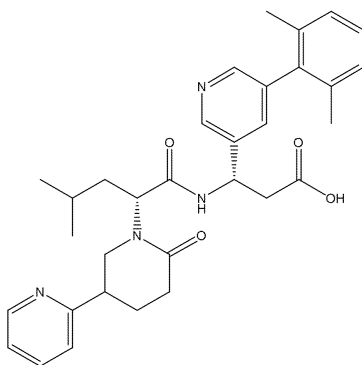
30

40

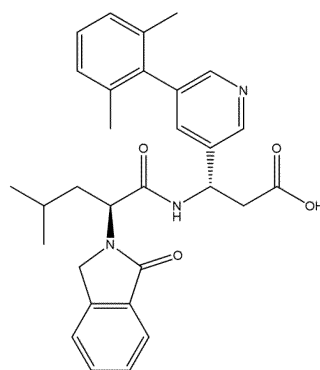
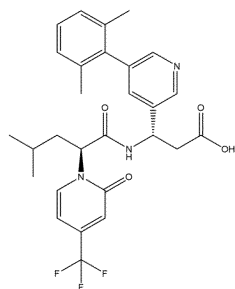
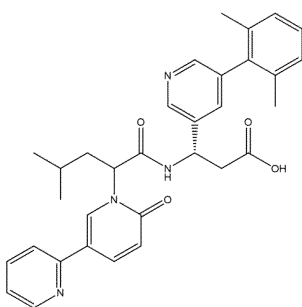
50



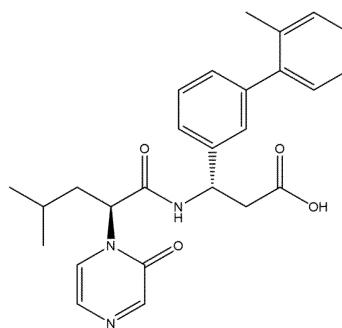
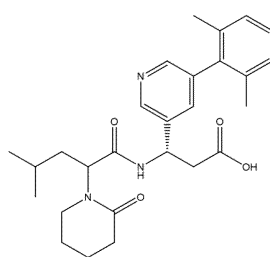
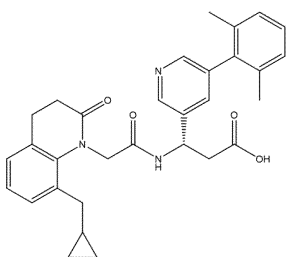
10



20

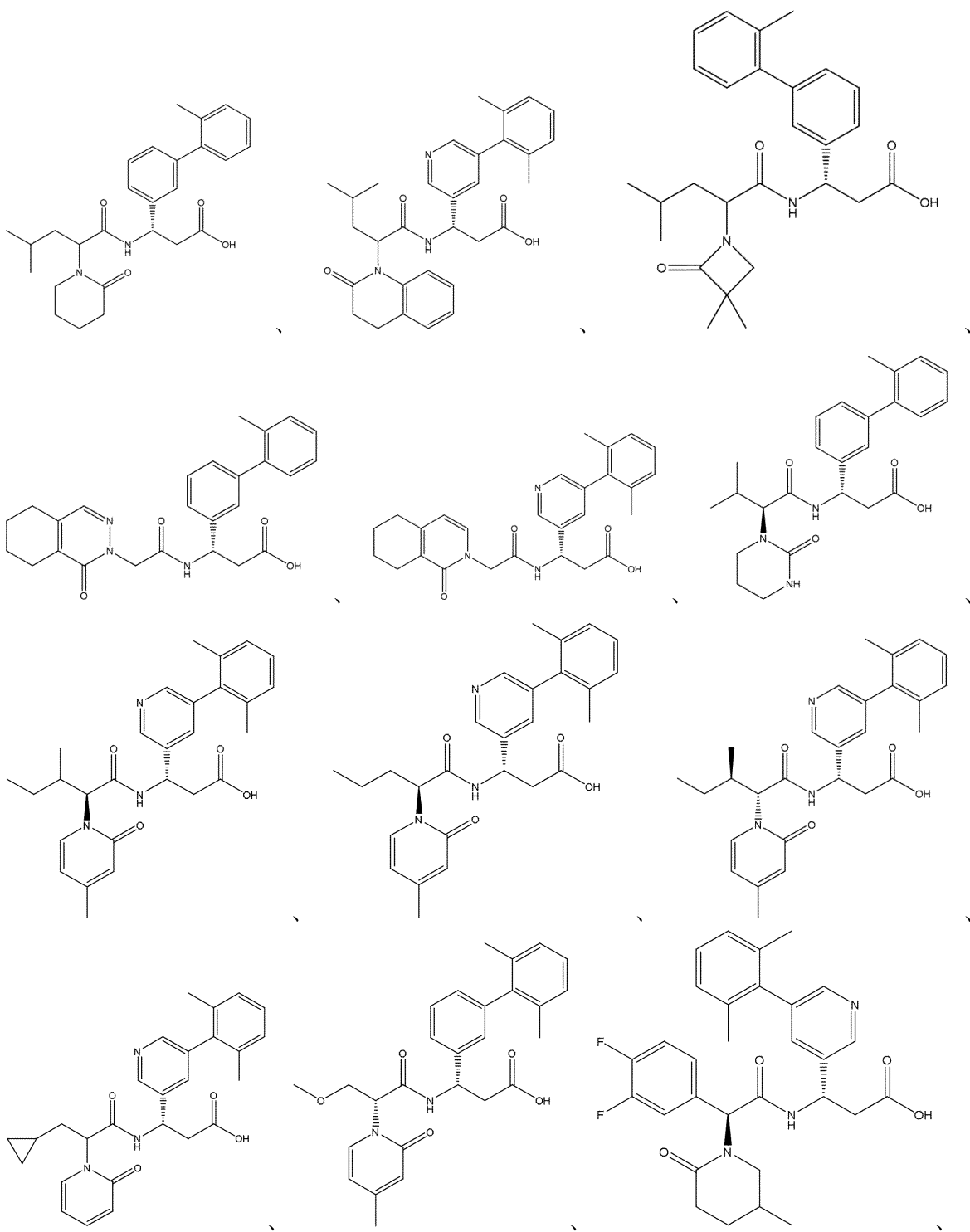


30



40

50



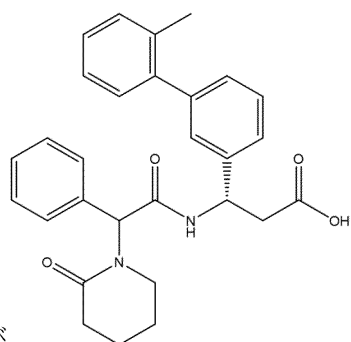
10

20

30

40

50



及び

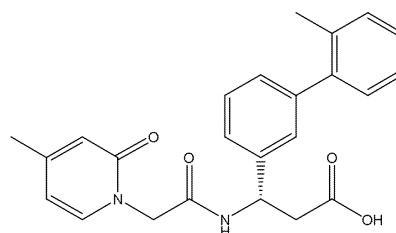
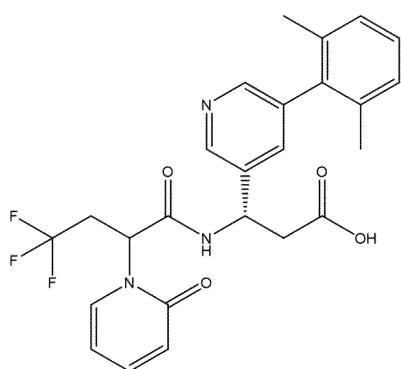
10

からなる群から選択される化合物に関する。

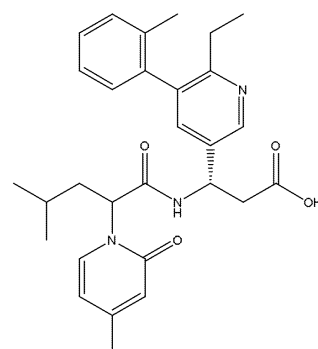
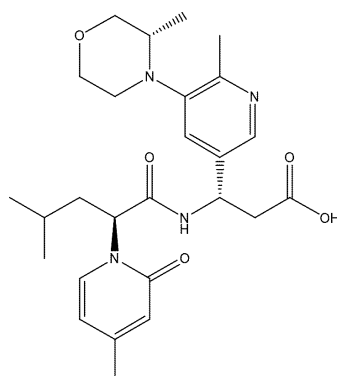
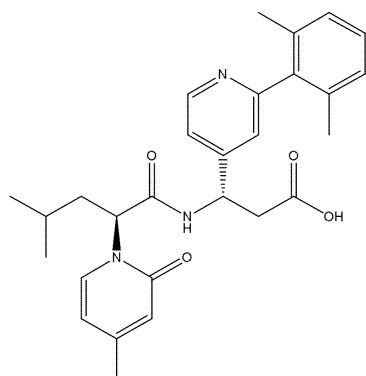
【0099】

特定の実施形態では、本発明は、

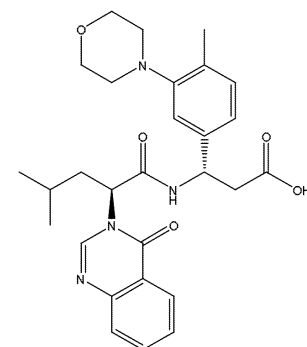
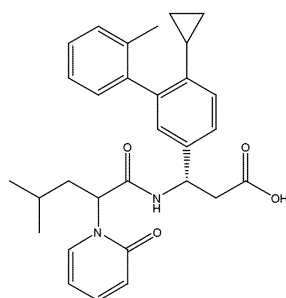
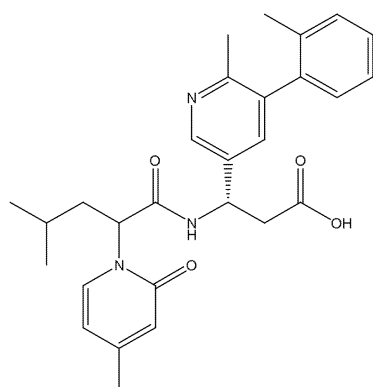
【化29】



20

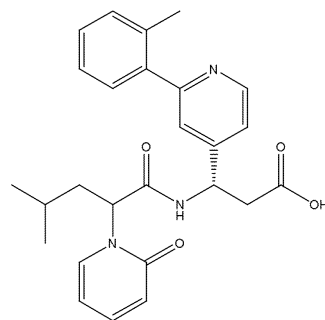
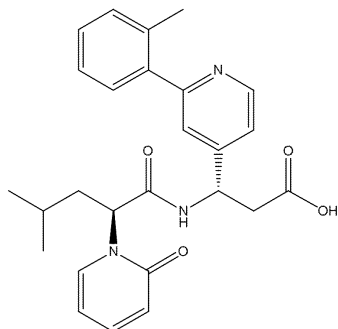
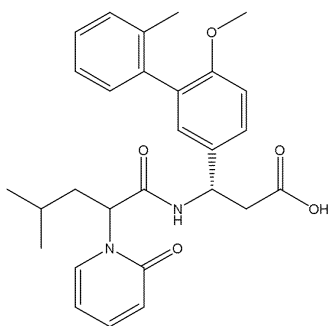


30

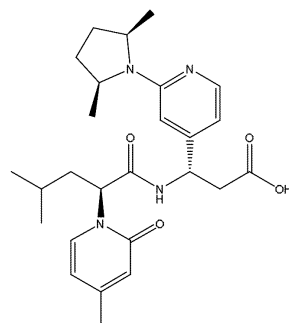
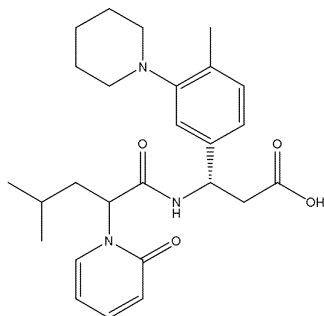
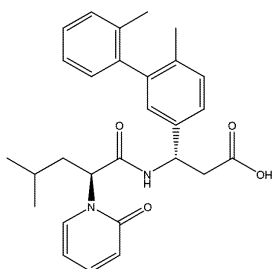


40

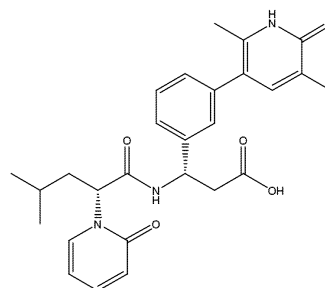
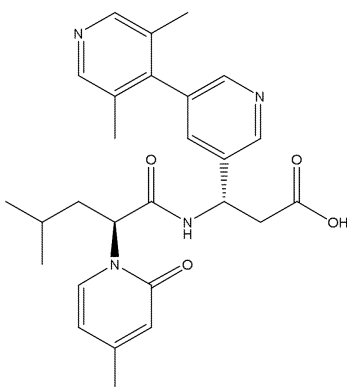
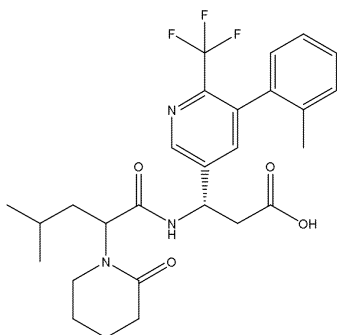
50



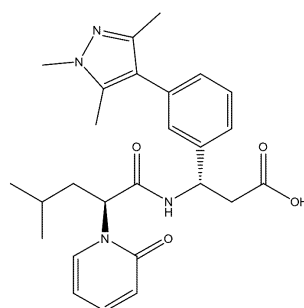
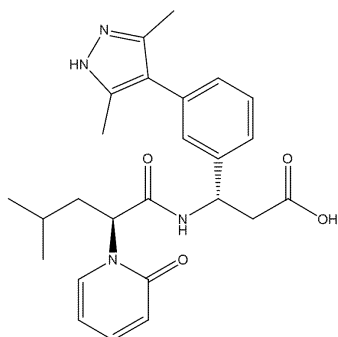
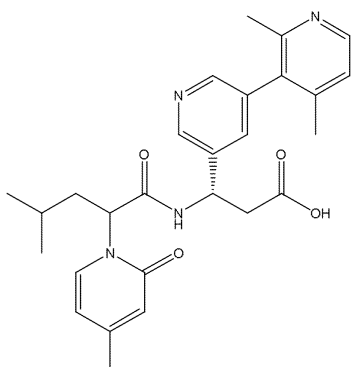
10



20

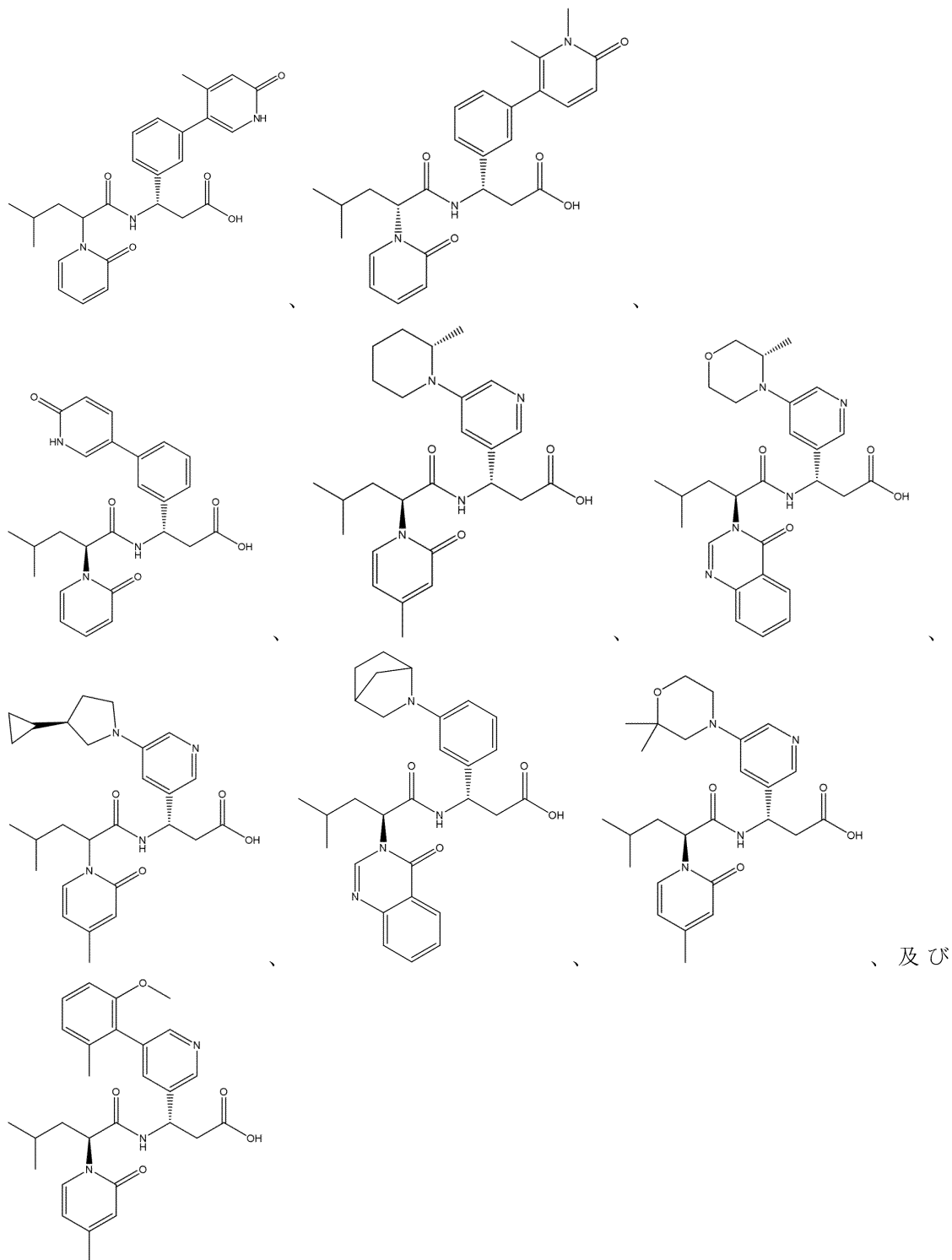


30



40

50



からなる群から選択される化合物に関する。

【 0 1 0 0 】

特定の実施形態では、本発明は、

10

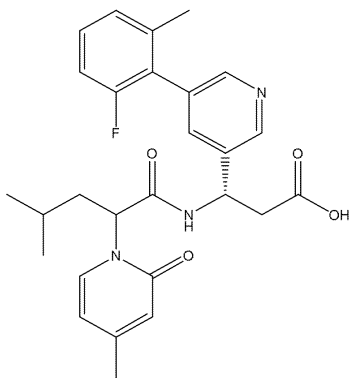
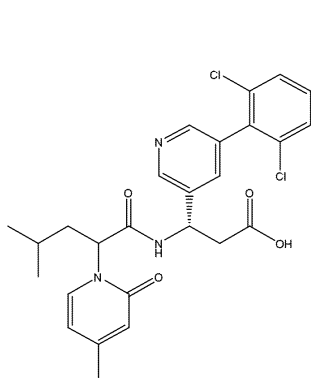
20

30

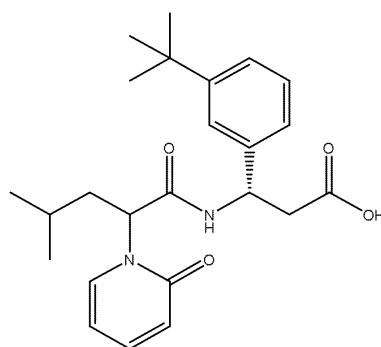
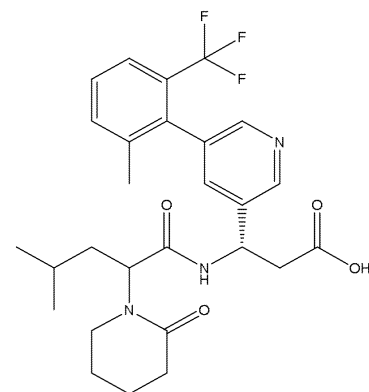
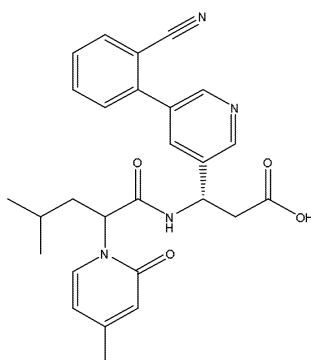
40

50

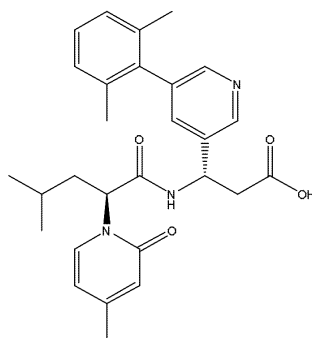
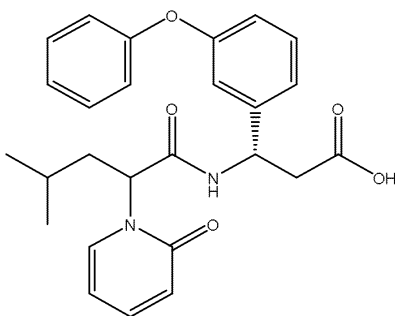
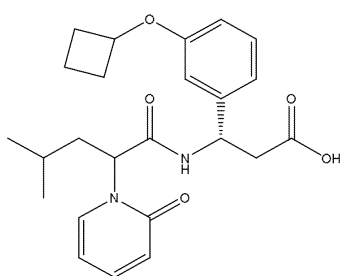
【化 3 0】



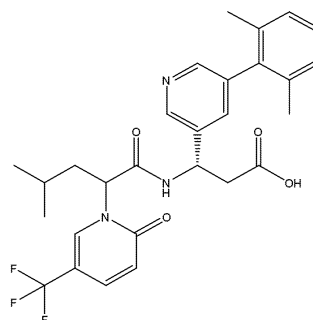
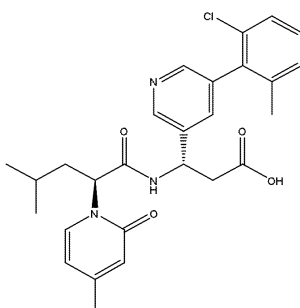
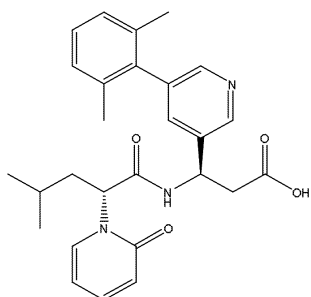
10



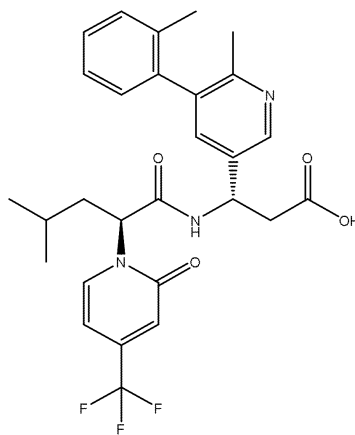
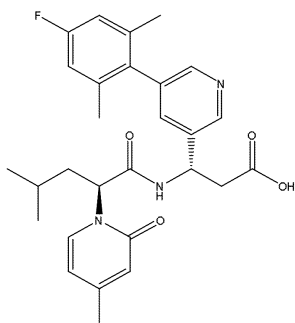
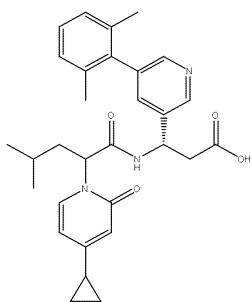
20



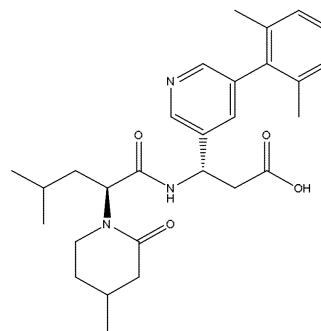
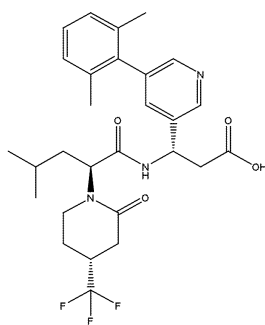
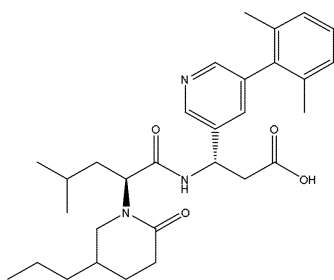
30



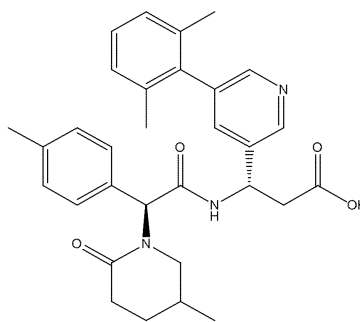
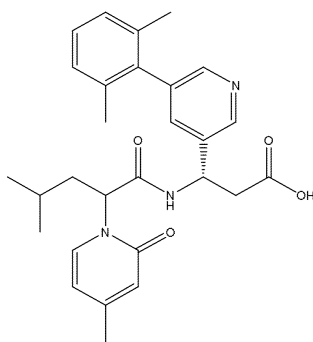
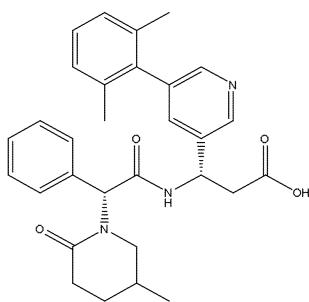
40



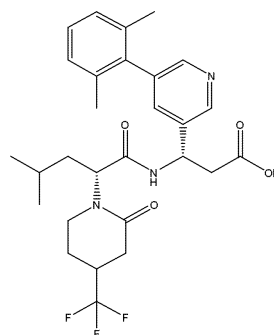
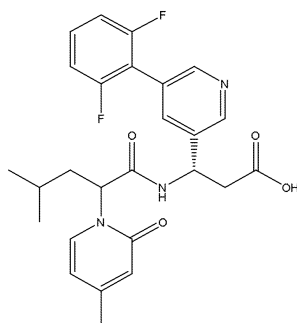
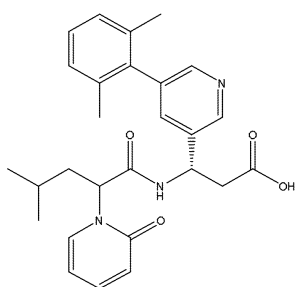
10



20

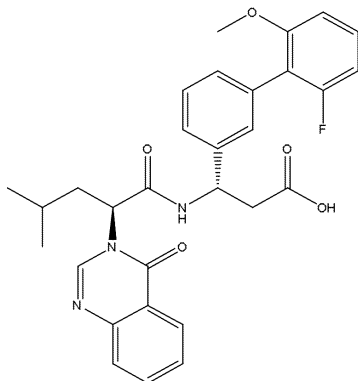
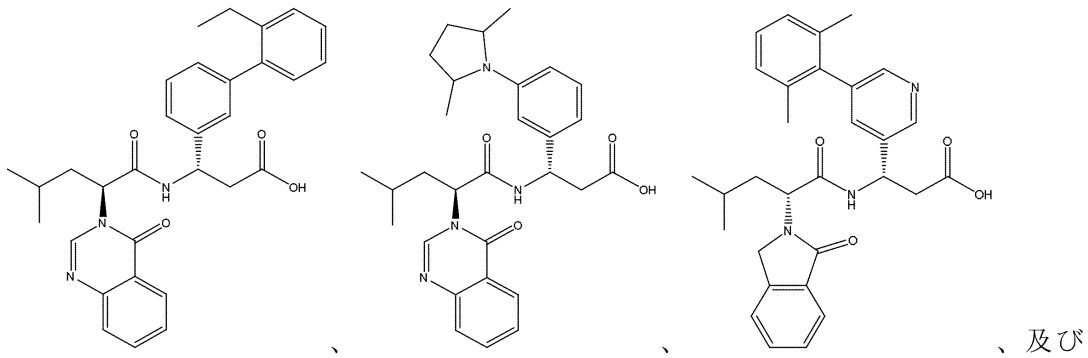
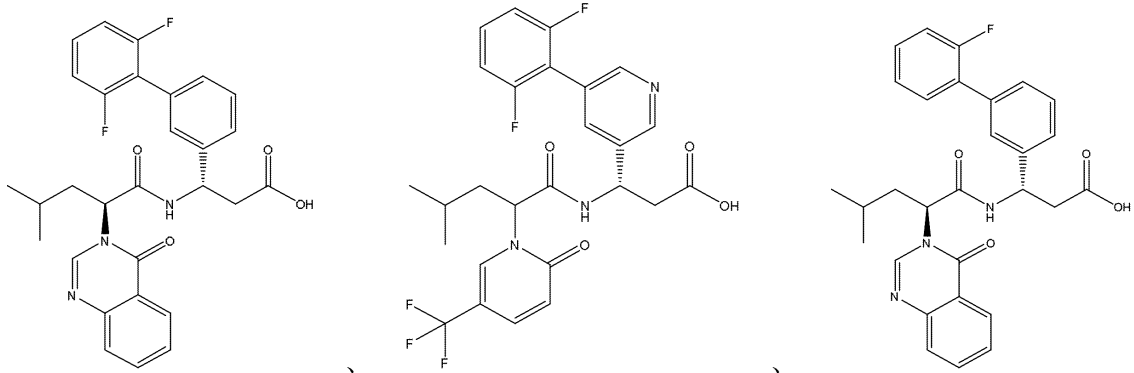


30



40

50

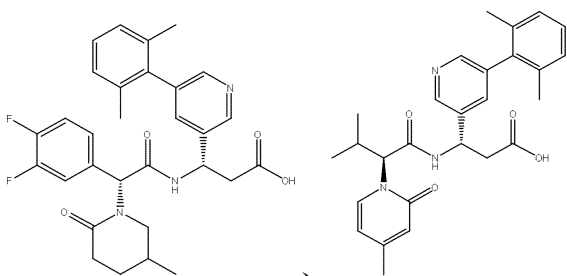


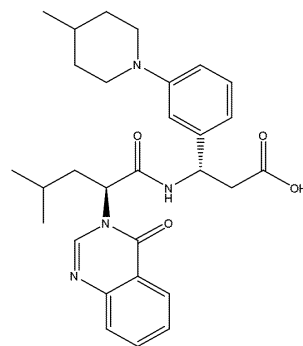
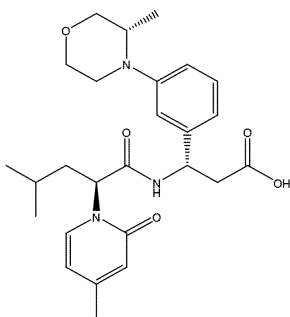
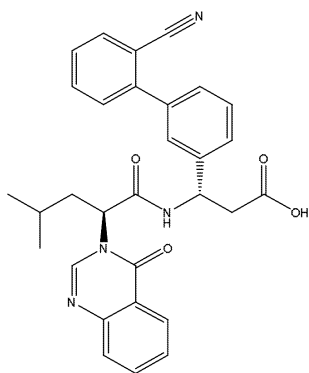
からなる群から選択される化合物に関する。

【0101】

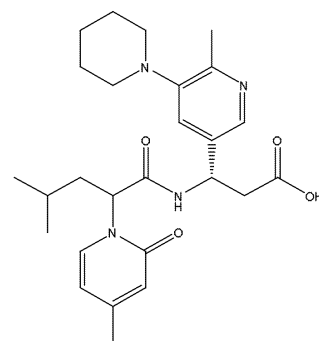
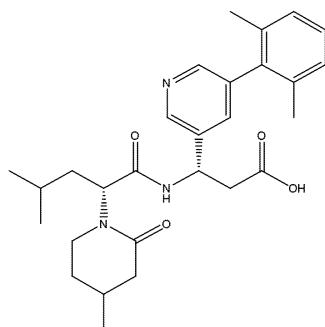
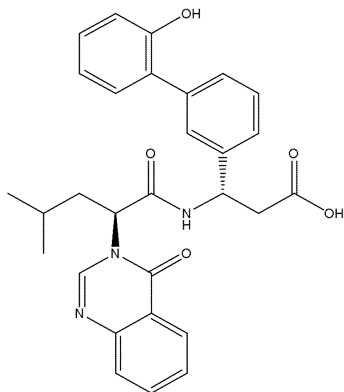
特定の実施形態では、本発明は、

【化31】

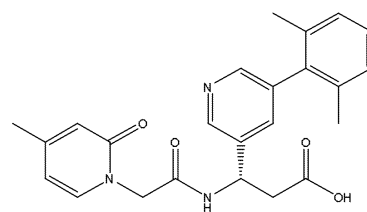
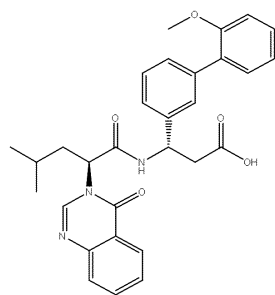
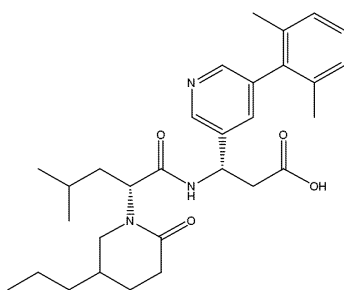




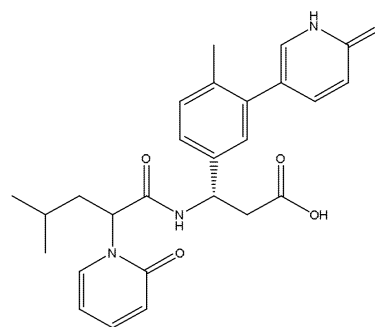
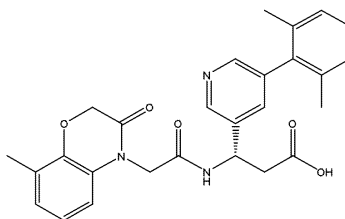
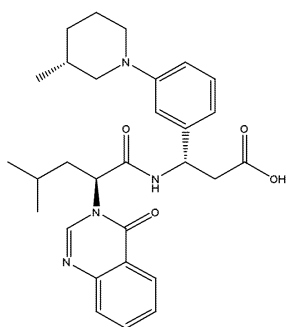
10



20

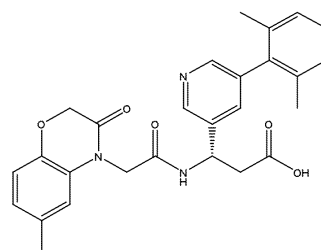
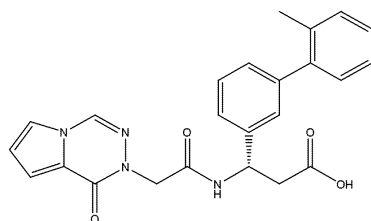
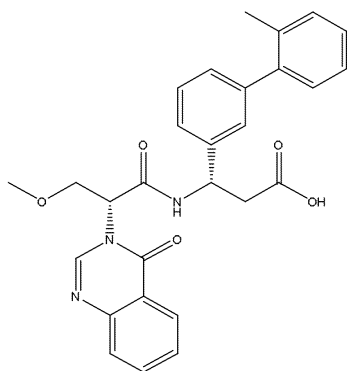


30

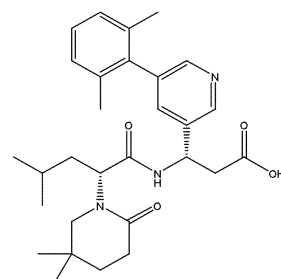
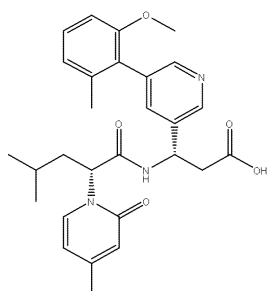
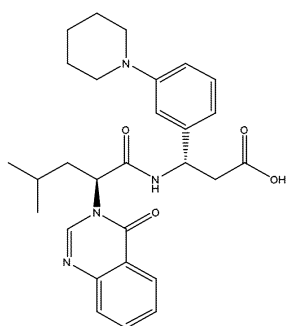


40

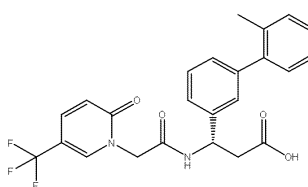
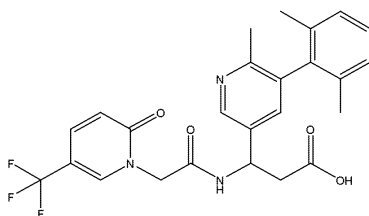
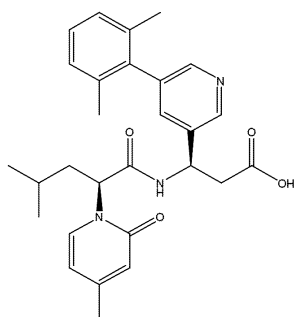
50



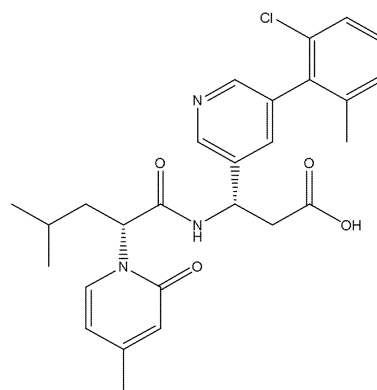
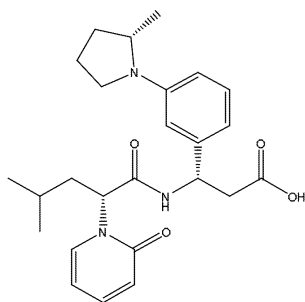
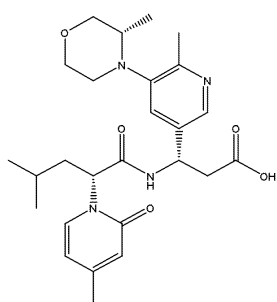
10



20

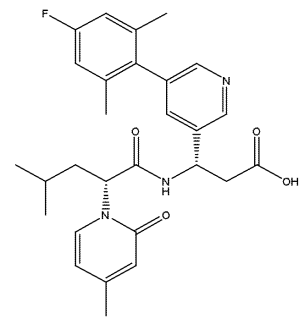
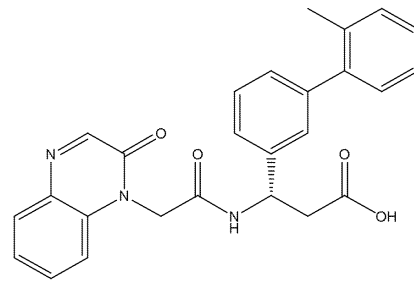
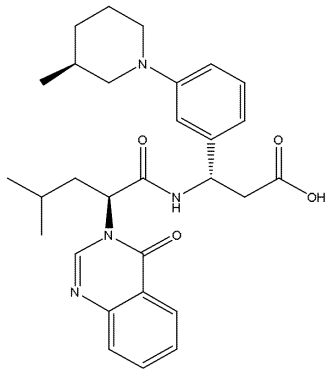


30



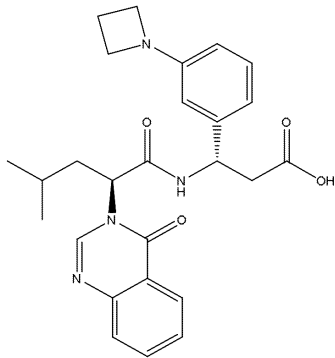
40

50



、及び

10



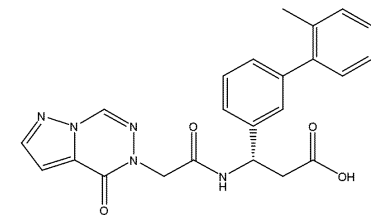
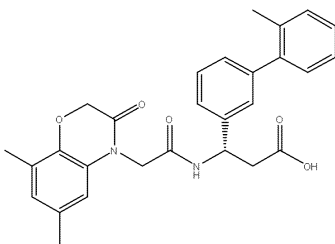
20

からなる群から選択される化合物に関する。

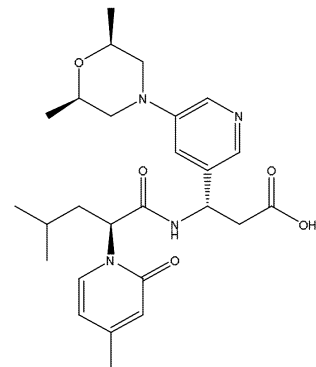
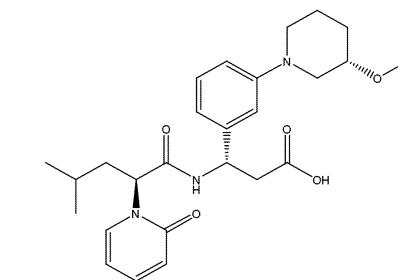
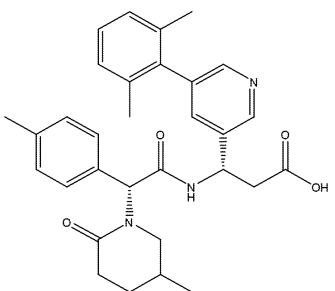
【0102】

特定の実施形態では、本発明は、

【化32】

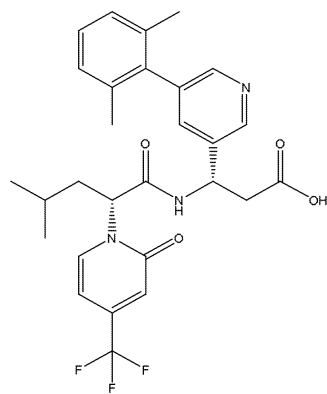
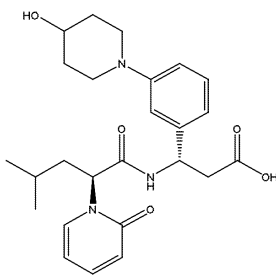
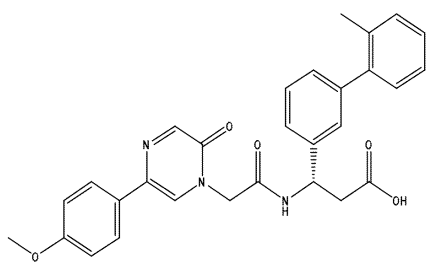


30

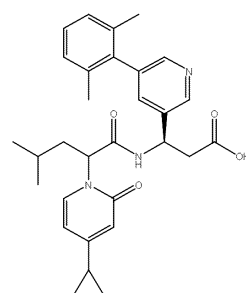
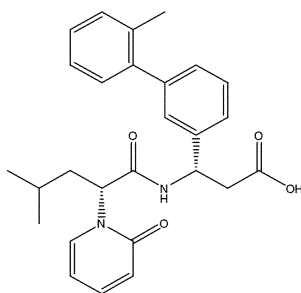
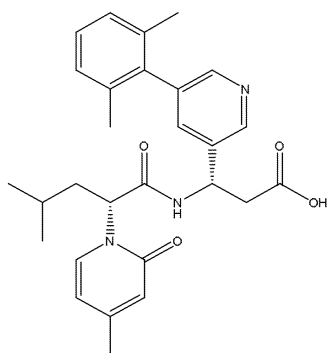


40

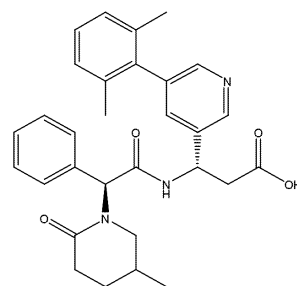
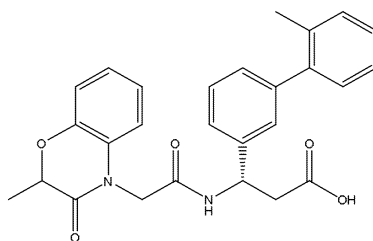
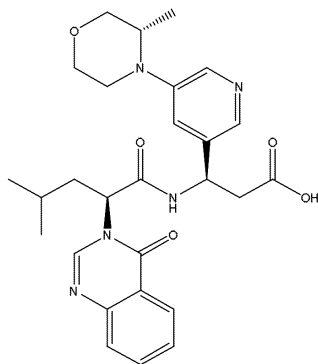
50



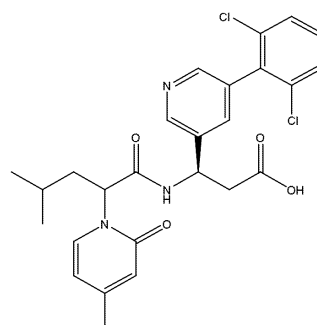
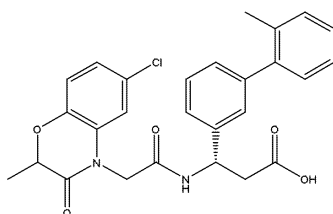
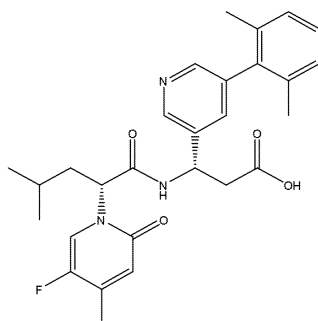
10



20

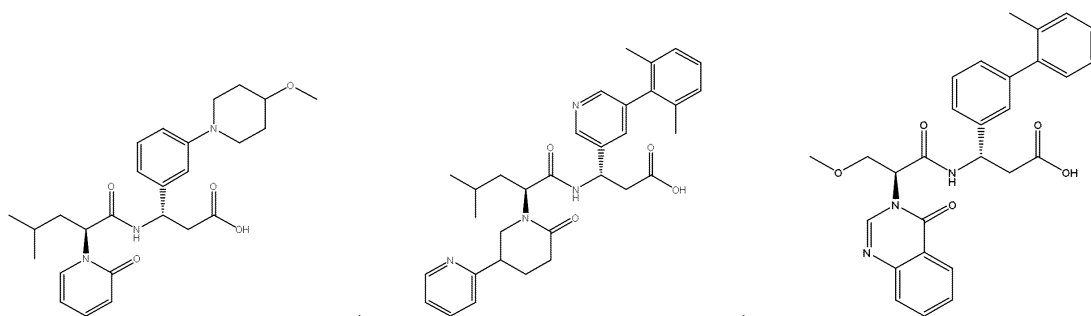


30

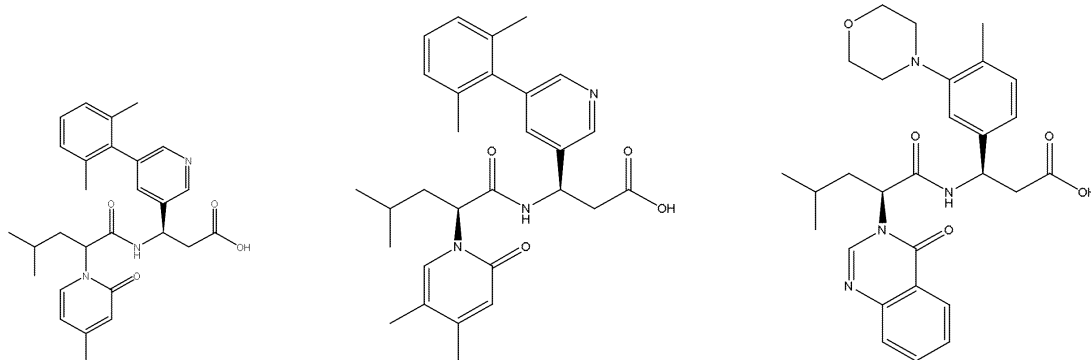


40

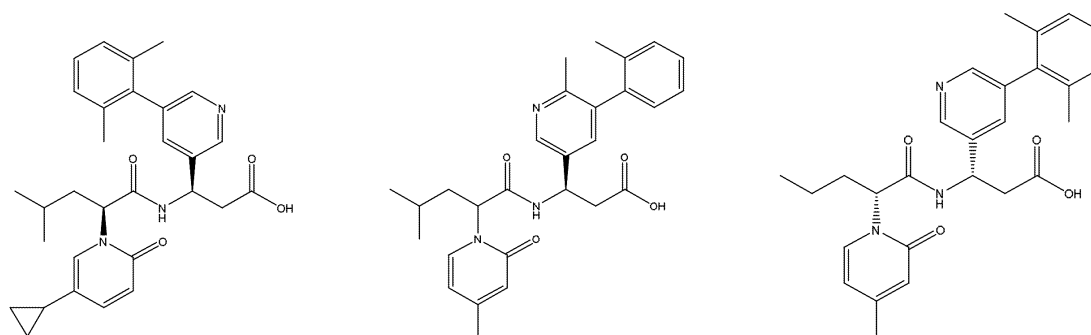
50



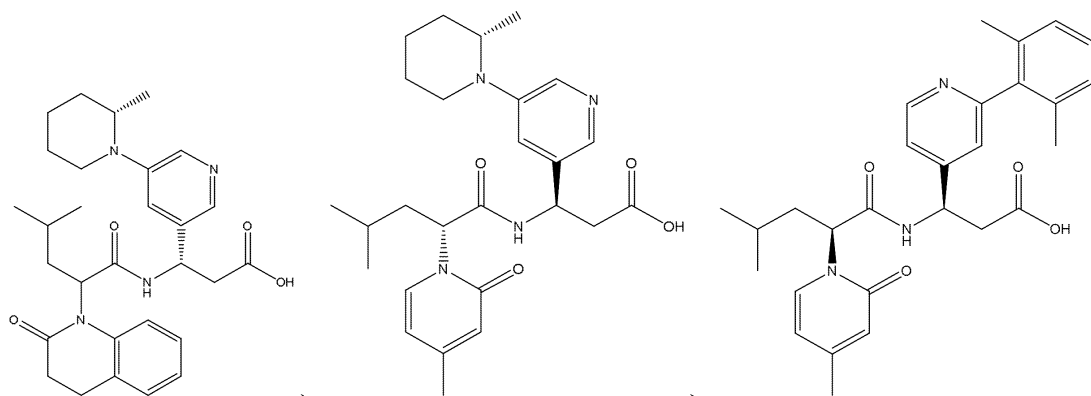
10



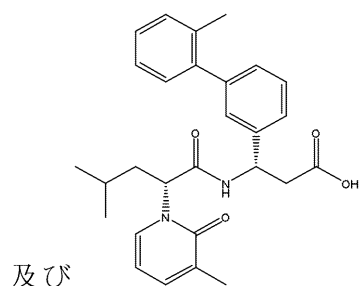
20



30



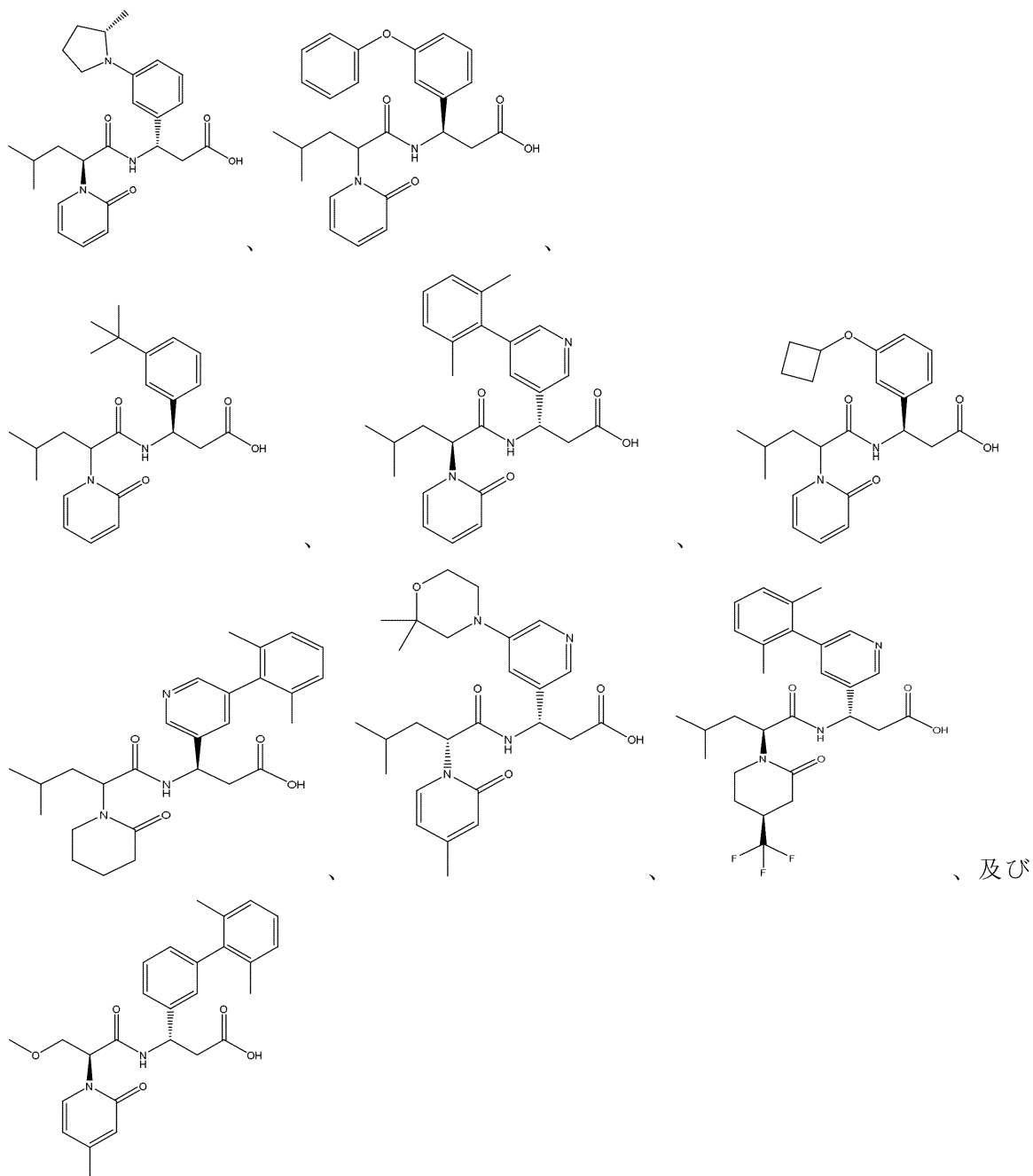
40



及び

50

【化 3 4】



からなる群から選択される化合物に関する。

【 0 1 0 5 】

特定の実施形態では、本発明は、

10

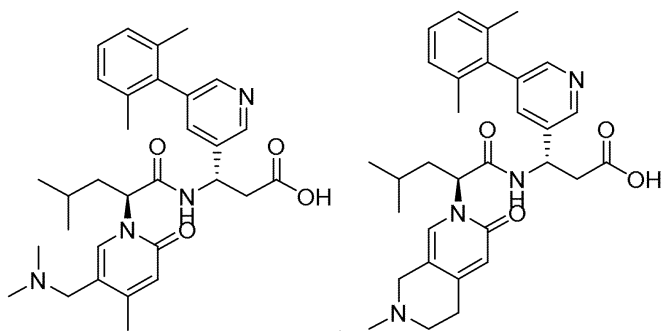
20

30

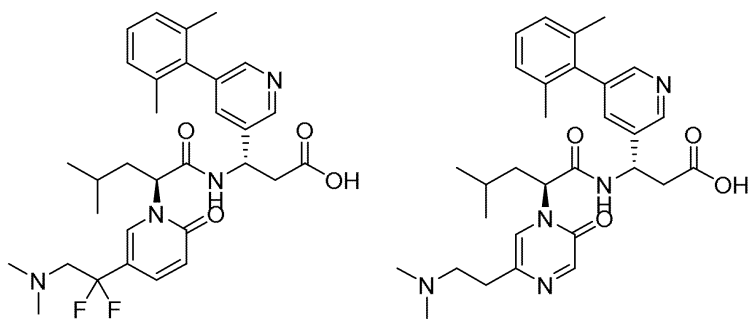
40

50

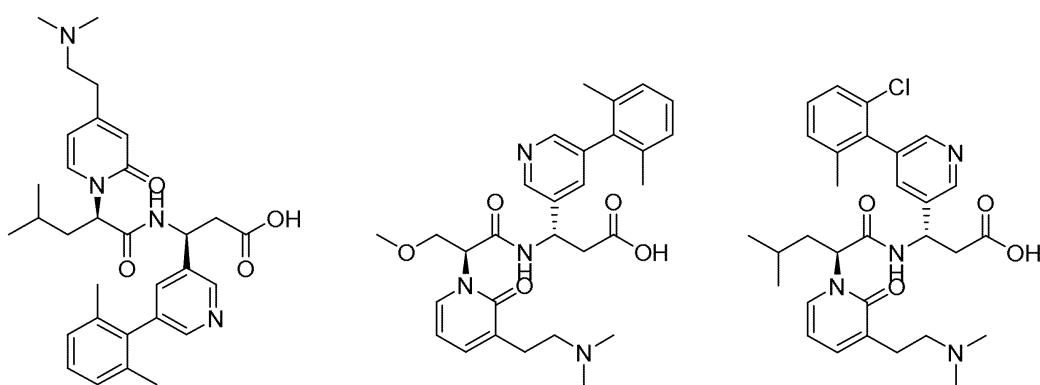
【化 3 5】



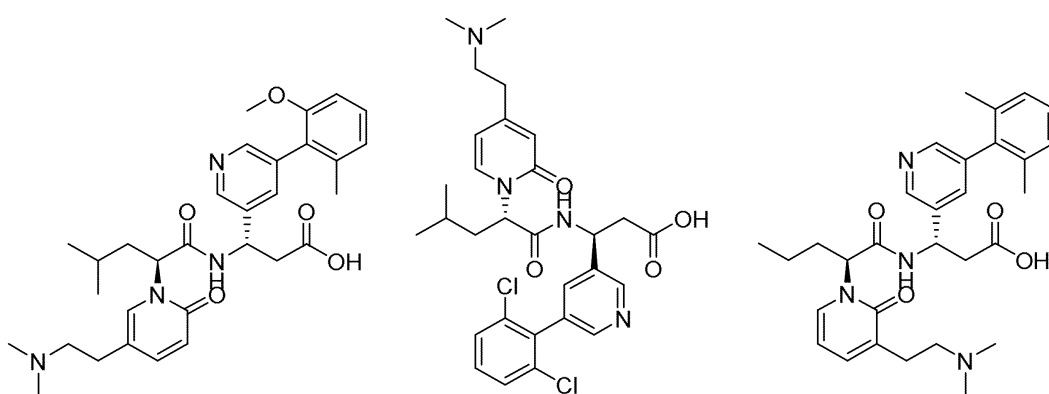
10



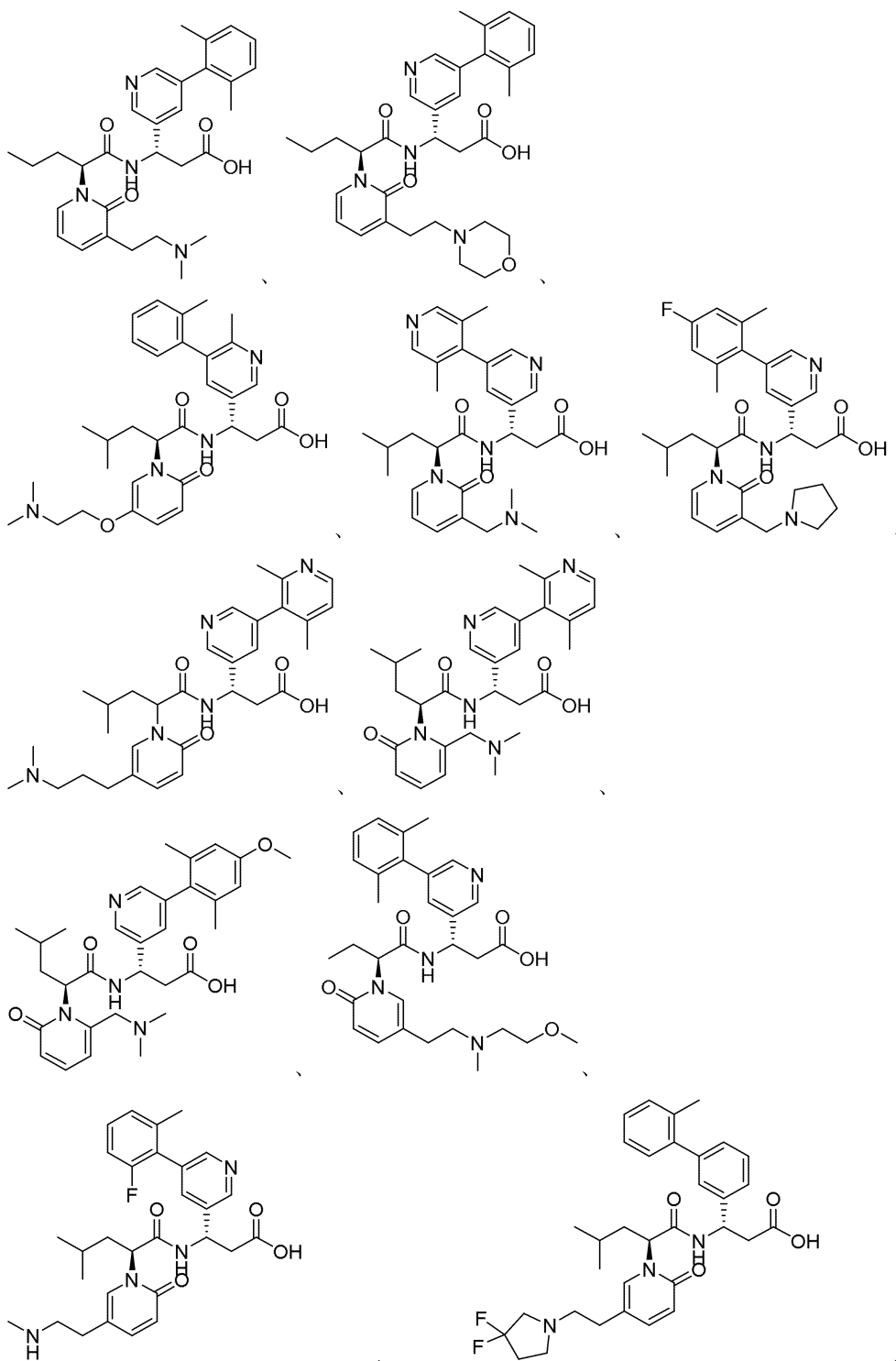
20



30



40



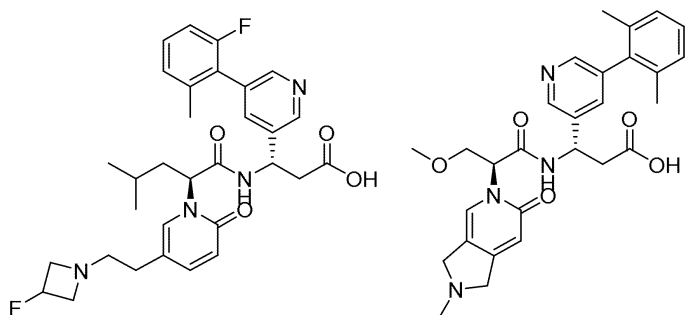
10

20

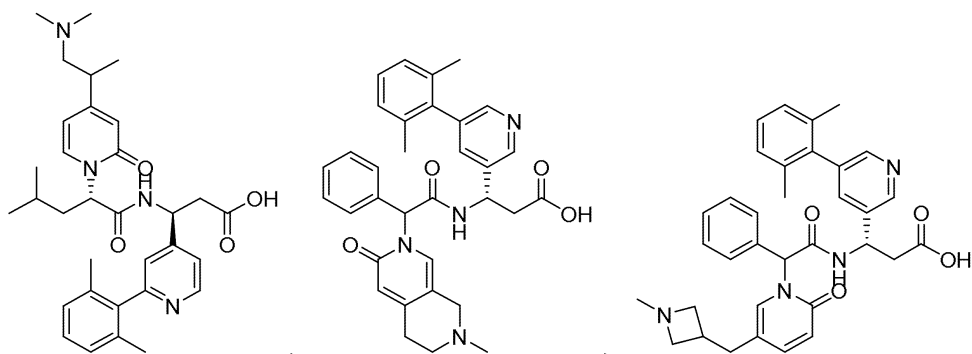
30

40

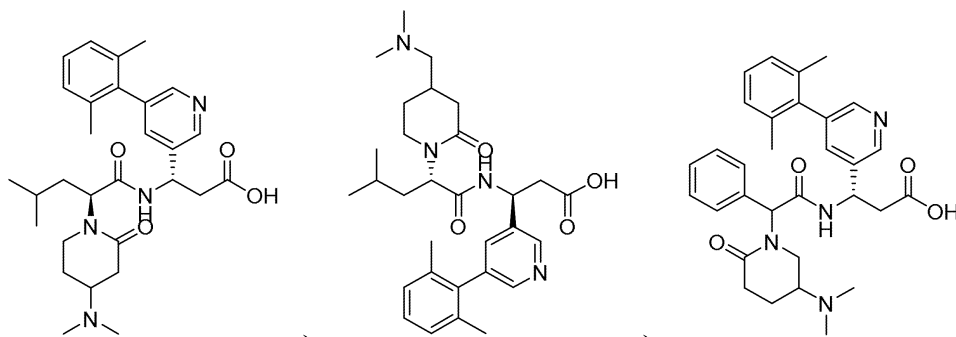
50



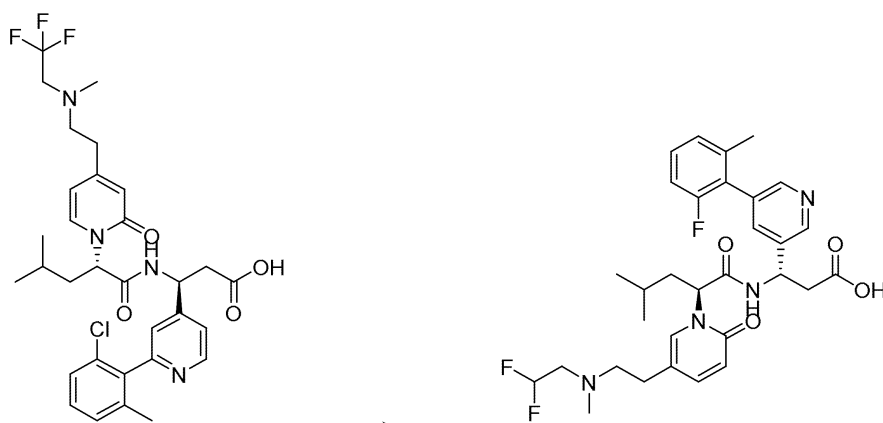
10



20

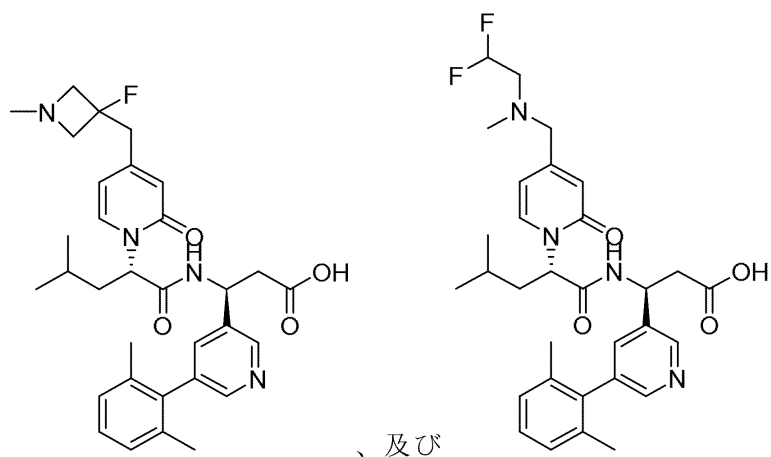


30



40

50

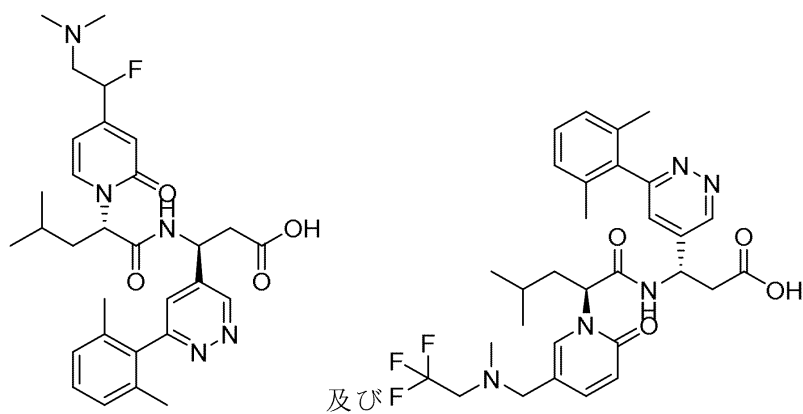


からなる群から選択される化合物に関する。

【 0 1 0 6 】

特定の実施形態では、本発明は、

【化 3 6】

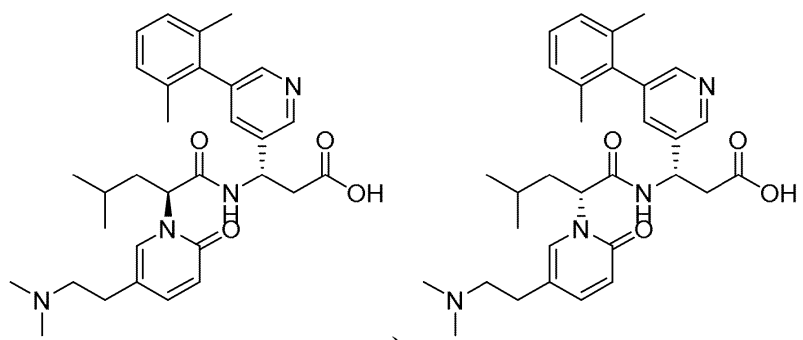


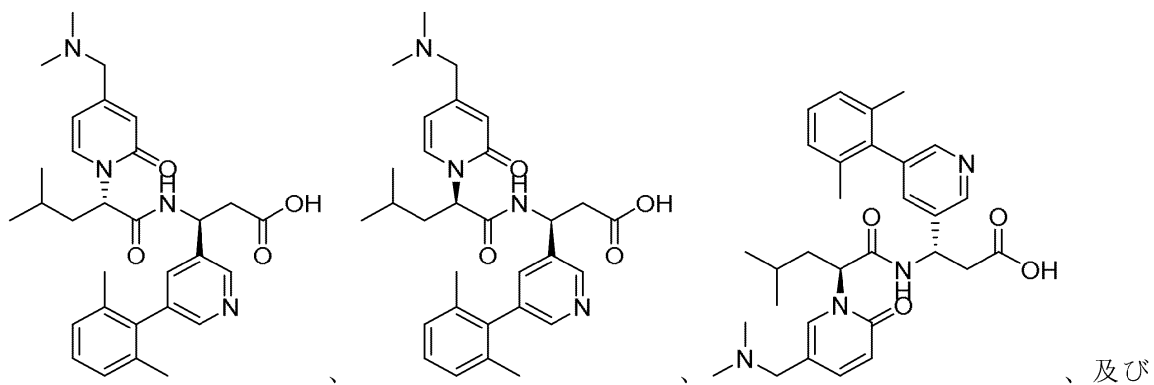
からなる群から選択される化合物に関する。

【 0 1 0 7 】

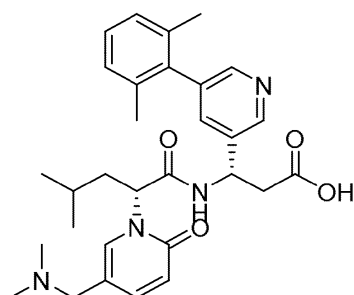
特定の実施形態では、本発明は、

【化 3 7】





10



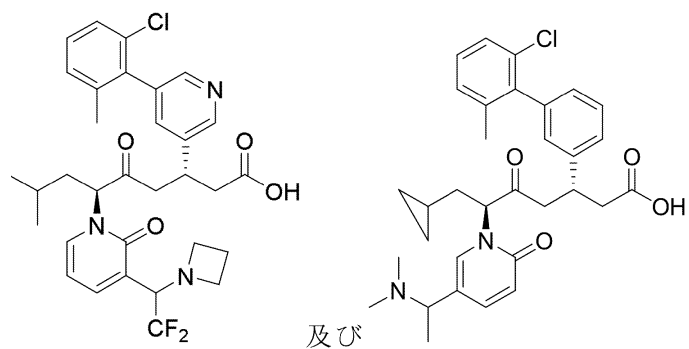
20

からなる群から選択される化合物に関する。

【0108】

特定の実施形態では、本発明は、

【化38】



30

からなる群から選択される化合物に関する。

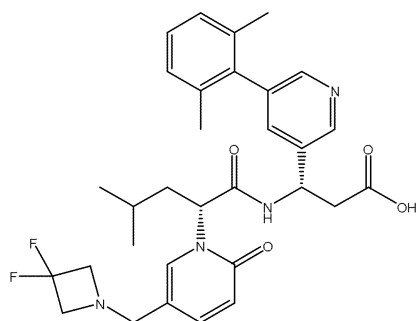
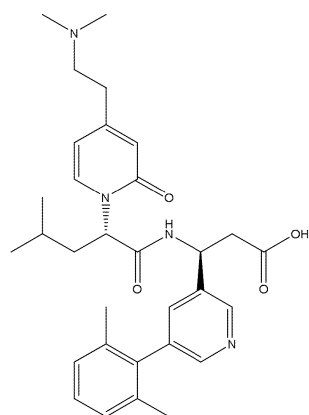
【0109】

特定の実施形態では、本発明は、

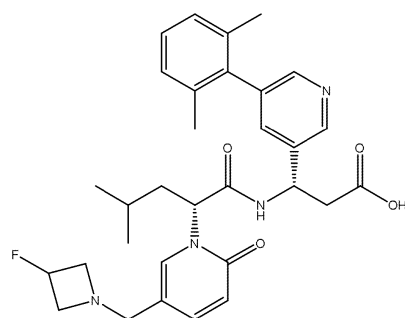
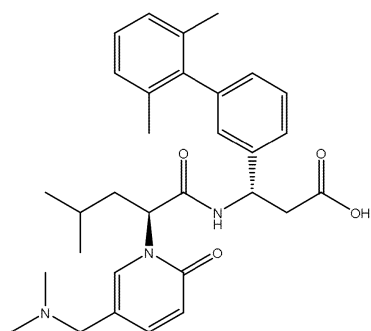
40

50

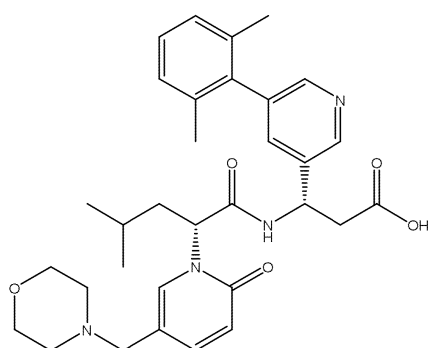
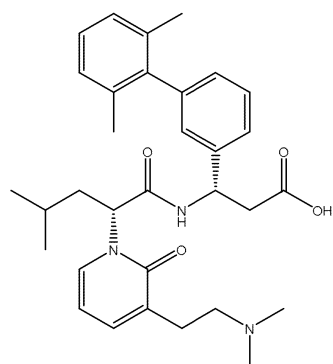
【化 3 9】



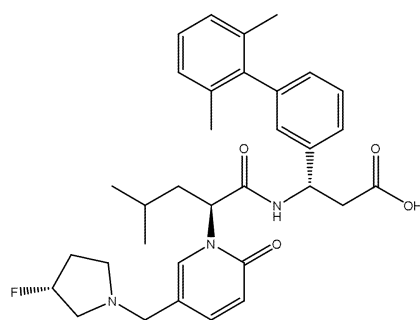
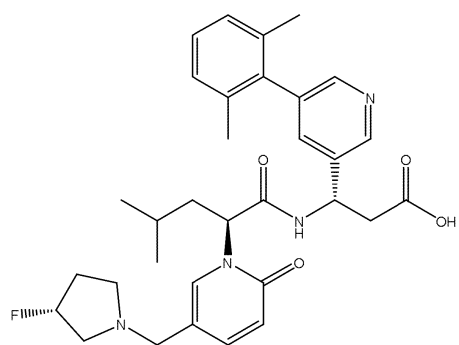
10



20

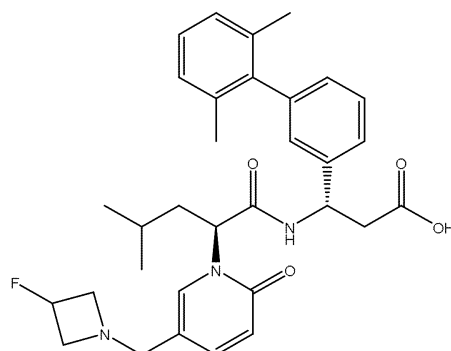
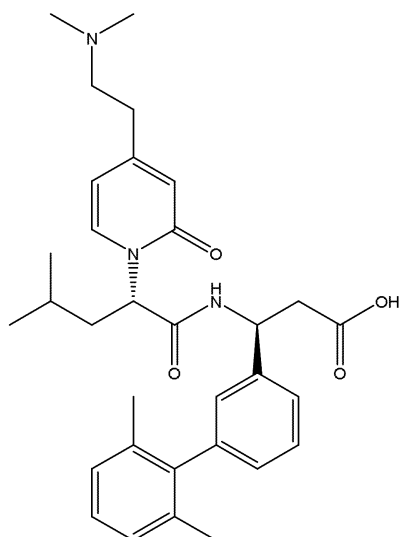


30

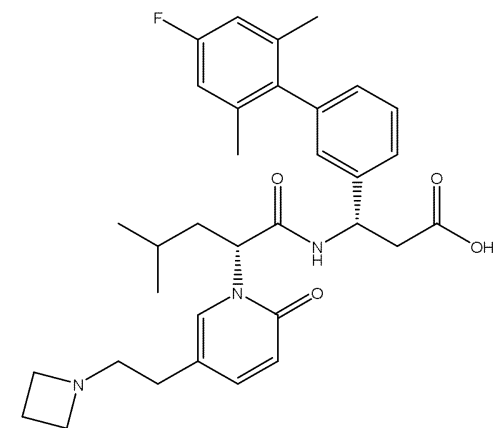
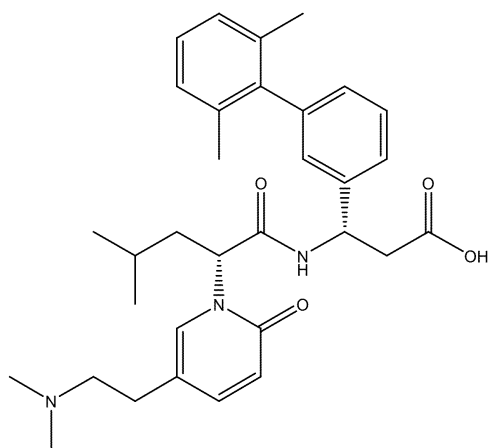


40

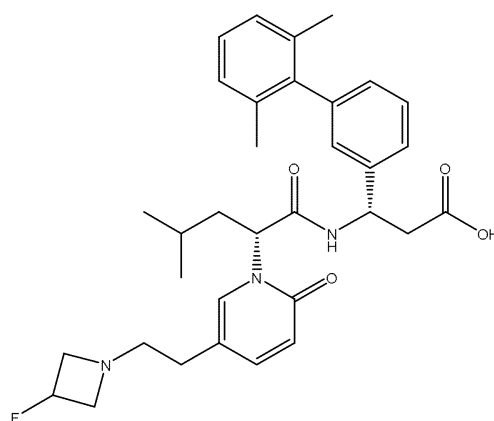
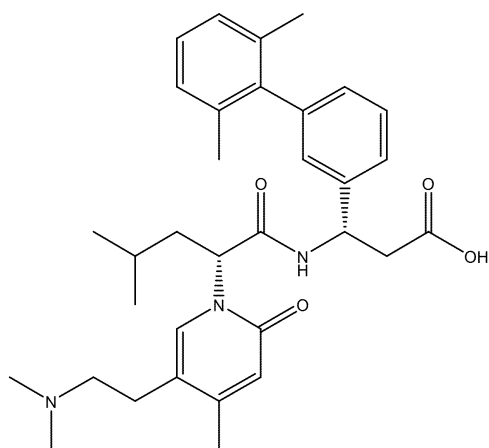
50



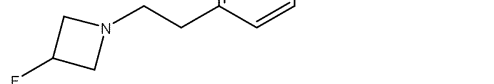
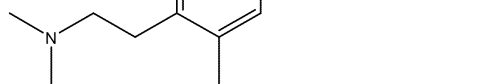
10



20

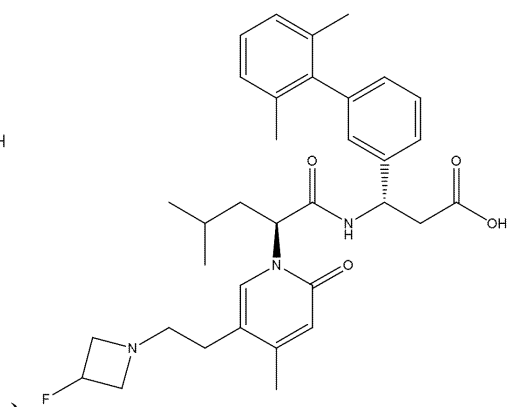
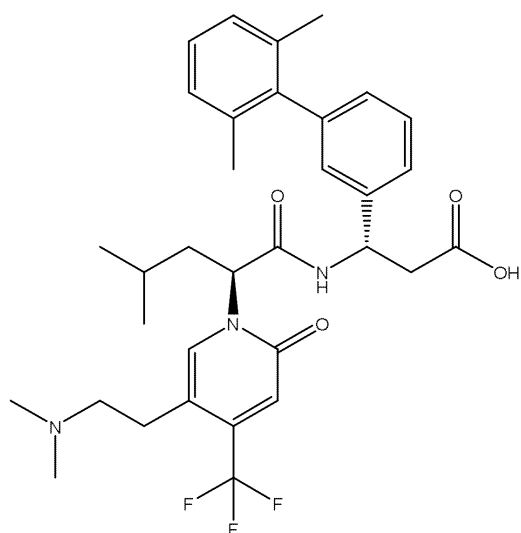


30

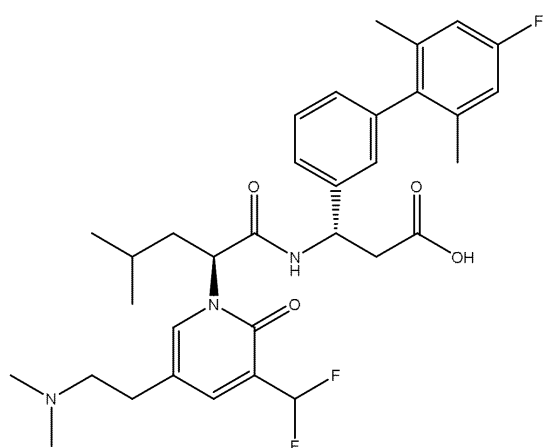


40

50



、及び

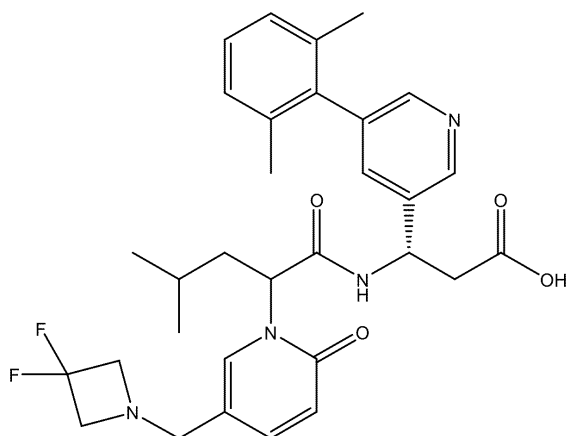
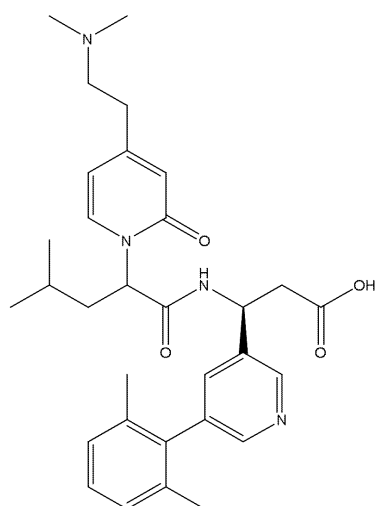


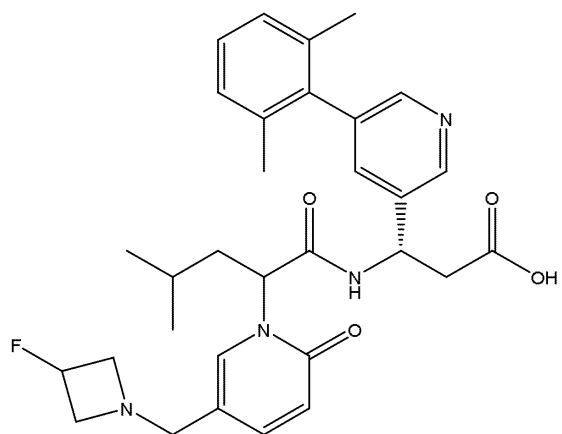
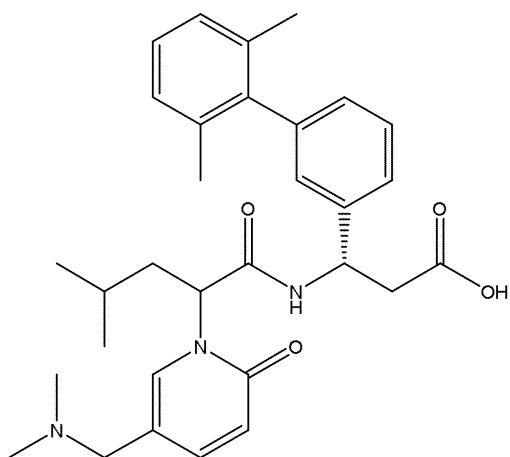
からなる群から選択される化合物に関する。

【 0 1 1 0 】

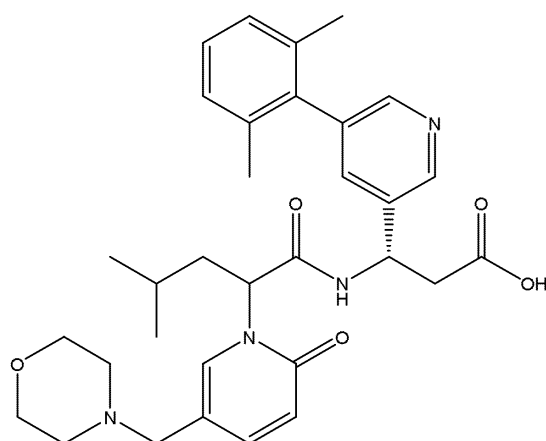
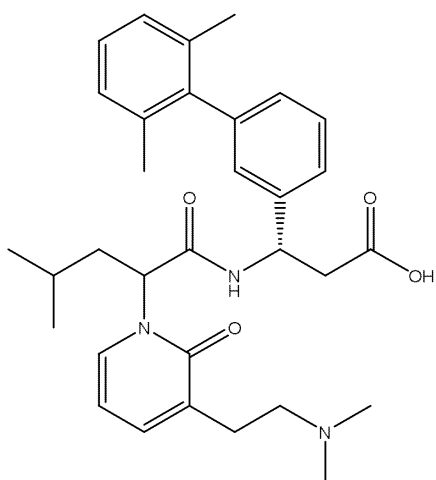
特定の実施形態では、本発明は、

【化 4 0】

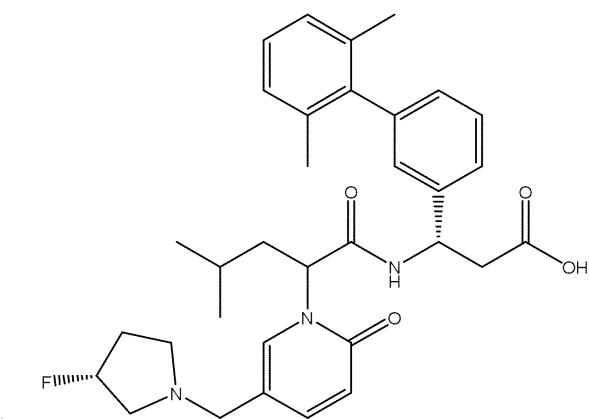
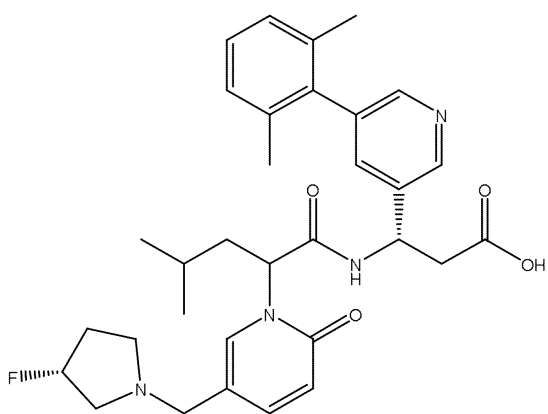




10



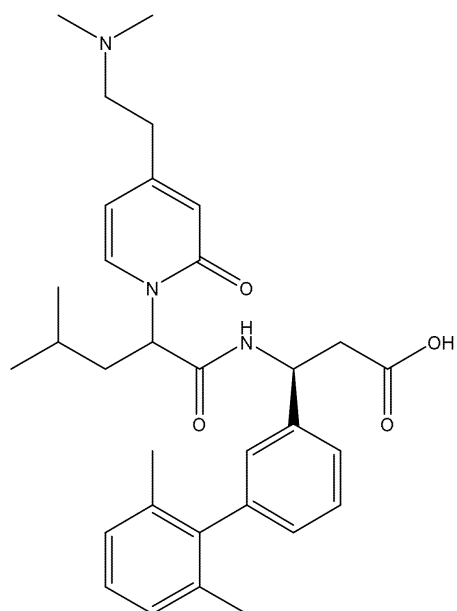
20



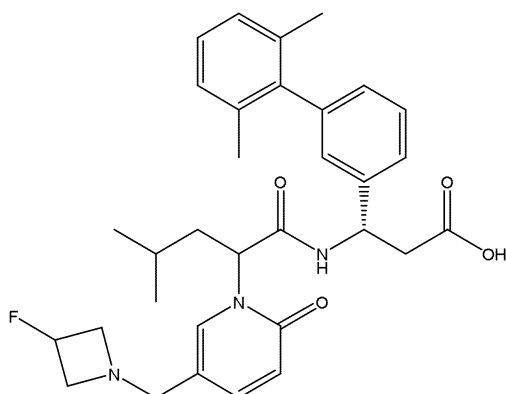
30

40

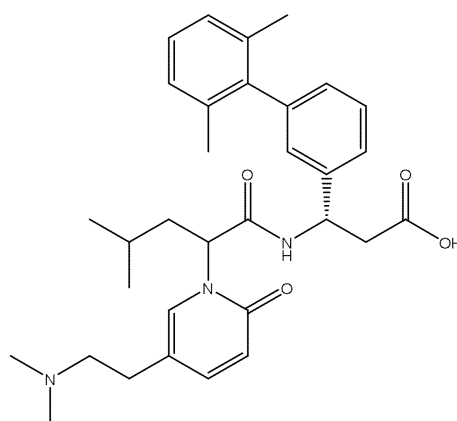
50



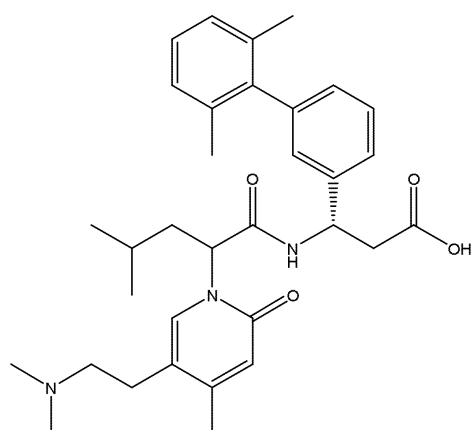
10



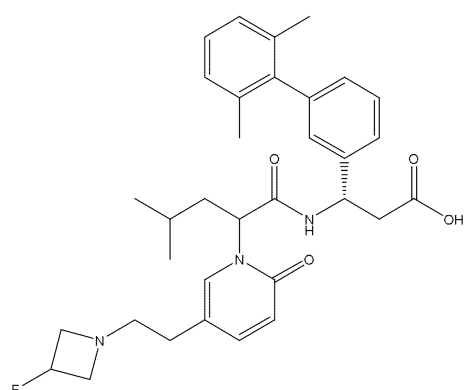
20



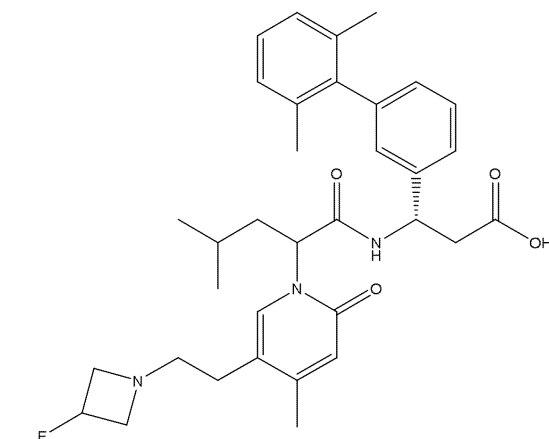
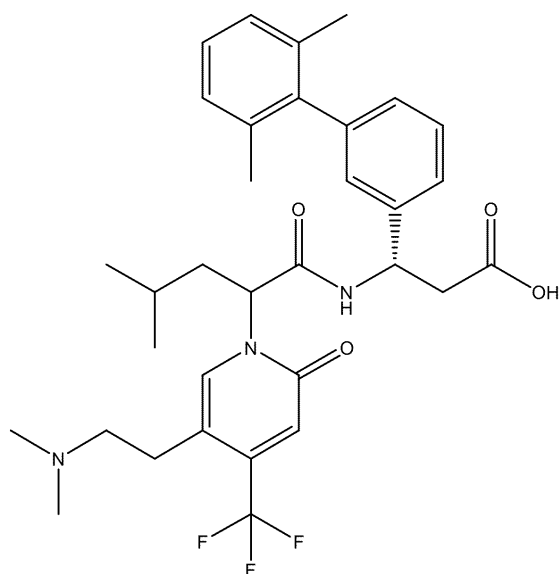
30



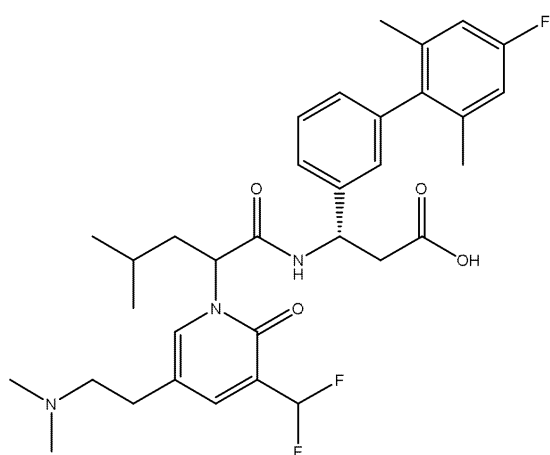
40



50



、及び



からなる群から選択される化合物に関する。

【0111】

例示的な薬学的組成物

特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか1つ及び薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物に関する。

【0112】

ヒトを含むがこれに限定されない患者は、薬学的に許容される担体または希釈剤の存在下で、有効量の活性化合物または薬学的に許容されるその塩を患者に投与することにより治療することができる。活性物質は、液体または固体の形態で、任意の適切な経路、例えば、経口、非経口、静脈内、皮内、皮下、直腸、または局所投与することができる。

【0113】

薬物組成物中の活性化合物の濃度は、薬物の吸収、不活性化、及び排出速度、ならびに当業者に既知の他の要因に依存する。投与量の値はまた、緩和される病態の重症度によって変わること留意されたい。さらに、任意の特定の対象について、個々の必要性及び組成物の投与を管理しているまたは監督している人の専門的判断に従って、特定の投与計画を経時的に調整する必要があること、及び本明細書に記載の濃度範囲は単なる例示であり、特許請求される組成物の範囲または実施を制限することを意図するものではないことが理解されるべきである。活性成分は一度に投与されることができるか、またはさまざまな時間間隔で投与されるようにいくつかのより少ない用量に分割することができる。

【0114】

特定の実施形態では、活性化合物の投与様式は経口である。経口組成物は一般に、不活性な希釈剤または食用担体を含む。それらはゼラチンカプセルに封入、または錠剤に圧縮することができる。経口治療投与の目的のために、活性化合物を賦形剤と混合し、錠剤、トローチ、またはカプセルの形態で 사용할 ことができる。薬学的に適合する結合剤、及び／またはアジュバント物質を組成物の一部として含めることができる。

【0115】

錠剤、丸剤、カプセル、トローチなどは、以下の成分、または類似の性質の化合物のいずれか、すなわち、デンプンまたは乳糖などの賦形剤、アルギン酸、プリモゲルまたはトウモロコシデンプンなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムまたは *S t e r o t e s* などの潤滑剤、コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤、ショ糖またはサッカリンなどの甘味料、または、ペパーミント、サリチル酸メチル、オレンジ風味などの香味料を含むことができる。投与単位形態がカプセルである場合、上記の種類の物質に加えて、脂肪油などの液体担体を含むことができる。さらに、単位剤形は、例えば、糖、シェラック、または他の腸溶剤のコーティングなど、投与単位の物理的形態を変更するさまざまな他の材料を含むことができる。

【0116】

化合物は、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、オブラート、チューインガムなどの成分として投与することができる。シロップは、活性化合物（複数可）に加えて、甘味料としてのショ糖または甘味料、特定の防腐剤、染料及び着色料及び香料を含むことができる。

【0117】

化合物またはその薬学的に許容されるその塩は、所望の作用を損なわない他の活性物質、または抗生物質、抗真菌薬、抗炎症薬、もしくはヌクレオシド化合物を含むがこれらに限定されない他の抗ウイルス薬など、所望の作用を補う物質と混合することもできる。非経口、皮内、皮下、または局所投与に使用される溶液または懸濁液には、以下の成分：注射用水、生理食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、または他の合成溶媒などの滅菌希釈剤、ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなどの抗菌剤、アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウムなどの酸化防止剤、エチレンジアミン四酢酸などのキレート剤、酢酸塩、クエン酸塩、またはリン酸塩などの緩衝剤、及び塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの張度調整剤が含まれる。親製剤は、アンブル、使い捨て注射器、またはガラスもしくはプラスチック製の複数回投与バイアルに封入することができる。

【0118】

静脈内投与の場合、担体には生理食塩水及びリン酸緩衝食塩水（P B S）が含まれる。

【0119】

特定の実施形態では、活性化合物は、留置剤及びマイクロカプセル化送達システムを含むがこれらに限定されない制御放出製剤など、体内からの急速な排出から化合物を保護する担体とともに調製される。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、ポリ乳酸などの生分解性の生体適合性ポリマーを使用することができる。例えば、腸溶コーティング化合物は、胃酸による切断を保護するために使用することができる。そのような製剤の調製方法は、当業者には明らかであろう。好適な材料は商業的に入手することもできる。

【0120】

リポソーム懸濁液（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体を有する感染細胞を標的とするリポソームを含むがこれに限定されない）も薬学的に許容される担体として好ましい。これらは、例えば、米国特許第 4, 522, 811 号（参照により組み込まれる）に記載されているように、当業者に既知の方法に従って調製することができる。例えば、リポソーム製剤は、適切な脂質（複数可）（ステアロイルホスファチジルエタノールアミン、ステアロイルホスファチジルコリン、アラチャドイルホスファチジルコリン、及びコレステロールなど）を無機溶媒に溶解してその後無機溶媒を蒸発させ、容器の表面上に、乾燥脂質の薄膜を残すことにより調製することができる。次いで、活性化合物の水溶液を容

器に導入する。次に、容器を手で回して、脂質材料を容器の側面から解放し、脂質凝集体を分散させ、それによってリポソーム懸濁液を形成する。

【0121】

例示的な方法

特定の実施形態では、本発明は、炎症性腸疾患、回腸肛門吻合、好酸球性食道炎、膵炎、インスリン依存型糖尿病、乳房炎、胆嚢炎、胆管炎、胆管周囲炎、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、喘息、移植片対宿主病、肺の慢性炎症性疾患、HIV、及び血液腫瘍からなる群から選択される、疾患または状態を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の前述の化合物のうちのいずれか1つを投与するステップを含む、方法に関する。

10

【0122】

特定の実施形態では、疾患または状態は、炎症性腸疾患である。特定の実施形態では、炎症性腸疾患は、大腸炎、クローン病、回腸炎、セリアック病、非熱帯性スプルー、血清陰性関節症に関連する腸症、胃腸炎、または囊炎である。

【0123】

特定の実施形態では、疾患または状態は、大腸炎であり、大腸炎は、潰瘍性大腸炎、顕微鏡的大腸炎、または膠原性大腸炎である。

【0124】

特定の実施形態では、疾患または状態は、囊炎であり、囊炎は、直腸結腸切除術から生じる。

20

【0125】

特定の実施形態では、疾患または状態は、胃腸炎である。特定の実施形態では、胃腸炎は、好酸球性胃腸炎である。

【0126】

特定の実施形態では、疾患または状態は、好酸球性食道炎である。

【0127】

特定の実施形態では、疾患または状態は、肺の慢性炎症性疾患である。特定の実施形態では、肺の慢性炎症性疾患は、間質性線維症である。特定の実施形態では、間質性線維症は、過敏性肺炎、膠原病、またはサルコイドーシスである。

【0128】

特定の実施形態では、疾患または状態は、血液腫瘍である。特定の実施形態では、血液腫瘍は、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、及び多発性骨髄腫からなる群から選択される。

30

【0129】

特定の実施形態では、本発明は、対象が哺乳動物である、前述の方法のうちのいずれか1つに関する。特定の実施形態では、本発明は、対象がヒトである、前述の方法のうちのいずれか1つに関する。

【実施例】

【0130】

ここで一般的に記載する本発明は、単に本発明のある特定の態様及び実施形態の説明の目的で含まれ、本発明を限定するものではない次の実施例を参照することによって、より容易に理解されるであろう。

40

【0131】

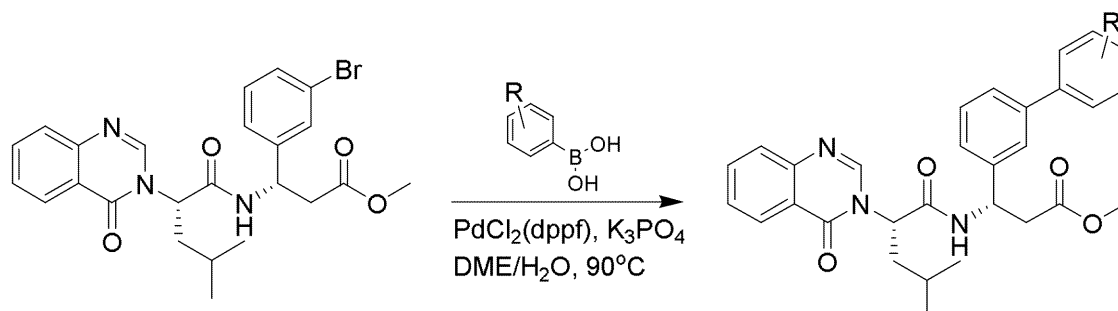
実施例1. $\alpha 4 \beta 7$ 阻害剤の合成のための一般的なスキーム

一般的な手順

鈴木カップリング

50

【化 4 1】



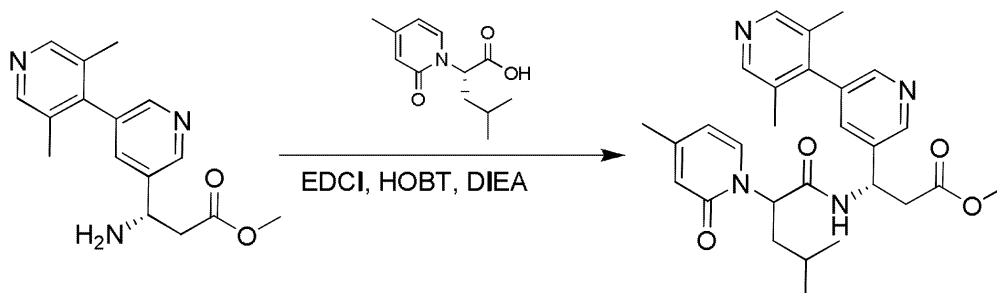
10

DME及びH₂O（10：1比）中の臭化アリール（1当量）、ボロン酸（2当量）、PdCl₂（dppf）（0.05当量）、及びK₃PO₄（2当量）の混合物を、N₂大気下で、90℃で30分間撹拌した。混合物をセライトで濾過し、真空内で濃縮し、シリカゲルカラムで精製して、所望の生成物を得た。

【0132】

アミド結合形成

【化 4 2】



20

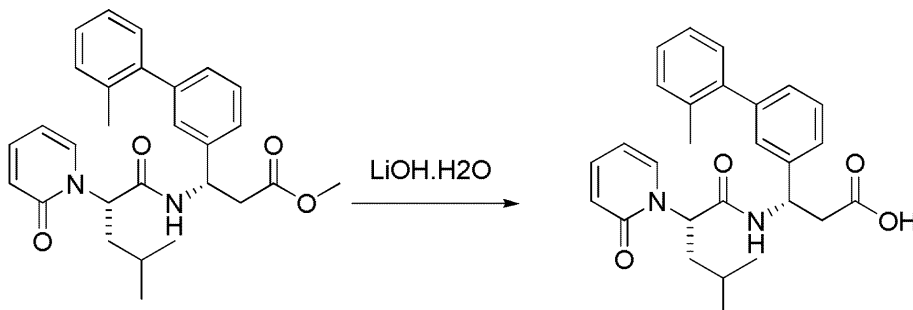
DMF中のアミン（1当量）、酸（1当量）、EDCI（1.5当量）、HOBT（1.5当量）、及びDIEA（3.0当量）の混合物を、室温で一晩撹拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して、所望の生成物を得た。

30

【0133】

エステル加水分解

【化 4 3】



40

エステルを、MeOH：H₂O（3：1比）中のLiOH-H₂O（7当量）で、室温で2時間処理した。溶液を1N HClでpH=5～6に調整した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取HPLC条件で精製した。

【0134】

分析方法

LCMS分析法

最終化合物を、214nm及び254nmでモニタリングするUV検出器、及びESI

50

＋イオン化モードで110～800 amuをスキャンする質量分析を用いてLC/MS条件を使用して分析した。

【0135】

LC/MS A：カラム：XBridge C18、4.6×50mm、3.5 μm、移動相：A 水（10mM炭酸水素アンモニウム）、B CH₃CN、勾配：5%～95% Bで1.4分、その後1.6分保持、流速：1.8mL/分、オープン温度50℃。

【0136】

LC/MS B：カラム：SunFire C18、4.6×50mm、3.5 μm、移動相：A 水（0.01% TFA）、B CH₃CN、勾配：5%～95% Bで1.5分、その後1.5分保持、流速：2.0mL/分、オープン温度50℃。

LC/MS C：カラム：XBridge C18、4.6×50mm、3.5 μm、移動相：A 水（10mM炭酸水素アンモニウム）、B CH₃CN、勾配：5%～95% Bで1.5分、その後1.5分保持、流速：1.8mL/分、オープン温度50℃。

【0137】

LC/MS D：カラム：Poroshell 120 EC-C138、4.6×30mm、2.7 μm、移動相：A 水（0.01% TFA）、B CH₃CN（0.01% TFA）、勾配：5%～95% Bで1.2分、その後1.8分保持、流量：2.2mL/分、オープン温度50℃。

【0138】

分取HPLC法

粗試料をMeOHに溶解し、検出波長214nmで、Gilson 215機器を使用して分取HPLCで精製した。

【0139】

分取HPLC A：カラム：XBridge C18、21.2×250mm、10 μm、移動相：A 水（10mM炭酸水素アンモニウム）、B CH₃CN、テキストの勾配溶出、流量：20mL/分。

【0140】

分取HPLC B：カラム：XBridge C18、21.2×250mm、10 μm、移動相：A 水（10mMギ酸）、B CH₃CN、テキストの勾配溶出、流量：20mL/分。

【0141】

分取キラルSFC法

ラセミ及び／またはジアステレオマー生成物を、検出波長214nmで、SFC-80（Thar、Waters）機器を使用して分取キラルSFCにより、個々のエナンチオマーに分離した。

【0142】

分取キラルSFC A：カラム：(R,R)-Wheeler-O1、20×250mm、5 μm（Decial）、カラム温度：35℃、移動相：CO₂/メタノール（0.2%メタノールアンモニア）=60/40、流量：80g/分、背圧：100バール。

【0143】

分取キラルSFC B：カラム：AD20×250mm、10 μm（Daicel）、カラム温度：35℃、移動相：CO₂/メタノール（0.2%メタノールアンモニア）=60/40、流量：80g/分、背圧：100バール。

【0144】

分取キラルSFC C：カラム：AS20×250mm、10 μm（Daicel）、カラム温度：35℃、移動相：CO₂/メタノール（0.2%メタノールアンモニア）=60/40、流量：80g/分、背圧：100バール。

【0145】

10

20

30

40

50

分取キラルSFC D：カラム：OD20*250mm、5 μ m (Daicel)、カラム温度：35 $^{\circ}$ C、移動相：CO₂/メタノール(0.2%メタノールアンモニア)=60/40、流量：80g/分、背圧：100バール。

【0146】

分取キラルSFC E：カラム：(S,S)-Whelek-O1、20*250mm、5 μ m (Decial)、カラム温度：35 $^{\circ}$ C、移動相：CO₂/メタノール(0.2%メタノールアンモニア)=60/40、流量：80g/分、背圧：100バール。

【0147】

分取キラルSFC F：カラム：OZ20*250mm、5 μ m (Daicel)、カラム温度：35 $^{\circ}$ C、移動相：CO₂/メタノール(0.2%メタノールアンモニア)=60/40、流量：80g/分、背圧：100バール。

【0148】

分析的分取SFC法

キラル生成物を、検出波長214nmで、SFC-80 (Thar、Waters) 機器を使用してキラルSFCで分析した。

【0149】

キラルSFC A：カラム：(R,R)-Whelek-O1、4.6*100mm、5 μ m (Decial)、カラム温度：40 $^{\circ}$ C、移動相：CO₂/メタノール(0.2%メタノールアンモニア)、テキストの定組成溶離、流量：4g/分、背圧：120バール。

【0150】

キラルSFC B：カラム：AD4.6*100mm、5 μ m (Daicel)、カラム温度：40 $^{\circ}$ C、移動相：CO₂/メタノール(0.2%メタノールアンモニア)、テキストの定組成溶離、流量：4g/分、背圧：120バール。

【0151】

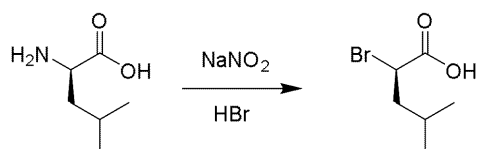
キラルSFC C：カラム：AS4.6*100mm、5 μ m (Daicel)、カラム温度：40 $^{\circ}$ C、移動相：CO₂/メタノール(0.2%メタノールアンモニア)、テキストの定組成溶離、流量：4g/分、背圧：120バール。

【0152】

実施例2. 中間体の調整

(R)-2-ブロモ-4-メチルペンタン酸

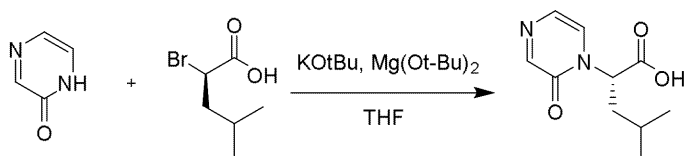
【化44】



H₂O (200mL) 中のNaNO₂ (62.7g、909mmol) の溶液を、0 $^{\circ}$ CでHBr (6.0M、850mL) 中の化合物D-ロイシン (75.0g、572mmol) に加えた。反応物を、20 $^{\circ}$ Cで14時間攪拌した。2つのバッチ反応物を組み合わせ、次に反応混合物を酢酸エチル (1.5L x 2) で抽出し、飽和NaCl水溶液 (1.0L x 2) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物(R)-2-ブロモ-4-メチルペンタン酸 (230g、粗製) を赤色の油として得た。NMR (400MHz CDCl₃) 11.18 (br, 1H)、4.30 (t, J=7.6Hz、1H)、1.94 (t, J=7.2Hz、2H)、1.80-1.87 (m、1H)、0.93-0.99 (m、6H)。

【0153】

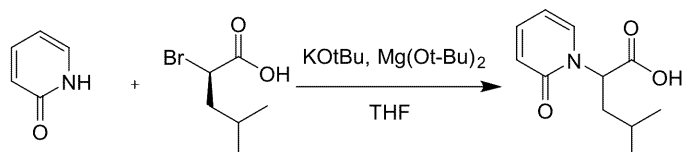
(S)-4-メチル-2-(2-オキソピラジン-1(2H)-イル)ペンタン酸
【化45】



THF (220 mL) 中の化合物ピラジン-2(1H)-オン (11.0 g、114 mmol)、Mg(Ot-Bu)₂ (39.0 g、229 mmol)、及び t-BuOK (13.5 g、120 mmol) の溶液を、N₂ 下で、25℃で20分間攪拌した。次に、化合物(R)-2-ブロモ-4-メチルペンタン酸 (33.5 g、172 mmol) を混合物に滴下した。反応混合物を25℃で20時間攪拌した。HCl (3.0 M、153 mL) を混合物に滴下した。有機相を塩水 (100 mL) で洗浄し、濃縮した。混合物を SFC (機器：Thar SFC 80 分取 SFC；カラム：Chiralpak AD-H 250×30 mm i.d. 5 µ；移動相：CO₂ については A 及び IPA (0.1% NH₃ H₂O) については B；勾配：B% = 35%；流量：75 g/分；波長：220 nm；カラム温度：40℃；システム背圧：100 バール；サイクル時間：13 分；注入量：注入あたり 105 mg) で精製し、(S)-4-メチル-2-(2-オキソピラジン-1(2H)-イル)ペンタン酸 (15.0 g、61.7% 収率、99.0% 純度) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 7.96 (d、J = 5.6 Hz、1H)、7.58 (d、J = 4.8 Hz、1H)、7.30 (d、J = 4.4 Hz、1H)、5.14–5.21 (m、1H)、1.84–1.92 (m、2H)、1.17–1.26 (m、1H)、0.82–0.84 (m、6H)。

【0154】

4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸
【化46】

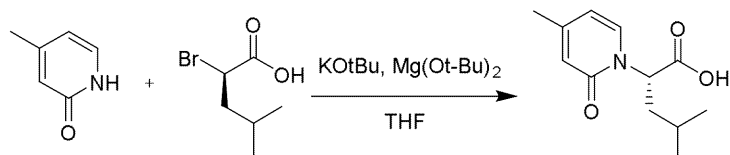


THF (300 mL) 中の KOtBu (24.8 g、221 mmol) 及び Mg(Ot-Bu)₂ (71.7 g、421 mmol) の混合物に、ピリジン-2(1H)-オン (20.0 g、210 mmol) を加えた。混合物を10分間攪拌した。化合物(R)-2-ブロモ-4-メチルペンタン酸 (61.5 g、315 mmol) を、反応混合物に N₂ 下で滴下し、続いて25℃で40時間攪拌した。反応物を0℃に冷却し、HCl (3.0 M) を滴下して、混合物を pH = 3 に調整した、次に、混合物を分離し、有機層を真空内で濃縮した。白色の固体生成物を濾過により収集し、EA (100 mL x 2) 及び水 (100 mL x 2) で洗浄して、化合物 4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸 (27.0 g、60.7% 収率、99.0% 純度) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 13.06 (br、1H)、7.65 (d、J = 6.8 Hz、1H)、7.39–7.43 (m、1H)、6.38 (d、J = 8.8 Hz、1H)、6.26–6.23 (m、1H)、5.32–5.36 (m、1H)、2.06–2.01 (m、1H)、1.85–1.88 (m、1H)、1.30–1.20 (m、1H)、0.86–0.83 (m、6H)。

【0155】

(S)-4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸

【化 4 7】

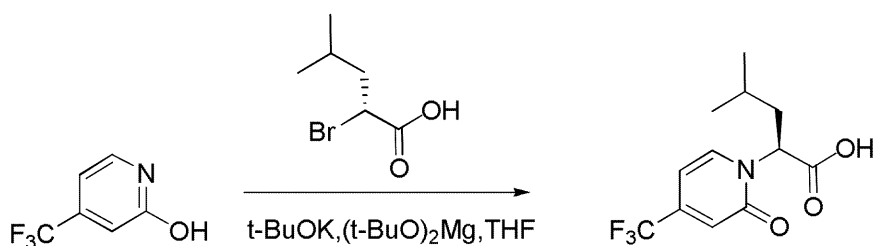


THF (300 mL) 中の KOtBu (21.6 g、192 mmol) 及び Mg(Ot-Bu)₂ (62.5 g、367 mmol) の溶液に、化合物 4-メチルピリジン-2(1H)-オン (20.0 g、183 mmol) を、N₂ 下で加えた。反応混合物を 10 分間攪拌した。(R)-2-ブromo-4-メチルペンタン酸 (53.6 g、275 mmol) を反応混合物に滴下した。次に、得られた反応混合物を 25℃で 40 時間攪拌した。反応混合物を 0℃に冷却し、HCl (3.0 M) を加えて混合物を pH=3 に調整した。有機層をロータバップを使用して濃縮し、オフホワイトの固体生成物を濾過により収集した。水 (50 mL) を固体に加え、それを 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾過ケーキを収集し、(S)-4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸 (21.0 g、51.1% 収率、99.5% 純度、99.0% ee) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 13.00 (br、1H)、7.52 (d、J=6.8 Hz、1H)、6.19 (s、1H)、6.10 (d、J=6.8 Hz、1H)、5.30-5.33 (m、1H)、2.12 (s、3H)、1.99-2.03 (m、1H)、1.82-1.86 (m、1H)、1.24-1.26 (m、1H)、0.84 (d、J=6.8 Hz、6H)。

【0156】

(S)-4-メチル-2-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸

【化 4 8】



乾燥 THF (10 mL) 中の (R)-2-ブromo-4-メチルペンタン酸 (238 mg、1.2 mmol) の溶液に、(t-BuO)₂Mg (425 mg、2.5 mmol) を加え、溶液を、N₂ 大気下で、30℃で 1 時間攪拌した。次に、4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-オール (200 mg、1.2 mmol) 及び t-BuOK (134 mg、1.2 mmol) を加え、反応混合物を、N₂ 大気下で、70℃で 16 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、希釈した HCl (4 M) 溶液で pH=5 に酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取 HPLC B (30~60% MeCN) で精製し、所望の生成物 (S)-4-メチル-2-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸を白色固体 (150 mg) として得た。収率 44% (98% 純度、UV=214 nm、ESI 278 (M+H)⁺)。

【0157】

ステップ 1: メチル 3-メトキシ-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパノエート

10

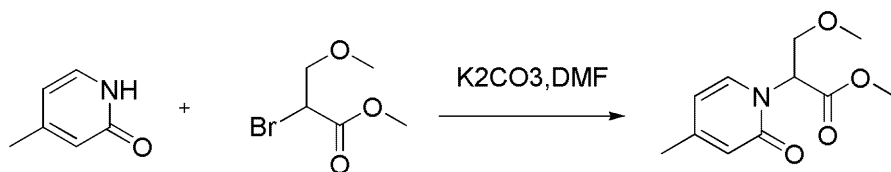
20

30

40

50

【化 4 9】

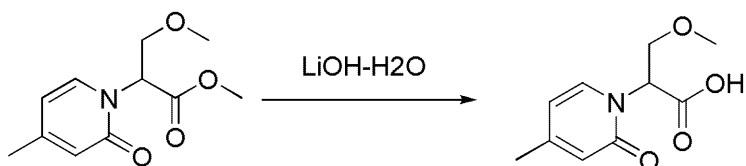


DMF (10 mL) 中の 4-メチルピリジン-2 (1H) -オン (350 mg、3.2 mmol)、メチル 2-ブromo-3-メトキシプロパノエート (690 mg、3.5 mmol)、及び K_2CO_3 (880 mg、6.4 mmol) の混合物を、室温で 18 時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 1:1) で精製し、生成物メチル 3-メトキシ-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) プロパノエートを無色の油 (200 mg) として得た。収率 28% (97% 純度、UV = 214 nm、ESI 226 (M+H)⁺)。

【0158】

ステップ 2: 3-メトキシ-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) プロパン酸

【化 5 0】

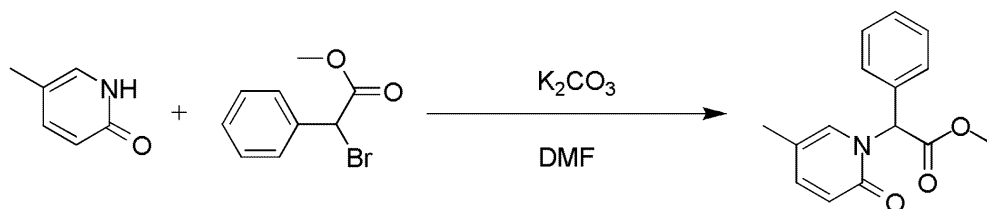


メチル 3-メトキシ-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) プロパノエート (200 mg、0.89 mmol) を、THF (8 mL) 中の LiOH-H₂O (180 mg、4.4 mmol) 及び H₂O (2 mL) で、室温で 18 時間処理した。反応物を 1 N HCl で pH = 3 に酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取 HPLC B で精製し、所望の生成物 3-メトキシ-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) プロパン酸を白色固体 (95 mg) として得た。収率 50% (93% 純度、UV = 214 nm、ESI 212 (M+H)⁺)。

【0159】

2-(5-メチル-2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -2-フェニル酢酸の合成
ステップ 1: メチル 2-(5-メチル-2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -2-フェニル酢酸

【化 5 1】

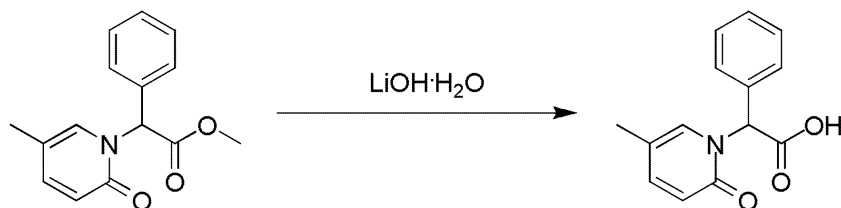


N, N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 中の 5-メチル-2-ピリドン (1.463 g、13.40 mmol)、メチルアルファ-ブromoフェニル酢酸 (2.291 g、10.00 mmol)、及び炭酸カリウム (1.852 g、13.40 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。混合物を真空内で濃縮し、シリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 1:1) で精製し、所望の生成物メチル 2-(5-メチル-2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -2-フェニル酢酸を淡褐色の油 (2.5 g) として得た。収率 68% (97% 純度、UV = 214 nm、ESI 258 (M+H)⁺)。

【0160】

ステップ2：2-（5-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-2-フェニル酢酸

【化52】



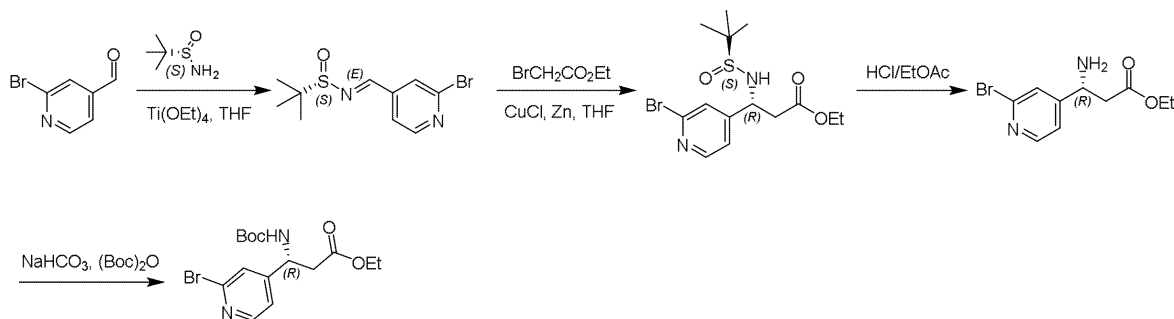
10

メチル2-（5-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-2-フェニル酢酸（2.5g、9.6mmol）を、メタノール（134mL）中の $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ （2.3g、54mmol）及び水（27mL）で、室温で16時間処理した。反応物を1N塩酸で $\text{pH}=3$ に酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取HPLC B（30～65%MeCN）で精製し、所望の生成物2-（5-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-2-フェニル酢酸を白色固体（2.32g）として得た。収率84%（100%純度、 $\text{UV}=254\text{nm}$ 、 $\text{ESI} 244\text{ (M+H)}^+$ ）。

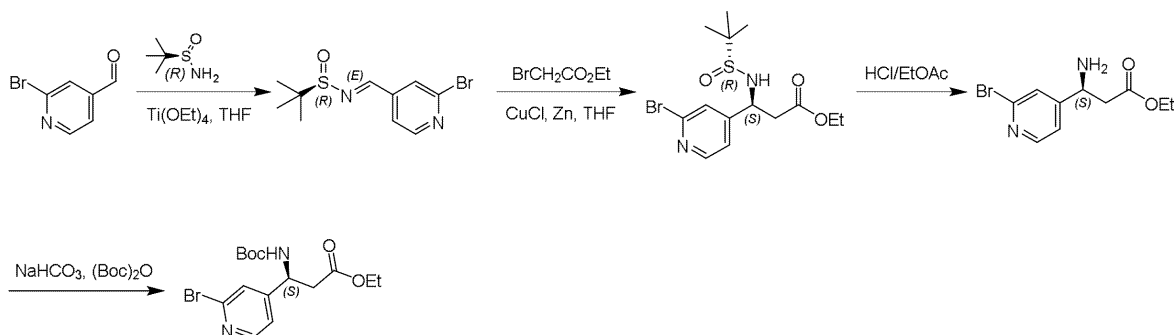
【0161】

エチル（S）-3-（2-ブロモピリジン-4-イル）-3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノエートの合成

【化53】



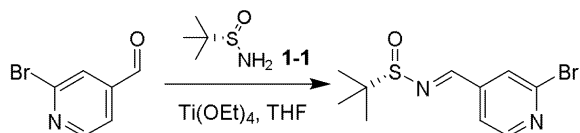
30



40

（S，E）-N-（（2-ブロモピリジン-4-イル）メチレン）-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド

【化54】



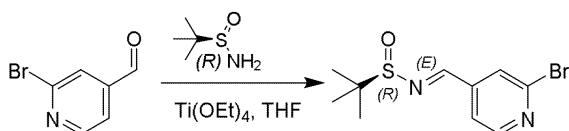
50

THF (400 mL) 中の 2-ブロモイソニコチンアルデヒド (68.0 g、365 mmol) 及び化合物 (S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (48.7 g、402 mmol) の混合物に、 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (125 g、548 mmol、113 mL) を N_2 下で、20 °C で一度に加えた。混合物を 35 °C で 1 時間攪拌した。水 (200 mL) 及び EtOAc (200 mL) を混合物に加え、5 分間攪拌した。混合物を濾過し、濾過したケーキを EtOAc (200 mL) で洗浄した。合わせた有機層を、水 (200 mL) 及び塩水 (200 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空内で濃縮し、化合物 (S, E)-N-((2-ブロモピリジン-4-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (90.0 g、粗製) を黄色の固体として得た。

【0162】

(R, E)-N-((2-ブロモピリジン-4-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。

【化55】

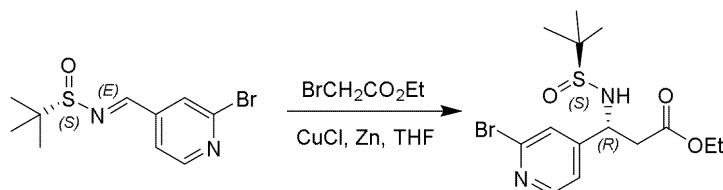


同様の方法で、100 g の 2-ブロモイソニコチンアルデヒドを、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドと反応させ、100 グラムの (R, E)-N-((2-ブロモピリジン-4-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを得た。

【0163】

エチル (R)-3-((2-ブロモピリジン-4-イル)-3-(((S)-tert-butylsulfonamido)amino)propanoate

【化56】



THF (900 mL) 中の Zn (142 g、2.18 mol) の混合物に、CuCl (46.2 g、466 mmol) を N_2 下で、20 °C で一度に加えた。混合物を 60 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を 20 ~ 30 °C に冷却し、エチル 2-ブロモ酢酸 (129 g、778 mmol) を N_2 下で、20 ~ 30 °C で混合物に投入した。混合物を 50 ~ 60 °C で 1 時間攪拌した。乾燥 THF (50 mL) 中の (S, E)-N-((2-ブロモピリジン-4-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (90 g、311 mmol) の溶液を、反応混合物に N_2 下で、0 ~ 10 °C で加えた。水 (200 mL) 中の MTBE (500 mL) 及びクエン酸 (10 g) の溶液を混合物に加えた。水層を MTBE (500 mL 及び 300 mL) で抽出した。合わせた有機相を、塩水 (500 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空内で濃縮し、エチル (R)-3-((2-ブロモピリジン-4-イル)-3-(((S)-tert-butylsulfonamido)amino)propanoate (80.0 g、粗製) を黄色の油として得た。

【0164】

エチル (S)-3-((2-ブロモピリジン-4-イル)-3-(((R)-tert-butylsulfonamido)amino)propanoate

10

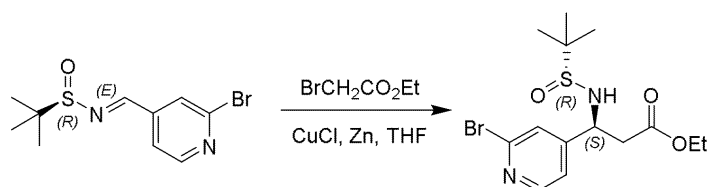
20

30

40

50

【化 5 7】

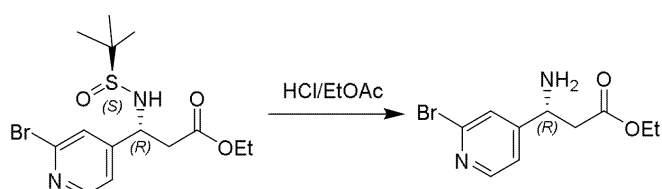


同様の方法で、45 g x 3の(R, E) - N - ((2 - ブロモピリジン - 4 - イル) メチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドを反応させ、200グラムのエチル (S) - 3 - (2 - ブロモピリジン - 4 - イル) - 3 - ((R) - イソプロピルスルフィニル) アミノ) プロパノエートを得た。

【0165】

エチル (R) - 3 - アミノ - 3 - (2 - ブロモピリジン - 4 - イル) プロパノエート

【化 5 8】

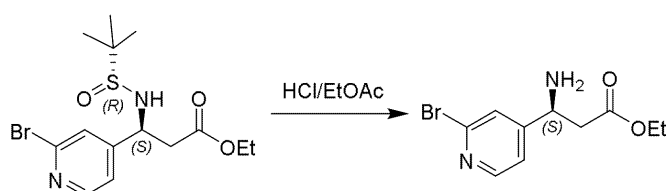


EtOAc (150 mL) 中のエチル (R) - 3 - (2 - ブロモピリジン - 4 - イル) - 3 - ((S) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) プロパノエート (80.0 g、212 mmol) の混合物に、HCl / EtOAc (4.00 M、212 mL) を20 °Cで一度に加えた。混合物を20 °Cで1時間攪拌した。水 (400 mL) を加え、水層を分離した。水層を、Na₂CO₃でpH = 8 ~ 9に調整し、EtOAc (400 mL、250 mL) で2回抽出した。合わせた有機相を塩水 (200 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、化合物エチル (R) - 3 - アミノ - 3 - (2 - ブロモピリジン - 4 - イル) プロパノエート (55.0 g、粗製) を黄色の油として得た。

【0166】

エチル (S) - 3 - アミノ - 3 - (2 - ブロモピリジン - 4 - イル) プロパノエート

【化 5 9】

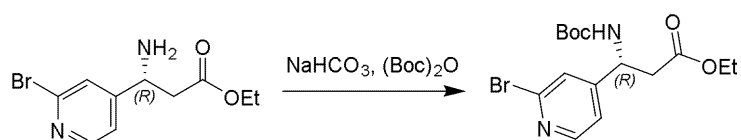


同様の方法で、150 gのエチル (S) - 3 - (2 - ブロモピリジン - 4 - イル) - 3 - ((R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) プロパン酸を反応させて、90グラムのエチル (S) - 3 - アミノ - 3 - (2 - ブロモピリジン - 4 - イル) プロパノエートを得た。

【0167】

エチル (R) - 3 - (2 - ブロモピリジン - 4 - イル) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロパノエート

【化 6 0】



THF (550 mL) 中のエチル (R) - 3 - アミノ - 3 - (2 - ブロモピリジン - 4 - イル) プロパノエート (55.0 g、201 mmol) の混合物に、H₂O (550 mL) 中の Na₂CO₃ (42.6 g、402 mmol) の混合物を 25 °C で一度に加えた。混合物を 25 °C で攪拌し、次に (Boc)₂O (48.3 g、221 mmol、50.8 mL) を混合物に加えた。混合物を 25 °C で 1 時間攪拌した。TLC (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 / 1、R_f = 0.5) は、反応が完了したことを示した。水 (400 mL) 及び CH₂Cl₂ (400 mL) を混合物に加えた。混合物を分離し、水溶液を CH₂Cl₂ (400 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (400 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 20 / 1 ~ 3 / 1) で精製し、粗製エチル (R) - 3 - (2 - ブロモピリジン - 4 - イル) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロパノエートを 30 g の黄色の固体として得、これをさらに SFC で分離し、オフホワイトの固体 (21 g、97% 純度) として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.32 - 8.33 (m、1H)、7.44 (s、1H)、7.20 (d、J = 5.2 Hz、1H)、5.75 (s、1H)、5.05 (s、1H)、4.03 - 4.18 (m、2H)、2.83 (d、J = 3.6 Hz、2H)、1.45 (m、9H)、3.19 - 3.21 (m、3H)。

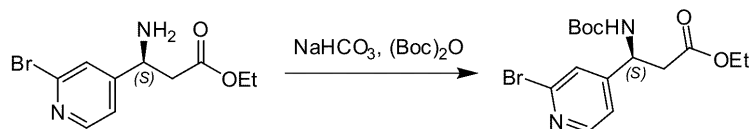
10

【0168】

エチル (S) - 3 - (2 - ブロモピリジン - 4 - イル) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロパノエート

20

【化61】



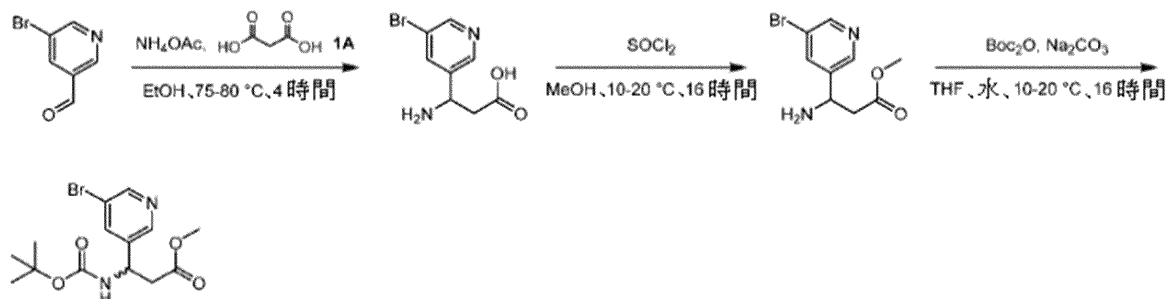
同様の方法で、90 g のエチル (S) - 3 - アミノ - 3 - (2 - ブロモピリジン - 4 - イル) プロパン酸を反応させて、40 g のエチル (S) - 3 - (2 - ブロモピリジン - 4 - イル) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロパノエートを得た。

【0169】

30

メチル 3 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロパノエート

【化62】



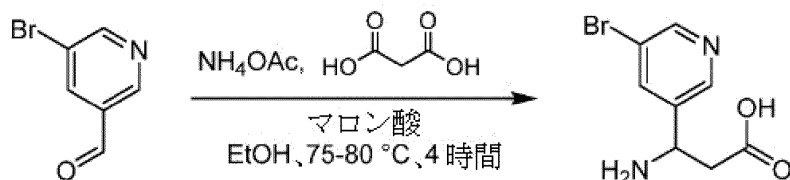
40

【0170】

ステップ 1 : 3 - アミノ - 3 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) プロパン酸

50

【化63】

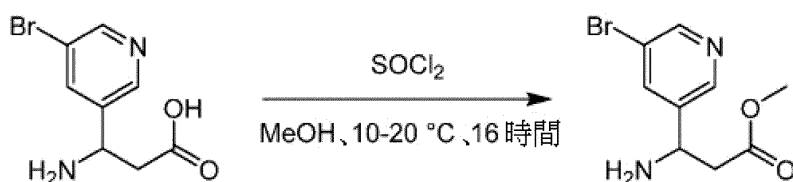


25℃でEtOH(414mL、2.30X体積)中の5-ブロモニコチンアルデヒド(180g)に、マロン酸(100g)及びNH₄OAc(157g)を加えた。混合物を75～80℃に加熱し、4時間撹拌した。混合物を濾過し、得られた固体を冷EtOH(180mL)で2回洗浄した。濾液の濃縮により、3-アミノ-3-(5-ブロモピリジン-3-イル)プロパン酸(246g、粗製)を白色の固体として得た。¹H NMR 400 MHz CDCl₃ δ 8.62-8.58 (m、2H)、8.10 (s、1H)、4.28 (s、1H)、2.69 (s、1H)、2.50 (s、1H)。

【0171】

メチル3-アミノ-3-(5-ブロモピリジン-3-イル)プロパノエートの合成

【化64】

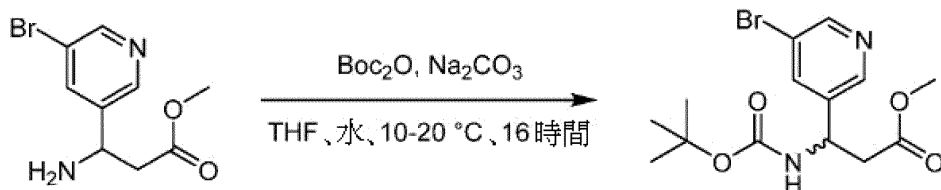


0℃でMeOH(800mL、16.0X体積)中の3-アミノ-3-(5-ブロモピリジン-3-イル)プロパン酸(50.0g、1.00X重量)に、SOCl₂(36.4g、0.73X重量)を加えた。混合物を10～20℃に加熱し、10～20℃で16時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗生成物を得た。粗物質に水(500mL)及びCH₂Cl₂(500mL、10.0X体積)を加えた。得られた相を分離し、水性物をCH₂Cl₂(250mL)で2回抽出した。NaHCO₃を水層に加えて、pH=8～9に調整し、CH₂Cl₂(500mL)及びCH₂Cl₂(250mL)で5回抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、メチル3-アミノ-3-(5-ブロモピリジン-3-イル)プロパノエート(23.6g、40.2%収率、89.9%純度)を黄色の固体として得た。¹H NMR: 400MHz CDCl₃ δ 8.56 (d、J=4.0Hz、1H)、8.51 (d、J=4.0Hz、1H)、7.91 (t、J=2.0Hz、1H)、4.46 (t、J=8.0Hz、1H)、3.69 (s、3H)、2.66 (d、J=8.0Hz、1H)、1.81 (s、2H)。

【0172】

メチル3-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノエートの合成

【化65】



10～20℃でTHF(234mL)中のメチル3-アミノ-3-(5-ブロモピリジン-3-イル)プロパノエート(23.4g)に、水(234mL)中のNa₂CO₃(19.1g、0.82X重量)の溶液を加えた。Boc₂O(21.7g)を混合物に

加え、続いて10～20℃で16時間撹拌した。水(234mL)及びCH₂Cl₂(234mL)を混合物に加えた。相を分離し、水性物をCH₂Cl₂(234mL)で2回抽出した。有機物を合わせ、濃縮し、メチル3-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノエートを得た。SFCを介した精製では、2つの立体異性体A1(97.6%純度)及びA2(97.0%純度)の両方をオフホワイトの固体とし得、これらは¹H NMR、LCMSによって確認した。

【0173】

化合物A1 ¹H NMR δ 8.58 (d, J=4.0 Hz, 1H)、8.49 (d, J=4.0 Hz, 1H)、7.79 (d, J=4.0 Hz, 1H)、5.69 (s, 1H)、5.11 (s, 1H)、3.66 (s, 3H)、2.87 (d, J=8.0 Hz, 2H)、1.43 (s, 9H)。

10

化合物A2 ¹H NMR δ 5.58 (d, J=4.0 Hz, 1H)、8.49 (d, J=4.0 Hz, 1H)、7.79 (d, J=4.0 Hz, 1H)、5.70 (s, 1H)、5.11 (s, 1H)、3.66 (s, 3H)、2.87 (d, J=8.0 Hz, 2H)、1.43 (s, 9H)。

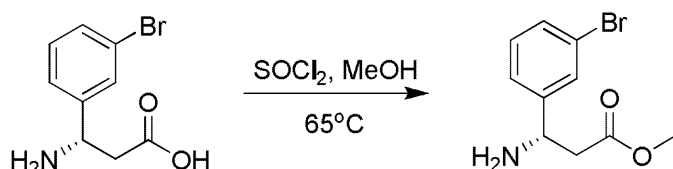
【0174】

(S)-メチル3-アミノ-3-(2'-メチルビフェニル-3-イル)プロパノエートの合成

ステップ1: (S)-メチル3-アミノ-3-(3-ブロモフェニル)プロパノエート

【化66】

20



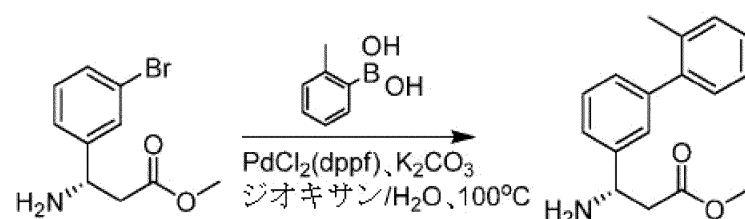
メタノール(10mL)中の(S)-3-アミノ-3-(3-ブロモフェニル)プロパン酸(150mg、0.62mmol)の溶液に、SOCl₂(2mL)を0℃で滴下した。溶液を65℃に加熱し、16時間撹拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物をNaHCO₃の溶液に溶解した。溶液をEtOAc(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、粗生成物(S)-メチル3-アミノ-3-(3-ブロモフェニル)プロパノエートを無色の油(150mg)として得た。収率95%(86%純度、UV=214nm、ESI 258(M+H)⁺)。粗生成物を次のステップに直接使用した。

30

【0175】

ステップ2: (S)-メチル3-アミノ-3-(2'-メチルビフェニル-3-イル)プロパノエート

【化67】



40

N₂大気下での1,4-ジオキサン(3mL)及びH₂O(0.5mL)中の(S)-メチル4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ペンタノエート(150mg、0.58mmol)、o-トリルボロン酸(118mg、0.87mmol)、及びK₂CO₃(240mg、1.74mmol)の混合物を、電子レンジで100℃で1時間撹拌した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc=3:1)で精製し、所望の生成物(S)-

50

メチル 3-アミノ-3-(2'-メチルピフェニル-3-イル)プロパノエート (110 mg) を白色の固体として得た。収率 72% (92% 純度、UV = 254 nm、ESI 270 (M+H)⁺)。

【0176】

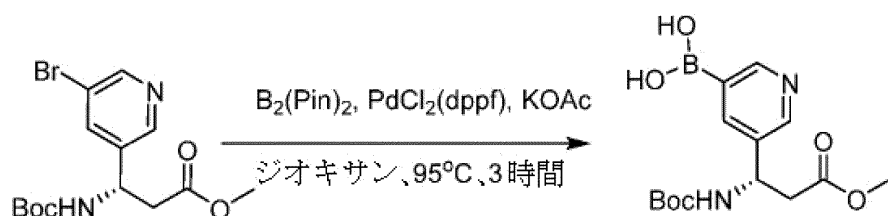
実施例 3. 本発明の代表的な化合物の調製

((3S)-3-(3',5'-ジメチル-[3,4'-ビピリジン]-5-イル)-3-(4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタナミド)プロパン酸 (化合物 1-D1 及び化合物 1-D2) の調整

【0177】

ステップ 1: (S)-(5-(1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メトキシ-3-オキソプロピル)ピリジン-3-イル)ボロン酸

【化 68】

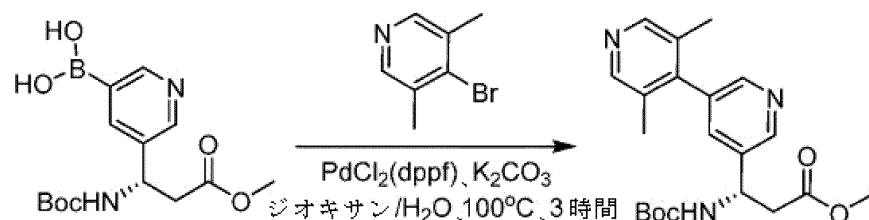


ジオキサン (5 mL) 中のメチルメチル (S)-3-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノエート (300 mg、0.83 mmol)、B₂(Pin)₂ (254 mg、1.00 mmol)、PdCl₂(dppf) (59 mg、0.08 mmol)、及び KOAc (325 mg、3.32 mmol) の混合物を、95°C で 3 時間撹拌した。溶媒を真空内で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 1:2) で精製し、所望の生成物 (S)-(5-(1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メトキシ-3-オキソプロピル)ピリジン-3-イル)ボロン酸を黄色の油 (200 mg) として得た。収率 74% (75% 純度、UV = 254 nm、ESI 325 (M+H)⁺)。

【0178】

ステップ 2: メチル (S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3',5'-ジメチル-[3,4'-ビピリジン]-5-イル)プロパノエート

【化 69】

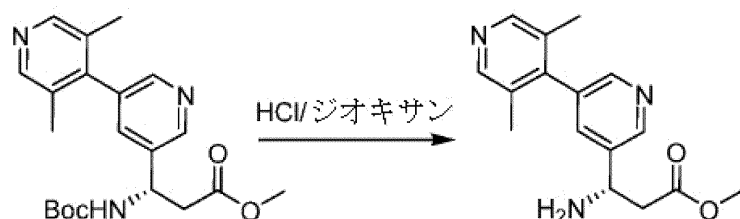


ジオキサン (5 mL) 及び H₂O (1 mL) 中の (S)-(5-(1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メトキシ-3-オキソプロピル)ピリジン-3-イル)ボロン酸 (200 mg、0.62 mmol)、4-ブロモ-3,5-ジメチルピリジン (230 mg、1.23 mmol)、PdCl₂(dppf) (88 mg、0.12 mmol)、及び K₂CO₃ (510 mg、3.69 mmol) の混合物を、100°C で 3 時間撹拌した。水 (20 mL) を加え、溶液を EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を真空内で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 5:4) で精製し、所望の生成物メチル (S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3',5'-ジメチル-[3,4'-ビピリジン]-5-イル)プロパノエートを黄色の油 (300 mg) として得た。収率 63% (92% 純度、UV = 254 nm、ESI 386 (M+H)⁺)。

【0179】

ステップ3：メチル (S) - 3 - アミノ - 3 - (3', 5' - ジメチル - [3, 4' - ビピリジン] - 5 - イル) プロパノエート

【化70】



10

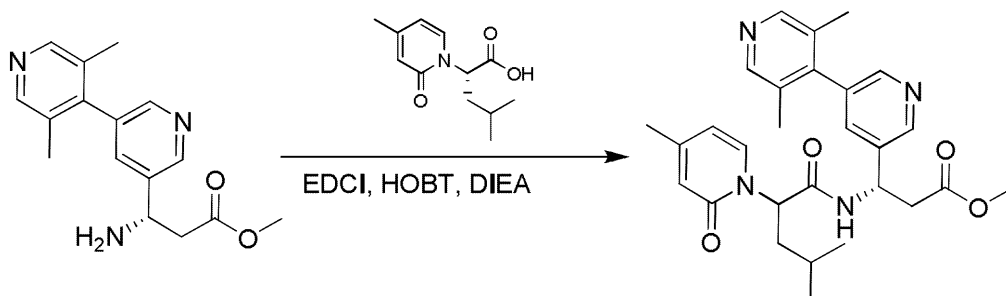
(S) - 3 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 3 - (3', 5' - ジメチル - [3, 4' - ビピリジン] - 5 - イル) プロパノエート (300 mg、0.77 mmol) を、4 N HCl / ジオキサン (3 mL) で、室温で2時間処理した。溶媒を真空内で除去し、所望の生成物メチル (S) - 3 - アミノ - 3 - (3', 5' - ジメチル - [3, 4' - ビピリジン] - 5 - イル) プロパノエートを黄色の油 (350 mg、粗製) として得た。(64%純度、UV = 254 nm、ESI 286 (M+H)⁺)。

【0180】

ステップ4：メチル (3S) - 3 - (3', 5' - ジメチル - [3, 4' - ビピリジン] - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 2 - (4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) ペンタナミド) プロパノエート

20

【化71】



30

DMF (3 mL) 中のメチル (S) - 3 - アミノ - 3 - (3', 5' - ジメチル - [3, 4' - ビピリジン] - 5 - イル) プロパノエート (250 mg、0.87 mmol)、(S) - 4 - メチル - 2 - (4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) ペンタン酸 (196 mg、0.87 mmol)、EDCI (249 mg、1.3 mmol)、HOBT (176 mg、1.3 mmol)、及びDIEA (335 mg、2.6 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル : EtOAc 1 : 1) で精製し、所望の生成物メチル (3S) - 3 - (3', 5' - ジメチル - [3, 4' - ビピリジン] - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 2 - (4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) ペンタナミド) プロパノエートを褐色の油 (300 mg) として得た。収率70% (94%純度、UV = 254 nm、ESI 491 (M+H)⁺)。

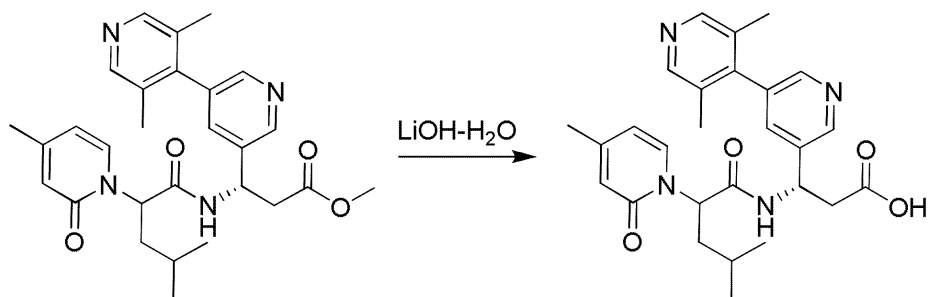
40

【0181】

ステップ5：((3S) - 3 - (3', 5' - ジメチル - [3, 4' - ビピリジン] - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 2 - (4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) ペンタナミド) プロパン酸

50

【化 7 2】



メチル (3 S) - 3 - (3', 5' - ジメチル - [3, 4' - ビピリジン] - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 2 - (4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) ペンタナミド) プロパノエート (300 mg、0.61 mmol) を、MeOH (3 mL) 中の LiOH-H₂O (72 mg、1.83 mmol) 及び H₂O (1 mL) で、室温で 2 時間処理した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取 HPLC A (30~80% MeCN) で精製し、化合物 B1 (50 mg) 及び B2 (55 mg) を黄色の固体として得た。

【0182】

化合物 B1 LC/MS A: 100% 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.40 分、ESI 477 (M+H)⁺。

【0183】

¹H-NMR (500 MHz、MeOD) δ 8.61 (d、J = 2.1 Hz、1H)、8.34 (d、J = 8.3 Hz、2H)、8.24 (d、J = 1.9 Hz、1H)、7.58 (d、J = 7.3 Hz、2H)、6.25-6.23 (m、2H)、5.69 (dd、J = 9.6、6.6 Hz、1H)、5.40 (t、J = 7.0 Hz、1H)、2.83 (d、J = 7.1 Hz、2H)、2.19 (s、3H)、2.05 (s、3H)、1.94-1.92 (m、5H)、1.51-1.40 (m、1H)、0.98-0.95 (m、6H)。

【0184】

化合物 B2 LC/MS A: 100% 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.43 分、ESI 477 (M+H)⁺。¹H-NMR (500 MHz、MeOD) δ 8.67 (d、J = 1.7 Hz、1H)、8.36 (s、2H)、8.32 (d、J = 1.6 Hz、1H)、7.73 (d、J = 1.9 Hz、1H)、7.63 (d、J = 7.1 Hz、1H)、6.37 (s、1H)、6.30 (dd、J = 7.2、1.8 Hz、1H)、5.69 (dd、J = 9.3、6.8 Hz、1H)、5.36 (t、J = 7.1 Hz、1H)、2.88-2.84 (m、2H)、2.23 (s、3H)、2.08 (s、6H)、1.85-1.81 (m、2H)、1.32-1.31 (m、1H)、0.91-0.88 (m、6H)。

【0185】

(3 S) - 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - メチル - 2 - (2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) ペンタナミド) プロパン酸の調整

【0186】

ステップ 1: (3 S) - メチル 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - メチル - 2 - (2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) ペンタアミド) プロパノエート

10

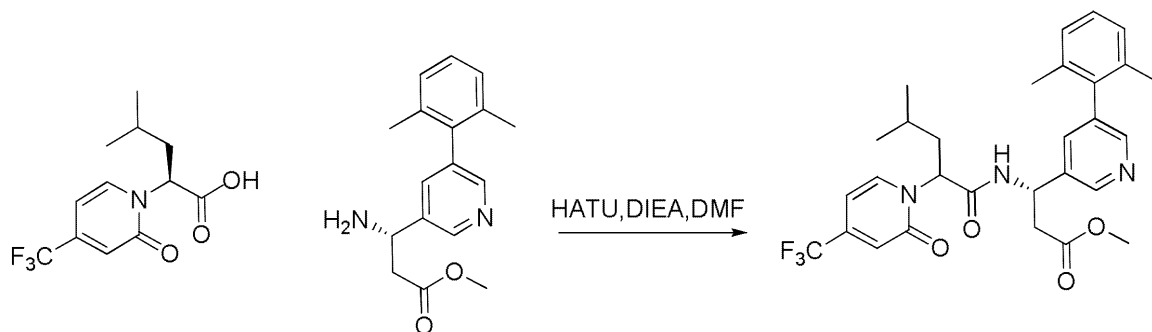
20

30

40

50

【化 7 3】



10

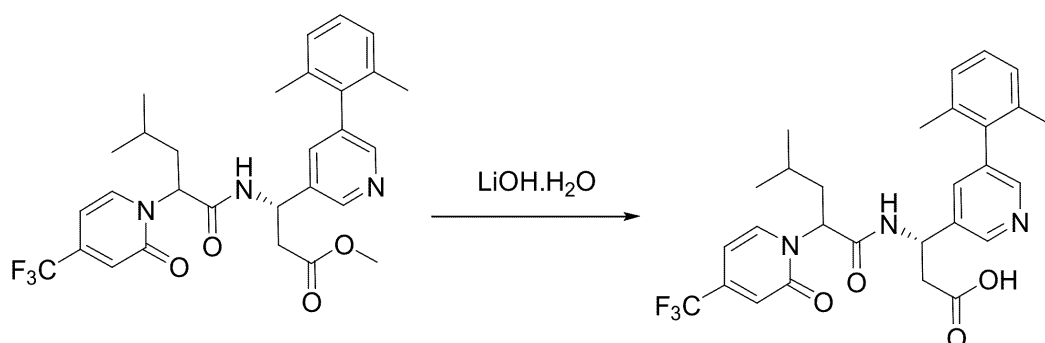
DMF (5 mL) 中の (S) - 4 - メチル - 2 - (2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) ペンタン酸 (150 mg、0.54 mmol)、(S) - メチル 3 - アミノ - 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) プロパノエート (169 mg、0.59 mmol)、HATU (246 mg、0.65 mmol)、及び DIEA (0.2 mL) の混合物を、室温で一晩攪拌した。混合物を真空内で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル : EtOAc 1 : 1) で精製し、所望の生成物 (3S) - メチル 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - メチル - 2 - (2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) ペンタナミド) プロパノエートを黄色の固体 (200 mg) として得た。収率 68% (100% 純度、UV = 214 nm、ESI 544 (M+H)⁺)。

20

【0187】

ステップ 2 : (3S) - 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - メチル - 2 - (2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) ペンタナミド) プロパン酸

【化 7 4】



30

(3S) - メチル 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - メチル - 2 - (2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) ペンタアミド) プロパノエート (200 mg、0.37 mmol) を、MeOH (3 mL) 中の LiOH-H₂O (74 mg、1.84 mmol) 及び H₂O (1 mL) で、室温で 2 時間処理した。反応混合物を 1 N HCl で pH 4 ~ 5 に酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取 HPLC A (30 ~ 60% MeCN) で精製し、(3S) - 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - メチル - 2 - (2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) ペンタナミド) プロパン酸を白色の固体 (130 mg、67% 収率) として得た。ジアステレオマー混合物を分取キラル SFCA で分離し、化合物 C1 (40 mg) 及び C2 (20 mg) を白色固体として得た。

40

【0188】

化合物 C1 LC/MS B : 100% 純度、UV = 214 nm、Rt = 2.01 分、ESI 530 (M+H)⁺。

50

【0189】

¹H-NMR (500 MHz、MeOD) δ 8.59 (d、J=2.0 Hz、1H)、8.26 (d、J=1.7 Hz、1H)、7.99 (d、J=7.3 Hz、1H)、7.68 (t、J=1.9 Hz、1H)、7.25-7.19 (m、1H)、7.16 (d、J=7.6 Hz、2H)、6.83 (s、1H)、6.57 (dd、J=7.7、2.0 Hz、1H)、5.78-5.68 (m、1H)、5.39 (t、J=7.4 Hz、1H)、2.91-2.80 (m、2H)、2.02 (s、6H)、1.90-1.80 (m、2H)、1.38-1.33 (m、1H)、0.98-0.88 (m、6H)。キラルSFC A (15% MeOH) : ee 100%、Rt=2.49分

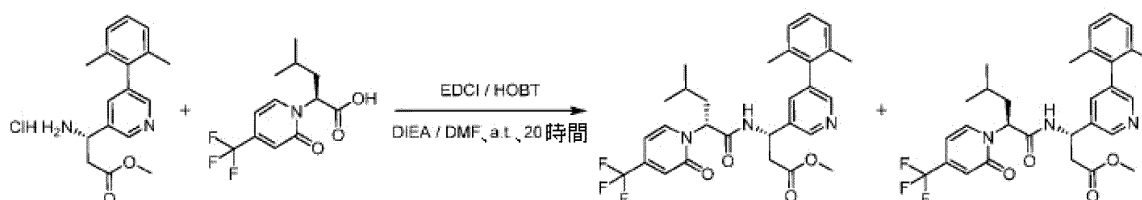
化合物C2LC/MS B : 100%純度、UV=214 nm、Rt=1.98分、ESI 530 (M+H)⁺。¹H-NMR (500 MHz、MeOD) δ 8.55 (d、J=2.0 Hz、1H)、8.17 (d、J=1.8 Hz、1H)、7.95 (d、J=7.3 Hz、1H)、7.59 (s、1H)、7.19 (t、J=7.5 Hz、1H)、7.16-7.12 (m、2H)、6.71 (s、1H)、6.53 (dd、J=7.3、2.0 Hz、1H)、5.72 (dd、J=9.2、6.9 Hz、1H)、5.41 (t、J=7.0 Hz、1H)、2.85 (t、J=15.6 Hz、2H)、2.04-1.92 (m、5H)、1.85 (s、3H)、1.55-1.42 (m、1H)、0.98-0.86 (m、6H)。キラルSFC A (15% MeOH) : ee 98%、Rt=3.59分

【0190】

化合物D1及び化合物D2の調製

ステップ1 : (3S)-メチル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパノエート

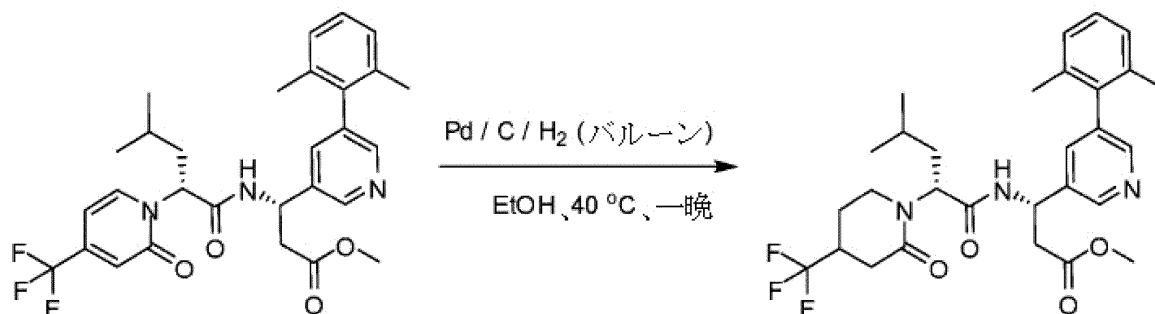
【化75】



DMF (5 mL) 中の (S)-メチル3-アミノ-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート塩酸塩 (100 mg、0.27 mmol)、(S)-4-メチル-2-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸 (97 mg、0.35 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (77 mg、0.40 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (40 mg、0.30 mmol)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.22 mL、1.35 mmol) の混合物を、室温で16時間攪拌した。混合物を真空内で濃縮し、残留物を分取TLC (石油エーテル : EtOAc 1 : 2) で精製し、所望の生成物 (S)-メチル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-((R)-4-メチル-2-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタナミド)プロパノエートを無色の油 (54 mg、収率23%) (R_f=0.75、76%純度、UV=254 nm、ESI 544 (M+H)⁺) として、及び (S)-メチル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-((S)-4-メチル-2-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタナミド)プロパノエートを無色の油 (31 mg、収率17%) (R_f=0.71、86%純度、UV=254 nm、ESI 544 (M+H)⁺) として得た。

【0191】

ステップ2：(3S)-メチル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-((2R)-4-メチル-2-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ペンタアミド)プロパノエート
【化76】



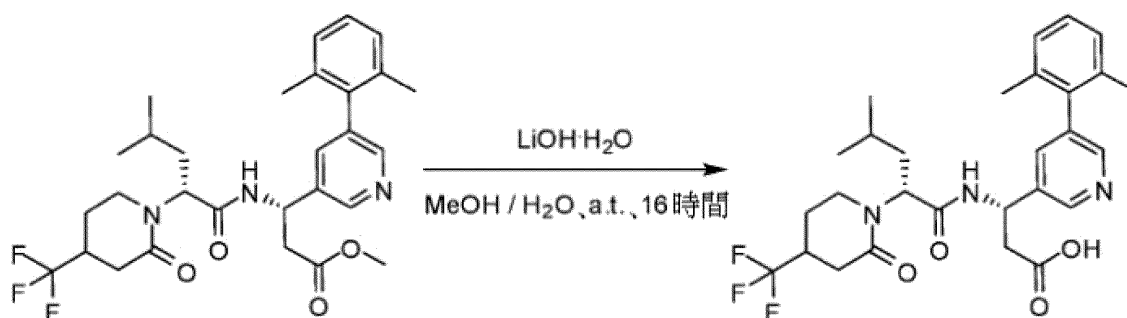
10

無水エタノール(15 mL)中の(S)-メチル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-((R)-4-メチル-2-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタナミド)プロパノエート(54 mg、0.099 mmol)、及び活性炭上のパラジウム(11 mg、10%、0.0099 mmol)の混合物を、水素大気下で、40 °Cで一晩撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空内で濃縮し、所望の生成物(3S)-メチル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-((2R)-4-メチル-2-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ペンタナミド)プロパノエートを無色の油(63 mg)として得た。収率95%(92%純度、UV=254 nm、ESI 548 (M+H)⁺)。

20

【0192】

ステップ3：(3S)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-((2R)-4-メチル-2-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ペンタアミド)プロパン酸
【化77】



30

(3S)-メチル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-((2R)-4-メチル-2-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ペンタアミド)プロパノエート(67 mg、0.12 mmol)を、メタノール(9.6 mL)中のLiOH·H₂O(51 mg、1.22 mmol)及び水(0.61 mL)で、室温で2時間処理した。反応物を1 N塩酸でpH=3に酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取HPLCB(30~65% MeCN)で精製し、所望の化合物D1(9 mg)及びD2(4 mg)を白色の固体として得た。

40

【0193】

化合物D1 LC/MS E: 98%純度、UV=214 nm、Rt=1.74分、ESI 534 (M+H)⁺、¹H-NMR(500 MHz、MeOD) δ: 8.55 (d、J=1.5 Hz、1H)、8.23 (d、J=1.5 Hz、1H)、7.64 (t、J=1.8 Hz、1H)、7.20 (t、J=7.5 Hz、1H)、7.14 (d、J=7.5

50

Hz、2H)、5.40 (t、J=7.0 Hz、1H)、5.23 (dd、J=9.0、6.5 Hz、1H)、3.59–3.55 (m、1H)、3.33–3.28 (m、1H)、2.96–2.87 (m、2H)、2.84–2.79 (m、1H)、2.66 (ddd、J=17.5、6.0、1.5 Hz、1H)、2.50 (dd、J=17.3、10.8 Hz、1H)、2.14–2.11 (m、1H)、2.00 (d、J=6.0 Hz、6H)、1.86 (ddd、J=26.0、12.0、5.0 Hz、1H)、1.74–1.68 (m、1H)、1.63–1.58 (m、1H)、1.47–1.41 (m、1H)、0.92 (d、J=6.5 Hz、3H)、0.89 (d、J=7.0 Hz、3H)。

【0194】

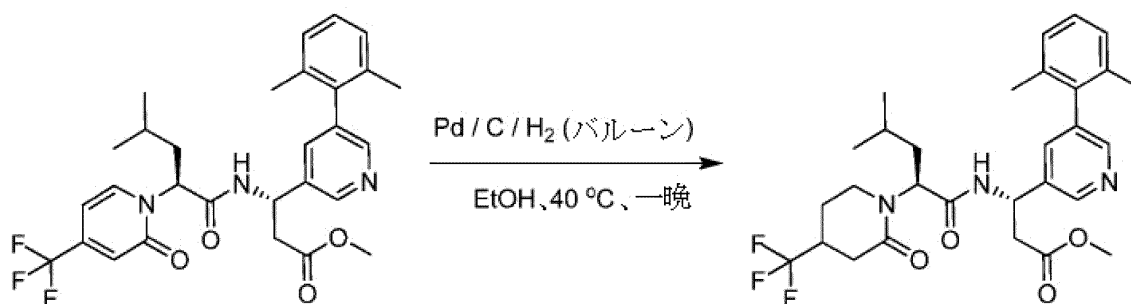
化合物D2LC/MS E: 100%純度、UV=214 nm、Rt=1.76分、ESI 534 (M+H)⁺、¹H-NMR (500 MHz、MeOD) δ: 8.55 (d、J=2.0 Hz、1H)、8.23 (d、J=1.5 Hz、1H)、7.64 (t、J=1.8 Hz、1H)、7.20 (t、J=7.5 Hz、1H)、7.14 (d、J=7.5 Hz、2H)、5.40 (t、J=7.0 Hz、1H)、5.23 (dd、J=9.0、6.5 Hz、1H)、3.46–3.42 (m、1H)、3.39–3.34 (m、1H)、2.90–2.85 (m、3H)、2.71–2.66 (m、1H)、2.46 (dd、J=17.0、10.3 Hz、1H)、2.19–2.15 (m、1H)、2.00 (d、J=7.5 Hz、6H)、1.83–1.76 (m、1H)、1.72–1.66 (m、1H)、1.61–1.55 (m、1H)、1.43–1.37 (m、1H)、0.91 (d、J=6.5 Hz、3H)、0.87 (d、J=6.5 Hz、3H)。

【0195】

化合物Eの調製

ステップ1: (3S)-メチル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-((2S)-4-メチル-2-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ペンタアミド)プロパノエート

【化78】

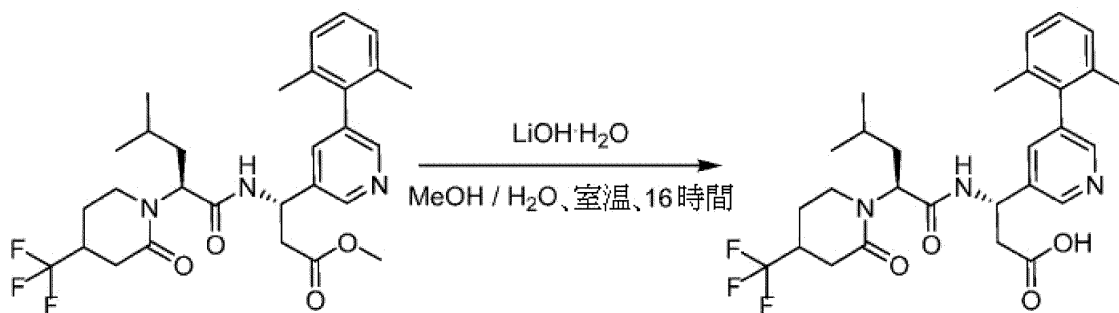


無水エタノール (15 mL) 中の (S)-メチル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-((S)-4-メチル-2-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタナミド)プロパノエート (31 mg、0.057 mmol)、及び活性炭上のパラジウム (10%、11 mg、0.0099 mmol) の混合物を、水素大気下で、40 °Cで一晩攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空内で濃縮し、所望の生成物 (3S)-メチル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-((2S)-4-メチル-2-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ペンタナミド)プロパノエートを無色の油 (23 mg) として得た。収率74% (92%純度、UV=254 nm、ESI 548 (M+H)⁺)。

【0196】

ステップ2: (3S)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-((2S)-4-メチル-2-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ペンタアミド)プロパン酸

【化 79】



10

(3S)-メチル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-((2R)-4-メチル-2-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ペンタアミド)プロパノエート(23mg, 0.042mmol)を、メタノール(4mL)中のLiOH-H₂O(10mg, 0.25mmol)及び水(1mL)で、室温で2時間処理した。反応物を1N塩酸でpH=3に酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取HPLCB(30~65%MeCN)で精製し、所望の化合物E(2mg)を白色の固体として得た。

【0197】

化合物ELC/MS E: 98%純度、UV=214nm、Rt=1.72分、ESI 534 (M+H)⁺; ¹H-NMR(500MHz, MeOD) δ: 8.55(d, J=1.5Hz, 1H)、8.23(d, J=1.5Hz, 1H)、7.64(t, J=1.8Hz, 1H)、7.20(t, J=7.5Hz, 1H)、7.14(d, J=7.5Hz, 2H)、5.40(t, J=7.0Hz, 1H)、5.23(dd, J=9.0、6.5Hz, 1H)、3.59-3.55(m, 1H)、3.33-3.28(m, 1H)、2.96-2.87(m, 2H)、2.84-2.79(m, 1H)、2.66(ddd, J=17.5、6.0、1.5Hz, 1H)、2.50(dd, J=17.3、10.8Hz, 1H)、2.14-2.11(m, 1H)、2.00(d, J=6.0Hz, 6H)、1.86(ddd, J₁=26.0、12.0、5.0Hz, 1H)、1.74-1.68(m, 1H)、1.63-1.58(m, 1H)、1.47-1.41(m, 1H)、0.92(d, J=6.5Hz, 3H)、0.89(d, J=7.0Hz, 3H)。

20

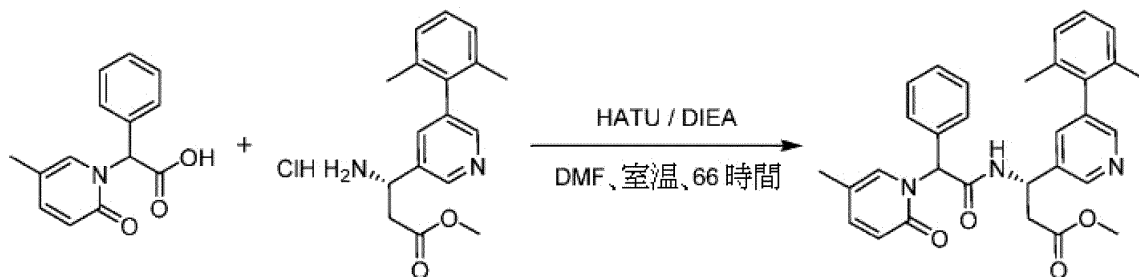
30

【0198】

化合物Fの調製

ステップ1: (3S)-メチル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-((2-(5-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-2-フェニル酢アミド)プロパノエート

【化 80】



40

N,N-ジメチルホルムアミド(15mL)中の2-(5-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-2-フェニル酢酸(478mg, 1.96mmol)、(S)-メチル3-アミノ-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート塩酸塩(300mg, 0.94mmol)、O-(7-アザベンゾトリアゾ

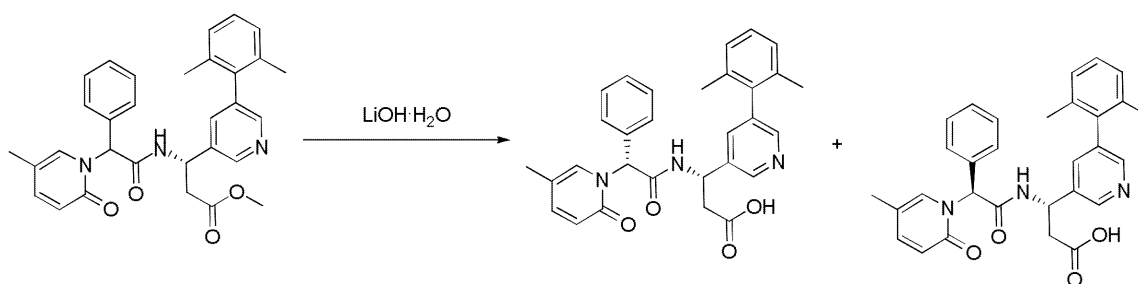
50

ール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸 (764 mg、2.01 mmol)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.93 mL、5.61 mmol) の混合物を、室温で66時間攪拌した。混合物を真空内で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 2:1) で精製し、所望の生成物 (3S)-メチル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(2-(5-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-2-フェニルアセトアミド)プロパノエートを黄色の固体 (200 mg) として得た。収率42% (100%純度、UV=214 nm、ESI 510 (M+H)⁺)。

【0199】

ステップ2: (S)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(2-(5-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-2-フェニルアセトアミド)プロパン酸、及び(S)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(2-(5-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-2-フェニルアセトアミド)プロパン酸

【化81】



(3S)-メチル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(2-(5-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-2-フェニルアセトアミド)プロパノエート (200 mg、0.39 mmol) を、メタノール (10 mL) 中のLiOH-H₂O (394 mg、9.4 mmol) 及び水 (1 mL) で、室温で16時間処理した。反応物を1 N HClでpH=3に酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取HPLC (30~65% MeCN) で精製し、所望の生成物 (S)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(2-(5-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-2-フェニルアセトアミド)プロパン酸 (86 mg、43%収率) (100%純度、UV=254 nm、ESI 496 (M+H)⁺)、及び(S)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(2-(5-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-2-フェニルアセトアミド)プロパン酸 (81 mg、41%収率) (100%純度、UV=254 nm、ESI 496 (M+H)⁺) を白色の固体として得た。

【0200】

ステップ3: (3S)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(2-(5-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-2-フェニルアセトアミド)プロパン酸

10

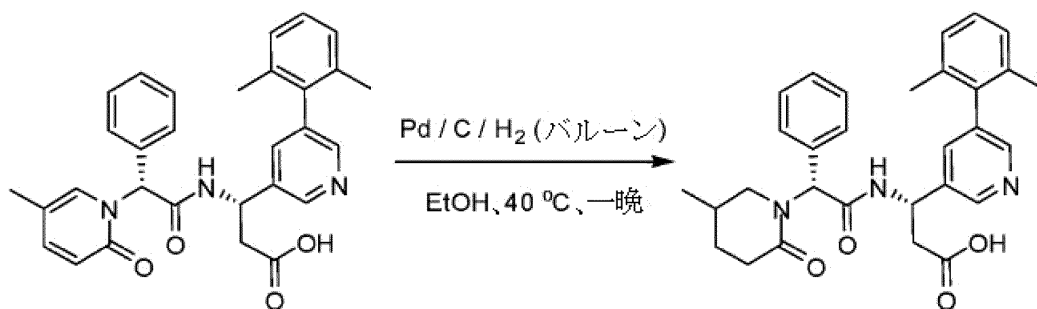
20

30

40

50

【化 8 2】



無水エタノール（50 mL）中の（S）-3-（5-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）-3-（（R）-2-（5-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-2-フェニルアセトアミド）プロパン酸（76 mg、0.15 mmol）、及び活性炭上のパラジウム（10%、16 mg、0.015 mmol）の混合物を、水素大気下で、40 °Cで一晩撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空内で濃縮し、次に残留物を分取HPLC A（30～65% MeCN）で精製し、所望の生成物の化合物F（56 mg）を白色の固体として得た。

【0201】

化合物F LC/MS B：100%純度、UV=214 nm、Rt=1.60分、ESI 500 (M+H)⁺。

【0202】

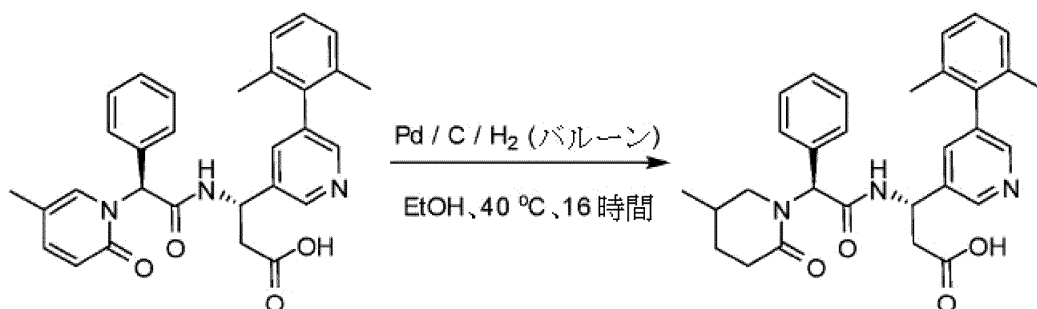
¹H-NMR（500 MHz、MeOD）δ 8.53（dd、J=5.0、2.0 Hz、1H）、8.22（t、J=2.3 Hz、1H）、7.56（dt、J=11.0、2.0 Hz、1H）、7.29-7.23（m、3H）、7.19（t、J=7.5 Hz、1H）、7.14-7.11（m、4H）、6.28（d、J=30.0 Hz、1H）、5.50-5.46（m、1H）、3.05（dd、J=12.0、11.0 Hz、1H）、2.94-2.78（m、3H）、2.54-2.41（m、2H）、1.97（t、J=2.8 Hz、6H）、1.82-1.70（m、2H）、1.57-1.31（m、1H）、0.85（dd、J=21.3、6.8 Hz、3H）。

【0203】

化合物Gの調製

ステップ1：（3S）-3-（5-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）-3-（（2S）-2-（5-メチル-2-オキソピペリジン-1-イル）-2-フェニルアセトアミド）プロパン酸

【化 8 3】



無水エタノール（50 mL）中の（S）-3-（5-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）-3-（（S）-2-（5-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-2-フェニルアセトアミド）プロパン酸（81 mg、0.16 mmol）、及び活性炭上のパラジウム（17 mg、10%、0.016 mmol）の混合物を、水素大気下で、40 °Cで16時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空内で濃縮し、次に残留物を分取HPLC A（30～65% MeCN）で精製し、所望の化合物G（41 mg）を得た。

g) を白色の固体として得た。

【0204】

化合物G LC/MS B: 100%純度、UV=214nm、Rt=1.57分、ESI 500 (M+H)⁺。

【0205】

¹H-NMR (500MHz、MeOD) δ 8.60 (d、J=1.5Hz、1H)、8.22 (d、J=1.5Hz、1H)、7.67 (t、J=2.3Hz、1H)、7.42-7.36 (m、3H)、7.32 (t、J=7.5Hz、2H)、7.19 (dd、J=8.8、1.5Hz、1H)、7.13 (d、J=7.5Hz、2H)、6.32 (d、J=14.5Hz、1H)、5.52 (t、J=7.3Hz、1H)、3.02 (t、J=11.3Hz、1H)、2.86-2.83 (m、3H)、2.41 (q、J=4.5Hz、2H)、2.00 (d、J=4.5Hz、6H)、1.78-1.69 (m、2H)、1.48-1.31 (m、1H)、0.83 (dd、J=16.8、6.8Hz、3H)。

10

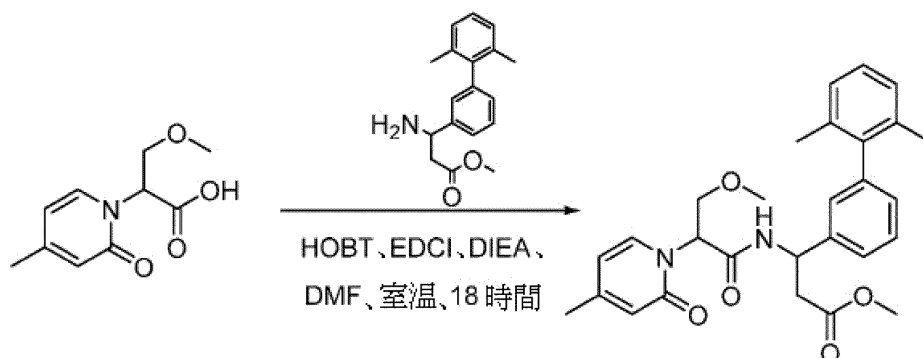
【0206】

化合物H1及びH2の調製

ステップ1: メチル3-(2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(3-メトキシ-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド)プロパノエート

【化84】

20



30

DMF (5mL) 中のメチル3-メトキシ-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパン酸 (95mg、0.45mmol)、メチル3-アミノ-3-(2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパノエート (130mg、0.45mmol)、HOBT (91mg、0.675mmol)、EDCI (130mg、0.675mmol)、及びDIEA (145mg、1.13mmol) の混合物を、室温で18時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 3:1) で精製し、生成物メチル3-(2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(3-メトキシ-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパナミド)プロパノエートを黄色の固体 (150mg) として得た。収率70% (78%純度、UV=254nm、ESI 477 (M+H)⁺)。

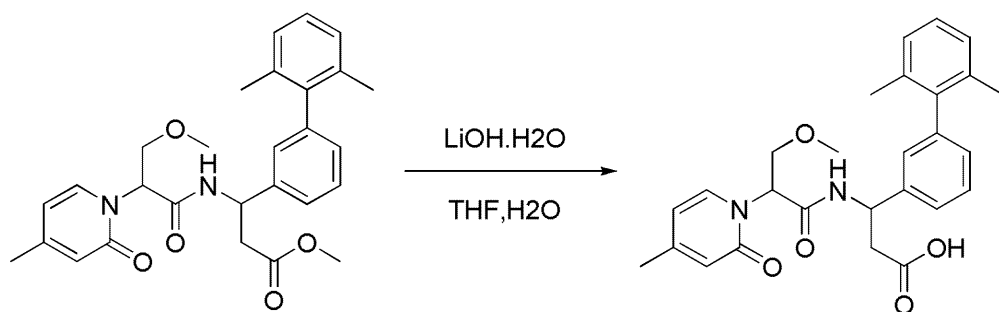
40

【0207】

ステップ2: 3-(2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(3-メトキシ-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド)プロパン酸

50

【化 8 5】



10

メチル 3- (2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル) -3- (3-メトキシ-2- (4-メチル-2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) プロパナミド) プロパノエート (150 mg、0.32 mmol) を、THF (8 mL) 中の LiOH-H₂O (66 mg、1.6 mmol) 及び H₂O (1 mL) で、室温で 2 時間処理した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取 HPLC B (30~70% MeCN) で精製し、化合物 H1 (10 mg) 及び化合物 H2 (30 mg) を白色の固体として得た。

【0208】

化合物 H1 LC/MS A: 100% 純度、UV = 214 nm、R_t = 1.64 分、ESI 463 (M+H)⁺。

【0209】

¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ 7.60 (d、J = 7.1 Hz、1H)、7.39 (t、J = 7.6 Hz、1H)、7.31 (d、J = 7.8 Hz、1H)、7.13-7.09 (m、1H)、7.05 (d、J = 7.8 Hz、3H)、6.99 (d、J = 7.5 Hz、1H)、6.30 (s、1H)、6.20 (dd、J = 7.2、1.8 Hz、1H)、5.71 (dd、J = 7.6、5.1 Hz、1H)、5.38 (t、J = 6.9 Hz、1H)、3.92 (ddd、J = 16.0、10.8、6.4 Hz、2H)、3.34 (s、3H)、2.86 (d、J = 7.1 Hz、2H)、2.18 (s、3H)、1.97 (s、3H)、1.93 (s、3H)。

20

【0210】

化合物 H2 LC/MS A: 98% 純度、UV = 214 nm、R_t = 1.66 分、ESI 463 (M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ 7.63 (d、J = 7.1 Hz、1H)、7.41 (t、J = 7.6 Hz、1H)、7.36 (d、J = 7.9 Hz、1H)、7.15 (s、1H)、7.10 (dt、J = 16.6、6.2 Hz、3H)、7.01 (d、J = 7.4 Hz、1H)、6.35 (s、1H)、6.24 (dd、J = 7.2、1.9 Hz、1H)、5.73 (dd、J = 6.7、4.9 Hz、1H)、5.37 (t、J = 6.8 Hz、1H)、3.92 (dd、J = 10.6、6.8 Hz、1H)、3.82-3.79 (m、1H)、3.20 (s、3H)、2.83-2.78 (m、2H)、2.23-2.19 (m、3H)、1.99 (d、J = 3.5 Hz、6H)。

30

【0211】

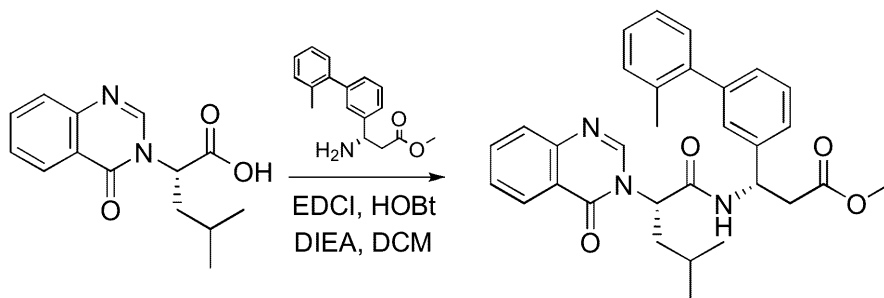
化合物 I の調製

ステップ 1: (S) -メチル 3- ((S) -4-メチル-2- (4-オキソキナゾリン-3 (4H) -イル) ペンタアミド) -3- (2'-メチルビフェニル-3-イル) プロパノエート

40

50

【化 8 6】

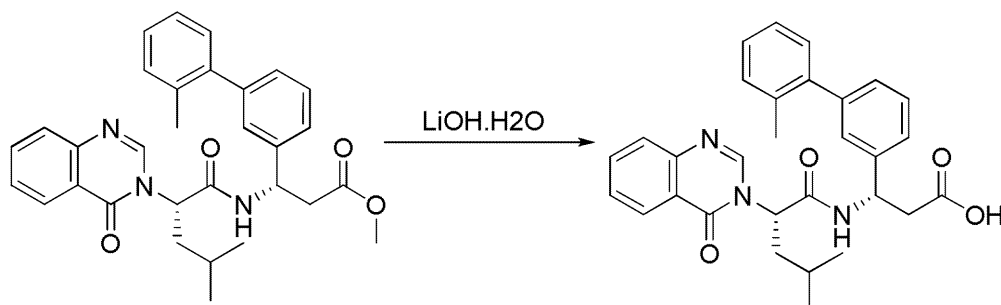


DCM (5 mL) 中の (S)-4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ペンタン酸 (100 mg、0.38 mmol)、(S)-メチル3-アミノ-3-(2'-メチルビフェニル-3-イル)プロパノエート (104 mg、0.38 mmol)、EDCI (145 mg、0.76 mmol)、HOBT (103 mg、0.76 mmol)、及びDIEA (129 mg、1.0 mmol) の混合物を、室温で16時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc = 1:1) で精製し、所望の生成物 (S)-メチル3-((S)-4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ペンタナミド)-3-(2'-メチルビフェニル-3-イル)プロパノエートを褐色の油 (75 mg) として得た。収率39% (85%純度、UV=254 nm、ESI 512.1 (M+H)⁺)。

【0212】

ステップ2: (S)-3-((S)-4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ペンタアミド)-3-(2'-メチルビフェニル-3-イル)プロパン酸

【化 8 7】



(S)-メチル3-((S)-4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ペンタナミド)-3-(2'-メチルビフェニル-3-イル)プロパノエート (75 mg、0.15 mmol) を、MeOH (3 mL) 中のLiOH-H₂O (25.2 mg、0.6 mmol) 及びH₂O (1 mL) で、室温で2時間処理した。溶液を1 N HClでpH=5~6に調整した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取HPLC A (30~70% MeCN) で精製し、所望の生成物 (S)-3-((S)-4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ペンタナミド)-3-(2'-メチルビフェニル-3-イル)プロパン酸を白色の固体 (30 mg) として得た。

【0213】

化合物I LC/MS A: 100%純度、UV=214 nm、Rt=1.69分、ESI 498.1 (M+H)⁺。

【0214】

¹H-NMR (500 MHz、MeOD) δ 8.45 (s、1H)、8.28-8.26 (m、1H)、7.88-7.86 (m、1H)、7.72 (d、J=8.0 Hz、1H)、7.61-7.57 (m、1H)、7.43 (t、J=15.5 Hz、1H)、7.37 (d、J=7.5 Hz、1H)、7.34 (s、1H)、5.29-7.19 (m、5H)、5.74 (m、1H)、5.77-5.74 (m、1H)、5.41 (t、J

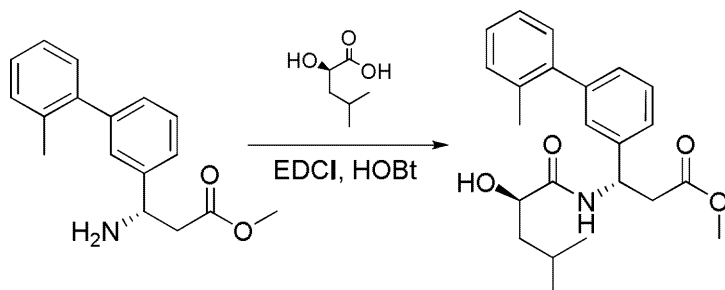
= 15 Hz、1 H)、2.93–2.83 (m、2 H)、2.26 (s、3 H)、2.02–1.92 (m、2 H)、1.47–1.41 (m、1 H)、0.95–0.91 (m、6 H)

【0215】

化合物 J 1 の調製

ステップ 1: (S)–メチル 3–((R)–2–ヒドロキシ–4–メチルペンタアミド)–3–(2′–メチルビフェニル–3–イル)プロパノエート

【化 88】



10

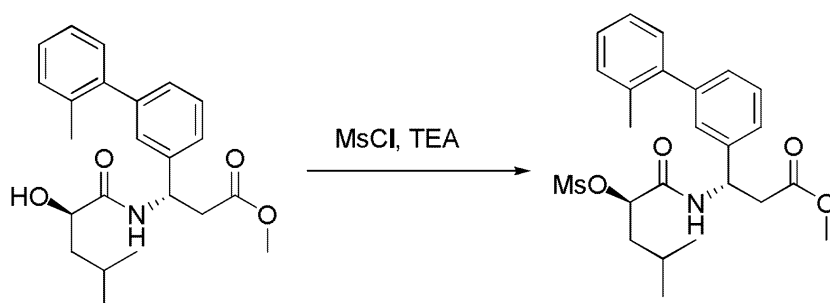
DCM (5 mL) 中の (S)–メチル 3–アミノ–3–(2′–メチルビフェニル–3–イル)プロパノエート (250 mg、0.93 mmol)、(R)–2–ヒドロキシ–4–メチルペンタナ酸 (123 mg、0.93 mmol)、EDCI (382 mg、2.0 mmol)、HOBT (270 mg、2.0 mmol)、及び DIPEA (258 mg、2.0 mmol) の混合物を、室温で 16 時間撹拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc = 2:1) で精製し、所望の生成物 (S)–メチル 3–((R)–2–ヒドロキシ–4–メチルペンタナミド)–3–(2′–メチルビフェニル–3–イル)プロパノエートを無色の油 (160 mg) として得た。収率 45% (97% 純度、UV = 254 nm、ESI 384.1 (M+H)⁺)。

20

【0216】

ステップ 2: (S)–メチル 3–((R)–4–メチル–2–(メチルスルホニルオキシ)ペンタアミド)–3–(2′–メチルビフェニル–3–イル)プロパノエート

【化 89】



30

DCM (10 mL) 中の (S)–メチル 3–((R)–2–ヒドロキシ–4–メチルペンタナミド)–3–(2′–メチルビフェニル–3–イル)プロパノエート (130 mg、0.34 mmol) に、TEA (101 mg、1.0 mmol) 及びメタンスルホニルクロリド (46 mg、0.4 mmol) を滴下し、室温で 3 時間撹拌した。水 (10 mL) を加え、溶液を DCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮し、粗生成物 (S)–メチル 3–((R)–4–メチル–2–(メチルスルホニルオキシ)ペンタナミド)–3–(2′–メチルビフェニル–3–イル)プロパノエートを無色の油 (323 mg) として得た。収率 62% (100% 純度、UV = 254 nm、ESI 462.1 (M+H)⁺)。粗生成物を次のステップに直接使用した。

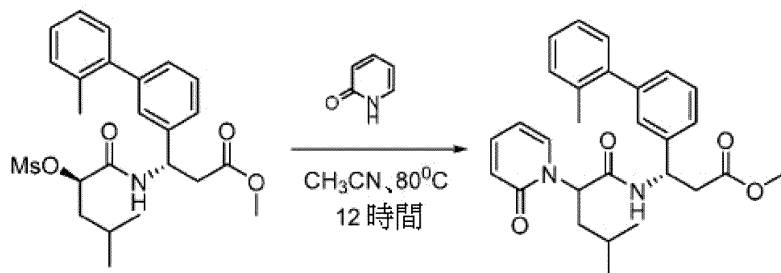
40

【0217】

ステップ 3: メチル (3S)–3–(4–メチル–2–(2–オキソピリジン–1 (2H

50

)-イル)ペンタナミド)-3-(2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパノエート
【化90】



10

MeCN (10 mL) 中の (S)-メチル3-((R)-4-メチル-2-(メチルスルホニルオキシ)ペンタナミド)-3-(2'-メチルビフェニル-3-イル)プロパノエート (130 mg 粗製) の溶液に、 K_2CO_3 (69 mg、0.5 mmol) 及びピリジン-2 (1H)-オン (38 mg、0.4 mmol) を加えた。混合物を 80 °C で 16 時間攪拌し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (40 ~ 70 % MeCN) で精製し、化合物 J1a (30 mg) 及び J1b (40 mg) を白色の固体として得た。

【0218】

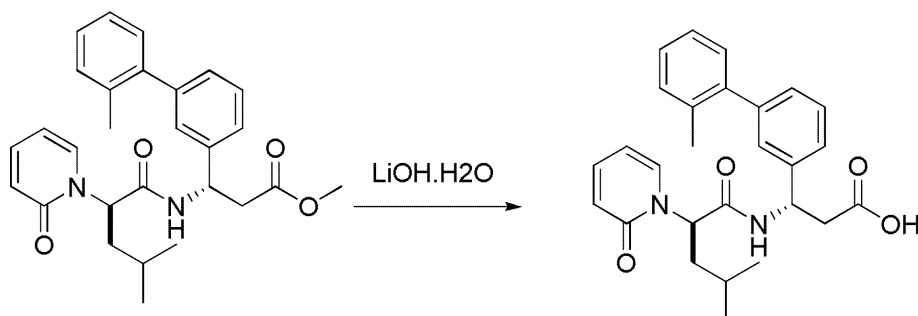
20

化合物 J1a : (100 % 純度、UV = 254 nm、ESI 461.1 (M+H)⁺)。

化合物 J1b : (100 % 純度、UV = 254 nm、ESI 461.1 (M+H)⁺)。

ステップ4 : 化合物 J1

【化91】



30

化合物 J1a (30 mg、0.065 mmol) を、MeOH (3 mL) 中の LiOH-H₂O (25.2 mg、0.6 mmol) 及び H₂O (1 mL) で、室温で 2 時間処理した。溶液を 1 N HCl で pH = 5 ~ 6 に調整した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取 HPLC A (30 ~ 70 % MeCN) で精製し、所望の生成物化合物 J1 を白色の固体 (20 mg) として得た。

【0219】

40

化合物 J1 LC/MS A : 100 % 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.62 分、ESI 447.1 (M+H)⁺。

【0220】

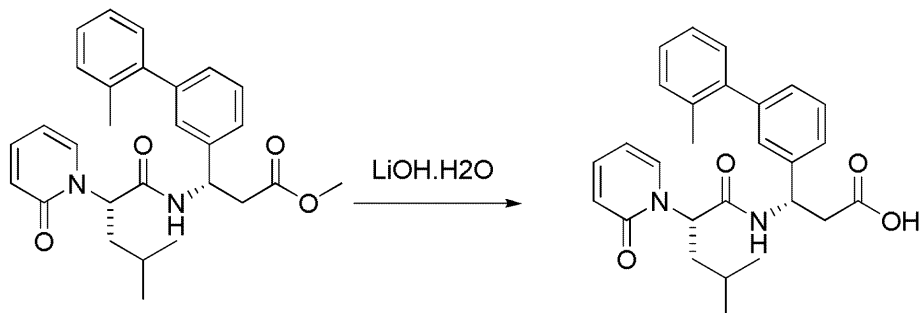
¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.76 (m, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H)、7.51 (m, 1H)、7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.32 (s, 1H)、7.24-7.18 (m, 5H)、6.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、6.42 (t, J = 6.2 Hz, 1H)、5.78-5.75 (m, 1H)、5.37 (t, J = 7.3 Hz, 1H)、2.90-2.79 (m, 2H)、2.26 (s, 3H)、1.92-1.76 (m, 2H)、1.44-1.23 (m, 1H)、0.91-0.89 (m, 6H)。

50

【0221】

ステップ5：化合物J2

【化92】



10

化合物J2a (40 mg、0.087 mmol) を、MeOH (3 mL) 中のLiOH-H₂O (25.2 mg、0.6 mmol) 及びH₂O (1 mL) で、室温で2時間処理した。溶液を1 N HClでpH=5~6に調整した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取HPLC A (30~70% MeCN) で精製し、所望の生成物化合物J2を白色の固体 (7 mg) として得た。

【0222】

化合物J2 LC/MS A: 100% 純度、UV=214 nm、Rt=1.66分、ESI 447.1 (M+H)⁺。

20

【0223】

¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ 7.83-7.68 (m、1H)、7.63-7.55 (m、1H)、7.38 (s、1H)、7.31-7.09 (m、6H)、7.08-6.66 (m、3H)、5.41 (t、J=6.7 Hz、1H)、5.33-5.25 (m、1H)、2.92-2.72 (m、2H)、2.20 (s、1H)、2.13 (s、2H)、1.99-1.82 (m、2H)、1.73-1.66 (m、1H)、1.06-0.87 (m、6H)。

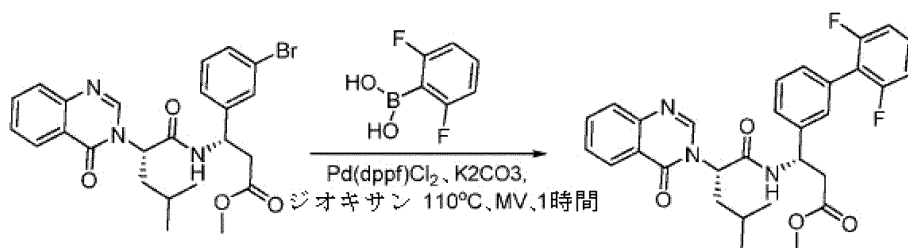
【0224】

化合物Kの調製

30

ステップ1：(S)-メチル3-(2', 6'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-3-((S)-4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ペンタアミド)プロパノエート

【化93】



40

N₂大気下での1, 4-ジオキサン (3 mL) 及びH₂O (0.5 mL) 中の(S)-メチル3-(3-ブロモフェニル)-3-((S)-4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ペンタアミド)プロパノエート (100 mg、0.2 mmol)、2, 6-ジフルオロフェニルボロン酸 (47 mg、0.3 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (15 mg、0.02 mmol)、及びK₂CO₃ (83 mg、0.6 mmol) の混合物を、電子レンジで110°Cで1時間撹拌した。反応物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル：EtOAc 1:3) で精製し、所望の生成物 (S)-メチル(S)-メチル3-(2', 6'-ジフルオロ

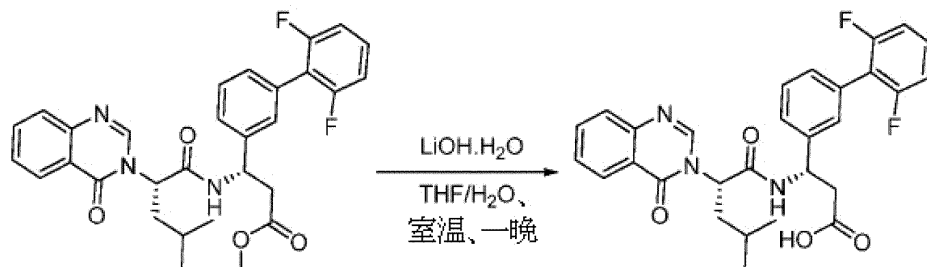
50

ビフェニル-3-イル)-3-((S)-4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ペンタナミド)プロパノエートを無色の油(60g)として得た。収率58%(93%純度、UV=214nm、ESI 534(M+H)⁺)。

【0225】

ステップ2: (S)-3-(2',6'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-3-((S)-4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ペンタアミド)プロパン酸

【化94】



10

THF(5mL)中の(S)-メチル3-(2',6'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-3-((S)-4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ペンタナミド)プロパノエート(60mg、0.11mmol)を、LiOH-H₂O(14mg、0.33mmol)及びH₂O(0.5mL)で、室温で16時間処理した。混合物をpH=5までHCl(1M)で酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取HPLC B(30~70%MeCN)で精製し、所望の生成物(S)-3-(2',6'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-3-((S)-4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ペンタナミド)プロパン酸(15mg)を白色の固体として得た。

20

【0226】

化合物K LC/MS B:100%純度、UV=214nm、Rt=1.87分、ESI 520(M+H)⁺。

【0227】

¹H NMR(500MHz、MeOD) δ 8.45(s、1H)、8.27(dd、J=8.1、1.2Hz、1H)、7.92-7.82(m、1H)、7.72(d、J=8.1Hz、1H)、7.59(t、J=7.3Hz、1H)、7.51-7.33(m、5H)、7.17-7.01(m、2H)、5.77(dd、J=10.0、6.5Hz、1H)、5.47-5.39(m、1H)、2.92-2.78(m、2H)、2.12-1.89(m、2H)、1.46-1.41(m、1H)、0.95-0.93(m、6H)。

30

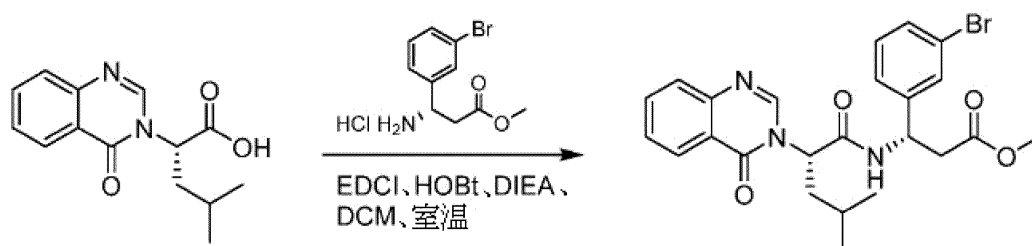
【0228】

化合物Lの調製

ステップ1: (S)-メチル3-(3-ブロモフェニル)-3-((S)-4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ペンタアミド)プロパノエート

40

【化95】



DCM(20mL)中の(S)-4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)

50

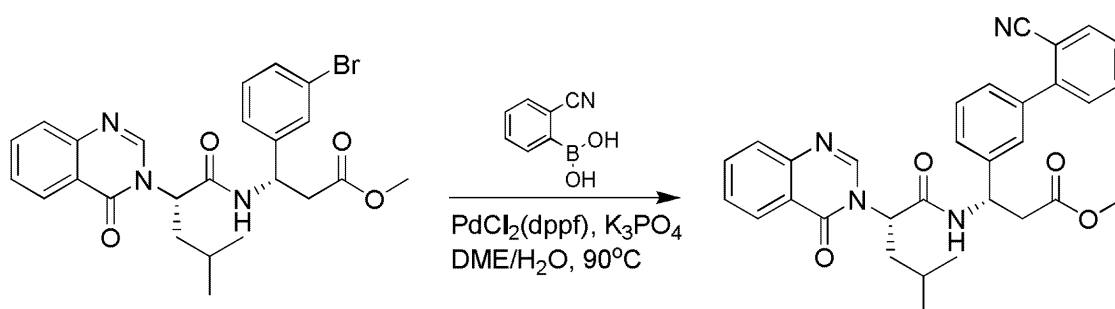
）－イル）ペンタン酸（860mg、3.3mmol）、（S）－メチル3－アミノ－3－（3－ブロモフェニル）プロパノエート塩酸塩（980mg、3.3mmol）、EDCI（1.15g、6mmol）、HOBt（810mg、6mmol）、及びDIEA（1.29g、10mmol）の溶液を、室温で12時間撹拌した。溶液をH₂O（10mL×2）及び塩水（10mL）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を真空内で除去し、残留物をシリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc＝2：1）で精製し、所望の生成物（S）－メチル3－（3－ブロモフェニル）－3－（（S）－4－メチル－2－（4－オキソキナゾリン－3（4H）－イル）ペンタナミド）プロパノエートを無色の油（1.5g）として得た。収率62%（97%純度、UV＝214nm、ESI500.1（M+H）⁺）。

10

【0229】

ステップ2：（S）－メチル3－（2'－シアノビフェニル－3－イル）－3－（（S）－4－メチル－2－（4－オキソキナゾリン－3（4H）イル）ペンタアミド）プロパノエート

【化96】



20

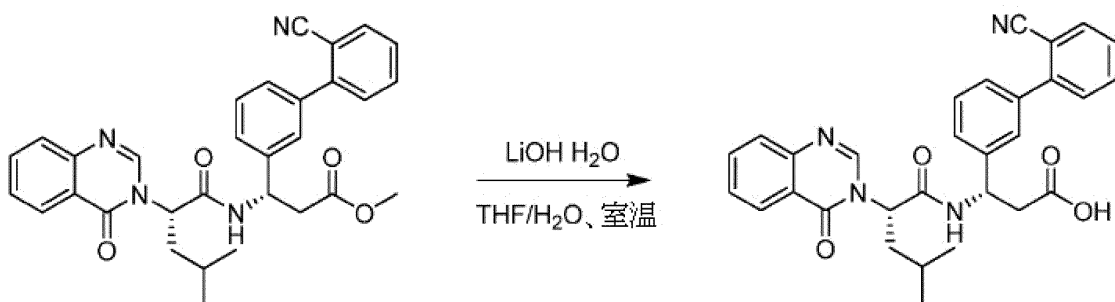
5mLのDME及び0.5mLのH₂O中の（S）－メチル3－（3－ブロモフェニル）－3－（（S）－4－メチル－2－（4－オキソキナゾリン－3（4H）－イル）ペンタナミド）プロパノエート（100mg、0.2mmol）、2－シアノフェニルボロン酸（59mg、0.4mmol）、PdCl₂（dppf）（7mg、0.01mmol）、及びK₃PO₄（85mg、0.4mmol）の混合物を、N₂大気中で、90℃で30分間撹拌した。混合物をセライトで濾過した。濾液を真空内で除去し、残留物をシリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc＝1：1）で精製し、所望の生成物（S）－メチル3－（2'－シアノビフェニル－3－イル）－3－（（S）－4－メチル－2－（4－オキソキナゾリン－3（4H）－イル）ペンタナミド）プロパノエートを無色の油（30g）として、収率29%（60%純度、UV＝214nm、ESI523（M+H）⁺）で得た。

30

【0230】

ステップ3：（S）－3－（2'－シアノビフェニル－3－イル）－3－（（S）－4－メチル－2－（4－オキソキナゾリン－3（4H）－イル）ペンタアミド）プロパン酸

【化97】



40

（S）－メチル3－（2'－シアノビフェニル－3－イル）－3－（（S）－4－メチル－2－（4－オキソキナゾリン－3（4H）－イル）ペンタナミド）プロパノエート（3

50

0 mg、0.057 mmol) を、3 mL の THF 中の LiOH-H₂O (7 mg、0.17 mmol) 及び 1 mL の H₂O で、室温で 1 時間処理した。溶液を TFA で pH = 3 ~ 4 に調整した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取 HPLC A (33 ~ 70 % MeCN) で精製し、所望の生成物 (S) - 3 - (2' - シアノビフェニル - 3 - イル) - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) ペンタナミド) プロパン酸 (11 mg) を白色の固体として得た。

【0231】

化合物 L LC/MS B : 100 % 純度、UV = 214 nm、R_t = 1.81 分、ESI 509.3 (M+H)⁺。

【0232】

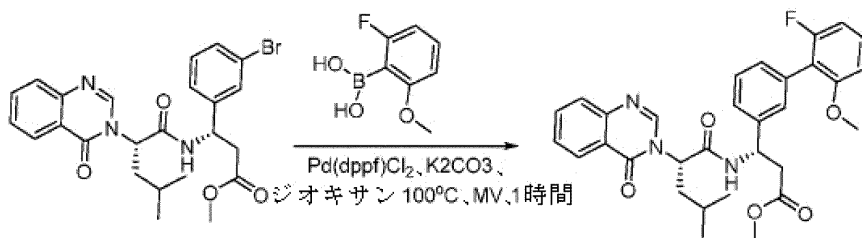
¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ 8.44 (s、1H)、8.26 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.87 - 7.85 (m、2H)、7.78 - 7.75 (m、1H)、7.72 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.64 - 7.47 (m、7H)、5.77 (dd、J = 10.4、6.0 Hz、1H)、5.47 (t、J = 7.1 Hz、1H)、3.07 - 2.72 (m、2H)、2.09 - 1.88 (m、2H)、1.53 - 1.28 (m、1H)、0.96 - 0.92 (m、6H)。

【0233】

化合物 M の調製

ステップ 1 : (S) - メチル 3 - (2' - フルオロ - 6' - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) ペンタナミド) プロパノエート

【化 98】



N₂ 大気下での 1, 4 - ジオキサン (3 mL) 及び H₂O (0.5 mL) 中の (S) - メチル 3 - (3 - ブロモフェニル) - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) ペンタナミド) プロパノエート (120 mg、0.24 mmol)、2 - フルオロ - 6 - メトキシビフェニルボロン酸 (62 mg、0.36 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (18 mg、0.024 mmol)、及び K₂CO₃ (100 mg、0.72 mmol) の混合物を、電子レンジで 100 °C で 1 時間攪拌した。水 (15 mL) を加え、溶液を EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層を真空中で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル : EtOAc 1 : 2) で精製し、所望の生成物 (S) - メチル 3 - (2' - フルオロ - 6' - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) ペンタナミド) プロパノエートを無色の油 (100 mg) として得た。収率 76 % (100 % 純度、UV = 214 nm、ESI 546 (M+H)⁺)。

【0234】

ステップ 2 : (S) - 3 - (2' - フルオロ - 6' - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) ペンタナミド) プロパン酸

10

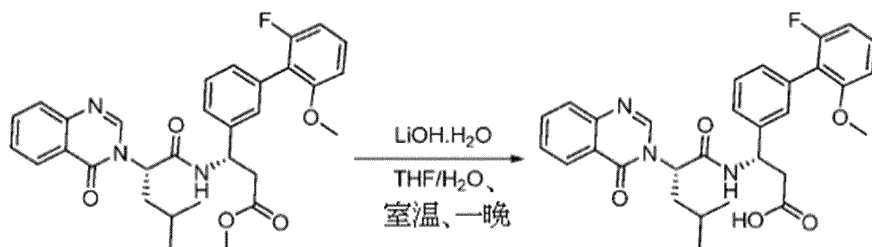
20

30

40

50

【化 99】



(S) - メチル 3 - (2' - フルオロ - 6' - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 3 - (S) - 4 - メチル - 2 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) ペンタアミド) プロパノエート (100 mg、0.18 mmol) を、THF (10 mL) 中の LiOH - H₂O (23 mg、0.54 mmol) 及び H₂O (0.5 mL) で、室温で 16 時間処理した。混合物を pH = 5 まで HCl (1 M) で酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取 HPLC B (30 ~ 70 % MeCN) で精製し、生成物 (S) - 3 - (2' - フルオロ - 6' - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 3 - ((S) - 4 - メチル - 2 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) ペンタナミド) プロパン酸 (40 mg) を白色の固体として得た。

【0235】

化合物 M LC/MS B : 100 % 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.86 分、ESI 532 (M+H)⁺。

【0236】

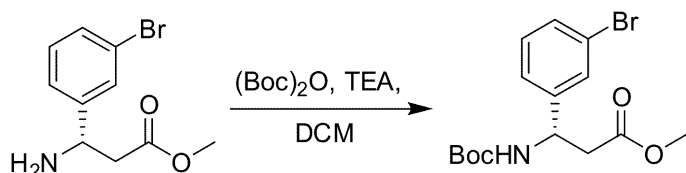
¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ 8.45 (s、1H)、8.26 (dd、J = 8.1、1.1 Hz、1H)、7.93 - 7.79 (m、1H)、7.72 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.63 - 7.55 (m、1H)、7.44 - 7.25 (m、5H)、6.92 (d、J = 8.4 Hz、1H)、6.81 (t、J = 8.6 Hz、1H)、5.77 (dd、J = 10.1、6.4 Hz、1H)、5.47 - 5.32 (m、1H)、3.79 (s、3H)、2.95 - 2.71 (m、2H)、2.13 - 1.85 (m、2H)、1.58 - 1.33 (m、1H)、0.94 - 0.92 (m、6H)。

【0237】

化合物 M1 の調製

ステップ 1 : (S) - メチル 3 - (3 - ブロモフェニル) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) プロパノエート

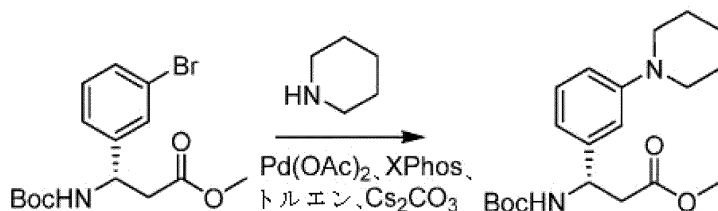
【化 100】



DCM (10 mL) 中の (S) - メチル 3 - アミノ - 3 - (3 - ブロモフェニル) プロパノエート (6 g、23 mmol) 及び トリエチルアミン (9.65 mL、69 mmol) の溶液に、0 °C でジ - tert - ブチルジカーボネート (5 g、23 mmol) を加え、反応物を 20 °C で 16 時間攪拌した。水を加え、溶液を DCM (70 mL × 2) で抽出した。有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。混合物を濾過し、濾液を真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル : EtOAc = 10 : 1) で精製し、所望の生成物 (S) - メチル 3 - (3 - ブロモフェニル) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) プロパノエートを白色の固体 (7 g) として得た。収率 84 % (92 % 純度、UV = 214 nm、ESI 258 (MH - Boc)⁺)。

【0238】

ステップ2：(S)-メチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(3-(ピペリジン-1-イル)フェニル)プロパノエート
【化101】

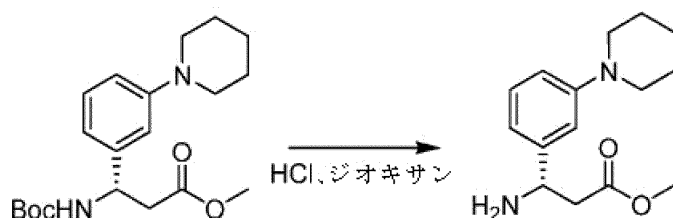


トルエン(4 mL)中の(S)-メチル3-(3-ブロモフェニル)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノエート(300 mg、0.84 mmol)、ピペリジン(143 mg、1.68 mmol)、Cs₂CO₃(822 mg、2.52 mmol)、Pd(OAc)₂(19 mg、0.084 mmol)、及びXPhos(81 mg、0.17 mmol)の混合物を、N₂下で、120℃で16時間撹拌した。混合物をセライトで濾過し、濾液を真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル：EtOAc=2：1)で精製し、(S)-メチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(3-(ピペリジン-1-イル)フェニル)プロパノエート(200 g)を得た。収率66%(92%純度、UV=214 nm、ESI 263 (MH-Boc)⁺)。

【0239】

ステップ3：(S)-メチル3-アミノ-3-(3-(ピペリジン-1-イル)フェニル)プロパノエート

【化102】

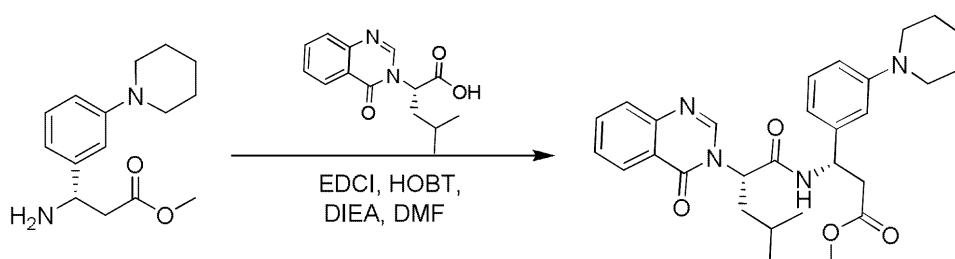


(S)-メチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(3-(ピペリジン-1-イル)フェニル)プロパノエート(200 mg、0.55 mmol)を、ジオキサン(5 mL)中のHCl(1 mL)で、室温で1時間処理した。溶媒を真空内で除去し、粗生成物(S)-メチル3-アミノ-3-(3-(ピペリジン-1-イル)フェニル)プロパノエートを黄色の油(145 mg)として得た。収率100%(98%純度、UV=254 nm、ESI 263 (M+H)⁺)。粗生成物を次のステップに直接使用した。

【0240】

ステップ4：(S)-メチル3-((S)-4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ペンタナミド)-3-(3-(ピペリジン-1-イル)フェニル)プロパノエート

【化103】

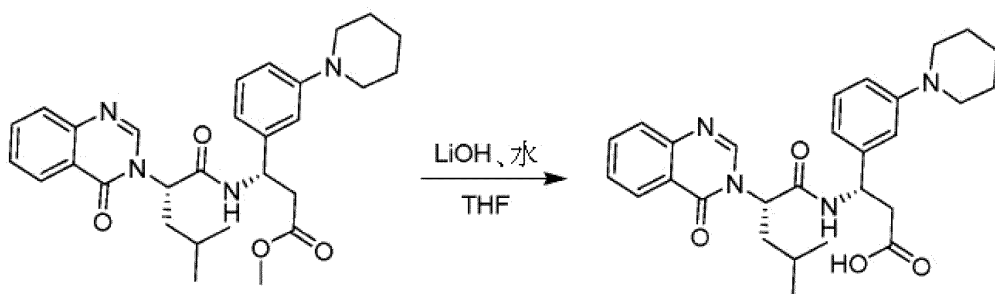


DMF(10 mL)中の(S)-メチル3-アミノ-3-(3-(ピペリジン-1-イ

ル) フェニル) プロパノエート (145 mg、0.55 mmol)、(S)-4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル) ペンタン酸 (144 mg、0.55 mmol)、EDCI (159 mg、0.83 mmol)、HOBt (112 mg、0.83 mmol)、及び DIPEA (214 mg、1.66 mmol) の混合物を、室温で4時間攪拌した。混合物を10 mLの水に注ぎ、溶液をDCM (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc = 1:1) で精製し、所望の生成物 (S)-メチル3-((S)-4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル) ペンタナミド)-3-(3-(ピペリジン-1-イル) フェニル) プロパノエートを淡いオレンジ色の油 (224 mg) として得た。収率80% (95%純度、UV=254 nm、ESI 505 (M+H)⁺)。

【0241】

ステップ5: (S)-3-((S)-4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル) ペンタアミド)-3-(3-(ピペリジン-1-イル) フェニル) プロパン酸
【化104】



(S)-メチル3-((S)-4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル) ペンタナミド)-3-(3-(ピペリジン-1-イル) フェニル) プロパノエート (224 mg、0.44 mmol) を、THF (2 mL) 中のLiOH (H₂O中の1M、0.6 mL) で、室温で2時間で処理した。混合物を1 M HClでpH=5~6に調整した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取HPLC A (30~70% MeCN) で精製し、所望の生成物 (S)-3-((S)-4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル) ペンタナミド)-3-(3-(ピペリジン-1-イル) フェニル) プロパン酸 (44 mg) を白色の固体として得た。

【0242】

化合物M1 LC/MS A: 100%純度、UV=214 nm、Rt=1.62分、ESI 491 (M+H)⁺。

【0243】

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.43 (s, 1H)、8.26 (d, J=6.8 Hz, 1H)、7.85 (dd, J=11.2, 4.2 Hz, 1H)、7.71 (d, J=8.1 Hz, 1H)、7.58 (t, J=7.5 Hz, 1H)、7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H)、6.99 (s, 1H)、6.92-6.81 (m, 2H)、5.75 (dd, J=10.1, 6.3 Hz, 1H)、5.29 (t, J=7.4 Hz, 1H)、3.20-3.11 (m, 4H)、2.75-2.79 (m, 2H)、1.98-2.03 (m, 2H)、1.78-1.67 (m, 4H)、1.60-1.62 (m, 2H)、1.50-1.37 (m, 1H)、0.99-0.91 (m, 6H)。

【0244】

化合物M2及び化合物M2aの調製

ステップ41: メチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(2-オトリルピリジン-4-イル) プロパノエート

10

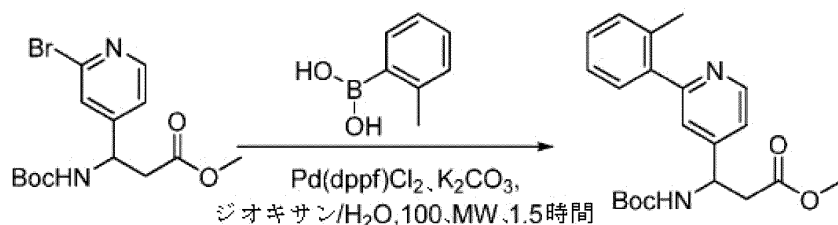
20

30

40

50

【化105】



N₂大気下での1, 4-ジオキサン (4 mL) 及びH₂O (0.5 mL) 中のメチル3-(2-ブロモピリジン-4-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノエート (600 mg、1.71 mmol)、o-トリルボロン酸 (267 mg、1.97 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (63 mg、0.086 mmol)、及びK₂CO₃ (692 mg、5.13 mmol) の混合物を、電子レンジで100℃で1.5時間攪拌した。セライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これをシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 1:3) で精製し、所望の生成物メチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(2-o-トリルピリジン-4-イル)プロパノエートを無色の油 (500 mg) として得た。収率72% (74%純度、UV=214 nm、ESI 371 (M+H)⁺)。

10

【0245】

ステップ2: メチル3-アミノ-3-(2-o-トリルピリジン-4-イル)プロパノエート

20

【化106】



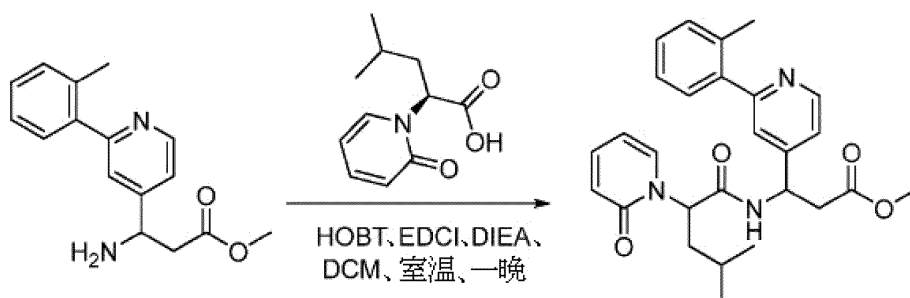
DCM (6 mL) 中のメチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(2-o-トリルピリジン-4-イル)プロパノエート (500 mg、1.35 mmol) の溶液に、1, 4-ジオキサン (4 M、2 mL) 中のHClを加え、溶液を室温で4時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、粗生成物メチル3-アミノ-3-(2-o-トリルピリジン-4-イル)プロパノエート塩酸塩を黄色の固体 (400 mg) として得た。収率99% (83%純度、UV=214 nm、ESI 271 (M+H)⁺)。粗生成物を次のステップに直接使用した。

30

【0246】

ステップ3: メチル3-(4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)-3-(2-o-トリルピリジン-4-イル)プロパノエート

【化107】



40

DCM (20 mL) 中の(S)-4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-

50

ール) ペンタン酸 (110 mg、0.53 mmol)、メチル 3-アミノ-3-(2-
 ートリルピリジン-4-イル) プロパノエート塩酸塩 (173 mg、0.64 mmol)、
 HOBt (87 mg、0.64 mmol)、EDCI (123 mg、0.64 mmol)、及び DIEA (273 mg、
 2.12 mmol) の混合物を、室温で 16 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、
 溶液を EtOAc (20 mL × 2) で抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、
 濾過した。濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー
 (石油エーテル中 0%~80% EtOAc) で精製し、所望の生成物メチル 3-(4-メチル-2-(2-
 オキソピリジン-1(2H)-イル) ペンタナミド)-3-(2-ートリルピリジン-4-イル) プロパノエートを無色の油
 (200 mg) として得た。収率 82% (91% 純度、UV = 214 nm、ESI 462 (M+H)⁺)。

10

【0247】

ステップ 4: 3-(4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル) ペンタ
 アミド)-3-(2-ートリルピリジン-4-イル) プロパン酸

【化 108】



20

メチル 3-(4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル) ペンタアミ
 ド)-3-(2-ートリルピリジン-4-イル) プロパノエート (200 mg、0.4
 3 mmol) を、THF (10 mL) 中の LiOH-H₂O (54 mg、1.29 mmol) 及び H₂O (1 mL) で、室温で 16 時間処理した。混合物を pH = 5 まで HCl (1 M) で酸性化した。溶液を減圧下で濃縮して残留物を得、これを分取 HPLC A で精製し、化合物 M2 (90 mg) 及び M2a (50 mg) を白色の固体として得た。

30

【0248】

化合物 M2 LC/MS A: 100% 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.53 分、ESI 448 (M+H)⁺。

【0249】

¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ 8.57 (d、J = 5.2 Hz、1H)、7.75 (dd、J = 6.9、1.6 Hz、1H)、7.55-7.27 (m、7H)、6.57 (d、J = 8.8 Hz、1H)、6.42 (t、J = 6.3 Hz、1H)、5.78 (t、J = 8.1 Hz、1H)、5.35 (t、J = 7.0 Hz、1H)、2.97-2.79 (m、2H)、2.30 (s、3H)、1.89 (t、J = 7.6 Hz、2H)、1.37-1.35 (m、1H)、0.93-0.90 (m、6H)。

40

【0250】

ステップ 5: 化合物 M2a

化合物 M2 (50 mg) を、白色の固体として分取キラル SFC E で M2a (6 mg) 及び M2b (12 mg) に分離した。

【0251】

M2a LC/MS A: 100% 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.49 分、ESI 448 (M+H)⁺。

【0252】

¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ 8.57 (d、J = 5.1 Hz、1H)、7.75 (dd、J = 7.0、1.8 Hz、1H)、7.60-7.25 (m、7H)、6

50

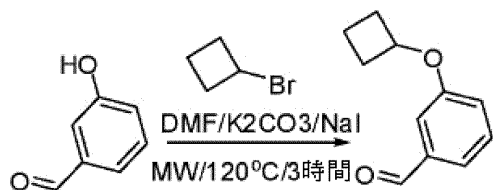
・ 5.7 (d、 $J=9.0$ Hz、1H)、6.42 (m、1H)、5.78 (t、 $J=8.1$ Hz、1H)、5.35 (t、 $J=7.1$ Hz、1H)、3.00–2.75 (m、2H)、1.89 (t、 $J=7.6$ Hz、2H)、1.37–1.35 (m、1H)、0.93–0.90 (m、6H)。

【0253】

化合物N1及び化合物N2の調製

ステップ1：3-シクロブトキシベンズアルデヒド

【化109】



10

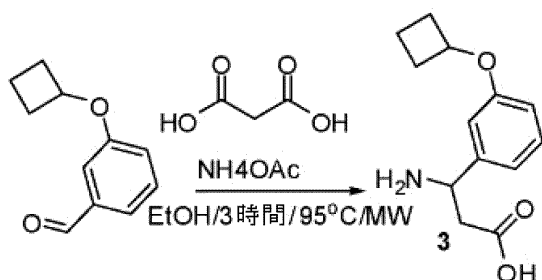
N_2 大気下でのDMF (20 mL) 中の3-ヒドロキシベンズアルデヒド (488 mg、4.0 mmol)、ブロモシクロブタン (1.08 mg、8.0 mmol)、及び K_2CO_3 (1.11 mg、8.0 mmol)、NaI (120 mg、0.8 mmol) の溶液を、電子レンジで120°Cで3時間攪拌した。混合物をEtOAc (12 mL) 及び水 (6 mL) で希釈した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残留物とし、これをシリカゲルカラム (石油エーテル中5~10% EtOAc) で精製し、所望の生成物3-シクロブトキシベンズアルデヒドを淡いオレンジ色の油 (550 mg) として得た。収率61% (90%純度、UV=214 nm、ESI 177 (M+H)⁺)。

20

【0254】

ステップ2：3-アミノ-3-(3-シクロブトキシフェニル)プロパン酸

【化110】



30

密封チューブ内のEtOH (12 mL) 中の3-シクロブトキシベンズアルデヒド (550 mg、3.12 mmol)、マロン酸 (487 mg、4.68 mmol)、 NH_4OAc (481 mg、6.24 mmol) の混合物を、95°Cで3時間攪拌した。混合物を真空内で濃縮し、シリカゲルカラム (DCM中10~50% MeOH) で精製し、所望の生成物3-アミノ-3-(3-シクロブトキシフェニル)プロパン酸を無色の油 (257 mg) として得た。収率35% (100%純度、UV=254 nm、ESI 236 (M+H)⁺)。

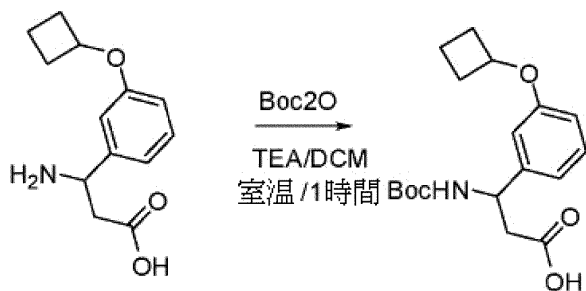
40

【0255】

ステップ3：3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(3-シクロブトキシフェニル)プロパン酸

50

【化 1 1 1】



10

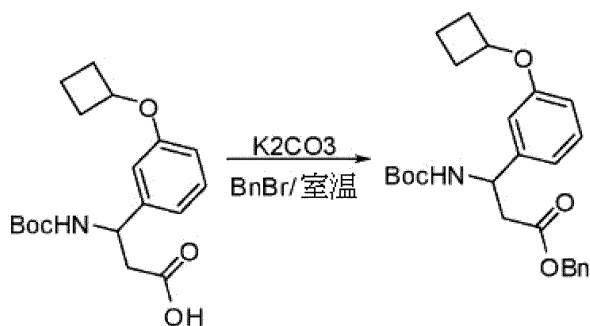
室温での DCM (12 mL) 中の 3-アミノ-3-(3-シクロブトキシフェニル)プロパン酸 (257 mg、1.09 mmol) 及び TEA (165 mg、1.63 mmol) の溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (250 mg、1.15 mmol) を加えた。溶液を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル中 5%~10% EtOAc) で精製し、所望の生成物 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(3-シクロブトキシフェニル)プロパン酸を無色の油 (361 mg) として得た。収率 98% (91% 純度、UV = 214 nm、ESI 280 (MH-Bu)⁺)。

【0256】

ステップ 4: ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(3-シクロブトキシフェニル)プロパノエート

20

【化 1 1 2】



30

【0257】

DMF (10 mL) 中の 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(3-シクロブトキシフェニル)プロパン酸

(360 mg、1.07 mmol)、BnBr (183 mg、1.07 mmol)、及び K₂CO₃ (298 mg、2.14 mmol) の溶液を、室温で一晩攪拌した。混合物を DCM (18 mL) 及び水 (5 mL) で希釈した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させた。混合物を濾過し、濾液を濃縮して褐色の油を得、これをシリカゲルフラッシュ (石油エーテル中 5%~10% EtOAc) で精製し、所望の生成物ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(3-シクロブトキシフェニル)プロパノエートを無色の油 (386 mg) として得た。収率 85% (91% 純度、UV = 214 nm、ESI 326 (MH-Boc)⁺)。

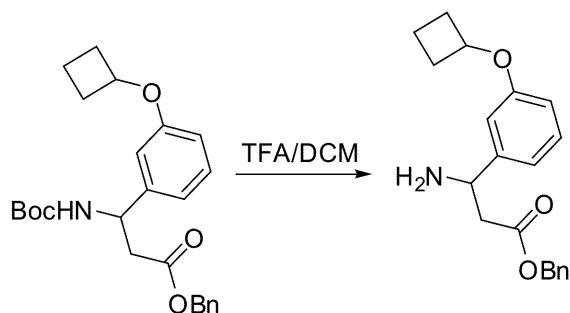
40

【0258】

ステップ 5: ベンジル 3-アミノ-3-(3-シクロブトキシフェニル)プロパノエート

50

【化 1 1 3】



10

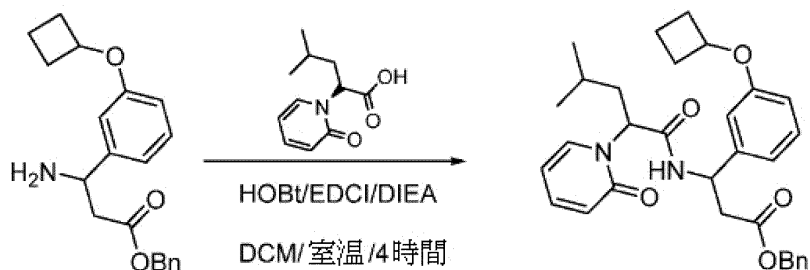
ベンジル 3-アミノ-3-(3-シクロブトキシフェニル)プロパノエート (340 mg、0.8 mmol) を、DCM (3 mL) 中の TFA (1 mL) で、室温で 0.5 時間処理した。溶媒を真空内で除去し、粗生成物ベンジル 3-アミノ-3-(3-シクロブトキシフェニル)プロパノエートを黄色の油 (218 mg) として得た。収率 84% (97% 純度、UV = 254 nm、ESI 326 (M+H)⁺)。粗生成物を次のステップに直接使用した。

【0259】

ステップ 6：ベンジル 3-(3-シクロブトキシフェニル)-3-((S)-4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパノエート

20

【化 1 1 4】



DCM (6 mL) 中のベンジル 3-アミノ-3-(3-シクロブトキシフェニル)プロパノエート (109 mg、0.33 mmol)、(S)-4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸 (77 mg、0.36 mmol)、EDCI (96 mg、0.50 mmol)、HOBt (68 mg、0.50 mmol)、及び DIEA (86 mg、0.67 mmol) の混合物を、室温で 4 時間撹拌した。混合物を DCM (10 mL) 及び 5 mL の水で希釈した。有機相を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させた。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮してオレンジ色の油を得、これをシリカゲルカラム (石油エーテル中 5~30% EtOAc) で精製し、所望の生成物ベンジル 3-(3-シクロブトキシフェニル)-3-(4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタナミド)プロパノエートを無色の油 (151 mg) として得た。収率 87% (81% 純度、UV = 254 nm、ESI 517 (M+H)⁺)。

30

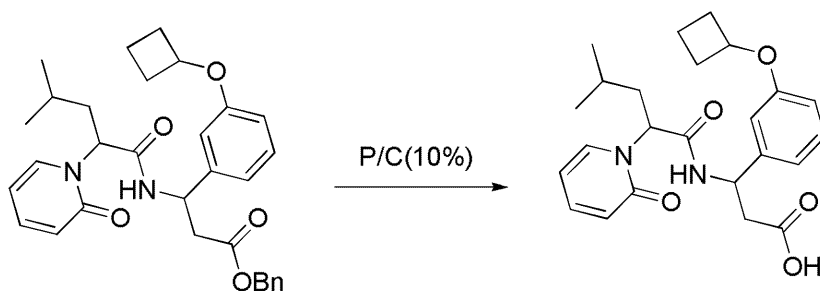
【0260】

ステップ 7：化合物 N 1 及び化合物 N 2

40

50

【化 1 1 5】



10

EtOAc (18 mL) 中のベンジル 3-(3-シクロブトキシフェニル)-3-(4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタナミド)プロパノエート (150 mg、0.29 mmol) 及び Pd/C (10%、30 mg) を、H₂ 大気下で、室温で一晩攪拌した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC B (30~70% MeCN) で精製し、所望の化合物 N1 (15 mg) 及び N2 (10 mg) を白色の固体として得た。

【0261】

化合物 N1 LC/MS B: 100% 純度、UV = 214 nm、Rt = 9.01 分、ESI 45127 (M+H)⁺。

【0262】

¹H-NMR (500 MHz、MeOD) δ 7.74 (dd、J = 7.0、1.5 Hz、1H)、7.52-7.48 (m、1H)、7.16 (t、J = 7.5 Hz、1H)、6.84 (d、J = 6.0 Hz、1H)、6.74 (m、1H)、6.68 (dd、J = 7.0、1.5 Hz、1H)、6.55 (dd、J = 9.5、0.5 Hz、1H)、6.41-6.39 (m、1H)、5.78 (t、J = 8.0 Hz、1H)、5.30 (t、J = 7.0 Hz、1H)、4.62 (t、J = 7.5 Hz、1H)、2.79 (d、J = 7.5 Hz、2H)、2.44-2.40 (m、2H)、2.09-2.04 (m、2H)、2.09-2.04 (m、2H)、1.95-1.92 (m、2H)、1.82 (m、1H)、1.70 (m、1H)、1.48-1.44 (m、1H)、1.03-0.96 (m、6H)。

30

【0263】

化合物 N1 LC/MS B: 100% 純度、UV = 214 nm、Rt = 9.26 分、ESI 45127 (M+H)⁺。

¹H-NMR (500 MHz、MeOD) δ 7.74 (dd、J = 7.0、1.5 Hz、1H)、7.54-7.51 (m、1H)、7.23 (t、J = 7.5 Hz、1H)、6.91 (s、1H)、6.83 (s、1H)、6.74 (dd、J = 8.0、1.5 Hz、1H)、6.68 (d、J = 9.0 Hz、1H)、6.41-6.39 (m、1H)、5.76 (m、1H)、5.28 (t、J = 8.0 Hz、1H)、4.69 (t、J = 7.0 Hz、1H)、2.78 (m、2H)、2.50-2.45 (m、2H)、2.15-2.11 (m、2H)、1.88-1.84 (m、3H)、1.76-1.74 (m、H)、1.36-1.34 (m、1H)、1.03-0.96 (m、6H)。

40

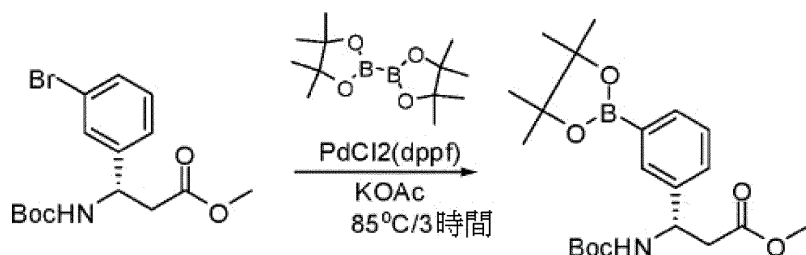
【0264】

化合物 O2 及び O4 の調製

ステップ 1: (S)-4-メチル-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパノエート

50

【化 1 1 6】

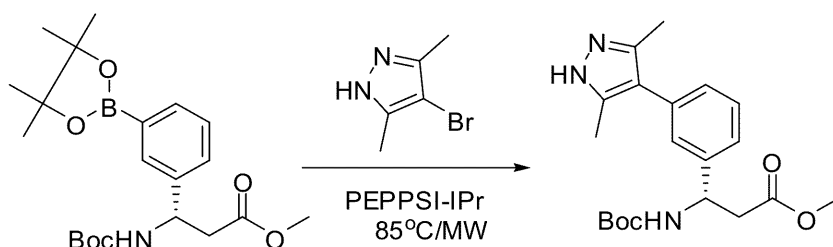


ジオキサン（20 mL）中の（S）－メチル 3－（3－ブロモフェニル）－3－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）プロパノエート（537 mg、1.5 mmol）、ビス（ピナコラート）ジボロン（765 mg、3.0 mmol）、及び KOAc（442 mg、4.5 mmol）の溶液を、バブリング窒素で脱気し、PdCl₂（dppf）（54 mg、0.037 mmol）を加え、反応物を 80℃で 3 時間撹拌した。混合物を EtOAc（12 mL）で希釈し、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して褐色の油を得、これをシリカゲルカラム（石油エーテル中 5～10% EtOAc）で精製し、（S）－メチル 3－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）－3－（3－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）フェニル）プロパノエートを白色の固体（565 mg）として得た。収率 93%（92% 純度、UV = 214 nm、ESI 306（MH－Boc）⁺）。

【0 2 6 5】

ステップ 2：（S）－メチル 3－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）－3－（3－（3，5－ジメチル－1H－ピラゾール－4－イル）フェニル）プロパノエート

【化 1 1 7】



ジオキサン（20 mL）及び H₂O（4 mL）中の（S）－メチル 3－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）－3－（3－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）フェニル）プロパノエート（405 mg、1.0 mmol）、4－ブromo－3，5－ジメチル－1H－ピラゾール（350 mg、2.0 mmol）、PEPPSI－IPr（34 mg、0.05 mmol）、及び K₂CO₃（276 mg、2.0 mmol）の混合物を、N₂N 大気下で、電子レンジで 85℃で 4 時間撹拌した。水（8 mL）を加え、溶液を EtOAc（20 mL × 3）で抽出した。合わせた有機相を真空内で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc 2：3）で精製し、所望の生成物（S）－メチル 3－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）－3－（3－（3，5－ジメチル－1H－ピラゾール－4－イル）フェニル）プロパノエートを淡いオレンジ色の油（240 mg）として得た。収率 64%（100% 純度、UV = 254 nm、ESI 374（M+H）⁺）。

【0 2 6 6】

ステップ 3：（S）－メチル 3－アミノ－3－（3－（3，5－ジメチル－1H－ピラゾール－4－イル）フェニル）プロパノエート

10

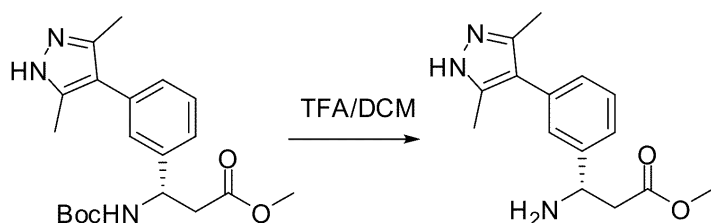
20

30

40

50

【化 1 1 8】

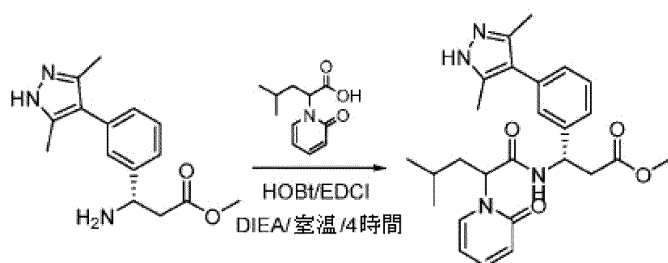


(S)-メチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(3-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)プロパノエート(112mg、0.3mmol)を、DCM(2mL)中のTFA(0.5mL)で、室温で1時間処理した。溶媒を真空内で除去し、粗生成物(S)-メチル3-アミノ-3-(3-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)プロパノエートを黄色の油(79mg)として得た。収率96%(98%純度、UV=254nm、ESI 274(M+H)⁺)。粗生成物を次のステップに直接使用した。

【0267】

ステップ4：(S)-メチル3-(3-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-3-(4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパノエート

【化 1 1 9】

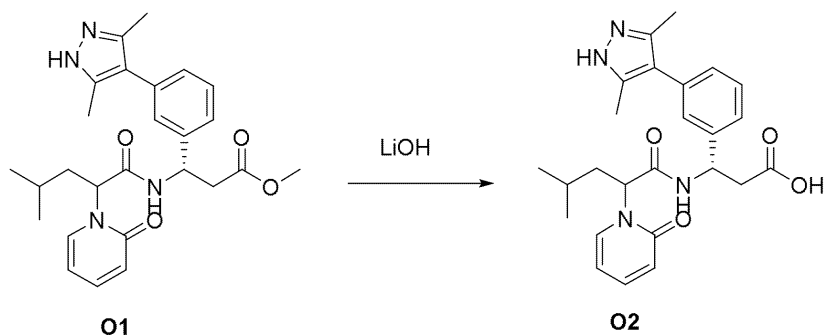


(S)-メチル3-アミノ-3-(3-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)プロパノエート(78mg、0.28mmol)、4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸(63mg、0.30mmol)、EDCI(82mg、0.43mmol)、HOBt(58mg、0.43mmol)、及びDIEA(110mg、0.85mmol)の混合物を、室温で4時間撹拌した。混合物をDCM(10mL)及び5mLの水で希釈した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮してオレンジ色の油を得、これをシリカゲルカラム(石油エーテル：EtOAc=10：1～4：1)で精製し、所望の化合物O1(51mg)及びO2(70mg)を淡いオレンジ色の油として得た。収率91%(95%純度、UV=254nm、ESI 465(M+H)⁺)。

【0268】

ステップ5：化合物O2

【化120】



10

O1 (50 mg、0.11 mmol) を、THF (2 mL) 中の LiOH (H₂O 中の 1 M、0.6 mL) で、室温で一晩処理した。混合物を 1 M HCl で pH = 5 ~ 6 に調整し、溶媒を真空内で除去した。残留物を分取 HPLC A (30 ~ 64 % MeCN) で精製し、化合物 O1 (37 mg) 及び O2 (15 mg) を白色の固体として得た。

【0269】

化合物 O2 LC/MS A : 100 % 純度、UV = 214 nm、R_t = 7.27 分、ESI 451 (M+H)⁺。

【0270】

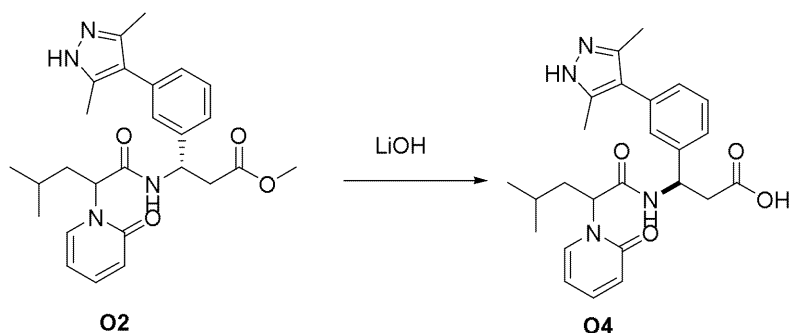
¹H-NMR (500 MHz、MeOD) δ 7.75 (dd、J = 7.0、1.5 Hz、1H)、7.50-7.53 (m、1H)、7.39-7.42 (m、1H)、7.31-7.30 (m、2H)、7.20 (d、J = 7.0 Hz、1H)、6.56 (d、J = 9.0 Hz、1H)、6.44-6.41 (m、1H)、5.75 (dd、J = 7.0、9.5 Hz、1H)、5.35 (t、J = 7.0 Hz、1H)、2.87-2.77 (m、2H)、2.27 (s、6H)、1.88-1.84 (m、2H)、1.37-1.32 (m、1H)、0.92-0.89 (m、6H)。

20

【0271】

ステップ6 : 化合物 O4

【化121】



30

化合物 O2 (70 mg、0.15 mmol) を、THF (2 mL) 中の LiOH (H₂O 中の 1 M、0.6 mL) で、室温で一晩処理した。混合物を 1 M HCl で pH = 5 ~ 6 に調整し、溶媒を真空内で除去した。残留物を分取 HPLC A (30 ~ 64 % MeCN) により精製して、化合物 O3 (35 mg) 及び O4 (26 mg) を白色の固体として得た。

40

【0272】

化合物 O4 LC/MS A : 100 % 純度、UV = 214 nm、R_t = 7.26 分、ESI 451 (M+H)⁺。

【0273】

¹H-NMR (500 MHz、MeOD) δ 7.75 (dd、J = 7.0、1.5 Hz、1H)、7.50-7.53 (m、1H)、7.38-7.42 (m、1H)、7.

50

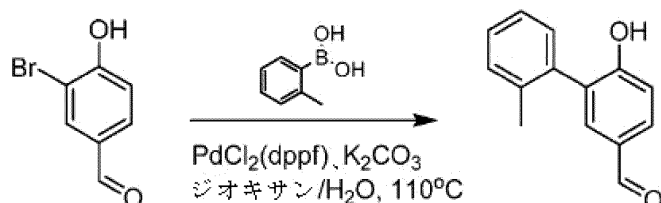
3.1-7.30 (m, 2H)、7.21 (d, $J=6.5$ Hz、1H)、6.56 (d, $J=9.0$ Hz、1H)、6.44-6.41 (m, 1H)、5.75 (dd、 $J=7.0$ 、9.5 Hz、1H)、5.35 (t、 $J=7.0$ Hz、1H)、2.88-2.78 (m, 2H)、2.27 (s、6H)、1.88-1.84 (m, 2H)、1.37-1.32 (m, 1H)、0.92-0.89 (m, 6H)。

【0274】

化合物P2の調製

ステップ1：6-ヒドロキシ-2'-メチルビフェニル-3-カルバルデヒド

【化122】



10

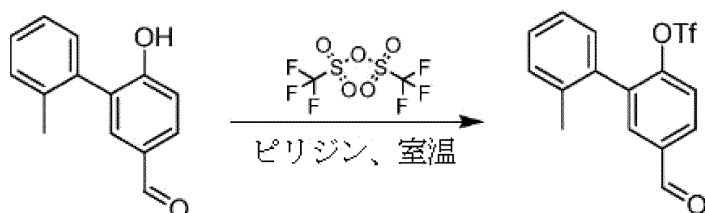
N_2 大気下での9mLの1,4-ジオキサン及び0.9mLの H_2O 中の3-ブロモ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(2g、9.9mmol)、 o -トリルボロン酸(2g、15mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (364mg、0.5mmol)、及び K_2CO_3 (4.1g、29.8mmol)の混合物を、電子レンジで110℃で1時間攪拌した。混合物をセライトで濾過した。濾液を真空内で除去し、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル： $\text{EtOAc}=3:1$)で精製し、所望の生成物6-ヒドロキシ-2'-メチルビフェニル-3-カルバルデヒドを褐色の固体(1.5g)として得た。収率71%(62%純度、 $\text{UV}=214\text{nm}$ 、 $\text{ESI} 213(\text{M}+\text{H})^+$)。

20

【0275】

ステップ2：5-ホルミル-2'-メチルビフェニル-2-イルトリフルオロメタンスルホネート

【化123】



30

20mLのピリジン中の6-ヒドロキシ-2'-メチルビフェニル-3-カルバルデヒド(600mg、2.83mmol)の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(957mg、3.39mmol)を0℃で加えた。溶液を室温まで温め、室温で16時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル： $\text{EtOAc}=5:1$)で精製し、所望の生成物5-ホルミル-2'-メチルビフェニル-2-イルトリフルオロメタンスルホネートを無色の油(650mg)として、収率67%(89%純度、 $\text{UV}=214\text{nm}$ 、 $\text{ESI} 345(\text{M}+\text{H})^+$)で得た。

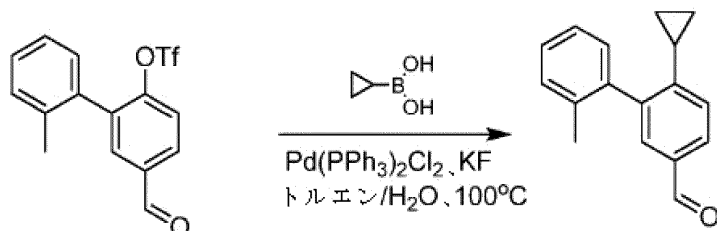
40

【0276】

ステップ3：6-シクロプロピル-2'-メチルビフェニル-3-カルバルデヒド

50

【化 1 2 4】

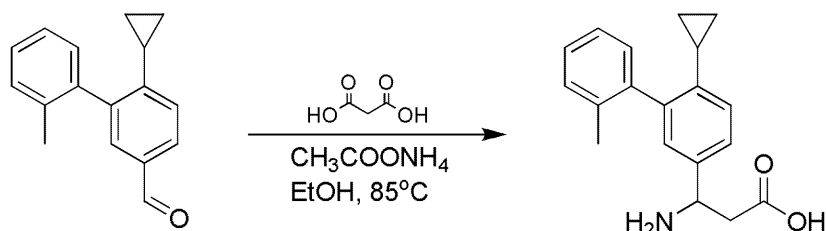


5 mL のトルエン及び 0.5 mL の H₂O 中の 5-ホルミル-2'-メチルビフェニル-2-イルトリフルオロメタンスルホネート (650 mg、1.89 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (811 mg、9.44)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (133 mg、0.19 mmol)、及び KF (329 mg、5.66 mmol) の混合物を、100°C で 16 時間撹拌した。混合物をセライトで濾過した。濾液を真空内で除去し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc = 5:1) で精製し、所望の生成物 6-シクロプロピル-2'-メチルビフェニル-3-カルバルデヒドを黄色の油 (380 mg) として得た。収率 85% (87% 純度、UV = 214 nm、ESI 237 (M+H)⁺)。 10

【0 2 7 7】

ステップ 4: 3-アミノ-3-(6-シクロプロピル-2'-メチルビフェニル-3-イル)プロパン酸 20

【化 1 2 5】

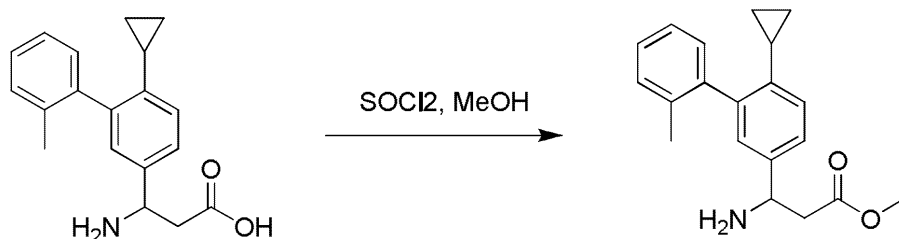


EtOH (5 mL) 中の 6-シクロプロピル-2'-メチルビフェニル-3-カルバルデヒド (350 mg、1.48 mmol)、マロン酸 (185 mg、1.78 mmol)、及び酢酸アンモニウム (571 mg、7.41 mmol) の混合物を、85°C で 16 時間撹拌した。混合物を濾過し、濾過したものを減圧下で濃縮し、粗生成物 3-アミノ-3-(6-シクロプロピル-2'-メチルビフェニル-3-イル)プロパン酸 (400 mg) を得た。収率 91% (46% 純度、UV = 214 nm、ESI 296 (M+H)⁺)。粗生成物を次のステップに直接使用した。 30

【0 2 7 8】

ステップ 5: メチル 3-アミノ-3-(6-シクロプロピル-2'-メチルビフェニル-3-イル)プロパノエート

【化 1 2 6】



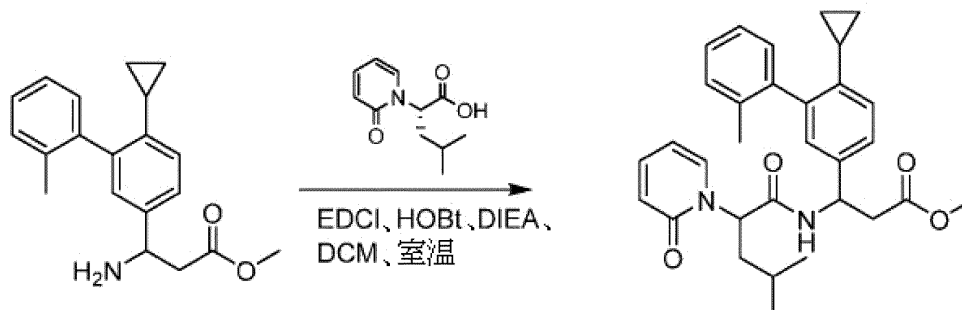
20 mL の無水メタノール中の 3-アミノ-3-(6-シクロプロピル-2'-メチルビフェニル-3-イル)プロパン酸 (400 mg、1.74 mmol) の溶液に、二塩化硫黄 (25 mL) を 0°C で滴下した。溶液を 75°C に加熱し、75°C で 2 時間撹拌した。溶媒を真空内で除去し、粗生成物 メチル 3-アミノ-3-(6-シクロプロピル-2'-メチ 50

ルビフェニル-3-イル)プロパノエート(400mg)を得た。収率85%(42%純度、UV=214nm、ESI310(M+H)⁺)。粗生成物を次のステップに直接使用した。

【0279】

ステップ6：メチル3-(6-シクロプロピル-2'-メチルビフェニル-3-イル)-3-(S)-4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパノエート

【化127】



10

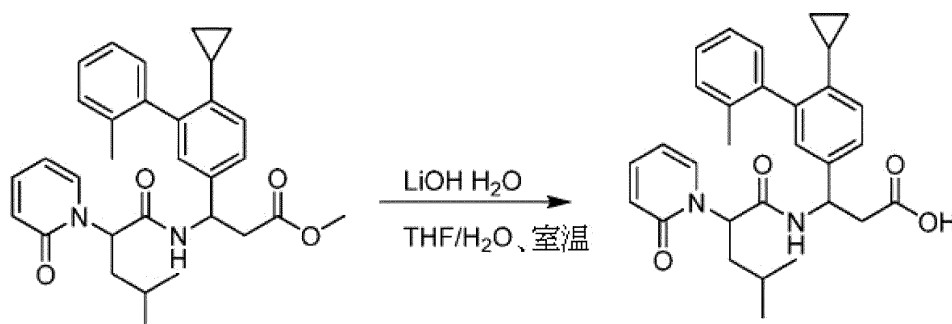
25mLのDCM中のメチル3-アミノ-3-(6-シクロプロピル-2'-メチルビフェニル-3-イル)プロパノエート(400mg、1.15mmol)、(S)-4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸(290mg、1.38mmol)、EDCI(483mg、2.31mmol)、HOBT(234mg、1.73mmol)、及びDIEA(598mg、4.62mmol)の溶液を、室温で16時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル：EtOAc=2：1)で精製し、所望の化合物P1(180mg)及びP2(140mg)を褐色の油として得た。(ESI501(M+H)⁺)。

20

【0280】

ステップ7：3-(6-シクロプロピル-2'-メチルビフェニル-3-イル)-3-(4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパン酸

【化128】



30

P2(140mg、0.28mmol)を、6mLのTHF中のLiOH-H₂O(35mg、0.84mmol)及び2mLのH₂Oで、室温で3時間処理した。溶液をTFAでpH=3~4に調整した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取HPLC A(33~70%MeCN)で精製し、生成物3-(6-シクロプロピル-2'-メチルビフェニル-3-イル)-3-(4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタナミド)プロパン酸(47mg)を白色の固体として得た。

40

化合物P2 LC/MS A：100%純度、UV=214nm、Rt=1.69分、ESI487.2(M+H)⁺。

【0281】

¹H NMR(500MHz、MeOD) δ 7.76(dd、J=9.0、3.7Hz、

50

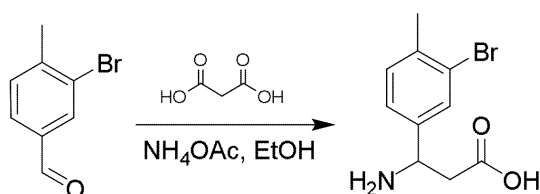
1 H)、7.52–7.49 (m、1 H)、7.32–7.19 (m、4 H)、7.15 (dd、 $J=10.2$ 、 7.0 Hz、1 H)、7.09–7.03 (m、1 H)、6.88 (d、 $J=8.1$ Hz、1 H)、6.55 (d、 $J=9.1$ Hz、1 H)、6.41 (t、 $J=6.8$ Hz、1 H)、5.76–5.72 (m、1 H)、5.30 (t、 $J=7.2$ Hz、1 H)、2.86–2.68 (m、2 H)、2.11 (d、 $J=6.3$ Hz、3 H)、1.94–1.77 (m、2 H)、1.60–1.46 (m、1 H)、1.41–1.24 (m、1 H)、0.92–0.86 (m、6 H)、0.83–0.71 (m、2 H)、0.69–0.59 (m、2 H)。

【0282】

化合物Q2の調製

ステップ1：3-アミノ-3-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)プロパン酸

【化129】

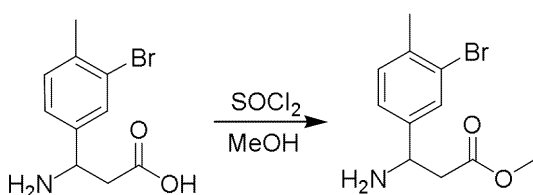


EtOH (50 mL) 中の3-ブロモ-4-メチルベンズアルデヒド (6.0 g、30.1 mmol) の溶液に、マロン酸 (3.1 g、30.1 mmol) 及び NH_4OAc (4.6 g、60.2 mmol) を加えた。混合物を80℃に加熱し、16時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物3-アミノ-3-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)プロパン酸を白色固体 (7.4 g) として得、これをさらに精製せずに次のステップで使用した。(11%純度、 $\text{UV}=214\text{ nm}$ 、 $\text{ESI } 258\text{ (M+H)}^+$)。

【0283】

ステップ2：メチル3-アミノ-3-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)プロパノエート

【化130】



0℃でのMeOH (50 mL) 中の3-アミノ-3-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)プロパン酸 (7.4 g、28.8 mmol) の溶液に、 SOCl_2 (5 mL、20.6 mmol) を滴下し、反応混合物を80℃で2時間攪拌した。水 (50 mL) を加え、溶液をEtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機相を飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL×2) 及び塩水 (20 mL) で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラム (EtOAc) で精製した残留物を得、所望の生成物メチル3-アミノ-3-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)プロパノエートを無色の油 (2.5 g) として得た。収率33%2ステップ (90%純度、 $\text{UV}=214\text{ nm}$ 、 $\text{ESI } 272\text{ (M+H)}^+$)。

【0284】

ステップ3：メチル3-アミノ-3-(2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパノエート

10

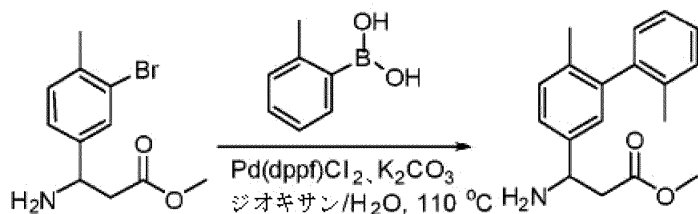
20

30

40

50

【化 1 3 1】

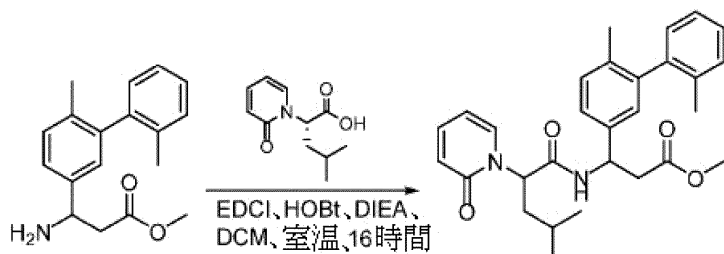


N₂大気下でのジオキサン（3 mL）及びH₂O（0.6 mL）中のメチル3-アミノ-3-（3-ブロモ-4-メチルフェニル）プロパノエート（350 mg、1.29 mmol）、o-トリルボロン酸（263 mg、1.94 mmol）、PdCl₂（dppf）（94 mg、0.13 mmol）、及びK₂CO₃（535 mg、3.87 mmol）の混合物を、電子レンジで110 °Cで1時間加熱した。水（10 mL）を加え、溶液をEtOAc（20 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して残留物を得、これをシリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc 1：1）で精製し、所望の生成物メチル3-アミノ-3-（2',6-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）プロパノエートを無色の油（280 mg）として得た。収率77%（70%純度、UV=254 nm、ESI 284（M+H）⁺）。

【0285】

ステップ4：メチル3-（2',6-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）-3-（4-メチル-2-（2-オキソピリジン-1（2H）-イル）ペンタナミド）プロパノエート

【化 1 3 2】



DCM（10 mL）中のメチル3-アミノ-3-（2',6-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）プロパノエート（130 mg、0.46 mmol）、（S）-4-メチル-2-（2-オキソピリジン-1（2H）-イル）ペンタン酸（96 mg、0.46 mmol）、HOBT（74 mg、0.55 mmol）、EDCI（105 mg、0.55 mmol）、及びDIEA（178 mg、1.38 mmol）の混合物を、室温で16時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して残留物を得、これを分取-TLC（石油エーテル：EtOAc 1：1）で精製し、所望の生成物メチル3-（2',6-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）-3-（4-メチル-2-（2-オキソピリジン-1（2H）-イル）ペンタナミド）プロパノエートを無色の油（150 mg）として得た。収率63%（86.83%純度、UV=214 nm、ESI 475（M+H）⁺）。

【0286】

ステップ5：3-（2',6-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）-3-（4-メチル-2-（2-オキソピリジン-1（2H）-イル）ペンタナミド）プロパン酸

10

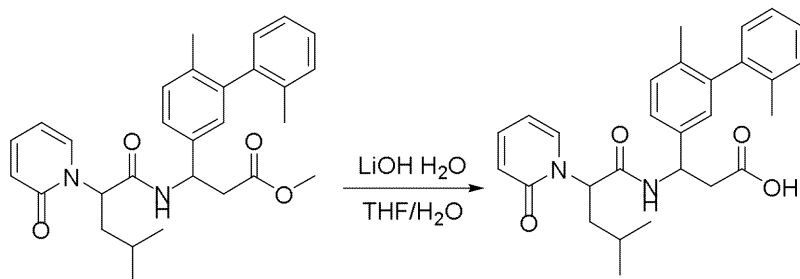
20

30

40

50

【化 1 3 3】



メチル 3- (2', 6-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) -3- (4-メチル-2- (2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) ペンタナミド) プロパノエート (150 mg、0.32 mmol) を、THF (10 mL) 中の LiOH-H₂O (67 mg、1.60 mmol) 及び H₂O (2 mL) で、室温で 0.5 時間処理した。混合物を HCl (1 M) で pH = 5 ~ 6 に酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取 HPLC A (30 ~ 70 % MeCN) で精製し、化合物 Q1 (24 mg) 及び Q2 (20 mg) を白色の固体として得た。

【0287】

化合物 Q2 LC/MS B : 100 % 純度、UV = 214 nm、R_t = 1.91 分、ESI 461 (M+H)⁺。

【0288】

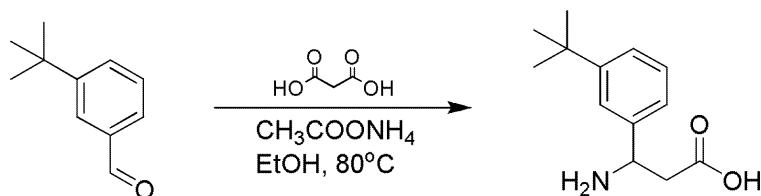
¹H NMR (500 MHz、MeOD-d₄) δ 7.80-7.72 (m、1H)、7.52-7.49 (m、1H)、7.30-7.19 (m、5H)、7.08-7.04 (m、2H)、6.55 (d、J = 9.1 Hz、1H)、6.41 (t、J = 10.0 Hz、1H)、5.77-5.72 (m、1H)、5.31 (t、J = 7.2 Hz、1H)、2.84-2.70 (m、2H)、2.07-1.98 (m、6H)、1.88-1.75 (m、2H)、1.37-1.32 (m、1H)、0.90-0.88 (m、6H)。

【0289】

化合物 R1 及び化合物 R2 の調製

ステップ 1 : 3-アミノ-3- (3-tert-ブチルフェニル) プロパン酸

【化 1 3 4】



EtOH (15 mL) 中の 3-tert-ブチルベンズアルデヒド (500 mg、3.08 mmol)、マロン酸 (285 mg、3.7 mmol)、及び酢酸アンモニウム (962 mg、9.25 mmol) の混合物を、80 °C で 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC B (20 ~ 50 % MeCN) で精製し、所望の生成物 3-アミノ-3- (3-tert-ブチルフェニル) プロパン酸を白色の固体 (65 mg) として得た。収率 9 % (90 % 純度、UV = 214 nm、ESI 222 (M+H)⁺)。

【0290】

ステップ 2 : 3- (3-tert-ブチルフェニル) -3- (4-メチル-2- (2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) ペンタアミド) プロパン酸

10

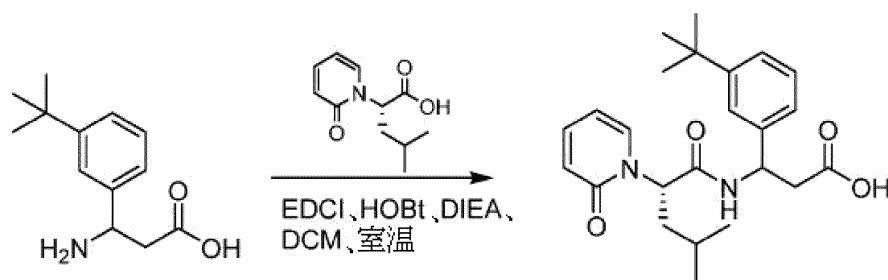
20

30

40

50

【化 1 3 5】



DCM (15 mL) 中の 3-アミノ-3-(3-tert-ブチルフェニル)プロパン酸 (59 mg、0.27 mmol)、(S)-4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸 (70 mg、0.33 mmol)、EDCI (128 mg、0.67 mmol)、HOBT (46 mg、0.34 mmol)、及び DIEA (103 mg、0.8 mmol) の溶液を、室温で 1 時間攪拌した。混合物を 30 mL の水に注ぎ、溶液を酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (30~65% MeCN) で精製し、所望の化合物 R1 (19 mg) 及び R2 (13 mg) を白色の固体として得た。

【0291】

化合物 R1 LC/MS A: 100% 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.58 分、ESI 413 (M+H)⁺。

【0292】

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.73 (dd, J = 6.9, 1.7 Hz, 1H)、7.50–7.46 (m, 1H)、7.33 (s, 1H)、7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.21 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、6.54 (d, J = 9.1 Hz, 1H)、6.39–6.36 (m, 1H)、5.79 (dd, J = 9.1, 7.0 Hz, 1H)、5.34 (t, J = 7.3 Hz, 1H)、2.79 (dd, J = 11.8, 5.1 Hz, 2H)、1.99–1.87 (m, 2H)、1.54–1.37 (m, 1H)、1.27 (s, 9H)、1.03–0.89 (m, 6H)。

【0293】

化合物 R2 LC/MS A: 100% 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.63 分、ESI 413 (M+H)⁺。

【0294】

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.76 (dd, J = 7.0, 1.8 Hz, 1H)、7.52–7.50 (m, 1H)、7.42 (s, 1H)、7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.28 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.43–6.41 (m, 1H)、5.77 (dd, J = 9.2, 6.9 Hz, 1H)、5.33 (t, J = 7.3 Hz, 1H)、2.88–2.69 (m, 2H)、1.91–1.79 (m, 2H)、1.41–1.35 (m, 1H)、1.35 (s, 9H)、0.98–0.91 (m, 6H)。

【0295】

化合物 S1 及び化合物 S2 の調製

ステップ 1: 3-アミノ-3-(3-フェノキシフェニル)プロパン酸

10

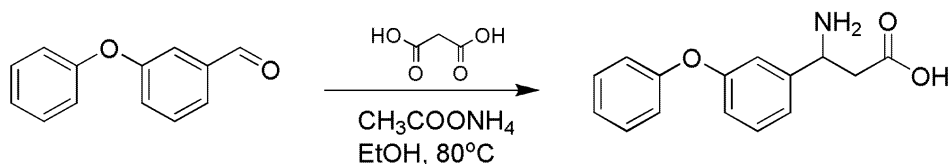
20

30

40

50

【化136】

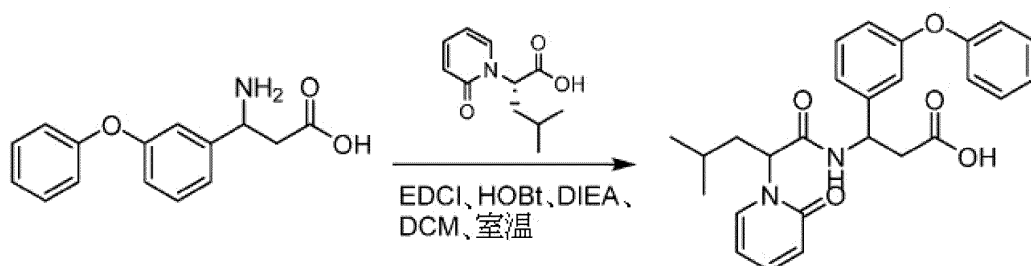


EtOH (10 mL) 中の3-フェノキシベンズアルデヒド (1 g、5 mmol)、マロン酸 (467 mg、6.1 mmol)、及び酢酸アンモニウム (1.6 g、15.1 mmol) の混合物を、80°Cで16時間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC B (20~50% MeCN) で精製し、所望の生成物3-アミノ-3-(3-フェノキシフェニル)プロパン酸を白色の固体 (300 mg) として得た。収率23% (90%純度、UV=214 nm、ESI 258 (M+H)⁺)。

【0296】

ステップ2：3-(4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)-3-(3-フェノキシフェニル)プロパン酸

【化137】



DCM (10 mL) 中の3-アミノ-3-(3-フェノキシフェニル)プロパン酸 (49 mg、0.19 mmol)、(S)-4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸 (50 mg、0.24 mmol)、EDCI (92 mg、0.48 mmol)、HOBT (48 mg、0.36 mmol)、及びDIEA (93 mg、0.72 mmol) の溶液を、室温で1時間攪拌した。混合物を30 mLの水に注ぎ、溶液をEtOAc (30 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を分取HPLC A (30~70% MeCN) で精製し、所望の化合物S1 (6.6 mg) 及びS2 (1 mg) を白色の固体として得た。

【0297】

化合物S1 LC/MS A: 100%純度、UV=214 nm、R_t=1.58分、ESI 449 (M+H)⁺。

【0298】

¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ 7.69 (dd、J=7.0、1.6 Hz、1H)、7.47-7.45 (m、1H)、7.34 (t、J=8.0 Hz、2H)、7.27 (t、J=7.9 Hz、1H)、7.13-7.04 (m、2H)、6.99-6.91 (m、3H)、6.82 (dd、J=8.1、1.7 Hz、1H)、6.53 (d、J=8.7 Hz、1H)、6.37 (t、J=6.8 Hz、1H)、5.76 (t、J=8.1 Hz、1H)、5.31 (t、J=7.2 Hz、1H)、2.90-2.65 (m、2H)、1.93 (t、J=7.6 Hz、2H)、1.46-1.41 (m、1H)、0.97-0.93 (m、6H)。

【0299】

化合物S2 LC/MS A: 100%純度、UV=214 nm、R_t=1.84分、ESI 449 (M+H)⁺。

【0300】

10

20

30

40

50

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.61 (dd, $J=7.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.41–7.37 (m, 1H), 7.27–7.21 (m, 3H), 7.04–6.98 (m, 2H), 6.94–6.84 (m, 3H), 6.79 (dd, $J=8.2, 1.7$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.30 (t, $J=6.9$, 1H), 5.62 (dd, $J=9.6, 6.6$ Hz, 1H), 5.17 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.74–2.32 (m, 2H), 1.77–1.55 (m, 2H), 1.33–1.03 (m, 1H), 0.80–0.77 (m, 6H).

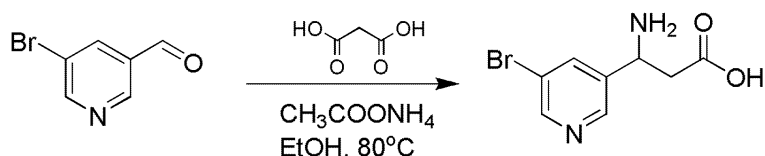
【0301】

化合物T2の調製

ステップ1：3-アミノ-3-(5-ブロモピリジン-3-イル)プロパン酸

10

【化138】



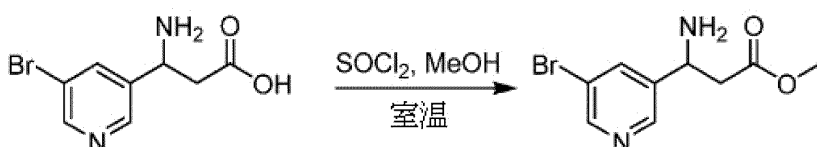
EtOH (10 mL) 中の5-ブロモニコチンアルデヒド (3 g、16.1 mmol)、マロン酸 (1.7 g、16.1 mmol)、及び酢酸アンモニウム (2.6 g、33.9 mmol) の混合物を、80°Cで3時間攪拌した。混合物を濾過し、濾過したものを減圧下で濃縮し、粗生成物3-アミノ-3-(5-ブロモピリジン-3-イル)プロパン酸を白色の固体 (1.7 g) として得た。収率43% (UV=214 nm、ESI 245 (M+H)⁺)。粗生成物を次のステップに直接使用した。

20

【0302】

ステップ2：メチル3-アミノ-3-(5-ブロモピリジン-3-イル)プロパノエート

【化139】



30

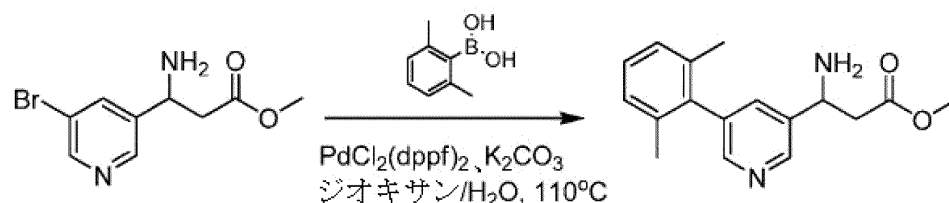
20 mLのメタノール中の3-アミノ-3-(5-ブロモピリジン-3-イル)プロパン酸 (1.7 g、6.9 mmol) の溶液に、0°CでSOCl₂ (3 mL) を加えた。溶液を室温で15時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル：EtOAc = 1：2) で精製し、所望の生成物メチル3-アミノ-3-(5-ブロモピリジン-3-イル)プロパノエートを無色の油 (1.2 g) として、収率67% (94%純度、UV=214 nm、ESI 259 (M+H)⁺) で得た。

【0303】

ステップ3：メチル3-アミノ-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート

40

【化140】



N₂大気下での2 mLの1,4-ジオキサン及び0.1 mLのH₂O中のメチル3-アミノ-3-(5-ブロモピリジン-3-イル)プロパノエート (200 mg、0.77 m

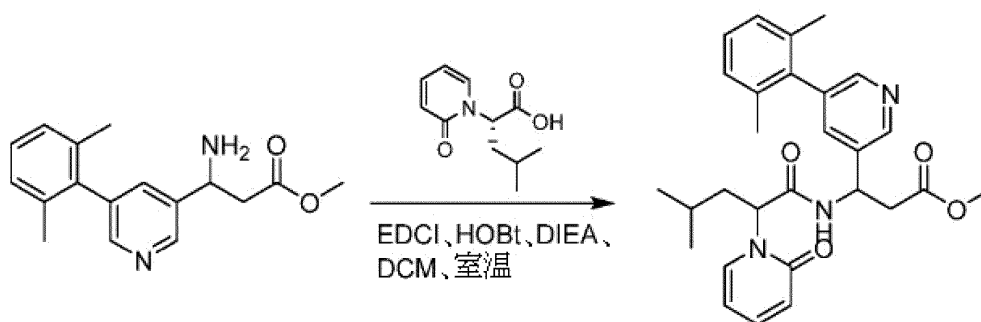
50

mol)、2,6-ジメチルフェニルボロン酸(174mg、1.16mmol)、PdCl₂(dppf)(28mg、0.039mmol)、及びK₂CO₃(320mg、2.32mmol)の混合物を、電子レンジで110℃で1時間撹拌した。混合物をセライトで濾過した。濾液を真空内で除去し、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc=1:2)で精製し、所望の生成物メチル3-アミノ-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエートを無色の油(200mg)として得た。収率91%(90%純度、UV=214nm、ESI285(M+H)⁺)。

【0304】

ステップ4:メチル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパノエート

【化141】

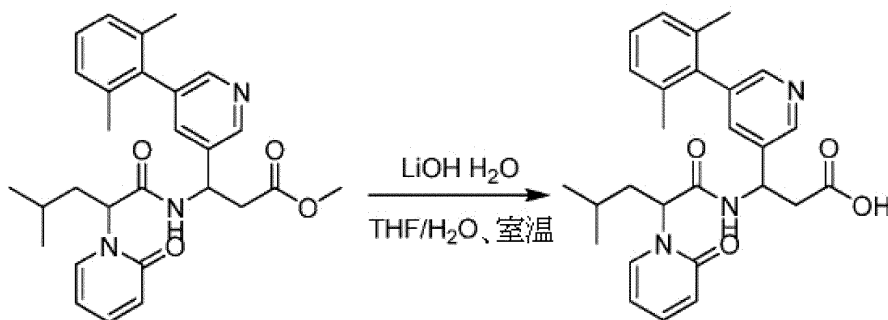


DCM(15mL)中のメチル3-アミノ-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート(100mg、0.35mmol)、(S)-4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸(88mg、0.42mmol)、EDCI(135mg、0.7mmol)、HOBT(71mg、0.53mmol)、及びDIEA(136mg、1.06mmol)の混合物を、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc=1:1)で精製し、所望の生成物メチル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパノエート(100mg)を、収率60%(97%純度、UV=214nm、ESI476(M+H)⁺)で得た。

【0305】

ステップ5:3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパン酸

【化142】



メチル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパノエート(100mg、0.21mmol)を、6mLのTHF中のLiOH-H₂O(26mg、0.63mmol)及び2mLのH₂Oで、室温で1時間処理した。溶液をTFAでpH

= 3 ~ 4 に調整した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取 HPLC A (33 ~ 70 % MeCN) で精製し、化合物 T1 (43 mg) 及び T2 (38 mg) を白色の固体として得た。

【0306】

化合物 T1 LC/MS A : 100 % 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.57 分、ESI 462 (M+H) ⁺。

【0307】

¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ 8.53 (d、J = 2.1 Hz、1H)、8.18 (d、J = 1.9 Hz、1H)、7.70 (dd、J = 7.0、1.6 Hz、1H)、7.53 (t、J = 1.9 Hz、1H)、7.43-7.40 (m、1H)、7.20 (t、J = 7.6 Hz、1H)、7.15-7.10 (m、2H)、6.44 (d、J = 9.1 Hz、1H)、5.79-5.65 (m、1H)、5.42 (t、J = 7.2 Hz、1H)、2.88 (d、J = 7.2 Hz、2H)、1.98 (s、3H)、1.94 (t、J = 7.4 Hz、2H)、1.87 (s、3H)、1.48-1.42 (m、1H)、0.98-0.95 (m、6H)

10

【0308】

化合物 T2 LC/MS A : 99 % 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.59 分、ESI 462 (M+H) ⁺。

【0309】

¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ 8.59 (d、J = 2.1 Hz、1H)、8.26 (d、J = 1.9 Hz、1H)、7.76 (dd、J = 7.0、1.7 Hz、1H)、7.68 (t、J = 2.0 Hz、1H)、7.53-7.50 (m、1H)、7.26-7.19 (m、1H)、7.23-7.15 (m、2H)、6.56 (d、J = 8.4 Hz、1H)、6.43-6.40 (m、1H)、5.80-5.70 (m、1H)、5.38 (t、J = 7.3 Hz、1H)、2.96-2.85 (m、2H)、2.02 (s、6H)、1.91-1.75 (m、2H)、1.35-1.30 (m、1H)、0.91-0.88 (m、6H)。

20

【0310】

化合物 T2 a 及び化合物 T2 b の調製

T2 混合物を、分取キラル SFC D でさらに分離し、ジアステレオマー化合物 T2 a (8 mg) 及び T2 b (7.5 mg) を白色固体として得た。

30

【0311】

化合物 T2 a LC/MS A : 99 % 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.56 分、ESI 462 (M+H) ⁺。

【0312】

¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ 8.59 (d、J = 2.0 Hz、1H)、8.26 (d、J = 1.8 Hz、1H)、7.76 (dd、J = 6.9、1.7 Hz、1H)、7.68 (t、J = 2.0 Hz、1H)、7.53-7.50 (m、1H)、7.26-7.19 (m、1H)、7.23-7.15 (m、2H)、6.56 (d、J = 9.1 Hz、1H)、6.43-6.40 (m、1H)、5.75 (t、J = 8.1 Hz、1H)、5.38 (t、J = 7.3 Hz、1H)、2.97-2.86 (m、2H)、2.02 (s、6H)、1.83 (t、J = 7.4 Hz、2H)、1.36-1.30 (m、1H)、0.91-0.88 (m、6H)。

40

【0313】

化合物 T2 b LC/MS A : 100 % 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.49 分、ESI 462 (M+H) ⁺。

【0314】

¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ 8.52 (s、1H)、8.18 (s、1H)、7.69 (dd、J = 7.0、1.8 Hz、1H)、7.50 (s、1H)、7.43-7.39 (m、1H)、7.20 (t、J = 7.6 Hz、1H)、7.15-7.0

50

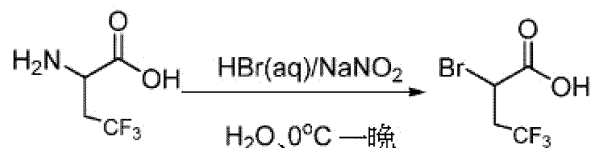
9 (m、2 H)、6.45 (d、 $J=9.1$ Hz、1 H)、6.36–6.33 (m、1 H)、5.73 (t、 $J=8.0$ Hz、1 H)、5.42 (t、 $J=7.0$ Hz、1 H)、2.91 (d、 $J=7.1$ Hz、2 H)、1.97 (s、3 H)、1.96–1.92 (m、2 H)、1.87 (s、3 H)、1.49–1.43 (m、1 H)、0.98–0.95 (m、6 H)。

【0315】

化合物U2の調製

ステップ1：2-ブロモ-4,4,4-トリフルオロブタン酸

【化143】



10

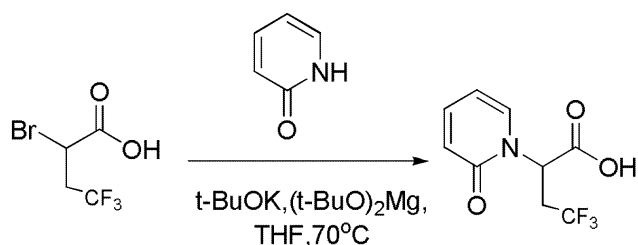
0 °CでのHBr（水中40%、6 mL）中の2-ブロモ-4,4,4-トリフルオロブタン酸（1.0 g、6.4 mmol）の溶液に、H₂O（4 mL）中のNaNO₂（0.66 g、9.6 mmol）の溶液を滴下した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶液をEtOAc（20 mL×2）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物2-ブロモ-4,4,4-トリフルオロブタン酸をオレンジ色の固体（1 g）として得た。粗生成物を次のステップに直接使用した。

20

【0316】

ステップ2：4,4,4-トリフルオロ-2-（2-オキソピリジン-1（2H）-イル）ブタン酸

【化144】



30

乾燥THF（20 mL）中の2-ブロモ-4,4,4-トリフルオロブタン酸（1 g、4.5 mmol）及び（t-BuO）₂Mg（1.02 g、6 mmol）の混合物を、N₂大気下で、30 °Cで3時間攪拌し、次いでピリジン-2-オール（336 mg、3 mmol）及びt-BuOK（340 mg、3.06 mmol）を加えた。反応混合物を、N₂下で、70 °Cで16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、pH=5までHCl（4 M）で酸性化した。溶液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。逆相フラッシュクロマトグラフィー（H₂O（5% TFA）中の0%～60% MeOH）を介して精製し、所望の生成物（4,4,4-トリフルオロ-2-（2-オキソピリジン-1（2H）-イル）ブタン酸（130 mg）を得た。収率23%（96%純度、UV=214 nm、ESI 236（M+H）⁺）。

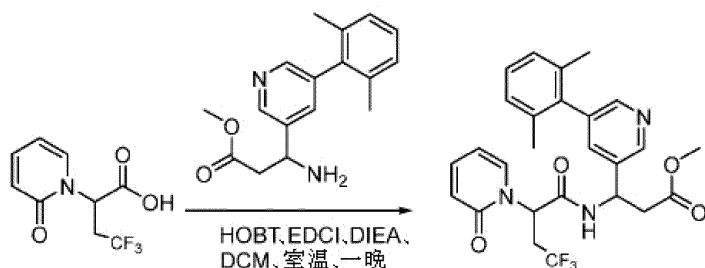
40

【0317】

ステップ3：メチル3-（5-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）-3-（4,4,4-トリフルオロ-2-（2-オキソピリジン-1（2H）-イル）ブタナミド）プロパノエート

50

【化145】

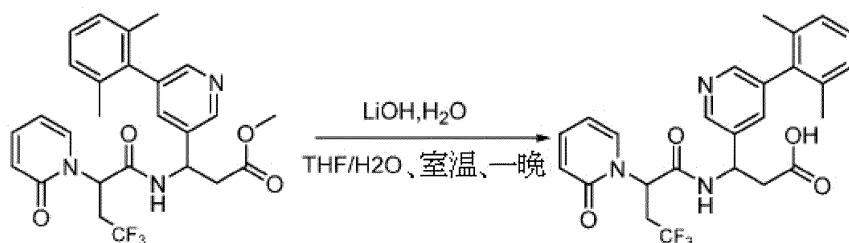


DCM (10 mL) 中の (4, 4, 4-トリフルオロ-2-((2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) ブタン酸 (130 mg、0.55 mmol)、メチル 3-アミノ-3-(5-(2, 6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート (140 mg、0.5 mmol)、HOBt (81 mg、0.6 mmol)、EDCI (115 mg、0.6 mmol)、及び DIEA (258 mg、2 mmol) の混合物を、室温で 16 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、溶液を DCM (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0% ~ 80% EtOAc) で精製し、所望の生成物メチル 3-(5-(2, 6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4, 4, 4-トリフルオロ-2-((2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) ブタナミド)プロパノエート (160 mg) を得た。収率 64% (92% 純度、UV = 214 nm、ESI 502 (M+H)⁺)。

【0318】

ステップ 4: 3-(5-(2, 6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4, 4, 4-トリフルオロ-2-((2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) ブタナミド)プロパン酸

【化146】



メチル 3-(5-(2, 6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4, 4, 4-トリフルオロ-2-((2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) ブタナミド)プロパノエート (160 mg、0.32 mmol) を、THF (6 mL) 中の LiOH-H₂O (40 mg、0.96 mmol) 及び H₂O (1 mL) で、室温で 16 時間処理した。混合物を pH = 5 まで HCl (1 M) で酸性化した。混合物を減圧下で濃縮して残留物を得、これを分取 HPLC B (30 ~ 70% MeCN) で精製し、化合物 U1 (34 mg) 及び U2 (12 mg) を白色の固体として得た。

【0319】

化合物 U2 LC/MS B: 100% 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.50 分、ESI 488 (M+H)⁺。

【0320】

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.58 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、7.73 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、7.68 (s, 1H)、7.59-7.51 (m, 1H)、7.23-7.14 (m, 3H)、6.58 (d, J = 9.1 Hz, 1H)、6.45 (t, J = 6.4 Hz, 1H)、5.71 (d, J = 5.3 Hz, 1H)、5.44 (t, J = 7.1 Hz, 1H)、3.15

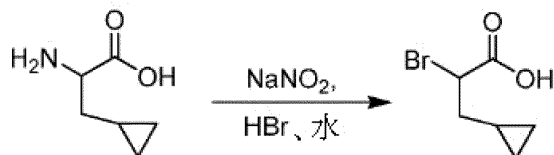
(m、1 H)、3.06–2.93 (m、1 H)、2.88 (d、J = 6.8 Hz、2 H)、2.01 (s、6 H)。

【0321】

化合物V2の調製

ステップ1：2-ブロモ-3-シクロプロピルプロパン酸

【化147】



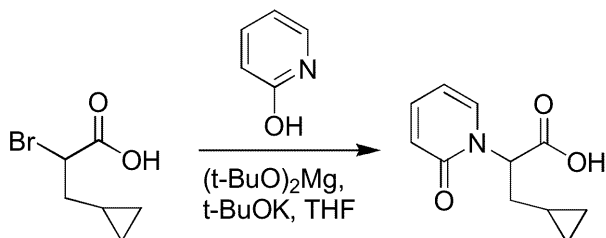
10

0 °CでのHBr（水中40%、4 mL）中の（2-アミノ-3-シクロプロピルプロパン酸（300 mg、2.32 mmol）の溶液に、H₂O（4 mL）中のNaNO₂（321 mg、4.65 mmol）の溶液を滴下した。反応混合物を室温で16時間撹拌した。溶液をEtOAc（30 mL × 2）で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を真空内で濃縮し、粗生成物2-ブロモ-3-シクロプロピルプロパン酸（447 mg）を黄色の油として得た。収率100%。粗生成物を次のステップに直接使用した。

【0322】

ステップ2：3-シクロプロピル-2-（2-オキソピリジン-1（2H）-イル）プロパン酸

【化148】



30

乾燥THF（20 mL）中の（2-ブロモ-3-シクロプロピルプロパン酸（740 mg、3.85 mmol）の溶液に、（t-BuO）₂Mg（1.32 g、7.71 mmol）を加え、溶液を、N₂大気下で、30 °Cで1時間撹拌した。次に、ピリジン-2-オール（366 mg、3.85 mmol）及びt-BuOK（431 mg、3.85 mmol）を加え、反応混合物をN₂下で、70 °Cで16時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、HCl（4 M）溶液でpH = 5に酸性化した。溶媒を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを逆相フラッシュクロマトグラフィー（H₂O（5% NH₄HCO₃中の0%～80% MeOH）で精製し、所望の生成物3-シクロプロピル-2-（2-オキソピリジン-1（2H）-イル）プロパン酸を白色の固体（83 mg）として得た。収率10%（98% 純度、UV = 214 nm、ESI 208（M+H）⁺）。

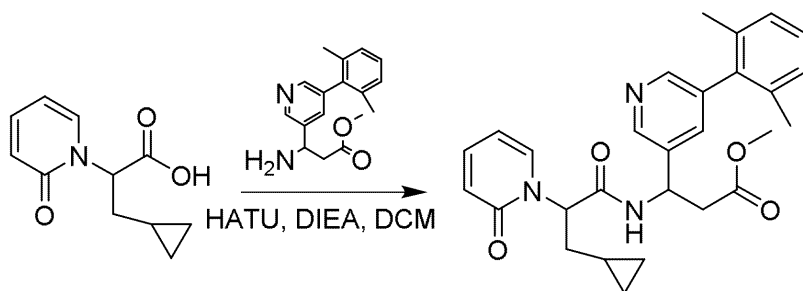
【0323】

ステップ3：メチル3-（3-シクロプロピル-2-（2-オキソピリジン-1（2H）-イル）プロパナミド）-3-（5-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）プロパノエート

40

50

【化149】

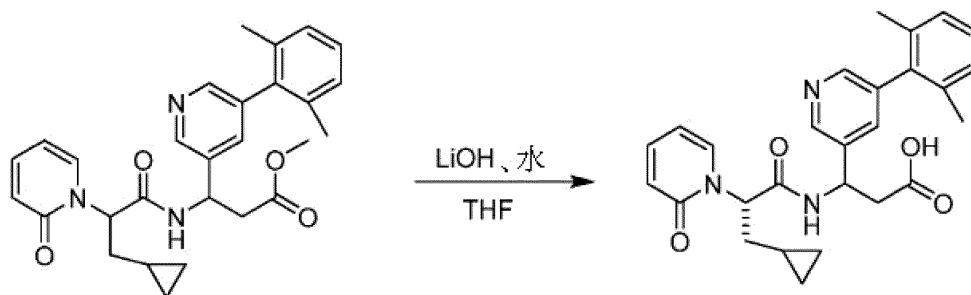


DCM (10 mL) 中の 3-シクロプロピル-2-((2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパン酸 (83 mg、0.40 mmol)、メチル 3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート (114 mg、0.40 mmol)、HATU (228 mg、0.60 mmol)、及び DIEA (155 mg、1.20 mmol) の混合物を、室温で 2 時間攪拌した。混合物を 10 mL の水に注ぎ、溶液を DCM (30 mL × 3) で抽出した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を真空内で濃縮し、黄色の油を得、これをシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc = 1:1) で精製し、所望の生成物メチル 3-(3-シクロプロピル-2-((2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパナミド)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエートを黄色の油 (200 mg) として得た。収率 88% (95% 純度、UV = 254 nm、ESI 474 (M+H)⁺)。

【0324】

ステップ 4: 3-((S)-3-シクロプロピル-2-((2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパン酸

【化150】



メチル 3-(3-シクロプロピル-2-((2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート (200 mg、0.42 mmol) を、THF (2 mL) 中の LiOH (H₂O 中の 1 M、0.6 mL) で室温で 2 時間処理した。混合物を 1 M HCl で pH = 5~6 に調整し、溶媒を真空内で除去した。残留物を分取 HPLC B (30~70% MeCN) で精製し、所望の化合物 V1 (23.6 mg) 及び V2 (30.4 mg) を白色の固体として得た。

【0325】

化合物 V2 LC/MS A: 98% 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.52 分、ESI 460 (M+H)⁺。

【0326】

¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ 8.59 (s、1H)、8.24 (s、1H)、7.77 (dd、J = 7.0、1.7 Hz、1H)、7.67 (s、1H)、7.51 (t、J = 8.8、6.7、1.9 Hz、1H)、7.24-7.12 (m、3H)、6.55 (d、J = 8.9 Hz、1H)、6.41 (t、J = 6.8 Hz、1H)、5.

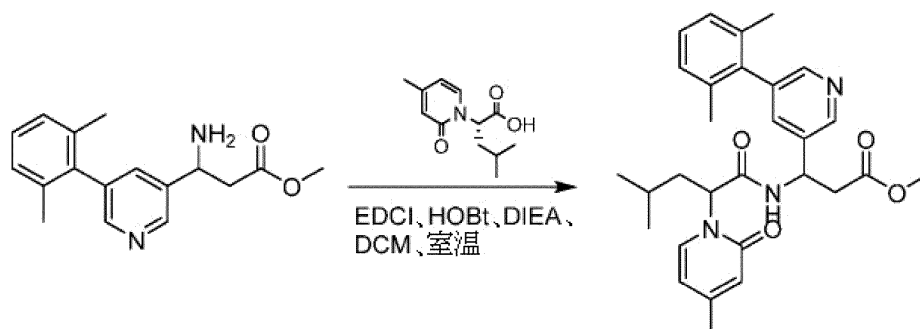
6.2 (t, J=7.8 Hz, 1H), 5.41 (t, J=7.3 Hz, 1H), 3.00–2.83 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.88–1.94 (m, 1H), 1.84–1.76 (m, 1H), 0.53 (s, 1H), 0.33–0.35 (m, 1H), 0.23–0.27 (m, 1H), 0.02–0.04 (m, 2H)。

【0327】

化合物W1及びW2の調製

ステップ1：メチル3-（5-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）-3-（4-メチル-2-（4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）ペンタアミド）プロパノエート

【化151】

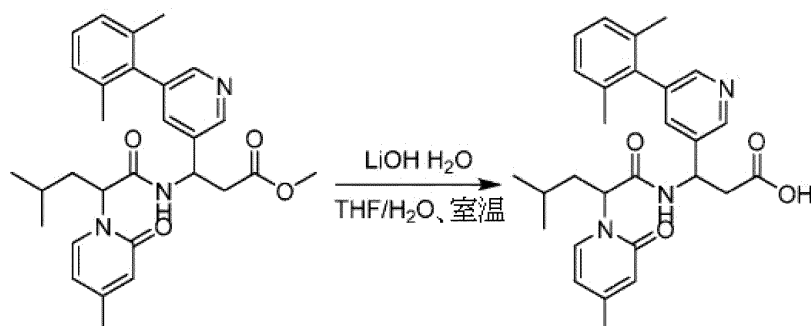


DCM（15 mL）中のメチル3-アミノ-3-（5-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）プロパノエート（100 mg、0.35 mmol）、（S）-4-メチル-2-（4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）ペンタン酸（94 mg、0.42 mmol）、EDCI（135 mg、0.7 mmol）、HOBT（71 mg、0.53 mmol）、及びDIEA（136 mg、1.06 mmol）の混合物を、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc=1：1）で精製し、所望の生成物メチル3-（5-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）-3-（4-メチル-2-（4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）ペンタアミド）プロパノエート（100 mg）を、収率58%（96%純度、UV=214 nm、ESI 490（M+H）⁺）で得た。

【0328】

ステップ2：3-（5-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）-3-（4-メチル-2-（4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）ペンタアミド）プロパン酸

【化152】



メチル3-（5-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）-3-（4-メチル-2-（4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）ペンタナミド）プロパノエート（100 mg、0.20 mmol）を、6 mLのTHF中のLiOH-H₂O（26 mg、0.6 mmol）及び2 mLのH₂Oで、室温で1時間処理した。溶液をT

FAでpH=3~4に調整した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取HPLC A (3~70% MeCN) で精製し、化合物W1 (28mg) 及びW2 (27mg) を白色の固体として得た。

【0329】

化合物W1 LC/MS A: 100%純度、UV=214nm、Rt=1.58分、ESI 475.8 (M+H)⁺。

【0330】

¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 8.53 (d, J=1.9Hz, 1H)、8.17 (d, J=1.6Hz, 1H)、7.57 (d, J=7.1Hz, 1H)、7.53 (t, J=1.9Hz, 1H)、7.21-7.11 (m, 3H)、6.27 (s, 1H)、6.23 (dd, J=7.1, 1.8Hz, 1H)、5.70 (t, J=8.0Hz, 1H)、5.41 (t, J=7.2Hz, 1H)、2.87 (d, J=7.2Hz, 2H)、2.19 (s, 3H)、1.98 (s, 3H)、1.91 (dd, J=18.5, 11.1Hz, 2H)、1.86 (s, 3H)、1.46-1.43 (m, 1H)、0.98-0.94 (m, 6H)。

【0331】

化合物W2 LC/MS A: 99%純度、UV=214nm、Rt=1.61分、ESI 475.8 (M+H)⁺。

【0332】

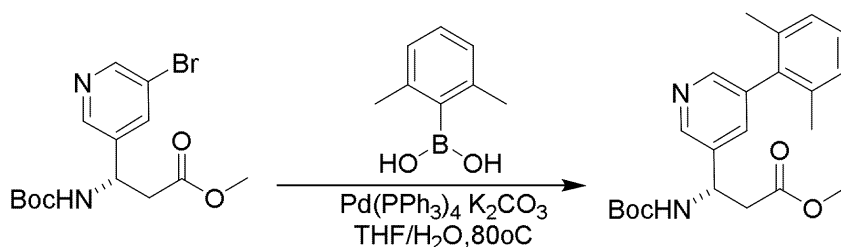
¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 8.59 (d, J=1.8Hz, 1H)、8.24 (d, J=1.6Hz, 1H)、7.67 (t, J=1.9Hz, 1H)、7.63 (d, J=7.2Hz, 1H)、7.25-7.12 (m, 3H)、6.38 (s, 1H)、6.31 (dd, J=7.1, 1.8Hz, 1H)、5.70 (t, J=8.1Hz, 1H)、5.37 (t, J=7.2Hz, 1H)、2.88-2.85 (m, 2H)、2.24 (s, 3H)、2.02 (s, 6H)、1.81 (t, J=7.6Hz, 2H)、1.33-1.31 (m, 1H)、0.90-0.88 (m, 6H)。

【0333】

化合物W1a及び化合物W1bの調製

ステップ1: メチル (S) - 3 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 3 - (5 - (2, 6-ジメチルフェニル) ピリジン-3-イル) プロパノエート

【化153】



N₂大気下でのTHF (20mL) 及びH₂O (2mL) 中のメチル (S) - 3 - (5-ブromoピリジン-3-イル) - 3 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ プロパノエート (3.0g, 8.38mmol)、(2, 6-ジメチルフェニル) ボロン酸 (2.5g, 16.78mmol)、Pd(PPh₃)₄ (969mg, 0.84mmol)、及びK₂CO₃ (2.3mg, 16.76mmol) の混合物を、80°Cで16時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、溶液をEtOAc (30mL×2) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc = 4:1) で精製し、所望の生成物メチル (S) - 3 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 3 - (5 - (2, 6-ジメチルフェニル) ピリジン-3-イル) プロパノエートを黄色の油 (2.7g) として得た。収率 63% (73%純度、UV=214nm、ESI 385.1 (M+H)⁺)。

【0334】

ステップ2：メチル（S）-3-アミノ-3-（5-（2，6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）プロパノエート

【化154】



10

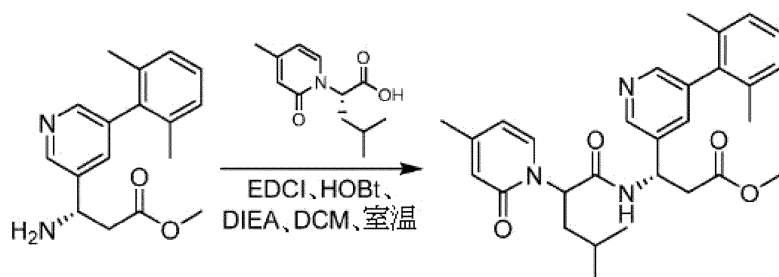
DCM（10 mL）中のメチル（S）-3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-（5-（2，6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）プロパノエート（2.7 g、7.03 mmol）の溶液に、ジオキサン中のHCl（4 M、5 mL）を加えた。溶液を室温で2時間攪拌した。飽和NaHCO₃（20 mL）水溶液を加え、溶液をEtOAc（30 mL×2）で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物メチル（S）-3-アミノ-3-（5-（2，6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）プロパノエートを黄色の油（1.9 g）として得た。収率95%（68%純度、UV=214 nm、ESI 285.1（M+H）⁺）。粗生成物を次のステップに直接使用した。

20

【0335】

ステップ3：メチル（3S）-3-（5-（2，6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）-3-（4-メチル-2-（4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）ペンタアミド）プロパノエート

【化155】



30

DCM（30 mL）中のメチル（S）-3-アミノ-3-（5-（2，6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）プロパノエート（1.5 g、5.28 mmol）、（S）-4-メチル-2-（4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）ペンタン酸（1.4 g、6.34 mmol）、HOBT（1.06 g、7.92 mmol）、EDCI（1.5 g、7.92 mmol）、及びDIEA（2.04 g、15.85 mmol）の混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、溶液をEtOAc（30 mL×2）で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物メチル（3S）-3-（5-（2，6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）-3-（4-メチル-2-（4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）ペンタアミド）プロパノエートを黄色の油（3.95 g）として得た。収率52%（52%純度、UV=214 nm、ESI 490.1（M+H）⁺）。粗生成物を次のステップに直接使用した。

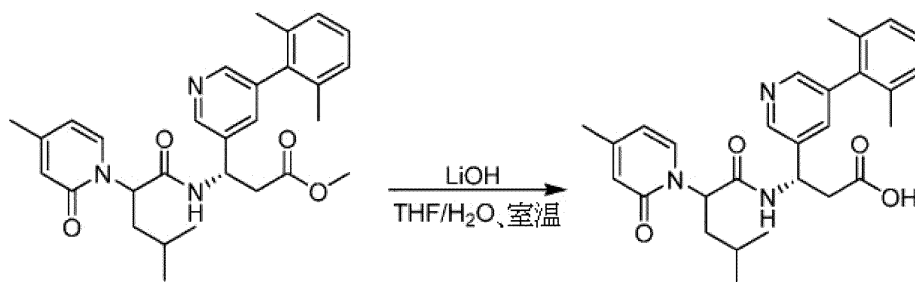
40

【0336】

ステップ4：（3S）-3-（5-（2，6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）-3-（4-メチル-2-（4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）ペンタアミド）プロパン酸

50

【化 1 5 6】



メチル (3S) - 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - メチル - 2 - (4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) ペンタナミド) プロパノエート (3.95 mg、8.08 mmol) を、THF (10 mL) 中の LiOH-H₂O (1.02 g、24.23 mmol) 及び H₂O (2 mL) で、室温で 2 時間処理した。混合物を pH = 5 まで HCl (1 M) で酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取 HPLC A (30 ~ 70 % MeCN) で精製し、化合物 W1a (380 mg) 及び W1b (453 mg) を白色の固体として得た。

【0337】

化合物 W1a LC/MS B : 99 % 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.59 分、ESI 476.2 (M+H)⁺。

【0338】

¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 8.53 (s、1H)、8.20 (s、1H)、7.58 (d、J = 7.1 Hz、1H)、7.54 (s、1H)、7.21 (t、J = 7.5 Hz、1H)、7.14 (t、J = 6.6 Hz、2H)、6.32 - 6.15 (m、2H)、5.70 (t、J = 8.0 Hz、1H)、5.43 (t、J = 7.3 Hz、1H)、2.94 (d、J = 7.3 Hz、2H)、2.19 (s、3H)、1.98 (s、3H)、1.92 (t、J = 7.4 Hz、2H)、1.87 (s、3H)、1.47 (t、J = 6.9 Hz、1H)、1.40 - 1.40 (m、1H)、0.95 - 0.92 (m、6H)。

【0339】

化合物 W1b LC/MS B : 100 % 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.62 分、ESI 476.3 (M+H)⁺。

【0340】

¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 8.54 (s、1H)、8.22 (s、1H)、7.62 (s、1H)、7.59 (d、J = 7.1 Hz、1H)、7.20 - 7.12 (m、3H)、6.34 (s、1H)、6.26 (dd、J = 7.1、1.5 Hz、1H)、5.65 (t、J = 8.1 Hz、1H)、5.34 (t、J = 7.3 Hz、1H)、2.89 (dd、J = 17.3、7.4 Hz、2H)、2.19 (s、3H)、1.97 (s、6H)、1.78 - 1.75 (m、2H)、1.32 - 1.25 (m、1H)、0.87 - 0.80 (m、6H)。

【0341】

化合物 W2a 及び化合物 W2b の調製

ステップ 1 : (R) - メチル 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) プロパノエート

10

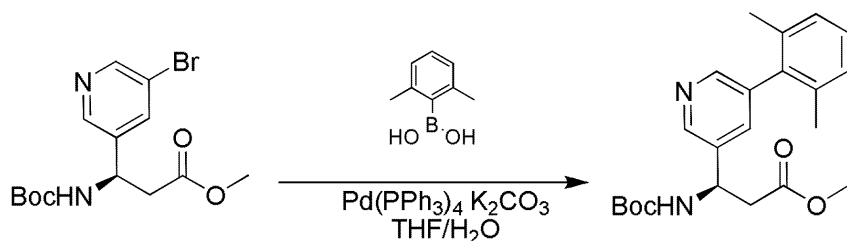
20

30

40

50

【化157】



THF (20 mL) 及び H₂O (2 mL) 中の (R) - メチル 3 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) プロパノエート (3.0 g、8.38 mmol)、2,6 - ジメチルフェニルボロン酸 (2.5 g、16.78 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (969 mg、0.84 mmol)、及び K₂CO₃ (2.3 mg、16.76 mmol) の混合物を、N₂ 大気下で、80 °C で 16 時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、水に注いだ。溶液を EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これをフラッシュカラム (石油中 0% ~ 20% EtOAc) で精製し、所望の生成物メチル (R) - メチル 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (5 - (2,6 - ジメチルフェニル)ピリジン - 3 - イル) プロパノエートを黄色の油 (2.7 g) として得た。収率 63% (73.57% 純度、UV = 214 nm、ESI 385 (M + H)⁺)。

【0342】

ステップ 2: メチル (R) - 3 - アミノ - 3 - (5 - (2,6 - ジメチルフェニル)ピリジン - 3 - イル) プロパノエート

【化158】



DCM (10 mL) 中の (R) - メチル 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (5 - (2,6 - ジメチルフェニル)ピリジン - 3 - イル) プロパノエート (2.7 g、7 mmol) の溶液に、HCl / ジオキサン (4 M、5 mL) を加え、溶液を室温で 2 時間撹拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) に注ぎ、溶液を EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物 (R) - メチル 3 - アミノ - 3 - (5 - (2,6 - ジメチルフェニル)ピリジン - 3 - イル) プロパノエートを黄色の油 (1.9 g) として得た。収率 95% (68.19% 純度、UV = 214 nm、ESI 285 (M + H)⁺)。粗生成物を、さらに精製することなく、次のステップに直接使用した。

【0343】

ステップ 3: (3R) - メチル 3 - (5 - (2,6 - ジメチルフェニル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - メチル - 2 - (4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) ペンタアミド) プロパノエート

10

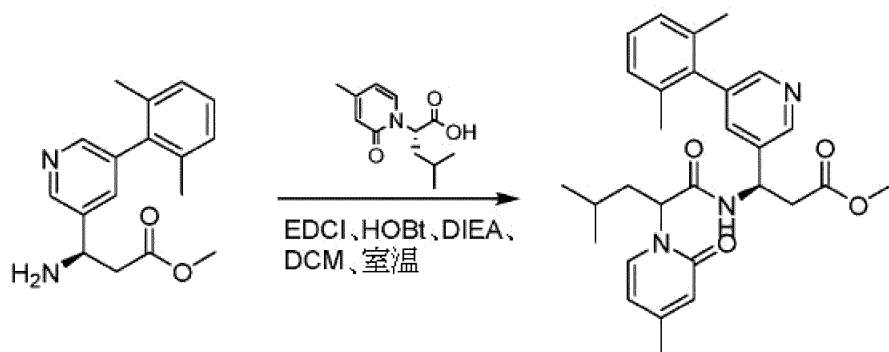
20

30

40

50

【化159】



10

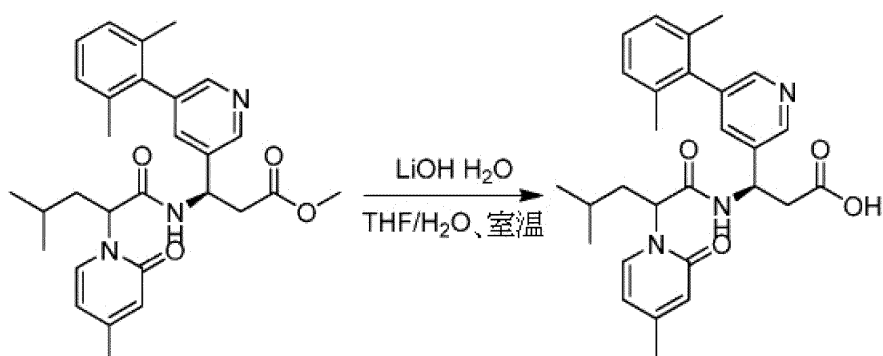
DCM (15 mL) 中のメチル (R) -メチル 3-アミノ 3- (5- (2, 6-ジメチルフェニル) ピリジン-3-イル) プロパノエート (100 mg、0.31 mmol)、(S) -4-メチル-2- (4-メチル-2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) ペンタン酸 (84 mg、0.37 mmol)、EDCI (120 mg、0.62 mmol)、HOBT (63 mg、0.47 mmol)、及び DIEA (121 mg、0.94 mmol) の混合物を、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc = 1:2) で精製し、所望の生成物 (3R) -メチル 3- (5- (2, 6-ジメチルフェニル) ピリジン-3-イル) -3- (4-メチル-2- (4-メチル-2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) ペンタアミド) プロパノエートを無色の油 (100 mg) として得た。収率 66% (76% 純度、UV = 214 nm、ESI 490 (M+H)⁺)。

20

【0344】

ステップ 4: (3R) -3- (5- (2, 6-ジメチルフェニル) ピリジン-3-イル) -3- (4-メチル-2- (4-メチル-2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) ペンタアミド) プロパン酸

【化160】



30

(3R) -メチル 3- (5- (2, 6-ジメチルフェニル) ピリジン-3-イル) -3- (4-メチル-2- (4-メチル-2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) ペンタナミド) プロパノエート (100 mg、0.20 mmol) を、6 mL の THF 中の LiOH-H₂O (26 mg、0.6 mmol) 及び 2 mL の H₂O で、室温で 3 時間処理した。溶液を TFA で pH = 3~4 に調整した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取 HPLC A (33~70% MeCN) で精製し、化合物 W2a (31 mg) 及び化合物 W2b (22 mg) を白色の固体として得た。

40

【0345】

化合物 W2a LC/MS A: 99% 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.57 分、ESI 476 (M+H)⁺。

【0346】

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.52 (d, J = 1.9 Hz, 1H)、8.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、7.57 (d, J = 7.1 Hz, 1H)、7.5

50

3 (t、J=1.9 Hz、1H)、7.23–7.10 (m、3H)、6.26 (d、J=10.2 Hz、1H)、6.23 (dd、J=7.1、1.9 Hz、1H)、5.72–5.66 (m、1H)、5.42 (t、J=7.2 Hz、1H)、2.93 (d、J=7.2 Hz、2H)、2.19 (s、3H)、1.97 (s、3H)、1.94–1.89 (m、2H)、1.86 (s、3H)、1.52–1.37 (m、1H)、0.98–0.87 (m、6H)。

【0347】

化合物W2b LC/MS A: 99%純度、UV=214 nm、Rt=1.60分、ESI 476 (M+H)⁺。

【0348】

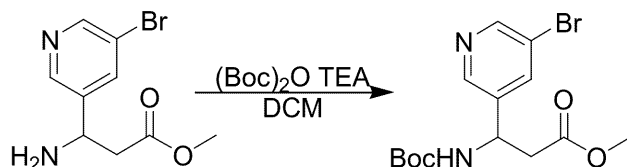
¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ 8.58 (s、1H)、8.26 (s、1H)、7.67 (t、J=1.9 Hz、1H)、7.63 (d、J=7.1 Hz、1H)、7.27–7.10 (m、3H)、6.38 (s、1H)、6.31 (dd、J=7.2、1.9 Hz、1H)、5.70 (t、J=8.1 Hz、1H)、5.38 (t、J=7.4 Hz、1H)、2.99–2.83 (m、2H)、2.24 (s、3H)、2.02 (s、5H)、1.89–1.74 (m、2H)、1.35–1.30 (m、1H)、0.90–0.87 (m、6H)。

【0349】

化合物X1及びX2の調製

ステップ1: メチル3-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノエート

【化161】

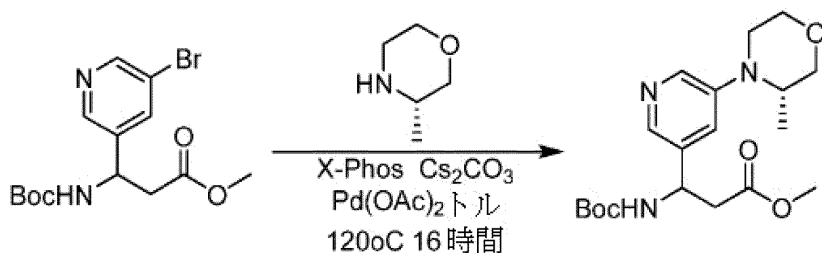


室温でのDCM (4 mL) 中のメチル3-アミノ-3-(5-ブロモピリジン-3-イル)プロパノエート (300 mg、1.16 mmol) 及びEt₃N (351 mg、3.48 mmol) の溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (278 mg、1.27 mmol) を加え、溶液を室温で16時間攪拌した。混合物を真空内で濃縮して粗生成物を得、これを分取-TLC (EtOAc:石油エーテル1:1) で精製し、所望の生成物メチル3-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノエートを無色の油 (301 mg) として得た。収率72% (100%純度、UV=214 nm、ESI 359 (M+H)⁺)。

【0350】

ステップ2: メチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(5-((S)-3-メチルモルホリノ)ピリジン-3-イル)プロパノエート

【化162】



トルエン (3 mL) 中のメチル3-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノエート (260 mg、0.73 mmol)、(

(S) - 3 - メチルモルホリン (147 mg、1.46 mmol)、Pd(OAc)₂ (17 mg、0.073 mmol)、X-Phos (65 mg、0.146 mmol)、及び Cs₂CO₃ (714 mg、2.19 mmol) の溶液を、N₂ 下で、120℃で16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、セライトで濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油中0%~60% EtOAc) で精製し、所望の生成物メチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(5-((S)-3-メチルモルホリノ)ピリジン-3-イル)プロパノエートを黄色の油 (162 mg) として得た。収率52% (90%純度、UV=214 nm、ESI 280 (M+H)⁺)。

【0351】

ステップ3：メチル3-アミノ-3-(5-((S)-3-メチルモルホリノ)ピリジン-3-イル)プロパノエート塩酸塩

【化163】

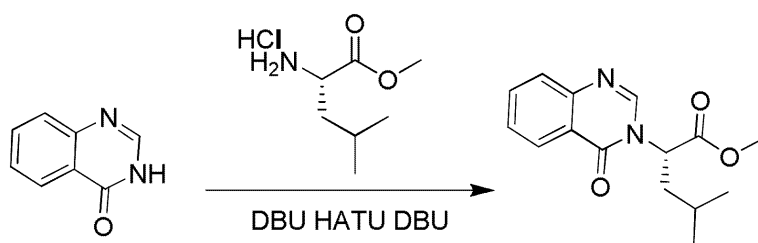


DCM (4 mL) 中のメチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(5-((S)-3-メチルモルホリノ)ピリジン-3-イル)プロパノエート (162 mg、0.43 mmol) の溶液に、ジオキサン (4 M、2 mL) 中のHClを加え、溶液を室温で16時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、粗生成物メチル3-アミノ-3-(5-((S)-3-メチルモルホリノ)ピリジン-3-イル)プロパノエート塩酸塩を黄色の固体 (119 mg) として得、これをさらに精製することなく、次のステップに直接使用した。収率99% (92.24%純度、UV=214 nm、ESI 280 (M+H)⁺)。

【0352】

ステップ4：(S)-メチル4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ペンタノエート

【化164】



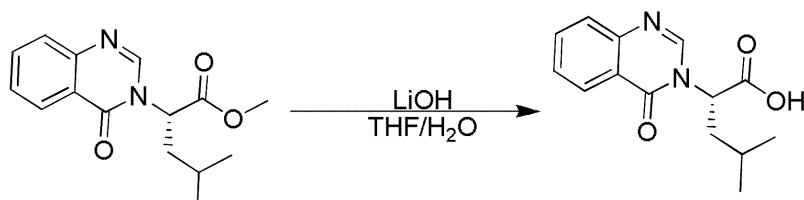
THF (20 mL) 中のキナゾリン-4(3H)-オン (1.0 g、6.85 mmol)、(S)-メチル2-アミノ-4-メチルペンタノエート塩酸塩 (1.49 g、8.22 mmol)、DBU (1.57 g、10.3 mmol)、及びHATU (3.38 g、8.9 mmol) の混合物を、35℃で16時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、溶液をEtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これをフラッシュカラム (石油中0%~25% EtOAc) で精製し、所望の生成物(S)-メチル4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ペンタノエートを無色の油 (612 mg) として得た。収率33% (88.42%純度、UV=214 nm、ESI 275 (M+H)⁺)。

【0353】

ステップ5：(S)-4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ペ

ンタン酸

【化165】

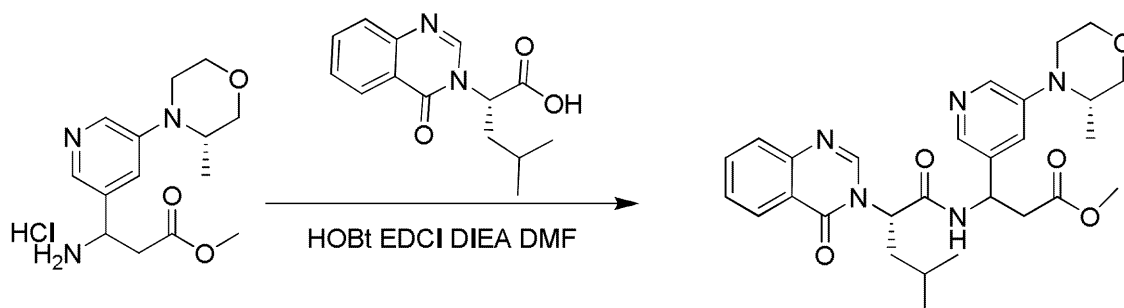


(S)-メチル4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ペンタノエート(612mg、2.23mmol)を、THF(6mL)中のLiOH-H₂O(281mg、6.69mmol)及びH₂O(1mL)で、室温で3時間処理した。混合物を水に注ぎ、溶液をEtOAc(20mL×2)で抽出した。水相をHCl(1M)でpH=3に酸性化し、次に溶液をEtOAc(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物(S)-4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ペンタン酸を無色の油(494mg)として得た。収率85%(100%純度、UV=214nm、ESI 261(M+H)⁺)。粗生成物を、さらに精製することなく、次のステップに直接使用した。

【0354】

ステップ6：メチル3-((S)-4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ペンタアミド)-3-(5-((S)-3-メチルモルホリノ)ピリジン-3-イル)プロパノエート

【化166】



DMF(6mL)中のメチル3-アミノ-3-(5-((S)-3-メチルモルホリノ)ピリジン-3-イル)プロパノエート塩酸塩(119mg、0.43mmol)、(S)-4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ペンタン酸(168mg、0.645mmol)、HOBt(87mg、0.645mmol)、EDCI(123mg、0.645mmol)、及びDIEA(166mg、1.29mmol)の混合物を、室温で16時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、溶液をEtOAc(20mL×2)で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これを分取-TLC(EtOAc)で精製し、所望の生成物(メチル3-((S)-4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ペンタアミド)-3-(5-((S)-3-メチルモルホリノ)ピリジン-3-イル)プロパノエートを無色の油(40mg)として得た。収率18%2ステップ(96%純度、UV=214nm、ESI 214(M+H)⁺)。

【0355】

ステップ7：3-((S)-4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ペンタアミド)-3-(5-((S)-3-メチルモルホリノ)ピリジン-3-イル)プロパン酸

10

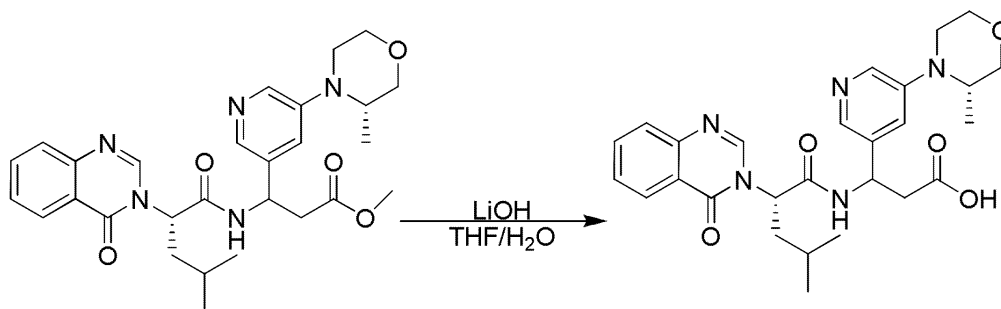
20

30

40

50

【化 1 6 7】



10

3-((S)-4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ペンタアミド)-3-(5-((S)-3-メチルモルホリノ)ピリジン-3-イル)プロパン酸メチル(40mg、0.077mmol)を、THF(6mL)中のLiOH-H₂O(10mg、0.231mmol)及びH₂O(1mL)で、室温で2時間処理した。混合物をHCl(1M)でpH=5に酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取HPLCA(30~70% MeCN)で精製し、化合物X1(2.3mg)及び化合物X2(8.7mg)を白色の固体として得た。

【0356】

化合物X1 LC/MS A:100%純度、UV=214nm、Rt=1.40分、ESI508(M+H)⁺。

20

【0357】

¹H NMR(500MHz、MeOD) δ 8.41(d、J=3.7Hz、1H)、8.25(d、J=6.8Hz、1H)、8.03(s、1H)、7.97(s、1H)、7.86(dd、J=11.1、4.2Hz、1H)、7.71(d、J=8.1Hz、1H)、7.59(t、J=7.2Hz、1H)、7.27(s、1H)、5.69(dd、J=10.0、6.4Hz、1H)、5.37(t、J=7.2Hz、1H)、3.94-3.60(m、5H)、3.09-3.03(m、2H)、2.97-2.79(m、2H)、2.22-1.96(m、2H)、1.68-1.46(m、1H)、1.07-0.78(m、9H)。

30

【0358】

化合物X2 LC/MS B:100%純度、UV=214nm、Rt=1.36分、ESI508(M+H)⁺。

【0359】

¹H NMR(500MHz、MeOD) δ 8.44(s、1H)、8.27(d、J=6.9Hz、1H)、8.11(s、1H)、8.02(s、1H)、7.87(t、J=7.0Hz、1H)、7.73(d、J=8.0Hz、1H)、7.60(t、J=7.2Hz、1H)、7.36(s、1H)、5.72(dd、J=10.4、5.9Hz、1H)、5.36(t、J=6.8Hz、1H)、4.08-3.63(m、5H)、3.30-3.09(m、2H)、2.81(s、2H)、2.17-1.88(m、2H)、1.44(s、1H)、1.14(d、J=6.6Hz、3H)、1.07-0.78(m、9H)。

40

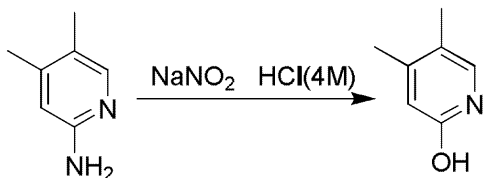
【0360】

化合物Y1、化合物Y2、及び化合物Y4の調製

ステップ1: 4,5-ジメチルピリジン-2-オール

50

【化168】

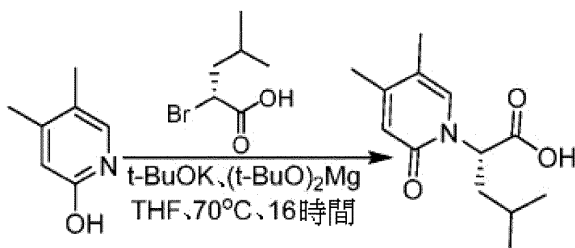


0℃でのHCl(4N、12mL)中の4,5-ジメチルピリジン-2-アミン(1.0g、8.2mmol)の溶液に、H₂O(4mL)中のNaNO₂(1.13g、16.4mmol)の溶液を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、真空内で濃縮して粗生成物を得、これを逆相クロマトグラフィー(H₂O(5%TFA)中の0%~40%MeOH)で精製し、所望の生成物4,5-ジメチルピリジン-2-オールを白色の固体(466mg)として得た。収率46%(96.34%純度、UV=214nm、ESI 124(M+H)⁺)。

【0361】

ステップ2：(S)-2-(4,5-ジメチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

【化169】

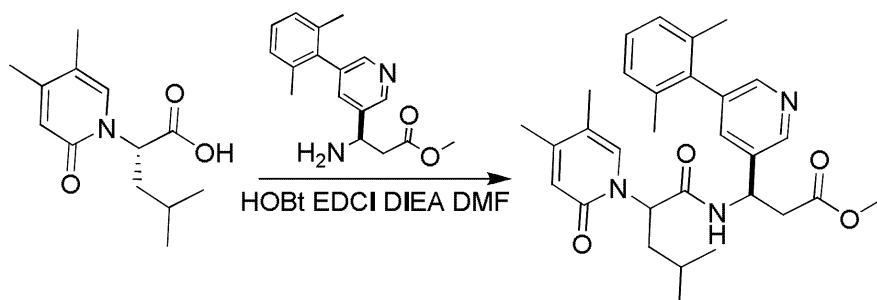


乾燥THF(20mL)中の(R)-2-ブロモ-4-メチルペンタン酸(500mg、2.56mmol)の溶液に、 $(t\text{-BuO})_2\text{Mg}$ (581mg、3.42mmol)を加え、溶液を、N₂大気下で、30℃で3時間攪拌した。次に、4,5-ジメチルピリジン-2-オール(210mg、1.71mmol)及び $t\text{-BuOK}$ (195mg、1.74mmol)を加え、反応混合物をN₂下で、70℃で16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、HCl(1M)でpH=5に酸性化した。溶液を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを逆相フラッシュクロマトグラフィー(H₂O(5%TFA)中の0%~60%MeOH)で精製し、所望の生成物(S)-2-(4,5-ジメチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸を白色の固体(169mg)として得た。収率42%(96%純度、UV=214nm、ESI 238(M+H)⁺)。

【0362】

ステップ3：(3R)-メチル3-(2-(4,5-ジメチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタアミド)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート

【化170】



10

20

30

40

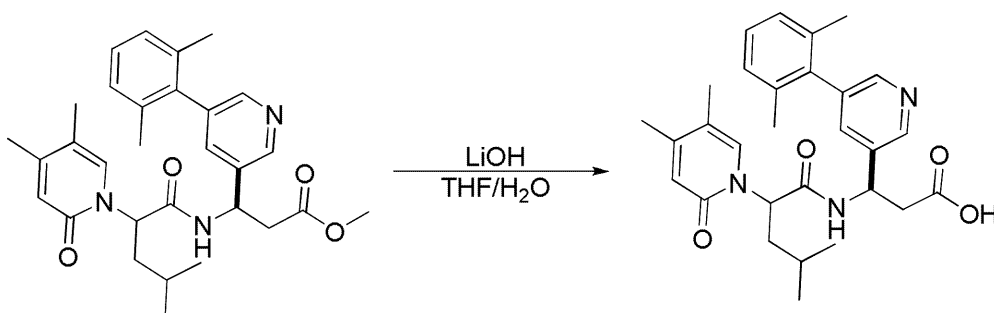
50

DMF (4 mL) 中の (S) - 2 - (4, 5 - ジメチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸 (89 mg, 0.375 mmol)、(R) - メチル 3 - アミノ - 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) プロパノエート (70 mg, 0.25 mmol)、HOBt (51 mg, 0.37 mmol)、EDCI (72 mg, 0.37 mmol)、及び DIEA (97 mg, 0.75 mmol) の混合物を、室温で 2 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、溶液を EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油中 0% ~ 80% EtOAc) で精製し、所望の生成物 (3R) - メチル 3 - (2 - (4, 5 - ジメチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタアミド) - 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) プロパノエートを無色の油 (92 mg) として得た。収率 74% (86.01% 純度、UV = 214 nm、ESI 504 (M+H)⁺)。

【0363】

ステップ 4: (3R) - 3 - (2 - (4, 5 - ジメチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタアミド) - 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) プロパン酸

【化 171】



(3R) - メチル 3 - (2 - (4, 5 - ジメチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタナミド) - 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) プロパノエート (92 mg, 0.18 mmol) を、THF (6 mL) 中の LiOH-H₂O (23 mg, 0.54 mmol) 及び H₂O (1 mL) で、室温で 5 時間処理した。混合物を HCl (1 M) で pH = 5 に酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取 HPLC (30 ~ 70% MeCN) で精製し、化合物 Y1 (24.7 mg) 及び Y2 (22.1 mg) を白色の固体として得た。

【0364】

化合物 Y1 LC/MS A: 100% 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.58 分、ESI 490 (M+H)⁺。

【0365】

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.51 (s, 1H)、8.18 (s, 1H)、7.50 (s, 1H)、7.40 (s, 1H)、7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、7.13 (t, J = 7.7 Hz, 2H)、6.30 (s, 1H)、5.68 (dd, J = 9.0, 7.0 Hz, 1H)、5.42 (t, J = 7.1 Hz, 1H)、2.91 (d, J = 7.1 Hz, 2H)、2.15 (s, 3H)、2.02 (s, 3H)、1.96 (d, J = 7.9 Hz, 3H)、1.95 - 1.87 (m, 2H)、1.85 (s, 3H)、1.47 - 1.40 (m, 1H)、0.97 - 0.94 (m, 6H)。

【0366】

化合物 Y2 LC/MS A: 97% 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.60 分、ESI 490 (M+H)⁺。

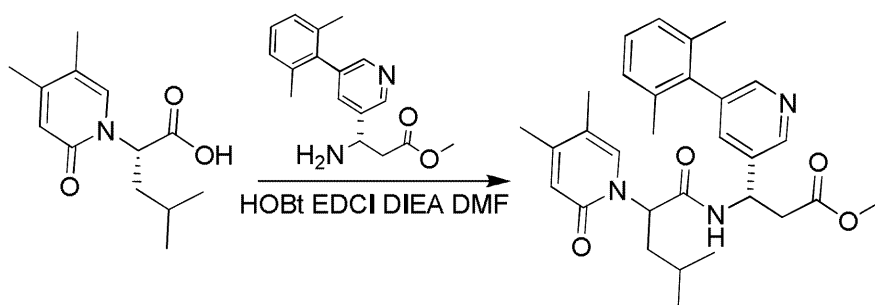
【0367】

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.58 (s, 1H)、8.26 (s, 1H)、7.66 (t, $J=1.9$ Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.27–7.18 (m, 1H)、7.16 (d, $J=7.6$ Hz, 2H)、6.41 (s, 1H)、5.67 (t, $J=8.0$ Hz, 1H)、5.38 (t, $J=7.3$ Hz, 1H)、2.97–2.86 (m, 2H)、2.20 (s, 3H)、2.09 (s, 3H)、2.02 (s, 6H)、1.82 (t, $J=7.5$ Hz, 2H)、1.36–1.28 (m, 1H)、0.90–0.87 (m, 6H)。

【0368】

ステップ5：(3S)–メチル3–(2–(4,5–ジメチル–2–オキソピリジン–1(2H)–イル)–4–メチルペンタアミド)–3–(5–(2,6–ジメチルフェニル)ピリジン–3–イル)プロパノエート

【化172】

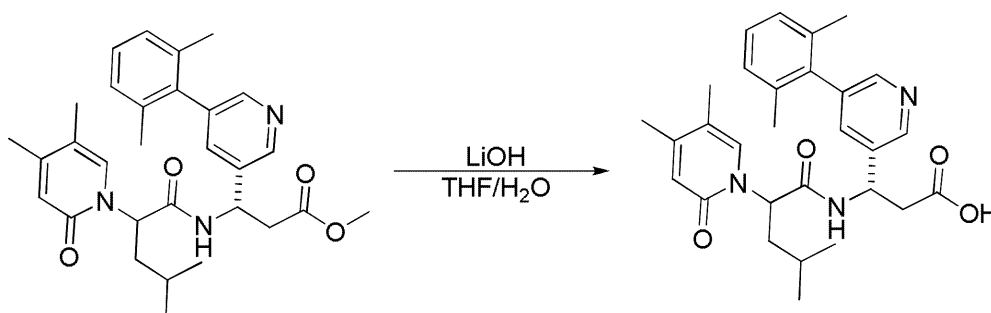


DMF (4 mL) 中の (S)–2–(4,5–ジメチル–2–オキソピリジン–1(2H)–イル)–4–メチルペンタン酸 (89 mg, 0.375 mmol)、(S)–メチル3–アミノ–3–(5–(2,6–ジメチルフェニル)ピリジン–3–イル)プロパノエート (70 mg, 0.25 mmol)、HOBT (51 mg, 0.375 mmol)、EDCI (72 mg, 0.375 mmol)、及び DIEA (97 mg, 0.75 mmol) の混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、溶液を EtOAc (30 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油中 0%~80% EtOAc) で精製し、所望の生成物 (3S)–メチル3–(2–(4,5–ジメチル–2–オキソピリジン–1(2H)–イル)–4–メチルペンタアミド)–3–(5–(2,6–ジメチルフェニル)ピリジン–3–イル)プロパノエートを無色の油 (85 mg) として得た。収率 68% (93.96% 純度、UV = 214 nm、ESI 504 (M+H) $^+$)。

【0369】

ステップ6：(3S)–3–(2–(4,5–ジメチル–2–オキソピリジン–1(2H)–イル)–4–メチルペンタアミド)–3–(5–(2,6–ジメチルフェニル)ピリジン–3–イル)プロパン酸

【化173】



(3S)–メチル3–(2–(4,5–ジメチル–2–オキソピリジン–1(2H)–

イル) - 4 - メチルペンタナミド) - 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル)ピリジン - 3 - イル)プロパノエート (92 mg, 0.18 mmol) を、THF (6 mL) 中の LiOH-H₂O (23 mg, 0.54 mmol) 及び H₂O (1 mL) で、室温で 5 時間処理した。混合物を HCl (1 M) で pH = 5 に酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取 HPLC (30 ~ 70% MeCN) で精製し、化合物 Y3 (14.9 mg) 及び Y4 (20.8 mg) を白色の固体として得た。

【0370】

化合物 Y4 LC/MS A: 100% 純度、UV = 214 nm、R_t = 1.60 分、ESI 490 (M+H)⁺。

【0371】

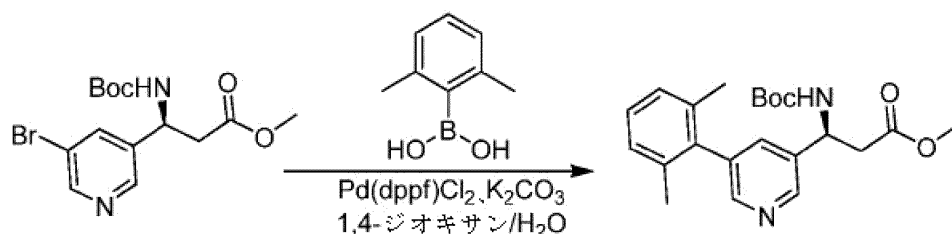
¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.59 (s, 1H)、8.26 (s, 1H)、7.66 (t, J = 1.8 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.28 - 7.11 (m, 3H)、6.41 (s, 1H)、5.67 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、5.38 (t, J = 7.3 Hz, 1H)、2.95 - 2.71 (m, 2H)、2.20 (s, 3H)、2.09 (s, 3H)、2.02 (s, 6H)、1.84 (t, J = 7.5 Hz, 2H)、1.37 - 1.28 (m, 1H)、0.90 - 0.87 (m, 6H)。

【0372】

化合物 Z の調製

ステップ 1: メチル (S) - メチル 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル)ピリジン - 3 - イル)プロパノエート

【化 174】

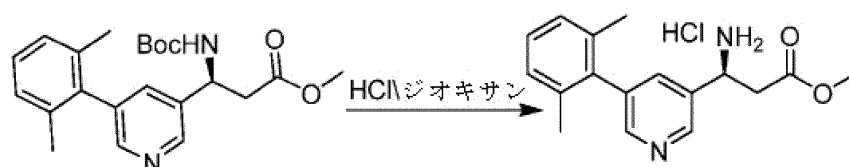


N₂ 大気下での 1, 4 - ジオキサン (10 mL) 及び H₂O (2 mL) 中の (S) - メチル 3 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノエート (1.0 g, 2.79 mmol)、2, 6 - ジメチルフェニルボロン酸 (628 mg, 4.19 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (164 mg, 0.22 mmol)、及び K₂CO₃ (963 mg, 7.0 mmol) の混合物を、電子レンジで 110 °C で 4 時間撹拌した。混合物を水に注ぎ、溶液を EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油中 0% ~ 45% EtOAc) で精製し、所望の生成物メチル (S) - メチル 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル)ピリジン - 3 - イル)プロパノエートを淡黄色の油 (987 mg) として得た。収率 82% (88% 純度、UV = 214 nm、ESI 385 (M+H)⁺)。

【0373】

ステップ 2: (S) - メチル 3 - アミノ - 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル)ピリジン - 3 - イル)プロパノエート塩酸塩

【化 175】



10

20

30

40

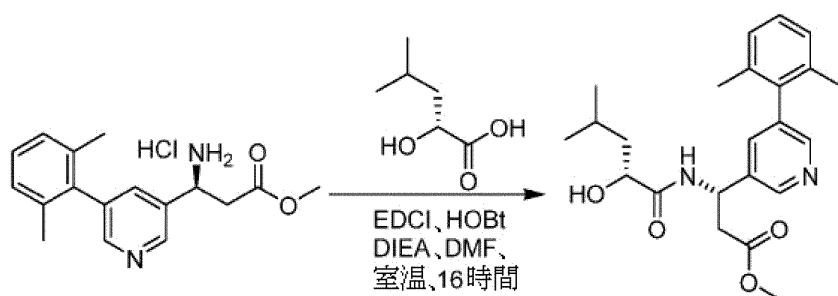
50

DCM (4 mL) 中のメチル (S) -メチル 3 - (tert -ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (5 - (2, 6 -ジメチルフェニル) ピリジン - 3 -イル) プロパノエート (410 mg、1.07 mmol) の溶液に、HCl / ジオキサン (4 M、2 mL) を加え、溶液を室温で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物 (S) -メチル 3 - アミノ - 3 - (5 - (2, 6 -ジメチルフェニル) ピリジン - 3 -イル) プロパノエート塩酸塩を白色の固体 (303 mg) として得、さらに精製することなく、次のステップに直接使用した。収率 99 % (90.38 % 純度、UV = 214 nm、ESI 285 (M + H) ⁺)。

【0374】

ステップ 3 : (S) -メチル 3 - (5 - (2, 6 -ジメチルフェニル) ピリジン - 3 -イル) - 3 - ((R) - 2 -ヒドロキシ - 4 -メチルペンタアミド) プロパノエート

【化 176】

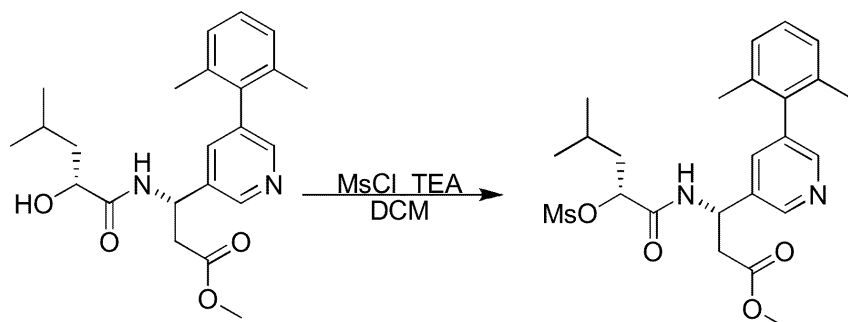


DMF (6 mL) 中の (S) -メチル 3 - アミノ - 3 - (5 - (2, 6 -ジメチルフェニル) ピリジン - 3 -イル) プロパノエート塩酸塩 (303 mg、1.07 mmol)、(R) - 2 -ヒドロキシ - 4 -メチルペンタン酸 (169 mg、1.28 mmol)、HOBt (217 mg、1.61 mmol)、EDCI (308 mg、1.61 mmol)、及び DIEA (690 mg、5.35 mmol) の混合物を、室温で 16 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、溶液を EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油中 0 % ~ 85 % EtOAc) で精製し、所望の生成物 (S) -メチル 3 - (5 - (2, 6 -ジメチルフェニル) ピリジン - 3 -イル) - 3 - ((R) - 2 -ヒドロキシ - 4 -メチルペンタアミド) プロパノエートを無色の油 (340 mg) として得た。収率 80 % (90 % 純度、UV = 214 nm、ESI 399 (M + H) ⁺)。

【0375】

ステップ 4 : (S) -メチル 3 - (5 - (2, 6 -ジメチルフェニル) ピリジン - 3 -イル) - 3 - ((R) - 4 -メチル - 2 - (メチルスルホニルオキシ) ペンタアミド) プロパノエート

【化 177】



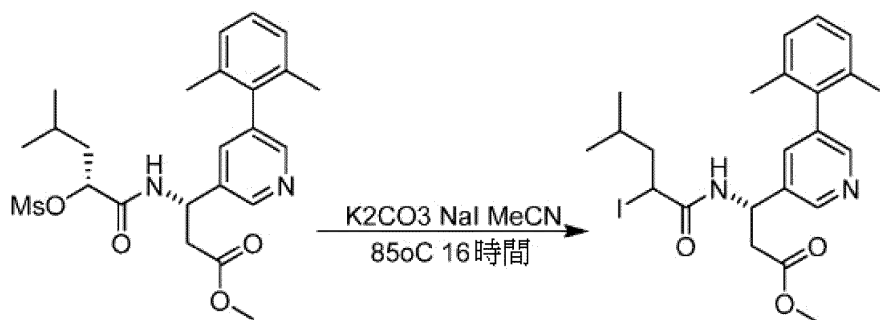
0 °C での DCM (4 mL) 中の (S) -メチル 3 - (5 - (2, 6 -ジメチルフェニル) ピリジン - 3 -イル) - 3 - ((R) - 2 -ヒドロキシ - 4 -メチルペンタナミド)

プロパノエート (340 mg、0.85 mmol)、及び Et_3N (258 mg、2.55 mmol) の溶液に、 MsCl (116 mg、1.02 mmol) を加えた。溶液を室温で16時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、溶液をDCM (20 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油中0%~60% EtOAc) で精製し、所望の生成物 (S) -メチル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-((R)-4-メチル-2-(メチルスルホニルオキシ)ペンタアミド)プロパノエートを淡黄色の油 (337 mg) として得た。収率83% (95%純度、 $\text{UV} = 214 \text{ nm}$ 、 $\text{ESI } 477 (\text{M} + \text{H})^+$)。

【0376】

ステップ5: (3S) -メチル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(2-ヨード-4-メチルペンタアミド)プロパノエート

【化178】

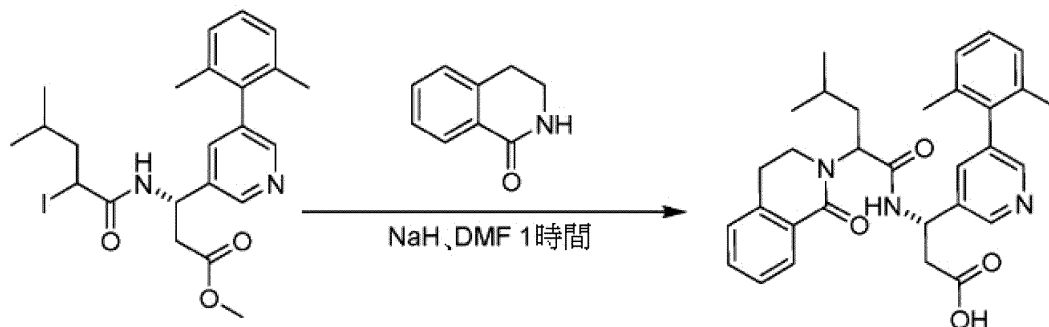


MeCN (20 mL) 中の (S) -メチル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-((R)-4-メチル-2-(メチルスルホニルオキシ)ペンタナミド)プロパノエート (337 mg、0.71 mmol)、 NaI (319 mg、2.13 mmol)、及び K_2CO_3 (490 mg、3.55 mmol) の混合物を、85°Cで20時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油中0%~40% EtOAc) で精製し、所望の生成物 (3S) -メチル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(2-ヨード-4-メチルペンタアミド)プロパノエートを淡黄色の油 (233 mg) として得た。収率64% (96%純度、 $\text{UV} = 214 \text{ nm}$ 、 $\text{ESI } 509 (\text{M} + \text{H})^+$)。

【0377】

ステップ6: (3S) -3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ペンタナミド)プロパン酸

【化179】



DMF (10 mL) 中の3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン (135 mg、0.92 mmol) の溶液に、 NaH (油中60%、37 mg、0.92 mmol)

を加え、溶液を N_2 大気下で、室温で0.5時間攪拌した。次に、DMF (2 mL) 中の (3S)-メチル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(2-ヨード-4-メチルペンタアミド)プロパノエート (233 mg、0.46 mmol) の溶液を、室温で滴下し、反応混合物を室温でさらに1時間攪拌した。反応混合物をHCl (1 M) 溶液でクエンチした。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取HPLC A (30~70% MeCN) で精製し、生成物 (3S)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ペンタナミド)プロパン酸 (52.7 mg) を白色の固体として得た。

【0378】

化合物Z LC/MS A: 100%純度、UV=214 nm、Rt=1.67分、ESI 514 (M+H)⁺。

【0379】

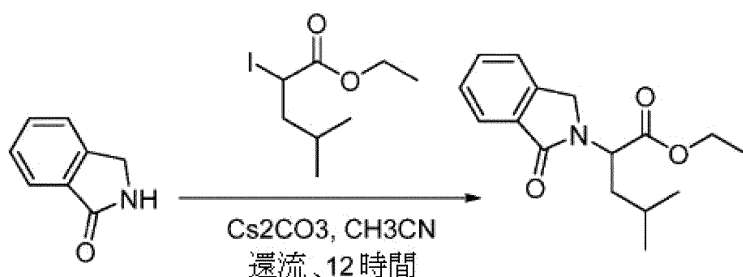
¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.59–8.56 (m, 1H)、8.25–8.18 (m, 1H)、7.97–7.84 (m, 1H)、7.73–7.58 (m, 1H)、7.49 (q, J=7.7 Hz, 1H)、7.40–7.00 (m, 5H)、5.49–5.32 (m, 2H)、3.76–3.42 (m, 2H)、3.17–2.78 (m, 4H)、2.01–1.95 (m, 5H)、1.87–1.66 (m, 3H)、1.65–1.43 (m, 1H)、1.07–0.89 (m, 6H)。

【0380】

化合物AA1及び化合物AA2の調製

ステップ1: エチル4-メチル-2-(1-オキソイソインドリン-2-イル)ペンタノエート

【化180】

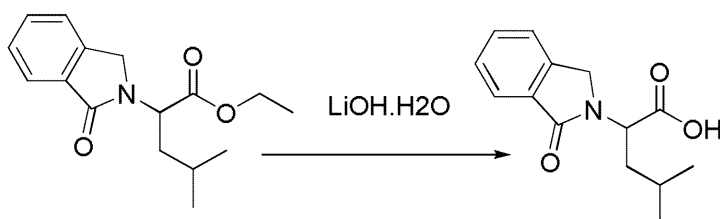


MeCN (10 mL) 中のイソインドリン-1-オン (120 mg 0.90 mmol) の溶液に、Cs₂CO₃ (652 mg、2.0 mmol) 及びエチル2-ヨード-4-メチルペンタノエート (540 mg、2.0 mmol) を加えた。混合物を85℃で12時間攪拌し、濾過した。濾液を加圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc = 3:1) で精製し、所望の生成物エチル4-メチル-2-(1-オキソイソインドリン-2-イル)ペンタノエートを無色の油 (120 mg) として得た。収率50% (95%純度、UV=254 nm、ESI 276.1 (M+H)⁺)。

【0381】

ステップ2: 4-メチル-2-(1-オキソイソインドリン-2-イル)ペンタン酸

【化181】



10

20

30

40

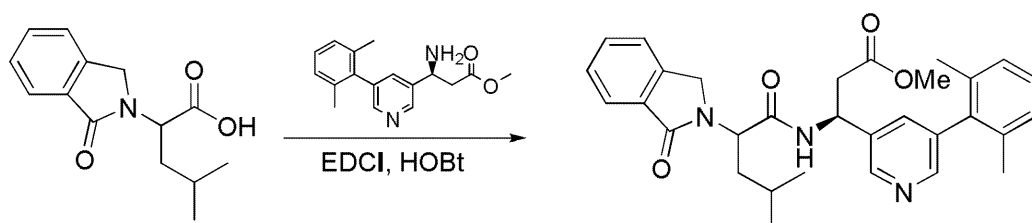
50

エチル 4-メチル-2-(1-オキソイソインドリン-2-イル)ペンタノエート (120 mg、0.44 mmol) を、MeOH (4 mL) 中の LiOH-H₂O (82 mg、2.0 mmol) 及び H₂O (1 mL) で、室温で 2 時間処理した。溶媒を真空内で除去し、残留物を H₂O (10 mL) で希釈した。溶液を 1 N HCl で pH=6 に調整した。固体を濾過により収集し、表題化合物 4-メチル-2-(1-オキソイソインドリン-2-イル)ペンタ酸を白色の固体 (95 mg) として得た。収率 81% (100% 純度、UV=254 nm、ESI 248.1 (M+H)⁺)。

【0382】

ステップ 3: (3S)-メチル 3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(1-オキソイソインドリン-2-イル)ペンタアミド)プロパノエート

【化182】

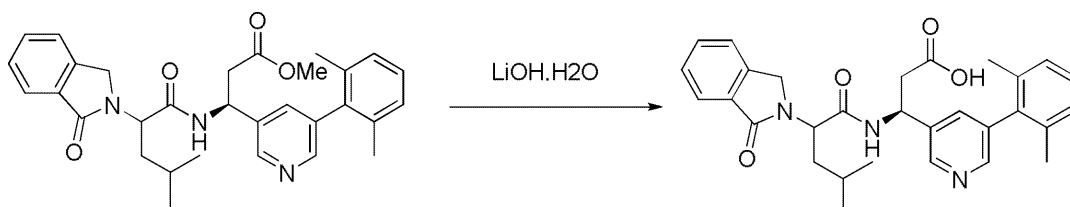


DCM (5 mL) 中の 4-メチル-2-(1-オキソイソインドリン-2-イル)ペンタン酸 (95 mg、0.38 mmol)、(S)-メチル 3-アミノ-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート (114 mg、0.4 mmol)、EDCI (153 mg、0.8 mmol)、HOBT (108 mg、0.8 mmol)、及び DIEA (129 mg、1.0 mmol) の混合物を、室温で 16 時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物をシリカゲルカラム (石油: EtOAc = 2:1) で精製し、所望の生成物 (3S)-メチル 3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(1-オキソイソインドリン-2-イル)ペンタアミド)プロパノエートを無色の油 (65 mg) として得た。収率 35% (97% 純度、UV=254 nm、ESI 514.1 (M+H)⁺)。

【0383】

ステップ 4: 化合物 AA1 及び AA2

【化183】



(3S)-メチル 3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(1-オキソイソインドリン-2-イル)ペンタナミド)プロパノエート (65 mg、0.13 mmol) を、MeOH (3 mL) 中の LiOH-H₂O (25.2 mg、0.6 mmol) 及び H₂O (1 mL) で、室温で 2 時間処理した。溶液を 1 N HCl で pH=5~6 に調整した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取 HPLC (30~70% MeCN) で精製し、化合物 AA1 (13 mg) 及び AA2 (12 mg) を白色の固体として得た。

【0384】

化合物 AA1 LC/MS A: 100% 純度、UV=214 nm、Rt=1.61 分、ESI 500.3 (M+H)⁺。

【0385】

10

20

30

40

50

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.55 (s, 1H)、8.14 (s, 1H)、7.69 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)、7.62 (t, $J=7.4$ Hz, 1H)、7.59–7.45 (m, 3H)、7.16 (t, $J=7.6$ Hz, 1H)、7.09 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)、7.00 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、5.42 (t, $J=7.3$ Hz, 1H)、5.05 (t, $J=7.9$ Hz, 1H)、4.64 (d, $J=17.7$ Hz, 1H)、4.51 (d, $J=17.7$ Hz, 1H)、2.92 (t, $J=8.0$ Hz, 2H)、1.93 (s, 3H)、1.89–1.85 (m, 2H)、1.67 (s, 3H)、1.54–1.49 (m, 1H)、1.03–0.97 (m, 6H)。

【0386】

化合物AA2 LC/MS A:100%純度、UV=214 nm、Rt=1.63分、ESI 500.3 (M+H)⁺。

【0387】

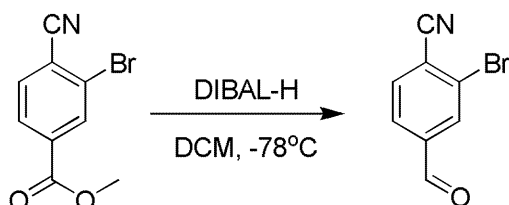
^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.59 (s, 1H)、8.26 (s, 1H)、7.80 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)、7.71–7.56 (m, 3H)、7.52 (t, $J=7.3$ Hz, 1H)、7.26–7.19 (m, 1H)、7.16 (d, $J=7.5$ Hz, 2H)、5.42 (t, $J=7.4$ Hz, 1H)、5.06 (t, $J=7.9$ Hz, 1H)、4.77 (d, $J=17.8$ Hz, 1H)、4.52 (d, $J=17.7$ Hz, 1H)、2.97–2.87 (m, 2H)、2.02 (s, 6H)、1.78 (t, $J=7.5$ Hz, 2H)、1.39–1.34 (m, 1H)、0.95–0.93 (m, 6H)。

【0388】

化合物AB2の調製

ステップ1: 2-ブロモ-4-ホルミルベンゾニトリル

【化184】

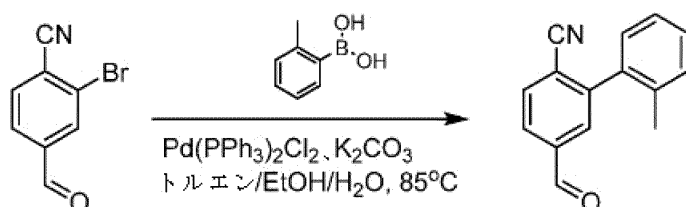


25 mLのメチル3-ブロモ-4-シアノ安息香酸 (50 mg、1.97 mmol) の溶液に、DIBAL-H (トルエン中1 M、2.56 mL、2.56 mmol) を-78°Cで滴下した。混合物を-78°Cで4時間攪拌した。溶液をMeOH (10 mL) でクエンチした。混合物を室温で10分間攪拌し、飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液で処理した。混合物をDCM (30 mL×2) で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc = 5:1) で精製し、所望の生成物2-ブロモ-4-ホルミルベンゾニトリルを褐色の油 (240 mg) として得た。収率58% (97%純度、UV=214 nm、ESI 210 (M+H)⁺)。

【0389】

ステップ2: 5-ホルミル-2'-メチルビフェニル-2-カルボニトリル

【化185】



10

20

30

40

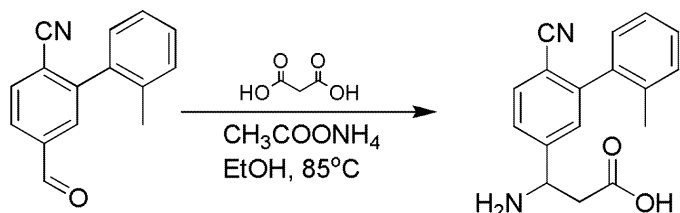
50

トルエン (5 mL)、エタノール (1 mL)、及び H_2O (1 mL) 中の 2-ブromo-4-ホルミルベンゾニトリル (210 mg、1 mmol)、o-トリルボロン酸 (272 mg、2 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (70 mg、0.1 mmol)、及び K_2CO_3 (415 mg、3 mmol) の混合物を、 N_2 大気下で、85℃で一晩撹拌した。水を加え、溶液を DCM (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc = 5:1) で精製し、所望の生成物 5-ホルミル-2'-メチルビフェニル-2-カルボニトリルを褐色の固体 (250 mg) として、収率 99% (100% 純度、UV = 214 nm、ESI 222 (M+H)⁺) で得た。

【0390】

ステップ 3: 3-アミノ-3-(6-シアノ-2'-メチルビフェニル-3-イル) プロパン酸

【化186】

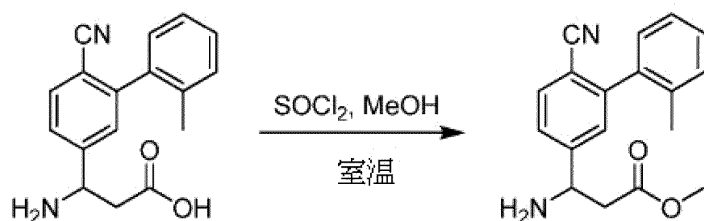


EtOH (5 mL) 中の 5-ホルミル-2'-メチルビフェニル-2-カルボニトリル (250 mg、1.1 mmol)、マロン酸 (141 mg、1.4 mmol)、及び酢酸アンモニウム (435 mg、5.6 mmol) の混合物を、85℃で16時間撹拌した。混合物を濾過し、濾過したものを減圧下で濃縮し、粗生成物 3-アミノ-3-(6-シアノ-2'-メチルビフェニル-3-イル) プロパン酸を褐色の固体 (120 mg) として得た。収率 38% (19% 純度、UV = 214 nm、ESI 281 (M+H)⁺)。粗生成物を次のステップに直接使用した。

【0391】

ステップ 4: メチル 3-アミノ-3-(6-シアノ-2'-メチルビフェニル-3-イル) プロパノエート

【化187】



15 mL のメタノール中の 3-アミノ-3-(6-シアノ-2'-メチルビフェニル-3-イル) プロパン酸 (120 mg、0.43 mmol) の溶液に、 SOCl_2 (2 mL) を 0℃で滴下した。溶液を室温まで温め、2時間撹拌した。溶媒を真空内で除去し、粗生成物 メチル 3-アミノ-3-(6-シアノ-2'-メチルビフェニル-3-イル) プロパノエートを褐色の油 (100 mg) として得た。収率 70% (28% 純度、UV = 214 nm、ESI 295 (M+H)⁺)。粗生成物を次のステップに直接使用した。

【0392】

ステップ 5: メチル 3-(6-シアノ-2'-メチルビフェニル-3-イル)-3-(4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド) プロパノエート

10

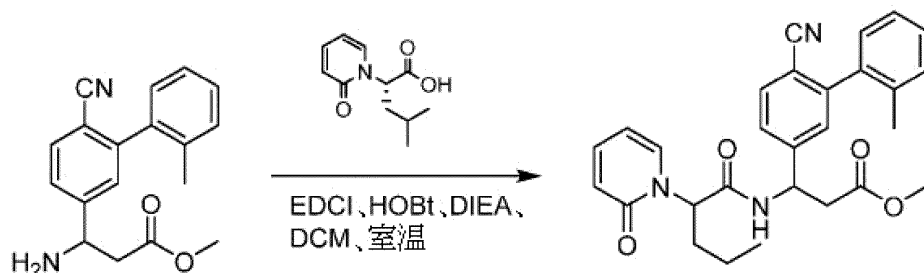
20

30

40

50

【化188】

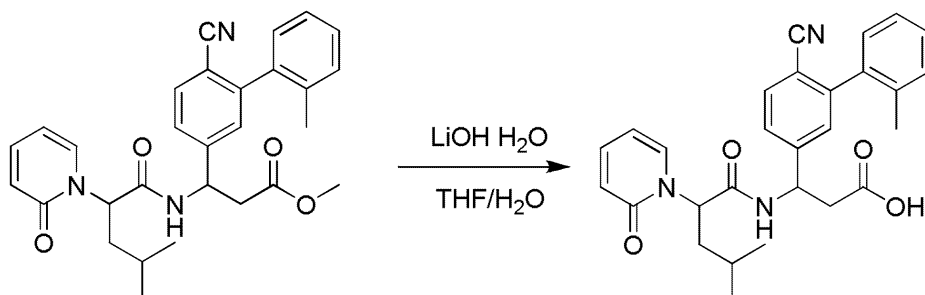


15 mLのDCM中のメチル3-アミノ-3-(6-シアノ-2'-メチルビフェニル-3-イル)プロパノエート(100 mg、0.3 mmol)、(S)-4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸(76 mg、0.36 mmol)、EDCI(116 mg、0.6 mmol)、HOBT(61 mg、0.45 mmol)、及びDIEA(156 mg、1.21 mmol)の混合物を、室温で16時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチル)で精製し、所望の生成物メチル3-(6-シアノ-2'-メチルビフェニル-3-イル)-3-(4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパノエートを褐色の油(70 mg)として、収率48%(50%純度、UV=214 nm、ESI 486 (M+H)⁺)で得た。

【0393】

ステップ6: 3-(6-シアノ-2'-メチルビフェニル-3-イル)-3-(4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパン酸

【化189】



メチル3-(6-シアノ-2'-メチルビフェニル-3-イル)-3-(4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタナミド)プロパノエート(70 mg、0.14 mmol)を、3 mLのTHF中のLiOH·H₂O(18 mg、0.43 mmol)及び1 mLのH₂Oで、室温で1時間処理した。溶液をTFAでpH=3~4に調整した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取HPLC A(33~70% MeCN)で精製し、化合物AB1(8.8 mg)及びAB2(8.4 mg)を白色の固体として得た。

【0394】

化合物AB2 LC/MS A: 100%純度、UV=214 nm、Rt=1.59分、ESI 472 (M+H)⁺。

【0395】

¹H NMR(500 MHz、MeOD) δ 7.82(d、J=8.1 Hz、1H)、7.74(d、J=5.6 Hz、1H)、7.57-7.55(m、1H)、7.53-7.50(m、1H)、7.42(d、J=1.6 Hz、1H)、7.41-7.34(m、2H)、7.31(dd、J=10.7、5.3 Hz、1H)、7.21(d、J=6.8 Hz、1H)、6.56(d、J=8.4 Hz、1H)、6.43-6.40(m、1H)、5.75(t、J=8.1 Hz、1H)、5.36(t、J=7.2 Hz、1H)

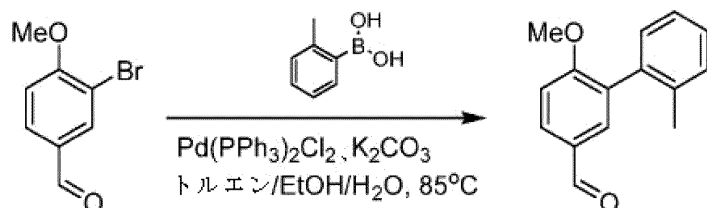
)、2.93-2.73 (m、2H)、2.18 (s、3H)、1.85 (t、J=7.5 Hz、2H)、1.36-1.31 (m、1H)、0.91-0.89 (m、6H)。

【0396】

化合物AC2の調製

ステップ1：6-メトキシ-2'-メチルビフェニル-3-カルバルデヒド

【化190】



10

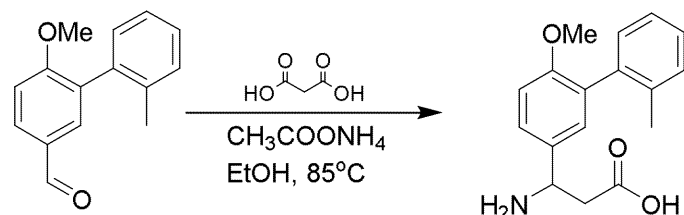
1,4-ジオキサン (2 mL) 及び H₂O (0.5 mL) 中の 3-ブromo-4-メトキシベンズアルデヒド (200 mg、0.93 mmol)、o-トリルボロン酸 (190 mg、1.4 mmol)、PdCl₂(dppf) (34 mg、0.05 mmol)、及び K₂CO₃ (386 mg、2.79 mmol) の混合物を、電子レンジで 110°C で 1 時間撹拌した。水を加え、溶液を EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル：EtOAc = 5 : 1) で精製し、所望の生成物 6-メトキシ-2'-メチルビフェニル-3-カルバルデヒドを無色の固体 (245 mg) として、収率 99% (96% 純度、UV = 214 nm、ESI 227 (M+H)⁺) で得た。

20

【0397】

ステップ2：3-アミノ-3-(6-メトキシ-2'-メチルビフェニル-3-イル)プロパン酸

【化191】



30

EtOH (10 mL) 中の 6-メトキシ-2'-メチルビフェニル-3-カルバルデヒド (245 mg、1.08 mmol)、マロン酸 (100 mg、1.3 mmol)、及び酢酸アンモニウム (563 mg、5.41 mmol) の混合物を、85°C で 20 時間撹拌した。混合物を濾過し、濾過したものを減圧下で濃縮し、粗生成物 3-アミノ-3-(6-メトキシ-2'-メチルビフェニル-3-イル)プロパン酸を褐色の固体 (70 mg) として得た。収率 23% (22% 純度、UV = 214 nm、ESI 269 (M+H)⁺)。粗生成物を次のステップに直接使用した。

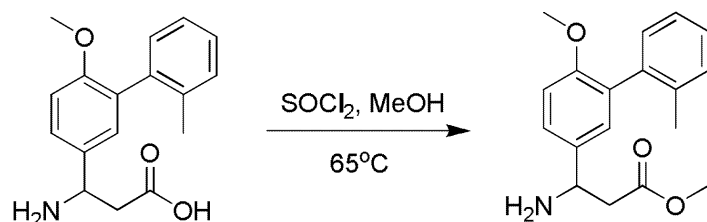
40

【0398】

ステップ3：メチル 3-アミノ-3-(6-メトキシ-2'-メチルビフェニル-3-イル)プロパノエート

50

【化192】

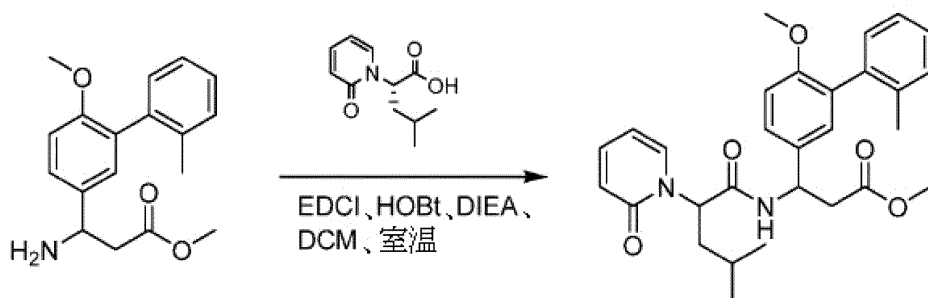


10 mLのメタノール中の3-アミノ-3-(6-メトキシ-2'-メチルビフェニル-3-イル)プロパン酸(70 mg、0.25 mmol)の溶液に、 SOCl_2 (2 mL)を 0° で滴下した。溶液を 65°C で3時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、粗生成物メチル3-アミノ-3-(6-メトキシ-2'-メチルビフェニル-3-イル)プロパノエートを褐色の油(80 mg)として得た。収率97%(27%純度、 $\text{UV} = 214 \text{ nm}$ 、 $\text{ESI } 283 (\text{M} + \text{H})^+$)。粗生成物を次のステップに直接使用した。

【0399】

ステップ4：メチル3-(6-メトキシ-2'-メチルビフェニル-3-イル)-3-(4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパノエート

【化193】

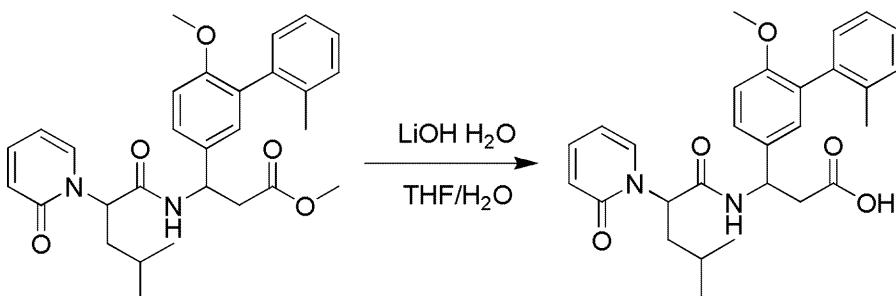


10 mLのDCM中のメチル3-アミノ-3-(6-メトキシ-2'-メチルビフェニル-3-イル)プロパノエート(80 mg、0.27 mmol)、(S)-4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸(67 mg、0.32 mmol)、 EDCI (102 mg、0.53 mmol)、 HOBT (54 mg、0.4 mmol)、及び DIEA (104 mg、0.8 mmol)の混合物を、室温で16時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル： $\text{EtOAc} = 1:1$)で精製し、所望の生成物AC1(40 mg)及びAC2(30 mg)を無色の油(70 mg)として、収率60%(90%純度、 $\text{UV} = 214 \text{ nm}$ 、 $\text{ESI } 491 (\text{M} + \text{H})^+$)で得た。

【0400】

ステップ5：化合物AC2

【化194】



AC1(30 mg、0.06 mmol)を、3 mLのTHF中の $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (8 mg、0.18 mmol)及び1 mLの H_2O で、室温で1時間処理した。溶液をTFA

で pH = 3 ~ 4 に調整した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取 HPLC A (33 ~ 70% MeCN) で精製し、所望の生成物 AC2 (10 mg) を白色の固体として得た。

【0401】

化合物 AC2 LC/MS A: 100% 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.60 分、ESI 477 (M+H)⁺。

【0402】

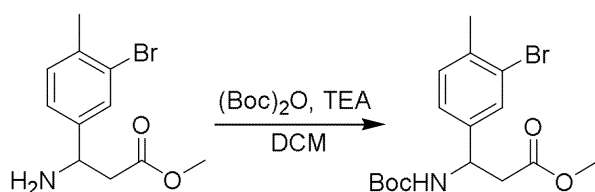
¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.64 (dd, J = 6.9, 1.6 Hz, 1H), 7.39–7.35 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.12–7.03 (m, 3H), 7.00–6.99 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 6.8, 5.7 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 9.4, 6.8 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.54 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.72 (d, J = 32.4 Hz, 2H), 1.22 (br, 1H), 0.78–0.76 (m, 6H)。

【0403】

化合物 AD1 及び化合物 AD2 の調製

ステップ1: メチル 3- (3-ブロモ-4-メチルフェニル) -3- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プロパノエート

【化195】

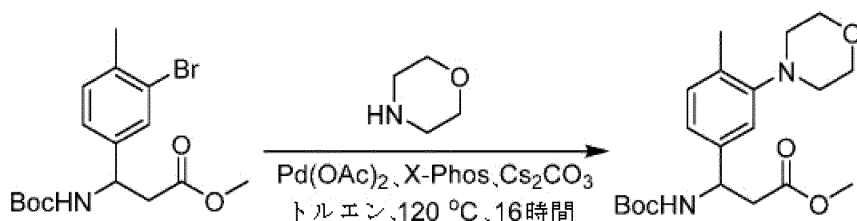


DCM (20 mL) 中のメチル 3-アミノ-3- (3-ブロモ-4-メチルフェニル) プロパノエート (1.8 g, 6.6 mmol)、及び Et₃N (2.0 g, 19.8 mmol) の溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (1.2 g, 5.28 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム (石油エーテル中 20% EtOAc) で精製し、所望の生成物 メチル 3- (3-ブロモ-4-メチルフェニル) -3- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プロパノエートを白色固体 (2.0 g) として得た。収率 81% (96% 純度、UV = 214 nm、ESI 272 (MH-Boc)⁺)。

【0404】

ステップ2: メチル 3- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -3- (4-メチル-3-モルホリノフェニル) プロパノエート

【化196】



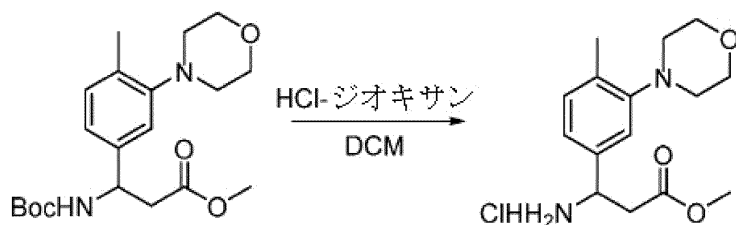
N₂ 下でのトルエン (10 mL) 中のメチル 3- (3-ブロモ-4-メチルフェニル) -3- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プロパノエート (550 mg, 1.5 mmol)、モルホリン (261 mg, 3.0 mmol)、Pd(OAc)₂ (34 mg, 0.15 mmol)、X-Phos (143 mg, 0.30 mmol)、及び Cs₂CO₃ (1.5 g, 4.5 mmol) の混合物を、120 °C に加熱し、16 時間攪拌した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得、こ

れをシリカゲルカラム（石油エーテル中15% EtOAc）で精製し、所望の生成物メチル3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-（4-メチル-3-モルホリノフェニル）プロパノエートを白色の固体（200mg）として得た。収率34%（89%純度、UV=254nm、ESI 379（M+H）⁺）。

【0405】

ステップ3：メチル3-アミノ-3-（4-メチル-3-モルホリノフェニル）プロパノエート塩酸塩

【化197】



10

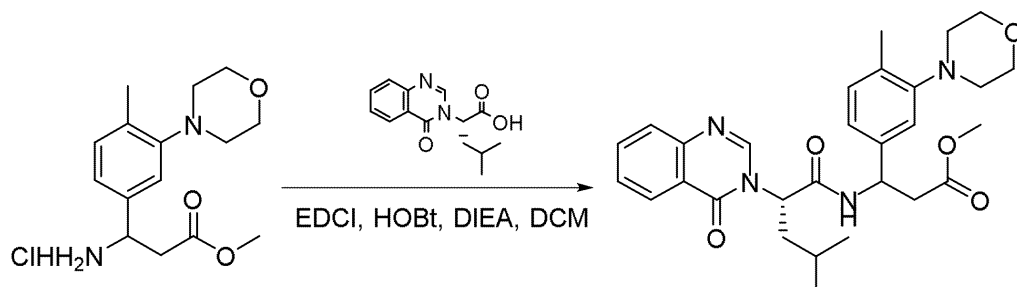
DCM（5mL）中のメチル3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-（4-メチル-3-モルホリノフェニル）プロパノエート（130mg、0.34mmol）の溶液に、ジキサン（4M）（1mL）中のHClを加え、溶液を室温で1時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物メチル3-アミノ-3-（4-メチル-3-モルホリノフェニル）プロパノエート塩酸塩を白色の固体（95mg）として得、これをさらに精製することなく、次のステップに使用した。収率99%（80%純度、UV=254nm、ESI 279（M+H）⁺）。

20

【0406】

ステップ4：4-メチル-2-（4-オキソキナゾリン-3（4H）-イル）ペンタアミド-3-（4-メチル-3-モルホリノフェニル）プロパノエート

【化198】



30

DCM（10mL）中のメチル3-アミノ-3-（4-メチル-3-モルホリノフェニル）プロパノエート塩酸塩（95mg、0.30mmol）、（S）-4-メチル-2-（4-オキソキナゾリン-3（4H）-イル）ペンタン酸（79mg、0.30mmol）、HOBt（53mg、0.39mmol）、EDCI（69mg、0.39mmol）、及びDIEA（116mg、0.90mmol）の混合物を、室温で16時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して残留物を得、これを分取-TLC（石油エーテル：EtOAc 1：1）で精製し、所望の生成物メチル3-（（S）-4-メチル-2-（4-オキソキナゾリン-3（4H）-イル）ペンタナミド）-3-（4-メチル-3-モルホリノフェニル）プロパノエートを無色の油（100mg）として得た。収率73%（98%純度、UV=254nm、ESI 521（M+H）⁺）。

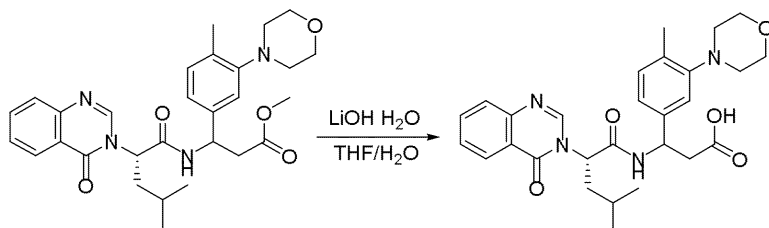
40

【0407】

ステップ5：3-（（S）-4-メチル-2-（4-オキソキナゾリン-3（4H）-イル）ペンタアミド）-3-（4-メチル-3-モルホリノフェニル）プロパノ酸

50

【化199】



メチル3-((S)-4-メチル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ペンタアミド)-3-(4-メチル-3-モルホリノフェニル)プロパノエート(100 mg、0.19 mmol)を、THF(5 mL)中のLiOH-H₂O(24 mg、0.57 mmol)及びH₂O(2 mL)で、室温で1時間処理した。混合物をHCl(1 M)でpH=5~6に酸性化し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取HPLC A(30~70% MeCN)で精製し、所望の化合物AD1(29 mg)及びAD2(13 mg)を白色の固体として得た。

【0408】

化合物AD1 LC/MS C 100%純度、UV=214 nm、Rt=1.54分、ESI 507 (M+H)⁺。

【0409】

¹H NMR(500 MHz、MeOD) δ 8.41(s、1H)、8.28(dd、J=8.0、1.2 Hz、1H)、7.88-7.82(m、1H)、7.70(d、J=5.0 Hz、1H)、7.58(t、J=7.6 Hz、1H)、7.07(d、J=7.8 Hz、1H)、6.97(s、1H)、6.94(d、J=7.7 Hz、1H)、5.75(dd、J=9.4、6.9 Hz、1H)、5.32(t、J=7.3 Hz、1H)、3.76-3.69(m、4H)、2.77(dd、J=10.5、6.0 Hz、6H)、2.22(s、3H)、2.11-2.02(m、2H)、1.60-1.52(m、1H)、1.05-0.98(m、6H)。

【0410】

化合物AD2 LC/MS B:100%純度、UV=214 nm、Rt=1.76分、ESI 507 (M+H)⁺。

【0411】

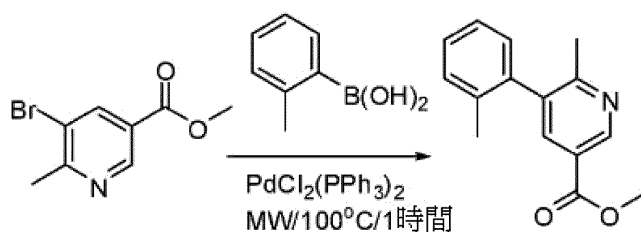
¹H NMR(500 MHz、MeOD) δ 8.45(s、1H)、8.28(d、J=7.1 Hz、1H)、7.89-7.83(m、1H)、7.72(d、J=8.1 Hz、1H)、7.59(t、J=7.6 Hz、1H)、7.16(d、J=7.8 Hz、1H)、7.08(s、1H)、7.01(d、J=7.7 Hz、1H)、5.75(dd、J=10.0、6.4 Hz、1H)、5.31(t、J=7.1 Hz、1H)、3.88-3.81(m、4H)、2.95-2.89(m、4H)、2.79-2.74(m、2H)、2.30(s、3H)、2.07-1.92(m、2H)、1.48-1.43(m、1H)、0.98-0.95(m、6H)。

【0412】

化合物AE1及び化合物AE2の調製

ステップ1:メチル6-メチル-5-オトリルニコチネート

【化200】



10

20

30

40

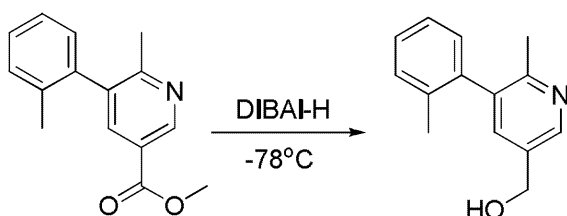
50

ジオキサン（12 mL）及び水（3 mL）中のメチル 5-ブロモ-6-メチルニコチネート（460 mg、2.0 mmol）、o-トリルボロン酸（544 mg、4.0 mmol）、及び K_2CO_3 （553 mg、4.0 mmol）の溶液を、バブリング窒素で脱気し、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ （70 mg、0.1 mmol）を加え、反応物を $100^\circ C$ で1時間撹拌した。混合物を $EtOAc$ （18 mL）及び水（5 mL）で希釈した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して褐色の油を得、これをシリカゲルカラム（石油エーテル/ $EtOAc$ = 10 : 1 ~ 5 : 1）で精製し、所望の化合物メチル 6-メチル-5-o-トリルニコチネートを黄色の固体（410 mg）として得た。収率 85 %（98 % 純度、 $UV = 214\text{ nm}$ 、 $ESI\ 242\ (M+H)^+$ ）。

【0413】

ステップ 2：（6-メチル-5-o-トリルピリジン-3-イル）メタノール

【化201】

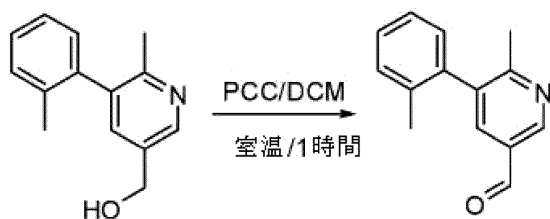


トルエン（16 mL）中のメチル 6-メチル-5-o-トリルニコチネート（591 mg、2.45 mmol）の溶液に、DIBAL-H（トルエン中 1 M、7.35 mL、7.35 mmol）を $-78^\circ C$ で滴下した。混合物を $-78^\circ C$ で1時間撹拌した。混合物を $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ で、 $-10^\circ C$ でクエンチし、溶液を室温で 0.5 時間撹拌し、混合物を濾過して塩を除去し、 $MeCN$ で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物（6-メチル-5-o-トリルピリジン-3-イル）メタノールを黄色の固体（490 mg）として得た。収率 90 %（85 % 純度、 $UV = 214\text{ nm}$ 、 $ESI\ 214\ (M+H)^+$ ）。粗生成物を次のステップに直接使用した。

【0414】

ステップ 3：6-メチル-5-o-トリルニコチンアルデヒド

【化202】



DCM （20 mL）中の（6-メチル-5-o-トリルピリジン-3-イル）メタノール（490 mg、2.32 mmol）の溶液に、PCC（750 mg、3.48 mmol）を加え、溶液を室温で1時間撹拌した。混合物を $EtOAc$ （12 mL）及び水（6 mL）で希釈した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して褐色の油を得、これをシリカゲルカラム（ $DCM/MeOH$ = 20 : 1 ~ 2 : 1）で精製し、所望の化合物 6-メチル-5-o-トリルニコチンアルデヒドをオレンジ色の固体（448 mg）として得た。収率 91 %（99 % 純度、 $UV = 214\text{ nm}$ 、 $ESI\ 212\ (M+H)^+$ ）。

【0415】

ステップ 4：3-アミノ-3-（6-メチル-5-o-トリルピリジン-3-イル）プロパン酸

10

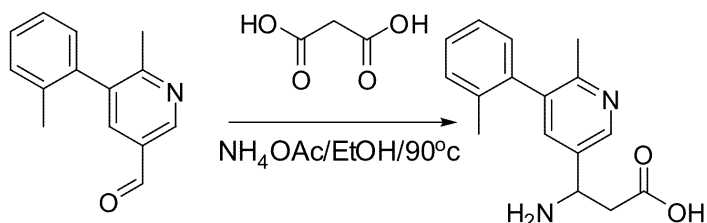
20

30

40

50

【化203】



EtOH (16 mL) 中の6-メチル-5-オトリリニコチンアルデヒド (254 mg、1.2 mmol)、マロン酸 (187 mg、1.8 mmol)、NH₄OAc (185 mg、2.4 mmol) の混合物を、加熱して一晩還流した。溶媒を真空内で除去し、残留物をシリカゲルカラム (DCM: MeOH = 8:1 ~ 1:1) で精製し、粗生成物3-アミノ-3-(6-メチル-5-オトリルピリジン-3-イル)プロパン酸を褐色の固体 (155 mg) として得た。収率31% (91%純度、UV = 254 nm、ESI 271 (M+H)⁺)。

【0416】

ステップ5：メチル3-アミノ-3-(6-メチル-5-オトリルピリジン-3-イル)プロパノエート

【化204】

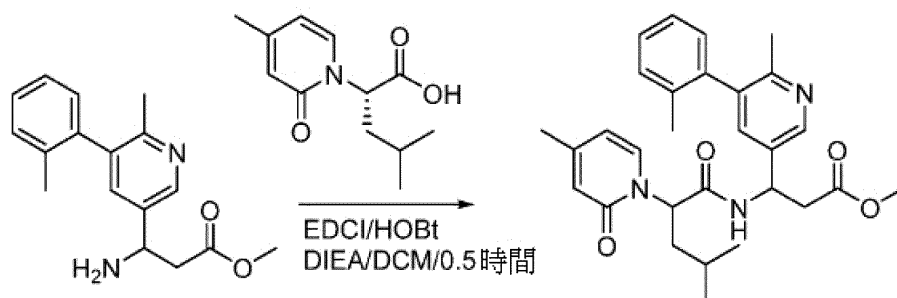


MeOH (5 mL) 中の3-アミノ-3-(6-メチル-5-オトリルピリジン-3-イル)プロパン酸 (128 mg、0.31 mmol) の混合物を、SOCl₂ (184 mg、1.55 mmol) を室温で加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。溶液を飽和NaHCO₃溶液でpH = 7 ~ 8に調整し、溶液をEtOAc (30 mL × 2) で抽出した。有機層を減圧下で濃縮して油を得、これをシリカゲルカラム (DCM: MeOH = 20:1 ~ 2:1) で精製し、所望の生成物メチル3-アミノ-3-(6-メチル-5-オトリルピリジン-3-イル)プロパノエートを緑色の油 (41 mg) として得た。収率47% (99%純度、UV = 254 nm、ESI 284 (M+H)⁺)。

【0417】

ステップ6：メチル3-(4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)-3-(6-メチル-5-オトリルピリジン-3-イル)プロパノエート

【化205】



DCM (5 mL) 中のメチル3-アミノ-3-(6-メチル-5-オトリルピリジン-3-イル)プロパノエート (41 mg、0.14 mmol)、(S)-4-メチル-2

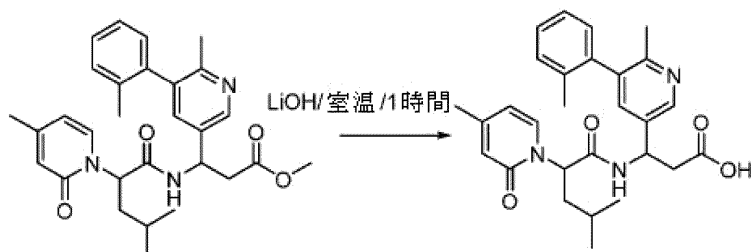
ー（４－メチル－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）ペンタン酸（３４ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（４１ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２９ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（５６ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で０．５時間攪拌した。混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）及び５ｍＬの水で希釈した。有機相をＮａ₂ＳＯ₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して褐色の油を得、これをシリカゲルカラム（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ １：１０）で精製し、所望のメチル３－（４－メチル－２－（４－メチル－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）ペンタアミド）－３－（６－メチル－５－オトリルピリジン－３－イル）プロパノエート（５３ｍｇ）を無色の油として得た。収率７５％（９９％純度、ＵＶ＝２５４ｎｍ、ＥＳＩ４９０（Ｍ＋Ｈ）⁺）。

10

【０４１８】

ステップ５：化合物ＡＥ１及び化合物ＡＥ２

【化２０６】



20

３－（４－メチル－２－（４－メチル－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）ペンタアミド）－３－（６－メチル－５－オトリルピリジン－３－イル）プロパノエート（５３ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（２ｍＬ）中のＬｉＯＨ（Ｈ₂Ｏ中の１Ｍ、０．５４ｍＬ）で、室温で１時間処理した。混合物を１ＭＨＣｌでｐＨ＝５～６に調整し、溶媒を真空内で除去した。残留物を分取ＨＰＬＣ Ａ（３０～６４％ＭｅＣＮ）で精製し、化合物ＡＥ１（１４ｍｇ）及び化合物ＡＥ２（１１ｍｇ）を白色の固体として得た。

【０４１９】

化合物ＡＥ１ ＬＣ／ＭＳ Ａ：１００％純度、ＵＶ＝２１４ｎｍ、Ｒ_t＝８．２５分、ＥＳＩ４７６（Ｍ＋Ｈ）⁺。

30

【０４２０】

¹H NMR（５００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ）δ ８．４０（ｓ、１Ｈ）、７．５７（ｔ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．４５（ｄｄ、Ｊ＝８．６、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．３８－７．２４（ｍ、３Ｈ）、７．０５（ｄｄ、Ｊ＝２６．６、７．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．２９（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．２５（ｄｄ、Ｊ＝７．１、１．９Ｈｚ、１Ｈ）、５．７０－５．６５（ｍ、１Ｈ）、５．３８（ｄｄ、Ｊ＝１５．１、７．７Ｈｚ、１Ｈ）、２．９９－２．７８（ｍ、２Ｈ）、２．２１（ｄｄ、Ｊ＝１３．４、２．６Ｈｚ、６Ｈ）、２．１０－１．８９（ｍ、５Ｈ）、１．４５－１．４２（ｍ、１Ｈ）、０．９７－０．９４（ｍ、６Ｈ）。

【０４２１】

化合物ＡＥ２－Ｐ２ ＬＣ／ＭＳ Ａ：１００％純度、ＵＶ＝２１４ｎｍ、Ｒ_t＝８．４４分、ＥＳＩ４７６（Ｍ＋Ｈ）⁺。

40

【０４２２】

¹H NMR（５００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ）δ ８．４６（ｄ、Ｊ＝１．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．６３（ｄｄ、Ｊ＝７．０、５．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．５８－７．５３（ｍ、１Ｈ）、７．４２－７．２３（ｍ、３Ｈ）、７．１２（ｄｄ、Ｊ＝１０．８、７．３Ｈｚ、１Ｈ）、６．３８（ｓ、１Ｈ）、６．３１（ｄ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．６９（ｑ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、５．３４－５．３２（ｍ、１Ｈ）、３．０２－２．７６（ｍ、２Ｈ）、２．２７（ｓ、３Ｈ）、２．２３（ｓ、３Ｈ）、２．０５（ｓ、３Ｈ）、１．９１－１．７１（ｍ、２Ｈ）、１．４３－１．２２（ｍ、１Ｈ）、０．９８－０．７５（ｍ、６

50

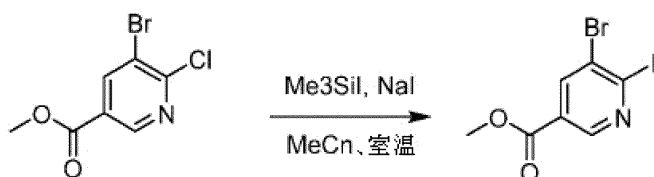
H)。

【0423】

化合物A F 1 及び化合物A F 2 の調製

ステップ1：メチル5-ブロモ-6-ヨードニコチネート

【化207】



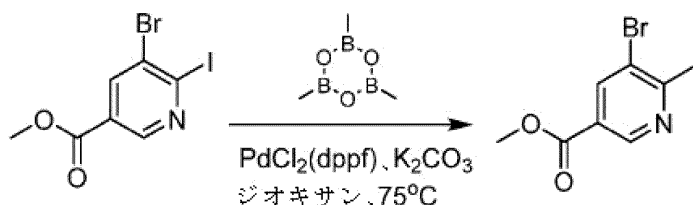
10

MeCN (50 mL) 中のメチル5-ブロモ-6-クロロニコチネート (3.2 g、0.013 mol)、ヨードトリメチルシラン (2.57 g、0.013 mol)、及びNaI (5.8 g、0.039 mol) の混合物を、室温で16時間攪拌した。混合物を2N NaOH溶液でpH=8に調整し、溶液をEtOAc (50 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、粗生成物メチル5-ブロモ-6-ヨードニコチネートを白色の固体 (290 mg) として得た。収率100% (43%純度、UV=254 nm、ESI 341.9 (M+H)⁺)。

【0424】

ステップ2：メチル5-ブロモ-6-メチルニコチネート

【化208】



20

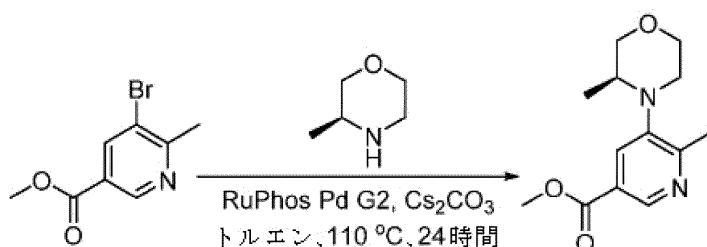
1,4-ジオキサン (80 mL) 中のメチル5-ブロモ-6-ヨードニコチネート (5.2 g、0.015 mol)、2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリポリラン (THF中50%、6.4 mL、0.045 mol)、PdCl₂(dppf) (1.11 g、1.52 mmol)、及びK₂CO₃ (6.3 g、0.046 mol) の混合物を、75°Cで16時間攪拌した。水 (50 mL) を加え、溶液をEtOAc (60 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (エーテルあたり20% EtOAc) で精製し、所望の生成物メチル5-ブロモ-6-メチルニコチネートを白色の固体 (1.67 g) として得た。収率48% (92%純度、UV=254 nm、ESI 230 (M+H)⁺)。

30

【0425】

ステップ3：メチル(S)-6-メチル-5-(3-メチルモルホリノ)ニコチネート

【化209】



40

N₂大気下でのトルエン (10 mL) 中のメチル5-ブロモ-6-メチルニコチネート (1.6 g、6.95 mmol)、(S)-3-メチルモルホリン (2.1 g、20.8

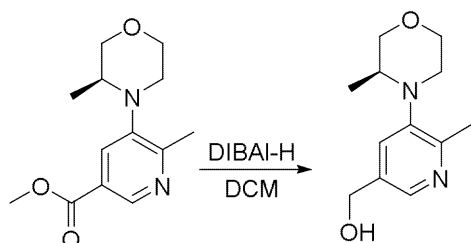
50

5 mmol)、RuPhos-Pd-G2 (270 mg、0.35 mmol)、及びCs₂CO₃ (6.8 g、20.85 mmol)の混合物を、110℃に加熱し、24時間攪拌した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム(石油エーテル中20% EtOAc)で精製し、所望の生成物メチル(S)-6-メチル-5-(3-メチルモルホリノ)ニコチネートを白色の固体(290 mg)として得た。収率17%(43%純度、UV=254 nm、ESI 251 (M+H)⁺)。

【0426】

ステップ4：(S)-(6-メチル-5-(3-メチルモルホリノ)ピリジン-3-イル)メタノール

【化210】

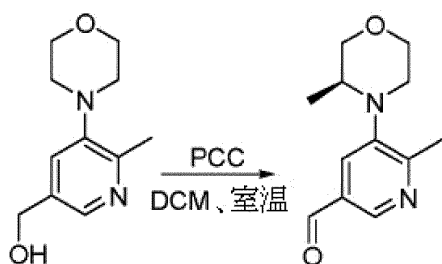


DCM (10 mL) 中のメチル(S)-6-メチル-5-(3-メチルモルホリノ)ニコチネート(290 mg、1.16 mmol)の溶液に、DIBAL-H(ヘキサン中1 M、3.5 mL、3.5 mmol)を-78℃で滴下し、反応溶液を室温で16時間攪拌した。水(5 mL)をゆっくりと加え、混合物を10分間攪拌した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物(S)-(6-メチル-5-(3-メチルモルホリノ)ピリジン-3-イル)メタノールを無色の油(220 mg)として得、これをさらに精製することなく、次のステップに使用した。収率86%(60%純度、UV=254 nm、ESI 223 (M+H)⁺)。

【0427】

ステップ5：(S)-6-メチル-5-(3-メチルモルホリノ)ニコチンアルデヒド

【化211】



DCM (10 mL) 中の(S)-(6-メチル-5-(3-メチルモルホリノ)ピリジン-3-イル)メタノール(220 mg、0.99 mmol)の溶液に、PCC(320 mg、1.49 mmol)を加え、溶液を室温で2時間攪拌した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、分取TLC(石油エーテルエーテル：EtOAc 1:1)で精製した粗生成物を得、所望の生成物(S)-6-メチル-5-(3-メチルモルホリノ)ニコチンアルデヒドを無色の油(150 mg)として得た。収率69%(44%純度、UV=254 nm、ESI 221 (M+H)⁺)。

【0428】

ステップ6：3-アミノ-3-(6-メチル-5-(3-メチルモルホリノ)ピリジン-3-イル)プロパン酸

10

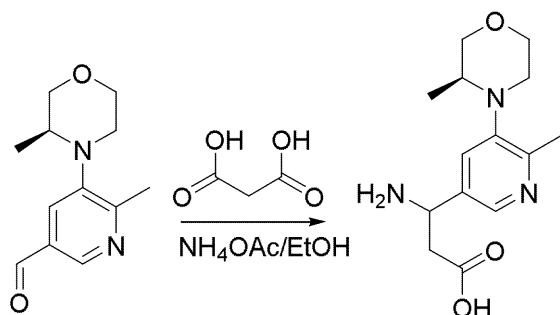
20

30

40

50

【化 2 1 2】



10

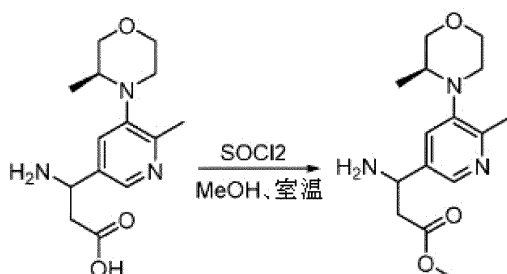
EtOH (10 mL) 中の (S) - 6 - メチル - 5 - (3 - メチルモルホリノ) ニコチンアルデヒド (130 mg、0.59 mmol) の溶液に、マロン酸 (92 mg、0.89 mmol) 及び NH₄OAc (136 mg、1.77 mmol) を加えた。混合物を 60 °C に加熱し、16 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物 3 - アミノ - 3 - (6 - メチル - 5 - ((S) - 3 - メチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル) プロパン酸を白色の固体 (164 mg) として得、これをさらに精製することなく、次のステップに使用した。収率 100 % (21 % 純度、UV = 214 nm、ESI 280 (M+H)⁺)。

【 0 4 2 9】

ステップ 7：メチル 3 - アミノ - 3 - (6 - メチル - 5 - ((S) - 3 - メチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル) プロパノエート

20

【化 2 1 3】



30

0 °C での MeOH (10 mL) 中の 3 - アミノ - 3 - (6 - メチル - 5 - ((S) - 3 - メチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル) プロパン酸 (164 mg、0.59 mmol) の溶液に、SOCl₂ (1 mL) を滴下し、溶液を室温で 2 時間攪拌した。水 (20 mL) を加え、溶液を EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL × 2) 及び塩水 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し残留物を得、これを分取 TLC (石油エーテル : EtOAc 1 : 1) で精製し、所望の生成物メチル 3 - (2' , 6 - ジメチル 3 - アミノ - 3 - (3 - ブロモ - 4 - メチルフェニル) プロパノエート) を白色の固体 (50 mg) として得た。収率 29 % 2 ステップ (76 % 純度、UV = 254 nm、ESI 294 (M+H)⁺)。

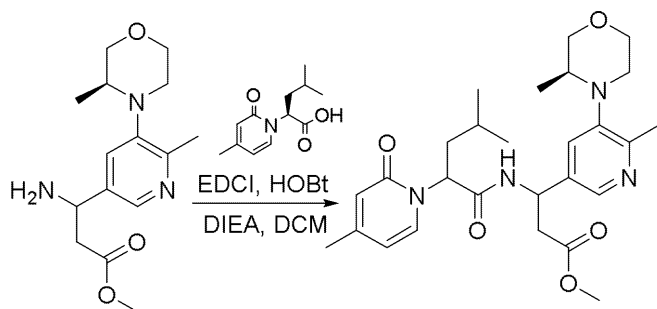
40

【 0 4 3 0】

ステップ 8：メチル 3 - (4 - メチル - 2 - (4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) ペンタアミド) - 3 - (6 - メチル - 5 - ((S) - 3 - メチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル) プロパノエート

50

【化 2 1 4】



10

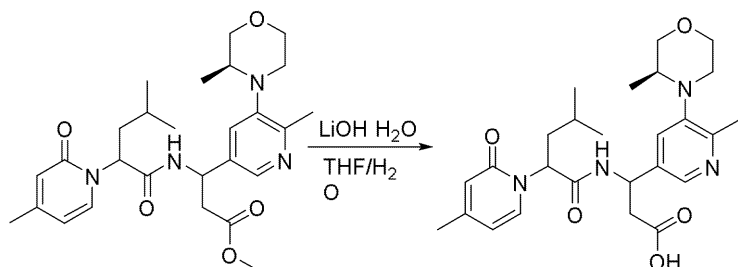
DCM (10 mL) 中のメチル 3-アミノ-3-(6-メチル-5-((S)-3-メチルモルホリノ)ピリジン-3-イル)プロパノエート (50 mg、0.17 mmol)、(S)-4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸 (49 mg、0.22 mmol)、HOBT (34 mg、0.26 mmol)、EDCI (49 mg、0.26 mmol)、及び DIEA (66 mg、0.51 mmol) の混合物を、室温で 16 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して残留物を得、これを分取-TLC (石油エーテル：EtOAc 1：1) で精製し、所望の生成物メチル 3-(4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)-3-(6-メチル-5-((S)-3-メチルモルホリノ)ピリジン-3-イル)プロパノエートを無色の油 (60 mg) として得た。収率 71% (58% 純度、UV = 254 nm、ESI 499 (M+H)⁺)。

20

【0 4 3 1】

ステップ 9：化合物 AF1、化合物 AF2、及び化合物 AF3

【化 2 1 5】



30

メチル 3-((S)-3-メチル 3-((S)-4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)-3-(6-メチル-5-((S)-3-メチルモルホリノ)ピリジン-3-イル)プロパノエート (60 mg、0.12 mmol) を、THF (5 mL) 中の LiOH·H₂O (15 mg、0.36 mmol) 及び H₂O (2 mL) で、室温で 1 時間処理した。混合物を HCl (1 M) で pH = 5~6 に酸性化した。溶媒を減圧化で除去し、残留物を分取 HPLC B (30~70% MeCN) で精製し、化合物 AF1 (4 mg)、化合物 AF2 (2 mg)、及び化合物 AF3 (2 mg) を白色の固体として得た。

40

【0 4 3 2】

化合物 AF1 LC/MS A：97% 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.26 分、ESI 485 (M+H)⁺。

【0 4 3 3】

¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ 8.14 (s、1H)、7.60 (t、J = 7.8 Hz、1H)、7.48 (d、J = 4.6 Hz、1H)、6.43 (d、J = 12.6 Hz、1H)、6.31 (d、J = 7.0 Hz、1H)、5.68-5.66 (m、1H)、5.32 (s、1H)、3.92-3.71 (m、3H)、3.42-3.35 (m、1H)、3.20-3.15 (m、1H)、2.89-2.73 (m、3H)、

50

2.69–2.66 (m, 0.5 H)、2.58–2.55 (m, 0.5 H)、2.47 (s, 3 H)、2.24 (d, $J=4.1$ Hz, 3 H)、2.01–1.86 (m, 2 H)、1.48–1.43 (m, 1 H)、0.99–0.96 (m, 6 H)、0.72 (d, $J=6.1$ Hz, 1.5 H)、0.63 (d, $J=6.1$ Hz, 1.5 H)。

【0434】

化合物AF2 LC/MS A 100%純度、UV=214 nm、Rt=1.27分、ESI 485 (M+H)⁺。

【0435】

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.21 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H)、7.63 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H)、6.41 (s, 1 H)、6.32 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H)、5.70–5.65 (m, 1 H)、5.30 (t, $J=7.1$ Hz, 1 H)、3.94–3.77 (m, 3 H)、3.43 (m, 1 H)、3.30 (m, 1 H)、2.97–2.71 (m, 4 H)、2.53 (s, 3 H)、2.25 (s, 3 H)、1.87–1.82 (m, 2 H)、1.39–1.33 (m, 1 H)、0.95–0.91 (m, 6 H)、0.80 (d, $J=6.2$ Hz, 3 H)。

【0436】

化合物AF3 LC/MS A: 96%純度、UV=214 nm、Rt=1.28分、ESI 485 (M+H)⁺。

【0437】

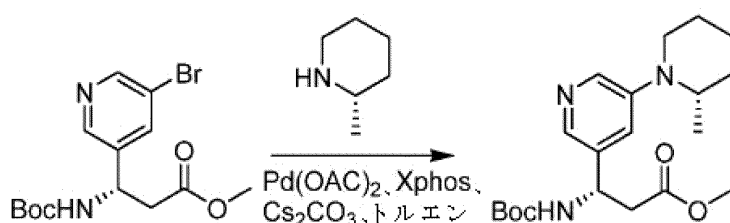
¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.21 (s, 1 H)、7.66–7.59 (m, 2 H)、6.40 (s, 1 H)、6.32 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H)、5.72–5.69 (m, 1 H)、5.29 (t, $J=7.1$ Hz, 1 H)、3.94–3.76 (m, 3 H)、3.40 (m, 1 H)、3.30 (m, 1 H)、2.97–2.73 (m, 4 H)、2.53 (s, 3 H)、2.25 (s, 3 H)、1.87–1.80 (m, 2 H)、1.38–1.32 (m, 1 H)、0.94–0.91 (m, 6 H)、0.79 (d, $J=6.1$ Hz, 3 H)。

【0438】

化合物AG1bの調製

ステップ1: (S)-メチル3-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノエート

【化216】



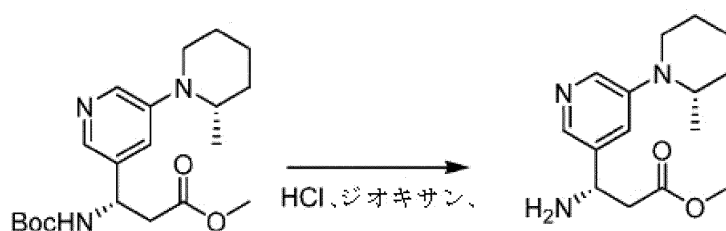
トルエン (2 mL) 中の (S)-メチル3-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノエート (300 mg, 0.84 mmol)、(S)-2-メチルピペリジン (166 mg, 1.68 mmol)、Pd(OAc)₂ (19 mg, 0.084 mmol)、Xphos (80 mg, 0.168 mmol)、及びCs₂CO₃ (822 mg, 2.52 mmol)の混合物を、N₂下で、120 °Cで16時間撹拌した。混合物をセライトで濾過し、濾液を真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc=1:1)で精製し、所望の生成物 (S)-メチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(5-((S)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)プロパノエート (30 mg)を黄色の油として得た。収率10% (98%純度、UV=214 nm、ESI 378 (M+H)⁺)。

【0439】

ステップ2: (S)-メチル3-アミノ-3-(5-((S)-2-メチルピペリジン-

1-イル)ピリジン-3-イル)プロパノエート

【化217】

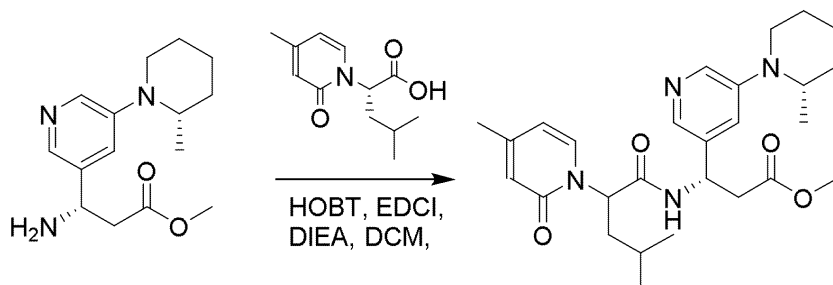


(S)-メチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(5-((S)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)プロパノエート(50mg、0.13mmol)を、ジオキサン(5mL)中のHCl(1mL)で、室温で1時間処理した。溶媒を真空内で除去し、粗生成物(S)-メチル3-アミノ-3-(5-((S)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)プロパノエートを黄色の油(37mg)として得た。収率100%(98%純度、UV=214nm、ESI 278(M+H)⁺)。粗生成物を次のステップに直接使用した。

【0440】

ステップ3：(3S)-メチル3-(4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)-3-(5-((S)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)プロパノエート

【化218】



DCM(5mL)中の(S)-メチル3-アミノ-3-(5-((S)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)プロパノエート(37mg、0.13mmol)、(S)-4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸(29mg、0.13mmol)、HOBt(27mg、0.20mmol)、EDCI(38mg、0.20mmol)、及びDIEA(52mg、0.40mmol)の混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物を10mLの水に注ぎ、溶液をDCM(30mL×3)で抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル：EtOAc=1：1)で精製し、所望の生成物(3S)-メチル3-(4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタナミド)-3-(5-((S)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)プロパノエートを黄色の油(40mg)として得た。収率63%(95%純度、UV=254nm、ESI 483(M+H)⁺)。

【0441】

ステップ4：(S)-3-(5-((S)-4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)-3-(5-((S)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)プロパン酸

10

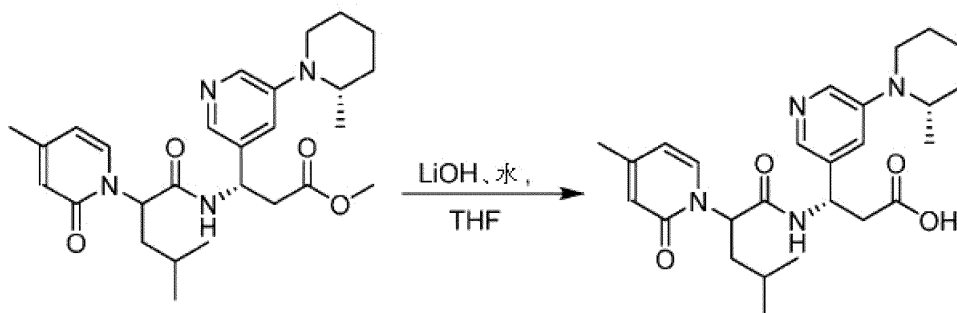
20

30

40

50

【化 2 1 9】



10

(3*S*)-メチル3-(4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2*H*)-イル)ペンタナミド)-3-(5-((*S*)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)プロパノエート(40mg、0.08mmol)を、THF(2mL)中のLiOH(H₂O中の1M、0.6mL)で、室温で2時間処理した。混合物を1M HClでpH=5~6に調整し、溶媒を真空内で除去した。残留物を分取HPLC A(30~70% MeCN)で精製し、所望の化合物AG1a(7.4mg)を白色の固体として、及びAG1b(10.0mg)を白色の固体として得た。

【0442】

化合物AG1b LC/MS A: 98%純度、UV=214nm、Rt=1.57分、ESI 469 (M+H)⁺。

20

【0443】

¹H NMR(500MHz、MeOD) δ 8.09(d、J=2.7Hz、1H)、7.93(d、J=1.4Hz、1H)、7.61(d、J=7.1Hz、1H)、7.35(s、1H)、6.38(s、1H)、6.30(dd、J=7.2、1.8Hz、1H)、5.70(dd、J=9.3、6.8Hz、1H)、5.26(t、J=7.3Hz、1H)、4.10(s、1H)、3.39(d、J=12.3Hz、1H)、3.00-3.04(m、1H)、2.76-2.89(m、2H)、2.23(s、3H)、1.95-1.57(m、9H)、1.42-1.28(m、1H)、1.07(d、J=6.7Hz、3H)、0.90-0.93(m、6H)。

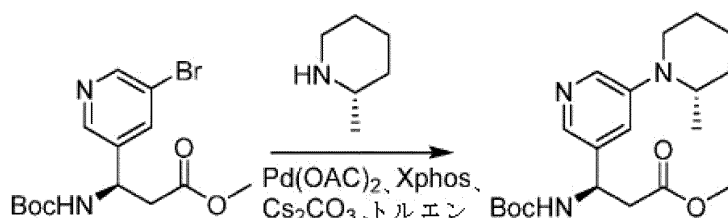
30

【0444】

化合物AG2bの調製

ステップ1: (R)-メチル3-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノエート

【化 2 2 0】



40

トルエン(2mL)中の(R)-メチル3-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノエート(300mg、0.84mmol)、(*S*)-2-メチルピペリジン(166mg、1.68mmol)、Pd(OAc)₂(19mg、0.084mmol)、Xphos(80mg、0.168mmol)、及びCs₂CO₃(822mg、2.52mmol)の混合物を、N₂下で、120°Cで16時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、濾液を真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル: EtOAc=1:1)で精製し、(R)-メチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(5-((*S*)-2-メチルピペリジン-

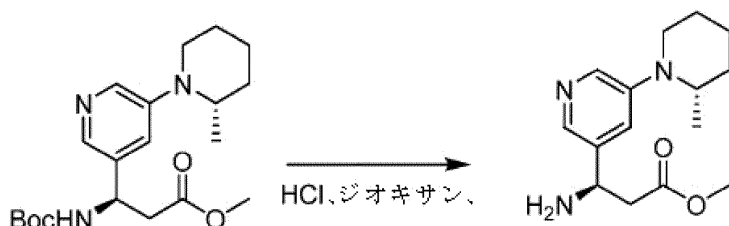
50

1-イル)ピリジン-3-イル)プロパノエート(30mg)を得た。収率10%(98%純度、UV=214nm、ESI378(M+H)⁺)。

【0445】

ステップ2：(R)-メチル3-アミノ-3-(5-((S)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)プロパノエート

【化221】

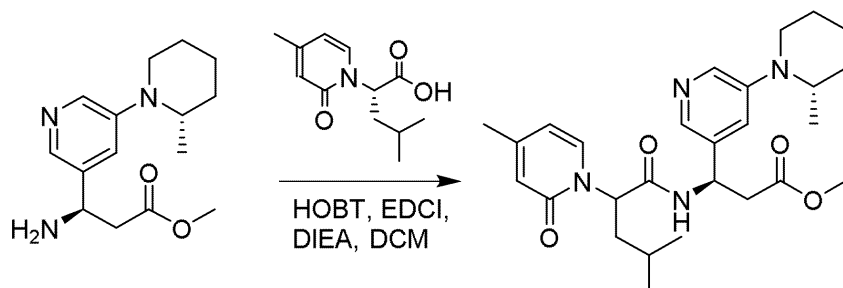


(R)-メチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(5-((S)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)プロパノエート(50mg、0.13mmol)を、ジオキサン(5mL)中のHCl(1mL)で、室温で1時間処理した。溶媒を真空内で除去し、粗生成物(R)-メチル3-アミノ-3-(5-((S)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)プロパノエートを黄色の油(37mg)として得た。収率100%(98%純度、UV=214nm、ESI278(M+H)⁺)。粗生成物を次のステップに直接使用した。

【0446】

ステップ3：メチル(3R)-3-(4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)-3-(5-((S)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)プロパノエート

【化222】

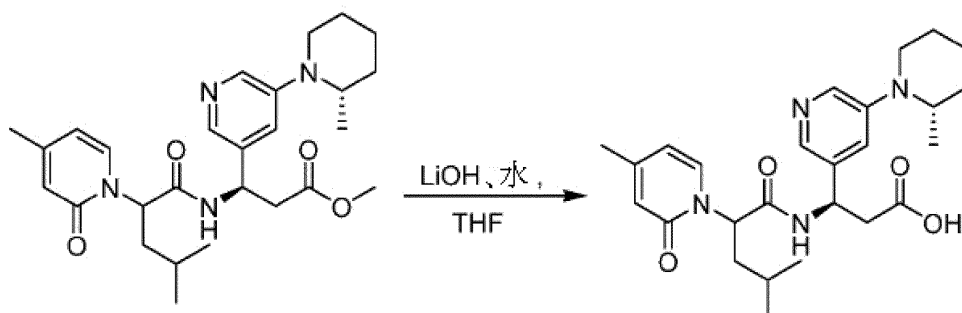


DCM(5mL)中の(R)-メチル3-アミノ-3-(5-((S)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)プロパノエート(37mg、0.13mmol)、(S)-4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸(29mg、0.13mmol)、HOBt(27mg、0.20mmol)、EDCI(38mg、0.20mmol)、及びDIEA(52mg、0.40mmol)の混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物を10mLの水に注ぎ、溶液をDCM(30×3)で抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル：EtOAc=1：1)で精製し、所望の生成物メチル(3R)-3-(4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタナミド)-3-(5-((S)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)プロパノエートを黄色の油(40mg)として得た。収率63%(95%純度、UV=254nm、ESI483(M+H)⁺)。

【0447】

ステップ4：(3R)-3-(4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)-3-(5-((S)-2-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)プロパン酸

【化 2 2 3】



10

メチル (3R) - 3 - (4 - メチル - 2 - (4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) ペンタアミド) - 3 - (5 - ((S) - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) プロパノエート (40 mg, 0.08 mmol) を、THF (2 mL) 中の LiOH (H₂O 中の 1M, 0.6 mL) で、室温で 2 時間処理した。混合物を 1M HCl で pH = 5 ~ 6 に調整し、溶媒を真空内で除去した。得られた残留物を分取 HPLC A (30 ~ 70% MeCN) で精製し、所望の化合物 AG2a (1.3 mg) 及び化合物 AG2b (5.6 mg) を白色の固体として得た。

【0448】

化合物 AG2b LC/MS A : 98% 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.58 分、ESI 469 (M+H)⁺。

20

【0449】

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、7.95 (s, 1H)、7.64 (d, J = 7.1 Hz, 1H)、7.38 (s, 1H)、6.43 - 6.25 (m, 2H)、5.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、5.29 (t, J = 7.3 Hz, 1H)、4.11 (s, 1H)、3.42 (d, J = 12.4 Hz, 1H)、3.04 (t, J = 11.7 Hz, 1H)、2.82 - 2.86 (m, 2H)、2.25 (s, 3H)、1.98 - 1.58 (m, 8H)、1.41 - 1.31 (m, 1H)、1.09 (d, J = 6.7 Hz, 3H)、0.95 - 0.91 (m, 6H)。

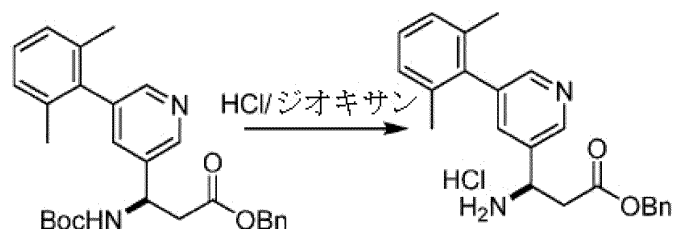
【0450】

30

化合物 AH1 の調製

ステップ 1 : (R) - ベンジル 3 - アミノ - 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) プロパノエート塩酸塩

【化 2 2 4】



40

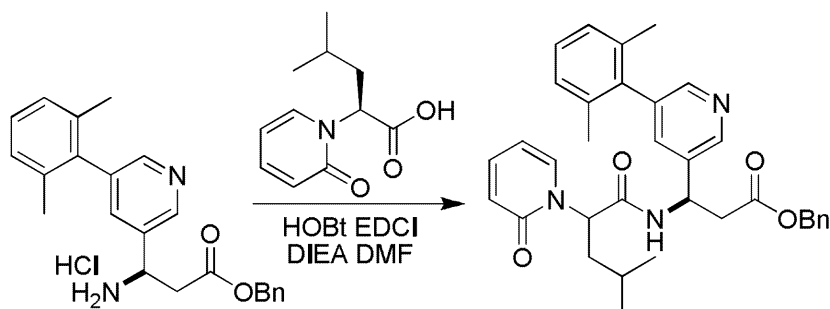
DCM (4 mL) 中の (R) - ベンジル - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) プロパノエート (150 mg, 0.33 mmol) の溶液に、HCl / ジオキサン (4 M, 2 mL) を加え、溶液を室温で 1 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物 (R) - ベンジル 3 - アミノ - 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) プロパノエート塩酸塩を淡黄色の油 (117 mg) として得、これをさらに精製することなく、次のステップに直接使用した。収率 99% (97% 純度、UV = 214 nm、ESI 361 (M+H)⁺)。

【0451】

50

ステップ2：(3R)-ベンジル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパノエート

【化225】

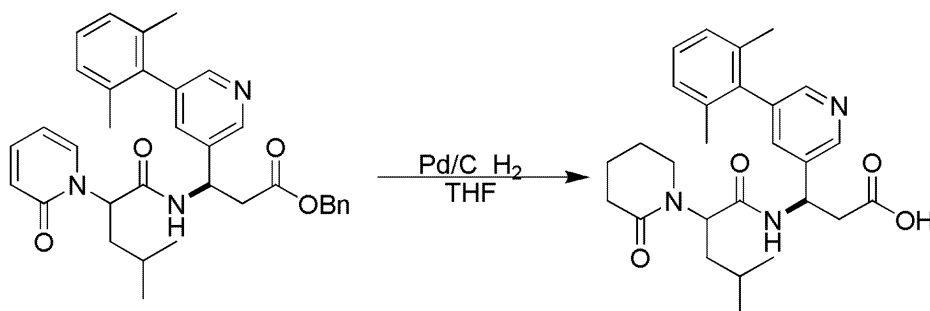


DMF (4 mL) 中の (R)-ベンジル3-アミノ-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート塩酸塩 (117 mg、0.325 mmol)、(S)-4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸 (71 mg、0.34 mmol)、HOBT (66 mg、0.49 mmol)、EDCI (94 mg、0.49 mmol)、及び DIEA (126 mg、0.98 mmol) の混合物を、室温で3時間撹拌した。混合物を水に注ぎ、溶液を EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これを分取-TLC (EtOAc：石油エーテル=1：1) で精製し、所望の生成物 (3R)-ベンジル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタナミド)プロパノエートを無色の油 (80 mg) として得た。収率 44% (70% 純度、UV = 214 nm、ESI 552 (M+H)⁺)。

【0452】

ステップ3：(3R)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(2-オキソピペリジン-1-イル)ペンタアミド)プロパン酸

【化226】



THF (6 mL) 中の (3R)-ベンジル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパノエート (80 mg、0.145 mmol) に、Pd/C (10%、40 mg) を加え、溶液を H₂ 大気下で、室温で16時間撹拌した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これを分取-HPLC A (30~70% MeCN) で精製し、所望の生成物 (3R)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(2-オキソピペリジン-1-イル)ペンタナミド)プロパン酸を白色の固体 (26.2 mg) として得た。

【0453】

化合物 AH1 LC/MS A：100% 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.58 分、ESI 466 (M+H)⁺。

【0454】

^1H NMR (500 MHz、MeOD) δ 8.57 (d、 $J=5.6$ Hz、1H)、8.25 (s、1H)、7.67–7.59 (m、1H)、7.27–7.07 (m、3H)、5.42 (t、 $J=7.0$ Hz、1H)、5.31–5.19 (m、1H)、3.32–3.09 (m、2H)、2.98–2.86 (m、2H)、2.56–2.21 (m、2H)、2.06–1.95 (m、6H)、1.91–1.36 (m、7H)、1.09–0.83 (m、6H)。

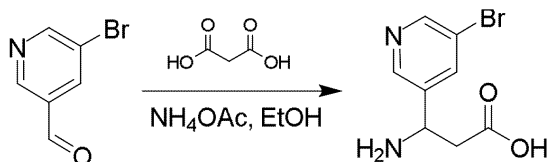
【0455】

化合物AH2の調製

ステップ1：3-アミノ-3-(5-ブロモピリジン-3-イル)プロパン酸

10

【化227】



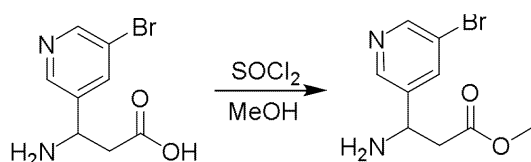
EtOH (100 mL) 中の5-ブロモニコチンアルデヒド (20.0 g、107.5 mmol) の溶液に、マロン酸 (11.2 g、107.5 mmol) 及び NH_4OAc (16.6 g、215.0 mmol) を加えた。混合物を80℃に加熱し、16時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物3-アミノ-3-(5-ブロモピリジン-3-イル)プロパン酸を白色の固体 (26.3 mg) として得、これをさらに精製することなく、次のステップに使用した。(ESI 245 (M+H)⁺)。

20

【0456】

ステップ2：メチル3-アミノ-3-(5-ブロモピリジン-3-イル)プロパノエート

【化228】



30

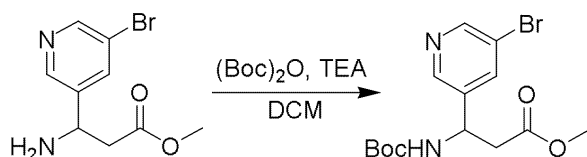
0℃でのMeOH (50 mL) 中の3-アミノ-3-(5-ブロモピリジン-3-イル)プロパン酸 (26.3 g、107.3 mmol) の溶液に、 SOCl_2 (8 mL) を滴下し、反応混合物を80℃で2時間撹拌した。水 (50 mL) を加え、溶液をEtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機相を飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL×2) 及び塩水 (20 mL) で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これをシリカゲルカラム (EtOAc 中5% MeOH) で精製し、所望の生成物メチル3-アミノ-3-(5-ブロモピリジン-3-イル)プロパノエートを無色の油 (10 g) として得た。収率36% 2ステップ (73% 純度、UV = 214 nm、ESI 260 (M+H)⁺)。

40

【0457】

ステップ3：メチル3-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノエート

【化229】



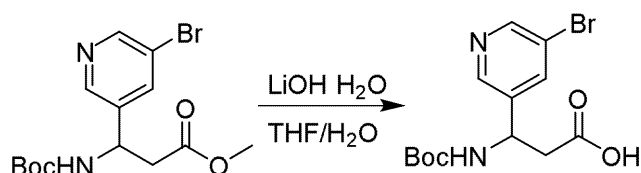
50

DCM (20 mL) 中のメチル 3-アミノ-3-(5-ブロモピリジン-3-イル) プロパノエート (5.0 g、19.3 mmol) 及び Et₃N (5.8 g、57.9 mmol) の溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (4.3 g、19.3 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残留物を得、これをシリカゲルカラム (石油エーテル中 35% EtOAc) で精製し、所望の生成物メチル 3-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ) プロパノエートを無色の油 (5.1 g) として得た。収率 74% (86% 純度、UV = 214 nm、ESI 361 (M+H)⁺)。

【0458】

ステップ 4: 3-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ) プロパン酸

【化 230】

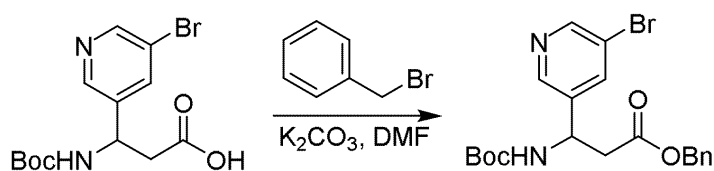


THF (20 mL) 中のメチル 3-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ) プロパノエート (5.1 g、14.2 mmol) の溶液に、水 (5 mL) 中の LiOH-H₂O (1.2 g、28.4 mmol) を加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を HCl (1 M) で pH = 6~7 に酸性化した。混合物を EtOAc (20 mL × 5) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物 3-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ) プロパン酸を無色の油 (4.2 g) として得、これをさらに精製することなく、次のステップに使用した。収率 86% (98% 純度、UV = 214 nm、ESI 347 (M+H)⁺)。

【0459】

ステップ 5: ベンジル 3-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ) プロパノエート

【化 231】



DMF (20 mL) 中の 3-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ) プロパン酸 (4.2 g、12.2 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (3.4 g、24.4 mmol) 及び (ブロモメチル) ベンゼン (2.5 g、14.6 mmol) を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した。水 (100 mL) を加え、溶液を EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を塩水 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これをシリカゲルカラム (石油エーテル中 35% EtOAc) で精製し、生成物ベンジル 3-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ) プロパノエートを無色の油 (4.2 g) として得た。収率 79% (83% 純度、UV = 214 nm、ESI 436 (M+H)⁺)。

【0460】

ステップ 6: ベンジル 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル) プロパノエート

10

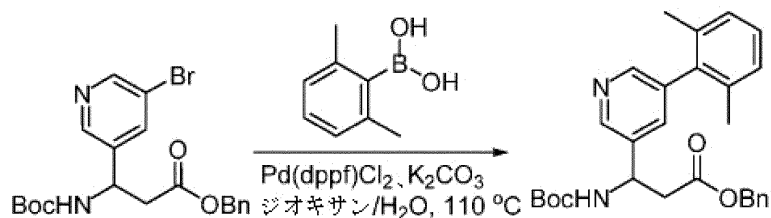
20

30

40

50

【化 2 3 2】

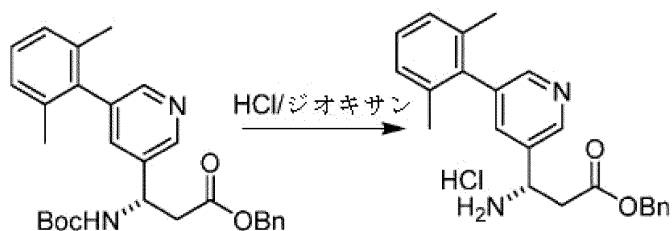


N₂大気下でのジオキサン（10 mL）及びH₂O（2 mL）中のベンジル 3-（5-ブロモピリジン-3-イル）-3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノエート（4.3 mg、9.9 mmol）、（2,6-ジメチルフェニル）ボロン酸（1.78 g、11.9 mmol）、PdCl₂（dppf）（724 mg、0.99 mmol）、及びK₂CO₃（2.7 g、19.8 mmol）の混合物を、電子レンジで110 °Cで1時間加熱した。水（20 mL）を加え、溶液をEtOAc（20 mL×3）で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮し、残留物を得、これをシリカゲルカラム（石油エーテル中35% EtOAc）で精製し、所望の生成物ベンジル 3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-（5-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）プロパノエートを褐色の油（3.1 g）として得た。収率70%（94%純度、UV = 214 nm、ESI 461（M+H）⁺）。ラセミ生成物を、分取キラルHPLCで、ベンジル（S）-3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-（5-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）プロパノエート（1.3 g）及びベンジル（R）-3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-（5-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）プロパノエート（1.3 g）に、白色の固体として分離した。

【0461】

ステップ7：（S）-ベンジル 3-アミノ-3-（5-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）プロパノエート塩酸塩

【化 2 3 3】



DCM（4 mL）中の（S）-ベンジル 3-（（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-3-（5-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）プロパノエート（150 mg、0.33 mmol）の溶液に、HCl/ジオキサン（4 M、2 mL）を加え、溶液を室温で1時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物（S）-ベンジル 3-アミノ-3-（5-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）プロパノエート塩酸塩を淡黄色の油（117 mg）として得、これをさらに精製することなく、次のステップに直接使用した。期待する収率99%（97.70%純度、UV = 214 nm、ESI 361（M+H）⁺）。

【0462】

ステップ8：（3S）-ベンジル 3-（5-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）-3-（4-メチル-2-（2-オキソピリジン-1（2H）-イル）ペンタアミド）プロパノエート

10

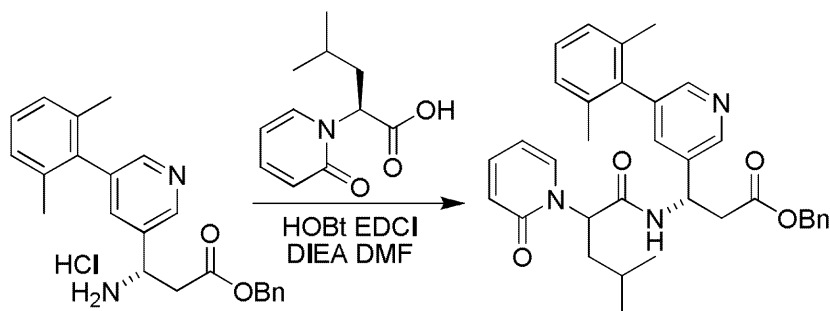
20

30

40

50

【化 2 3 4】



10

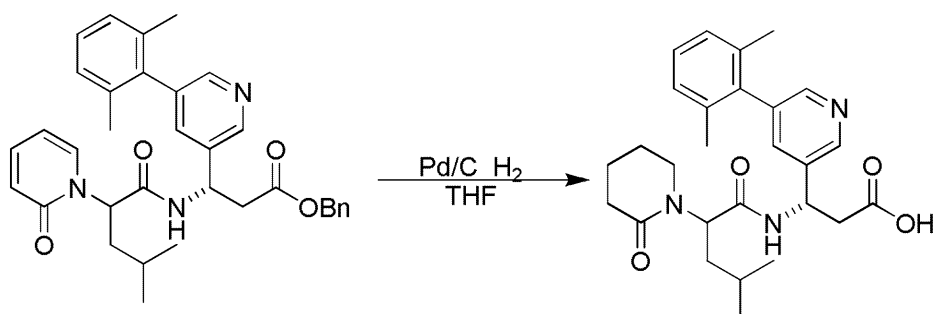
DMF (4 mL) 中の (S) -ベンジル 3 -アミノ -3 - (5 - (2, 6 -ジメチルフェニル) ピリジン -3 -イル) プロパノエート塩酸塩 (117 mg、0.325 mmol)、(S) -4 -メチル -2 - (2 -オキソピリジン -1 (2H) -イル) ペンタン酸 (71 mg、0.34 mmol)、HOBT (66 mg、0.49 mmol)、EDCI (94 mg、0.49 mmol)、及び DIEA (126 mg、0.98 mmol) の混合物を、室温で 3 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、溶液を EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これを分取 - TLC (EtOAc : 石油 = 1 : 1) で精製し、所望の生成物 (3S) -ベンジル 3 - (5 - (2, 6 -ジメチルフェニル) ピリジン -3 -イル) -3 - (4 -メチル -2 - (2 -オキソピリジン -1 (2H) -イル) ペンタナミド) プロパノエートを無色の油 (103 mg) として得た。収率 57% (83% 純度、UV = 214 nm、ESI 552 (M+H)⁺)。

20

【0463】

ステップ 9 : (3S) -3 - (5 - (2, 6 -ジメチルフェニル) ピリジン -3 -イル) -3 - (4 -メチル -2 - (2 -オキソピリジン -1 -イル) ペンタアミド) プロパン酸

【化 2 3 5】



30

THF (6 mL) 中の (3S) -ベンジル 3 - (5 - (2, 6 -ジメチルフェニル) ピリジン -3 -イル) -3 - (4 -メチル -2 - (2 -オキソピリジン -1 (2H) -イル) ペンタアミド) プロパノエート (103 mg、0.19 mmol) に、Pd/C (10%、50 mg) を加え、混合物を H₂ 大気下で、室温で 24 時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これを分取 - HPLC A (30 ~ 70% MeCN) で精製し、所望の生成物 (3S) -3 - (5 - (2, 6 -ジメチルフェニル) ピリジン -3 -イル) -3 - (4 -メチル -2 - (2 -オキソピリジン -1 -イル) ペンタアミド) プロパン酸を白色の固体 (38.8 mg) として得た。

40

【0464】

化合物 AH2 LC/MS A : 100% 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.58 分、ESI 466 (M+H)⁺。

【0465】

¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ 8.57 (dd、J = 6.2、2.1 Hz、1H)、8.24 (d、J = 1.9 Hz、1H)、7.67 - 7.59 (m、1H)、

50

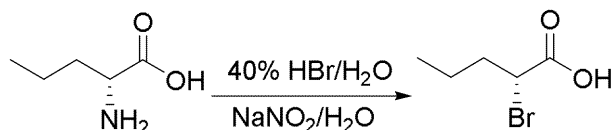
7.24-7.18 (m, 1H)、7.15 (d, $J=7.4$ Hz、2H)、5.41 (t, $J=6.9$ Hz、1H)、5.32-5.20 (m, 1H)、3.30-3.20 (m, 2H)、2.91 (dd, $J=7.0, 4.9$ Hz、2H)、2.52-2.23 (m, 2H)、2.02 (s, 3H)、2.01 (d, $J=3.0$ Hz、3H)、1.92-1.56 (m, 6H)、1.55-1.41 (m, 1H)、0.99-0.90 (m, 6H)。

【0466】

化合物A Iの調製

ステップ1：(R)-2-ブロモペンタン酸

【化236】

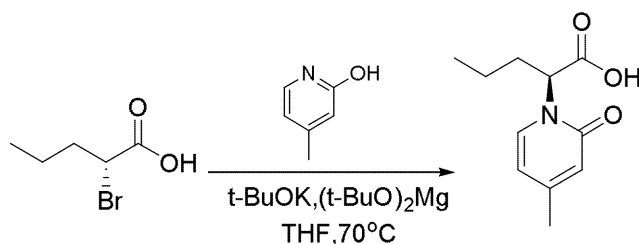


N_2 大気下、0℃での H_2O (10 mL) 中の40% HBr中の(R)-2-アミノペンタン酸 (2.0 g、17.1 mmol) の溶液に、 H_2O (8 mL) 中の $NaNO_2$ (1.89 g、27.4 mmol) の溶液を滴下した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。混合物をEtOAc (20 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物(R)-2-ブロモペンタン酸を褐色の油 (2.5 g) として得、これをさらに精製することなく、次のステップで使用した。収率81%

【0467】

ステップ2：(S)-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸

【化237】



無水THF (15 mL) 中の(R)-2-ブロモペンタン酸 (1.45 g、8.02 mmol) の溶液に、 $(t-BuO)_2Mg$ (1.56 g、9.16 mmol) を加えた。混合物を N_2 大気下で、30℃で3時間攪拌した。次に、4-メチルピリジン-2-オール (500 mg、4.58 mmol) 及び $t-BuOK$ (524 mg、34.67 mmol) を、反応混合物に加えた。次に、混合物を N_2 大気下で、70℃で16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、HCl (1 M) で $pH=3\sim 4$ に酸性化した。混合物をEtOAc (20 mL×5) で抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させた。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィー (H_2O (5% TFA) 中の0%~60% MeOH) で精製し、所望の生成物(S)-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸 (110 mg) を得た。収率11% (94%純度、UV=214 nm、ESI 210 ($M+H$)⁺)。

【0468】

ステップ3：メチル(3S)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパノエート

10

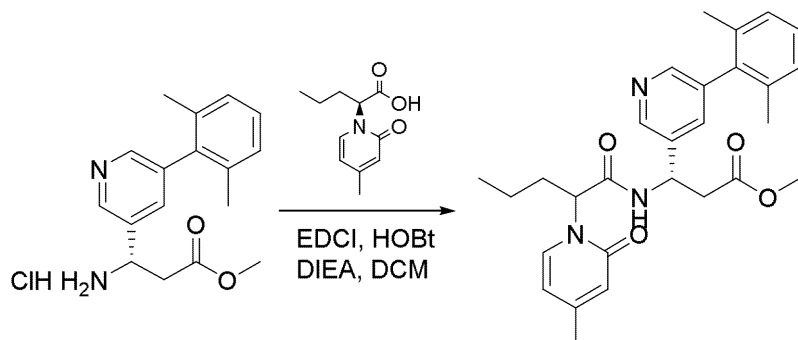
20

30

40

50

【化 2 3 8】



10

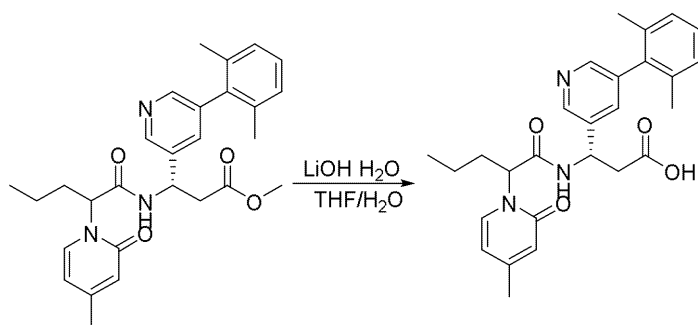
DCM (10 mL) 中の (S) - 2 - (4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) ペンタン酸 (65 mg、0.31 mmol)、メチル (S) - 3 - アミノ - 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) プロパノエート塩酸塩 (83 mg、0.26 mmol)、HOBT (42 mg、0.31 mmol)、EDCI (59 mg、0.31 mmol)、及び DIEA (101 mg、0.78 mmol) の混合物を、室温で 16 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して残留物を得、これを分取 - TLC (石油エーテル : EtOAc 1 : 1) で精製し、所望の生成物メチル (3S) - 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - (4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) ペンタアミド) プロパノエートを無色の油 (70 mg) として得た。収率 57% (100% 純度、UV = 214 nm、ESI 476 (M + H)⁺)。

20

【0469】

ステップ 4 : (3S) - 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - (4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) ペンタアミド) プロパン酸

【化 2 3 9】



30

メチル (3S) - 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - (4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) ペンタアミド) プロパノエート (70 mg、0.15 mmol) を、THF (4 mL) 中の LiOH·H₂O (19 mg、0.45 mmol) 及び H₂O (2 mL) で、室温で 1 時間処理した。混合物を HCl (1M) で pH = 5 ~ 6 に酸性化した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を分取 HPLC A (30 ~ 70% MeCN) で精製し、化合物 AI 1 (16.7 mg) 及び化合物 AI 2 (16.8 mg) を白色の固体として得た。

40

【0470】

化合物 AI 1 LC/MS A 100% 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.54 分、ESI 462 (M + H)⁺。

【0471】

¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ 8.53 (d、J = 1.7 Hz、1H)、8.19 (d、J = 1.4 Hz、1H)、7.57 (d、J = 7.1 Hz、1H)、7.

50

5.4 (s, 1H)、7.21 (t, J=7.5 Hz, 1H)、7.13 (t, J=6.6 Hz, 2H)、6.26 (s, 1H)、6.23 (dd, J=7.1, 1.8 Hz, 1H)、5.57 (dd, J=8.8, 7.1 Hz, 1H)、5.42 (t, J=7.2 Hz, 1H)、2.93 (d, J=7.2 Hz, 2H)、2.19 (s, 3H)、2.14-2.04 (m, 1H)、1.97 (s, 3H)、1.96-1.88 (m, 1H)、1.87 (s, 3H)、1.37-1.27 (m, 2H)、0.98 (t, J=7.4 Hz, 3H)。

【0472】

化合物A I 2 LC/MS A 100%純度、UV=214 nm、Rt=1.57分、ESI 462 (M+H)⁺。

【0473】

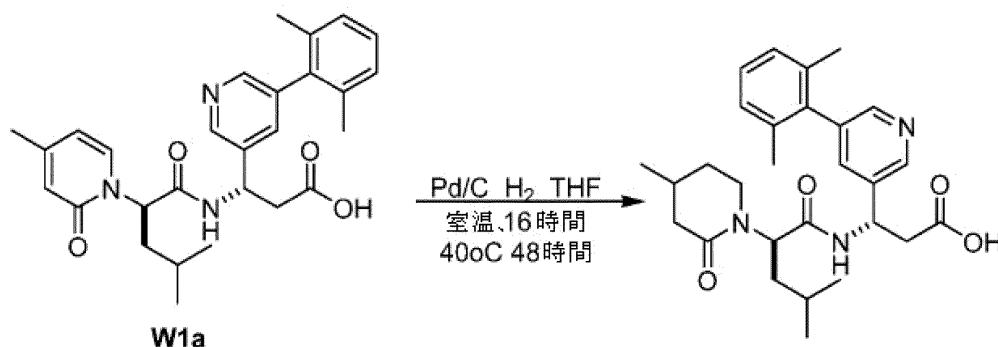
¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.59 (d, J=1.9 Hz, 1H)、8.26 (d, J=1.7 Hz, 1H)、7.68 (t, J=1.9 Hz, 1H)、7.63 (d, J=7.1 Hz, 1H)、7.26-7.19 (m, 1H)、7.16 (d, J=7.5 Hz, 2H)、6.38 (s, 1H)、6.31 (dd, J=7.2, 1.8 Hz, 1H)、5.56 (dd, J=8.9, 6.9 Hz, 1H)、5.39 (t, J=7.3 Hz, 1H)、2.96-2.87 (m, 2H)、2.24 (s, 3H)、2.05-1.93 (m, 7H)、1.90-1.79 (m, 1H)、1.31-1.12 (m, 2H)、0.90 (t, J=7.4 Hz, 3H)。

【0474】

化合物A J 1 a及び化合物A J 1 bの調製

ステップ1：(3S)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-((2R)-4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピペリジン-1-イル)ペンタアミド)プロパン酸

【化240】



THF (10 mL) 中のW1a (60 mg, 0.13 mmol) の溶液に、Pd/C (10%, 50 mg) を加え、混合物をH₂大気下で、40℃で48時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これを分取-HPLC A (30~70% MeCN) で精製し、所望の生成物A J 1 a (23.6 mg) を白色の固体として得た。

【0475】

化合物A J 1 a LC/MS A : 100%純度、UV=214 nm、Rt=1.64分、ESI 480 (M+H)⁺。

【0476】

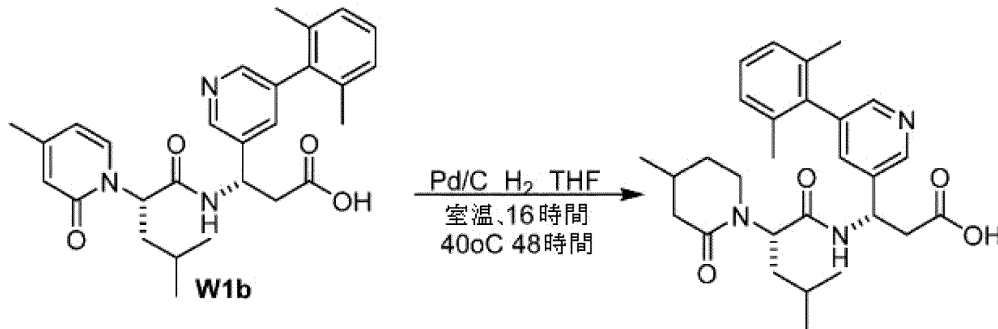
¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.57 (s, 1H)、8.25 (s, 1H)、7.57 (dd, J=3.9, 2.1 Hz, 1H)、7.22 (t, J=7.5 Hz, 1H)、7.19-7.13 (m, 2H)、5.42 (t, J=7.0 Hz, 1H)、5.26 (t, J=7.9 Hz, 1H)、3.42-3.34 (m, 1H)、3.16 (m, 1H)、2.94 (dd, J=6.8, 1.9 Hz, 2H)、2.49-2.29 (m, 1H)、2.02 (s, 3H)、2.00 (d, J=2.8 Hz, 3H)、1.9

8-1.61 (m, 5H)、1.56-1.13 (m, 2H)、0.96-0.91 (m, 9H)。

【0477】

ステップ2：(3S)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-((2S)-4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピペリジン-1-イル)ペンタアミド)プロパン酸

【化241】



THF (10 mL) 中の W1b (30 mg、0.06 mmol) の溶液に、Pd/C (10%、50 mg) を加え、H₂ 大気下で、40 °C で 20 時間撹拌した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これを分取-HPLC A (30~70% MeCN) で精製し、所望の生成物 AJ1b (9.1 mg) を白色の固体として得た。

【0478】

化合物 AJ1b LC/MS A: 100% 純度、UV = 214 nm、R_t = 1.62 分、ESI 480 (M+H)⁺。

【0479】

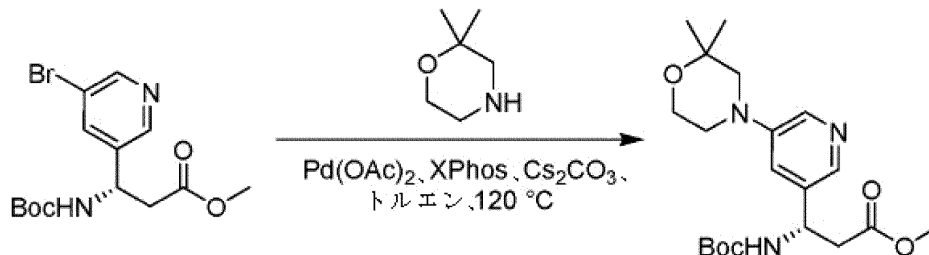
¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ 8.58 (s, 1H)、8.25 (s, 1H)、7.66 (s, 1H)、7.25-7.19 (m, 1H)、7.16 (d, J = 7.5 Hz, 2H)、5.42 (t, J = 6.9 Hz, 1H)、5.27-5.23 (m, 1H)、3.50-3.36 (m, 1H)、3.31-3.20 (m, 1H)、2.98-2.88 (m, 2H)、2.14-2.04 (m, 1H)、2.01 (d, J = 6.9 Hz, 6H)、1.94-1.88 (m, 2H)、1.74-1.34 (m, 4H)、1.08-1.00 (m, 3H)、0.96-0.83 (m, 6H)。

【0480】

化合物 AK1 及び化合物 AK2 の調製

ステップ1：(S)-メチル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(5-(2,2-ジメチルモルホリノ)ピリジン-3-イル)プロパノエート

【化242】



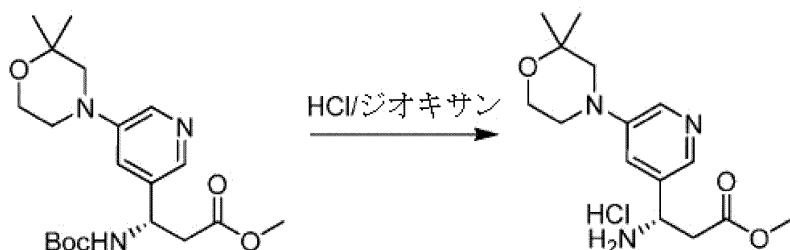
トルエン (2 mL) 中の (S)-メチル 3-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノエート (150 mg、0.42 mmol)、2,2-ジメチルモルホリン (96 mg、0.84 mmol)、Pd(OAc)₂ (9 mg、0.04 mmol)、X-Phos (40 mg、0.08 mmol)、及び Cs₂CO₃ (408 mg、1.25 mmol) の混合物を、N₂ 大気下で、120 °C で 1

6 時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これを分取-TLC (EtOAc:石油エーテル=1:2) で精製し、所望の生成物 (S)-メチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(5-(2,2-ジメチルモルホリノ)ピリジン-3-イル)プロパノエートを無色の油 (88mg) として得た。収率54% (21%純度、UV=214nm、ESI394 (M+H)⁺)。

【0481】

ステップ2: (S)-メチル3-アミノ-3-(5-(2,2-ジメチルモルホリノ)ピリジン-3-イル)プロパノエート塩酸塩

【化243】

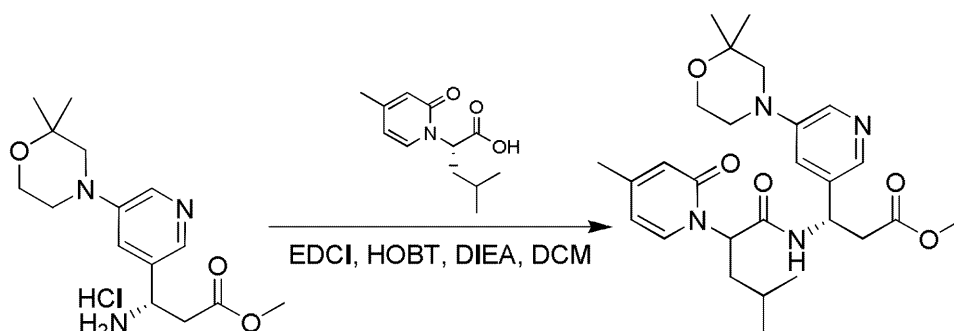


DCM (3mL) 中のメチル (S)-メチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(5-(2,2-ジメチルモルホリノ)ピリジン-3-イル)プロパノエート (88mg、0.22mmol) の溶液に、HCl/ジオキサン (4M、10mL) を加え、溶液を室温で3時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物 (S)-メチル3-アミノ-3-(5-(2,2-ジメチルモルホリノ)ピリジン-3-イル)プロパノエート塩酸塩を淡黄色の固体 (80mg) として得、これをさらに精製することなく、次のステップに直接使用した。収率100% (79%純度、UV=214nm、ESI294 (M+H)⁺)。

【0482】

ステップ3: (3S)-メチル3-(5-(2,2-ジメチルモルホリノ)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパノエート

【化244】



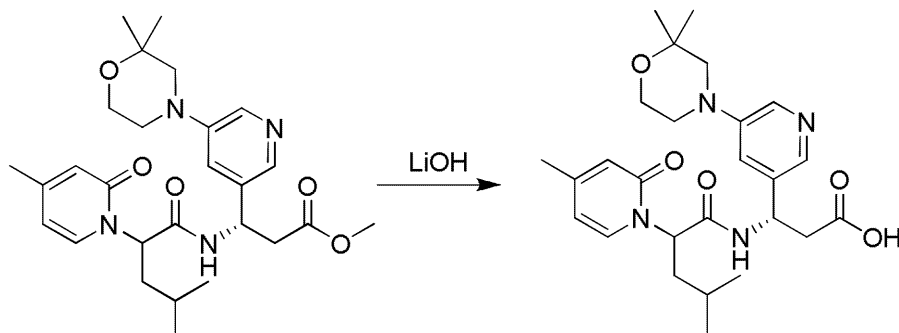
DCM (15mL) 中の (S)-メチル3-アミノ-3-(5-(2,2-ジメチルモルホリノ)ピリジン-3-イル)プロパノエート塩酸塩 (80mg、0.24mmol)、(S)-4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸 (65mg、0.29mmol)、HOBT (49mg、0.36mmol)、EDCI (93mg、0.49mmol)、及びDIEA (125mg、0.97mmol) の混合物を、室温で16時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを分取-TLC (EtOAc) で精製し、所望の生成物 (3S)-メチル3-(5-(2,2-ジメチルモルホリノ)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタナミド)プロパノエートを無色の油 (68mg) として得た。収率56% (69%純度、UV=214nm、ESI499

(M+H)⁺。

【0483】

ステップ4：(3S)-3-(5-(2,2-ジメチルモルホリノ)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパン酸

【化245】



(3S)-メチル3-(5-(2,2-ジメチルモルホリノ)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパノエート(68mg、0.14mmol)を、THF(6mL)中のLiOH-H₂O(18mg、0.42mmol)及びH₂O(1mL)で、室温で2時間処理した。混合物をHCl(1M)でpH=5に酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取HPLC(30~70% MeCN)で精製し、化合物AK1(20.9mg)及び化合物AK2(13.6mg)を白色の固体として得た。

【0484】

化合物AK1 LC/MS A:100%純度、UV=214nm、Rt=1.49分、ESI485(M+H)⁺。

【0485】

¹H NMR(500MHz、MeOD) δ 8.08(d、J=2.3Hz、1H)、7.94(s、1H)、7.60(d、J=7.2Hz、1H)、7.28(s、1H)、6.36(s、1H)、6.28(dd、J=7.1、1.8Hz、1H)、5.69(dd、J=9.3、6.8Hz、1H)、5.33(t、J=7.2Hz、1H)、3.95-3.82(m、2H)、3.18-3.11(m、2H)、3.06-2.99(m、2H)、2.83(d、J=7.3Hz、2H)、2.22(s、3H)、1.98-1.83(m、2H)、1.49-1.43(dtm、1H)、1.32(s、6H)、0.99-0.96(m、6H)。

【0486】

化合物AK2 LC/MS A:100%純度、UV=214nm、Rt=1.52分、ESI485(M+H)⁺。

【0487】

¹H NMR(500MHz、MeOD) δ 8.14(d、J=2.5Hz、1H)、8.01(s、1H)、7.63(d、J=7.1Hz、1H)、7.37(s、1H)、6.40(s、1H)、6.31(dd、J=7.1、1.8Hz、1H)、5.69(dd、J=9.1、7.0Hz、1H)、5.28(t、J=7.3Hz、1H)、3.98-3.79(m、2H)、3.24-3.17(m、2H)、3.08(s、2H)、2.91-2.79(m、2H)、2.25(s、3H)、1.93-1.75(m、2H)、1.40-1.35(m、1H)、1.34(s、6H)、0.94-0.90(m、6H)。

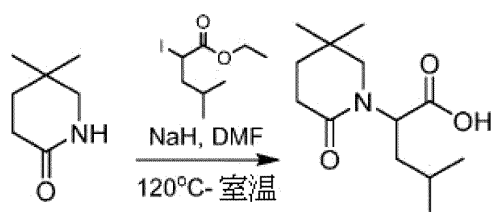
【0488】

化合物AL1及び化合物AL2の調製

ステップ1：2-(5,5-ジメチル-2-オキソピペリジン-1-イル)-4-メチル

ペンタン酸

【化 2 4 6】

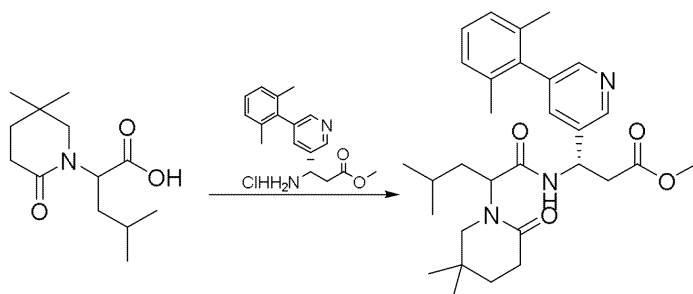


DMF (3 mL) 中の 5, 5-ジメチルピペリジン-2-オン (100 mg、0.79 mmol) の溶液に、NaH (油中 60%、158 mg、3.95 mmol) を加え、120 °C で 2 時間攪拌した。次に、エチル 2-ヨード-4-メチルペンタノエート (320 mg、1.19 mmol) を加え、溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応物を MeOH でクエンチし、減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC B (20~50% MeCN) で精製し、所望の生成物 2-(5, 5-ジメチル-2-オキソピペリジン-1-イル)-4-メチルペンタン酸を白色の固体 (38 mg) として得た。収率 20% (100% 純度、UV = 254 nm、ESI 242 (M+H)⁺)。

【0489】

ステップ 2：メチル (3S)-3-(2-(5, 5-ジメチル-2-オキソピペリジン-1-イル)-4-メチルペンタアミド)-3-(5-(2, 6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート

【化 2 4 7】



DCM (5 mL) 中の 2-(5, 5-ジメチル-2-オキソピペリジン-1-イル)-4-メチルペンタン酸 (38 mg、0.16 mmol)、メチル (S)-3-アミノ-3-(5-(2, 6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート塩酸塩 (56 mg、0.18 mmol)、HOBt (26 mg、0.19 mmol)、EDCI (36 mg、0.19 mmol)、及び DIEA (62 mg、0.48 mmol) の混合物を、室温で 16 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残留物を得、これを分取-TLC (石油エーテル：EtOAc 1：1) で精製し、所望の生成物メチル (3S)-3-(2-(5, 5-ジメチル-2-オキソピペリジン-1-イル)-4-メチルペンタアミド)-3-(5-(2, 6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエートを無色の油 (50 mg) として得た。収率 63% (94% 純度、UV = 254 nm、ESI 508 (M+H)⁺)。

【0490】

ステップ 3：(3S)-3-(2-(5, 5-ジメチル-2-オキソピペリジン-1-イル)-4-メチルペンタアミド)-3-(5-(2, 6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパン酸

10

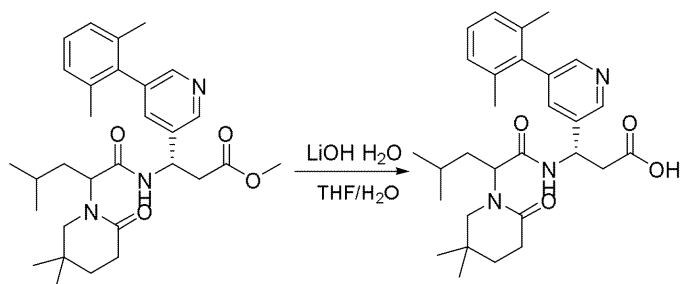
20

30

40

50

【化 2 4 8】



メチル (3S) - 3 - (2 - (5, 5 - ジメチル - 2 - オキソピペリジン - 1 - イル) - 4 - メチルペンタナミド) - 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) プロパノエート (50 mg、0.1 mmol) を、THF (5 mL) 中の LiOH - H₂O (21 mg、0.5 mmol) 及び H₂O (1 mL) で、室温で 1 時間処理した。混合物を HCl (1 M) で pH = 5 ~ 6 に酸性化し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取 HPLC A (30 ~ 70 % MeCN) で精製し、生成物 (3S) - 3 - (2 - (5, 5 - ジメチル - 2 - オキソピペリジン - 1 - イル) - 4 - メチルペンタアミド) - 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) プロパン酸を白色の固体 (35 mg) として得た。収率 72 % (100 % 純度、UV = 254 nm、ESI 494 (M + H)⁺)。ジアステレオマー (3S) - 3 - (2 - (5, 5 - ジメチル - 2 - オキソピペリジン - 1 - イル) - 4 - メチルペンタアミド) - 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) プロパン酸を、分取キラル SFC F で 2 つの化合物 AL 1 (10 mg) 及び化合物 AL 2 (11 mg) に白色固体として分離した。

【0491】

化合物 AL 1 LC/MS B 99 % 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.66 分、ESI 494 (M + H)⁺。

【0492】

¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ 8.46 (s、1H)、8.12 (s、1H)、7.55 (s、1H)、7.13 - 6.98 (m、3H)、5.27 (t、J = 6.9 Hz、1H)、5.18 - 5.08 (m、1H)、3.02 (d、J = 12.2 Hz、1H)、2.91 (dd、J = 25.8、9.8 Hz、1H)、2.84 - 2.70 (m、2H)、2.46 - 2.25 (m、2H)、1.90 (s、3H)、1.89 (s、3H)、1.62 - 1.45 (m、3H)、1.45 - 1.34 (m、1H)、1.35 - 1.27 (m、1H)、0.91 (d、J = 1.2 Hz、6H)、0.83 - 0.71 (m、6H)。

【0493】

化合物 AL 2 LC/MS B 99 % 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.66 分、ESI 494 (M + H)⁺。

【0494】

¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ 8.57 (s、1H)、8.24 (s、1H)、7.62 (s、1H)、7.23 - 7.14 (m、3H)、5.43 (t、J = 6.9 Hz、1H)、5.25 (dd、J = 8.4、7.1 Hz、1H)、3.06 (dd、J = 19.3、9.8 Hz、1H)、2.97 (d、J = 12.2 Hz、1H)、2.92 (d、J = 6.8 Hz、2H)、2.42 - 2.25 (m、2H)、2.02 (s、3H)、2.01 (s、3H)、1.76 - 1.66 (m、1H)、1.64 - 1.58 (m、1H)、1.58 - 1.47 (m、2H)、1.46 - 1.41 (m、1H)、1.05 - 0.86 (m、9H)、0.77 (s、3H)。

【0495】

化合物 AM の調製

ステップ 1：4 - メチル - 2 - (メチルスルホニルオキシ) ペンタノエート

【化 2 4 9】



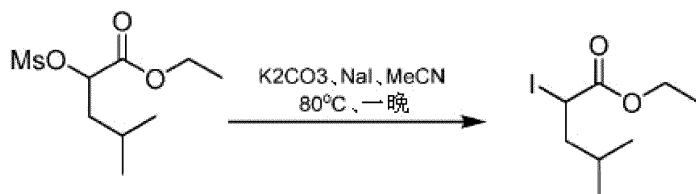
DCM (20 mL) 中のエチル 2-ヒドロキシー 4-メチルペンタノエート (5.0 g、31.2 mmol) 及び Et_3N (6.3 g、62.4 mmol) の溶液に、 MsCl (4.3 g、37.4 mmol) を 0°C で滴下した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、溶液を EtOAc (20 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物エチル 4-メチル 2-(メチルスルホニルオキシ)ペンタノエートを褐色の油 (7.2 g) として得た。収率 95% (68% 純度、 $\text{UV} = 214 \text{ nm}$ 、 $\text{ESI} 239 (\text{M} + \text{H})^+$)。粗生成物を次のステップに直接使用した。

10

【0 4 9 6】

ステップ 2：エチル 2-ヨード 4-メチルペンタノエート

【化 2 5 0】



20

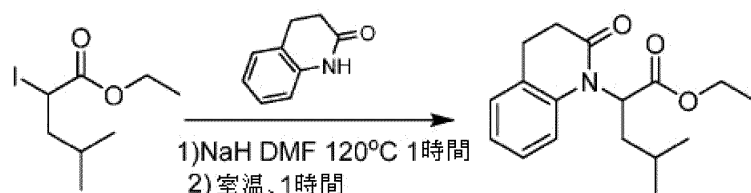
MeCN (80 mL) 中のエチル 4-メチル 2-(メチルスルホニルオキシ)ペンタノエート (2.0 g、8.4 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (3.5 g、25.2 mmol) 及び NaI (2.5 g、16.8 mmol) を加えた。反応混合物を 80°C で 16 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、溶液を EtOAc (20 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物エチル 2-ヨード 4-メチルペンタノエートを黄色の油 (1.8 g) として得た。収率 79%。粗生成物を次のステップに直接使用した。

30

【0 4 9 7】

ステップ 3：エチル 4-メチル 2-(2-オキソ 3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)ペンタノエート

【化 2 5 1】



40

DMF (10 mL) 中の 3,4-ジヒドロ 2(1H)-キノリノン (500 mg、3.4 mmol) の溶液に、60% NaH (163 mg、6.8 mmol) を加え、 120°C で 1 時間攪拌し、次に、室温に冷却し、エチル 2-ヨード 4-メチルペンタノエート (1.0 g、3.4 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、溶液を EtOAc (20 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0% ~ 10% EtOAc) で精製し、所望の生成

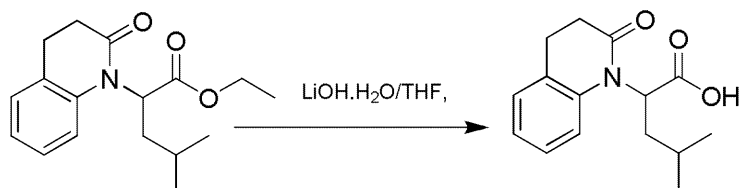
50

物メチル 4-メチル-2-(2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)ペンタノエートを白色の固体(370mg)として得た。収率38%(89%純度、UV=214nm、ESI 290(M+H)⁺)。

【0498】

ステップ4：4-メチル-2-(2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)ペンタン酸

【化252】



10

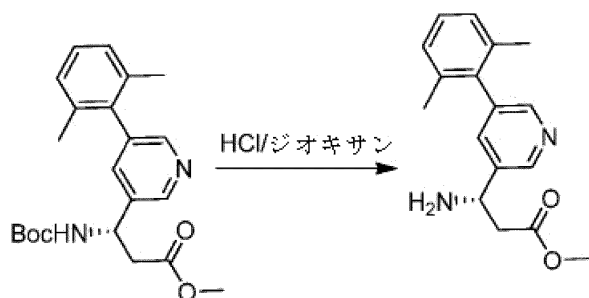
4-メチル-2-(2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)ペンタノエート(170mg、0.59mmol)を、THF(6mL)中のLiOH-H₂O(74mg、1.77mmol)及びH₂O(mL)で、室温で16時間処理した。混合物をpH=3までHCl(1M)で酸性化した。水溶液をEtOAc(20mL×2)で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物4-メチル-2-(2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)ペンタン酸を無色の固体(150g)として得た。収率95%(97%純度、UV=214nm、ESI 262(M+H)⁺)。粗生成物を次のステップに直接使用した。

20

【0499】

ステップ5：(S)-メチル3-アミノ-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート

【化253】



30

DCM(4mL)中のメチル(S)-メチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート(70mg、0.18mmol)の溶液に、HCl/ジオキサン(4M、2mL)を加え、溶液を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、粗生成物(S)-メチル3-アミノ-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエートを白色の固体(50mg)として得た。収率99%(88%純度、UV=214nm、ESI 285(M+H)⁺)。粗生成物を次のステップに直接使用した。

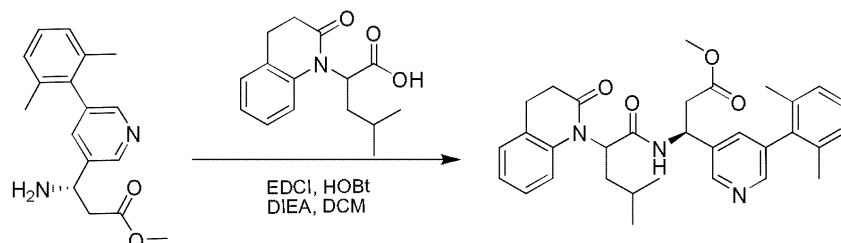
40

【0500】

ステップ6：3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパノエート

50

【化 2 5 4】

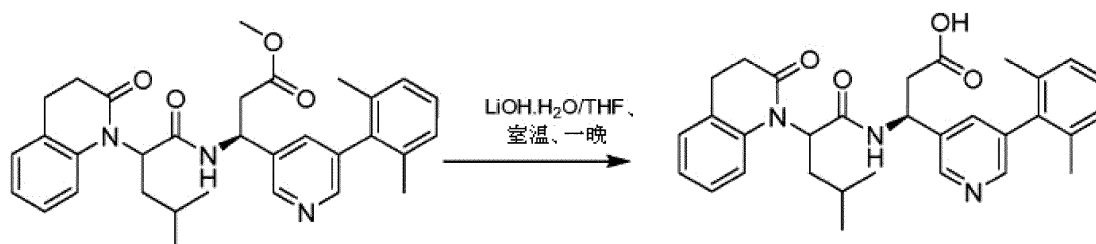


DCM (10 mL) 中の (S)-メチル 3-アミノ-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート塩酸塩 (50 mg、0.18 mmol)、4-メチル-2-(2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)ペンタナミド (56 mg、0.22 mmol)、HOBT (30 mg、0.22 mmol)、EDCI (60 mg、0.22 mmol)、及び DIEA (93 mg、0.72 mmol) の混合物を、室温で 3 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、溶液を DCM (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0%~70% EtOAc) で精製し、所望の生成物 (3S)-メチル 3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)ペンタナミド)プロパノエートを無色の油 (70 mg) として得た。収率 75% (93% 純度、UV = 214 nm、ESI 528 (M+H)⁺)。 10

【0501】

ステップ 7: (3S)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)ペンタナミド)プロパン酸 20

【化 2 5 5】



(3S)-メチル 3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)ペンタナミド)プロパノエート (70 mg、0.13 mmol) を、THF (6 mL) 中の LiOH·H₂O (16 mg、0.39 mmol) 及び H₂O (1 mL) で、室温で 4 時間処理した。混合物を pH = 5 まで HCl (1 M) で酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取 HPLC A (30~70% MeCN) で精製し、所望の生成物 (3S)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)ペンタナミド)プロパン酸 (16 mg) を白色の固体として得た。 30

【0502】

化合物 AM LC/MS A: 100% 純度、UV = 214 nm、R_t = 1.67 分、ESI 514 (M+H)⁺。 40

【0503】

¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ 8.58 (s、0.5 H)、8.48 (s、0.5 H)、8.25 (s、0.5 H)、8.19 (s、0.5 H)、7.67 (s、0.5 H)、7.45 (s、0.5 H)、7.31-6.77 (m、7 H)、5.67- 50

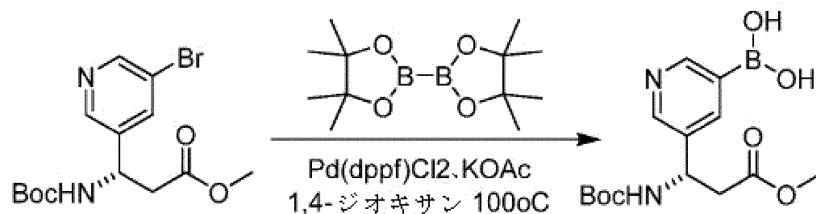
5.52 (m, 2H)、3.00–2.77 (m, 4H)、2.77–2.58 (m, 2H)、2.05–1.87 (m, 8H)、1.35 (s, 1H)、0.96–0.75 (m, 6H)。

【0504】

化合物AN1及び化合物AN2の調製

ステップ1：(S)–5–(1–(tert–ブトキシカルボニルアミノ)–3–メトキシ–3–オキソプロピル)ピリジン–3–イルボロン酸

【化256】



10

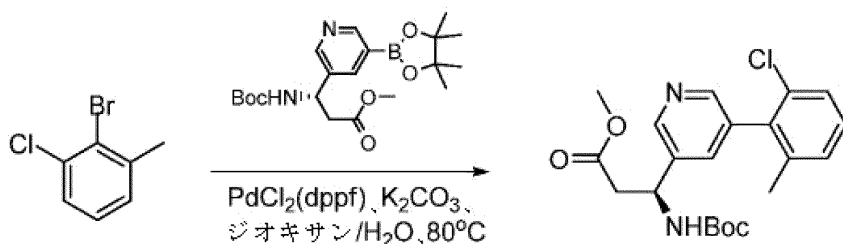
1, 4–ジオキサン (10 mL) 中の (S)–メチル 3–(5–ブロモピリジン–3–イル)–3–(tert–ブトキシカルボニルアミノ)プロパノエート (600 mg、1.68 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'–オクタメチル–2, 2'–ビ (1, 3, 2–ジオキサボロラン) (850 mg、3.36 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (61 mg、0.084 mmol)、及び KOAc (3300 mg、3.36 mmol) の混合物を、N₂ 大気下で、105℃で16時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、セライトで濾過した。濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これを逆相カラム (H₂O (TFA 5%) 中の 0%~50% MeOH) で精製し、所望の生成物 (S)–5–(1–(tert–ブトキシカルボニルアミノ)–3–メトキシ–3–オキソプロピル)ピリジン–3–イルボロン酸を無色の油 (350 mg) として得た。収率 64% (82.10% 純度、UV=214 nm、ESI 325 (M+H)⁺)。

20

【0505】

ステップ2：(S)–メチル 3–(tert–ブトキシカルボニルアミノ)–3–(5–(2–クロロ–6–メチルフェニル)ピリジン–3–イル)プロパノエート

【化257】



30

ジオキサン (3 mL) 及び H₂O (0.4 mL) 中のメチル 2–ブromo–1–クロロ–3–メチルベンゼン (100 mg、0.49 mmol)、(S)–メチル 3–(tert–ブトキシカルボニルアミノ)–3–(5–(4, 4, 5, 5–テトラメチル–1, 3, 2–ジオキサボロラン–2–イル)ピリジン–3–イル)プロパノエート (199 mg、0.49 mmol)、PdCl₂(dppf) (30 mg、0.04 mmol)、及び K₂CO₃ (138 mg、1.0 mmol) の混合物を、N₂ 大気下で、電子レンジで 85℃で50分間撹拌した。水 (20 mL) を加え、溶液を EtOAc (10 mL×3) で抽出した。合わせた有機相を真空内で濃縮し、シリカゲルカラム (石油エーテル：EtOAc 2：1) で精製し、所望の生成物 (S)–メチル 3–(tert–ブトキシカルボニルアミノ)–3–(5–(2–クロロ–6–メチルフェニル)ピリジン–3–イル)プロパノエートを無色の油 (120 mg) として得た。収率 51% (85% 純度、UV=214 nm、ESI 405.1 (M+H)⁺)。

40

50

【0506】

ステップ3：(S)-メチル3-アミノ-3-(5-(2-クロロ-6-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート

【化258】



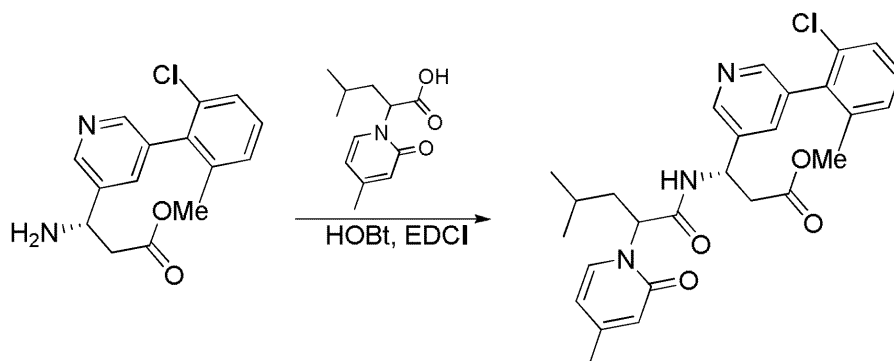
10

DCM (4 mL) 中の (S)-メチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(5-(2-クロロ-6-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート (120 mg、0.30 mmol) の溶液に、ジオキサン (4 M、2 mL) 中の HCl を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、粗生成物 (S)-メチル3-アミノ-3-(5-(2-クロロ-6-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエートを白色の固体 (110 mg) として得た。(82% 純度、UV=214 nm、ESI 305.1 (M+H)⁺)。粗生成物を次のステップに直接使用した。

ステップ4：(3S)-メチル3-(5-(2-クロロ-6-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタナミド)プロパノエート

20

【化259】



30

DCM (10 mL) 中の (S)-メチル3-アミノ-3-(5-(2-クロロ-6-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート (110 mg、0.36 mmol)、(S)-4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸 (81 mg、0.36 mmol)、HOBt (81 mg、0.6 mmol)、EDCI (115 mg、0.6 mmol)、及びDIEA (93 mg、0.72 mmol) の混合物を、室温で5時間攪拌した。水を加え、溶液をDCM (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これをフラッシュカラム (石油中10%~90% EtOAc) で精製し、所望の生成物 (3S)-メチル3-(5-(2-クロロ-6-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタナミド)プロパノエートを無色の油 (105 mg) として得た。収率49% (83% 純度、UV=214 nm、ESI 510.2 (M+H)⁺)。

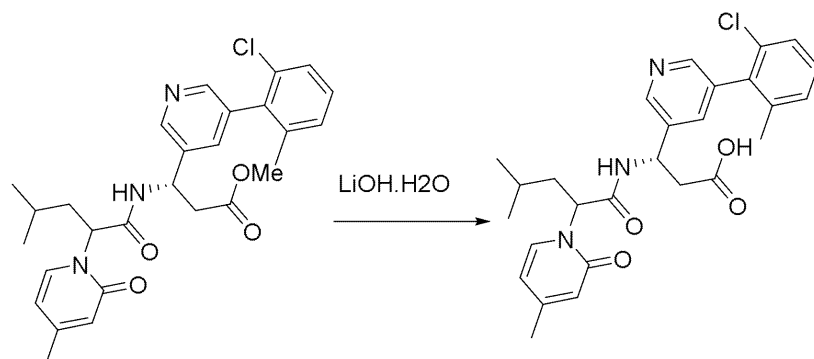
40

【0507】

ステップ5：(3S)-3-(5-(2-クロロ-6-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタナミド)プロパン酸

50

【化 2 6 0】



10

(3S)-メチル3-(5-(2-クロロ-6-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタナミド)プロパノエート(105mg、0.21mmol)を、THF(6mL)中のLiOH-H₂O(42mg、1.0mmol)及びH₂O(1mL)で、室温で4時間処理した。溶液をpH=5までHCl(1M)で酸性化し、溶媒を真空内で除去し、残留物を分取HPLC A(30~70%MeCN)で精製し、化合物AN1(22mg)及び化合物AN2(23mg)を白色の固体として得た。

化合物AN1 LC/MS 100%純度、UV=214nm、Rt=1.77分、ESI 496.3 (M+H)⁺。

20

【0508】

¹H NMR(500MHz、MeOD) δ 8.56(s、1H)、8.24(s、1H)、7.65-7.47(m、2H)、7.42-7.21(m、3H)、6.28(s、1H)、6.25-6.19(m、1H)、5.74-5.64(m、1H)、5.45-5.41(m、1H)、2.91(d、J=7.0Hz、2H)、2.19(d、J=7.1Hz、3H)、1.94-1.86(m、4H)、1.48-1.42(m、1H)、0.978-0.88(m、6H)。

【0509】

化合物AN2 LC/MS 100%純度、UV=214nm、Rt=1.82分、ESI 496.3 (M+H)⁺。

30

【0510】

¹H NMR(500MHz、MeOD) δ 8.65-8.56(m、1H)、8.34-8.25(m、1H)、7.80-7.70(m、1H)、7.64-7.62(m、1H)、7.41-7.38(m、1H)、7.30(t、J=19.1Hz、2H)、6.39(s、1H)、6.32-6.30(m、1H)、5.72-5.68(m、1H)、5.42-5.37(m、1H)、3.01-2.74(m、2H)、2.21(d、J=30.5Hz、3H)、2.10(s、3H)、1.88-1.72(m、2H)、1.35-1.30(m、1H)、0.91-0.88(m、6H)。

【0511】

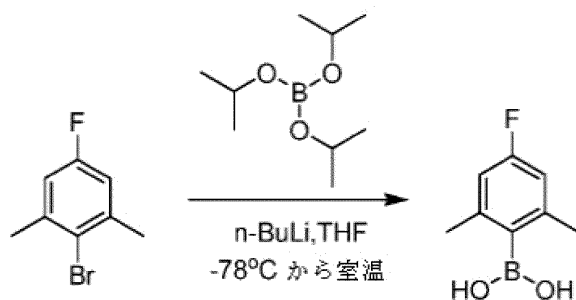
40

化合物AO1及びAO2の調製

ステップ1：(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)ボロン酸

50

【化 2 6 1】

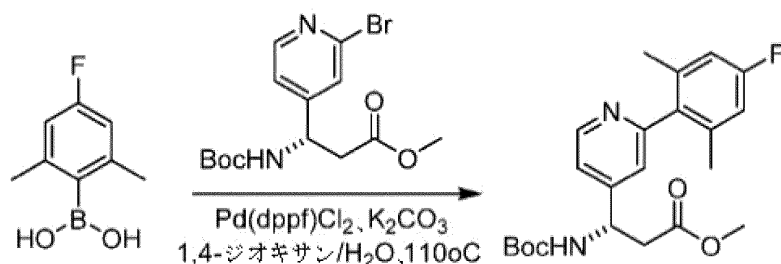


N_2 大気下でのTHF (20 mL) 中の2-ブロモ-5-フルオロ-1,3-ジメチルベンゼン (2 g、9.9 mmol) の溶液に、 $n-BuLi$ (ヘキサン中2.5 M、6 mL、14.8 mmol) を $-78^\circ C$ で滴下した。反応混合物を $-78^\circ C$ で30分間撹拌した。ホウ酸トリイソプロピル (5.58 g、29.7 mmol) を加えた。混合物を室温に温め、1時間撹拌した。HCl (5 M、20 mL) を加え、混合物を室温で10分間撹拌した。混合物をEtOAc (30 mL $\times$ 2) で抽出した。水相をpH=1までHCl (5 M) で酸性化し、溶液をEtOAc (30 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物 (4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル) ボロン酸 (500 mg) を得た。収率30% (86%純度、UV=214 nm、ESI 167.2 (M+H)⁺)。粗生成物を次のステップに直接使用した。

【0512】

ステップ2：メチル (S)-3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-3-(5-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル) ピリジン-3-イル) プロパノエート

【化 2 6 2】



N_2 大気下での1,4-ジオキサン (3 mL) 及び H_2O (0.5 mL) 中の (4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル) ボロン酸 (171 mg、1.02 mmol)、メチル (S)-3-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プロパノエート (120 mg、0.34 mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (20 mg、0.027 mmol)、及び K_2CO_3 (117 mg、0.85 mmol) の混合物を、電子レンジで $110^\circ C$ で3時間撹拌した。混合物を水に注ぎ、溶液をEtOAc (30 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル：EtOAc 2：1) で精製し、所望の生成物メチル (S)-3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-3-(5-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル) ピリジン-3-イル) プロパノエートを無色の油 (150 mg) として得た。収率76% (68%純度、UV=214 nm、ESI 403.2 (M+H)⁺)。

【0513】

ステップ3：メチル (S)-3-アミノ-3-(5-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル) ピリジン-3-イル) プロパノエート

10

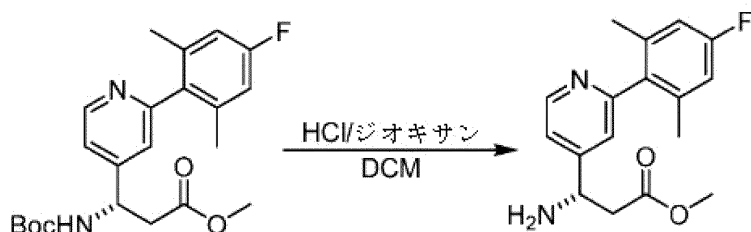
20

30

40

50

【化 2 6 3】

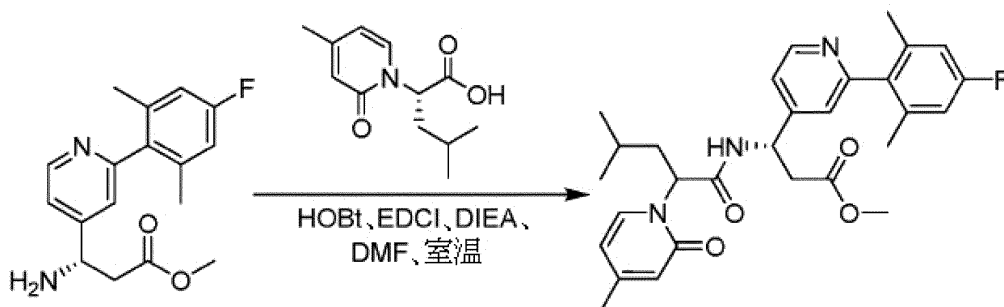


DCM (2 mL) 中のメチル (S) - 3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (5 - (4 -フルオロ - 2 , 6 -ジメチルフェニル) ピリジン - 3 -イル) プロパノエート (150 mg、0.37 mmol) の溶液に、ジオキサン (4 M、1 mL) 中の HCl を加えた。溶液を室温で 1 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ (20 mL) 水溶液を加え、溶液を EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物メチル (S) - 3 - アミノ - 3 - (5 - (4 -フルオロ - 2 , 6 -ジメチルフェニル) ピリジン - 3 -イル) プロパノエートを無色の油 (110 mg) として得た。収率 99 % (81 % 純度、UV = 214 nm、ESI 303.2 (M+H)⁺)。粗生成物を次のステップに直接使用した。

【0514】

ステップ 4：メチル (3S) - 3 - (5 - (4 -フルオロ - 2 , 6 -ジメチルフェニル) ピリジン - 3 -イル) - 3 - (4 -メチル - 2 - (4 -メチル - 2 -オキソピリジン - 1 (2H) -イル) ペンタアミド) プロパノエート

【化 2 6 4】



DCM (6 mL) 中のメチル (S) - 3 - アミノ - 3 - (5 - (4 -フルオロ - 2 , 6 -ジメチルフェニル) ピリジン - 3 -イル) プロパノエート (110 mg、0.36 mmol)、(S) - 4 -メチル - 2 - (4 -メチル - 2 -オキソピリジン - 1 (2H) -イル) ペンタン酸 (81 mg、0.36 mmol)、HOBT (59 mg、0.43 mmol)、EDCI (83 mg、0.43 mmol)、及び DIEA (94 mg、0.72 mmol) の混合物を、室温で 2 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、溶液を EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物メチル (3S) - 3 - (5 - (4 -フルオロ - 2 , 6 -ジメチルフェニル) ピリジン - 3 -イル) - 3 - (4 -メチル - 2 - (4 -メチル - 2 -オキソピリジン - 1 (2H) -イル) ペンタアミド) プロパノエートを黄色の油 (117 mg) として得た。収率 63 % (26 % 純度、UV = 214 nm、ESI 508.3 (M+H)⁺)。粗生成物を次のステップに直接使用した。

【0515】

ステップ 5：(S) - 3 - (5 - (4 -フルオロ - 2 , 6 -ジメチルフェニル) ピリジン - 3 -イル) - 3 - ((R) - 4 -メチル - 2 - (4 -メチル - 2 -オキソピリジン - 1 (2H) -イル) ペンタアミド) プロパン酸

10

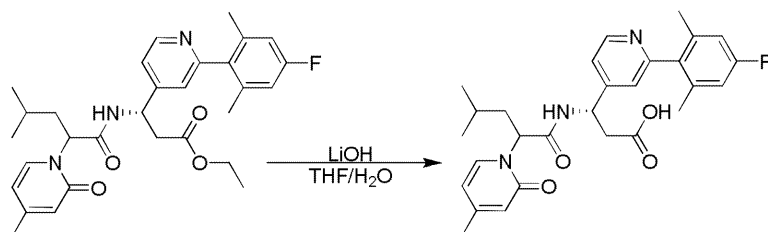
20

30

40

50

【化 2 6 5】



メチル (3 S) - 3 - (5 - (4 - フルオロ - 2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - メチル - 2 - (4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) ペンタアミド) プロパノエート (117 mg, 0.23 mmol) を、THF (6 mL) 中の LiOH-H₂O (29 mg, 0.69 mmol) 及び H₂O (1 mL) で、室温で 1.5 時間処理した。混合物を pH = 5 まで HCl (1 M) で酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取 HPLC A (30 ~ 70% MeCN) で精製し、化合物 AO1 (4 mg) 及び化合物 AO2 (5 mg) を白色の固体として得た。化合物 AO1 LC/MS C: 99% 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.58 分、ESI 494.0 (M+H)⁺。

【0516】

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.53 (s, 1H)、8.17 (s, 1H)、7.57 (d, J = 7.1 Hz, 1H)、7.49 (s, 1H)、6.96 - 6.84 (m, 2H)、6.29 (s, 1H)、6.25 (d, J = 7.1 Hz, 1H)、5.68 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、5.40 (t, J = 7.0 Hz, 1H)、2.89 (s, 2H)、2.19 (s, 3H)、1.98 (s, 3H)、1.93 (t, J = 7.5 Hz, 2H)、1.86 (s, 3H)、1.47 - 1.42 (m, 1H)、1.03 - 0.85 (m, 6H)。

【0517】

化合物 AO2 LC/MS C: 100% 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.61 分、ESI 494.0 (M+H)⁺。

【0518】

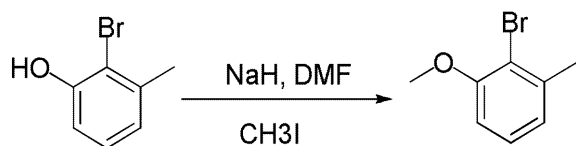
¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 1H)、8.25 (s, 1H)、7.72 - 7.57 (m, 2H)、6.93 (d, J = 9.6 Hz, 2H)、6.41 (s, 1H)、6.34 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、5.71 - 5.61 (m, 1H)、5.37 (t, J = 6.9 Hz, 1H)、2.85 (s, 2H)、2.25 (s, 3H)、2.02 (s, 5H)、1.92 - 1.75 (m, 2H)、1.46 - 1.26 (m, 1H)、0.97 - 0.87 (m, 6H)。

【0519】

化合物 AP1 及び化合物 AP2 の調製

ステップ 1: 2-ブロモ-1-メトキシ-3-メチルベンゼン

【化 2 6 6】



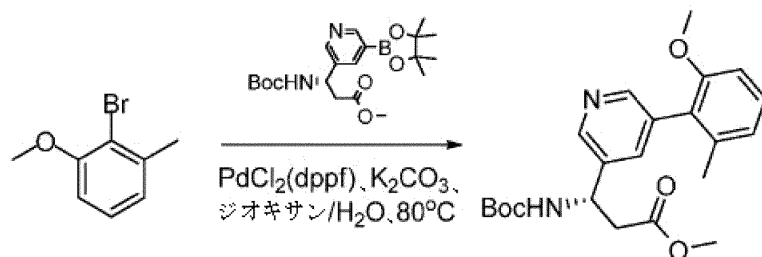
DMF (10 mL) 中の 2-ブロモ-3-メチルフェノール (500 mg, 2.7 mmol) の溶液に、NaH (油中 60%, 82 mg, 3.4 mmol) を 0℃ で加えた。混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。次にヨードメタン (761 mg, 5.4 mmol) を加えた。反応混合物を室温まで温め、12 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、溶液を EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、

濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これをフラッシュカラム（石油中0%～10% EtOAc）で精製し、所望の生成物 2-ブロモ-1-メトキシ-3-メチルベンゼンを無色の油（420mg）として得た。

【0520】

ステップ2：（S）-メチル3-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-3-（5-（2-メトキシ-6-メチルフェニル）ピリジン-3-イル）プロパノエート

【化267】



10

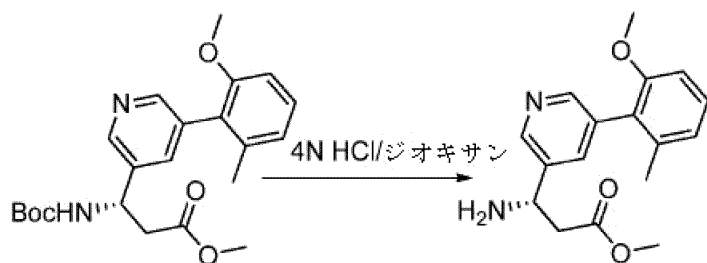
N₂大気下でのジオキサン（3mL）及びH₂O（0.4mL）中の2-ブロモ-1-メトキシ-3-メチルベンゼン（85mg）、（S）-メチル3-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-3-（5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-3-イル）プロパノエート（199mg、0.49mmol）、PdCl₂(dppf)（30mg、0.04mmol）、及びK₂CO₃（138mg、1.0mmol）の混合物を、電子レンジで80℃で50分間攪拌した。水（20mL）を加え、溶液をEtOAc（10mL×3）で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc 2：1）で精製し、所望の生成物（S）-メチル3-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-3-（5-（2-メトキシ-6-メチルフェニル）ピリジン-3-イル）プロパノエートを無色の油（110mg）として得た。収率44%（61%純度、UV=214nm、ESI 401.1（M+H）⁺）。

20

【0521】

ステップ3：（S）-メチル3-アミノ-3-（5-（2-メトキシ-6-メチルフェニル）ピリジン-3-イル）プロパノエート

【化268】



30

DCM（3mL）中の（S）-メチル3-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-3-（5-（2-メトキシ-6-メチルフェニル）ピリジン-3-イル）プロパノエート（110mg、0.27mmol）の溶液に、ジオキサン（4M、2mL）中のHClを加え、溶液を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、粗生成物（S）-メチル3-アミノ-3-（5-（2-メトキシ-6-メチルフェニル）ピリジン-3-イル）プロパノエートを白色の固体（90mg）として得た。（74%純度、UV=214nm、ESI 301.1（M+H）⁺）。粗生成物を次のステップに直接使用した。

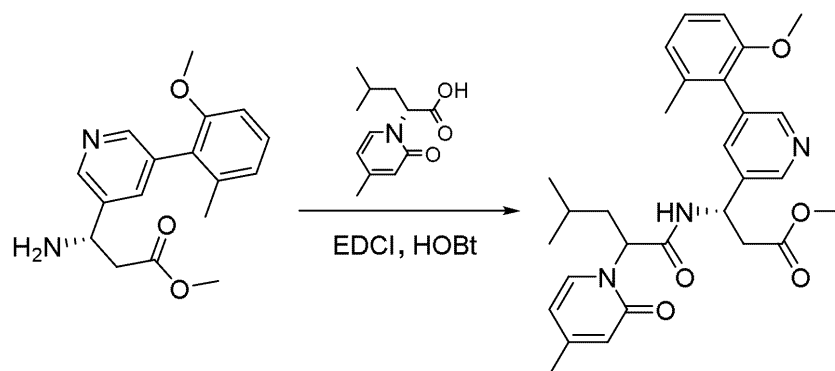
40

【0522】

ステップ4：（3S）-メチル3-（5-（2-メトキシ-6-メチルフェニル）ピリジン-3-イル）-3-（4-メチル-2-（4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）ペンタナミド）プロパノエート

50

【化 2 6 9】



10

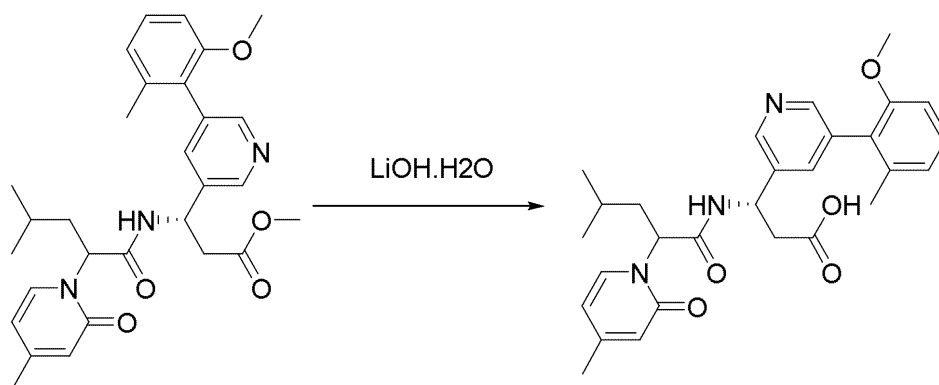
DCM (10 mL) 中の (S) -メチル 3-アミノ-3-(5-(2-メトキシ-6-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート (90 mg、0.36 mmol)、(S) -4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸 (81 mg、0.36 mmol)、HOBt (81 mg、0.6 mmol)、EDCI (115 mg、0.6 mmol)、及び DIEA (93 mg、0.72 mmol) の混合物を、室温で 5 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、溶液を DCM (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これをフラッシュカラム (石油中 10% ~ 50% EtOAc) で精製し、所望の生成物 (3S) -メチル 3-(5-(2-メトキシ-6-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタナミド)プロパノエートを無色の油 (72 mg) として得た。収率 52% (67% 純度、UV = 214 nm、ESI 506.2 (M+H)⁺)。

20

【0523】

ステップ 5: (3S) -3-(5-(2-メトキシ-6-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタナミド)プロパン酸

【化 2 7 0】



30

(3S) -メチル 3-(5-(2-メトキシ-6-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタナミド)プロパノエート (72 mg、0.14 mmol) を、THF (6 mL) 中の LiOH-H₂O (42 mg、1.0 mmol) 及び H₂O (1 mL) で、室温で 4 時間処理した。混合物を pH = 5 まで HCl (1 M) で酸性化し、減圧下で濃縮した。残留物を分取-HPLC A (30 ~ 70% MeCN) で精製し、化合物 AP1 (17 mg) 及び AP2 (36 mg) を白色の固体として得た。

40

【0524】

化合物 AP1: LC/MS 100% 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.73 分、ESI 492.3 (M+H)⁺。

50

【0525】

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.46 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)、8.21 (d, $J=1.7$ Hz, 1H)、7.64–7.48 (m, 2H)、7.29 (t, $J=8.0$ Hz, 1H)、6.92 (d, $J=8.1$ Hz, 2H)、6.29 (s, 1H)、6.25–6.21 (m, 1H)、5.71 (t, $J=8.1$ Hz, 1H)、5.42 (t, $J=7.3$ Hz, 1H)、3.68 (s, 3H)、2.92 (d, $J=7.3$ Hz, 2H)、2.18 (s, 3H)、2.03–1.73 (m, 5H)、1.47–1.42 (m, 1H)、1.01–0.83 (m, 6H)。

化合物AP2: LC/MS 100%純度、UV=214 nm、Rt=1.59分、ESI 492.3 (M+H)⁺。

【0526】

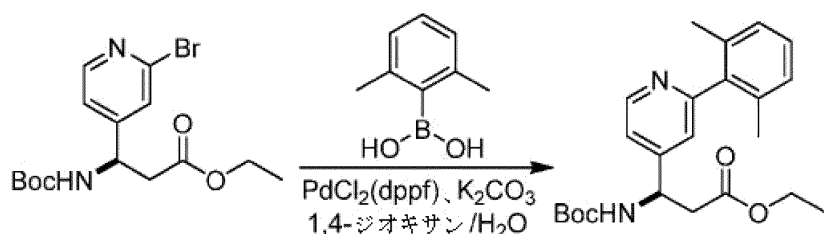
^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.52 (d, $J=1.9$ Hz, 1H)、8.27 (d, $J=1.7$ Hz, 1H)、7.70 (t, $J=1.9$ Hz, 1H)、7.63 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、7.30 (t, $J=8.0$ Hz, 1H)、6.95 (d, $J=8.5$ Hz, 2H)、6.38 (s, 1H)、6.32–6.30 (m, 1H)、5.72–5.69 (m, 1H)、5.39 (t, $J=7.3$ Hz, 1H)、3.72 (s, 3H)、2.98–2.73 (m, 2H)、2.24 (s, 3H)、2.08 (s, 3H)、1.88–1.67 (m, 2H)、1.40–1.21 (m, 1H)、1.01–0.83 (m, 6H)。

【0527】

化合物AQ1bの調製

ステップ1: (R)-エチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(2-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-4-イル)プロパノエート

【化271】



N₂大気下での1,4-ジオキサン(3 mL)及びH₂O(0.5 mL)中の(R)-エチル3-(2-ブロモピリジン-4-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノエート(250 mg、0.67 mmol)、2,6-ジメチルフェニルボロン酸(201 mg、1.34 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(40 mg、0.054 mmol)、及びK₂CO₃(232 mg、1.68 mmol)の混合物を、電子レンジで110℃で2時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、溶液をEtOAc(20 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油中0%~40% EtOAc)で精製し、所望の生成物(R)-エチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(2-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-4-イル)プロパノエートを黄色の油(270 mg)として得た。収率52%(51%純度、UV=214 nm、ESI 399 (M+H)⁺)。

【0528】

ステップ2: (R)-エチル3-アミノ-3-(2-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-4-イル)プロパノエート塩酸塩

10

20

30

40

50

【化 2 7 2】

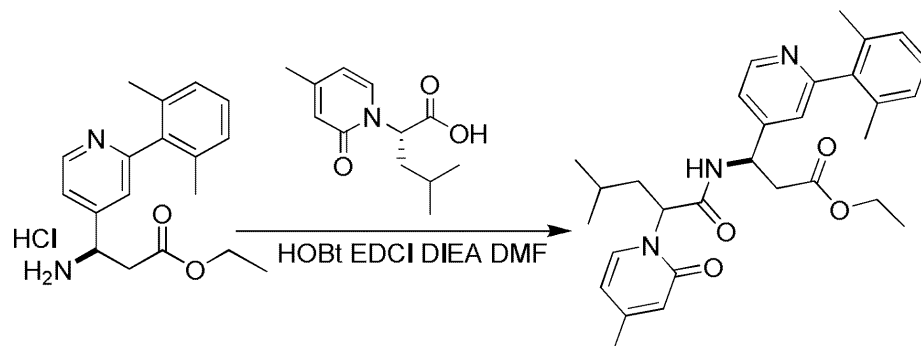


DCM (2 mL) 中の (R) -エチル 3 - (tert -ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (2 - (2, 6 -ジメチルフェニル) ピリジン - 4 -イル) プロパノエート (270 mg、0.346 mmol) の溶液に、HCl / ジオキサン (4 M、2 mL) を加え、溶液を室温で 1 時間攪拌した。混合物を真空内で濃縮し、粗生成物 (S) -メチル 3 -アミノ - 3 - (5 - (2, 6 -ジメチルフェニル) ピリジン - 3 -イル) プロパノエート塩酸塩を黄色の油 (200 mg) として得た。さらに精製することなく、次のステップに直接使用した。期待する収率 99 % (31 % 純度、UV = 214 nm、ESI 299 (M + H)⁺)。

【0529】

ステップ 3 : (3R) -エチル 3 - (2 - (2, 6 -ジメチルフェニル) ピリジン - 4 -イル) - 3 - (4 -メチル - 2 - (4 -メチル - 2 -オキソピリジン - 1 (2H) -イル) ペンタアミド) プロパノエート

【化 2 7 3】



DMF (5 mL) 中の (R) -エチル 3 -アミノ - 3 - (2 - (2, 6 -ジメチルフェニル) ピリジン - 4 -イル) プロパノエート塩酸塩 (200 mg、0.67 mmol)、(S) -4 -メチル - 2 - (4 -メチル - 2 -オキソピリジン - 1 (2H) -イル) ペンタン酸 (181 mg、0.81 mmol)、HOBT (135 mg、1.0 mmol)、EDCI (191 mg、1.0 mmol)、及び DIEA (258 mg、2.0 mmol) の混合物を、室温で 2 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、溶液を EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油中 0 % ~ 50 % EtOAc) で精製し、所望の生成物 (3R) -エチル 3 - (2 - (2, 6 -ジメチルフェニル) ピリジン - 4 -イル) - 3 - (4 -メチル - 2 - (4 -メチル - 2 -オキソピリジン - 1 (2H) -イル) ペンタアミド) プロパノエートを淡黄色の油 (183 mg) として得た。収率 54 % 3 ステップ (93 % 純度、UV = 214 nm、ESI 504 (M + H)⁺)。

【0530】

ステップ 4 : (3R) - 3 - (2 - (2, 6 -ジメチルフェニル) ピリジン - 4 -イル) - 3 - (4 -メチル - 2 - (4 -メチル - 2 -オキソピリジン - 1 (2H) -イル) ペンタアミド) プロパン酸

10

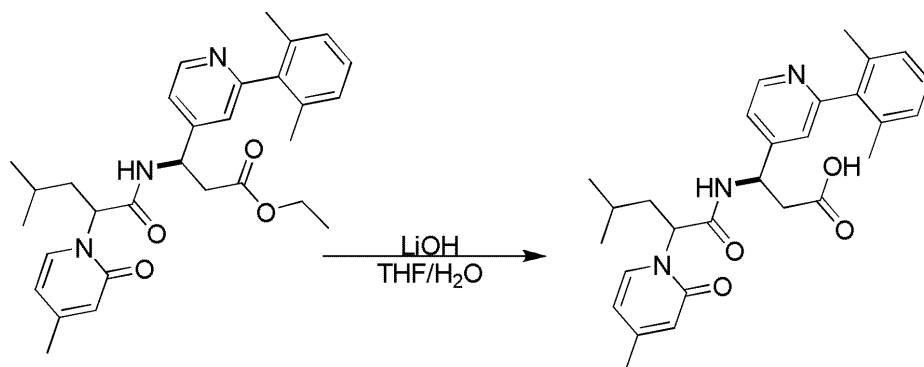
20

30

40

50

【化 2 7 4】



10

(3R)-エチル3-(2-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-4-イル)-3-(4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパノエート(183mg、0.36mmol)を、THF(6mL)中のLiOH-H₂O(46mg、1.09mmol)及びH₂O(1mL)で、室温で1.5時間処理した。混合物をHCl(1M)でpH=5に酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取HPLC A(30~70% MeCN)で精製し、化合物AQ1a(40.2mg)及び化合物AQ1b(48.4mg)を白色の固体として得た。

化合物AQ1b LC/MS A:100%純度、UV=214nm、Rt=1.56分、ESI476(M+H)⁺。

20

【0531】

¹H NMR(500MHz、MeOD) δ 8.60(d、J=5.2Hz、1H)、7.62(d、J=7.1Hz、1H)、7.44(dd、J=5.3、1.6Hz、1H)、7.33(s、1H)、7.29-7.20(m、1H)、7.15(d、J=7.6Hz、2H)、6.38(s、1H)、6.31(dd、J=7.1、1.7Hz、1H)、5.71(t、J=8.1Hz、1H)、5.34(t、J=7.1Hz、1H)、2.99-2.80(m、2H)、2.24(s、3H)、2.01(s、6H)、1.84(t、J=7.6Hz、2H)、1.38-1.32(m、1H)、0.98-0.84(m、6H)。

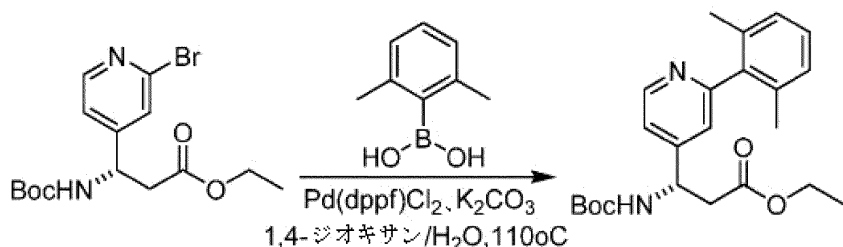
30

【0532】

化合物AQ2bの調製

ステップ1:エチル(S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-4-イル)プロパノエート

【化 2 7 5】



40

N₂大気下での1,4-ジオキサン(3mL)及びH₂O(0.5mL)中のエチル(S)-3-(2-ブロモピリジン-4-イル)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノエート(300mg、0.81mmol)、(2,6-ジメチルフェニル)ボロン酸(181mg、1.22mmol)、Pd(dppf)Cl₂(47mg、0.07mmol)、及びK₂CO₃(278mg、2.03mmol)の混合物を、電子レンジで110℃で2時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、溶液をEtOAc(30mL×2)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減

50

圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc 3：1）で精製し、所望の生成物エチル（S）-3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-（2-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-4-イル）プロパノエートを黄色の油（265mg）として得た。収率82%（83%純度、UV=214nm、ESI 399.1（M+H）⁺）。

【0533】

ステップ2：エチル（S）-3-アミノ-3-（2-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-4-イル）プロパノエート

【化276】

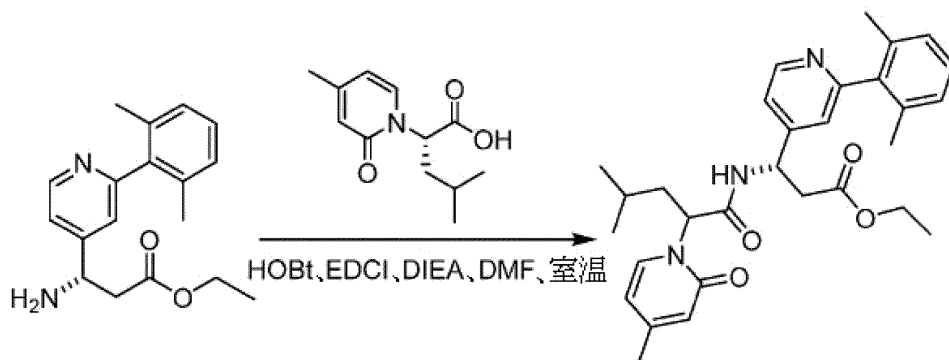


DCM（2mL）中のエチル（S）-3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-（2-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-4-イル）プロパノエート（265mg、0.67mmol）の溶液に、HCl/ジオキサン（4M、1mL）を加えた。溶液を室温で1時間攪拌した。飽和NaHCO₃（20mL）水溶液を加え、溶液をEtOAc（30mL×2）で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物エチル（S）-3-アミノ-3-（2-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-4-イル）プロパノエートを黄色の油（240mg）として得た。収率99%（72%純度、UV=214nm、ESI 299.0（M+H）⁺）。粗生成物を次のステップに直接使用した。

【0534】

ステップ3：エチル（3S）-3-（2-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-4-イル）-3-（4-メチル-2-（4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）ペンタアミド）プロパノエート

【化277】



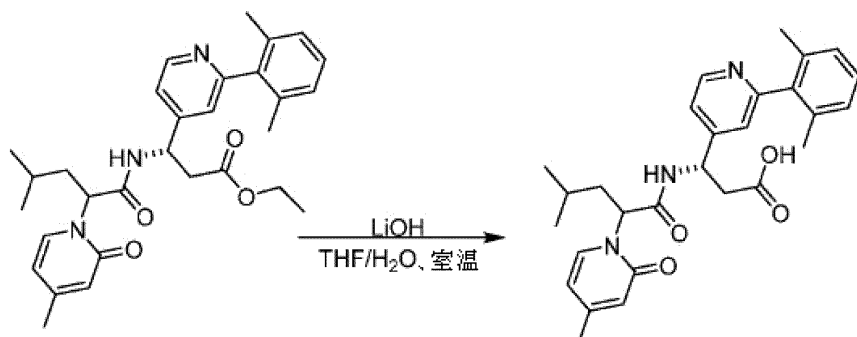
DMF（8mL）中のエチル（S）-3-アミノ-3-（2-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-4-イル）プロパノエート（240mg、0.81mmol）、（S）-4-メチル-2-（4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）ペンタン酸（180mg、0.81mmol）、HOBT（130mg、0.96mmol）、EDCI（185mg、0.96mmol）、及びDIEA（208mg、1.61mmol）の混合物を、室温で2時間攪拌した。水（20mL）を加え、溶液をEtOAc（30mL×2）で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc 2：1）で精製し、所望の生成物エチル（3S）-3-（2-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-4-イル）-3-（4-メチル-2-（4-

メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパノエートを黄色の油(233mg)として得た。収率57%(11%純度、UV=214nm、ESI 504.1(M+H)⁺)。

【0535】

ステップ4：(3S)-3-(2-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-4-イル)-3-(4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパン酸

【化278】



10

エチル(3S)-3-(2-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-4-イル)-3-(4-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパノエート(233mg、0.46mmol)を、THF(6mL)中のLiOH-H₂O(58mg、1.39mmol)及びH₂O(1mL)で、室温で1.5時間処理した。混合物をpH=5までHCl(1M)で酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取HPLC A(30~70% MeCN)で精製し、化合物AQ2a(26mg)及びAQ2b(15mg)を白色の固体として得た。

20

【0536】

化合物AQ2b LC/MS A:98%純度、UV=214nm、Rt=1.55分、ESI 476.2(M+H)⁺。

【0537】

¹H NMR(500MHz、MeOD) δ 8.59(d、J=5.2Hz、1H)、7.62(d、J=7.2Hz、1H)、7.44(dd、J=5.3、1.5Hz、1H)、7.33(s、1H)、7.27-7.07(m、3H)、6.38(s、1H)、6.31(dd、J=7.1、1.7Hz、1H)、5.70(t、J=8.0Hz、1H)、5.34(t、J=7.1Hz、1H)、3.00-2.74(m、2H)、2.24(s、3H)、2.01(s、6H)、1.84(t、J=7.5Hz、2H)、1.38-1.32(m、1H)、0.98-0.83(m、6H)。

30

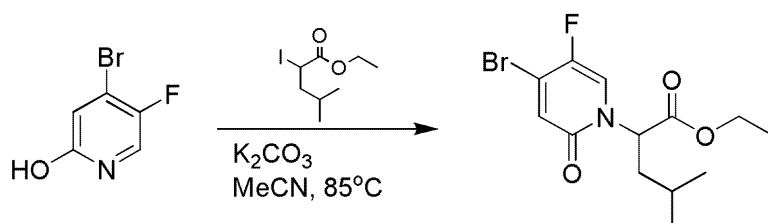
【0538】

化合物AR1及び化合物AR2の調製

ステップ1：エチル2-(4-ブromo-5-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエート

40

【化279】



MeCN(10mL)中の4-ブromo-5-フルオロピリジン-2-オール(442mg、2.31mmol)、エチル2-ヨード-4-メチルペンタノエート(937mg、

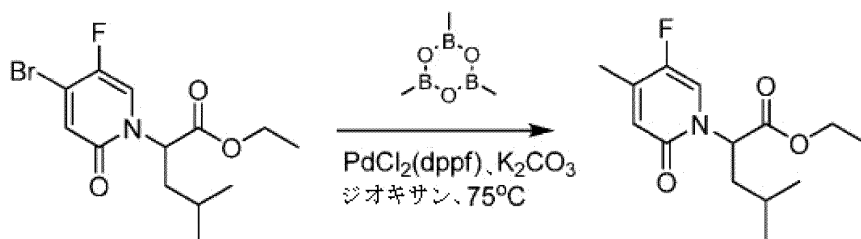
50

3.47 mmol)、及び K_2CO_3 (958 mg、6.94 mmol) の混合物を、85℃で一晩攪拌し、濾過した。濾液を真空内で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc = 4 : 1）で精製し、所望の生成物エチル 2-（4-ブロモ-5-フルオロ-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタノエートを無色の油（402 mg）として得た。収率 52%（97%純度、UV = 214 nm、ESI 334.0 (M+H)⁺）。

【0539】

ステップ 2：エチル 2-（5-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタノエート

【化280】

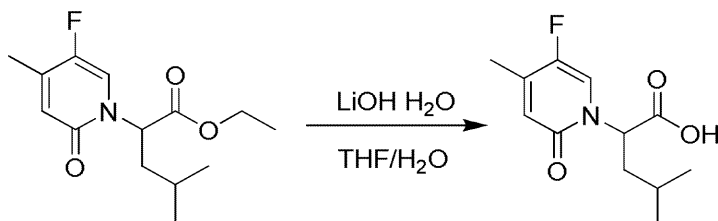


6 mL の 1, 4-ジオキサン (3 mL) 中のエチル 2-（4-ブロモ-5-フルオロ-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタノエート（402 mg、1.21 mmol）、2, 4, 6-トリメチル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリボリナン（913 mg、3.62 mmol）、 $PdCl_2(dppf)$ （88 mg、0.12 mmol）、及び K_2CO_3 （500 mg、3.62 mmol）の混合物を、 N_2 大気下で、75℃で一晩攪拌した。濾過した。濾液を真空内で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（石油エーテルエーテル：EtOAc = 3 : 1）で精製し、所望の生成物エチル 2-（5-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタノエートを無色の油（229 mg）として、収率 92%（90%純度、UV = 214 nm、ESI 270.1 (M+H)⁺）で得た。

【0540】

ステップ 3：2-（5-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸

【化281】



エチル 2-（5-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタノエート（299 mg、1.11 mmol）を、3 mL の THF 中の $LiOH \cdot H_2O$ （61 mg、1.44 mmol）及び 0.5 mL の H_2O で、室温で 2 時間処理した。溶液を TFA で pH = 5 ~ 6 に調整した。溶媒を真空内で除去し、粗生成物 2-（5-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸を黄色の油（300 mg）として得た。収率 100%（75%純度、UV = 214 nm、ESI 242.2 (M+H)⁺）。粗生成物を次のステップに直接使用した。

【0541】

ステップ 4：（3S）-メチル 3-（5-（2, 6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）-3-（2-（5-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタアミド）プロパノエート

10

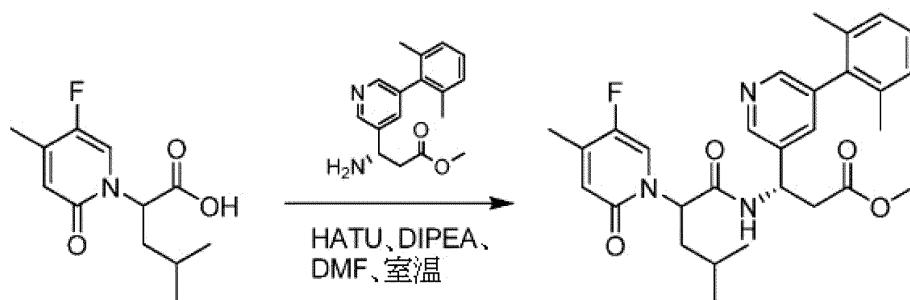
20

30

40

50

【化 2 8 2】

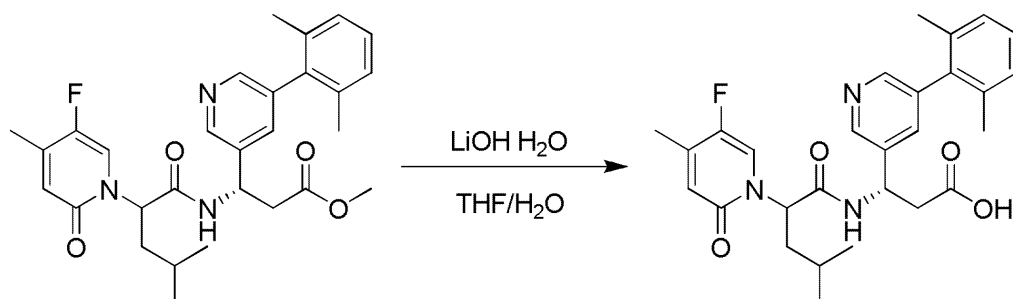


DMF (3 mL) 中の 2-(5-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (100 mg、0.41 mmol)、(S)-メチル 3-アミノ-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート (118 mg、0.41 mmol)、HATU (189 mg、0.5 mmol)、及び DIPEA (107 mg、0.83 mmol) の混合物を、室温で 1 時間攪拌した。混合物を 30 mL の水に注ぎ、溶液を EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物 (3S)-メチル 3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(2-(5-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタアミド)プロパノエート (220 mg) を得た。収率 100% (85% 純度、UV = 214 nm、ESI 508.3 (M+H)⁺)。

【0542】

ステップ 5: (3S)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(2-(5-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタアミド)プロパン酸

【化 2 8 3】



(3S)-メチル 3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(2-(5-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタアミド)プロパノエート (220 mg、0.43 mmol) を、3 mL の THF 中の LiOH·H₂O (27 mg、0.65 mmol) 及び 0.5 mL の H₂O で、室温で 1 時間処理した。溶液を TFA で pH = 3 ~ 4 に調整した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取 HPLC A (33 ~ 70% MeCN) で精製し、化合物 AR1 (41 mg) 及び化合物 AR2 (47 mg) を白色の固体として得た。

【0543】

化合物 AR1 LC/MS A: 100% 純度、UV = 214 nm、Rt = 1.65 分、ESI 494.2 (M+H)⁺。

【0544】

¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ 8.54 (s、1H)、8.18 (s、1H)、7.68 (d、J = 5.7 Hz、1H)、7.55 (s、1H)、7.20-7.18 (m、1H)、7.14-7.11 (m、2H)、6.32 (d、J = 7.2 Hz、1H)、5.67 (t、J = 7.9 Hz、1H)、5.41 (t、J = 7.2 Hz、1H)

)、2.89 (d、 $J=7.2\text{ Hz}$ 、2H)、2.19 (s、3H)、1.98 (s、3H)、1.94–1.89 (m、2H)、1.88 (s、3H)、1.47–1.44 (m、1H)、0.99–0.95 (m、6H)。

【0545】

化合物AR2 LC/MS A:100%純度、UV=214 nm、 $R_t=1.68$ 分、ESI 494.2 (M+H)⁺。

【0546】

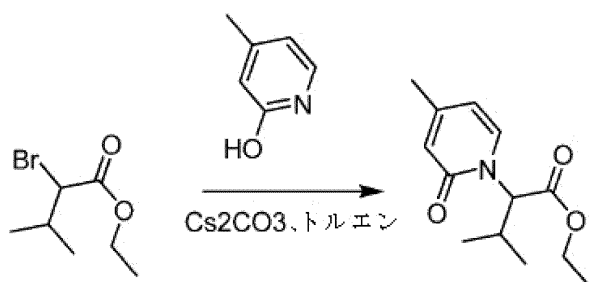
¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ 8.59 (s、1H)、8.25 (s、1H)、7.74 (d、 $J=5.8\text{ Hz}$ 、1H)、7.67 (s、1H)、7.28–7.19 (m、1H)、7.16–7.15 (m、2H)、6.43 (d、 $J=7.1\text{ Hz}$ 、1H)、5.74–5.58 (m、1H)、5.38 (t、 $J=7.3\text{ Hz}$ 、1H)、2.90–2.86 (m、2H)、2.24 (s、3H)、2.02 (s、6H)、1.86–1.72 (m、2H)、1.41–1.20 (m、1H)、0.91–0.88 (m、6H)。

【0547】

化合物AS2の調製

ステップ1：エチル3-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ブタノエート

【化284】

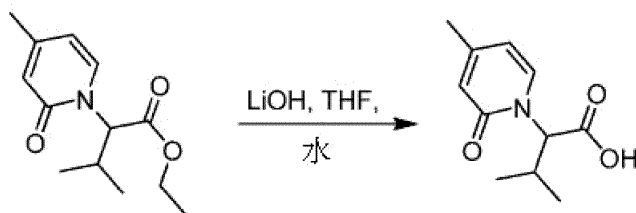


トルエン(2 mL)中のエチル2-ブロモ-3-メチルブタノエート(200 mg、0.96 mmol)及び4-メチルピリジン-2-オール(105 mg、0.96 mmol)の溶液に、 Cs_2CO_3 (626 mg、1.92 mmol)を加え、反応物を110℃で16時間攪拌した。混合物に飽和炭酸ナトリウム水溶液(30 mL)を加え、溶液をEtOAc(20 mL×2)で抽出した。有機相を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc=2:1)で精製し、所望の生成物エチル3-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ブタノエート(200 mg)を黄色の油として得た。収率46%(98%純度、UV=214 nm、ESI 238 (M+H)⁺)。

【0548】

ステップ2：3-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ブタン酸

【化285】



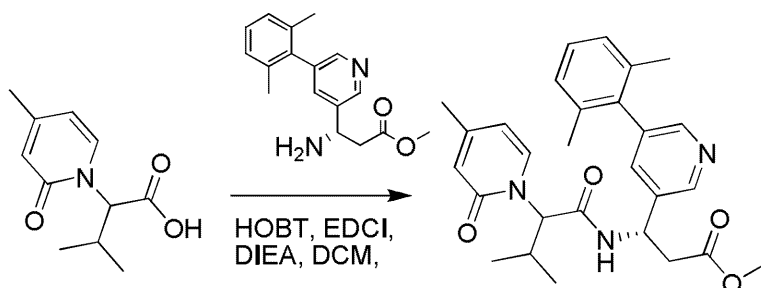
エチル3-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ブタノエート(200 mg、0.93 mmol)を、THF(5 mL)中のLiOH(H₂O

中の1 M、0.6 mL)で、室温で2時間処理した。混合物を1 M HClでpH = 5 ~ 6に調整した。溶媒を真空内で除去し、粗生成物3-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ブタン酸(194 mg)を白色の固体として得た。収率100%(98%純度、UV = 214 nm、ESI 210 (M+H)⁺)。粗生成物を次のステップに直接使用した。

【0549】

ステップ3：(3S)-メチル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(3-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ブタナミド)プロパノエート

【化286】

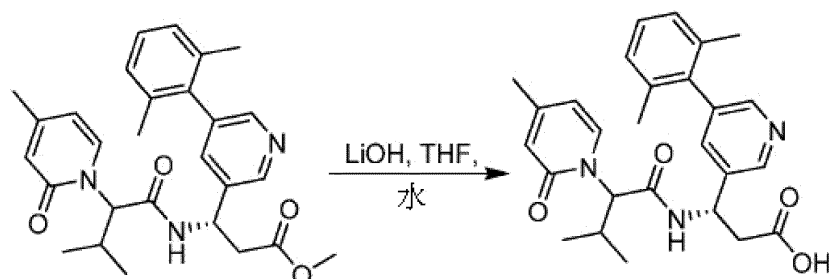


DCM (5 mL) 中の3-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ブタン酸(100 mg、0.48 mmol)、(S)-メチル3-アミノ-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート(136 mg、0.48 mmol)、HOBT(97 mg、0.72 mmol)、EDCI(138 mg、0.72 mmol)、及びDIEA(186 mg、1.44 mmol)の混合物を、室温で2時間撹拌した。混合物を10 mLの水に注ぎ、溶液をDCM(30 mL × 3)で抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル：EtOAc = 1：1)で精製し、所望の生成物((3S)-メチル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(3-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ブタナミド)プロパノエートを黄色の油(100 mg)として得た。収率44%(95%純度、UV = 254 nm、ESI 476 (M+H)⁺)。

【0550】

ステップ4：(S)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-((S)-3-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ブタナミド)プロパン酸

【化287】



(3S)-メチル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(3-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ブタナミド)プロパノエート(100 mg、0.21 mmol)を、THF(5 mL)中のLiOH(H₂O中の1 M、0.6 mL)で、室温で2時間処理した。混合物を1 M HClでpH = 5 ~ 6に調整し、溶媒を真空内で除去し、残留物を分取HPLC B(30 ~ 70 %

MeCN)で精製し、所望の化合物AS1(17mg)及びAS2(20mg)を白色の固体として得た。

【0551】

化合物AS2 LC/MS A:98%純度、UV=214nm、Rt=1.55分、ESI462(M+H)⁺。

【0552】

¹H NMR(500MHz、MeOD) δ 8.63(d、J=2.0Hz、1H)、8.27(d、J=1.9Hz、1H)、7.80(d、J=7.2Hz、1H)、7.71(t、J=2.0Hz、1H)、7.28-7.12(m、3H)、6.44-6.30(m、2H)、5.38(t、J=7.4Hz、1H)、5.23(d、J=11.1Hz、1H)、2.88-2.95(m、2H)、2.42-2.22(m、4H)、1.99(s、3H)、1.97(s、3H)、0.86(d、J=6.5Hz、3H)、0.74(d、J=6.6Hz、3H)。

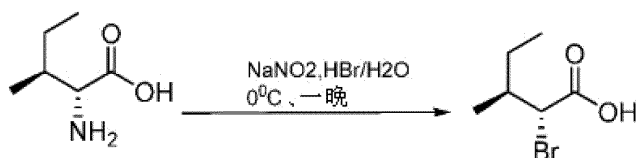
10

【0553】

化合物AT1bの調製

ステップ1:(2R,3S)-2-ブロモ-3-メチルペンタン酸

【化288】



20

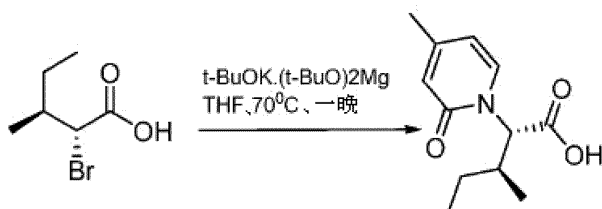
0°CでのHBr(水中40%、8mL)中の(2R,3S)-2-アミノ-3-メチルペンタン酸(1.0g、7.6mmol)の溶液に、H₂O(4mL)中のNaNO₂(0.78g、11.4mmol)の溶液を滴下した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶液をEtOAc(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物(2R,3S)-2-ブロモ-3-メチルペンタン酸をオレンジ色の油(1.1g)として得た。粗生成物を次のステップに直接使用した。

30

【0554】

ステップ2:(2S,3S)-3-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸

【化289】



40

乾燥THF(20mL)中の(2R,3S)-2-ブロモ-3-メチルペンタン酸(1.1g、5.7mmol)及び(t-BuO)₂Mg(1.29g、7.6mmol)の混合物を、N₂大気下で、30°Cで3時間攪拌し、次いで4-メチルピリジン-2-オール(420mg、3.8mmol)及びt-BuOK(430mg、3.88mmol)を加えた。反応混合物を、N₂下で、70°Cで16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、pH=5までHCl(4M)で酸性化した。溶液を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー(H₂O(5%TFA)中の0%~60%MeOH)で精製し、所望の生成物(2S,3S)-3-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸をオレンジ色の油(100mg)とし

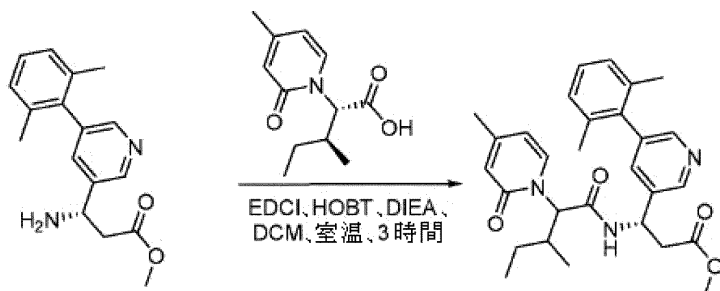
50

て得た。収率 20% (97% 純度、UV = 214 nm、ESI 224 (M+H)⁺)。

【0555】

ステップ 3: (3S)-メチル 3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(3-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパノエート

【化 290】



DCM (10 mL) 中の (2S, 3S)-3-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸 (100 mg、0.45 mmol)、(S)-メチル 3-アミノ-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート (140 mg、0.5 mmol)、HOBT (73 mg、0.54 mmol)、EDCI (100 mg、0.54 mmol)、及び DIEA (230 mg、1.8 mmol) の混合物を、室温で 3 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、溶液を DCM (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0%~80% EtOAc) で精製し、所望の生成物 (3S)-メチル 3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(3-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパノエートを無色の油 (150 mg) として得た。収率 68% (93% 純度、UV = 214 nm、ESI 490 (M+H)⁺)。

【0556】

ステップ 4: (3S)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(3-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパン酸

【化 291】



(3S)-メチル 3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(3-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパノエート (150 mg、0.31 mmol) を、THF (6 mL) 中の LiOH-H₂O (39 mg、0.93 mmol) 及び H₂O (1 mL) で、室温で 2 時間処理した。混合物を pH = 5 まで HCl (1 M) で酸性化した。溶液を減圧下で濃縮して残留物を得、これを分取 HPLC A (30~70% MeCN) で精製し、化合物 AT1a (17 mg) 及び AT1b (17 mg) を白色の固体として得た。

【0557】

化合物AT1b LC/MS A: 100%純度、UV=214nm、Rt=1.69分、ESI 476 (M+H)⁺。

【0558】

¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 8.62 (s, 0.5H)、8.59 (s, 0.6H)、8.26 (s, 4H)、7.78 (d, J=7.2Hz, 0.6H)、7.70 (s, 0.6H)、7.67 (s, 0.4H)、7.63 (d, J=7.2Hz, 0.4H)、7.27-7.10 (m, 3H)、6.39 (s, 1H)、6.32 (d, J=7.1Hz, 1H)、5.72-5.29 (m, 2H)、3.02-2.74 (m, 2H)、2.24 (s, 3H)、2.18-1.85 (m, 1H)、2.01 (s, 1H)、1.99 (s, 3H)、1.43-1.07 (m, 1H)、1.02-0.95 (m, 1H)、0.91-0.57 (m, 6H)。

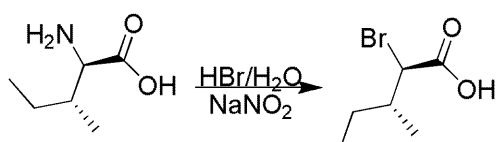
10

【0559】

化合物AT2bの調製

ステップ1: (2R, 3R)-2-ブロモ-3-メチルペンタン酸

【化292】



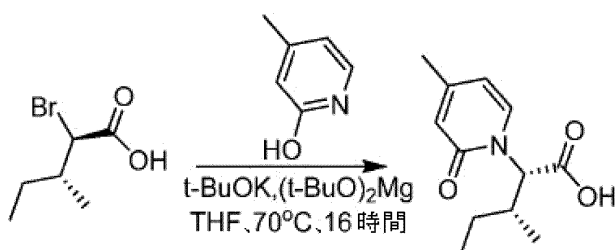
20

0°CでのHBr (水中40%、8mL) 中の(2R, 3R)-2-アミノ-3-メチルペンタン酸(1.0g、7.6mmol)の溶液に、H₂O(4mL)中のNaNO₂(0.78g、11.4mmol)の溶液を滴下した。反応混合物を室温で16時間撹拌した。溶液をEtOAc(30mL×2)で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物(2R, 3R)-2-ブロモ-3-メチルペンタン酸を黄色の油(1.41g)として得、さらに精製することなく、次のステップに使用した。収率95%。

【0560】

ステップ2: (2S, 3R)-3-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸

【化293】



30

乾燥THF(20mL)中の(2R, 3R)-2-ブロモ-3-メチルペンタン酸(1.37g、5.81mmol)の溶液に、(t-BuO)₂Mg(1.97g、11.62mmol)を加え、溶液を、N₂大気下で、30°Cで3時間撹拌した。次に、4-メチルピリジン-2-オール(546mg、5.0mmol)及びt-BuOK(664mg、5.93mmol)を加え、反応混合物をN₂下で、70°Cで16時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、希釈したHCl(4M)溶液でpH=5に酸性化した。溶媒を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを逆相カラムクロマトグラフィー(H₂O(5% NH₄HCO₃中の0%~80% MeOH)で精製し、所望の生成物(2S, 3R)-3-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸を黄色の固体(68mg)として得た。収率4%(94%純度、UV=214nm、ESI 224 (M+H)⁺)。

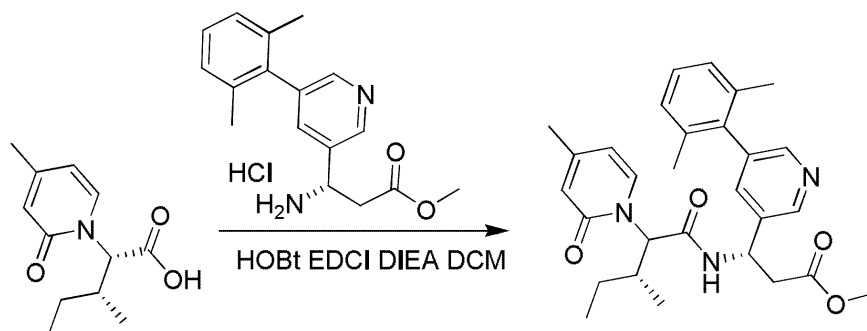
40

50

【0561】

ステップ3：(3S)-メチル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-((3R)-3-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパノエート

【化294】

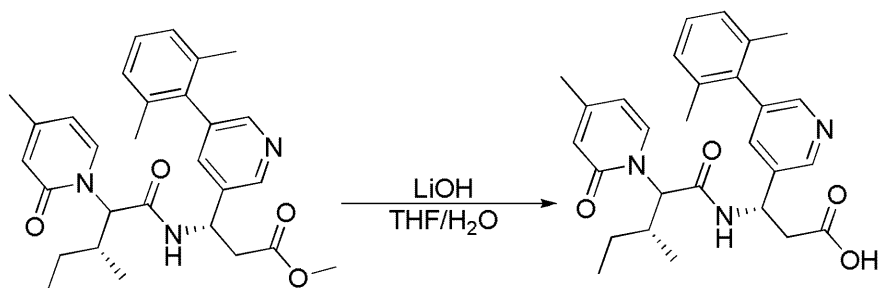


DCM (8 mL) 中の (2S, 3R)-3-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸 (68 mg、0.30 mmol)、(S)-メチル3-アミノ-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート塩酸塩 (102 mg、0.36 mmol)、HOBt (61 mg、0.45 mmol)、EDCI (86 mg、0.45 mmol)、及びDIEA (116 mg、0.9 mmol) の混合物を、室温で2時間撹拌した。混合物を水に注ぎ、溶液をDCM (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物 (3S)-メチル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-((3R)-3-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパノエートを黄色の油 (90 mg) として得、これをさらに精製することなく、次のステップに使用した。収率68% (68%純度、UV = 214 nm、ESI 490 (M+H)⁺)。

【0562】

ステップ4：(3S)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-((3R)-3-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパン酸

【化295】



(3S)-メチル3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-((3R)-3-メチル-2-(4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパノエート (90 mg、0.18 mmol) を、THF (6 mL) 中のLiOH-H₂O (23 mg、0.54 mmol) 及びH₂O (1 mL) で、室温で1.5時間処理した。混合物をHCl (1 M) でpH = 5に酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取HPLC A (30~70% MeCN) で精製し、化合物AT2a (30.9 mg) 及びAT2b (25.6 mg) を白色の固体として得た。AT2b LC/MS A : 100%純度、UV = 214 nm、R_t = 1.72分、ESI 476 (M+H)⁺。

【0563】

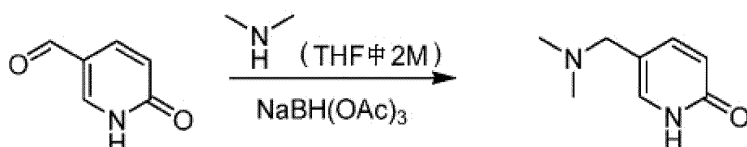
^1H NMR (500 MHz、MeOD) δ 8.62 (d、 $J=1.8$ Hz、1H)、8.25 (d、 $J=1.7$ Hz、1H)、7.78 (d、 $J=7.2$ Hz、1H)、7.70 (t、 $J=1.9$ Hz、1H)、7.25–7.19 (m、1H)、7.16 (d、 $J=7.6$ Hz、2H)、6.38 (s、1H)、6.31 (dd、 $J=7.2$ 、1.8 Hz、1H)、5.41–5.28 (m、2H)、2.96–2.85 (m、2H)、2.23 (s、3H)、2.20–2.13 (m、1H)、1.99 (s、3H)、1.97 (s、3H)、1.20–1.15 (m、1H)、1.02–0.96 (m、1H)、0.88–0.76 (m、6H)。

【0564】

化合物AU1及び化合物AU2の調製

ステップ1：5-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-2(1H)-オン

【化296】

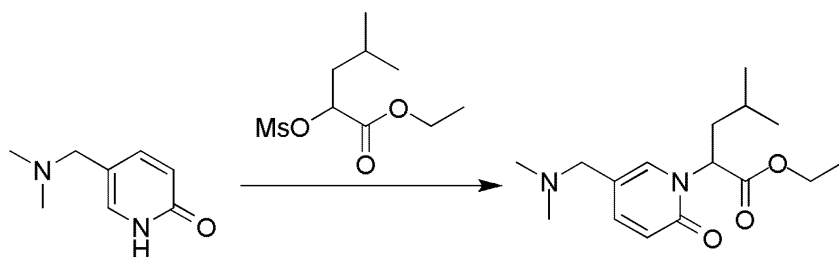


DCM (10 mL) 中の6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルバルデヒド (2 g、16.2 mmol)、ジメチルアミン (THF 中 2 M、10 mL) の混合物を、室温で30分間撹拌した。次に $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (5.2 g、24.39 mmol) を少しずつ加え、室温で一晩撹拌した。溶媒を真空内で濃縮し、残留物をコンビフラッシュ (溶離液A：水10 mM NH_4HCO_3 、溶離液B：MeOH、勾配A→B 0~100%) で精製し、所望の生成物5-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-2(1H)-オンを黄色の油 (1 g) として得た。収率41% ($\text{ESI } 153 (\text{M}+\text{H})^+$)。

【0565】

ステップ2：エチル2-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエート

【化297】



CH_3CN (20 mL) 中の5-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-2(1H)-オン (500 mg、3.28 mmol)、 K_2CO_3 (1.36 g、9.86 mmol)、及びエチル4-メチル-2-(メチルスルホニルオキシ)ペンタノエート (1.17 g、4.93 mmol) の混合物を、70℃で一晩撹拌した。溶媒を真空内で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル：EtOAc 1：2) で精製し、所望の生成物エチル2-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエートを黄色の油 (300 mg) として得た。収率31% ($\text{ESI } 295 (\text{M}+\text{H})^+$)。

【0566】

ステップ3：2-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

10

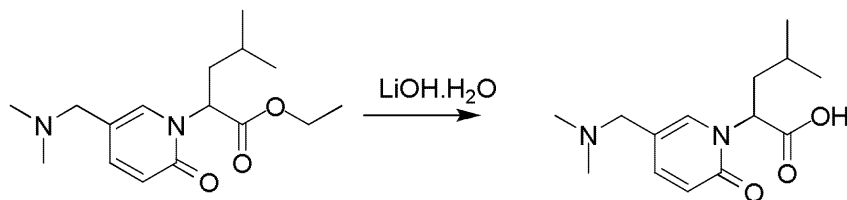
20

30

40

50

【化 2 9 8】

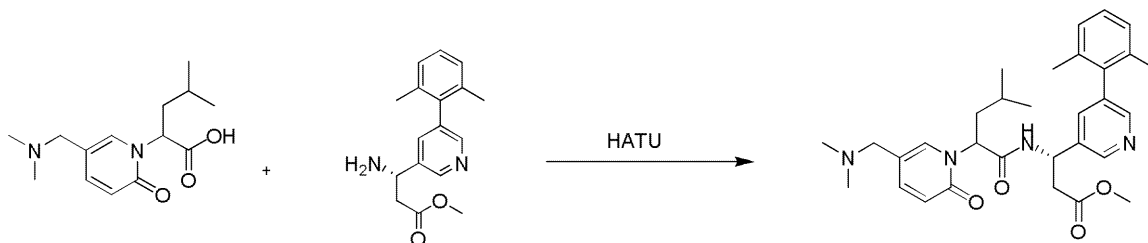


エチル 2 - (5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタノエート (3 0 0 m g 、 1 . 0 2 m m o l) を、メタノール (2 m L) 中の L i O H - H ₂ O (1 2 0 m g 、 3 . 0 2 m m o l) 及び水 (1 m L) で、室温で 2 時間処理した。反応物を 1 N 塩酸で p H = 3 に酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取 H P L C A (3 0 ~ 8 0 % M e C N) で精製し、所望の生成物 2 - (5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸を白色の固体 (1 0 0 m g) として得た。収率 3 7 % (E S I 2 6 7 (M + H) ⁺) 。

【 0 5 6 7】

ステップ 4 : (3 S) - メチル 3 - (2 - (5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタアミド) - 3 - (5 - (2 , 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) プロパノエート

【化 2 9 9】



D M F (3 m L) 中の (2 - (5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸 (1 0 0 m g 、 0 . 3 7 5 m m o l) 、 (S) - メチル 3 - アミノ - 3 - (5 - (2 , 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) プロパノエート (1 1 7 m g 、 0 . 4 1 3 m m o l) 、 H A T U (1 4 2 . 5 m g 、 0 . 3 7 5 m m o l) 、 及び D I E A (0 . 5 m L) の混合物を、室温で一晩撹拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物をコンビフラッシュ (溶離液 A : 水 1 0 m M N H ₄ H C O ₃ 、 溶離液 B : M e O H 、 勾配 A - > B 0 ~ 1 0 0 %) で精製し、所望の生成物 (3 S) - メチル 3 - (2 - (5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタアミド) - 3 - (5 - (2 , 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) プロパノエートを黄色の固体 (8 0 m g) として得た。収率 4 1 % (E S I 5 3 3 (M + H) ⁺) 。

【 0 5 6 8】

ステップ 5 : (S) - 3 - ((S) - 2 - (5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタアミド) - 3 - (5 - (2 , 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) プロパン酸

10

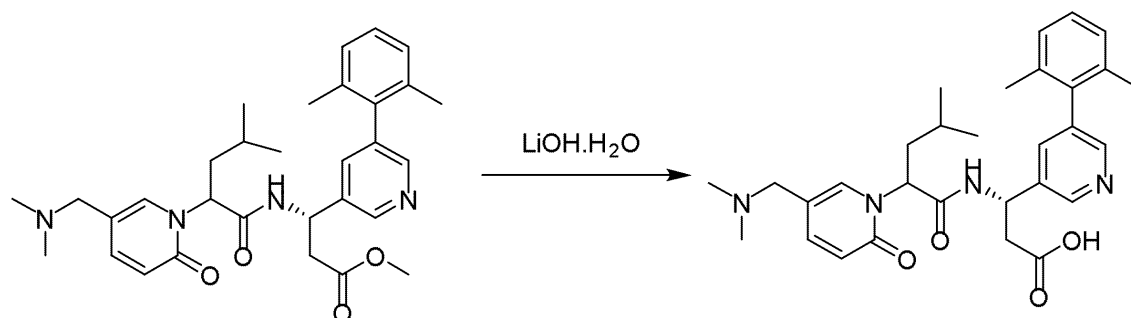
20

30

40

50

【化 3 0 0】



10

3-(2-(5-(ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート(80mg、0.15mmol)を、メタノール(2mL)中のLiOH·H₂O(18mg、0.45mmol)及び水(1mL)で、室温で3時間処理した。反応混合物を1N HClでpH4~5に酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取HPLC A(30~60%MeCN)で精製し、ジアステレオマー生成物AU1(18.3mg)及びAU2(22.3mg)を白色の固体として得た。

【0569】

化合物AU1 ESI 519 (M+H)⁺

20

【0570】

¹H NMR(500MHz、MeOD) δ 8.57(t、J=13.2Hz、1H)、8.21(t、J=8.7Hz、1H)、7.91(d、J=2.3Hz、1H)、7.88-7.86(m、1H)、7.65(t、J=1.9Hz、1H)、7.53(dd、J=9.4、2.5Hz、1H)、7.26-7.18(m、1H)、7.14(d、J=8.4Hz、2H)、6.55(d、J=9.3Hz、1H)、5.76(t、J=8.0Hz、1H)、5.34(dd、J=8.4、5.9Hz、1H)、4.01(d、J=13.2Hz、1H)、3.86(d、J=13.3Hz、1H)、2.87(dd、J=14.9、8.6Hz、1H)、2.77(dd、J=14.9、5.8Hz、1H)、2.70(s、6H)、2.05-1.88(m、8H)、1.48-1.38(m、1H)、0.99-0.91(m、6H)。

30

【0571】

化合物AU2 ESI 519 (M+H)⁺

【0572】

¹H NMR(500MHz、MeOD) δ 8.58(d、J=2.1Hz、1H)、8.24(dd、J=14.9、1.9Hz、1H)、7.80(d、J=2.4Hz、1H)、7.64(t、J=1.9Hz、1H)、7.57(dd、J=9.3、2.5Hz、1H)、7.22(dd、J=8.4、6.6Hz、1H)、7.16(d、J=7.6Hz、2H)、6.60(d、J=9.3Hz、1H)、5.57(dd、J=18.8、9.4、5.5Hz、2H)、4.23(d、J=13.3Hz、1H)、3.84(d、J=13.3Hz、1H)、2.81(s、6H)、2.73(dd、J=15.3、4.4Hz、1H)、2.60(dd、J=15.3、11.0Hz、1H)、2.07-2.00(m、7H)、1.58(dt、J=13.5、6.8Hz、1H)、1.48(td、J=13.3、6.6Hz、1H)、0.93-0.84(m、6H)。

40

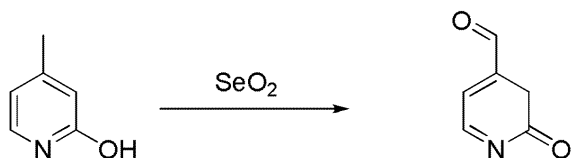
【0573】

化合物AV1及び化合物AV2の調製

ステップ1：2-オキソ-2,3-ジヒドロピリジン-4-カルバルデヒド

50

【化 3 0 1】

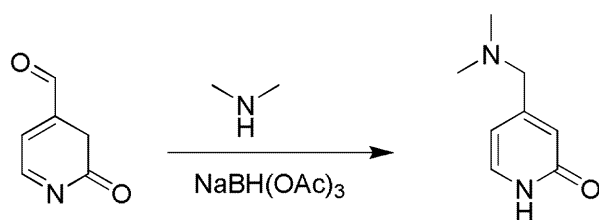


ジオキサン（40 mL）中の 4-メチルピリジン-2-オール（3 g、27.5 mmol）及び SeO_2 （4 g、35.8 mmol）の混合物を、 N_2 大気下で一晩還流し、濾過した。濾液を真空内で除去し、残留物をシリカゲルカラム（DCM：MeOH＝1：10）で精製し、所望の生成物を黄色の油（300 mg）として得た。収率 9 %（ESI 124（M+H）⁺）

【0 5 7 4】

ステップ 2：4-（（ジメチルアミノ）メチル）ピリジン-2（1H）-オン

【化 3 0 2】

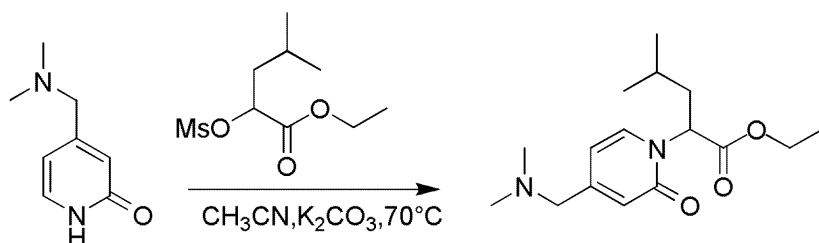


DCM（5 mL）中の 2-オキソ-2,3-ジヒドロピリジン-4-カルバルデヒド（300 mg、2.4 mmol）、ジメチルアミン（THF 中 2 M、6 mL）の混合物を、室温で 30 分間攪拌した。次に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ （775.6 mg、3.65 mmol）を少しずつ加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を真空内で濃縮し、残留物をコンビフラッシュ（溶離液 A：水 10 mM NH_4HCO_3 、溶離液 B：MeOH、勾配 A→B 0～100 %）で精製し、所望の生成物 4-（（ジメチルアミノ）メチル）ピリジン-2（1H）-オンを黄色の油（150 mg）として得た。収率 41 %（ESI 153（M+H）⁺）。

【0 5 7 5】

ステップ 3：エチル 2-（4-（（ジメチルアミノ）メチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタノエート

【化 3 0 3】

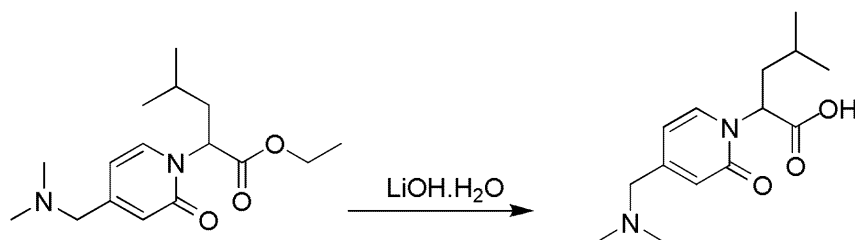


CH_3CN （5 mL）中の 4-（（ジメチルアミノ）メチル）ピリジン-2（1H）-オン（150 mg、0.98 mmol）、 K_2CO_3 （408.5 mg、2.96 mmol）、及びエチル 4-メチル-2-（メチルスルホニルオキシ）ペンタノエート（350 mg、1.47 mmol）の混合物を、70℃で一晩攪拌した。溶媒を真空内で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc 1：2）で精製し、所望の生成物エチル 2-（4-（（ジメチルアミノ）メチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタノエートを黄色の油（100 mg）として得た。収率 35 %（ESI 295（M+H）⁺）。

【0576】

ステップ4：2-（4-（（ジメチルアミノ）メチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸

【化304】



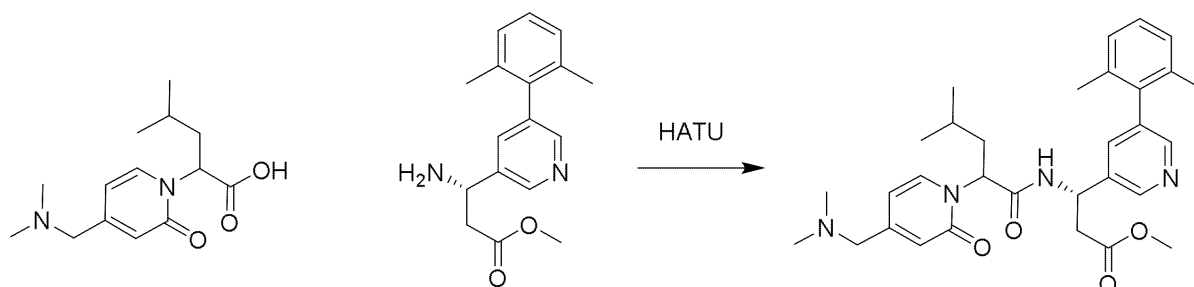
10

エチル 2-（4-（（ジメチルアミノ）メチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタノエート（100mg、0.33mmol）を、メタノール（2mL）中の LiOH-H₂O（40mg、1.01mmol）及び水（1mL）で、室温で2時間処理した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取HPLC A（30～80% MeCN）で精製し、所望の生成物 2-（4-（（ジメチルアミノ）メチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸を白色の固体（80mg）として得た。収率90%（ESI 267（M+H）⁺）。

【0577】

ステップ5：（S）-メチル 3-（（S）-2-（4-（（ジメチルアミノ）メチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタアミド）-3-（5-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）プロパノエート

【化305】



30

DMF（3mL）中の（2-（4-（（ジメチルアミノ）メチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸（80mg、0.30mmol）、（S）-メチル 3-アミノ-3-（5-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）プロパノエート（85mg、0.3mmol）、HATU（125.4mg、0.33mmol）、及びDIEA（0.3mL）の混合物を、室温で一晩撹拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物をコンビフラッシュ（溶離液A：水10 mM NH₄HCO₃、溶離液B：MeOH、勾配A→B 0～100%）で精製し、所望の生成物（S）-メチル 3-（（S）-2-（4-（（ジメチルアミノ）メチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタアミド）-3-（5-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）プロパノエートを黄色の固体（80mg）として得た。収率50%（ESI 533（M+H）⁺）。

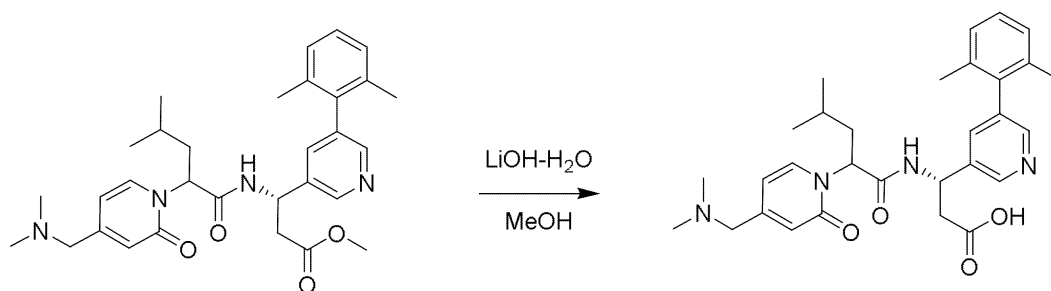
40

【0578】

ステップ6：（S）-3-（（S）-2-（4-（（ジメチルアミノ）メチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタアミド）-3-（5-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）プロパン酸

50

【化 3 0 6】



10

(S)-メチル 3-((S)-2-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタアミド)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート (80 mg、0.15 mmol) を、メタノール (2 mL) 中の LiOH-H₂O (18 mg、0.45 mmol) 及び水 (1 mL) で、室温で 3 時間処理した。反応混合物を 1 N HCl で pH 4~5 に酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取 HPLC A (30~60% MeCN) で精製し、ジアステレオマー生成物 AV1 (14 mg) 及びジアステレオマー生成物 AV2 (17 mg) を白色の固体として得た。

【0579】

化合物 AV1 ESI 519 (M+H)⁺

20

【0580】

¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ 8.68 (s、1H)、8.41 (s、1H)、7.96 (s、1H)、7.88 (d、J=7.2 Hz、1H)、7.26 (t、J=7.6 Hz、1H)、7.18 (dd、J=7.2、3.8 Hz、2H)、6.60 (s、1H)、6.53-6.38 (m、1H)、5.70 (dd、J=10.1、6.0 Hz、1H)、5.46 (t、J=7.2 Hz、1H)、4.24-4.12 (m、2H)、3.02 (t、J=15.9 Hz、2H)、2.92 (s、6H)、2.10-1.81 (m、8H)、1.56-1.43 (m、1H)、0.99 (dd、J=14.8、6.6 Hz、6H)。

【0581】

化合物 AV2 ESI 519 (M+H)⁺

30

【0582】

¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ 8.72 (s、1H)、8.46 (s、1H)、7.97 (s、1H)、7.88 (d、J=7.2 Hz、1H)、7.31-7.24 (m、1H)、7.20 (d、J=7.6 Hz、2H)、6.68 (d、J=1.6 Hz、1H)、6.49 (dd、J=7.2、2.0 Hz、1H)、5.73 (dd、J=10.1、6.1 Hz、1H)、5.39 (t、J=7.3 Hz、1H)、4.26-4.10 (m、2H)、3.10-2.88 (m、8H)、2.04 (s、6H)、1.97-1.80 (m、2H)、1.39-1.30 (m、1H)、0.97-0.80 (m、6H)。

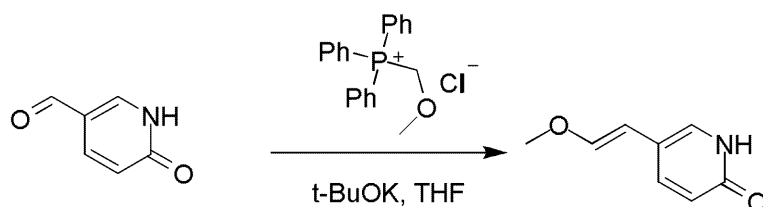
40

【0583】

化合物 AW1 及び化合物 AW2 の調製

ステップ 1: 5-(2-メトキシビニル)ピリジン-2(1H)-オン

【化 3 0 7】

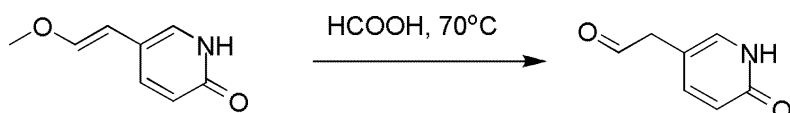


50

ジオキサン（60 mL）中の（メトキシメチル）トリフェニルホスホニウムクロリド（12.5 g、36.6 mmol）、*t*-BuOK（6.83 g、61 mmol）の混合物を、室温で15分間攪拌した。次に、20 mLのTHF中の6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルバルデヒド（3 g、24.4 mmol）を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物に、80 mLの水を加えた。混合物をEtOAc（80 mL × 2）で抽出し、水相を真空内で濃縮した。残留物をコンビフラッシュ（溶離液A：水10 mM NH₄HCO₃、溶離液B：MeOH、勾配A → B 0 ~ 100%）で精製し、所望の生成物5-（2-メトキシビニル）ピリジン-2（1H）-オンを赤色の油（1.3 g）として得た。収率35%（ESI 152.2（M+H）⁺）。

【0584】

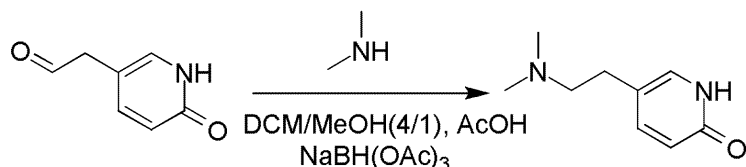
ステップ2：2-（6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）アセトアルデヒド
【化308】



5-（2-メトキシビニル）ピリジン-2（1H）-オン（1.2 g、7.95 mmol）を、HCOOH（20 mL）で、70°Cで2時間処理した。溶媒を真空内で除去し、粗生成物2-（6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）アセトアルデヒドを赤色の油（0.8 g、粗製）として得た。（ESI 138.3（M+H）⁺）。

【0585】

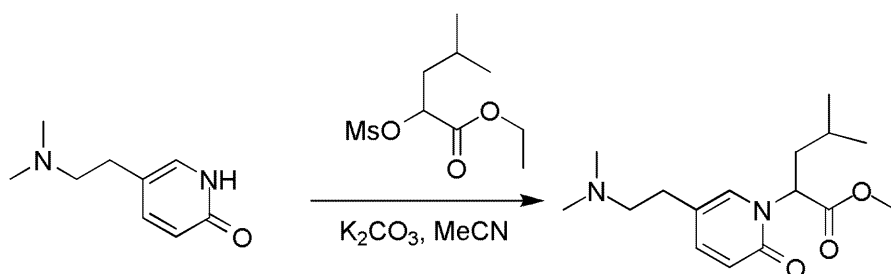
ステップ3：5-（2-（ジメチルアミノ）エチル）ピリジン-2（1H）-オン
【化309】



DCM（10 mL）及びMeOH（2.5 mL）中のメチル2-（6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）アセトアルデヒド（750 mg、5.47 mmol）、AcOH（394 mg、6.56 mmol）、及びジメチルアミン（水中40%）（1.23 g、10.94 mmol）の混合物を、室温で30分間攪拌し、NaBH(OAc)₃（2.32 g、10.94 mmol）を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物をシリカゲルカラム（DCM：MeOH 2：1）で精製し、所望の生成物5-（2-（ジメチルアミノ）エチル）ピリジン-2（1H）-オンを黄色の油（500 mg）として得た。収率55%（ESI 167.2（M+H）⁺）。

【0586】

ステップ4：エチル2-（5-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタノエート
【化310】



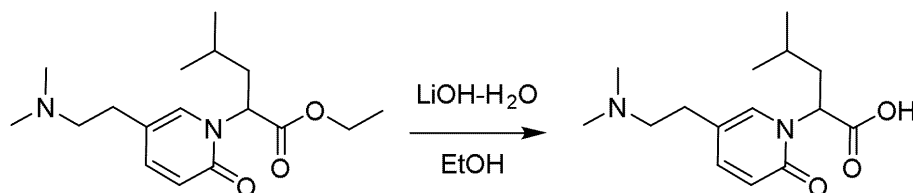
MeCN（15 mL）中の5-（2-（ジメチルアミノ）エチル）ピリジン-2（1H

)-オン (500 mg、3 mmol)、エチル 4-メチル-2-(メチルスルホニルオキシ)ペンタノエート (1.07 g、4.5 mmol)、及び K_2CO_3 (828 mg、6 mmol) の混合物を、70 °Cで一晩攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物をシリカゲルカラム (DCM: MeOH 1:2) で精製し、所望の生成物エチル 2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエートを白色の固体 (100 mg) として得た。収率 11% (ESI 309.2 (M+H)⁺)。

【0587】

ステップ5: 2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

【化311】

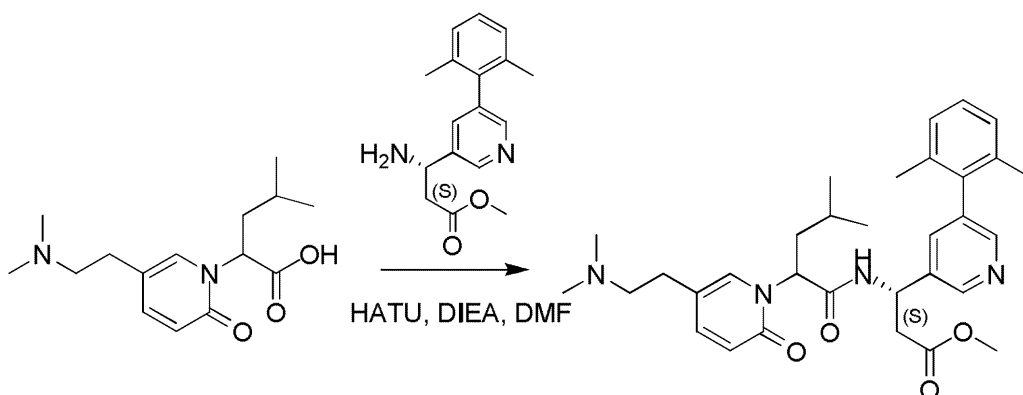


エチル 2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエート (100 mg、0.32 mmol) を、EtOH (3 mL) 中の LiOH-H₂O (54 mg、1.28 mmol) 及び H₂O (1 mL) で、室温で2時間処理した。反応混合物を1N HClでpH 4~5に酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物をコンビフラッシュ (溶離液A: 水10 mM NH₄HCO₃、溶離液B: MeOH、勾配A→B 0~100%) で精製し、生成物 2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸を白色の固体 (70 mg) として得た。収率 78% (ESI 281.2 (M+H)⁺)。

【0588】

ステップ6: (S)-メチル 3-((S)-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタアミド)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート

【化312】



DMF (3 mL) 中の 2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (70 mg、0.25 mmol)、(S)-メチル 3-アミノ-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート (107 mg、0.375 mmol)、HATU (143 mg、0.375 mmol)、及び DIEA (129 mg、1 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物をコンビフラッシュ (溶離液A: 水10 mM NH₄HCO₃、溶離液B: MeOH、勾配A→B 0~100%) で精製し、所望の生成物 (

10

20

30

40

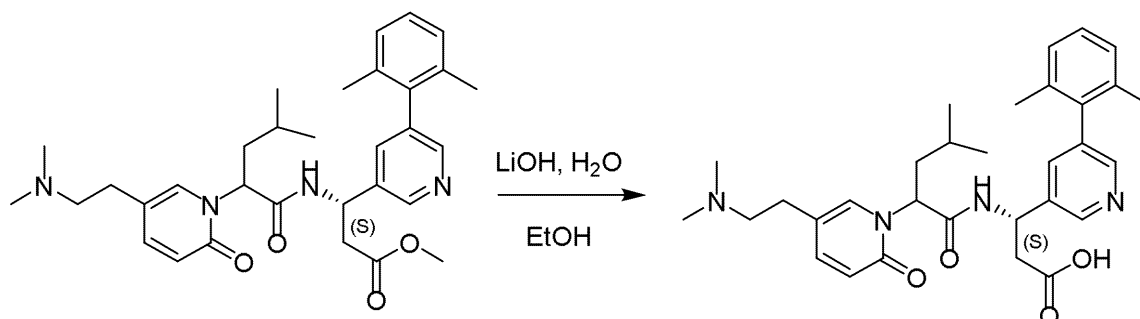
50

(S)-メチル 3-((S)-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ
ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタアミド)-3-(5-(2,6-ジメ
チルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエートを油性固体(50mg)として得た。
収率37%(ESI 548.3(M+H)⁺)。

【0589】

ステップ7: (S)-3-((S)-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-
オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタアミド)-3-(5-(2,
6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパン酸

【化313】



(S)-メチル 3-((S)-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オ
キソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタアミド)-3-(5-(2,6-
ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート(50mg、0.09mmol)
を、EtOH(2mL)中のLiOH-H₂O(15mg、0.36mmol)及びH₂O
(0.5mL)で、室温で2時間処理した。反応混合物を1N HClでpH4~5に
酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取HPLC A(30~60%MeCN)
で精製し、生成物AW1(7.4mg)及びAW2(20mg)を白色の固体として得た。

【0590】

化合物AW1 ESI 533.3(M+H)⁺。

【0591】

¹H NMR(500MHz、MeOD) δ 8.50(d、J=1.7Hz、1H)、
8.21(d、J=1.6Hz、1H)、7.76(d、J=2.1Hz、1H)、7.
62-7.52(m、2H)、7.21(dd、J=8.2、6.8Hz、1H)、7.
15(d、J=7.6Hz、2H)、6.59(d、J=9.3Hz、1H)、5.64
(dd、J=10.7、5.2Hz、1H)、5.25(t、J=5.8Hz、1H)、
3.43-3.36(m、1H)、3.31-3.25(m、1H)、2.99-2.8
5(m、2H)、2.86-2.77(m、6H)、2.70(ddd、J=35.4、
15.0、5.8Hz、2H)、2.14-2.05(m、1H)、2.05-1.86
(m、7H)、1.51-1.40(m、1H)、0.96(dd、J=19.2、6.
6Hz、6H)。

【0592】

化合物AW2 ESI 533.3(M+H)⁺。¹H NMR(500MHz、MeOD)
δ 8.54(d、J=2.1Hz、1H)、8.23(d、J=1.9Hz、1H)
、7.67(d、J=2.1Hz、1H)、7.61(t、J=2.0Hz、1H)、7.
55(dd、J=9.3、2.5Hz、1H)、7.26-7.18(m、1H)、7.
16(d、J=7.6Hz、2H)、6.60(d、J=9.3Hz、1H)、5.6
4(dd、J=9.4、6.3Hz、1H)、5.37(dd、J=8.8、4.7Hz
、1H)、3.44-3.36(m、1H)、3.31-3.26(m、1H)、2.9
4(ddd、J=14.5、9.5、5.1Hz、1H)、2.89-2.77(m、7
H)、2.70-2.62(m、1H)、2.54(dd、J=15.0、8.9Hz、

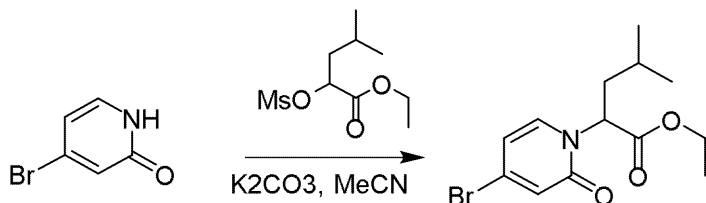
1 H)、2.09-1.94 (m、7 H)、1.94-1.85 (m、1 H)、1.49-1.32 (m、1 H)、0.93 (dd、J=11.1、6.6 Hz、6 H)。

【0593】

化合物BA1及び化合物BA2の調製((3S)-3-(2-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル))ピリジン-3-イル)プロパン酸)

ステップ1:エチル2-(4-ブロモ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエート

【化314】

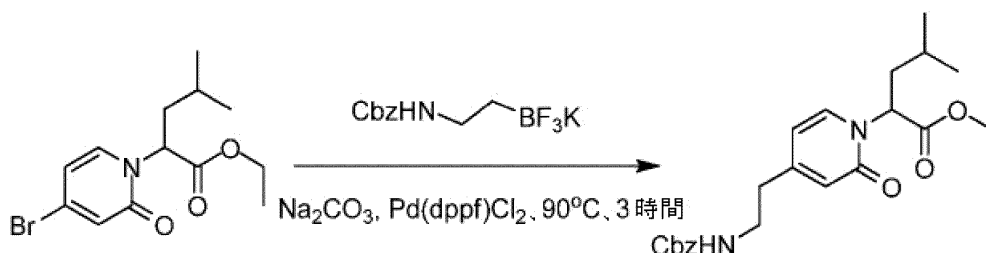


CH₃CN(20mL)中の4-ブロモピリジン-2(1H)-オン(1.2g、6.94mmol)、K₂CO₃(1.92g、13.88mmol)、及びエチル4-メチル-2-(メチルスルホニルオキシ)ペンタノエート(1.98g、8.33mmol)の混合物を、80℃で一晩攪拌した。溶媒を真空内で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc 1:1)で精製し、所望の生成物エチル2-(4-ブロモ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエートを黄色の油(1.6g)として得た。収率73%(ESI316.1(M+H)⁺)。

【0594】

ステップ2:エチル2-(4-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエート

【化315】



1,4-ジオキサン(20mL)及びH₂O(10mL)中のエチル2-(4-ブロモ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエート(1.6g、5.0mmol)、カリウムベンジルN-[2-(トリフルオロボラリ)エチル]カルバメート(1.71g、6mmol)、Pd(dppf)Cl₂(366mg、0.5mmol)、及びNa₂CO₃(1.06g、10mmol)の混合物を、N₂大気下で、90℃で4時間攪拌した。完了後、反応物を濃縮し、C18/40gカラム(A:水/0.01%TFA、B:MeOH、0~100%)での逆相HPLCにより精製し、エチル2-(4-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエートを黄色の油(700mg)として得た。収率35%(ESI415.1(M+H)⁺)。

【0595】

ステップ3:エチル2-(4-(2-アミノエチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエート

10

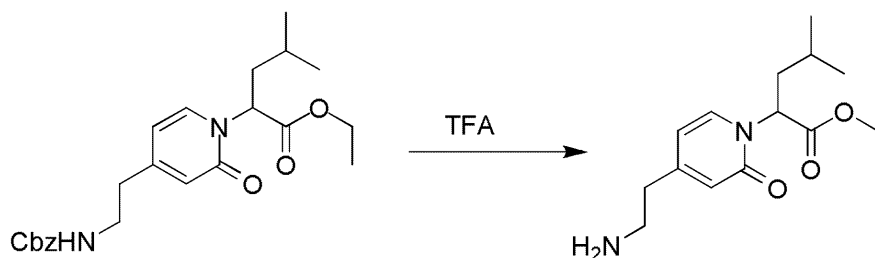
20

30

40

50

【化 3 1 6】

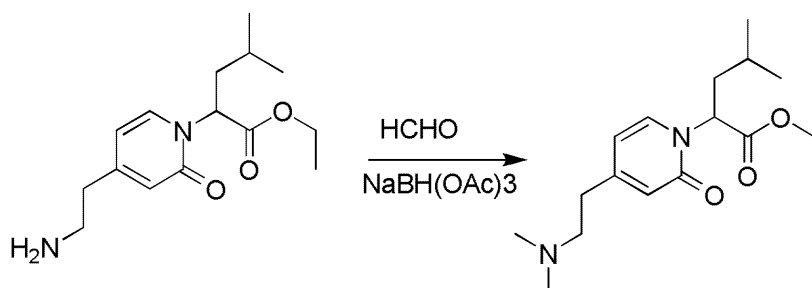


エチル 2- (4- (2- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) エチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタノエート (0.7 g、1.7 mmol) を、TFA (10 mL) で、50 °C で4時間処理した。溶媒を真空内で除去し、残留物を C18 / 40 g カラム (A : 水 10 mM NH₄HCO₃、B : MeOH、0 ~ 100 %) での逆相 HPLC により精製し、エチル 2- (4- (2-アミノエチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタノエートを赤色の油 (0.4 g) として得た。収率 84 %。(ESI 281.2 (M+H)⁺)。

【0596】

ステップ 4 : エチル 2- (4- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタノエート

【化 3 1 7】

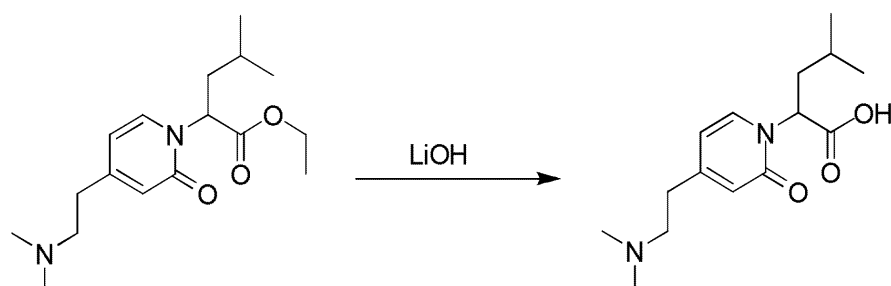


MeOH (10 mL) 中のエチル 2- (4- (2-アミノエチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタノエート (400 mg、1.43 mmol) の混合物に、HCHO (H₂O 中の 37 %、1 mL) を加え、室温で5分間攪拌した。NaBH(OAc)₃ (1.21 g、5.72 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物を C18 / 40 g カラム (A : 水 10 mM NH₄HCO₃、B : MeOH、0 ~ 100 %) での逆相 HPLC により精製し、エチル 2- (4- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタノエートを黄色の油 (400 mg) として得た。収率 91 % (ESI 309.2 (M+H)⁺)。

【0597】

ステップ 5 : 2- (4- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタン酸

【化 3 1 8】



10

20

30

40

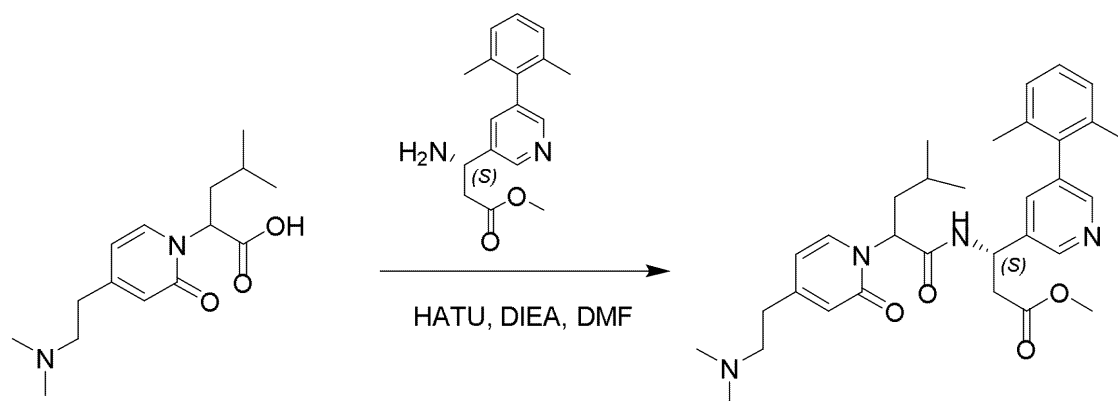
50

エチル 2- (4- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタノエート (400mg、1.3mmol) を、MeOH (4mL) 中の LiOH-H₂O (218mg、5.2mmol) 及び H₂O (1mL) で、室温で1時間処理した。混合物を 1N HCl で pH 4~5 に酸性化した。混合物を真空内で濃縮し、残留物を C18/40g カラム (A: 水/0.01% TFA、B: MeOH、0~100%) での逆相 HPLC により精製し、2- (4- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタノ酸を白色の固体 (310mg) として得た。収率 85% (ESI 281.2 (M+H)⁺)。

【0598】

ステップ6: (3S)-メチル 3- (2- (4- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタアミド) -3- (5- (2, 6-ジメチルフェニル) ピリジン-3-イル) プロパノエート

【化319】



DMF (5mL) 中の 2- (4- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタノ酸 (230mg、0.82mmol)、(S)-メチル 3-アミノ-3- (5- (2, 6-ジメチルフェニル) ピリジン-3-イル) プロパノエート (284mg、1mmol)、HATU (467mg、1.23mmol)、及び DIEA (423mg、3.28mmol) の混合物を、室温で1時間攪拌した。混合物を C18/40g カラム (A: 水 10mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0~100%) での逆相 HPLC により精製し、生成物 (3S)-メチル 3- (2- (4- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタアミド) -3- (5- (2, 6-ジメチルフェニル) ピリジン-3-イル) プロパノエートを黄色の油 (200mg) として得た。収率 45% (ESI 547.2 (M+H)⁺)。

【0599】

ステップ7: (3S)-3- (2- (4- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタアミド) -3- (5- (2, 6-ジメチルフェニル) ピリジン-3-イル) プロパン酸

10

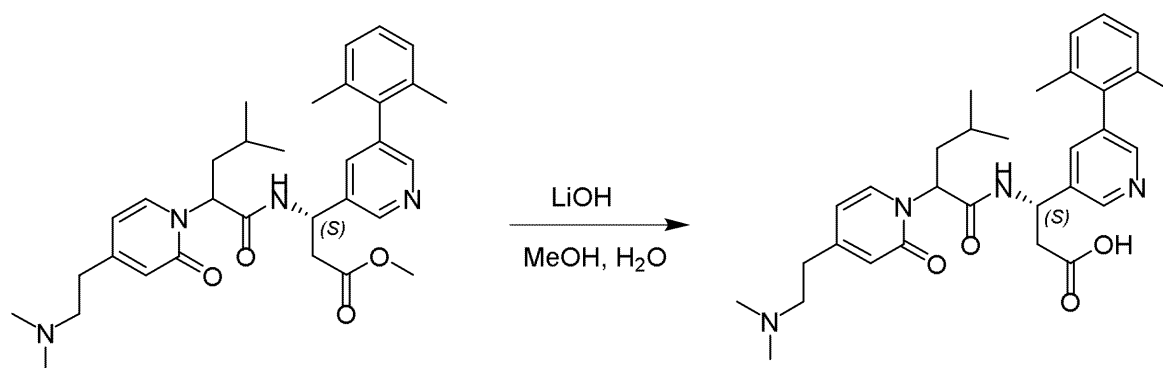
20

30

40

50

【化 3 2 0】



10

(3S)-メチル3-(2-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタミド)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート(200mg、0.37mmol)を、MeOH(4mL)中のLiOH-水和物(62mg、1.48mmol)及びH₂O(1mL)で、室温で2時間処理した。反応混合物を1N HClでpH4~5に酸性化した。混合物を真空内で除去し、残留物を分取HPLC Aで精製し、ジアステレオマー生成物BA1(48.9mg)及びBA2(53.6mg)を白色の固体として得た。

【0600】

20

化合物BA1 ESI 533.3 (M+H)⁺。

【0601】

¹H NMR(500MHz、MeOD) δ 8.48(d、J=2.1Hz、1H)、8.20(d、J=1.9Hz、1H)、7.70(d、J=7.2Hz、1H)、7.58(t、J=2.0Hz、1H)、7.25-7.19(m、1H)、7.17-7.11(m、2H)、6.59(s、1H)、6.50-6.45(m、1H)、5.71-5.60(m、1H)、5.19(t、J=5.2Hz、1H)、3.38-3.27(m、1H)、3.32-3.28(m、1H)、3.03-2.87(m、2H)、2.78(s、6H)、2.64-2.58(m、2H)、2.07-2.00(m、2H)、2.00(d、J=7.0Hz、6H)、1.48-1.42(m、1H)、0.97-0.87(m、6H)。

30

【0602】

化合物BA2 ESI 533.3 (M+H)⁺。

【0603】

¹H NMR(500MHz、MeOD) δ 8.51(d、J=1.9Hz、1H)、8.20(d、J=1.8Hz、1H)、7.71(d、J=7.2Hz、1H)、7.59(s、1H)、7.24-7.18(m、1H)、7.15(d、J=8.6Hz、2H)、6.59(s、1H)、6.52(d、J=7.1Hz、1H)、5.65-5.59(m、1H)、5.19(s、1H)、3.44(d、J=7.4Hz、1H)、3.34(s、1H)、2.96(s、2H)、2.80(s、6H)、2.67-2.62(m、2H)、2.03-1.97(m、8H)、1.53-1.39(m、1H)、0.95-0.91(m、6H)。

40

【0604】

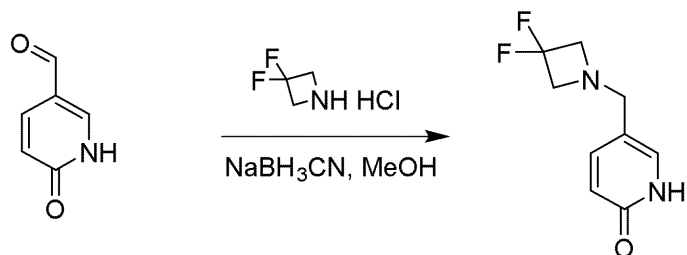
化合物BB1及び化合物BB2の調製((3S)-3-(2-(5-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパン酸)

【0605】

ステップ1: 5-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2(1H)-オン

50

【化 3 2 1】

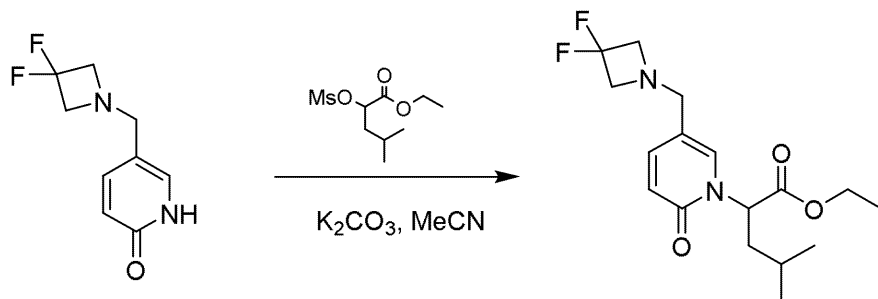


MeOH (3 mL) 中の 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルバルデヒド (153 mg、1.24 mmol) 及び 3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩 (193 mg、1.49 mmol) の混合物を、室温で 30 分間攪拌した。NaBH₃CN (231 mg、3.73 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、粗製の 5-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2(1H)-オンを白色固体 (248 mg) として得、さらに精製せずに使用した。(ESI 201.1 (M+H)⁺)。

【0606】

ステップ 2: エチル 2-((5-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエート

【化 3 2 2】



MeCN (5 mL) 中の 5-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2(1H)-オン (248 mg、1.24 mmol)、エチル 4-メチル-2-(メチルスルホニルオキシ)ペンタノエート (443 mg、1.86 mmol)、及び K₂CO₃ (514 mg、3.72 mmol) の混合物を、80°C で一晩攪拌した。混合物を濾過し、MeCN (5 mL) で洗浄した。濾液を真空内で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc = 2:1) で精製し、エチル 2-((5-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエートを無色の油 (150 mg) として得た。収率 36% (ESI 343.1 (M+H)⁺)。

【0607】

ステップ 3: 2-((5-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

10

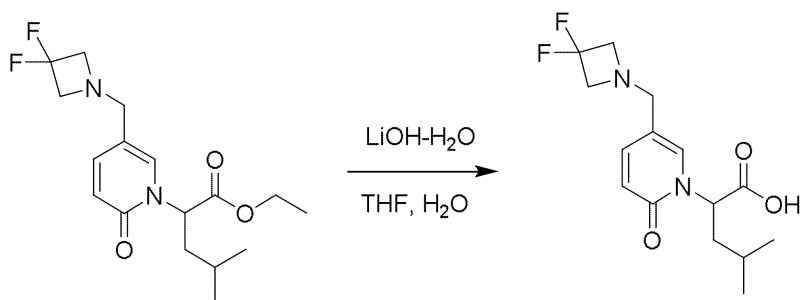
20

30

40

50

【化 3 2 3】



10

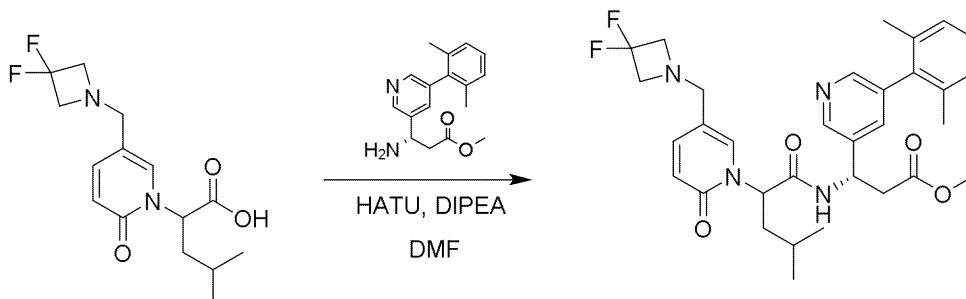
エチル 2-((5-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエート (151mg、0.44mmol) を、THF (3mL) 中の LiOH-H₂O (28mg、0.66mmol) 及び H₂O (0.5mL) で、室温で 30 分間処理した。混合物を 1N HCl で pH 4~5 に酸性化した。混合物を真空内で濃縮し、2-((5-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸を白色の固体 (138mg) として得、さらに精製せずに使用した。収率 100% (ESI 315.1 (M+H)⁺)。

【0608】

ステップ 4: メチル (3S)-3-((2-((5-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタアミド)-3-((5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート

20

【化 3 2 4】



30

DMF (3mL) 中の 2-((5-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (138mg、0.44mmol)、メチル (S)-3-アミノ-3-((5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート (125mg、0.44mmol)、HATU (200mg、0.53mmol)、及び DIEA (171mg、1.32mmol) の混合物を、室温で 30 分間撹拌した。混合物を水 (10mL) に注ぎ、EtOAc (20mL×3) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (20mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (DCM:MeOH 10:1) で精製し、メチル (3S)-3-((2-((5-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタアミド)-3-((5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエートを黄色の油 (86mg) として得た。収率 34% (ESI 581.3 (M+H)⁺)。

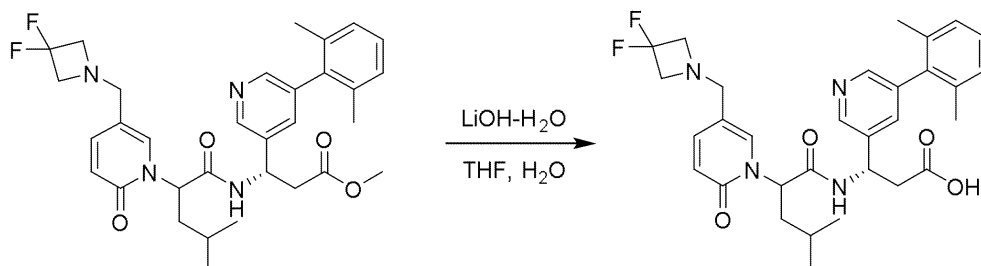
40

【0609】

ステップ 5: (3S)-3-((2-((5-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタアミド)-3-((5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパン酸

50

【化 3 2 5】



メチル (3 S) - 3 - (2 - (5 - ((3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) メチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタアミド) - 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) プロパノエート (86 mg、0.15 mmol) を、THF (3 mL) 中の LiOH - 水和物 (9 mg、0.22 mmol) 及び H₂O (0.5 mL) で、室温で 1 時間処理した。反応混合物を 1 N HCl 水溶液で pH 4 ~ 5 に酸性化し、真空内で濃縮し、分取 HPLC A で精製し、ジアステレオマー生成物 BB1 (10 mg) 及び BB2 (20 mg) を白色の固体として得た。

【0610】

化合物 BB1 ESI 567.3 (M+H)⁺。

【0611】

¹H NMR (400 MHz、MeOD) δ 8.51 (s、1H)、8.18 (s、1H)、7.66 (s、1H)、7.55 (s、1H)、7.44 (dd、J=9.3、2.3 Hz、1H)、7.23-7.15 (m、1H)、7.14-7.11 (m、2H)、6.44 (d、J=9.3 Hz、1H)、5.72 (dd、J=9.5、6.6 Hz、1H)、5.41 (t、J=7.3 Hz、1H)、3.66-3.44 (m、6H)、2.92 (d、J=7.3 Hz、2H)、2.08-1.76 (m、8H)、1.53-1.32 (m、1H)、1.02-0.89 (t、J=12.0 Hz、6H)。

【0612】

化合物 BB2 ESI 567.3 (M+H)⁺。

【0613】

¹H NMR (400 MHz、MeOD) δ 8.58 (d、J=1.8 Hz、1H)、8.26 (s、1H)、7.67 (d、J=7.2 Hz、2H)、7.51 (dd、J=9.3、2.3 Hz、1H)、7.25-7.18 (m、1H)、7.15 (d、J=7.4 Hz、2H)、6.54 (d、J=9.3 Hz、1H)、5.72 (t、J=8.1 Hz、1H)、5.40 (t、J=7.4 Hz、1H)、3.71-3.54 (m、6H)、2.94-2.88 (m、2H)、2.01 (s、6H)、1.83 (t、J=7.5 Hz、2H)、1.36-1.29 (m、1H)、0.89 (dd、J=6.5、4.3 Hz、6H)。

【0614】

化合物 BC1 及び化合物 BC2 の調製 ((3 S) - 3 - (2', 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタナミド) プロパン酸)

ステップ 1: メチル (3 S) - 3 - (2', 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタナミド) プロパノエート

10

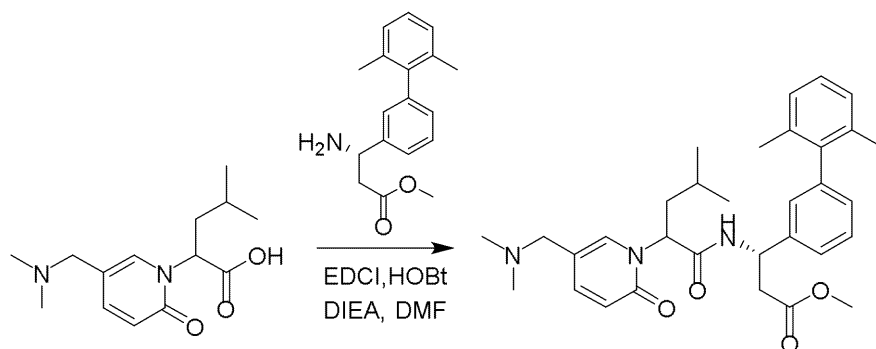
20

30

40

50

【化326】



10

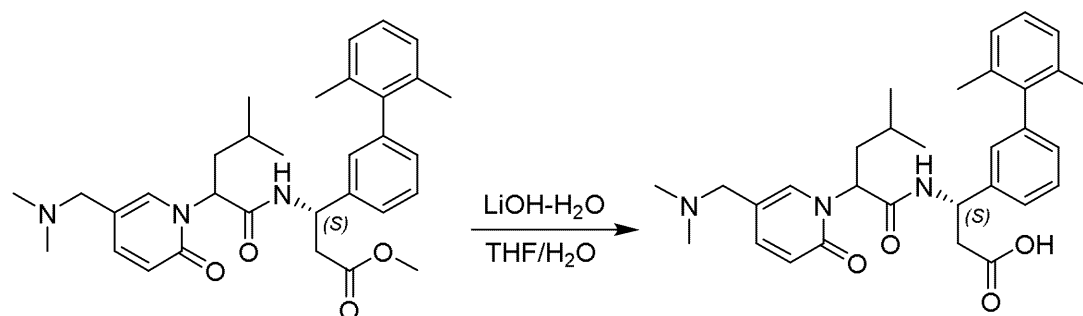
DMF (4 mL) 中の 2-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (100 mg、0.38 mmol)、メチル (S)-3-アミノ-3-(2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパノエート (99 mg、0.35 mmol)、EDCI (81 mg、0.42 mmol)、HOBT (57 mg、0.42 mmol)、及び DIEA (136 mg、1.05 mmol) の混合物を、室温で 4 時間撹拌した。混合物を水 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。有機層を塩水 (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。残留物を C18/40 g カラム (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0~100%) での逆相 HPLC で精製し、ジアステレオマー生成物 P1 (20 mg) 及び P2 (35 mg) を無色の油として得た。総収率 28% (ESI 532.2 (M+H)⁺)

20

【0615】

ステップ 2a: (3S)-3-(2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)プロパン酸 (BC1)

【化327】



30

メチル (3S)-3-(2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)プロパノエート (20 mg、0.038 mmol) を、メタノール (2 mL) 中の LiOH-H₂O (8 mg、0.19 mmol) 及び水 (0.5 mL) で、室温で 1 時間処理した。反応混合物を 1 N HCl で pH 4~5 に酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取 HPLC A で精製し、BC1 (10 mg) を白色の固体として得た。

40

【0616】

化合物 BC1 ESI 518.2 (M+H)⁺

【0617】

¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ 7.89 (d、J=2.3 Hz、1H)、7.51 (dd、J=9.3、2.5 Hz、1H)、7.42-7.30 (m、2H)、7.14-7.07 (m、4H)、6.99 (d、J=7.4 Hz、1H)、6.55 (d、J=9.3 Hz、1H)、5.77 (dd、J=9.5、6.6 Hz、1H)、5.

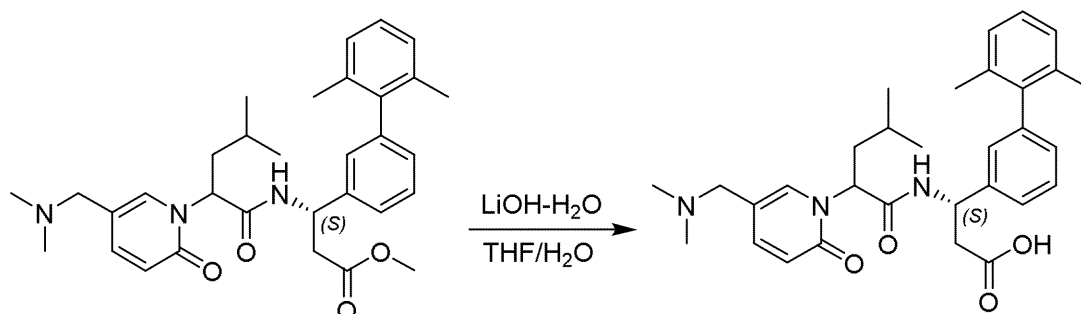
50

3.3 (dd, $J=9.1, 5.3$ Hz, 1H)、3.97 (d, $J=13.2$ Hz, 1H)、3.79 (d, $J=13.2$ Hz, 1H)、2.84–2.72 (m, 2H)、2.66 (s, 6H)、2.02–1.88 (m, 8H)、1.49–1.36 (m, 1H)、0.96 (d, $J=6.5$ Hz, 6H)。

【0618】

ステップ2b: (3S)-3-(2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)プロパン酸 (BC22)

【化328】



10

メチル(3S)-3-(2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)プロパノエート (35mg, 0.067mmol) を、メタノール (4mL) 中の LiOH-H₂O (14mg, 0.34mmol) 及び水 (1mL) で、室温で1時間処理した。反応混合物を1N HClでpH 4~5に酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取HPLC Aで精製し、生成物BC2 (10mg) を白色の固体として得た。

20

【0619】

化合物BC2 ESI 518.2 (M+H)⁺

【0620】

¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.80 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、7.56 (dd, $J=9.3, 1.8$ Hz, 1H)、7.43 (t, $J=7.6$ Hz, 1H)、7.34 (d, $J=7.8$ Hz, 1H)、7.15–7.09 (m, 4H)、7.03 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.58 (d, $J=9.3$ Hz, 1H)、5.55 (dd, $J=11.2, 3.9$ Hz, 1H)、5.49 (dd, $J=8.5, 5.6$ Hz, 1H)、4.22 (d, $J=13.3$ Hz, 1H)、3.79 (d, $J=13.3$ Hz, 1H)、2.79 (s, 6H)、2.68 (dd, $J=15.1, 4.0$ Hz, 1H)、2.54 (dd, $J=15.1, 11.3$ Hz, 1H)、2.07–2.03 (m, 1H)、2.00 (d, $J=7.7$ Hz, 6H)、1.58–1.49 (m, 2H)、0.92 (t, $J=5.9$ Hz, 6H)。

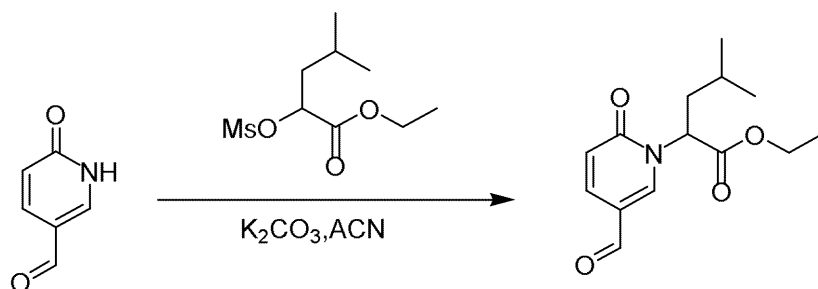
30

【0621】

BD1及びBD2の調製 ((3S)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(2-(5-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタアミド)プロパン酸)
ステップ1: エチル2-(5-ホルミル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエート

40

【化 3 2 9】

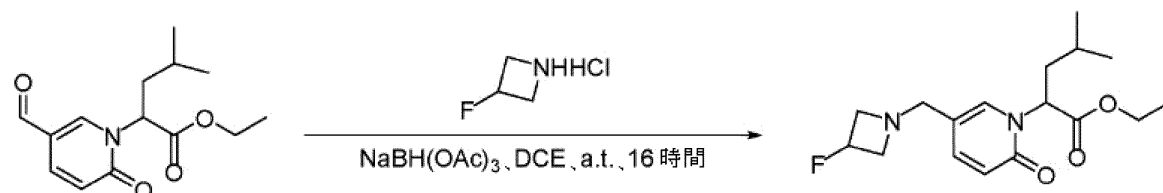


MeCN (10 mL) 中の 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルバルデヒド (400 mg、3.2 mmol)、エチル 4-メチル-2-(メチルスルホニルオキシ)ペンタノエート (1 g、4.2 mmol)、及び K_2CO_3 (1.1 g、8 mmol) の混合物を、80 °C で一晩撹拌した。混合物を濾過し、ACN (5 mL) で洗浄した。濾液を真空内で濃縮し、シリカゲルカラム (石油エーテル : EtOAc = 4 : 1) で精製し、エチル 2-(5-ホルミル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエートを無色の油 (650 mg) として得た。収率 70% (ESI 266.3 (M+H)⁺)。

【0622】

ステップ 2：エチル 2-(5-(3-(4-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエート

【化 3 3 0】

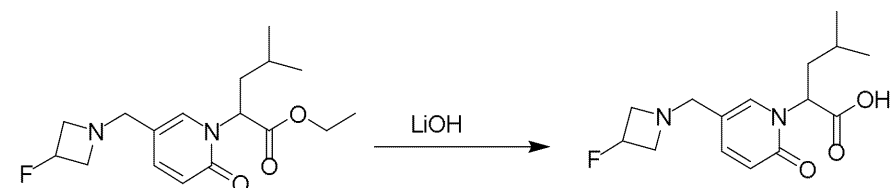


DCE (4 mL) 中のエチル 2-(5-ホルミル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエート (300 mg、1.13 mmol) 及び 3-フルオロアゼチジン塩酸塩 (251 mg、2.26 mmol) の混合物を、室温で 30 分間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (959 mg、4.52 mmol) を加え、室温で一晩撹拌した。混合物を真空内で濃縮し、シリカゲルカラム (DCM : MeOH 10 : 1) で精製し、エチル 2-(5-(3-(4-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエートを無色の油 (264 mg) として得た。収率 72% (ESI 325.2 (M+H)⁺)。

【0623】

ステップ 3：2-(5-(3-(4-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

【化 3 3 1】



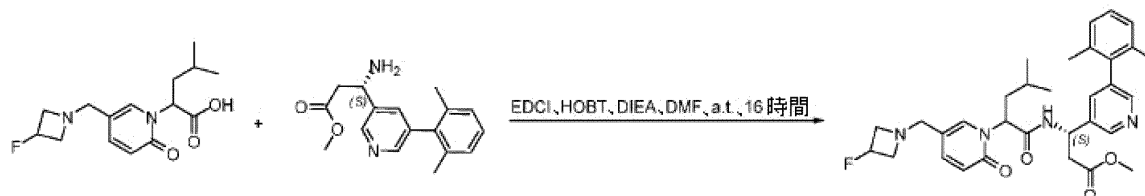
エチル 2-(5-(3-(4-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエート (264 mg、0.81 mmol) を、EtOH (4 mL) 中の LiOH-H₂O (171 mg、4 mmol) 及び H₂O (1 mL) で、室温で 2 時間処理した。混合物を 1 N HCl で pH 4~5 に酸性化した

。混合物を真空内で濃縮し、シリカゲルカラム（DCM：MeOH 10：1）で精製し、2-（5-（（3-フルオロアゼチジン-1-イル）メチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸を白色の固体（217mg）として得た。収率90%（ESI 297.1（M+H）⁺）。

【0624】

ステップ4：（3S）-メチル3-（5-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）-3-（2-（5-（（3-フルオロアゼチジン-1-イル）メチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタアミド）プロパノエート

【化332】

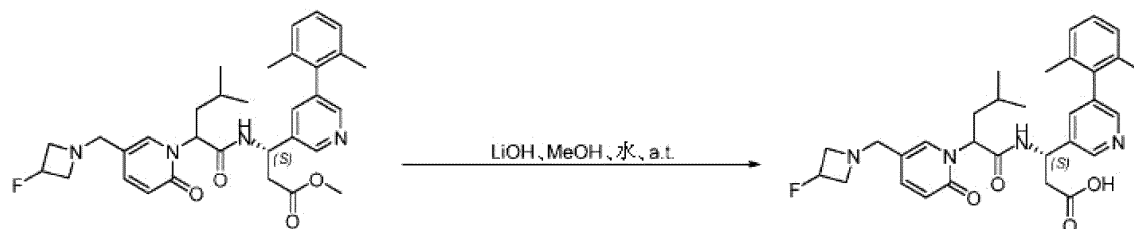


DMF（3mL）中の2-（5-（（3-フルオロアゼチジン-1-イル）メチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸（217mg、0.73mmol）及び（S）-メチル3-アミノ-3-（5-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）プロパノエート（208mg、0.73mmol）の溶液に、EDCI（154mg、0.81mmol）、HOBT（109mg、0.81mmol）、及びDIEA（282mg、2.19mmol）を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、C18／80gカラム（A：水10mM NH₄HCO₃、B：MeOH、0～100%）での逆相HPLCにより精製し、（3S）-メチル3-（5-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）-3-（2-（5-（（3-フルオロアゼチジン-1-イル）メチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタアミド）プロパノエートを褐色の固体（288mg）として得た。収率70%（ESI 563.2（M+H）⁺）。

【0625】

ステップ5：（3S）-3-（5-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）-3-（2-（5-（（3-フルオロアゼチジン-1-イル）メチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタアミド）プロパン酸

【化333】



（3S）-メチル3-（5-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-3-イル）-3-（2-（5-（（3-フルオロアゼチジン-1-イル）メチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタアミド）プロパノエート（100mg、0.18mmol）を、メタノール（3mL）中のLiOH-H₂O（38mg、0.9mmol）及び水（1mL）で、室温で2時間処理した。反応混合物を1N HClでpH 4～5に酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物をC18／80gカラム（A：水10mM NH₄HCO₃、B：ACN、0～60%）での逆相HPLCにより精製し、ジアステレオマー生成物BD1（33mg）及びジアステレオマー生成物BD2（35mg）を白色の固体として得た。

【0626】

化合物BD1 ESI 549.3 (M+H)⁺

【0627】

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.53 (d, J=2.0 Hz, 1H)、8.19 (d, J=1.8 Hz, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.59 (t, J=1.9 Hz, 1H)、7.45-7.35 (m, 1H)、7.21-7.19 (m, 1H)、7.17-7.09 (m, 2H)、6.47 (d, J=9.3 Hz, 1H)、5.74-5.65 (m, 1H)、5.47-5.35 (m, 1H)、5.19-5.02 (m, 1H)、3.79-3.66 (m, 2H)、3.65-3.58 (m, 2H)、3.54-3.41 (m, 2H)、2.95-2.81 (m, 2H)、2.05-1.81 (m, 8H)、1.55-1.33 (m, 1H)、0.97-0.88 (m, 6H)。

10

【0628】

化合物BD2 ESI 549.3 (M+H)⁺

【0629】

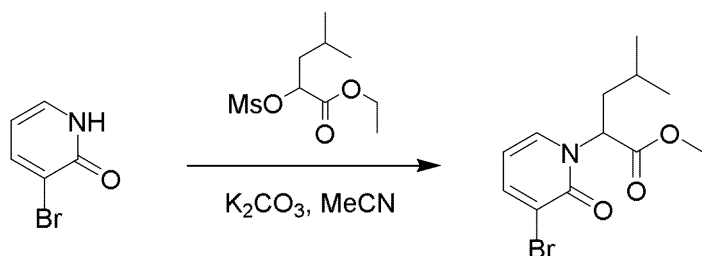
¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.59 (d, J=1.9 Hz, 1H)、8.26 (d, J=1.7 Hz, 1H)、7.67 (d, J=2.1 Hz, 2H)、7.56 (d, J=9.3 Hz, 1H)、7.30-7.09 (m, 3H)、6.57 (d, J=9.3 Hz, 1H)、5.62 (t, J=7.5 Hz, 1H)、5.52-5.35 (m, 1H)、5.29-5.15 (m, 1H)、4.22-4.06 (m, 2H)、4.01-3.79 (m, 4H)、2.90-2.67 (m, 2H)、2.09-1.87 (m, 7H)、1.68-1.62 (m, 1H)、1.55-1.33 (m, 1H)、0.91 (d, J=6.5 Hz, 6H)。

20

【0630】

化合物BE1及び化合物BE2の調製 ((3S)-3-(2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)プロパン酸酸)
ステップ1: エチル2-(3-ブロモ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエート

【化334】



30

CH₃CN (20 ml) 中の3-ブロモピリジン-2(1H)-オン (1 g、5.78 mmol)、K₂CO₃ (1.6 g、11.56 mmol)、及びエチル4-メチル-2-(メチルスルホニルオキシ)ペンタノエート (1.65 g、6.94 mmol) の混合物を、80℃で一晩攪拌した。溶媒を真空内で濃縮し、シリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc = 1:1) で精製し、エチル2-(3-ブロモ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエートを白色の固体 (1.6 g) として得た。収率 88% (ESI 316.1 (M+H)⁺)。

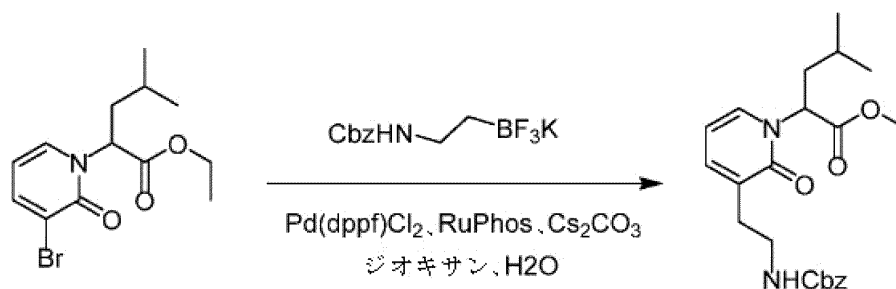
40

【0631】

ステップ2: エチル2-(3-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエート

50

【化 3 3 5】

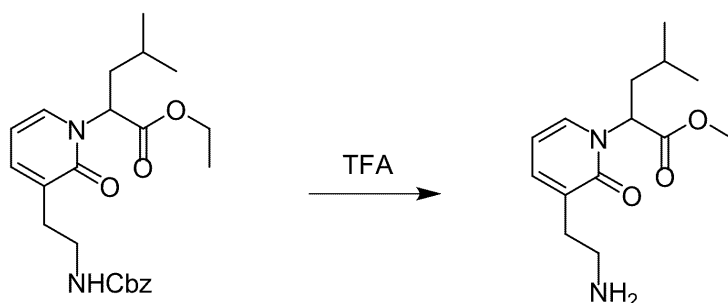


1, 4-ジオキサン (20 mL) 及び H₂O (10 mL) 中のエチル 2- (3-ブromo-2-オキソピリジン-1 (2H)-イル) -4-メチルペンタノエート (1 g、3.17 mmol)、カリウムベンジル N- [2- (トリフルオロボラリ-エチル) カルバメート (1.08 g、3.8 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (36 mg、0.16 mmol)、Cs₂CO₃ (2 g、6.34 mmol)、及び RuPhos (144 mg、0.32 mmol) の混合物を、110 °C で 2 時間攪拌した。完了後、反応物を濃縮し、C18 / 40 g カラム (A: 水 / 0.01% TFA、B: MeOH、0 ~ 100%) での逆相 HPLC により精製し、エチル 2- (3- (2- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) エチル) -2-オキソピリジン-1 (2H)-イル) -4-メチルペンタノエートを黄色の油 (1.1 g) として得た。収率 84% (ESI 415.2 (M+H)⁺)。

【0632】

ステップ 3: エチル 2- (3- (2-アミノエチル) -2-オキソピリジン-1 (2H)-イル) -4-メチルペンタノエート

【化 3 3 6】



エチル 2- (3- (2- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) エチル) -2-オキソピリジン-1 (2H)-イル) -4-メチルペンタノエート (1.07 g、2.58 mmol) を、TFA (20 mL) で、50 °C で 4 時間処理した。溶媒を真空内で除去し、残留物を C18 / 40 g カラム (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0 ~ 100%) での逆相 HPLC により精製し、エチル 2- (3- (2-アミノエチル) -2-オキソピリジン-1 (2H)-イル) -4-メチルペンタノエートを黄色の油 (0.6 g) として得た。収率 83%。(ESI 281.2 (M+H)⁺)。

【0633】

ステップ 4: エチル 2- (3- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -2-オキソピリジン-1 (2H)-イル) -4-メチルペンタノエート

10

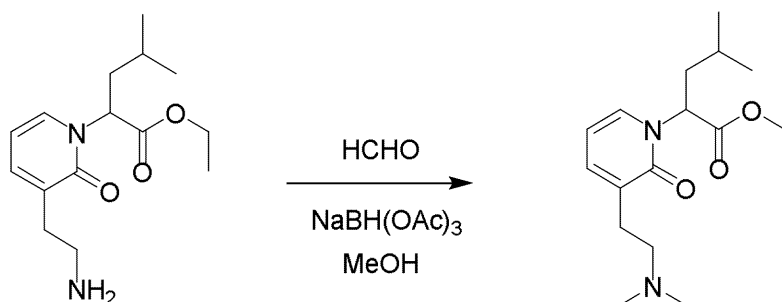
20

30

40

50

【化 3 3 7】



10

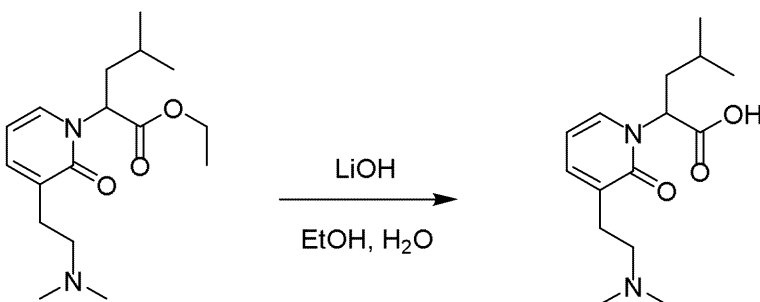
MeOH (10 mL) 中のエチル 2-(3-(2-アミノエチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエート (600 mg、2.14 mmol) の混合物に、HCHO (H₂O 中 37%、1 mL) を加えた。混合物を室温で 5 分間攪拌した。NaBH(OAc)₃ (1.81 g、8.56 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物を C18/40 g カラム (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0~100%) での逆相 HPLC により精製し、エチル 2-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエートを黄色の油 (600 mg) として得た。収率 91% (ESI 309.2 (M+H)⁺)。

【0634】

20

ステップ 5: 2-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

【化 3 3 8】



30

エチル 2-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエート (600 mg、1.95 mmol) を、EtOH (4 mL) 中の LiOH-水和物 (328 mg、7.8 mmol) 及び H₂O (1 mL) で、室温で 1 時間処理した。混合物を 1 N HCl 水溶液で pH 4~5 に酸性化した。混合物を真空内で濃縮し、残留物を C18/40 g カラム (A: 水/0.01% TFA、B: MeOH、0~100%) での逆相 HPLC により精製し、2-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸を白色の固体 (500 mg) として得た。収率 92% (ESI 281.2 (M+H)⁺)。

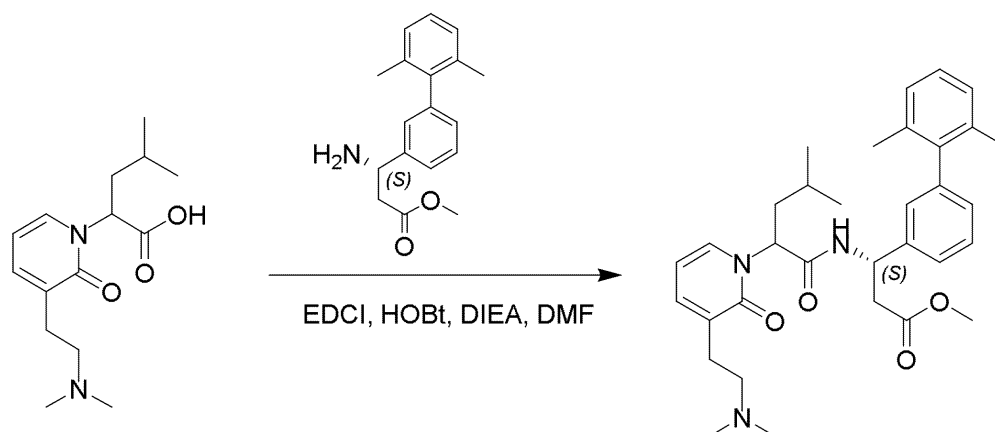
40

【0635】

ステップ 6: (3S)-メチル 3-(2-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタアミド)-3-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパノエート

50

【化 3 3 9】



10

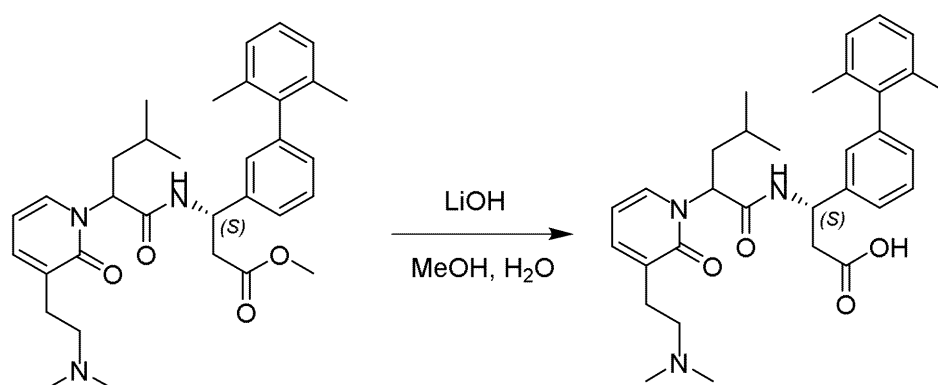
DMF (4 mL) 中の 2-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (150 mg、0.54 mmol)、(S)-メチル 3-アミノ-3-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパノエート (229 mg、0.81 mmol)、EDCI (206 mg、1.08 mmol)、HOBt (146 mg、1.08 mmol)、及び DIEA (279 mg、2.16 mmol) の混合物を、室温で 1 時間撹拌した。混合物を C18/40 g カラム (A: 水 10 mM NH_4HCO_3 、B: MeOH、0~100%) での逆相 HPLC により精製し、(3S)-メチル 3-(2-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタアミド)-3-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパノエートを黄色の油 (130 mg) として得た。収率 44% (ESI 546.3 (M+H)⁺)。

20

【0636】

ステップ 7: (3S)-3-(2-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタアミド)-3-(2',6'-ジメチルビフェニル)-3-イル)プロパン酸

【化 3 4 0】



30

(3S)-メチル 3-(2-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタアミド)-3-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパノエート (130 mg、0.24 mmol) を、MeOH (4 mL) 中の LiOH-水和物 (40 mg、0.96 mmol) 及び H₂O (1 mL) で、室温で 1 時間処理した。反応混合物を 1 N HCl で pH 4~5 に酸性化した。混合物を真空内で除去し、残留物を分取 HPLC A で精製し、ジアステレオマー生成物 BE1 (40 mg) 及びジアステレオマー生成物 BE2 (36.4 mg) を白色の固体として得た。

40

化合物 BE1 ESI 532.3 (M+H)⁺。

【0637】

50

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.52–7.50 (m, 1H)、7.49–7.43 (m, 1H)、7.36 (t, J=7.6 Hz, 1H)、7.27 (d, J=7.8 Hz, 1H)、7.18–7.13 (m, 1H)、7.09 (d, J=7.5 Hz, 2H)、6.97 (d, J=7.5 Hz, 1H)、6.89 (s, 1H)、6.23 (t, J=6.9 Hz, 1H)、5.66 (s, 1H)、5.07 (t, J=5.2 Hz, 1H)、3.42–3.35 (m, 1H)、3.17–3.08 (m, 1H)、3.06–2.97 (m, 1H)、2.83–2.75 (m, 7H)、2.67–2.63 (m, 1H)、2.53–2.50 (m, 1H)、2.09–2.02 (m, 2H)、1.97 (s, 3H)、1.92 (s, 3H)、1.42–1.39 (m, 1H)、0.95 (t, J=7.0 Hz, 6H)。

【0638】

化合物BE2 ESI 532.3 (M+H)⁺。

【0639】

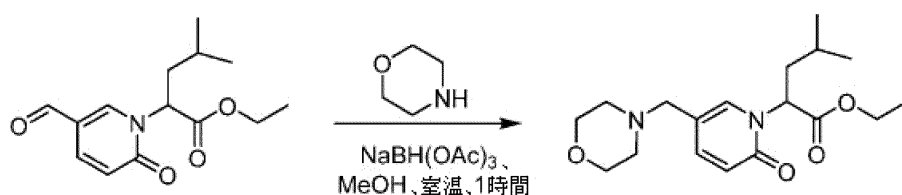
¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.65–7.62 (m, 1H)、7.58–7.52 (m, 1H)、7.40 (t, J=7.6 Hz, 1H)、7.32 (d, J=7.8 Hz, 1H)、7.17–7.05 (m, 4H)、7.02 (d, J=7.5 Hz, 1H)、6.45 (t, J=6.9 Hz, 1H)、5.77–5.73 (m, 1H)、5.02 (t, J=4.8 Hz, 1H)、3.52 (t, J=8.9 Hz, 1H)、3.11–3.07 (m, 2H)、2.88–2.78 (m, 1H)、2.66 (s, 6H)、2.52–2.46 (m, 2H)、2.11–2.07 (m, 1H)、2.06–2.01 (m, 4H)、1.99 (s, 3H)、1.49–1.36 (m, 1H)、0.93–0.87 (m, 6H)。

【0640】

化合物BF1及び化合物BF2の調製 ((3S)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(5-(モルホリノメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタアミド)プロパン酸)

ステップ1：エチル4-メチル-2-(5-(モルホリノメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタノエート

【化341】



DCE (5 mL) 中のエチル2-(5-ホルミル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエート (300 mg, 1.13 mmol) 及びモルホリン (147 mg, 1.70 mmol) の混合物を、室温で30分間攪拌した。NaBH(OAc)₃ (715 mg, 3.39 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物をシリカゲルカラム (DCM:MeOH 2:1) で精製し、所望の生成物エチル4-メチル-2-(5-(モルホリノメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタノエートを黄色の油 (150 mg) として得た。収率39% (ESI 337.2 (M+H)⁺)。

【0641】

ステップ2：4-メチル-2-(5-(モルホリノメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸

10

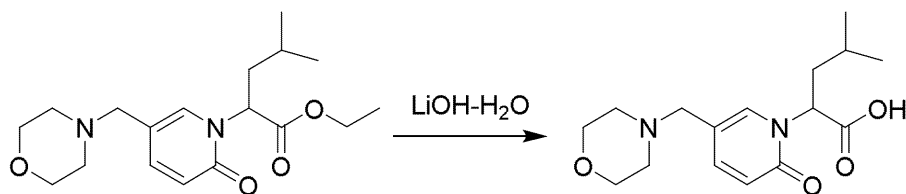
20

30

40

50

【化 3 4 2】

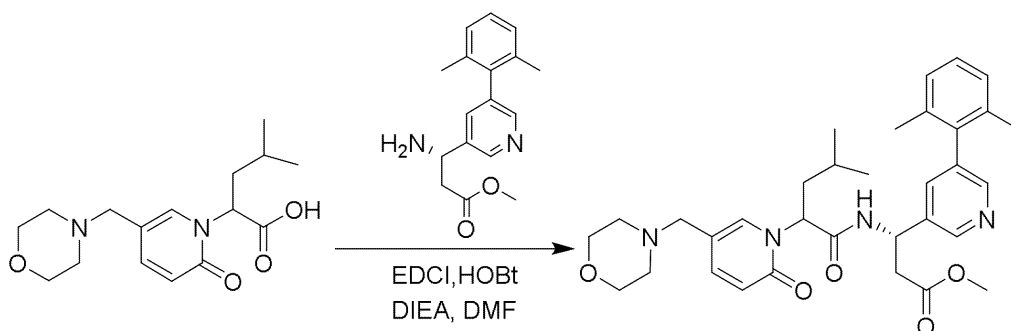


エチル 4-メチル-2-(5-(モルホリノメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタノエート (150 mg、0.45 mmol) を、THF (3 mL) 中の LiOH-H₂O (56 mg、1.34 mmol) 及び H₂O (0.5 mL) で、室温で 2 時間処理した。混合物を 1 N HCl で pH 4~5 に酸性化した。混合物を真空内で濃縮し、残留物を C18/40 g カラム (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0~100%) での逆相 HPLC により精製し、4-メチル-2-(5-(モルホリノメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸を白色の固体 (110 mg) として得た。収率 80% (ESI 309.3 (M+H)⁺)。

【0642】

ステップ 3: メチル (3S)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(5-(モルホリノメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタナミド)プロパノエート

【化 3 4 3】



DMF (3 mL) 中の 4-メチル-2-(5-(モルホリノメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸 (90 mg、0.29 mmol)、メチル (S)-3-アミノ-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)プロパノエート (100 mg、0.35 mmol)、EDCI (83 mg、0.44 mmol)、HOBT (59 mg、0.44 mmol)、及び DIEA (113 mg、0.88 mmol) の混合物を、室温で 1 時間撹拌した。混合物を水 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。有機層を塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (DCM: MeOH 10:1) で精製し、メチル (3S)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(5-(モルホリノメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタナミド)プロパノエートを黄色の油 (70 mg) として得た。収率 25% (ESI 575.1 (M+H)⁺)。

【0643】

ステップ 4: (3S)-3-(5-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-2-(5-(モルホリノメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル))ペンタナミド)プロパン酸

10

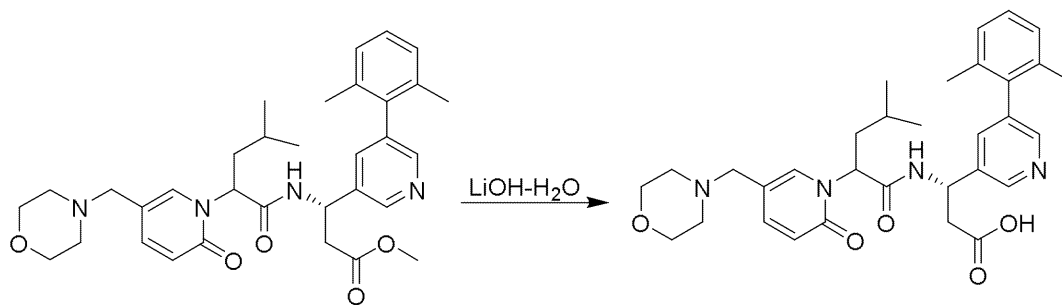
20

30

40

50

【化 3 4 4】



メチル (3S) - 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - メチル - 2 - (5 - (モルホリノメチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) ペンタアミド) プロパノエート (70 mg, 0.12 mmol) を、THF (3 mL) 中の LiOH-H₂O (15 mg, 0.36 mmol) 及び H₂O (0.5 mL) で、室温で 2 時間処理した。反応混合物を 1 N HCl で pH 4 ~ 5 に酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取 HPLC A で精製し、ジアステレオマー生成物 BF1 (30.1 mg) 及び BF2 (33.4 mg) を白色の固体として得た。

化合物 BF1 ESI 561.0 (M+H)⁺。

【0644】

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.53 (d, J=2.1 Hz, 1H)、8.20 (d, J=1.8 Hz, 1H)、7.70 (d, J=2.1 Hz, 1H)、7.58 (d, J=1.9 Hz, 1H)、7.49 (dd, J=9.3, 2.3 Hz, 1H)、7.21 (t, J=7.5 Hz, 1H)、7.16-7.06 (m, 2H)、6.48 (d, J=9.3 Hz, 1H)、5.74 (t, J=8.1 Hz, 1H)、5.45-5.26 (m, 1H)、3.72 (t, J=4.3 Hz, 4H)、3.46 (s, 2H)、2.92 (t, J=7.8 Hz, 2H)、2.59 (s, 4H)、1.99-1.92 (m, 5H)、1.89 (s, 3H)、1.47-1.42 (m, 1H)、0.97 (t, J=6.3 Hz, 6H)。

【0645】

化合物 BF2 ESI 561.1 (M+H)⁺。

【0646】

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.59 (d, J=2.1 Hz, 1H)、8.26 (d, J=1.9 Hz, 1H)、7.71 (d, J=2.3 Hz, 1H)、7.67 (t, J=2.0 Hz, 1H)、7.57 (dd, J=9.3, 2.4 Hz, 1H)、7.25-7.19 (m, 1H)、7.16 (d, J=7.5 Hz, 2H)、6.57 (d, J=9.3 Hz, 1H)、5.64 (t, J=7.7 Hz, 1H)、5.53-5.50 (m, 1H)、3.86-3.71 (m, 5H)、3.62 (d, J=13.3 Hz, 1H)、2.91-2.79 (m, 5H)、2.74 (dd, J=15.1, 9.4 Hz, 1H)、2.02 (d, J=2.9 Hz, 6H)、1.97-1.91 (m, 1H)、1.75-1.65 (m, 1H)、1.45-1.40 (m, 1H)、0.92 (dd, J=6.6, 2.9 Hz, 6H)。

【0647】

化合物 BG1 及び化合物 BG2 の調製 ((3S) - 3 - (2', 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタナミド) プロパン酸)

ステップ 1: エチル 2 - (5 - ((R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) メチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタノエート

10

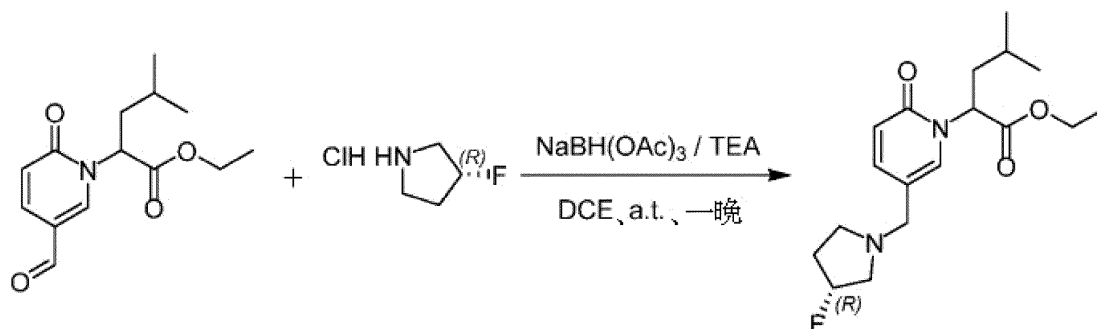
20

30

40

50

【化 3 4 5】



10

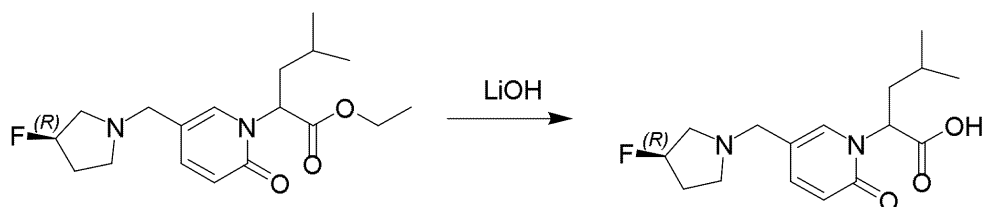
DCE (10 mL) 中のエチル 2- (5-ホルミル-2-オキソピリジン-1 (2H)-イル)-4-メチルペンタノエート (300 mg、1.13 mmol)、(R)-3-フルオロピロリジン塩酸塩 (284 mg、2.26 mmol)、及びトリエチルアミン (0.31 mL、2.26 mmol) の混合物を、室温で 30 分間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (959 mg、4.52 mmol) を加え、室温で一晩撹拌した。混合物を真空内で濃縮し、シリカゲルカラム (DCM: MeOH 10:1) で精製し、エチル 2- (5- ((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル) メチル)-2-オキソピリジン-1 (2H)-イル)-4-メチルペンタノエートを無色の油 (237 mg) として得た。収率 62% (ESI 339.2 (M+H)⁺)。

20

【0648】

ステップ 2: 2- (5- ((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル) メチル)-2-オキソピリジン-1 (2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

【化 3 4 6】



30

エチル 2- (5- ((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル) メチル)-2-オキソピリジン-1 (2H)-イル)-4-メチルペンタノエート (426 mg、1.13 mmol) を、EtOH (6 mL) 中の LiOH-H₂O (237 mg、5.65 mmol) 及び H₂O (0.6 mL) で、室温で 2 時間処理した。混合物を 1 N HCl で pH 4~5 に酸性化した。混合物を真空内で濃縮し、シリカゲルカラム (DCM: MeOH 10:1) で精製し、2- (5- ((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル) メチル)-2-オキソピリジン-1 (2H)-イル)-4-メチルペンタン酸を白色の固体 (348 mg) として得た。収率 99% (ESI 311.1 (M+H)⁺)。

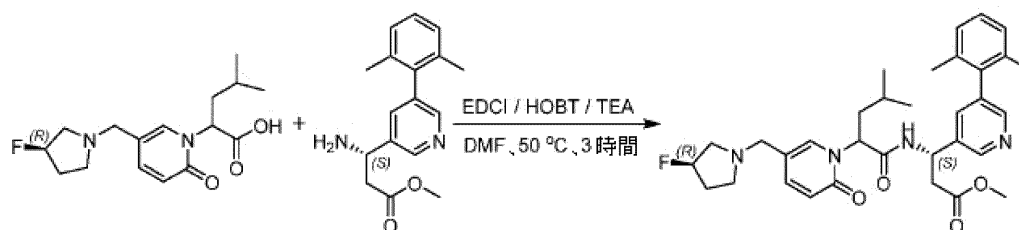
【0649】

40

ステップ 3: メチル (3S)-3- (5- (2,6-ジメチルフェニル) ピリジン-3-イル)-3- (2- (5- ((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル) メチル)-2-オキソピリジン-1 (2H)-イル)-4-メチルペンタアミド) プロパノエート

50

【化 3 4 7】

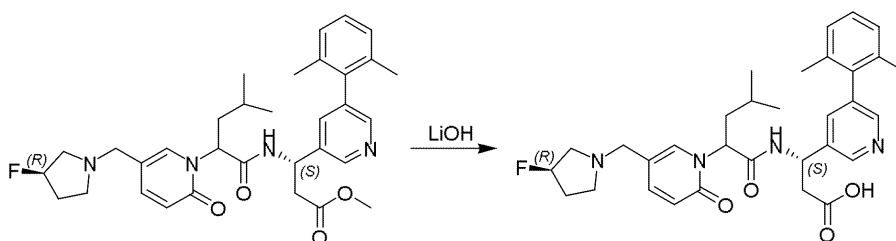


1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (247 mg、1.29 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (174 mg、1.29 mmol)、及びトリエチルアミン (0.36 mL、2.58 mmol) に、周囲温度で N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の 2 - (5 - ((R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) メチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタ酸 (200 mg、0.64 mmol) の攪拌した溶液を加えた。混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。(S) - メチル 3 - アミノ - 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) プロパノエート (183 mg、0.64 mmol) を加え、周囲温度で 15 分間攪拌し、次に 50 °C に 3 時間加熱した。完了後、混合物を濃縮し、C18 / 80 g カラム (A : 水 10 mM NH₄HCO₃、B : MeOH、0 ~ 100 %) での逆相により精製し、(3S) - メチル 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - ((R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) メチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタアミド) プロパノエートを褐色の固体 (285 mg) として得た。収率 77 % (ESI 577.0 (M+H)⁺)。

【0650】

ステップ 4 : (3S) - 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - ((R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) メチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタアミド) プロパン酸

【化 3 4 8】



(3S) - メチル 3 - (5 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - ((R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) メチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタアミド) プロパノエート (285 mg、0.64 mmol) を、MeOH (6 mL) 中の LiOH - H₂O (134 mg、3.20 mmol) 及び H₂O (0.3 mL) で、室温で 2 時間処理した。混合物を 1 N HCl で pH 4 ~ 5 に酸性化した。混合物を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (30 ~ 60 % MeCN) で精製し、生成物 BG1 (66 mg) を白色固体として、BG2 (78 mg) を淡黄色の固体として得た。

【0651】

化合物 BG1 ESI 563.0 (M+H)⁺。

【0652】

¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) δ 8.51 (d、J = 2.0 Hz、1H)、8.17 (d、J = 2.0 Hz、1H)、7.77 (d、J = 2.0 Hz、1H)、7.59 (t、J = 2.0 Hz、1H)、7.52 - 7.43 (m、1H)、7.19 (t、J = 7.5 Hz、1H)、7.12 - 7.04 (m、2H)、6.48 - 6.38 (m

、1 H)、5.73-5.63 (m、1 H)、5.36-5.29 (m、1 H)、5.26-5.21 (m、1 H)、3.80 (d、J=13.0 Hz、1 H)、3.72 (d、J=13.0 Hz、1 H)、3.21-3.13 (m、1 H)、3.12-3.01 (m、2 H)、2.92-2.79 (m、3 H)、2.32-2.07 (m、2 H)、1.97-1.93 (m、5 H)、1.89 (s、3 H)、1.46-1.40 (m、1 H)、0.95-0.91 (m、6 H)。

【0653】

化合物BG2 ESI 563.1 (M+H)⁺。

【0654】

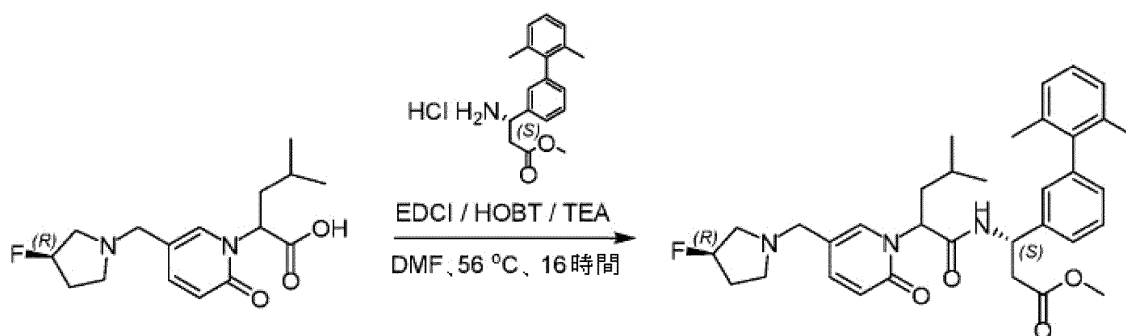
¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) δ 8.56 (d、J=1.5 Hz、1 H)、8.23 (d、J=2.0 Hz、1 H)、7.71 (d、J=2.0 Hz、1 H)、7.64 (t、J=1.5 Hz、1 H)、7.61-7.52 (m、1 H)、7.20-7.16 (m、1 H)、7.14 (t、J=7.5 Hz、2 H)、6.57 (d、J=9.0 Hz、1 H)、5.57-5.54 (m、2 H)、5.34 (d、J=53.0 Hz、1 H)、4.16 (d、J=13.0 Hz、1 H)、3.84 (d、J=13.0 Hz、1 H)、3.46 (s、1 H)、3.40-3.33 (m、2 H)、3.92-3.25 (m、1 H)、2.75-2.72 (m、1 H)、2.61-2.58 (m、1 H)、2.38-2.23 (m、2 H)、2.00 (d、J=3.0 Hz、6 H)、1.97 (t、J=7.5 Hz、1 H)、1.62-1.57 (m、1 H)、1.48-1.43 (m、1 H)、0.90 (d、J=6.5 Hz、6 H)。

【0655】

化合物BH1及び化合物BH2の調製 ((3S)-3-(2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)-2-オキソピロリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)プロパン酸)

ステップ1: ((3S)-メチル3-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)-2-オキソピロリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタアミド)プロパノエート

【化349】



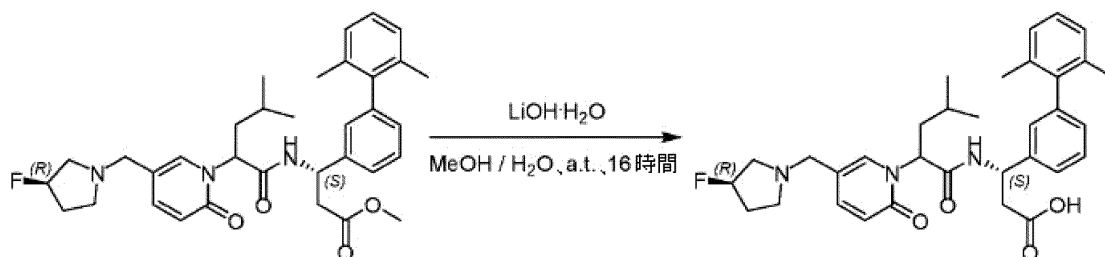
N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の2-(5-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)-2-オキソピロリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド (950 mg、3.06 mmol)、(S)-メチル3-アミノ-3-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパノエート塩酸塩 (979 mg、3.06 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.17 g、6.12 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (827 mg、6.12 mmol)、及びトリエチルアミン (3.40 mL、24.49 mmol) の混合物を、56 °Cで一晩攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc = 1:1) で精製し、((3S)-メチル3-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)-2-オキソピロリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタアミド)

プロパノエートを褐色の固体（1.6 g）として得た。収率 83 %（ESI 576.2（M+H）⁺）。

【0656】

ステップ 2：（3S）-3-（2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル）-3-（2-（5-（（R）-3-フルオロピロリジン-1-イル）メチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタアミド）プロパン酸

【化350】



10

（3S）-メチル3-（2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル）-3-（2-（5-（（R）-3-フルオロピロリジン-1-イル）メチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタアミド）プロパノエート（1.6 g、2.80 mmol）を、MeOH（30 mL）中のLiOH·H₂O（1.18 g、28.00 mmol）及びH₂O（3 mL）で、室温で16時間処理した。完了後、反応混合物を1 N HClでpH 4～5に酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取HPLC A（30～60 % MeCN）で精製し、ジアステレオマー生成物BH1（568 mg）及びBH2（586 mg）を白色の固体として得た。

20

【0657】

化合物BH1 ESI 562.3（M+H）⁺。¹H NMR（500 MHz、MeOD）δ 7.75（d、J=2.0 Hz、1H）、7.50–7.47（m、1H）、7.36（t、J=7.5 Hz、1H）、7.29（d、J=8.0 Hz、1H）、7.11（t、J=7.5 Hz、1H）、7.05（d、J=10.5 Hz、3H）、6.97（d、J=7.0 Hz、1H）、6.48（d、J=9.5 Hz、1H）、5.75（t、J=7.5 Hz、1H）、5.35–5.31（m、1H）、5.23–5.20（m、1H）、3.69–3.65（m、2H）、3.14–2.94（m、3H）、2.86–2.76（m、2H）、2.74–2.69（m、1H）、2.30–2.17（m、1H）、2.14–2.03（m、1H）、1.96–1.92（m、5H）、1.88（s、3H）、1.47–1.39（m、1H）、0.95–0.93（m、6H）。

30

【0658】

化合物BH2 ESI 562.2（M+H）⁺。¹H NMR（500 MHz、MeOD）δ 7.72（d、J=2.0 Hz、1H）、7.59–7.54（m、1H）、7.41（t、J=7.5 Hz、1H）、7.34（d、J=7.5 Hz、1H）、7.12（t、J=7.5 Hz、2H）、7.07（d、J=6.0 Hz、2H）、7.02（d、J=7.5 Hz、1H）、6.56（d、J=9.0 Hz、1H）、5.54–5.50（m、2H）、5.32–5.48（m、1H）、4.13（d、J=13.5 Hz、1H）、3.81（d、J=13.0 Hz、1H）、3.42（d、J=3.0 Hz、1H）、3.37–3.33（m、2H）、3.26–3.22（m、1H）、2.72–2.68（m、1H）、2.56–2.52（m、1H）、2.36–2.22（m、2H）、2.00–1.94（m、7H）、1.60–1.54（m、1H）、1.49–1.44（m、1H）、0.89–0.85（m、6H）。

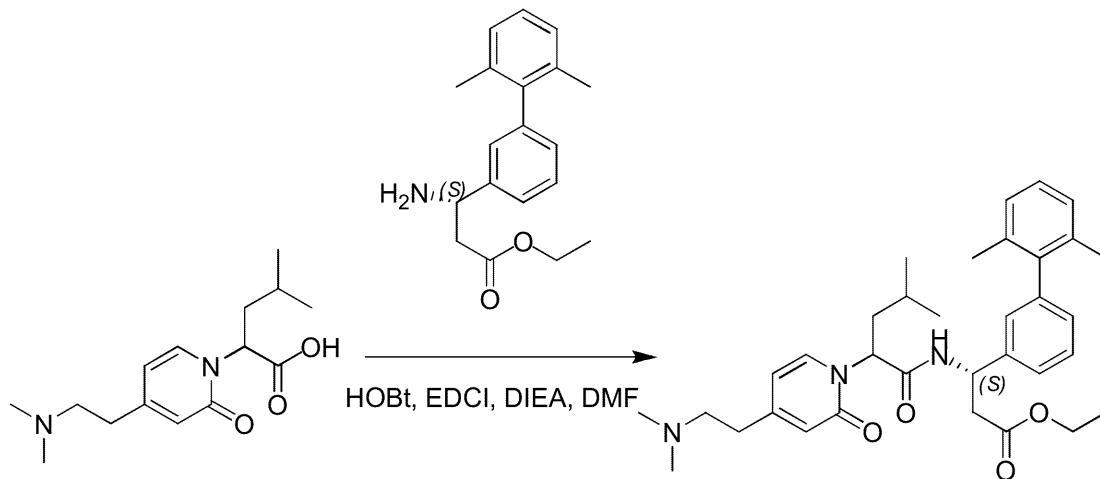
40

【0659】

化合物BI1及び化合物BI2の調製（（3S）-3-（2',6'-ジメチル-〔1,1'-ビフェニル〕-3-イル）-3-（2-（4-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタナミド）プロパン酸）

50

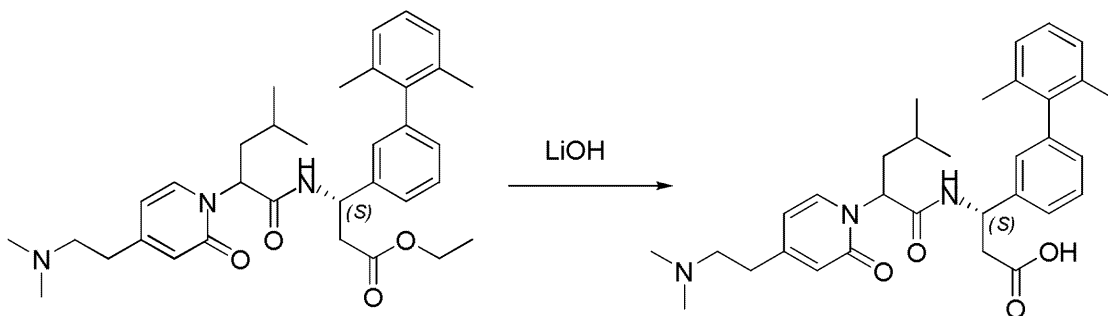
ステップ1：(3S)－エチル3－(2－(4－(2－(ジメチルアミノ)エチル)－2－オキソピリジン－1(2H)－イル)－4－メチルペンタアミド)－3－(2',6'－ジメチルビフェニル－3－イル)プロパノエート
【化351】



DMF(4mL)中の2－(4－(2－(ジメチルアミノ)エチル)－2－オキソピリジン－1(2H)－イル)－4－メチルペンタン酸(182mg、0.65mmol)、(S)－エチル3－アミノ－3－(2',6'－ジメチルビフェニル－3－イル)プロパノエート(150mg、0.5mmol)、EDCI(191mg、1mmol)、HOBt(135mg、1mmol)、及びDIEA(258mg、7mmol)の混合物を、40℃で4時間撹拌した。混合物をC18/40gカラム(A：水10mM NH₄HC O₃、B：MeOH、0～100%)での逆相HPLCにより精製し、(3S)－エチル3－(2－(4－(2－(ジメチルアミノ)エチル)－2－オキソピリジン－1(2H)－イル)－4－メチルペンタアミド)－3－(2',6'－ジメチルビフェニル－3－イル)プロパノエートを黄色の油(140mg)として得た。収率50%(ESI560.3(M+H)⁺)。

【0660】

ステップ2：(3S)－3－(2－(4－(2－(ジメチルアミノ)エチル)－2－オキソピリジン－1(2H)－イル)－4－メチルペンタアミド)－3－(2',6'－ジメチルビフェニル－3－イル)プロパノ酸
【化352】



(3S)－エチル3－(2－(4－(2－(ジメチルアミノ)エチル)－2－オキソピリジン－1(2H)－イル)－4－メチルペンタアミド)－3－(2',6'－ジメチルビフェニル－3－イル)プロパノエート(140mg、0.25mmol)を、EtOH(3mL)中のLiOH・H₂O(32mg、0.75mmol)及びH₂O(1mL)で、室温で2時間処理した。反応混合物を1N HClでpH4～5に酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取HPLC A(30～60%MeCN)で精製し、ジアス

テレオマー生成物 B I 1 (44 mg) 及び B I 2 (44 mg) を白色の固体として得た。

【0661】

化合物 B I 1 E S I 532.3 (M+H)⁺。

【0662】

¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ 7.65 (d, J=7.2 Hz、1H)、7.37 (t, J=7.6 Hz、1H)、7.27 (d, J=7.8 Hz、1H)、7.17–7.07 (m、3H)、7.04 (s、1H)、6.99 (d, J=7.5 Hz、1H)、6.59 (s、1H)、6.44 (d, J=7.1 Hz、1H)、5.69–5.64 (m、1H)、5.13 (s、1H)、3.31–3.21 (m、2H)、3.01–2.85 (m、2H)、2.73 (s、6H)、2.60–2.57 (m、2H)、2.05–2.01 (m、2H)、1.98 (s、6H)、1.48–1.42 (m、1H)、0.97–0.94 (m、6H)。

【0663】

化合物 B I 2 E S I 532.2 (M+H)⁺。

【0664】

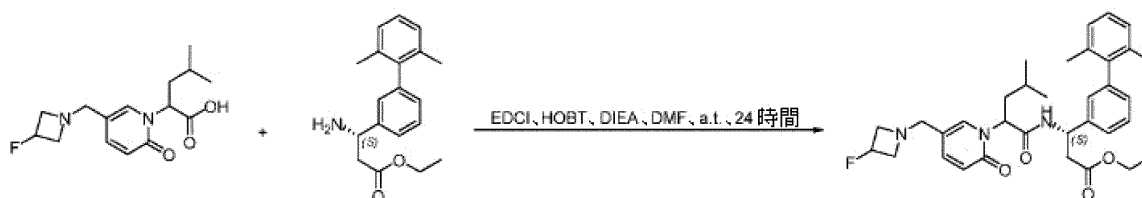
¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ 7.69 (d, J=7.2 Hz、1H)、7.38 (t, J=7.6 Hz、1H)、7.29 (d, J=7.8 Hz、1H)、7.18–7.03 (m、4H)、6.99 (d, J=7.5 Hz、1H)、6.58 (s、1H)、6.50 (d, J=6.7 Hz、1H)、5.65 (s、1H)、5.15 (s、1H)、3.39 (s、1H)、3.29 (s、1H)、2.94 (s、2H)、2.77 (s、6H)、2.58–2.53 (m、2H)、2.01 (d, J=11.7 Hz、8H)、1.46 (s、1H)、0.94–0.90 (m、6H)。

【0665】

化合物 B J 1 及び化合物 B J 2 の調製 ((3S)-3-(2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)プロパン酸)

ステップ1: エチル(3S)-エチル3-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)プロパノエート

【化353】

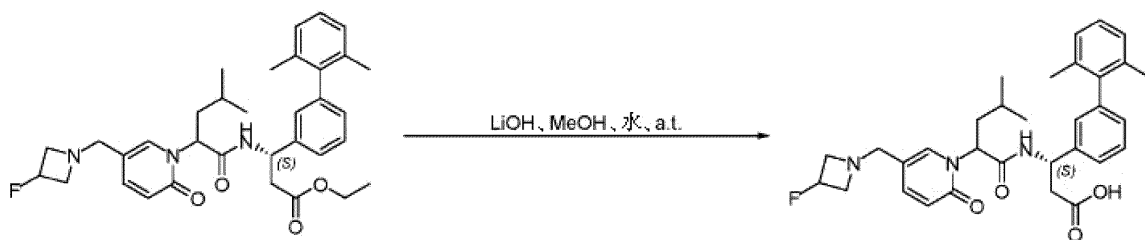


DMF (2 mL) 中の 2-(5-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (100 mg、0.33 mmol)、及び (S)-エチル3-アミノ-3-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパノエート (99 mg、0.33 mmol) の溶液に、EDCI (95 mg、0.5 mmol)、HOBT (68 mg、0.5 mmol)、及び DIEA (129 mg、1 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を真空内で濃縮し、残留物を C18/80 g カラム (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0~100%) での逆相 HPLC により精製し、(3S)-エチル3-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)プロパノエートを褐色の固体 (70 mg) として得た。収率 37% (ESI 576.3 (M+H)⁺)。

【0666】

ステップ2：(3S)-3-(2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)プロパン酸

【化354】



10

(3S)-エチル3-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタアミド)プロパノエート(70mg、0.12mmol)を、メタノール(2mL)中のLiOH-H₂O(38mg、0.9mmol)及び水(1mL)で、周囲温度で2時間処理した。反応混合物を1N HClでpH 4~5に酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物をC18/40gカラム(A:水10mM NH₄HCO₃、B:ACN、0~60%)での逆相HPLCにより精製し、ジアステレオマー生成物BJ1(24mg)及びジアステレオマー生成物BJ2(30mg)を白色の固体として得た。

20

【0667】

化合物BJ1 ESI 548.3 (M+H)⁺

【0668】

¹H NMR(400MHz、MeOD) δ 7.70(s、1H)、7.45-7.26(m、3H)、7.15-6.94(m、5H)、6.47(d、J=9.3Hz、1H)、5.76(t、J=8.0Hz、1H)、5.38(t、J=7.3Hz、1H)、5.16(d、J=57.3Hz、1H)、3.82-3.66(m、2H)、3.57-3.53(m、2H)、3.47-3.37(m、2H)、2.84-2.81(m、2H)、1.94(m、8H)、1.50-1.37(m、1H)、0.97(t、J=6.7Hz、6H)。

30

【0669】

化合物BJ2 ESI 548.3 (M+H)⁺

【0670】

¹H NMR(400MHz、MeOD) δ 7.67(d、J=2.3Hz、1H)、7.55-7.51(m、1H)、7.44(t、J=7.6Hz、1H)、7.36(d、J=7.8Hz、1H)、7.18-7.00(m、5H)、6.56(d、J=9.3Hz、1H)、5.59(t、J=7.6Hz、1H)、5.49-5.41(m、1H)、5.27-5.24(m、1H)、4.09-4.05(m、2H)、3.96-3.75(m、4H)、2.71-2.67(m、2H)、2.04-1.88(m、7H)、1.66-1.58(m、1H)、1.44-1.38(m、1H)、0.91-0.88(m、6H)。

40

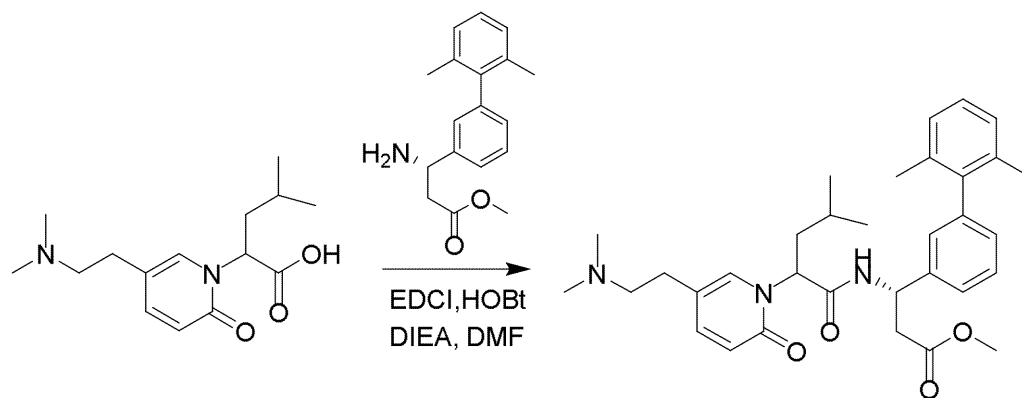
【0671】

化合物BK1及び化合物BK2の調製((3S)-3-(2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)プロパン酸)

ステップ1：メチル(3S)-3-(2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)プロパノエート

50

【化 3 5 5】



10

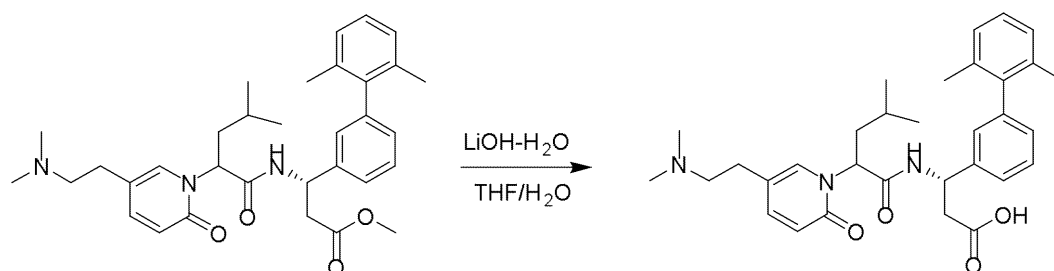
DMF (4 mL) 中の 2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (80 mg、0.29 mmol)、メチル (S)-3-アミノ-3-(2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパノエート (96 mg、0.34 mmol)、EDCI (109 mg、0.57 mmol)、HOBT (77 mg、0.57 mmol)、及び DIEA (185 mg、1.43 mmol) の混合物を、室温で 4 時間攪拌した。混合物を濃縮し、C18/40 g カラム (A: 水 10 mM NH_4HCO_3 、B: MeOH、0~100%) での逆相 HPLC により精製し、メチル (3S)-3-(2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)プロパノエートを黄色の油 (140 mg) として得た。収率 50% (ESI 546.3 (M+H)⁺)。

20

【0672】

ステップ 2: (3S)-3-(2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)プロパン酸

【化 3 5 6】



30

メチル (3S)-3-(2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)プロパノエート (140 mg、0.26 mmol) を、THF (6 mL) 中の LiOH-H₂O (54 mg、1.28 mmol) 及び H₂O (1 mL) で、室温で 2 時間処理した。反応混合物を 1 N HCl で pH 4~5 に酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取 HPLC A で精製し、ジアステレオマー生成物 BK1 (25.2 mg) 及びジアステレオマー生成物 BK2 (37.3 mg) を白色の固体として得た。

40

【0673】

化合物 BK1 ESI 532.2 (M+H)⁺。

【0674】

¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ 7.72 (d、J=2.1 Hz、1H)、

50

7.56 (dd、 $J=9.4$ 、 2.3 Hz、1H)、7.40 (t、 $J=7.6$ Hz、1H)、7.30 (d、 $J=7.8$ Hz、1H)、7.16–6.98 (m、5H)、6.61 (d、 $J=9.3$ Hz、1H)、5.66 (dd、 $J=10.6$ 、 5.4 Hz、1H)、5.16 (t、 $J=5.3$ Hz、1H)、3.37–3.35 (m、1H)、3.22–3.14 (m、1H)、2.95–2.80 (m、2H)、2.71 (s、6H)、2.62 (m、2H)、2.08–1.94 (m、8H)、1.50–1.40 (m、1H)、0.95 (dd、 $J=19.9$ 、 6.6 Hz、6H)。

【0675】

化合物BK2 ESI 532.3 (M+H)⁺。

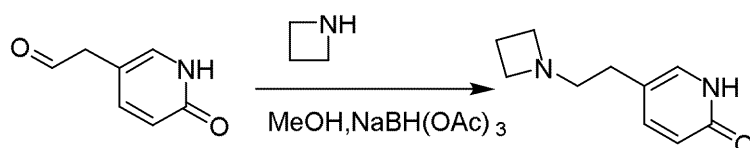
【0676】

¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ 7.67 (s、1H)、7.54 (d、 $J=9.3$ Hz、1H)、7.41 (t、 $J=7.6$ Hz、1H)、7.32 (d、 $J=7.8$ Hz、1H)、7.14–7.08 (m、4H)、7.02 (d、 $J=7.5$ Hz、1H)、6.61 (d、 $J=9.3$ Hz、1H)、5.68–5.59 (m、1H)、5.38–5.31 (m、1H)、3.36–3.33 (m、1H)、3.28–3.25 (m、1H)、2.95–2.90 (m、1H)、2.85–2.81 (m、7H)、2.61 (dd、 $J=14.8$ 、 4.2 Hz、1H)、2.52–2.47 (m、1H)、2.05–1.94 (m、7H)、1.91–1.81 (m、1H)、1.43–1.41 (m、1H)、0.92 (t、 $J=7.2$ Hz、6H)。

【0677】

化合物BL1及び化合物BL2の調製 ((3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)-3-(4'-フルオロ-2', 6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸)

ステップ1: 5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)ピリジン-2(1H)-オン
【化357】

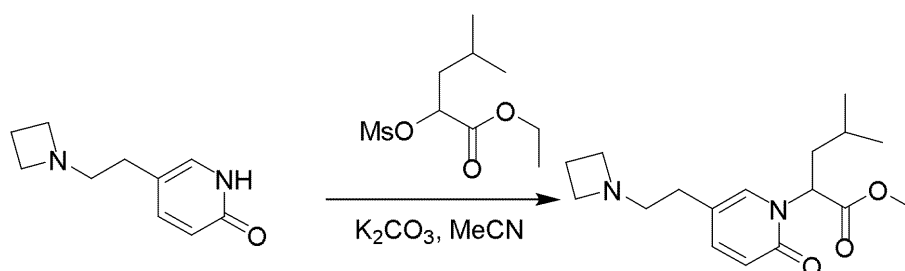


MeOH (10 mL) 中のメチル2-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)アセトアルデヒド (1.0 g、7.29 mmol) 及びアゼチジン (416 mg、7.30 mmol) の混合物を、室温で30分間攪拌した。NaBH(OAc)₃ (4.6 g、21.9 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物をシリカゲルカラム (DCM: MeOH 2:1) で精製し、5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)ピリジン-2(1H)-オンを黄色の油 (800 mg) として得た。収率62% (ESI 179.1 (M+H)⁺)。

【0678】

ステップ2: エチル2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエート

【化358】

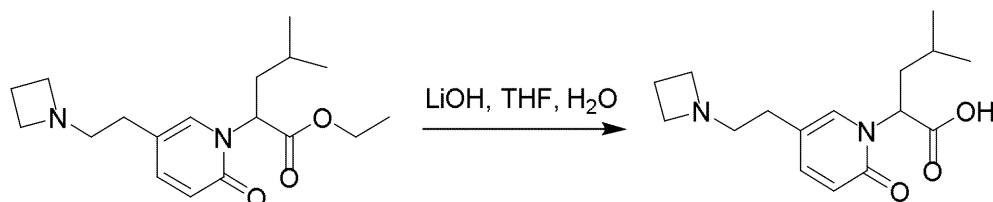


MeCN (40 mL) 中の 5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)ピリジン-2(1H)-オン (800 mg、4.49 mmol)、エチル 4-メチル-2-(メチルスルホニルオキシ)ペンタノエート (2.2 g、6.74 mmol)、及び K_2CO_3 (1.8 g、13.47 mmol) の混合物を、80 °C で一晩攪拌した。混合物を濾過し、ACN (5 mL) で洗浄した。濾液を真空内で濃縮し、残留物を C18/80 g カラム (A: 水/0.01% TFA、B: MeOH、0~100%) での逆相 HPLC により精製し、エチル 2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエートを無色の油 (600 mg) として得た。収率 42% (ESI 321.2 (M+H)⁺)。

【0679】

ステップ 3: 2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

【化359】

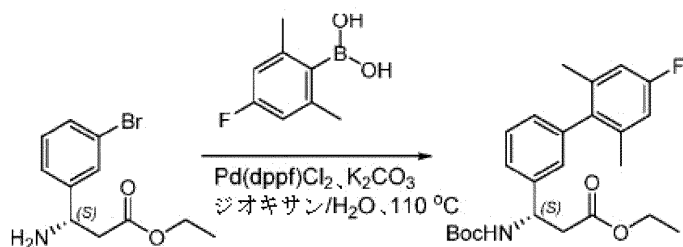


エチル 2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエート (600 mg、1.88 mmol) を、THF (10 mL) 中の LiOH-H₂O (394 mg、9.40 mmol) 及び H₂O (2 mL) で、室温で 1 時間処理した。混合物を 1 N HCl で pH 4~5 に酸性化した。混合物を真空内で濃縮し、残留物を C18/40 g カラム (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0~100%) での逆相 HPLC により精製し、2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸を赤色の固体 (150 mg) として得た。収率 27% (ESI 293.2 (M+H)⁺)。

【0680】

ステップ 4: エチル (S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4'-フルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパノエート

【化360】



H₂O (1.5 mL) 中のジオキサン (6 mL) 中の (S)-3-アミノ-3-(3-ブロモフェニル)プロパノエート (200 mg、0.54 mmol)、(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)ボロン酸 (110 mg、0.65 mmol)、及び K_2CO_3 (224 mg、1.62 mmol) の混合物に、PdCl₂(dppf) (40 mg、0.054 mmol) を加えた。混合物を窒素大気下で、110 °C に 2 時間加熱した。水 (20 mL) を加え、溶液を EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を真空内で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル中 15% EtOAc) で精製し、エチル (S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4'-フルオ

10

20

30

40

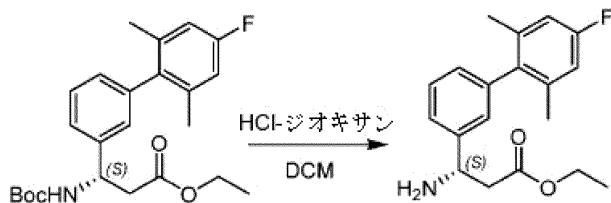
50

ロー2', 6'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパノエートを無色の油(190mg)として得た。収率80%(ESI 316.1 [M-100+H]⁺)。

【0681】

ステップ5: エチル(S)-3-アミノ-3-(4'-フルオロ-2', 6'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパノエート

【化361】



10

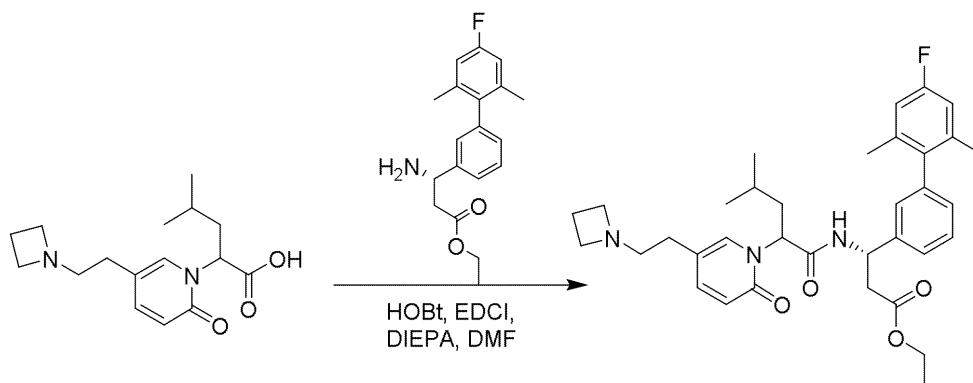
DCM(3mL)中のエチル(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-(4'-フルオロ-2', 6'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパノエート(90mg、0.29mmol)に、HCl-ジオキサン(4M、1mL)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、真空内で濃縮し、エチル(S)-3-アミノ-3-(4'-フルオロ-2', 6'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパノエートを白色の固体(68mg)として得、さらに精製せずに使用した。収率99%(ESI 316.1 [M+H]⁺)。

20

【0682】

ステップ6: エチル(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)-3-(4'-フルオロ-2', 6'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパノエート

【化362】



30

DMF(4mL)中の2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(53mg、0.18mmol)、エチル(S)-3-アミノ-3-(4'-フルオロ-2', 6'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパノエート(68mg、0.22mmol)、EDCI(52mg、0.27mmol)、HOBt(36mg、0.27mmol)、及びDIEA(70mg、0.54mmol)の混合物を、室温で6時間攪拌した。混合物を真空内で濃縮し、残留物をC18/40gカラム(A:水10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)での逆相HPLCにより精製し、(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)-3-(4'-フルオロ-2', 6'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパノエートを黄色の油(50mg)として得た。収率47%(ESI 590.2 (M+H)⁺)。

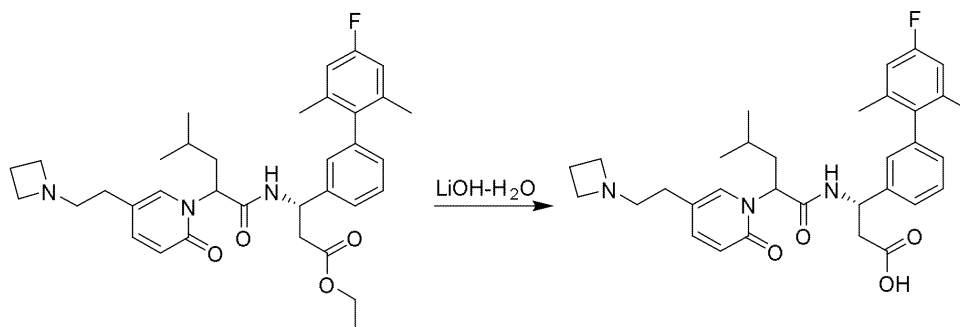
40

【0683】

ステップ8: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-

50

ーオキソピリジンー1(2H)ーイル)ー4ーメチルペンタナミド)ー3ー(4'ーフルオロー2',6'ージメチルー[1,1'ービフェニル]ー3ーイル)プロパン酸
【化363】



10

メチル(3S)ー3ー(2ー(5ー(2ー(アゼチジンー1ーイル)エチル)ー2ーオキソピリジンー1(2H)ーイル)ー4ーメチルペンタナミド)ー3ー(4'ーフルオロー2',6'ージメチルー[1,1'ービフェニル]ー3ーイル)プロパノエート(50mg、0.085mmol)を、THF(4mL)中のLiOH-H₂O(11mg、0.255mmol)及びH₂O(1mL)で、室温で3時間処理した。反応混合物を1N HClでpH4~5に酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取HPLC Aで精製し、ジアステレオマー生成物BL1(7.5mg)及びBL2(10.5mg)を白色の固体として得た。

20

【0684】

化合物BL1 ESI 562.2 (M+H)⁺。

【0685】

¹H NMR(500MHz、MeOD) δ 7.64(d、J=2.1Hz、1H)、7.52(dd、J=9.4、2.4Hz、1H)、7.42(t、J=7.6Hz、1H)、7.35(d、J=7.8Hz、1H)、7.09(s、1H)、7.01(d、J=7.5Hz、1H)、6.85(dd、J=9.6、2.6Hz、2H)、6.61(d、J=9.3Hz、1H)、5.63(dd、J=10.4、5.2Hz、1H)、5.22(t、J=5.5Hz、1H)、4.02-4.01(m、2H)、3.89(q、J=8.5Hz、2H)、3.40-3.35(m、2H)、2.78-2.75(m、2H)、2.67(d、J=5.6Hz、2H)、2.33-2.27(m、2H)、2.11-1.94(m、8H)、1.49-1.37(m、1H)、0.95(dd、J=17.8、6.6Hz、6H)。

30

【0686】

化合物BL2 ESI 562.2 (M+H)⁺。

【0687】

¹H NMR(500MHz、MeOD) δ 7.55(d、J=2.1Hz、1H)、7.48(dd、J=9.3、2.4Hz、1H)、7.43(t、J=7.6Hz、1H)、7.35(d、J=7.8Hz、1H)、7.11(s、1H)、7.02(d、J=7.5Hz、1H)、6.85(d、J=9.7Hz、2H)、6.60(d、J=9.3Hz、1H)、5.63(dd、J=8.5、7.0Hz、1H)、5.41(dd、J=10.0、3.9Hz、1H)、4.17-3.99(m、4H)、3.48-3.35(m、2H)、2.82-2.60(m、3H)、2.55-2.38(m、3H)、2.04-1.94(m、7H)、1.85-1.76(m、1H)、1.52-1.36(m、1H)、0.94-0.89(m、6H)。

40

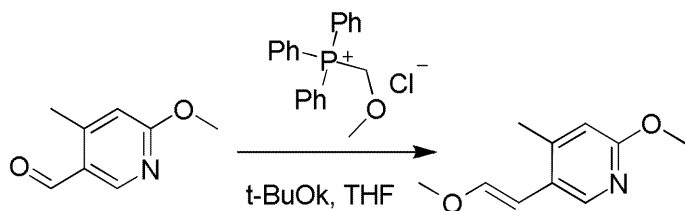
【0688】

化合物BM1及び化合物BM2の調製((3S)ー3ー(2',6'ージメチルー[1,1'ービフェニル]ー3ーイル)ー3ー(2ー(5ー(2ー(ジメチルアミノ)エチル)ー4ーメチルー2ーオキソピリジンー1(2H)ーイル)ー4ーメチルペンタナミド)プロパ

50

ン酸)

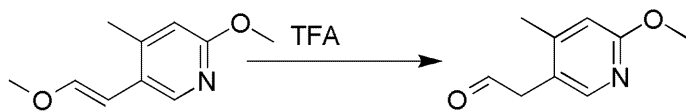
ステップ1：(E)-2-メトキシ-5-(2-メトキシビニル)-4-メチルピリジン
【化364】



THF (40 mL) 中の (メトキシメチル) トリフェニルホスホニウムクロリド (8.5 g、24.8 mmol) 及び t-BuOK (4.6 g、41.3 mmol) の混合物を、室温で20分間攪拌した。10 mL の THF 中の 6-メトキシ-4-メチルニコチンアルデヒド (2.5 g、16.5 mmol) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を40 mL の水に注ぎ、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。有機層を真空内で濃縮し、残留物を C18 / 40 g カラム (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0~100%) での逆相 HPLC により精製し、(E)-2-メトキシ-5-(2-メトキシビニル)-4-メチルピリジンを無色の油 (1.8 g) として得た。収率 61% (ESI 180.1 (M+H)⁺)。

【0689】

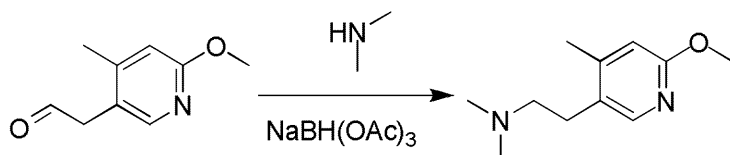
ステップ2：2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル) アセトアルデヒド
【化365】



(E)-2-メトキシ-5-(2-メトキシビニル)-4-メチルピリジン (1.8 g、10 mmol) を、TFA (20 mL) で、室温で4時間で処理した。溶媒を真空内で除去し、2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル) アセトアルデヒドを赤色の油 (1.5 g、粗製) として得、さらに精製せずに使用した。(ESI 166.1 (M+H)⁺)。

【0690】

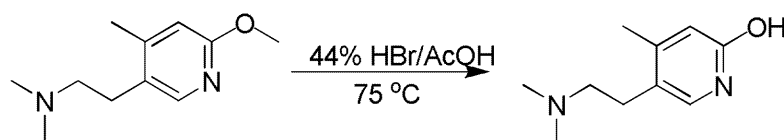
ステップ3：2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルエタンアミン
【化366】



DCE (30 mL) 中の 2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル) アセトアルデヒド (1.45 g、8.78 mmol)、ジメチルアミン (THF 中、17.5 mL、35.72 mmol)、及び ACHO (0.8 g、13.2 mmol) の混合物を、室温で15分間攪拌した。NaBH(OAc)₃ (3.71 g、17.5 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物をシリカゲルカラム (DCM: MeOH 10:1) で精製し、2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルエタンアミンを黄色の油 (850 mg) として得た。収率 50% (ESI 195.1 (M+H)⁺)。

【0691】

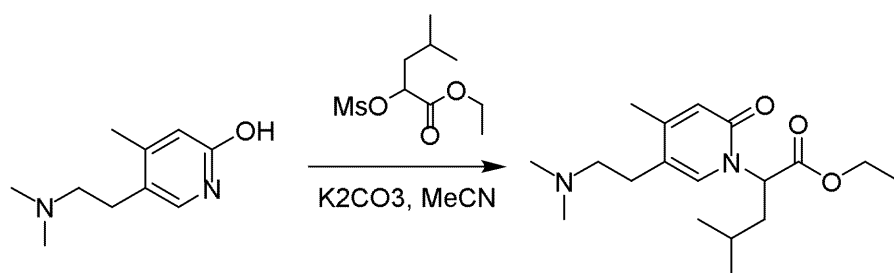
ステップ4：5-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-4-メチルピリジン-2-オール
【化367】



HBr/AcOH（20 mL）中の2-（6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルエチルアミン（850 mg、4.38 mmol）の混合物を、75 °Cで16時間加熱した。溶媒を真空内で除去し、残留物をC18/40 g カラム（A：水10 mM NH₄HCO₃、B：MeOH、0~100%）での逆相HPLCにより精製し、5-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-4-メチルピリジン-2-オールを赤色の固体（650 mg）として得た。収率82%（ESI 181.1（M+H）⁺）。

【0692】

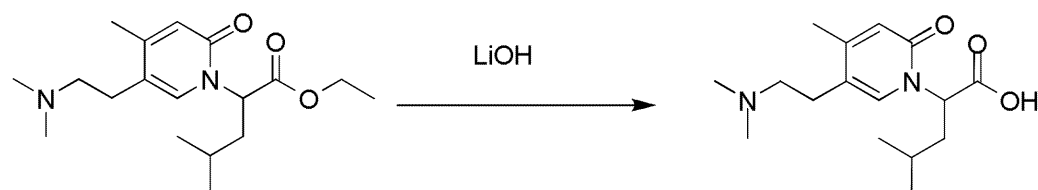
ステップ5：エチル2-（5-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタノエート
【化368】



MeCN（20 mL）中の5-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-4-メチルピリジン-2-オール（650 mg、3.6 mmol）、エチル4-メチル-2-（メチルスルホニルオキシ）ペンタノエート（1.71 g、7.2 mmol）、及びK₂CO₃（1.49 g、10.8 mmol）の混合物を、80 °Cで一晩攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物をC18/40 g カラム（A：水10 mM NH₄HCO₃、B：MeOH、0~100%）での逆相HPLCにより精製し、エチル2-（5-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタノエート（500 mg）を得た。収率43%（ESI 323.2（M+H）⁺）。

【0693】

ステップ6：2-（5-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸
【化369】



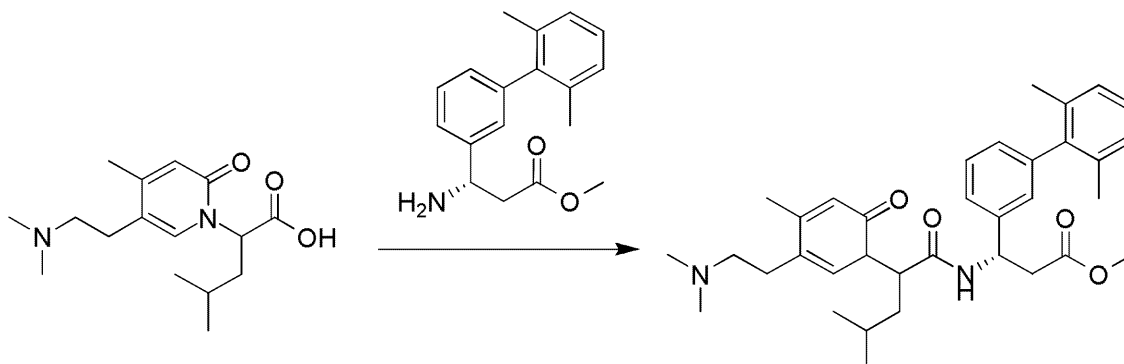
エチル2-（5-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタノエート（500 mg、1.55 mmol）を、MeOH（10 mL）中のLiOH-H₂O（260 mg、6.2 mmol）及びH₂O（2 mL）で、室温で2時間処理した。混合物を1N HClでpH 4~5に酸性化し、C18/40 g カラム（A：水10 mM NH₄HCO₃、B：MeOH、0~100%）

での逆相HPLCにより精製し、2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸を白色の固体(420mg)として得た。収率92%(ESI 295.2(M+H)⁺)。

【0694】

ステップ7: (3S)-メチル3-(2-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-6-オキソシクロヘキサ-2,4-ジエニル)-4-メチルペンタアミド)-3-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパノエート

【化370】

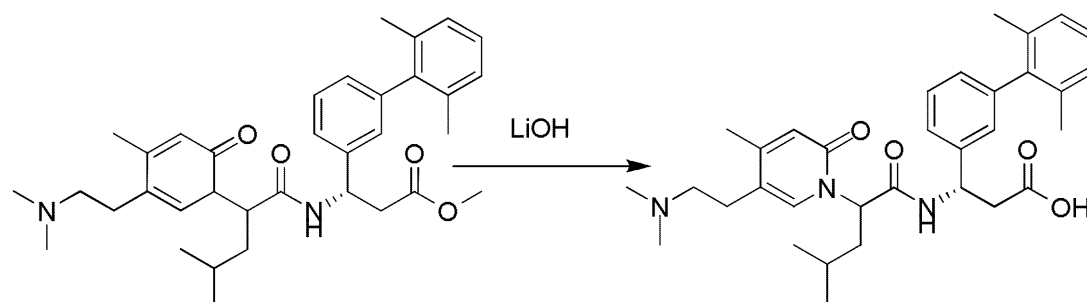


DMF(4mL)中の2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(100mg、0.34mmol)、(S)-メチル3-アミノ-3-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパノエート(101mg、0.34mmol)、EDCI(130mg、0.68mmol)、HOBt(92mg、0.68mmol)、及びDIEA(175mg、1.36mmol)の混合物を、40°Cで2時間攪拌した。混合物を濃縮し、C18/40gカラム(A:水10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)での逆相HPLCにより精製し、(3S)-メチル3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)プロパノエートを赤色の油(130mg)として得た。収率67%(ESI 574.2(M+H)⁺)。

【0695】

ステップ8: (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタアミド)-3-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸

【化371】



(3S)-メチル3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタアミド)-3-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパノエート(130mg、0.23mmol)を、MeOH(3mL)中のLiOH-H₂O(39mg、0.92mmol)及びH₂O(1mL)で、室温で2時間処理した。反応混合物を1N HClでpH4~5に酸性化

した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取HPLC A (30~60% MeCN) で精製し、ジアステレオマー生成物BM1 (36.9 mg) 及びBM2 (42.3 mg) を白色の固体として得た。

【0696】

化合物BM1 ESI 546.2 (M+H)⁺。

【0697】

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.52 (s, 1H)、7.40 (t, J=7.6 Hz, 1H)、7.32 (d, J=7.7 Hz, 1H)、7.17-7.11 (m, 1H)、7.08 (d, J=7.5 Hz, 2H)、7.05 (s, 1H)、7.00 (d, J=7.5 Hz, 1H)、6.38 (s, 1H)、5.65 (t, J=8.1 Hz, 1H)、5.37 (t, J=6.7 Hz, 1H)、5.18 (d, J=57.3 Hz, 1H)、4.01 (d, J=9.4 Hz, 2H)、3.80-3.55 (m, 2H)、3.05 (s, 2H)、2.78 (d, J=6.7 Hz, 2H)、2.66-2.61 (m, 2H)、2.25 (s, 3H)、2.00-1.87 (m, 8H)、1.42-1.38 (m, 1H)、0.95-0.91 (m, 6H)。

10

【0698】

化合物BM2 ESI 546.2 (M+H)⁺。

【0699】

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.56 (s, 1H)、7.42 (t, J=7.6 Hz, 1H)、7.34 (d, J=7.8 Hz, 1H)、7.12 (m, J=18.3, 11.4, 6.5 Hz, 4H)、7.02 (d, J=7.5 Hz, 1H)、6.46 (s, 1H)、5.62 (t, J=7.7 Hz, 1H)、5.41-5.37 (m, 1H)、3.32-3.26 (m, 1H)、3.24-3.12 (m, 1H)、3.00-2.87 (m, 2H)、2.84 (s, 6H)、2.63-2.58 (m, 1H)、2.58-2.45 (m, 1H)、2.28 (s, 3H)、2.05-1.90 (m, 7H)、1.83-1.70 (m, 1H)、1.49-1.29 (m, 1H)、0.91-0.86 (m, 6H)。

20

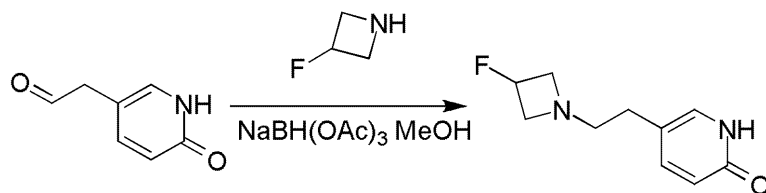
【0700】

化合物BN1 及び化合物BN2の調製 ((3S)-3-(2', 6'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)プロパン酸)

30

ステップ1: 5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)ピリジン-2(1H)-オン

【化372】



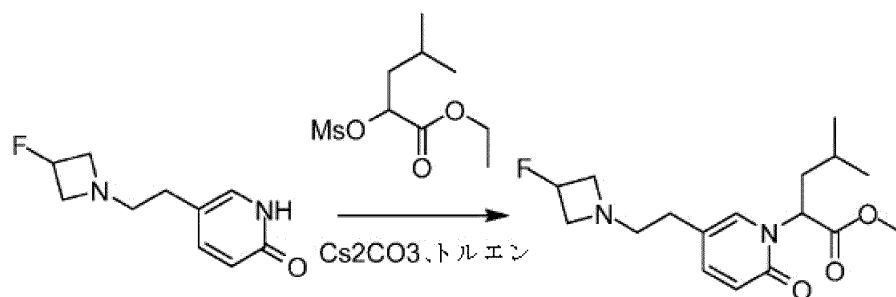
40

MeOH (30 mL) 中の2-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)アセトアルデヒド (1.5 g, 11 mmol)、AcOH (0.8 g, 13.2 mmol)、及び3-フルオロアゼチジン塩酸塩 (1.47 g, 13.2 mmol) の混合物を、室温で30分間攪拌した。NaBH(OAc)₃ (4.66 g, 22 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物をC18/120 g カラム (A: 水10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0~100%) での逆相HPLCにより精製し、5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)ピリジン-2(1H)-オンを黄色の油 (2 g、粗製) として得た。(ESI 197.2 (M+H)⁺)。

【0701】

50

ステップ4：エチル 2-（5-（2-（3-フルオロアゼチジン-1-イル）エチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタノエート
【化373】



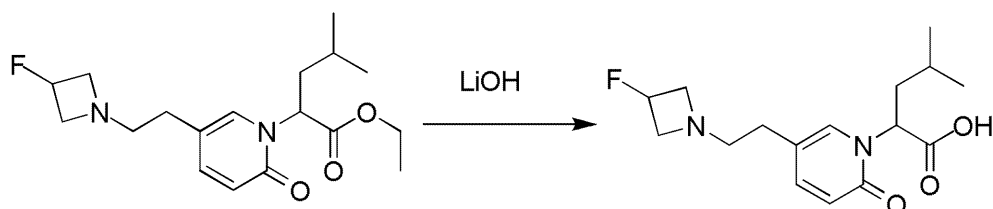
10

トルエン（40 mL）中の5-（2-（3-フルオロアゼチジン-1-イル）エチル）ピリジン-2（1H）-オン（1.9 g、9.7 mmol）、エチル 4-メチル-2-（メチルスルホニルオキシ）ペンタノエート（3.45 g、14.5 mmol）、及び Cs_2CO_3 （9.5 g、29.1 mmol）の混合物を、 110°C で一晩攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物をC18／120 gカラム（A：水10 mM NH_4HCO_3 、B：MeOH、0～100%）での逆相HPLCにより精製し、エチル 2-（5-（2-（3-フルオロアゼチジン-1-イル）エチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタノエートを黄色の油（650 mg）として得た。収率20%（ESI 339.1（M+H）⁺）。

20

【0702】

ステップ5：2-（5-（2-（3-フルオロアゼチジン-1-イル）エチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸
【化374】



30

エチル 2-（5-（2-（3-フルオロアゼチジン-1-イル）エチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタノエート（650 mg、1.92 mmol）を、MeOH（10 mL）中のLiOH-H₂O（322 mg、7.68 mmol）及びH₂O（2.5 mL）で、室温で2時間処理した。混合物を1 N HClでpH 4～5に酸性化し、C18／40 gカラム（A：水10 mM NH_4HCO_3 、B：MeOH、0～100%）での逆相HPLCにより精製し、2-（5-（2-（3-フルオロアゼチジン-1-イル）エチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸を白色の固体（350 mg）として得た。収率59%（ESI 311.2（M+H）⁺）。

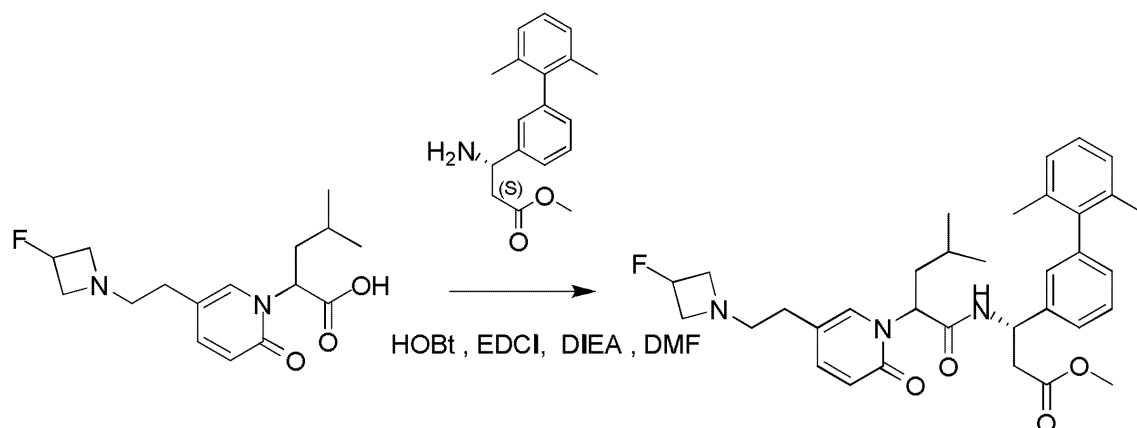
40

【0703】

ステップ6：（3S）-メチル3-（2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル）-3-（2-（5-（2-（3-フルオロアゼチジン-1-イル）エチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタナミド）プロパノエート

50

【化 3 7 5】



10

DMF (4 mL) 中の 2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (120 mg、0.39 mmol)、(S)-メチル 3-アミノ-3-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパノエート (133 mg、0.47 mmol)、EDCI (150 mg、0.78 mmol)、HOBt (105 mg、0.78 mmol)、及び DIEA (201 mg、1.56 mmol) の混合物を、45 °C で 2 時間撹拌した。混合物を C18 / 40 g カラム (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0~100%) での逆相 HPLC により精製し、(3S)-メチル 3-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)プロパノエートを油 (120 mg) として得た。収率 52% (ESI 576.

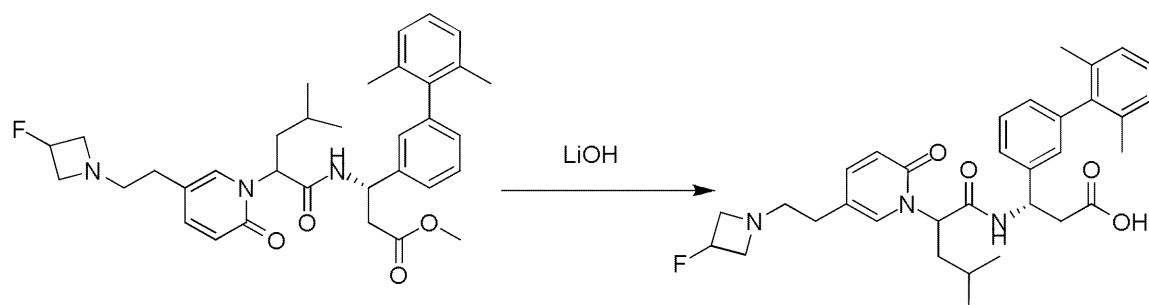
20

2 (M+H)⁺。

【0704】

ステップ 7: (3S)-3-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタアミド)プロパン酸

【化 3 7 6】



30

(3S)-メチル 3-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタアミド)プロパノエート (120 mg、0.2 mmol) を、MeOH (4 mL) 中の LiOH-H₂O (34 mg、0.8 mmol) 及び H₂O (1 mL) で、室温で 2 時間処理した。反応混合物を 1 N HCl で pH 4~5 に酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取 HPLC A (30~60% MeCN) で精製し、ジアステレオマー生成物 BN1 (30 mg) 及びジアステレオマー生成物 BN2 (34.9 mg) を白色の固体として得た。

40

【0705】

化合物 BN1 ESI 562.0 (M+H)⁺。

【0706】

50

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.59 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)、7.46–7.42 (m, 1H)、7.40 (t, $J=7.6$ Hz, 1H)、7.31 (d, $J=7.8$ Hz, 1H)、7.17–7.12 (m, 1H)、7.11–7.06 (m, 2H)、7.04 (s, 1H)、7.01 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.54 (d, $J=9.3$ Hz, 1H)、5.68 (t, $J=8.1$ Hz, 1H)、5.28 (t, $J=6.2$ Hz, 1H)、5.16–5.11 (m, 1H)、4.04–4.00 (m, 2H)、3.78–3.61 (m, 2H)、3.22–3.06 (m, 2H)、2.78–2.69 (m, 2H)、2.65–2.59 (m, 2H)、1.97–1.93 (m, 8H)、1.45–1.39 (m, 1H)、0.95–0.92 (m, 6H)。

【0707】

化合物BN2ESI562.0 (M+H)⁺。

【0708】

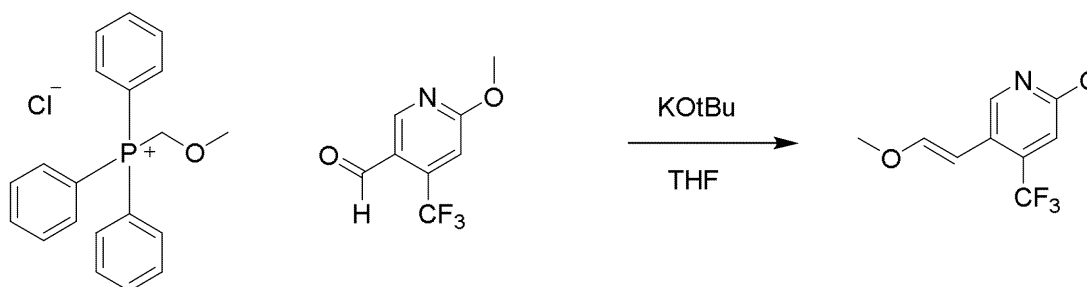
^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.55 (s, 1H)、7.48–7.45 (m, 1H)、7.43 (t, $J=7.6$ Hz, 1H)、7.34 (d, $J=7.8$ Hz, 1H)、7.12–7.08 (m, 4H)、7.04 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.59 (d, $J=9.3$ Hz, 1H)、5.66–5.61 (m, 1H)、5.40–5.36 (m, 1H)、5.37–5.19 (m, 1H)、4.31 (d, $J=42.0$ Hz, 2H)、3.95 (d, $J=10.3$ Hz, 2H)、3.32 (s, 2H)、2.79–2.63 (m, 3H)、2.56–2.51 (m, 1H)、2.04–1.91 (m, 7H)、1.86–1.72 (m, 1H)、1.41–1.38 (m, 1H)、0.92–0.88 (m, 6H)。

【0709】

化合物BO1及び化合物BO2の調製 ((3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタアミド)-3-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸)

ステップ1: (E)-2-メトキシ-5-(2-メトキシビニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン

【化377】

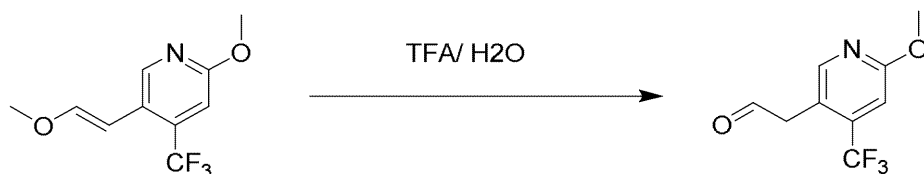


0℃でのTHF (13.406 mL) 中の(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド (1.0 g、2.95 mmol) の溶液に、カリウムtert-ブトキシド (376 mg、3.35 mmol) を加えた。反応物を0℃で1時間攪拌した後、THF (6.5 mL) 中の6-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒド (550 mg、2.68 mmol) の溶液を加えた。反応物を室温で一晩攪拌し、NH₄Cl 溶液でクエンチした。混合物を抽出し (EtOAc x 3)、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~100 酢酸エチル:ヘキサン) で精製し、(E)-2-メトキシ-5-(2-メトキシビニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (450 mg) を得た。収率72% (ESI234.2 (M+H)⁺)。

【0710】

ステップ2: 2-(6-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アセトアルデヒド

【化 3 7 8】

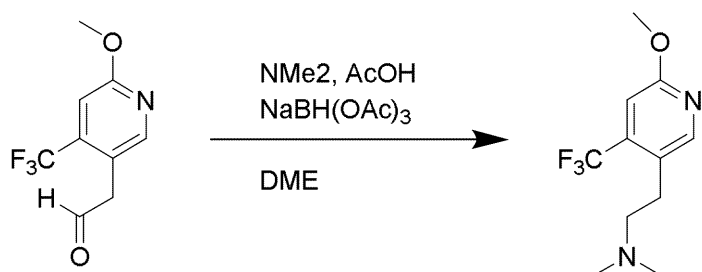


DCM (29.689 mL) 中の (E)-2-メトキシ-5-(2-メトキシビニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (450 mg、1.930 mmol) の溶液に、TFA (0.595 mL、7.72 mmol) 及び水 (0.591 mL、32.8 mmol) を加えた。反応物を 45 °C で 18 時間攪拌した。反応物を DCM で希釈し、NaHCO₃ でクエンチした。混合物を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-(6-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アセトアルデヒド (343 mg) を得、さらに精製せずに使用した。収率 81% (ESI 220.18 (M+H)⁺)。

【0711】

ステップ 3: 2-(6-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン

【化 3 7 9】

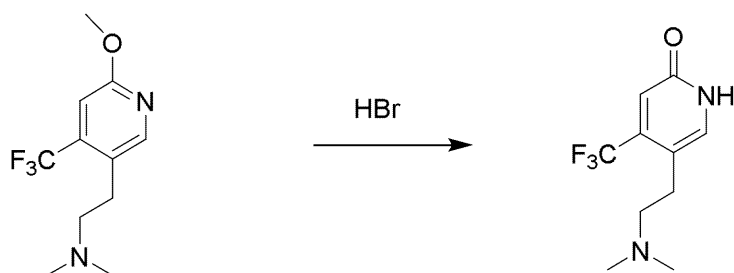


DCE (7.8 mL) 中の 2-(6-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アセトアルデヒド (0.34 g、1.6 mmol) の溶液に、ジメチルアミン (3.9 mL、7.8 mmol) 及び酢酸 (0.05 mL、0.78 mmol) を加え、1 時間攪拌した。溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.6 g、3.1 mmol) を加えた。反応物を 12 時間攪拌し、次いで濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~35% DCM (1% TEA) : MeOH 0~30%) で精製し、2-(6-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (305 mg) を得た。収率 79% (ESI 249.27 (M+H)⁺)。

【0712】

ステップ 4: 5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2(1H)-オン

【化 3 8 0】



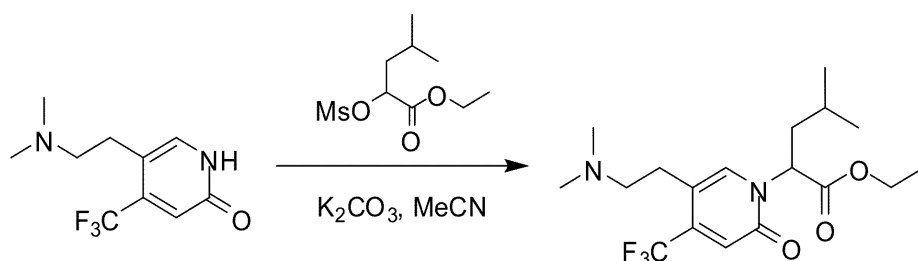
HBr (酢酸中 33%) (4.04 mL、24.57 mmol) を、2-(6-メトキシ

シー４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタン－１－アミン（０．３０５ｇ、１．２２９ｍｍｏｌ）に加え、圧力容器内で７５℃に加熱した。４時間後、溶媒を除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（修飾因子として１％ＴＥＡを含む０～２５％ＤＣＭ：ＭｅＯＨ）で精製し、５－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン（２１９ｍｇ）を得た。収率７６％（ＥＳＩ ２３５．１５（Ｍ＋Ｈ）⁺）。¹H NMR（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ）δ ７．５６（ｓ、１Ｈ）、６．８５（ｓ、１Ｈ）、２．７６（ｍ、２Ｈ）、２．６１（ｍ、１Ｈ）、２．３７（ｍ、６Ｈ）

【０７１３】

ステップ５：エチル２－（５－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－１（２Ｈ）－イル）－４－メチルペンタノエート

【化３８１】

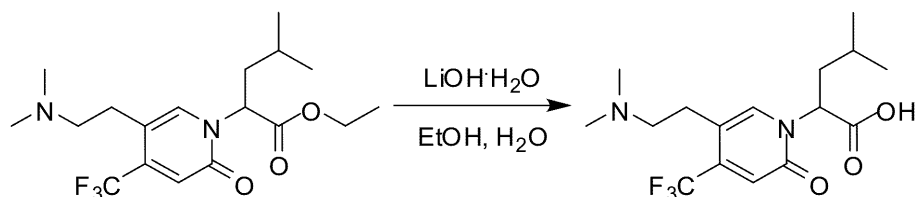


ＣＨ₃ＣＮ（６０ｍＬ）中の５－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン（６８５ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ）、Ｋ₂ＣＯ₃（１．６０ｇ、１１．５５ｍｍｏｌ）、及びエチル４－メチル－２－（メチルスルホニルオキシ）ペンタノエート（１．６０ｇ、６．７０ｍｍｏｌ）の混合物を、８５℃で一晩撹拌した。溶媒を真空内で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ ２：１）で精製し、エチル２－（５－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－１（２Ｈ）－イル）－４－メチルペンタノエートを褐色の油（３９０ｍｇ）として得た。収率３５％（ＥＳＩ ３７７．２（Ｍ＋Ｈ）⁺）。¹H NMR（５００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ）δ ７．８４（ｓ、１Ｈ）、６．６８（ｓ、１Ｈ）、５．５１（ｄｄ、Ｊ＝１１．０、５．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．２３（ｑ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、２Ｈ）、２．７７（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、２．５３（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、２．３３（ｓ、６Ｈ）、２．１８－２．１２（ｍ、１Ｈ）、２．０８－２．０２（ｍ、１Ｈ）、１．４６－１．３８（ｍ、１Ｈ）、１．２７（ｔ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）、０．９７（ｔ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、６Ｈ）。

【０７１４】

ステップ６：２－（５－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－１（２Ｈ）－イル）－４－メチルペンタン酸

【化３８２】



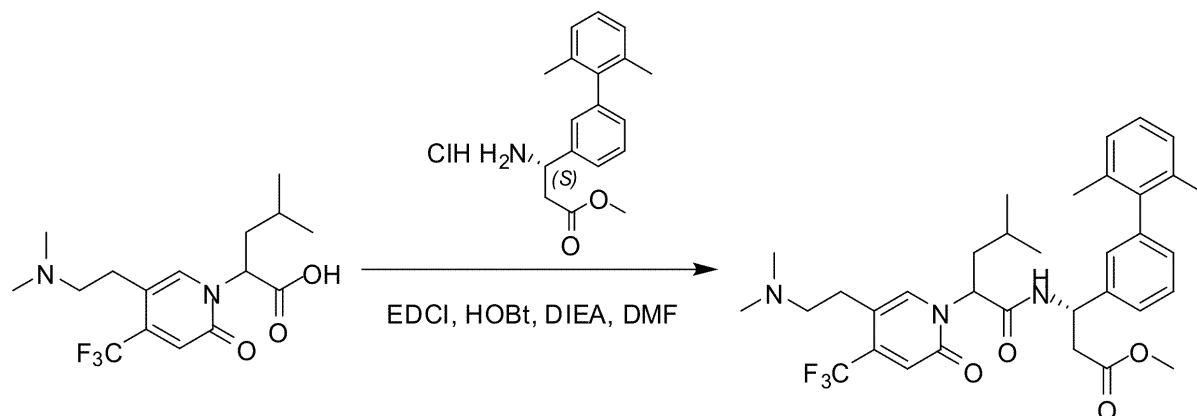
エチル２－（５－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－１（２Ｈ）－イル）－４－メチルペンタノエート（３９０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中のＬｉＯＨ－水和物（４３５ｍｇ、１０．３６ｍｍｏｌ）及びＨ₂Ｏ（１ｍＬ）で、室温で１時間処理した。混合物を１Ｎ ＨＣｌ水溶液でｐＨ４～５に酸性化した。混合物を真空内で濃縮し、シリカゲルカラム（ＭｅＯＨ：ＥｔＯＡｃ １：２）で精製し、２－（５－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－２－

オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸を油(358mg)として得た。収率99%(ESI 349.1(M+H)⁺)。

【0715】

ステップ7：(3S)-メチル3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタアミド)-3-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパノエート

【化383】



10

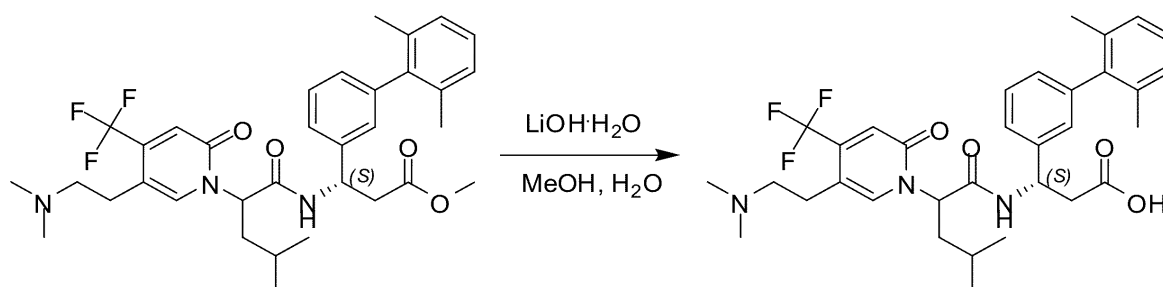
DMF(3mL)中の2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(167mg、0.25mmol)、(S)-メチル3-アミノ-3-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパノエート塩酸塩(167mg、0.52mmol)、EDCI(196mg、1.01mmol)、HOBt(135mg、1.00mmol)、及びDIEA(0.83mL、5.00mmol)の混合物を、室温で9時間攪拌した。混合物を濃縮し、C18/40gカラム(A:水10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~92%)での逆相HPLCにより精製し、(3S)-メチル3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタアミド)-3-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパノエートを褐色の油(99mg)として得た。収率64%(ESI 614.2(M+H)⁺)。

20

【0716】

ステップ8：(3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタアミド)-3-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸

【化384】



40

(3S)-メチル3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタアミド)-3-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパノエート(99mg、0.16mmol)を、MeOH(10mL)中のLiOH-水和物(68mg、1.62mmol)及びH₂O(0.1mL)で、室温で20時間処理した。反応混合物を1N HCl

50

し、pH 4～5に酸性化した。混合物を真空内で濃縮し、分取HPLC Aで精製し、ジアステレオマー生成物BO1 (26 mg) 及び化合物BO2 (28 mg) を白色の固体として得た。

【0717】

化合物BO1 ESI 600.2 (M+H)⁺。

【0718】

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.89 (s, 1H)、7.36 (t, J=8.0 Hz, 1H)、7.31 (d, J=8.0 Hz, 1H)、7.10 (t, J=7.5 Hz, 1H)、7.05 (m, 3H)、6.96 (d, J=8.0 Hz, 1H)、6.80 (s, 1H)、5.70 (t, J=8.0 Hz, 1H)、5.35 (t, J=7.5 Hz, 1H)、3.07–3.00 (m, 2H)、2.95–2.90 (m, 2H)、2.74–2.69 (m, 8H)、1.98 (t, J=7.5 Hz, 2H)、1.95 (s, 3H)、1.87 (s, 3H)、1.47–1.39 (m, 1H)、0.96 (d, J=6.5 Hz, 3H)、0.94 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

【0719】

化合物BO2 ESI 600.2 (M+H)⁺。

【0720】

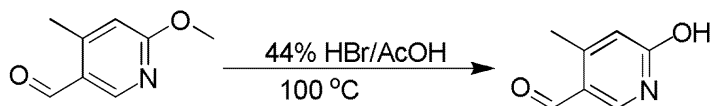
¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H)、7.41 (t, J=7.5 Hz, 1H)、7.34 (d, J=8.0 Hz, 1H)、7.12 (t, J=7.5 Hz, 2H)、7.07 (d, J=7.5 Hz, 2H)、7.02 (d, J=7.0 Hz, 1H)、6.89 (s, 1H)、5.62 (t, J=8.0 Hz, 1H)、5.48–5.45 (m, 1H)、3.27–3.22 (m, 1H)、3.20–3.15 (m, 1H)、2.97 (t, J=7.0 Hz, 2H)、2.79 (s, 6H)、2.67–2.63 (m, 1H)、2.58–2.53 (m, 1H)、2.00–1.94 (m, 7H)、1.74–1.68 (m, 1H)、1.43–1.35 (m, 1H)、0.90–0.88 (m, 6H)。

【0721】

化合物BP1及び化合物BP2の調製 ((3S)-3-(2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)プロパン酸)

ステップ1：6-ヒドロキシ-4-メチルニコチンアルデヒド

【化385】



HBr/AcOH (50 mL) 中の6-メトキシ-4-メチルニコチンアルデヒド (5 g、33 mmol) の混合物を、100 °Cで4時間加熱した。溶媒を真空内で除去し、残留物をシリカゲルカラム (EtOAc:MeOH 4:1) で精製し、6-ヒドロキシ-4-メチルニコチンアルデヒドを赤色の固体 (6 g、粗製) として得た。(ESI 138.1 (M+H)⁺)。

【0722】

ステップ2：(E)-5-(2-メトキシビニル)-4-メチルピリジン-2-オール

10

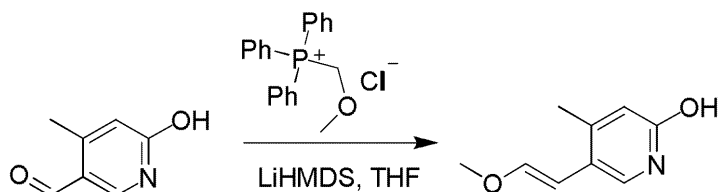
20

30

40

50

【化 3 8 6】



0 °CでのN₂大気下で、THF (40 mL) 中の(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド (10.3 g、30 mmol) の混合物に、LiHMDS (38 mL、50 mmol) を滴下し、0 °Cで20分間攪拌した。6-ヒドロキシ-4-メチルニコチンアルデヒド (2.74 g、20 mmol) を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を0 °Cに冷却し、40 mLの水を加え、0 °Cで10分間攪拌した。混合物を濃縮し、C18 / 120 g カラム (A : 水 10 mM NH₄HCO₃、B : MeOH、0 ~ 100 %) での逆相HPLCにより精製し、(E)-5-(2-メトキシビニル)-4-メチルピリジン-2-オールを赤色の油 (1.5 g) として得た。収率 45 % (ESI 166.1 (M+H)⁺)。

【0 7 2 3】

ステップ 3 : 2-(6-ヒドロキシ-4-メチルピリジン-3-イル) アセトアルデヒド
【化 3 8 7】

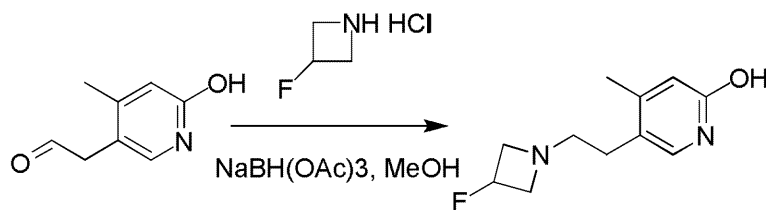


(E)-5-(2-メトキシビニル)-4-メチルピリジン-2-オール (1.5 g、9.1 mmol) を、TFA (15 mL) で、室温で3時間処理した。溶媒を真空内で除去し、2-(6-ヒドロキシ-4-メチルピリジン-3-イル) アセトアルデヒドを赤色の油 (2.2 g、粗製) として得、さらに精製せずに使用した。(ESI 152.2 (M+H)⁺)。

【0 7 2 4】

ステップ 4 : 5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル) エチル)-4-メチルピリジン-2-オール

【化 3 8 8】



MeOH (20 mL) 中の2-(6-ヒドロキシ-4-メチルピリジン-3-イル) アセトアルデヒド (2 g、13.2 mmol)、3-フルオロアゼチジン塩酸塩 (2.2 g、19.8 mmol) の混合物を、室温で30分間攪拌した。NaBH(OAc)₃ (5.6 g、26.4 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物をシリカゲルカラム (DCM : MeOH 2 : 1) で精製し、5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル) エチル)-4-メチルピリジン-2-オールを黄色の油 (1 g) として得た。収率 36 % (ESI 211.1 (M+H)⁺)。

【0 7 2 5】

ステップ 5 : エチル 2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル) エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエート

10

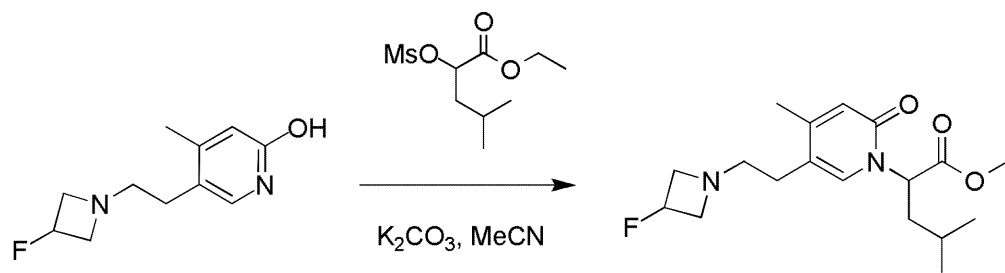
20

30

40

50

【化 3 8 9】

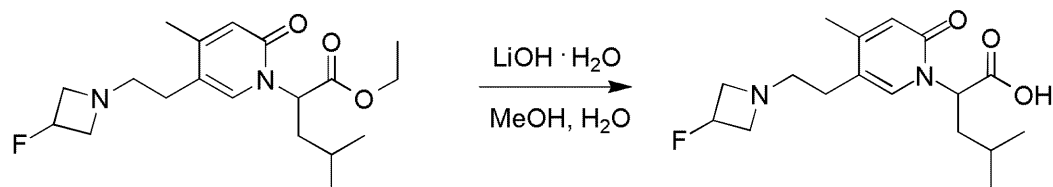


MeCN (20 mL) 中のメチル 5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ピリジン-2(1H)-オン (1 g、4.76 mmol)、エチル 4-メチル-2-(メチルスルホニルオキシ)ペンタノエート (1.36 g、5.71 mmol)、及び K_2CO_3 (1.97 g、14.28 mmol) の混合物を、85°C で一晩攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物をシリカゲルカラム (DCM: MeOH 1:2) で精製し、エチル 2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエートを白色の固体 (500 mg) として得た。収率 30% (ESI 353.2 (M+H)⁺)。

【0726】

ステップ 6: 2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

【化 3 9 0】



エチル 2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエート (500 mg、1.42 mmol) を、MeOH (10 mL) 中の LiOH·H₂O (298 mg、7.1 mmol) 及び H₂O (2.5 mL) で、室温で 2 時間処理した。混合物を 1 N HCl で pH 4~5 に酸性化し、C18/40 g カラム (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0~100%) での逆相 HPLC により精製し、2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸を白色の固体 (360 mg) として得た。収率 78% (ESI 325.1 (M+H)⁺)。

【0727】

ステップ 7: (3S)-メチル 3-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタアミド)プロパノエート

10

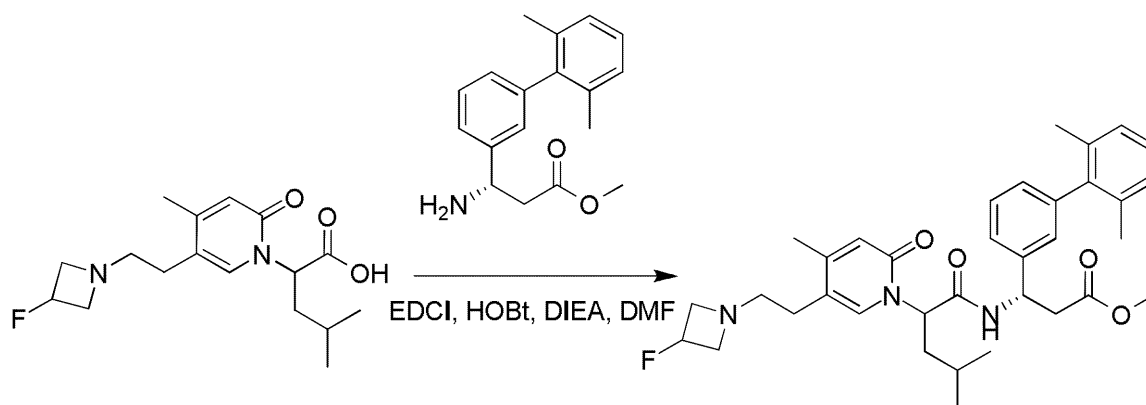
20

30

40

50

【化 3 9 1】



10

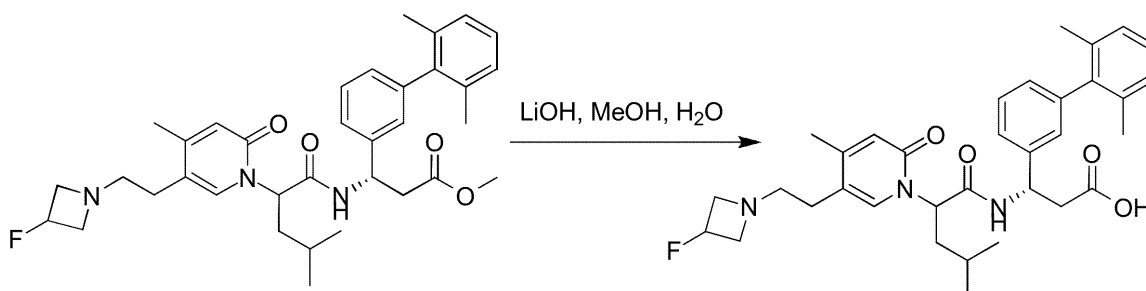
DMF (4 mL) 中の 2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (150 mg、0.46 mmol)、(S)-メチル 3-アミノ-3-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパノエート (130 mg、0.46 mmol)、EDCI (177 mg、0.92 mmol)、HOBt (124 mg、0.92 mmol)、及び DIEA (237 mg、1.84 mmol) の混合物を、室温で 2 時間撹拌した。混合物を濃縮し、C18/40 g カラム (A: 水 10 mM NH_4HCO_3 、B: MeOH、0~100%) での逆相 HPLC により精製し、(3S)-メチル 3-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)プロパノエートを黄色の油 (200 mg) として得た。収率 74% (ESI 590.2 (M+H)⁺)。

20

【0728】

ステップ 8: (3S)-3-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)プロパン酸

【化 3 9 2】



30

(3S)-メチル 3-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)プロパノエート (200 mg、0.34 mmol) を、MeOH (4 mL) 中の LiOH-H₂O (57 mg、1.36 mmol) 及び H₂O (1 mL) で、室温で 2 時間処理した。反応混合物を 1 N HCl で pH 4~5 に酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取 HPLC A (30~60% MeCN) で精製し、生成物 BP1 (77 mg) 及び生成物 BP2 (80 mg) を白色の固体として得た。

40

【0729】

化合物 BP1 ESI 576.2 (M+H)⁺。

【0730】

50

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.52 (s, 1H)、7.40 (t, $J=7.6$ Hz, 1H)、7.32 (d, $J=7.7$ Hz, 1H)、7.17–7.11 (m, 1H)、7.08 (d, $J=7.5$ Hz, 2H)、7.05 (s, 1H)、7.00 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.38 (s, 1H)、5.65 (t, $J=8.1$ Hz, 1H)、5.37 (t, $J=6.7$ Hz, 1H)、5.18 (d, $J=57.3$ Hz, 1H)、4.01 (d, $J=9.4$ Hz, 2H)、3.80–3.55 (m, 2H)、3.05 (s, 2H)、2.78 (d, $J=6.7$ Hz, 2H)、2.66–2.61 (m, 2H)、2.25 (s, 3H)、2.00–1.87 (m, 8H)、1.42–1.39 (m, 1H)、0.95–0.92 (m, 6H)。

【0731】

化合物BP2 ESI 576.2 ($M+H$)⁺。

【0732】

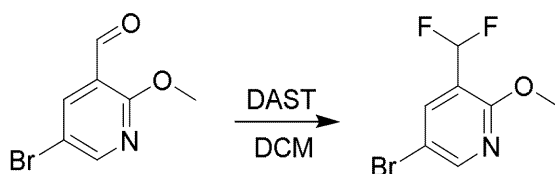
^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.46 (d, $J=4.0$ Hz, 1H)、7.43 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)、7.35 (d, $J=7.9$ Hz, 1H)、7.14–7.10 (m, 2H)、7.10 (d, $J=6.9$ Hz, 2H)、7.04 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.46 (s, 1H)、5.62 (t, $J=7.8$ Hz, 1H)、5.45–5.41 (m, 1H)、5.31 (d, $J=57.6$ Hz, 1H)、4.31 (s, 2H)、3.93 (s, 2H)、3.30–3.17 (m, 2H)、2.84 (d, $J=15.8$ Hz, 1H)、2.73–2.61 (m, 2H)、2.62–2.53 (m, 1H)、2.26 (s, 3H)、2.01 (d, $J=2.0$ Hz, 6H)、1.93–1.89 (m, 1H)、1.82–1.73 (m, 1H)、1.39–1.35 (m, 1H)、0.91–0.88 (m, 6H)。

【0733】

化合物BQ1及び化合物BQ2の調製 ((3S)-3-(2-(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)-3-(4'-フルオロ-2', 6'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸)

ステップ1: 5-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)-2-メトキシピリジン

【化393】



0°Cでの N_2 下で、乾燥DCM (100 mL) 中の5-ブロモ-2-メトキシニコチンアルデヒド (10.0 g、46.3 mmol) の混合物に、DAST (29.8 g、185.2 mmol) を加え、0°Cで2日間攪拌した。反応物を100 mLの飽和 NaHCO_3 溶液でクエンチした。水層をDCM (100 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を、 NaHCO_3 (飽和、100 mL) 及び塩水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、5-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)-2-メトキシピリジンを黄色の油 (11.0 g) として得た。収率100% (ESI 238.1 ($M+H$)⁺)。

【0734】

ステップ2: 5-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-オール

10

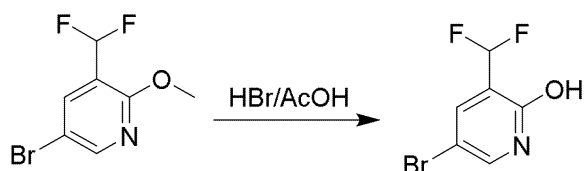
20

30

40

50

【化 3 9 4】



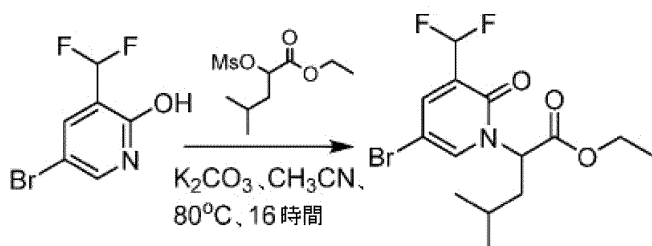
HBr（酢酸中 33%、100 mL）中の 5-ブロモ-3-（ジフルオロメチル）-2-メトキシピリジン（11.0 g、46.2 mmol）の混合物を、室温で 5 時間、次に 40 °C で 75 分間撹拌した。混合物を濃縮し、100 mL の飽和 NaHCO₃ 溶液に注ぎ、DCM で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空内で濃縮し、5-ブロモ-3-（ジフルオロメチル）ピリジン-2-オールを白色固体（8.5 g）として得、さらに精製することなく使用した。収率 73.2%（ESI 226.0（M+H）⁺）。

10

【0 7 3 5】

ステップ 3：エチル 2-（5-ブロモ-3-（ジフルオロメチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタノエート

【化 3 9 5】



20

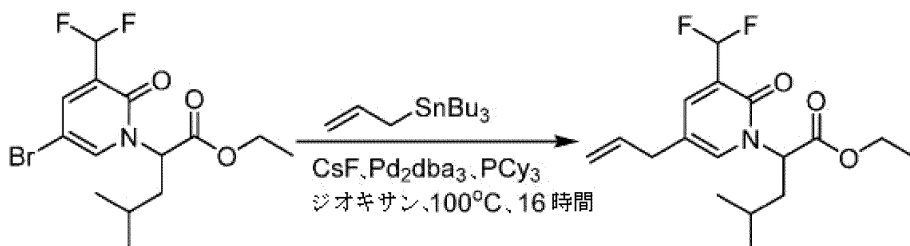
ACN（100 mL）中の 5-ブロモ-3-（ジフルオロメチル）ピリジン-2-オール（7.0 g、31.2 mmol）、エチル 4-メチル-2-（（メチルスルホニル）オキシ）ペンタノエート（14.0 g、37.4 mmol）、及び K₂CO₃（14.0 g、62.5 mmol）の混合物を、80 °C で一晩撹拌した。混合物を濾過し、ACN（20 mL）で洗浄した。濾液を真空内で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc = 4：1）で精製し、エチル 2-（5-ブロモ-3-（ジフルオロメチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタノエートを白色の固体（10 g）として得た。収率 80.3%（ESI 366.0（M+H）⁺）。

30

【0 7 3 6】

ステップ 4：エチル 2-（5-アリル-3-（ジフルオロメチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタノエート

【化 3 9 6】



40

ジオキサン（100 mL）中のエチル 2-（5-ブロモ-3-（ジフルオロメチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタノエート（6.0 g、16.2 mmol）、アリルトリブチルスタナン（7.0 g、19.2 mmol）、CsF（5.0 g、32.4 mmol）、Pd（dba）₃（720 mg、1.62 mmol）

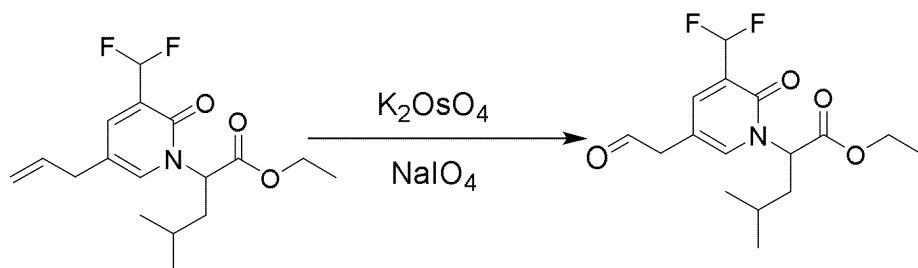
50

、及び PCy_3 (450 mg、0.135 mmol) の混合物を、 100°C で一晩攪拌した。混合物を水 (200 mL) に注ぎ、 EtOAc (100 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル： EtOAc 4:1) で精製し、エチル 2- (5-アリル-3- (ジフルオロメチル) -2-オキソピリジン-1 (2H)-イル) -4-メチルペンタノエートを白色の固体 (3.0 g) として得た。収率 71.6% ($\text{ESI } 328.1 (\text{M}+\text{H})^+$)。

【0737】

ステップ5：エチル 2- (3- (ジフルオロメチル) -2-オキソ-5- (2-オキソエチル) ピリジン-1 (2H)-イル) -4-メチルペンタノエート

【化397】

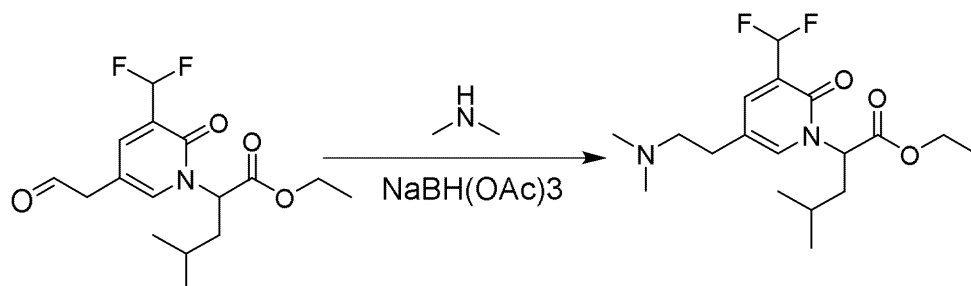


$\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (2/1、100 mL) 中のエチル 2- (5-アリル-3- (ジフルオロメチル) -2-オキソピリジン-1 (2H)-イル) -4 (3.0 g、9.1 mmol) の混合物に、 K_2OsO_4 (33.7 mg、0.09 mmol) を加え、室温で1分間攪拌した。 NaIO_4 (3.9、18.3 mmol) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を水 (200 mL) に注ぎ、 EtOAc (100 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を、塩水 (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して、エチル 2- (3- (ジフルオロメチル) -2-オキソ-5- (2-オキソエチル) ピリジン-1 (2H)-イル) -4-メチルペンタノエートを黄色の油 (3.0 g、粗製) として得、さらに精製することなく使用した。 ($\text{ESI } 330.1 (\text{M}+\text{H})^+$)。

【0738】

ステップ6：エチル 2- (3- (ジフルオロメチル) -5- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -2-オキソピリジン-1 (2H)-イル) -4-メチルペンタノエート

【化398】



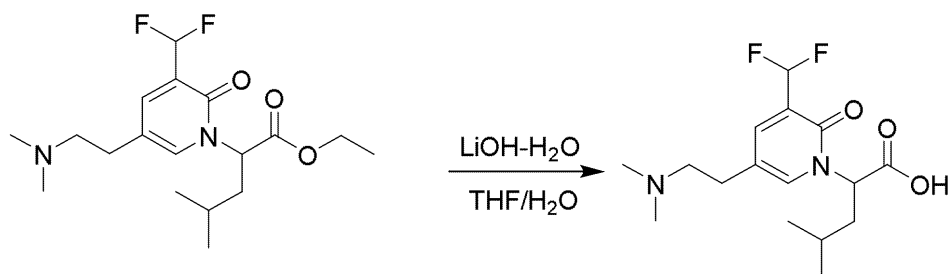
DCE (50 mL) 中のエチル 2- (3- (ジフルオロメチル) -2-オキソ-5- (2-オキソエチル) ピリジン-1 (2H)-イル) -4-メチルペンタノエート (3.0 g、9.1 mmol)、ジメチルアミン (THF 中 2 M、14 mL、28 mmol) の混合物を、室温で30分間攪拌した。 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3.8 g、18.2 mmol) を少しずつ加え、反応物を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空内で濃縮し、残留物を $\text{C}18/120\text{ g}$ カラム (A: 水 10 mM NH_4HCO_3 、B: MeOH 、0~100%) での逆相 HPLC により精製し、エチル 2- (3- (ジフルオロメチル) -5- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -2-オキソピリジン-1 (2H)-イル) -4-メチルペンタ

ノエートを黄色の油 (2.0 g) として得た。収率 33.6% (ESI 359.2 (M+H)⁺)。

【0739】

ステップ7：2-(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

【化399】



10

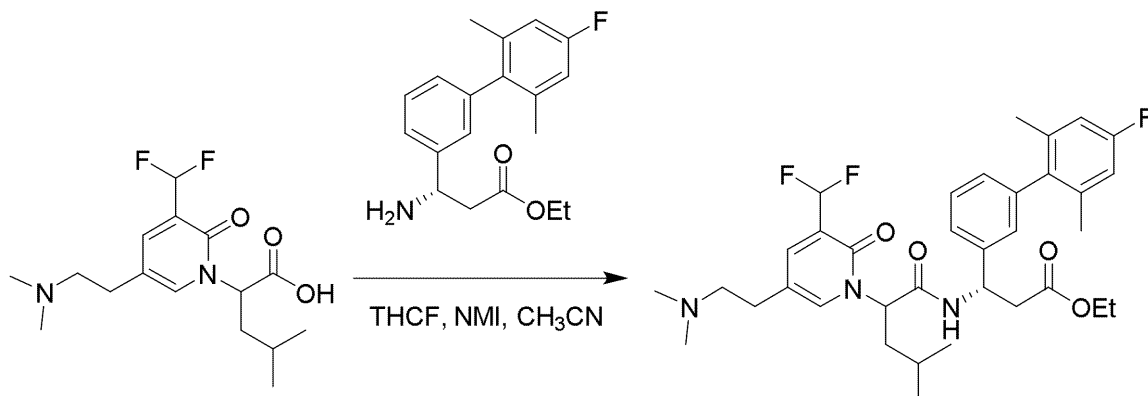
THF (20 mL) 中のエチル 2-(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタノエート (2.0 g、5.5 mmol) の混合物を、THF (20 mL) 中の LiOH-H₂O (40 mg、1.01 mmol) 及び水 (10 mL) で、室温で2時間処理した。溶媒を真空内で除去し、残留物を C18/120 g カラム (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0~100%) での逆相 HPLC により精製し、2-(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸を白色の固体 (1.2 g) として得た。収率 85.6% (ESI 331.1 (M+H)⁺)。

20

【0740】

ステップ8：エチル (3S)-3-(2-(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)-3-(4'-フルオロ-2', 6'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパノエート

【化400】



30

40

MeCN (5 mL) 中の 2-(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (120 mg、0.36 mmol)、エチル (S)-3-アミノ-3-(4'-フルオロ-2', 6'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパノエート (137 mg、0.43 mmol)、TCFH (151.2 mg、0.54 mmol)、及び NMI (149 mg、1.8 mmol) の混合物を、室温で1時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物をシリカゲルカラム (DCM: MeOH 10:1) で精製し、エチル (3S)-3-(2-(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-

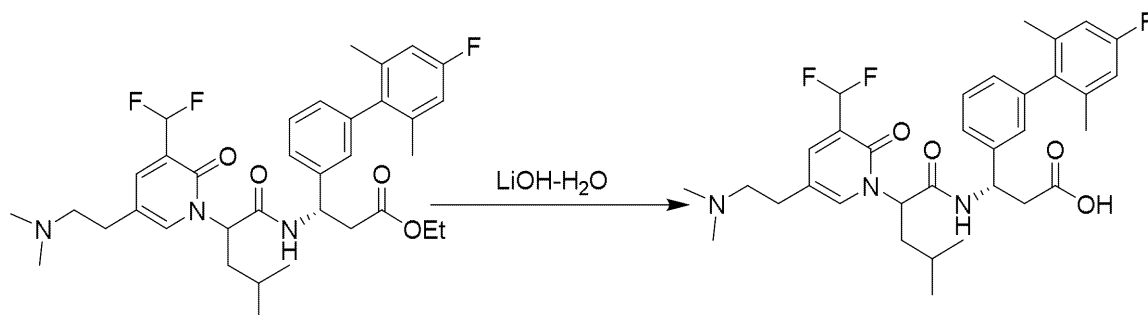
50

オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)-3-(4'-フルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパノエートを黄色の固体(140mg)として得た。収率61%(ESI 628 (M+H)⁺)。

【0741】

ステップ12: (3S)-3-(2-(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)-3-(4'-フルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

【化401】



10

エチル(3S)-3-(2-(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタナミド)-3-(4'-フルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパノエート(140mg、0.22mmol)を、EtOH(3mL)中のLiOH-H₂O(46.8mg、1.1mmol)及びH₂O(1mL)で、室温で2時間処理した。反応混合物を1N HClでpH4~5に酸性化した。溶媒を真空内で除去し、残留物を分取HPLC A(30~60%MeCN)で精製し、ジアステレオマー生成物BQ1(11mg)及びBQ2(14mg)を白色の固体として得た。

20

【0742】

化合物BQ1 ESI 600.2 (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz、MeOD) δ 7.89(d、J=15.3Hz、2H)、7.39(t、J=7.6Hz、1H)、7.31(d、J=7.8Hz、1H)、7.05(s、1H)、7.00-6.96(m、1H)、6.74-6.64(m、3H)、5.67-5.58(m、1H)、5.21(t、J=5.9Hz、1H)、3.23-3.15(m、6.4Hz、1H)、3.04-2.86(m、3H)、2.76(s、6H)、2.68-2.59(m、2H)、2.03-1.93(m、8H)、1.45(s、1H)、0.96-0.92(m、6H)。

30

【0743】

化合物BQ2 ESI 600.3 (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz、MeOD) δ 7.84(d、J=10.8Hz、2H)、7.42(t、J=7.6Hz、1H)、7.33(d、J=7.8Hz、1H)、7.08(s、1H)、7.01(d、J=7.5Hz、1H)、6.89-6.60(m、3H)、5.65-5.58(m、1H)、5.38-5.32(m、1H)、3.45-3.36(m、1H)、3.27-3.19(m、1H)、3.00-2.81(m、8H)、2.64-2.58(m、1H)、2.50-2.42(m、1H)、2.05-1.98(m、7H)、1.85-1.78(m、1H)、1.48-1.39(m、1H)、0.96-0.89(m、6H)。

40

【0744】

実施例4: α4β7結合のための化合物の蛍光偏光アッセイ

蛍光偏光(FP)アッセイを使用して、フルオレセイン標識ペプチドCRSDTLCE{Lys(FITC)}との結合競合を通じて化合物の活性を測定した。アッセイでは、

50

6. 5 nMのインテグリン $\alpha 4 \beta 7$ を、2 mMの塩化マンガン、0.1 mMの塩化カルシウム、20 mMのHEPES緩衝剤(pH 7.3)、150 mMの塩化ナトリウム、0.01%のTriton X-100、2%のDMSO、及び3 nMのフルオレセイン標識ペプチド中で試験化合物とインキュベートした。384ウェルプレートでアッセイを実行し、フルオレセイン標識ペプチドを添加する前に、インテグリンタンパク質を試験化合物と22°Cで15分間プレインキュベートした。フルオレセイン標識ペプチドを添加した後、アッセイを22°Cで1時間インキュベートし、蛍光偏光を測定した。IC₅₀値を、非線形回帰、4パラメーター曲線フィッティングによって決定した。

【0745】

参照による組み込み

本明細書で引用されるすべての米国特許ならびに米国及びPCT特許出願公開は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0746】

等価物

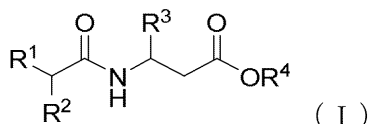
当業者は、日常的な実験のみを使用して、本明細書に記載の本発明の特定の実施形態に対する多くの等価物を認識するか、または確認することができるであろう。そのような等価物は、以下の特許請求の範囲によって網羅されることが意図される。

本発明の実施形態として例えば以下を挙げることができる。

【実施形態1】

式(I)によって表される化合物であって、

【化402】



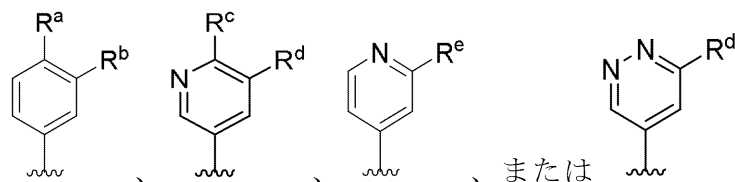
式中、

R^1 が、H、アルキル、アルキレン-シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキレン-O-アルキル、アリール、ヘテロアリール、またはアルキレン-CF₃であり、

R^2 が、ヘテロシクリルであり、

R^3 が、

【化403】



であり、

R^4 が、H、または(C₁-C₆)-アルキルであり、

R^a が、H、アルキル、シクロアルキル、CN、または-O-アルキルであり、

R^b が、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-O-シクロアルキル、-O-アリール、または-O-ヘテロシクリルであり、

R^c が、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはアルキレン-CF₃であり、

R^d が、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-O-シクロアルキル、-O-アリール、または-O-ヘテロシクリルであり、及び

R^e が、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである、

前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【実施形態2】

R¹が、アルキルである、実施形態 1 に記載の化合物。

[実施形態 3]

アルキルが、メチル、エチル、イソプロピル、n-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、またはt-ブチルである、実施形態 2 に記載の化合物。

[実施形態 4]

R¹が、アルキレン-シクロアルキルである、実施形態 1 に記載の化合物。

[実施形態 5]

アルキレン-シクロアルキルが、メチレン-シクロプロピルである、実施形態 4 に記載の化合物。

[実施形態 6]

R¹が、ヘテロシクリルである、実施形態 1 に記載の化合物。

[実施形態 7]

ヘテロシクリルが、Nを含むヘテロシクリルである、実施形態 6 に記載の化合物。

[実施形態 8]

ヘテロシクリルが、置換ヘテロシクリルである、実施形態 6 または 7 に記載の化合物。

[実施形態 9]

R¹が、アルキレン-O-アルキルである、実施形態 1 に記載の化合物。

[実施形態 10]

-アルキレン-O-アルキルが、-メチレン-O-メチルである、実施形態 9 に記載の化合物。

[実施形態 11]

R¹が、アリールである、実施形態 1 に記載の化合物。

[実施形態 12]

アリールが、フェニルである、実施形態 11 に記載の化合物。

[実施形態 13]

フェニルが、非置換フェニルである、実施形態 12 に記載の化合物。

[実施形態 14]

フェニルが、置換フェニルである、実施形態 12 に記載の化合物。

[実施形態 15]

置換フェニルが、アルキル及びハロゲンから選択される 1 つ以上の置換基で置換される、実施形態 14 に記載の化合物。

[実施形態 16]

R¹が、アルキレン-CF₃である、実施形態 1 に記載の化合物。

[実施形態 17]

アルキレン-CF₃が、メチレン-CF₃である、実施形態 16 に記載の化合物。

[実施形態 18]

R²が、ヘテロシクリルである、実施形態 1 ~ 17 のいずれかに記載の化合物。

[実施形態 19]

ヘテロシクリルが、置換ヘテロシクリルである、実施形態 18 に記載の化合物。

[実施形態 20]

ヘテロシクリルが、N含有ヘテロシクリルである、実施形態 18 または 19 に記載の化合物。

[実施形態 21]

前記 N 含有ヘテロシクリルが、6 員 ~ 12 員のヘテロシクリルである、実施形態 20 に記載の化合物。

[実施形態 22]

R²が、アミノ、アルキル、及びアルコキシから選択される 1 つ以上の置換基で置換され、アルキルまたはアルコキシが、モルフィリノ、環状アミノ、または非環状アミノで置換され、ならびに前記アルキル、アルコキシ、モルホリノ、環状アミノ、または非環状アミノ部分が、1 つ以上のアルコキシルまたはフッ素で任意に置換される、実施形態 19 ~

10

20

30

40

50

21のいずれかに記載の化合物。

〔実施形態23〕

R²が、非置換ピリジノニルである、実施形態21に記載の化合物。

〔実施形態24〕

R²が、置換ピリジノニルである、実施形態21に記載の化合物。

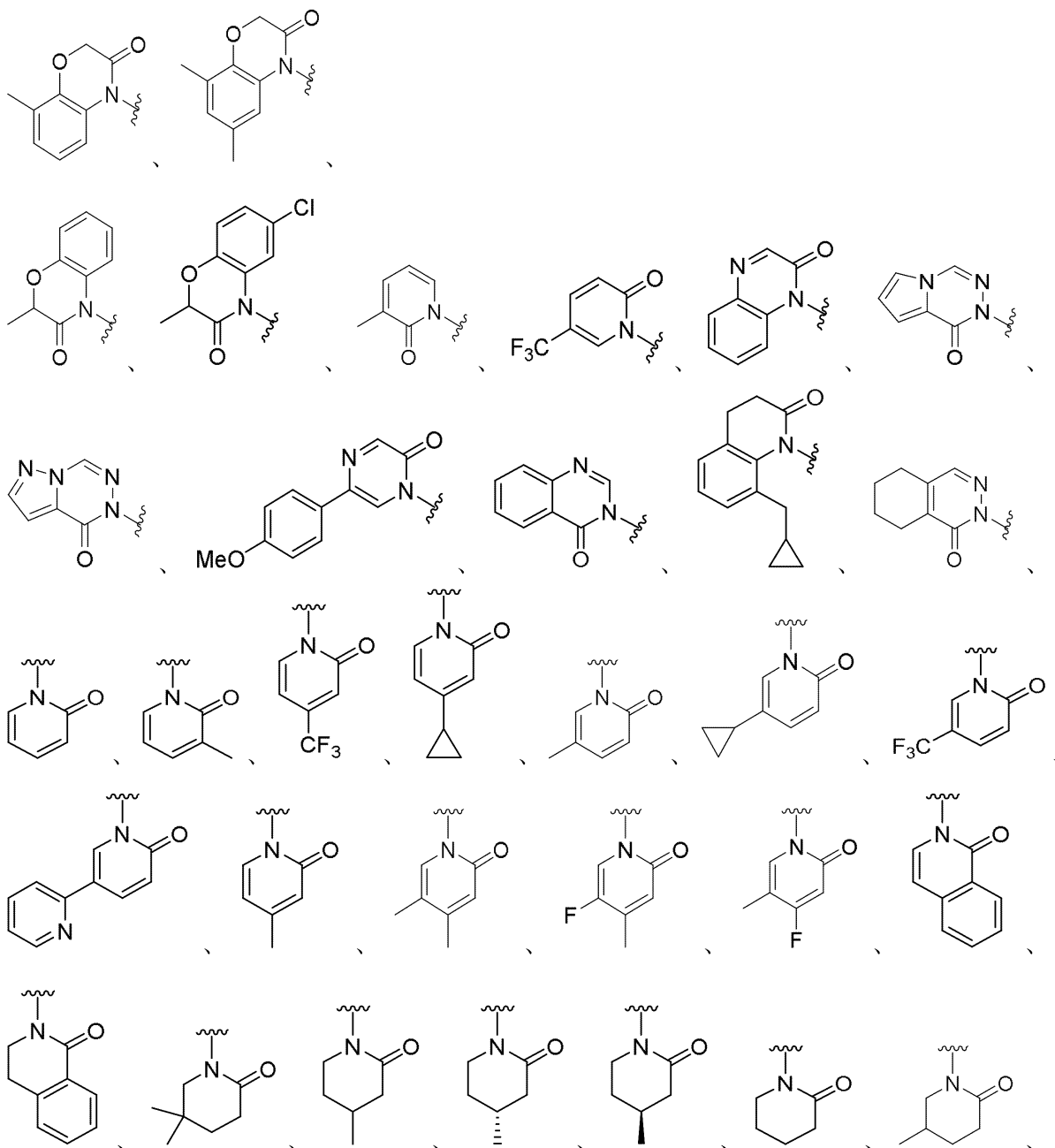
〔実施形態25〕

置換ピリジノニルが、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、アリール、ヘテロアリール、及びCF₃から選択される1つ以上の置換基で置換される、実施形態24に記載の化合物。

〔実施形態26〕

R²が、

〔化404〕



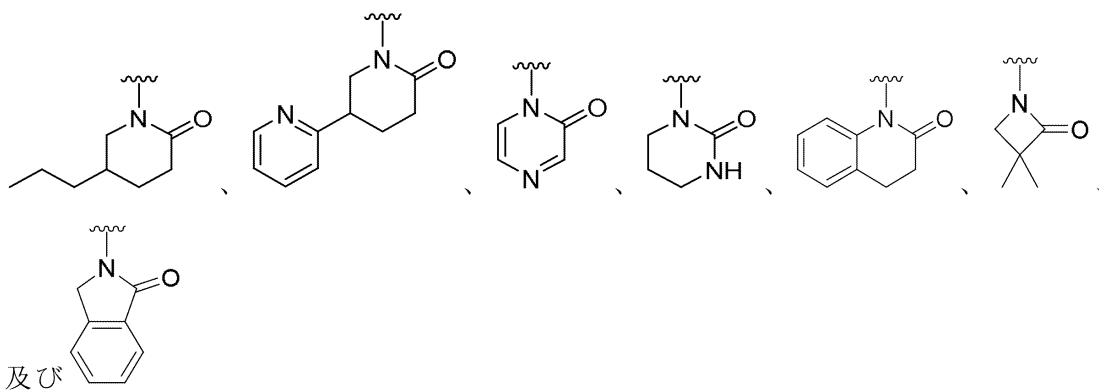
10

20

30

40

50

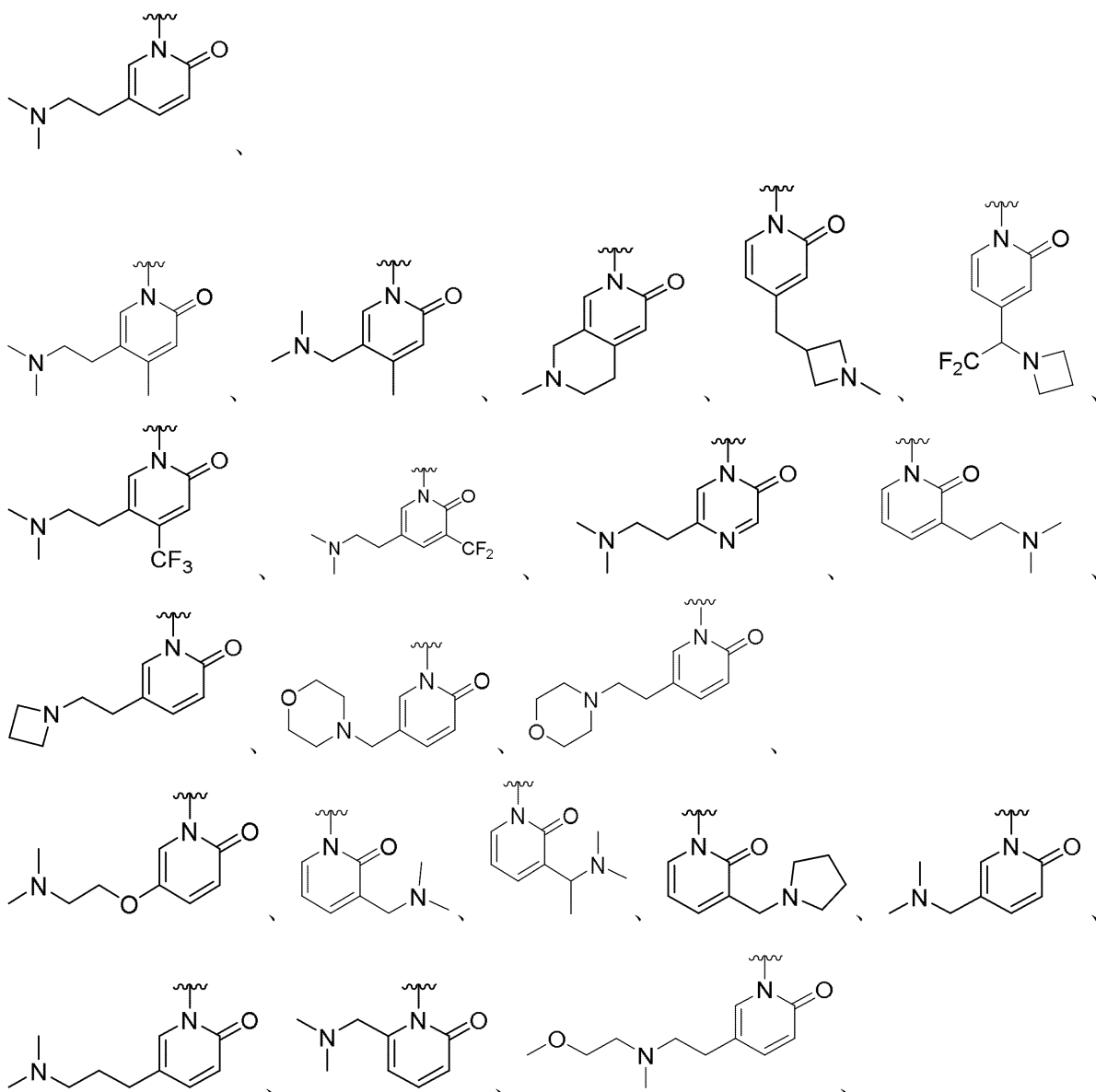


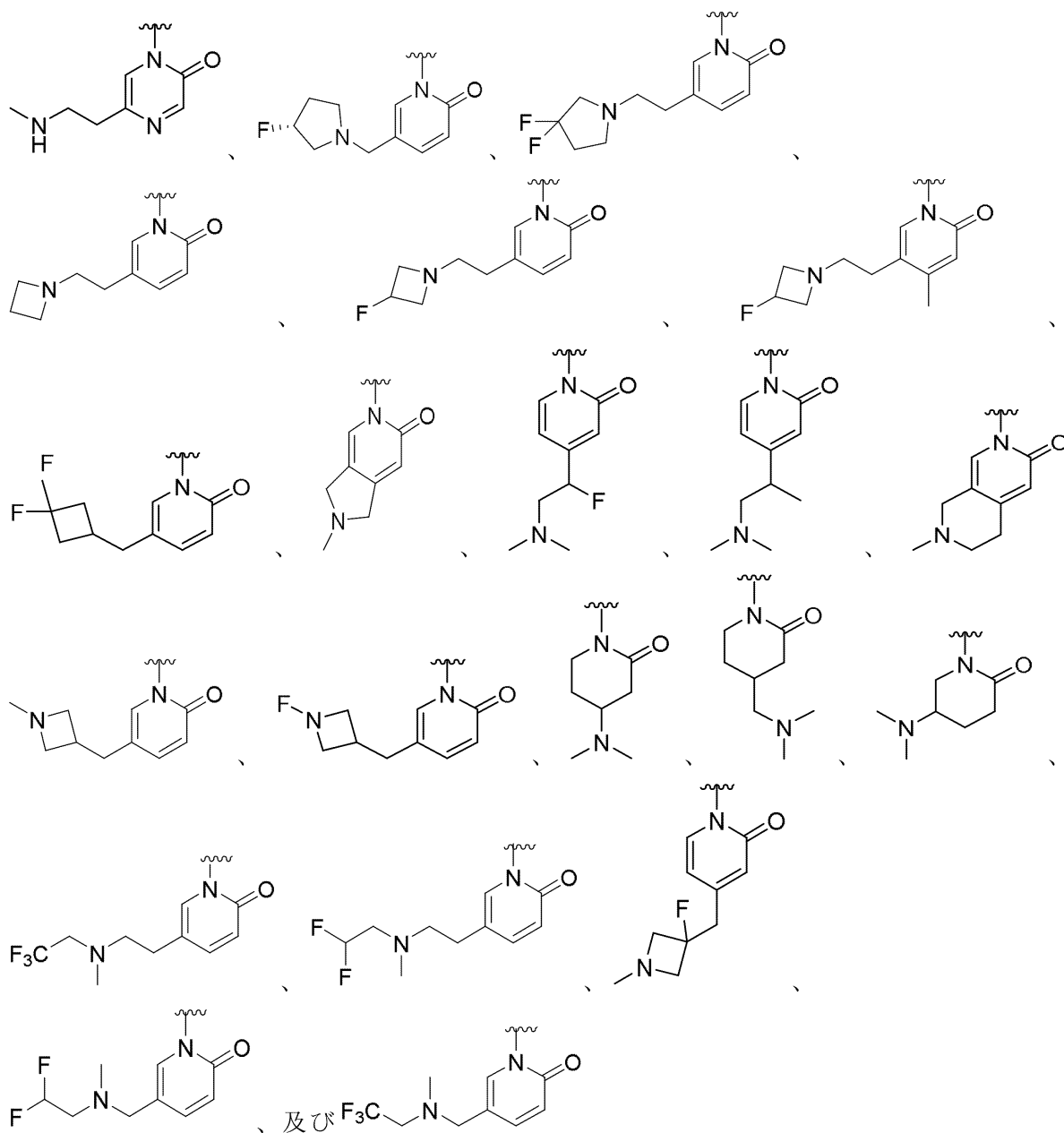
から選択される、実施形態 18 に記載の化合物。

[實施形態 27]

R²が、

【化 4 0 5】



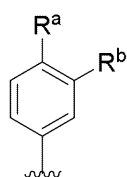


から選択される、実施形態 18 に記載の化合物。

〔実施形態 28〕

R^3 が、

〔化 406〕



である、実施形態 1 ～ 27 のいずれかに記載の化合物。

〔実施形態 29〕

R^a が、メチル、シクロプロピル、CN、または $-OMe$ である、実施形態 28 に記載の化合物。

〔実施形態 30〕

10

20

30

40

50

R^bが、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-O-$ シクロアルキル、 $-O-$ アリール、または $-O-$ ヘテロアリールである、実施形態1～29のいずれかに記載の化合物。

[実施形態31]

R^bが、アルキルである、実施形態30に記載の化合物。

[実施形態32]

アルキルが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、または t -ブチルである、実施形態31に記載の化合物。

[実施形態33]

アルキルが、 t -ブチルである、実施形態32記載の化合物。

[実施形態34]

R^bが、アリールまたはヘテロアリールである、実施形態30に記載の化合物。

[実施形態35]

R^bが、置換アリールである、実施形態34に記載の化合物。

[実施形態36]

R^bが、置換ヘテロアリールである、実施形態34に記載の化合物。

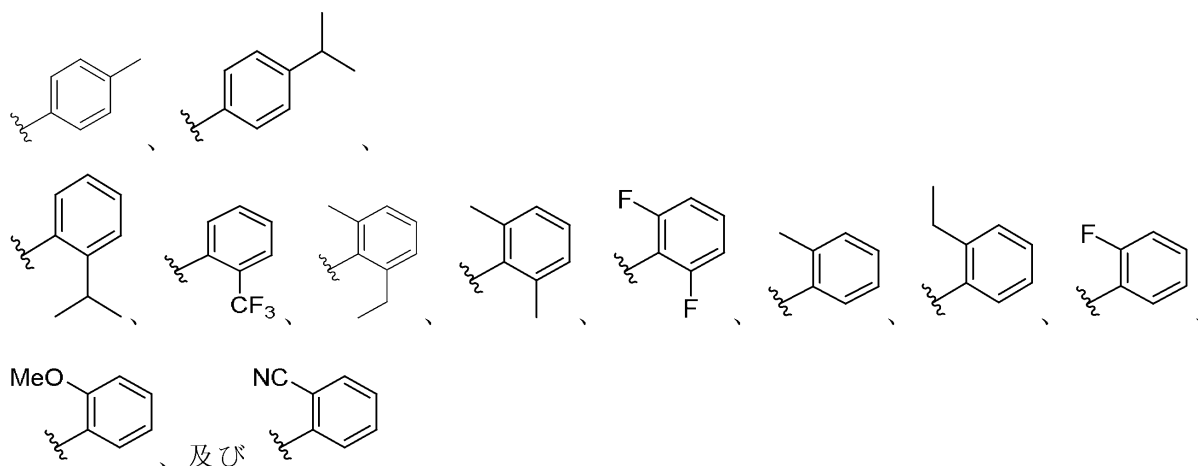
[実施形態37]

置換アリールまたは置換ヘテロアリールが、アルキル、ハロゲン、OH、 $-O-$ アルキル、CN、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから選択される1つ以上の置換基で置換される、実施形態35または36に記載の化合物。

[実施形態38]

R^bが、

[化407]



から選択される、実施形態34に記載の化合物。

[実施形態39]

R^bが、ヘテロシクリルである、実施形態30に記載の化合物。

[実施形態40]

ヘテロシクリルが、置換ヘテロシクリルである、実施形態39記載の化合物。

[実施形態41]

置換ヘテロシクリルが、アルキル、シクロアルキル、OH、及び $-O-$ アルキルから選択される1つ以上の置換基で置換される、実施形態40に記載の化合物。

[実施形態42]

R^bが、

10

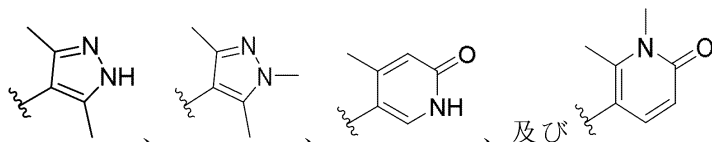
20

30

40

50

【化 4 0 8】

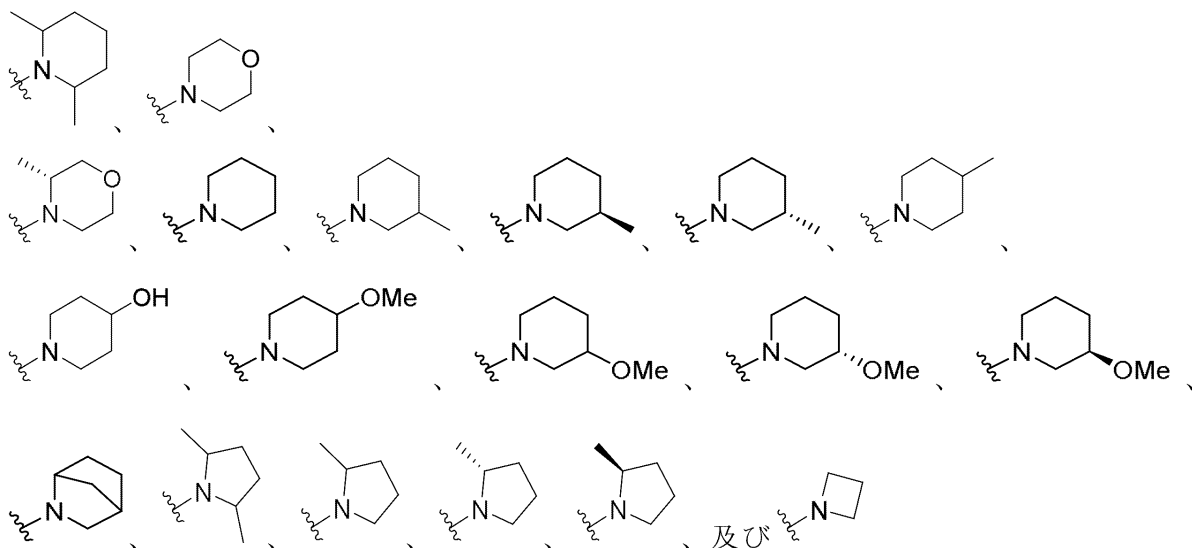


から選択される、実施形態 4 1 に記載の化合物。

【実施形態 4 3】

R^b が、

【化 4 0 9】



から選択される、実施形態 3 9 に記載の化合物。

【実施形態 4 4】

R^b が、 $-O-$ シクロアルキルである、実施形態 3 0 に記載の化合物。

【実施形態 4 5】

$-O-$ シクロアルキルが、 $-O-$ シクロブチルである、実施形態 4 4 に記載の化合物。

【実施形態 4 6】

R^b が、 $-O-$ アリールである、実施形態 3 0 に記載の化合物。

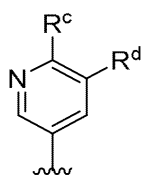
【実施形態 4 7】

$-O-$ アリールが、 $-O-$ フェニルである、実施形態 4 6 に記載の化合物。

【実施形態 4 8】

R^3 が、

【化 4 1 0】



である、実施形態 1 ～ 2 7 のいずれかに記載の化合物。

【実施形態 4 9】

R^c が、アルキル、シクロアルキル、(ヘテロシクリル) アルキル、ハロゲン、または CF_3 である、実施形態 4 8 に記載の化合物。

【実施形態 5 0】

アルキルが、メチルまたはエチルである、実施形態 4 9 に記載の化合物。

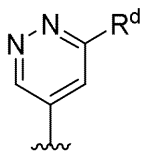
[実施形態 5 1]

R^c が、 CF_3 である、実施形態 4 9 に記載の化合物。

[実施形態 5 2]

R^3 が、

【化 4 1 1】



10

である、実施形態 1 ～ 2 7 のいずれかに記載の化合物。

[実施形態 5 3]

R^d が、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである、実施形態 4 8 ～ 5 2 のいずれかに記載の化合物。

[実施形態 5 4]

R^d が、アリールである、実施形態 5 3 に記載の化合物。

[実施形態 5 5]

アリールが、置換アリールである、実施形態 5 4 に記載の化合物。

[実施形態 5 6]

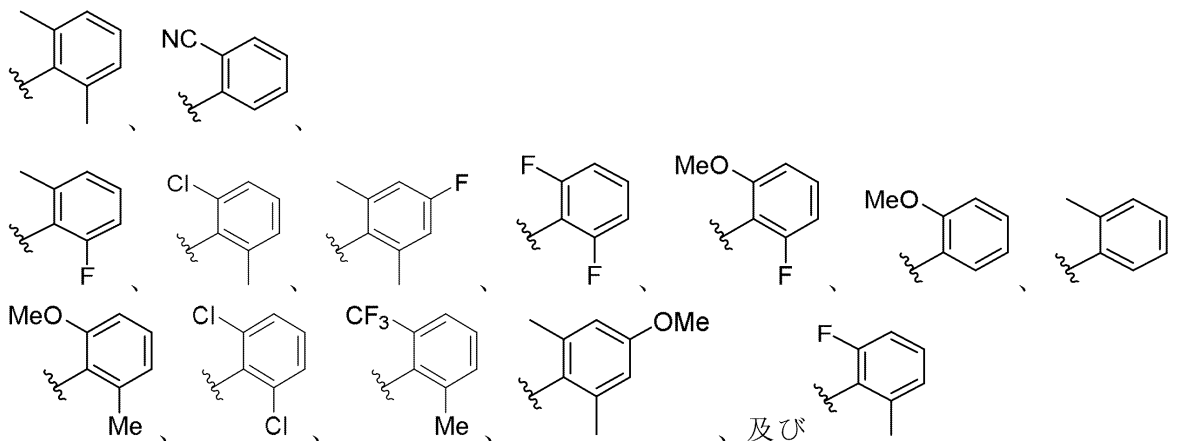
置換アリールが、アルキル、シクロアルキル、(ヘテロシクリル)アルキル、ハロゲン、OH、OMe、 CF_3 、及びCNから選択される1つ以上の置換基で置換される、実施形態 5 5 に記載の化合物。

20

[実施形態 5 7]

R^d が、

【化 4 1 2】



30

から選択される、実施形態 5 4 に記載の化合物。

[実施形態 5 8]

R^d が、ヘテロシクリルである、実施形態 5 3 に記載の化合物。

40

[実施形態 5 9]

ヘテロシクリルが、置換ヘテロシクリルである、実施形態 5 8 に記載の化合物。

[実施形態 6 0]

R^d が、ヘテロアリールである、実施形態 5 3 に記載の化合物。

[実施形態 6 1]

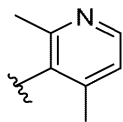
ヘテロアリールが、置換ヘテロアリールである、実施形態 6 0 に記載の化合物。

[実施形態 6 2]

R^d が、

50

【化 4 1 3】



である、実施形態 6 1 に記載の化合物。

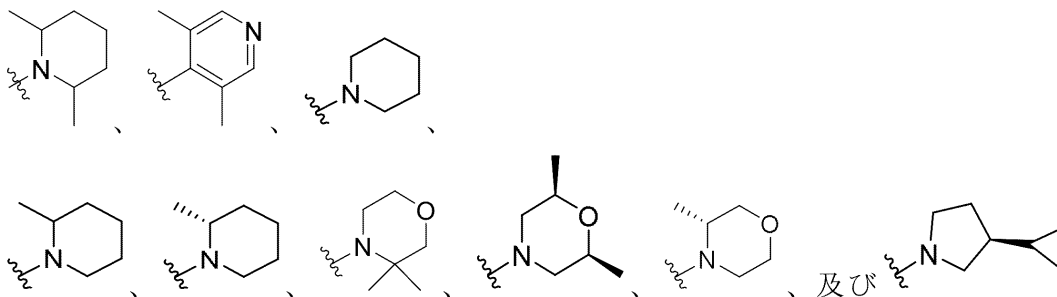
【実施形態 6 3】

置換ヘテロシクリルまたは置換ヘテロアリールが、アルキル及びシクロアルキルから選択される 1 つ以上の置換基で置換される、実施形態 5 9 または 6 1 に記載の化合物。

【実施形態 6 4】

R^d が、

【化 4 1 4】

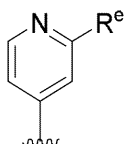


から選択される、実施形態 5 3 に記載の化合物。

【実施形態 6 5】

R^3 が、

【化 4 1 5】



である、実施形態 1 ～ 2 7 のいずれかに記載の化合物。

【実施形態 6 6】

R^e が、アリールである、実施形態 6 5 に記載の化合物。

【実施形態 6 7】

アリールが、フェニルである、実施形態 6 6 に記載の化合物。

【実施形態 6 8】

フェニルが、置換フェニルである、実施形態 6 7 に記載の化合物。

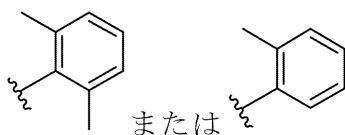
【実施形態 6 9】

置換フェニルが、アルキル置換フェニルである、実施形態 6 8 に記載の化合物。

【実施形態 7 0】

R^e が、

【化 4 1 6】



である、実施形態 6 9 に記載の化合物。

【実施形態 7 1】

10

20

30

40

50

R^eが、ヘテロシクリルである、実施形態 6 5 に記載の化合物。

[実施形態 7 2]

ヘテロシクリルが、置換ピロリジニルである、実施形態 7 1 に記載の化合物。

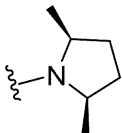
[実施形態 7 3]

置換ピロリジニルが、アルキル置換ピロリジニルである、実施形態 7 2 に記載の化合物。

[実施形態 7 4]

R^eが、

【化 4 1 7】



10

である、実施形態 7 3 に記載の化合物。

[実施形態 7 5]

R⁴が、Hである、実施形態 1 ～ 7 4 のいずれかに記載の化合物。

[実施形態 7 6]

R⁴が、(C₁ - C₆) - アルキルである、実施形態 1 ～ 7 4 のいずれかに記載の化合物。

[実施形態 7 7]

R⁴が、メチル、エチル、イソプロピル、n - プロピル、イソブチル、n - ブチル、またはtert - ブチルである、実施形態 7 6 に記載の化合物。

20

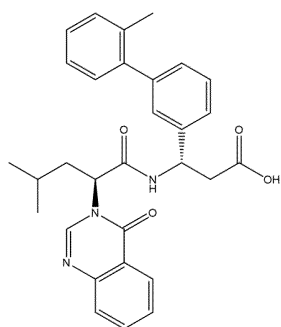
[実施形態 7 8]

前記化合物が、

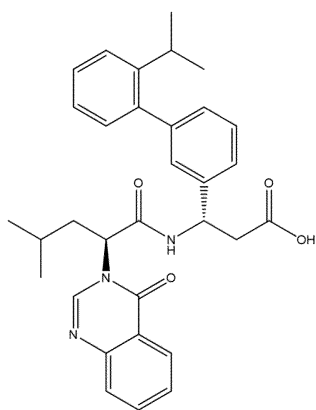
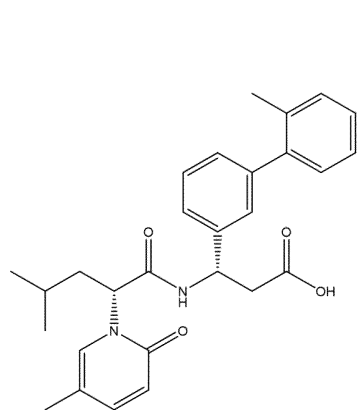
30

40

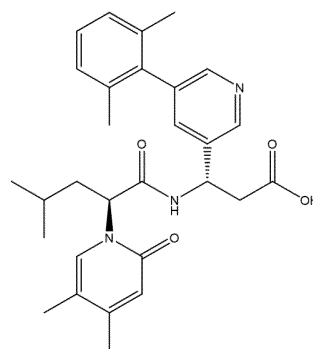
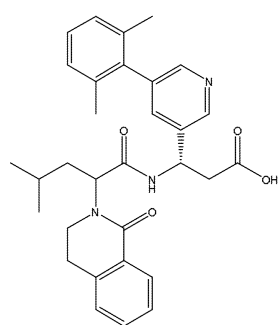
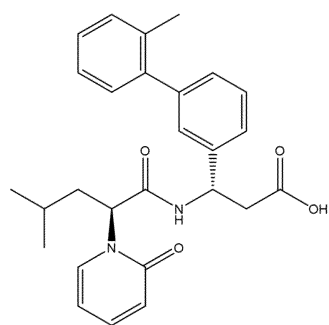
50

CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2C(=O)N[C@@H](C)CC(=O)O

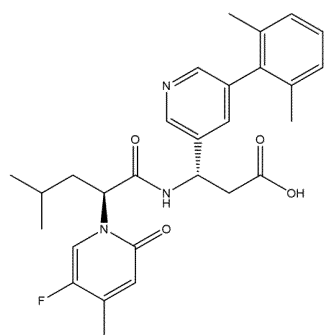
10



20

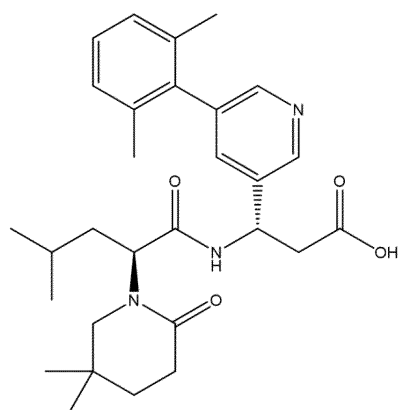
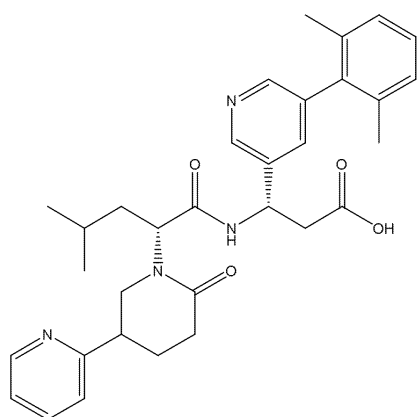


30

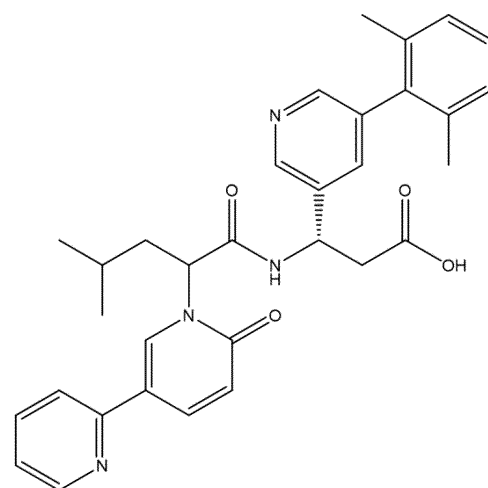
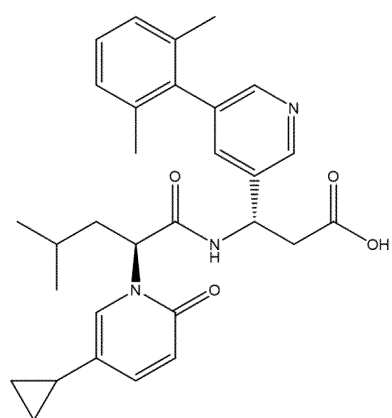


40

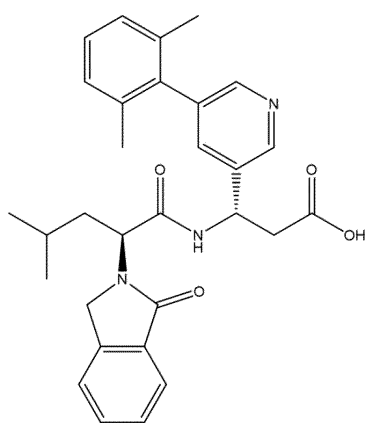
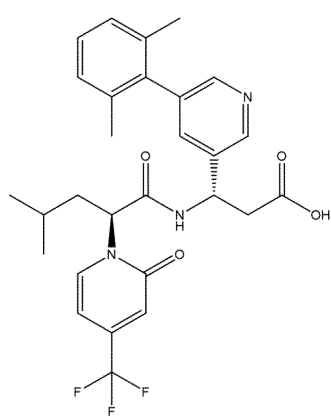
50



10



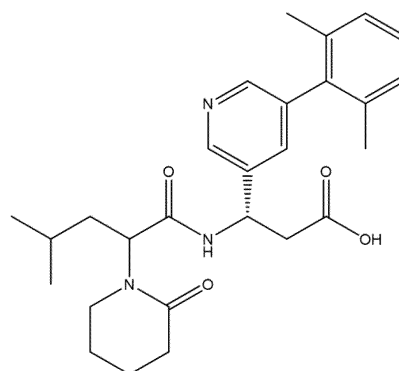
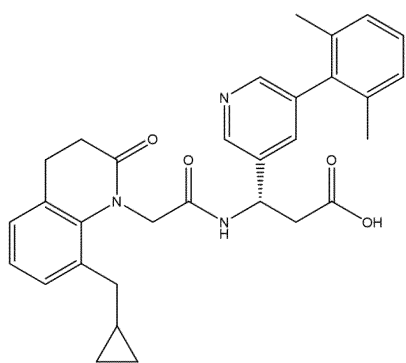
20



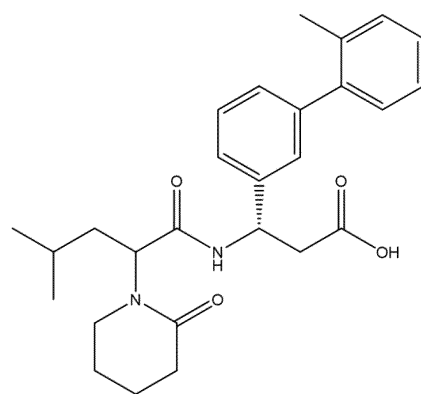
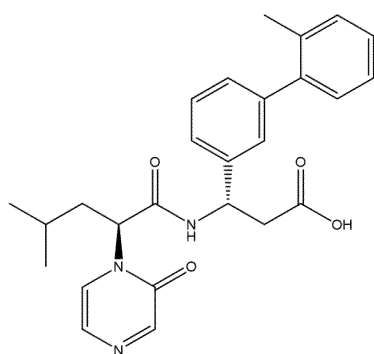
30

40

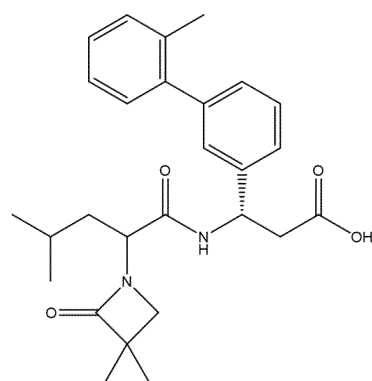
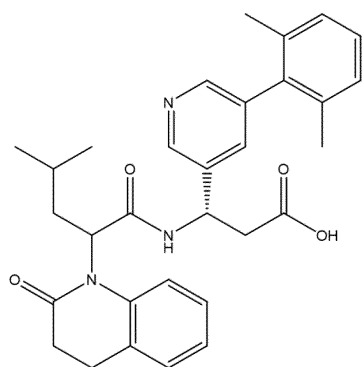
50



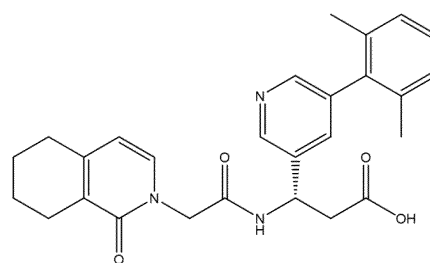
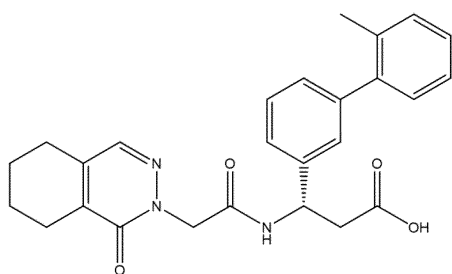
10



20

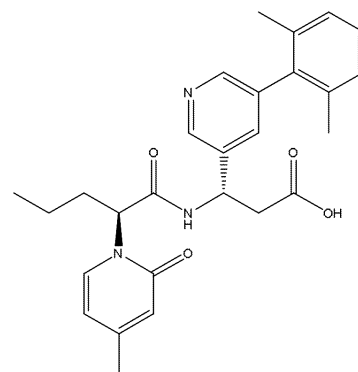
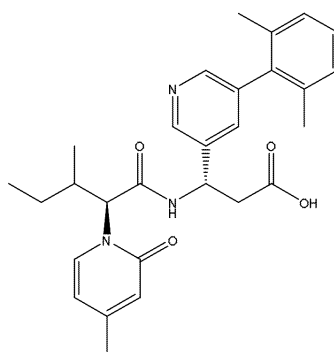
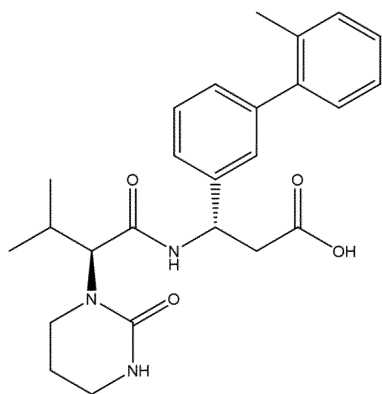


30

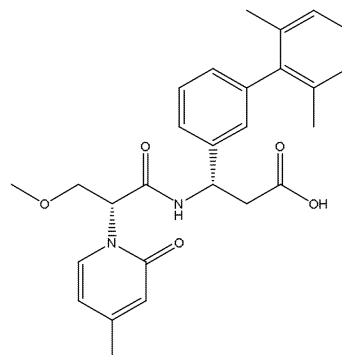
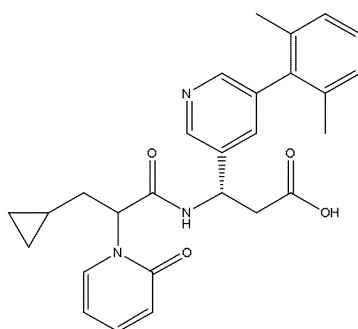
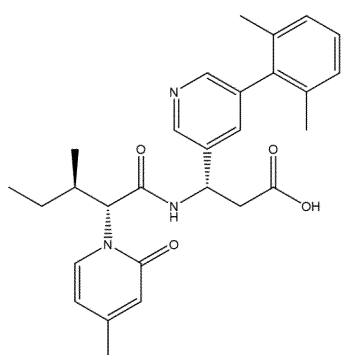


40

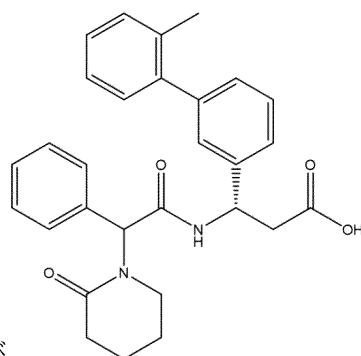
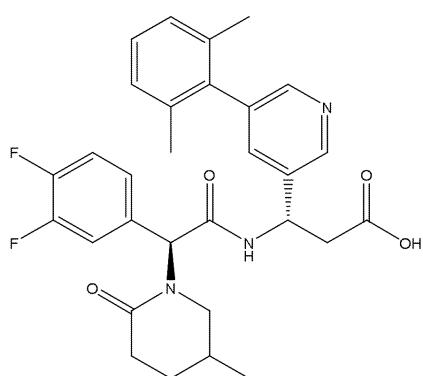
50



10



20



30

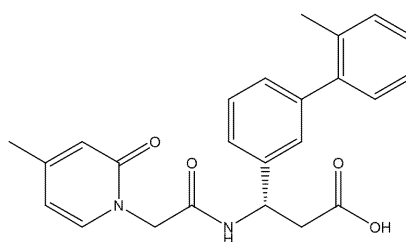
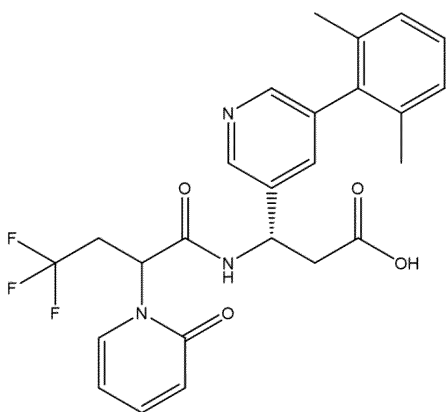
、及び

からなる群から選択される、実施形態 1 に記載の化合物。

【実施形態 7 9】

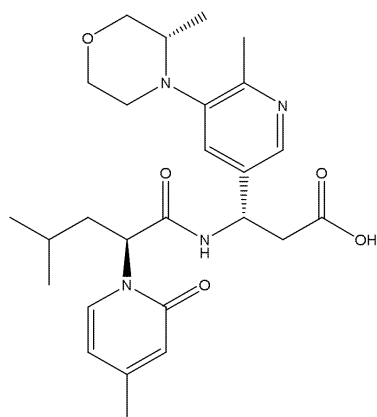
前記化合物が、

【化 4 1 9】

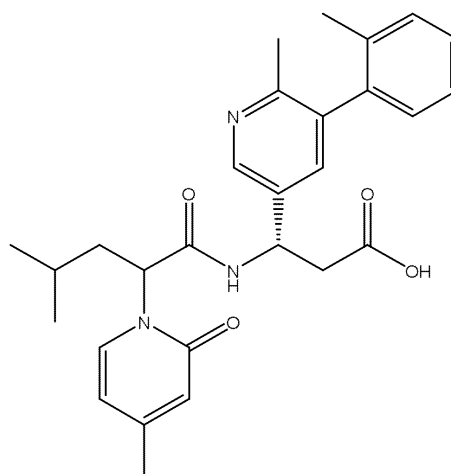


40

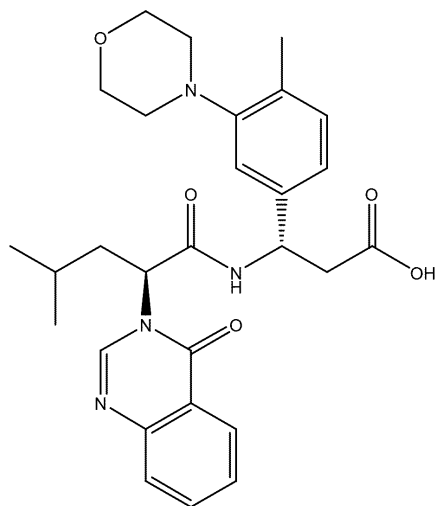
50



10

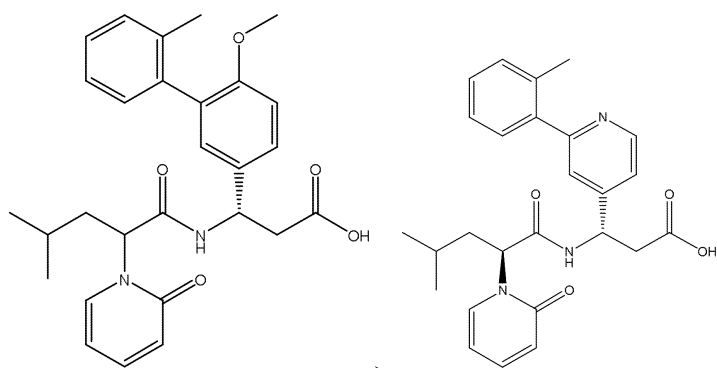


20

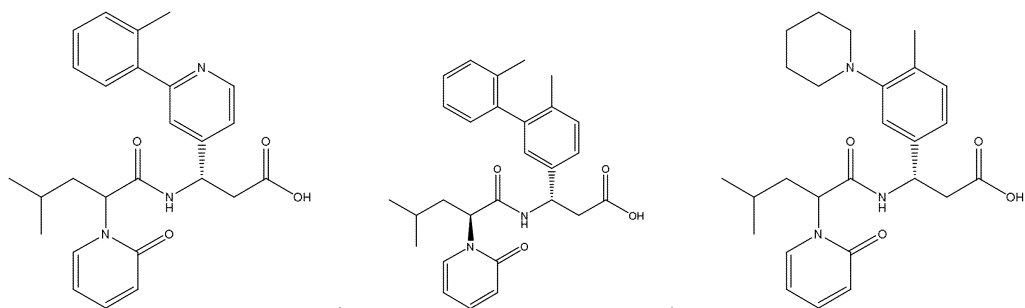


30

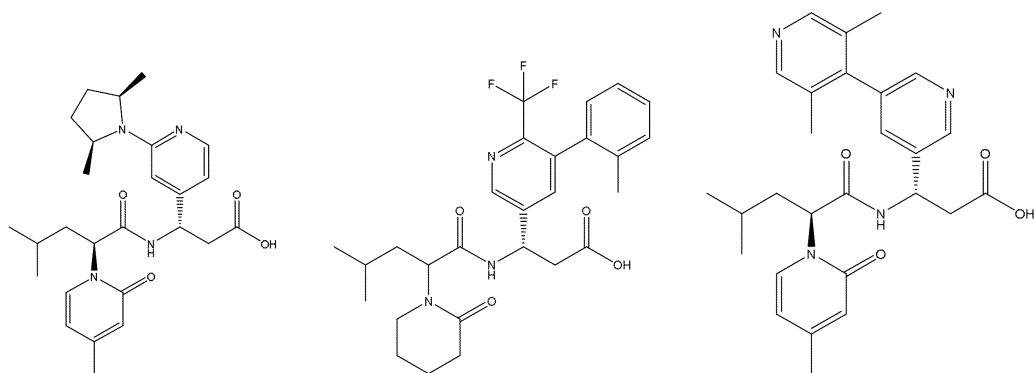
40



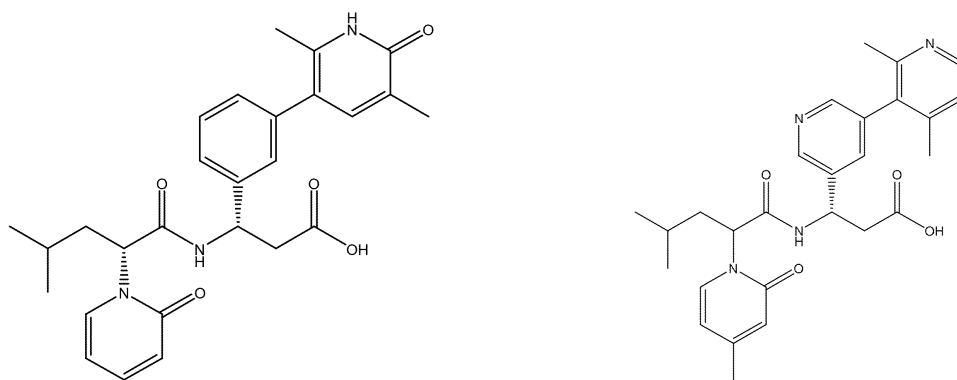
10



20

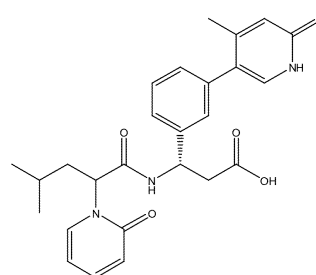
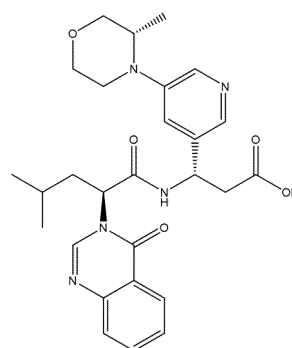
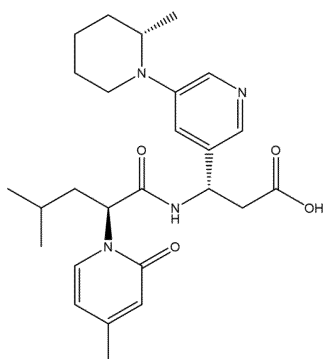
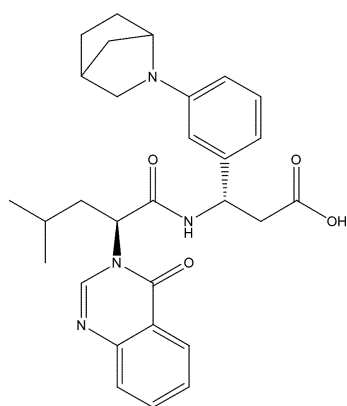


30

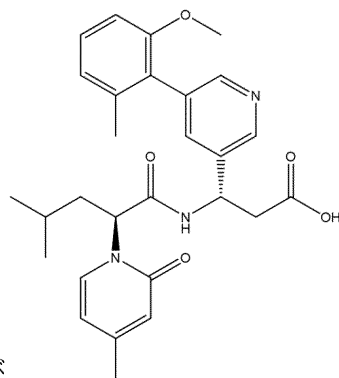


40

50

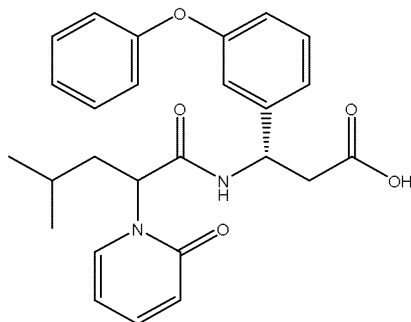
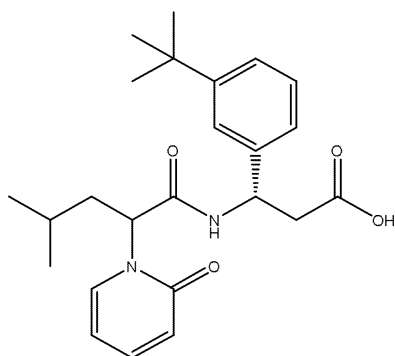
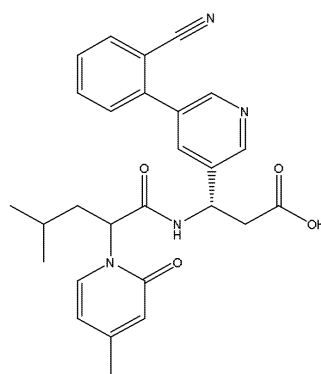
CC(C)C[C@H](C1=CC=CC=C1C(=O)N[C@@H](CC(=O)O)Cc2ccc(cc2-c3cc(C)c(C(=O)N)cc3)C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10C11=CC=CC=C11C12=CC=CC=C12C13=CC=CC=C13C14=CC=CC=C14C15=CC=CC=C15C16=CC=CC=C16C17=CC=CC=C17C18=CC=CC=C18C19=CC=CC=C19C20=CC=CC=C20C21=CC=CC=C21C22=CC=CC=C22C23=CC=CC=C23C24=CC=CC=C24C25=CC=CC=C25C26=CC=CC=C26C27=CC=CC=C27C28=CC=CC=C28C29=CC=CC=C29C30=CC=CC=C30C31=CC=CC=C31C32=CC=CC=C32C33=CC=CC=C33C34=CC=CC=C34C35=CC=CC=C35C36=CC=CC=C36C37=CC=CC=C37C38=CC=CC=C38C39=CC=CC=C39C40=CC=CC=C40C41=CC=CC=C41C42=CC=CC=C42C43=CC=CC=C43C44=CC=CC=C44C45=CC=CC=C45C46=CC=CC=C46C47=CC=CC=C47C48=CC=CC=C48C49=CC=CC=C49C50=CC=CC=C50C51=CC=CC=C51C52=CC=CC=C52C53=CC=CC=C53C54=CC=CC=C54C55=CC=CC=C55C56=CC=CC=C56C57=CC=CC=C57C58=CC=CC=C58C59=CC=CC=C59C60=CC=CC=C60C61=CC=CC=C61C62=CC=CC=C62C63=CC=CC=C63C64=CC=CC=C64C65=CC=CC=C65C66=CC=CC=C66C67=CC=CC=C67C68=CC=CC=C68C69=CC=CC=C69C70=CC=CC=C70C71=CC=CC=C71C72=CC=CC=C72C73=CC=CC=C73C74=CC=CC=C74C75=CC=CC=C75C76=CC=CC=C76C77=CC=CC=C77C78=CC=CC=C78C79=CC=CC=C79C80=CC=CC=C80C81=CC=CC=C81C82=CC=CC=C82C83=CC=CC=C83C84=CC=CC=C84C85=CC=CC=C85C86=CC=CC=C86C87=CC=CC=C87C88=CC=CC=C88C89=CC=CC=C89C90=CC=CC=C90C91=CC=CC=C91C92=CC=CC=C92C93=CC=CC=C93C94=CC=CC=C94C95=CC=CC=C95C96=CC=CC=C96C97=CC=CC=C97C98=CC=CC=C98C99=CC=CC=C99C100=CC=CC=C100C101=CC=CC=C101C102=CC=CC=C102C103=CC=CC=C103C104=CC=CC=C104C105=CC=CC=C105C106=CC=CC=C106C107=CC=CC=C107C108=CC=CC=C108C109=CC=CC=C109C110=CC=CC=C110C111=CC=CC=C111C112=CC=CC=C112C113=CC=CC=C113C114=CC=CC=C114C115=CC=CC=C115C116=CC=CC=C116C117=CC=CC=C117C118=CC=CC=C118C119=CC=CC=C119C120=CC=CC=C120C121=CC=CC=C121C122=CC=CC=C122C123=CC=CC=C123C124=CC=CC=C124C125=CC=CC=C125C126=CC=CC=C126C127=CC=CC=C127C128=CC=CC=C128C129=CC=CC=C129C130=CC=CC=C130C131=CC=CC=C131C132=CC=CC=C132C133=CC=CC=C133C134=CC=CC=C134C135=CC=CC=C135C136=CC=CC=C136C137=CC=CC=C137C138=CC=CC=C138C139=CC=CC=C139C140=CC=CC=C140C141=CC=CC=C141C142=CC=CC=C142C143=CC=CC=C143C144=CC=CC=C144C145=CC=CC=C145C146=CC=CC=C146C147=CC=CC=C147C148=CC=CC=C148C149=CC=CC=C149C150=CC=CC=C150C151=CC=CC=C151C152=CC=CC=C152C153=CC=CC=C153C154=CC=CC=C154C155=CC=CC=C155C156=CC=CC=C156C157=CC=CC=C157C158=CC=CC=C158C159=CC=CC=C159C160=CC=CC=C160C161=CC=CC=C161C162=CC=CC=C162C163=CC=CC=C163C164=CC=CC=C164C165=CC=CC=C165C166=CC=CC=C166C167=CC=CC=C167C168=CC=CC=C168C169=CC=CC=C169C170=CC=CC=C170C171=CC=CC=C171C172=CC=CC=C172C173=CC=CC=C173C174=CC=CC=C174C175=CC=CC=C175C176=CC=CC=C176C177=CC=CC=C177C178=CC=CC=C178C179=CC=CC=C179C180=CC=CC=C180C181=CC=CC=C181C182=CC=CC=C182C183=CC=CC=C183C184=CC=CC=C184C185=CC=CC=C185C186=CC=CC=C186C187=CC=CC=C187C188=CC=CC=C188C189=CC=CC=C189C190=CC=CC=C190C191=CC=CC=C191C192=CC=CC=C192C193=CC=CC=C193C194=CC=CC=C194C195=CC=CC=C195C196=CC=CC=C196C197=CC=CC=C197C198=CC=CC=C198C199=CC=CC=C199C200=CC=CC=C200C201=CC=CC=C201C202=CC=CC=C202C203=CC=CC=C203C204=CC=CC=C204C205=CC=CC=C205C206=CC=CC=C206C207=CC=CC=C207C208=CC=CC=C208C209=CC=CC=C209C210=CC=CC=C210C211=CC=CC=C211C212=CC=CC=C212C213=CC=CC=C213C214=CC=CC=C214C215=CC=CC=C215C216=CC=CC=C216C217=CC=CC=C217C218=CC=CC=C218C219=CC=CC=C219C220=CC=CC=C220C221=CC=CC=C221C222=CC=CC=C222C223=CC=CC=C223C224=CC=CC=C224C225=CC=CC=C225C226=CC=CC=C226C227=CC=CC=C227C228=CC=CC=C228C229=CC=CC=C229C230=CC=CC=C230C231=CC=CC=C231C232=CC=CC=C232C233=CC=CC=C233C234=CC=CC=C234C235=CC=CC=C235C236=CC=CC=C236C237=CC=CC=C237C238=CC=CC=C238C239=CC=CC=C239C240=CC=CC=C240C241=CC=CC=C241C242=CC=CC=C242C243=CC=CC=C243C244=CC=CC=C244C245=CC=CC=C245C246=CC=CC=C246C247=CC=CC=C247C248=CC=CC=C248C249=CC=CC=C249C250=CC=CC=C250C251=CC=CC=C251C252=CC=CC=C252C253=CC=CC=C253C254=CC=CC=C254C255=CC=CC=C255C256=CC=CC=C256C257=CC=CC=C257C258=CC=CC=C258C259=CC=CC=C259C260=CC=CC=C260C261=CC=CC=C261C262=CC=CC=C262C263=CC=CC=C263C264=CC=CC=C264C265=CC=CC=C265C266=CC=CC=C266C267=CC=CC=C267C268=CC=CC=C268C269=CC=CC=C269C270=CC=CC=C270C271=CC=CC=C271C272=CC=CC=C272C273=CC=CC=C273C274=CC=CC=C274C275=CC=CC=C275C276=CC=CC=C276C277=CC=CC=C277C278=CC=CC=C278C279=CC=CC=C279C280=CC=CC=C280C281=CC=CC=C281C282=CC=CC=C282C283=CC=CC=C283C284=CC=CC=C284C285=CC=CC=C285C286=CC=CC=C286C287=CC=CC=C287C288=CC=CC=C288C289=CC=CC=C289C290=CC=CC=C290C291=CC=CC=C291C292=CC=CC=C292C293=CC=CC=C293C294=CC=CC=C294C295=CC=CC=C295C296=CC=CC=C296C297=CC=CC=C297C298=CC=CC=C298C299=CC=CC=C299C300=CC=CC=C300C301=CC=CC=C301C302=CC=CC=C302C303=CC=CC=C303C304=CC=CC=C304C305=CC=CC=C305C306=CC=CC=C306C307=CC=CC=C307C308=CC=CC=C308C309=CC=CC=C309C310=CC=CC=C310C311=CC=CC=C311C312=CC=CC=C312C313=CC=CC=C313C314=CC=CC=C314C315=CC=CC=C315C316=CC=CC=C316C317=CC=CC=C317C318=CC=CC=C318C319=CC=CC=C319C320=CC=CC=C320C321=CC=CC=C321C322=CC=CC=C322C323=CC=CC=C323C324=CC=CC=C324C325=CC=CC=C325C326=CC=CC=C326C327=CC=CC=C327C328=CC=CC=C328C329=CC=CC=C329C330=CC=CC=C330C331=CC=CC=C331C332=CC=CC=C332C333=CC=CC=C333C334=CC=CC=C334C335=CC=CC=C335C336=CC=CC=C336C337=CC=CC=C337C338=CC=CC=C338C339=CC=CC=C339C340=CC=CC=C340C341=CC=CC=C341C342=CC=CC=C342C343=CC=CC=C343C344=CC=CC=C344C345=CC=CC=C345C346=CC=CC=C346C347=CC=CC=C347C348=CC=CC=C348C349=CC=CC=C349C350=CC=CC=C350C351=CC=CC=C351C352=CC=CC=C352C353=CC=CC=C353C354=CC=CC=C354C355=CC=CC=C355C356=CC=CC=C356C357=CC=CCCC(C)C[C@@H](C1=CC=CC=C1C2=CC=CC=C2C3=CC(=O)NC(=O)C3)[C@H](C4=CC=CC=C4C(=O)N5C(=O)C=CC=C5N4)CC(=O)OCC(C)CC(=O)N[C@@H](Cc1cccnc1)C(=O)N2C(=O)c3ccc(C)cc3N2[C@H](C4CC5C(C4)CC5)C6=CC=CC=C6

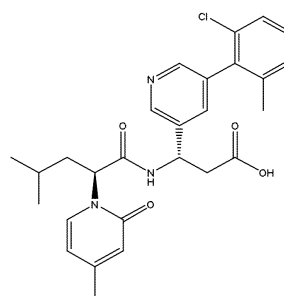
40



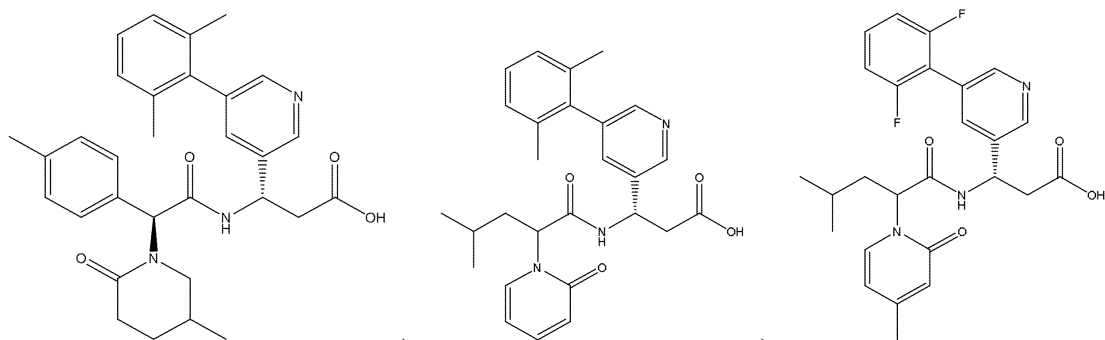
、及び

【化 4 2 0】

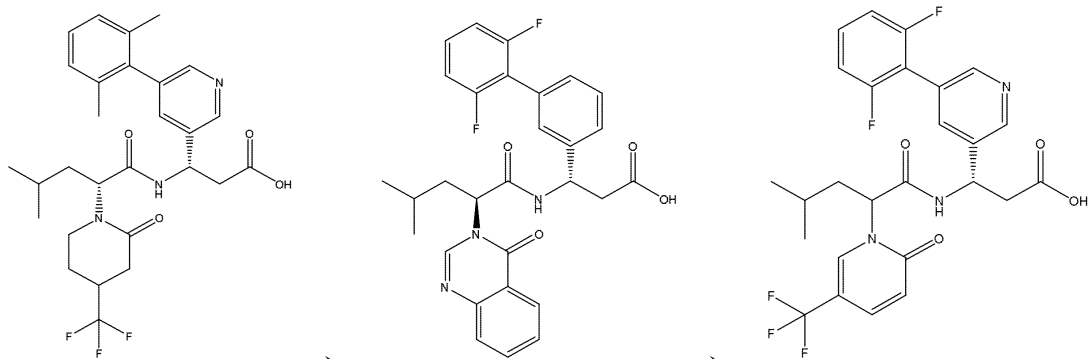


CC(C)C[C@H](C1=CC=C(C=C1)C(=O)N[C@@H](CC(=O)O)C2=CC=CC=C2C3=C(C)C=C(C=C3)C4=CC=CC=C4F)C5=CC=CC=C5CC1=CC=C(C=C1)-c2ccncc2[C@@H](C(=O)N[C@H](C(C)C)C(=O)O)C(=O)N3CCCC[C@@H](C3)C(F)(F)FCC(C)CC(=O)N[C@@H](CC(=O)O)c1ccc2c(c1)c(c3ccccc3C)c4ccccc24

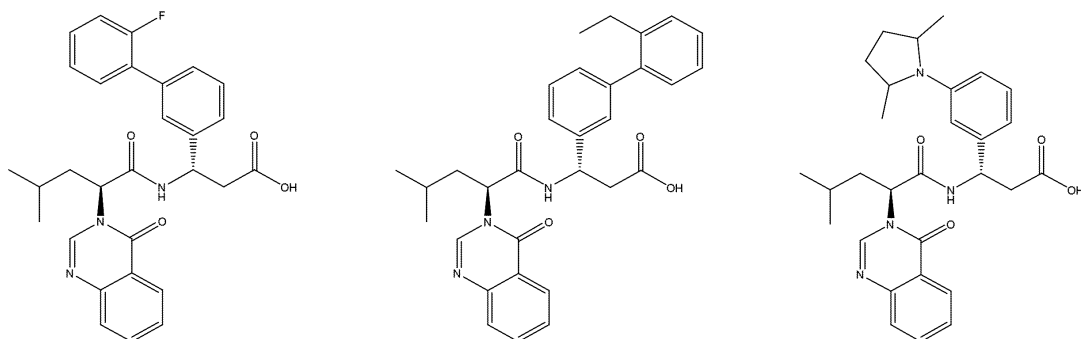
40



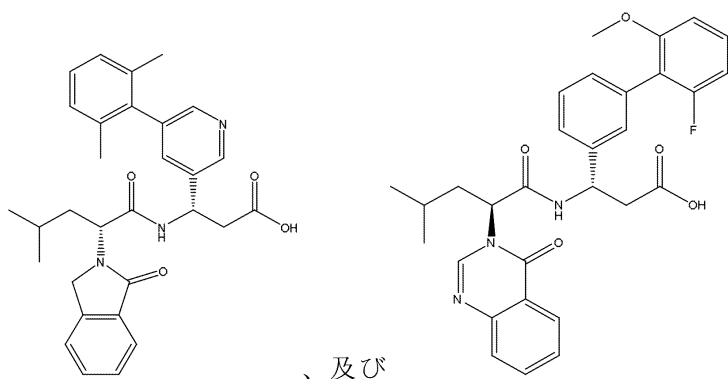
10



20



30



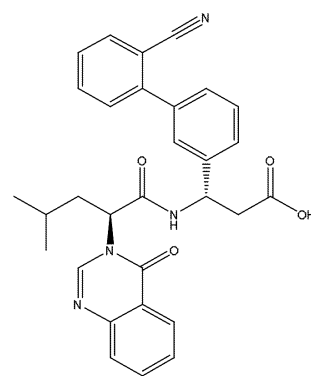
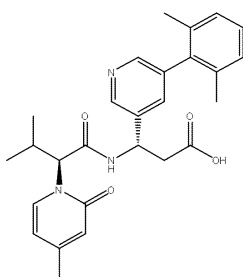
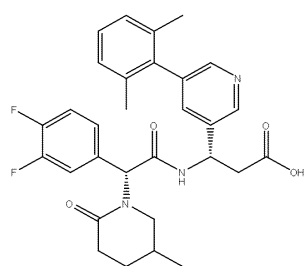
40

からなる群から選択される、実施形態 1 に記載の化合物。

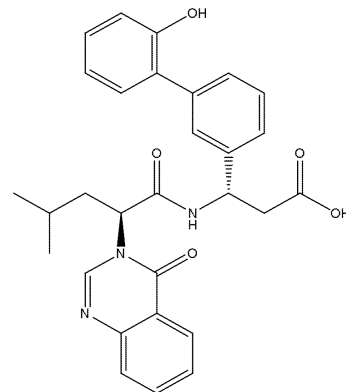
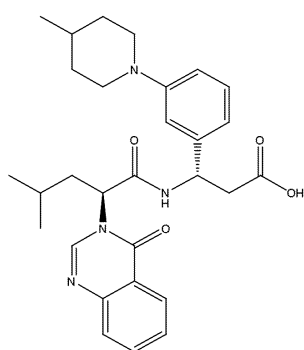
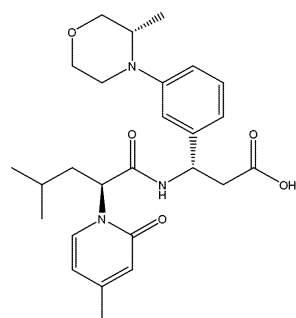
〔実施形態 8 1〕

前記化合物が、

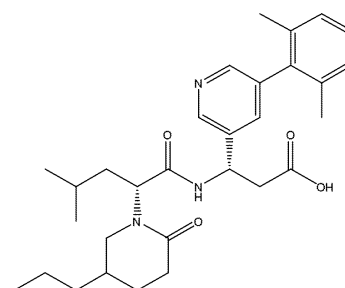
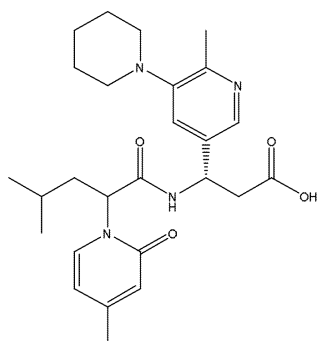
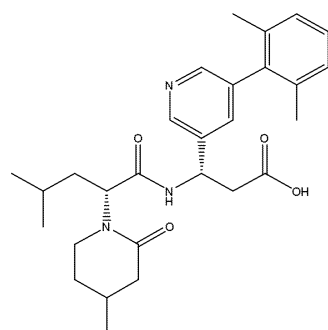
【化 4 2 1】



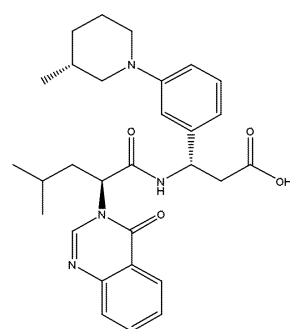
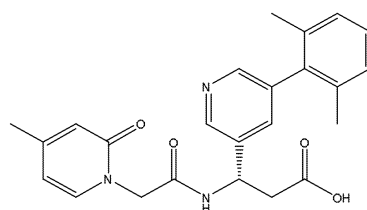
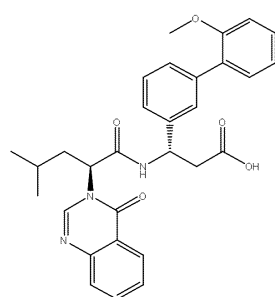
10



20

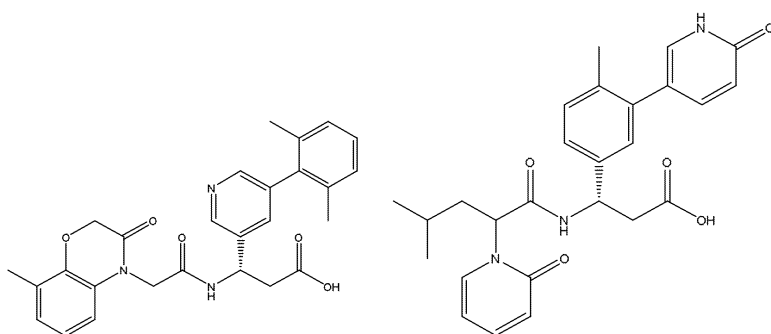


30

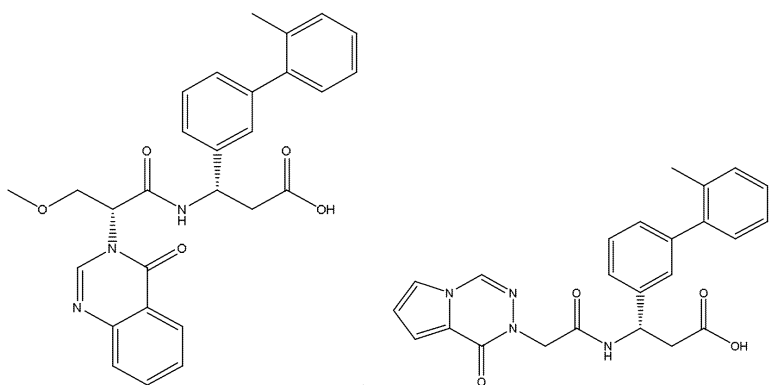


40

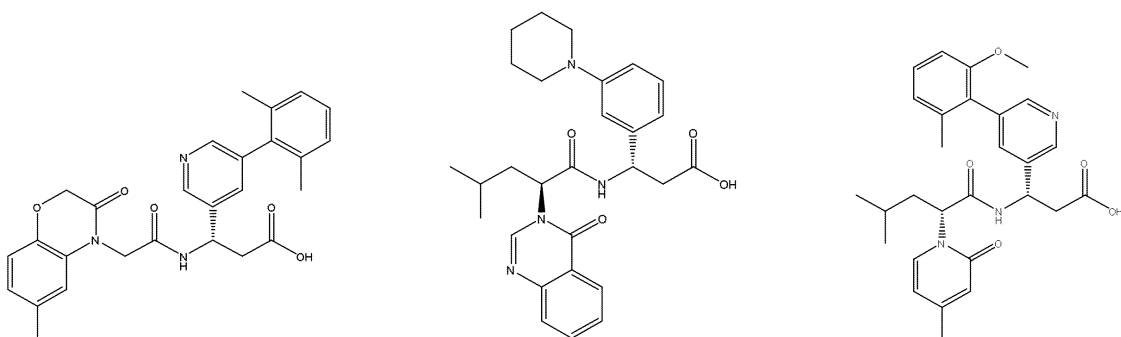
50



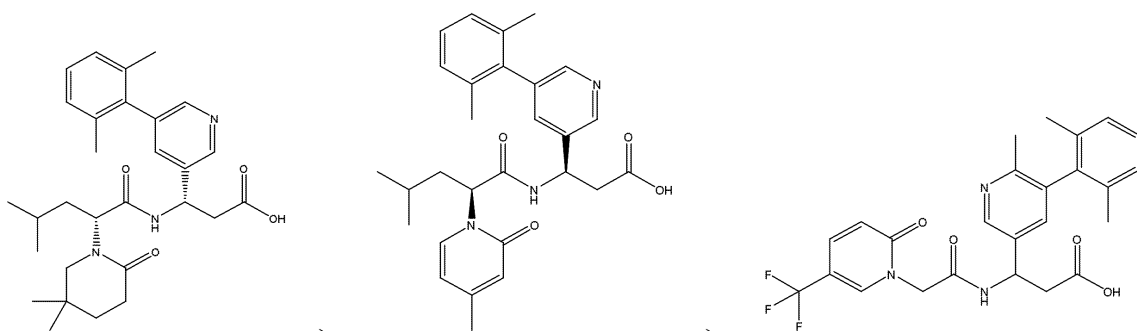
10



20

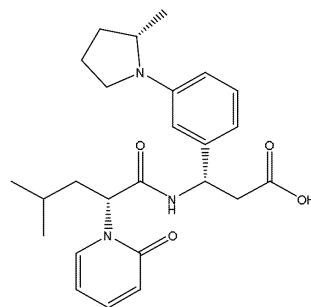
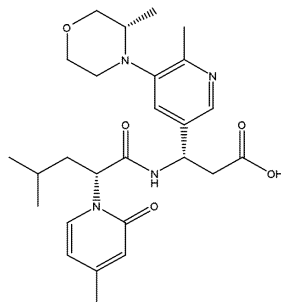
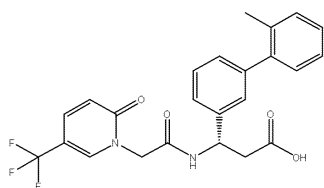


30

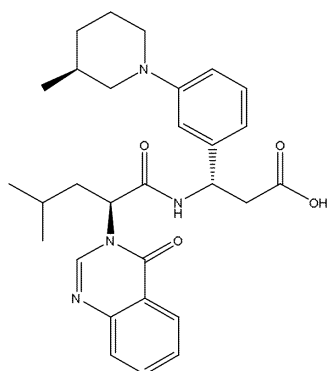
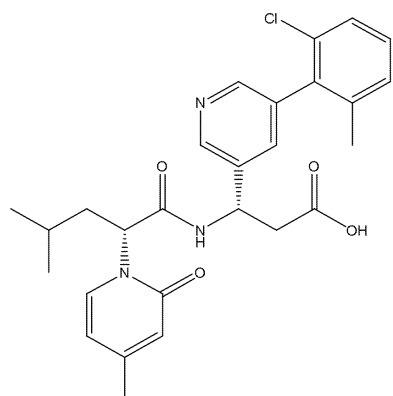


40

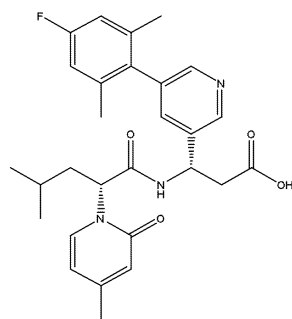
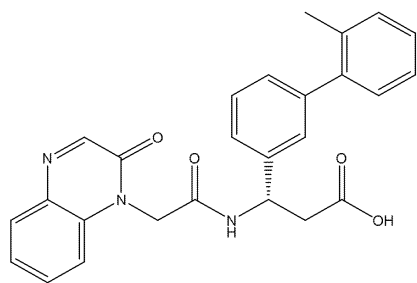
50



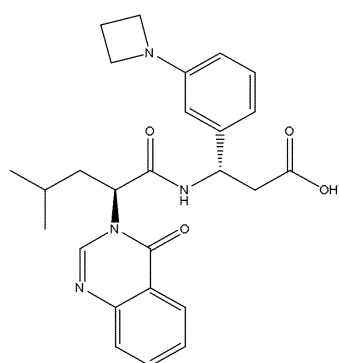
10



20



、及び

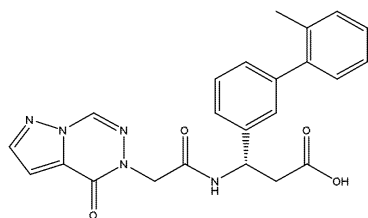
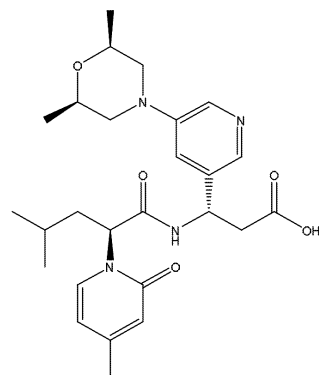
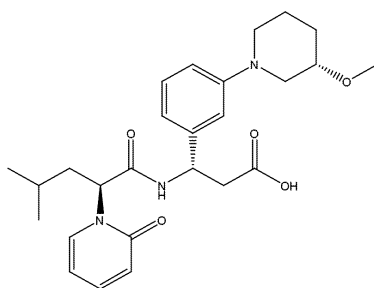
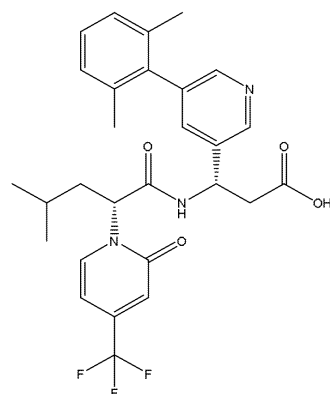
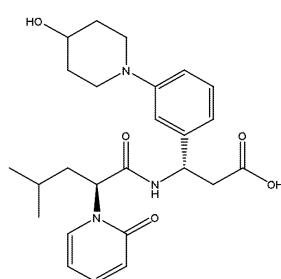
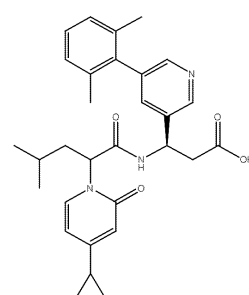
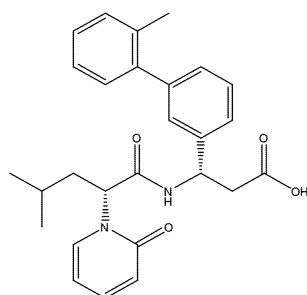


30

からなる群から選択される、実施形態 1 に記載の化合物。

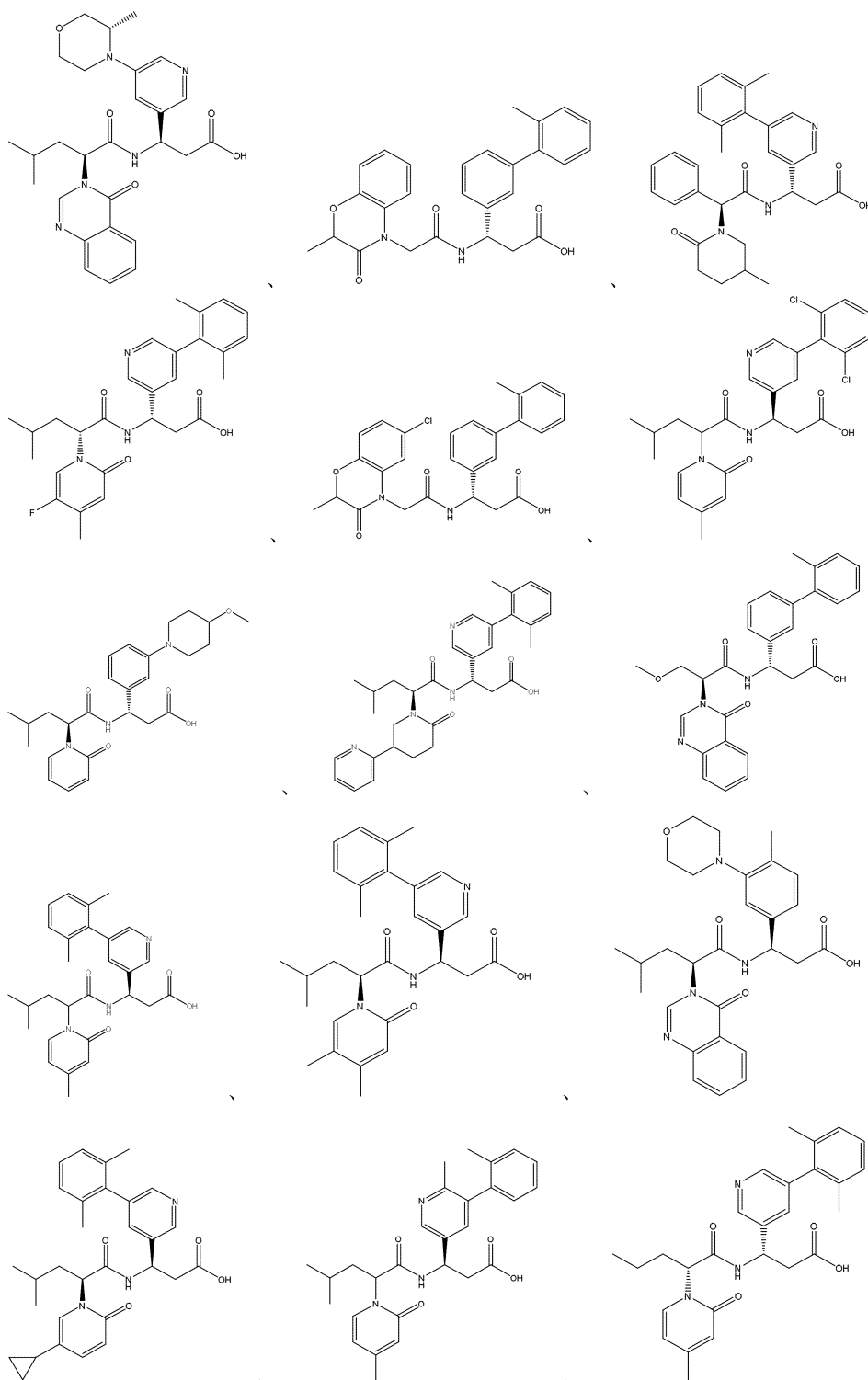
[実施形態 8 2]

前記化合物が、

Cc1cc(C)cc2c(c1)oc(=O)n2CC(=O)N[C@H](Cc1ccccc1-c2ccccc2)CC(=O)OCC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C4=CC=C(C=C4)C5=CC=C(C=C5)C6=CC=C(C=C6)C7=CC=C(C=C7)C8=CC=C(C=C8)C9=CC=C(C=C9)C10=CC=C(C=C10)C11=CC=C(C=C11)C12=CC=C(C=C12)C13=CC=C(C=C13)C14=CC=C(C=C14)C15=CC=C(C=C15)C16=CC=C(C=C16)C17=CC=C(C=C17)C18=CC=C(C=C18)C19=CC=C(C=C19)C20=CC=C(C=C20)C21=CC=C(C=C21)C22=CC=C(C=C22)C23=CC=C(C=C23)C24=CC=C(C=C24)C25=CC=C(C=C25)C26=CC=C(C=C26)C27=CC=C(C=C27)C28=CC=C(C=C28)C29=CC=C(C=C29)C30=CC=C(C=C30)C31=CC=C(C=C31)C32=CC=C(C=C32)C33=CC=C(C=C33)C34=CC=C(C=C34)C35=CC=C(C=C35)C36=CC=C(C=C36)C37=CC=C(C=C37)C38=CC=C(C=C38)C39=CC=C(C=C39)C40=CC=C(C=C40)C41=CC=C(C=C41)C42=CC=C(C=C42)C43=CC=C(C=C43)C44=CC=C(C=C44)C45=CC=C(C=C45)C46=CC=C(C=C46)C47=CC=C(C=C47)C48=CC=C(C=C48)C49=CC=C(C=C49)C50=CC=C(C=C50)C51=CC=C(C=C51)C52=CC=C(C=C52)C53=CC=C(C=C53)C54=CC=C(C=C54)C55=CC=C(C=C55)C56=CC=C(C=C56)C57=CC=C(C=C57)C58=CC=C(C=C58)C59=CC=C(C=C59)C60=CC=C(C=C60)C61=CC=C(C=C61)C62=CC=C(C=C62)C63=CC=C(C=C63)C64=CC=C(C=C64)C65=CC=C(C=C65)C66=CC=C(C=C66)C67=CC=C(C=C67)C68=CC=C(C=C68)C69=CC=C(C=C69)C70=CC=C(C=C70)C71=CC=C(C=C71)C72=CC=C(C=C72)C73=CC=C(C=C73)C74=CC=C(C=C74)C75=CC=C(C=C75)C76=CC=C(C=C76)C77=CC=C(C=C77)C78=CC=C(C=C78)C79=CC=C(C=C79)C80=CC=C(C=C80)C81=CC=C(C=C81)C82=CC=C(C=C82)C83=CC=C(C=C83)C84=CC=C(C=C84)C85=CC=C(C=C85)C86=CC=C(C=C86)C87=CC=C(C=C87)C88=CC=C(C=C88)C89=CC=C(C=C89)C90=CC=C(C=C90)C91=CC=C(C=C91)C92=CC=C(C=C92)C93=CC=C(C=C93)C94=CC=C(C=C94)C95=CC=C(C=C95)C96=CC=C(C=C96)C97=CC=C(C=C97)C98=CC=C(C=C98)C99=CC=C(C=C99)C100=CC=C(C=C100)C101=CC=C(C=C101)C102=CC=C(C=C102)C103=CC=C(C=C103)C104=CC=C(C=C104)C105=CC=C(C=C105)C106=CC=C(C=C106)C107=CC=C(C=C107)C108=CC=C(C=C108)C109=CC=C(C=C109)C110=CC=C(C=C110)C111=CC=C(C=C111)C112=CC=C(C=C112)C113=CC=C(C=C113)C114=CC=C(C=C114)C115=CC=C(C=C115)C116=CC=C(C=C116)C117=CC=C(C=C117)C118=CC=C(C=C118)C119=CC=C(C=C119)C120=CC=C(C=C120)C121=CC=C(C=C121)C122=CC=C(C=C122)C123=CC=C(C=C123)C124=CC=C(C=C124)C125=CC=C(C=C125)C126=CC=C(C=C126)C127=CC=C(C=C127)C128=CC=C(C=C128)C129=CC=C(C=C129)C130=CC=C(C=C130)C131=CC=C(C=C131)C132=CC=C(C=C132)C133=CC=C(C=C133)C134=CC=C(C=C134)C135=CC=C(C=C135)C136=CC=C(C=C136)C137=CC=C(C=C137)C138=CC=C(C=C138)C139=CC=C(C=C139)C140=CC=C(C=C140)C141=CC=C(C=C141)C142=CC=C(C=C142)C143=CC=C(C=C143)C144=CC=C(C=C144)C145=CC=C(C=C145)C146=CC=C(C=C146)C147=CC=C(C=C147)C148=CC=C(C=C148)C149=CC=C(C=C149)C150=CC=C(C=C150)C151=CC=C(C=C151)C152=CC=C(C=C152)C153=CC=C(C=C153)C154=CC=C(C=C154)C155=CC=C(C=C155)C156=CC=C(C=C156)C157=CC=C(C=C157)C158=CC=C(C=C158)C159=CC=C(C=C159)C160=CC=C(C=C160)C161=CC=C(C=C161)C162=CC=C(C=C162)C163=CC=C(C=C163)C164=CC=C(C=C164)C165=CC=C(C=C165)C166=CC=C(C=C166)C167=CC=C(C=C167)C168=CC=C(C=C168)C169=CC=C(C=C169)C170=CC=C(C=C170)C171=CC=C(C=C171)C172=CC=C(C=C172)C173=CC=C(C=C173)C174=CC=C(C=C174)C175=CC=C(C=C175)C176=CC=C(C=C176)C177=CC=C(C=C177)C178=CC=C(C=C178)C179=CC=C(C=C179)C180=CC=C(C=C180)C181=CC=C(C=C181)C182=CC=C(C=C182)C183=CC=C(C=C183)C184=CC=C(C=C184)C185=CC=C(C=C185)C186=CC=C(C=C186)C187=CC=C(C=C187)C188=CC=C(C=C188)C189=CC=C(C=C189)C190=CC=C(C=C190)C191=CC=C(C=C191)C192=CC=C(C=C192)C193=CC=C(C=C193)C194=CC=C(C=C194)C195=CC=C(C=C195)C196=CC=C(C=C196)C197=CC=C(C=C197)C198=CC=C(C=C198)C199=CC=C(C=C199)C200=CC=C(C=C200)C201=CC=C(C=C201)C202=CC=C(C=C202)C203=CC=C(C=C203)C204=CC=C(C=C204)C205=CC=C(C=C205)C206=CC=C(C=C206)C207=CC=C(C=C207)C208=CC=C(C=C208)C209=CC=C(C=C209)C210=CC=C(C=C210)C211=CC=C(C=C211)C212=CC=C(C=C212)C213=CC=C(C=C213)C214=CC=C(C=C214)C215=CC=C(C=C215)C216=CC=C(C=C216)C217=CC=C(C=C217)C218=CC=C(C=C218)C219=CC=C(C=C219)C220=CC=C(C=C220)C221=CC=C(C=C221)C222=CC=C(C=C222)C223=CC=C(C=C223)C224=CC=C(C=C224)C225=CC=C(C=C225)C226=CC=C(C=C226)C227=CC=C(C=C227)C228=CC=C(C=C228)C229=CC=C(C=C229)C230=CC=C(C=C230)C231=CC=C(C=C231)C232=CC=C(C=C232)C233=CC=C(C=C233)C234=CC=C(C=C234)C235=CC=C(C=C235)C236=CC=C(C=C236)C237=CC=C(C=C237)C238=CC=C(C=C238)C239=CC=C(C=C239)C240=CC=C(C=C240)C241=CC=C(C=C241)C242=CC=C(C=C242)C243=CC=C(C=C243)C244=CC=C(C=C244)C245=CC=C(C=C245)C246=CC=C(C=C246)C247=CC=C(C=C247)C248=CC=C(C=C248)C249=CC=C(C=C249)C250=CC=C(C=C250)C251=CC=C(C=C251)C252=CC=C(C=C252)C253=CC=C(C=C253)C254=CC=C(C=C254)C255=CC=C(C=C255)C256=CC=C(C=C256)C257=CC=C(C=C257)C258=CC=C(C=C258)C259=CC=C(C=C259)C260=CC=C(C=C260)C261=CC=C(C=C261)C262=CC=C(C=C262)C263=CC=C(C=C263)C264=CC=C(C=C264)C265=CC=C(C=C265)C266=CC=C(C=C266)C267=CC=C(C=C267)C268=CC=C(C=C268)C269=CC=C(C=C269)C270=CC=C(C=C270)C271=CC=C(C=C271)C272=CC=C(C=C272)C273=CC=C(C=C273)C274=CC=C(C=C274)C275=CC=C(C=C275)C276=CC=C(C=C276)C277=CC=C(C=C277)C278=CC=C(C=C278)C279=CC=C(C=C279)C280=CC=C(C=C280)C281=CC=C(C=C281)C282=CC=C(C=C282)C283=CC=C(C=C283)C284=CC=C(C=C284)C285=CC=C(C=C285)C286=CC=C(C=C286)C287=CC=C(C=C287)C288=CC=C(C=C288)C289=CC=C(C=C289)C290=CC=C(C=C290)C291=CC=C(C=C291)C292=CC=C(C=C292)C293=CC=C(C=C293)C294=CC=C(C=C294)C295=CC=C(C=C295)C296=CC=C(C=C296)C297=CC=C(C=C297)C298=CC=C(C=C298)C299=CC=C(C=C299)C300=CC=C(C=C300)C301=CC=C(C=C301)C302=CC=C(C=C302)C303=CC=C(C=C303)C304=CC=C(C=C304)C305=CC=C(C=C305)C306=CC=C(C=C306)C307=CC=C(C=C307)C308=CC=C(C=C308)C309=CC=C(C=C309)C310=CC=C(C=C310)C311=CC=C(C=C311)C312=CC=C(C=C312)C313=CC=C(C=C313)C314=CC=C(C=C314)C315=CC=C(C=C315)C316=CC=C(C=C316)C317=CC=C(C=C317)C318=CC=C(C=C318)C319=CC=C(C=C319)C320=CC=C(C=C320)C321=CC=C(C=C321)C322=CC=C(C=C322)C323=CC=C(C=C323)C324=CC=C(C=C324)C325=CC=C(C=C325)C326=CC=C(C=C326)C327=CC=C(C=C327)C328=CC=C(C=C328)C329=CC=C(C=C329)C330=CC=C(C=C330)C331=CC=C(C=C331)C332=CCCOc1ccc(cc1)c2nc(=O)n(CCC(=O)N[C@@H](Cc3ccc(cc3)-c4ccccc4)CC(=O)O)c2CC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10C11=CC=CC=C11C12=CC=CC=C12C13=CC=CC=C13C14=CC=CC=C14C15=CC=CC=C15C16=CC=CC=C16C17=CC=CC=C17C18=CC=CC=C18C19=CC=CC=C19C20=CC=CC=C20C21=CC=CC=C21C22=CC=CC=C22C23=CC=CC=C23C24=CC=CC=C24C25=CC=CC=C25C26=CC=CC=C26C27=CC=CC=C27C28=CC=CC=C28C29=CC=CC=C29C30=CC=CC=C30C31=CC=CC=C31C32=CC=CC=C32C33=CC=CC=C33C34=CC=CC=C34C35=CC=CC=C35C36=CC=CC=C36C37=CC=CC=C37C38=CC=CC=C38C39=CC=CC=C39C40=CC=CC=C40C41=CC=CC=C41C42=CC=CC=C42C43=CC=CC=C43C44=CC=CC=C44C45=CC=CC=C45C46=CC=CC=C46C47=CC=CC=C47C48=CC=CC=C48C49=CC=CC=C49C50=CC=CC=C50C51=CC=CC=C51C52=CC=CC=C52C53=CC=CC=C53C54=CC=CC=C54C55=CC=CC=C55C56=CC=CC=C56C57=CC=CC=C57C58=CC=CC=C58C59=CC=CC=C59C60=CC=CC=C60C61=CC=CC=C61C62=CC=CC=C62C63=CC=CC=C63C64=CC=CC=C64C65=CC=CC=C65C66=CC=CC=C66C67=CC=CC=C67C68=CC=CC=C68C69=CC=CC=C69C70=CC=CC=C70C71=CC=CC=C71C72=CC=CC=C72C73=CC=CC=C73C74=CC=CC=C74C75=CC=CC=C75C76=CC=CC=C76C77=CC=CC=C77C78=CC=CC=C78C79=CC=CC=C79C80=CC=CC=C80C81=CC=CC=C81C82=CC=CC=C82C83=CC=CC=C83C84=CC=CC=C84C85=CC=CC=C85C86=CC=CC=C86C87=CC=CC=C87C88=CC=CC=C88C89=CC=CC=C89C90=CC=CC=C90C91=CC=CC=C91C92=CC=CC=C92C93=CC=CC=C93C94=CC=CC=C94C95=CC=CC=C95C96=CC=CC=C96C97=CC=CC=C97C98=CC=CC=C98C99=CC=CC=C99C100=CC=CC=C100C101=CC=CC=C101C102=CC=CC=C102C103=CC=CC=C103C104=CC=CC=C104C105=CC=CC=C105C106=CC=CC=C106C107=CC=CC=C107C108=CC=CC=C108C109=CC=CC=C109C110=CC=CC=C110C111=CC=CC=C111C112=CC=CC=C112C113=CC=CC=C113C114=CC=CC=C114C115=CC=CC=C115C116=CC=CC=C116C117=CC=CC=C117C118=CC=CC=C118C119=CC=CC=C119C120=CC=CC=C120C121=CC=CC=C121C122=CC=CC=C122C123=CC=CC=C123C124=CC=CC=C124C125=CC=CC=C125C126=CC=CC=C126C127=CC=CC=C127C128=CC=CC=C128C129=CC=CC=C129C130=CC=CC=C130C131=CC=CC=C131C132=CC=CC=C132C133=CC=CC=C133C134=CC=CC=C134C135=CC=CC=C135C136=CC=CC=C136C137=CC=CC=C137C138=CC=CC=C138C139=CC=CC=C139C140=CC=CC=C140C141=CC=CC=C141C142=CC=CC=C142C143=CC=CC=C143C144=CC=CC=C144C145=CC=CC=C145C146=CC=CC=C146C147=CC=CC=C147C148=CC=CC=C148C149=CC=CC=C149C150=CC=CC=C150C151=CC=CC=C151C152=CC=CC=C152C153=CC=CC=C153C154=CC=CC=C154C155=CC=CC=C155C156=CC=CC=C156C157=CC=CC=C157C158=CC=CC=C158C159=CC=CC=C159C160=CC=CC=C160C161=CC=CC=C161C162=CC=CC=C162C163=CC=CC=C163C164=CC=CC=C164C165=CC=CC=C165C166=CC=CC=C166C167=CC=CC=C167C168=CC=CC=C168C169=CC=CC=C169C170=CC=CC=C170C171=CC=CC=C171C172=CC=CC=C172C173=CC=CC=C173C174=CC=CC=C174C175=CC=CC=C175C176=CC=CC=C176C177=CC=CC=C177C178=CC=CC=C178C179=CC=CC=C179C180=CC=CC=C180C181=CC=CC=C181C182=CC=CC=C182C183=CC=CC=C183C184=CC=CC=C184C185=CC=CC=C185C186=CC=CC=C186C187=CC=CC=C187C188=CC=CC=C188C189=CC=CC=C189C190=CC=CC=C190C191=CC=CC=C191C192=CC=CC=C192C193=CC=CC=C193C194=CC=CC=C194C195=CC=CC=C195C196=CC=CC=C196C197=CC=CC=C197C198=CC=CC=C198C199=CC=CC=C199C200=CC=CC=C200C201=CC=CC=C201C202=CC=CC=C202C203=CC=CC=C203C204=CC=CC=C204C205=CC=CC=C205C206=CC=CC=C206C207=CC=CC=C207C208=CC=CC=C208C209=CC=CC=C209C210=CC=CC=C210C211=CC=CC=C211C212=CC=CC=C212C213=CC=CC=C213C214=CC=CC=C214C215=CC=CC=C215C216=CC=CC=C216C217=CC=CC=C217C218=CC=CC=C218C219=CC=CC=C219C220=CC=CC=C220C221=CC=CC=C221C222=CC=CC=C222C223=CC=CC=C223C224=CC=CC=C224C225=CC=CC=C225C226=CC=CC=C226C227=CC=CC=C227C228=CC=CC=C228C229=CC=CC=C229C230=CC=CC=C230C231=CC=CC=C231C232=CC=CC=C232C233=CC=CC=C233C234=CC=CC=C234C235=CC=CC=C235C236=CC=CC=C236C237=CC=CC=C237C238=CC=CC=C238C239=CC=CC=C239C240=CC=CC=C240C241=CC=CC=C241C242=CC=CC=C242C243=CC=CC=C243C244=CC=CC=C244C245=CC=CC=C245C246=CC=CC=C246C247=CC=CC=C247C248=CC=CC=C248C249=CC=CC=C249C250=CC=CC=C250C251=CC=CC=C251C252=CC=CC=C252C253=CC=CC=C253C254=CC=CC=C254C255=CC=CC=C255C256=CC=CC=C256C257=CC=CC=C257C258=CC=CC=C258C259=CC=CC=C259C260=CC=CC=C260C261=CC=CC=C261C262=CC=CC=C262C263=CC=CC=C263C264=CC=CC=C264C265=CC=CC=C265C266=CC=CC=C266C267=CC=CC=C267C268=CC=CC=C268C269=CC=CC=C269C270=CC=CC=C270C271=CC=CC=C271C272=CC=CC=C272C273=CC=CC=C273C274=CC=CC=C274C275=CC=CC=C275C276=CC=CC=C276C277=CC=CC=C277C278=CC=CC=C278C279=CC=CC=C279C280=CC=CC=C280C281=CC=CC=C281C282=CC=CC=C282C283=CC=CC=C283C284=CC=CC=C284C285=CC=CC=C285C286=CC=CC=C286C287=CC=CC=C287C288=CC=CC=C288C289=CC=CC=C289C290=CC=CC=C290C291=CC=CC=C291C292=CC=CC=C292C293=CC=CC=C293C294=CC=CC=C294C295=CC=CC=C295C296=CC=CC=C296C297=CC=CC=C297C298=CC=CC=C298C299=CC=CC=C299C300=CC=CC=C300C301=CC=CC=C301C302=CC=CC=C302C303=CC=CC=C303C304=CC=CC=C304C305=CC=CC=C305C306=CC=CC=C306C307=CC=CC=C307C308=CC=CC=C308C309=CC=CC=C309C310=CC=CC=C310C311=CC=CC=C311C312=CC=CC=C312C313=CC=CC=C313C314=CC=CC=C314C315=CC=CC=C315C316=CC=CC=C316C317=CC=CC=C317C318=CC=CC=C318C319=CC=CC=C319C320=CC=CC=C320C321=CC=CC=C321C322=CC=CC=C322C323=CC=CC=C323C324=CC=CC=C324C325=CC=CC=C325C326=CC=CC=C326C327=CC=CC=C327C328=CC=CC=C328C329=CC=CC=C329C330=CC=CC=C330C331=CC=CC=C331C332=CC=CC=C332C333=CC=CC=C333C334=CC=CC=C334C335=CC=CC=C335C336=CC=CC=C336C337=CC=CC=C337C338=CC=CC=C338C339=CC=CC=C339C340=CC=CC=C340C341=CC=CC=C341C342=CC=CC=C342C343=CC=CC=C343C344=CC=CC=C344C345=CC=CC=C345C346=CC=CC=C346C347=CC=CC=C347C348=CC=CC=C348C349=CC=CC=C349C350=CC=CC=C350C351=CC=CC=C351C352=CC=CC=C352C353=CC=CC=C353C354=CC=CC=C354C355=CC=CC=C355C356=CC=CC=C356C357=CC=CC=C357C358=CC=CC=C358C359=CC=CC=C359

40

50



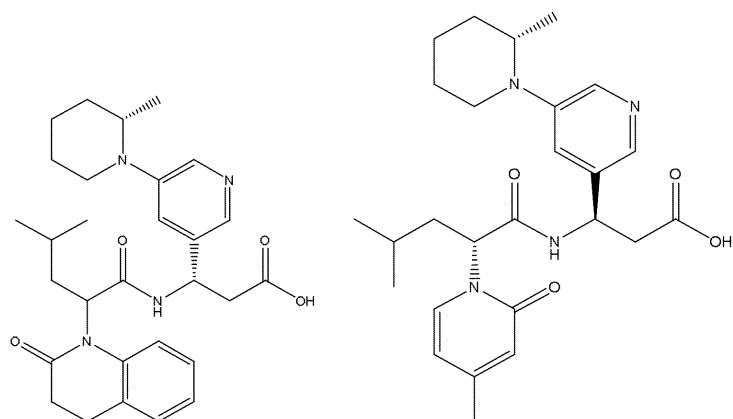
10

20

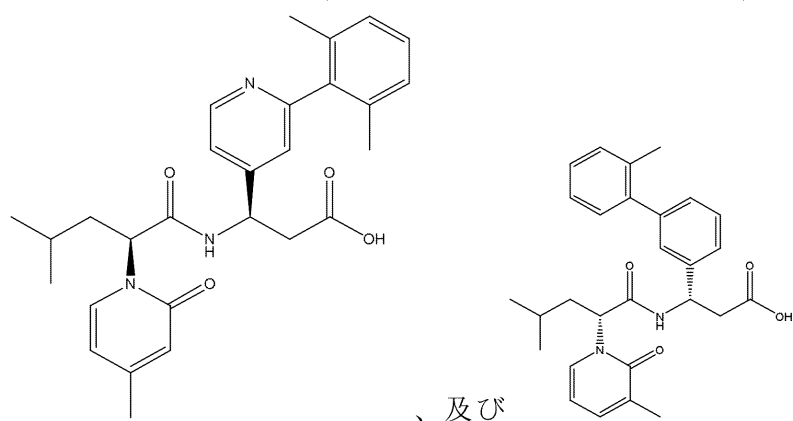
30

40

50



10



20

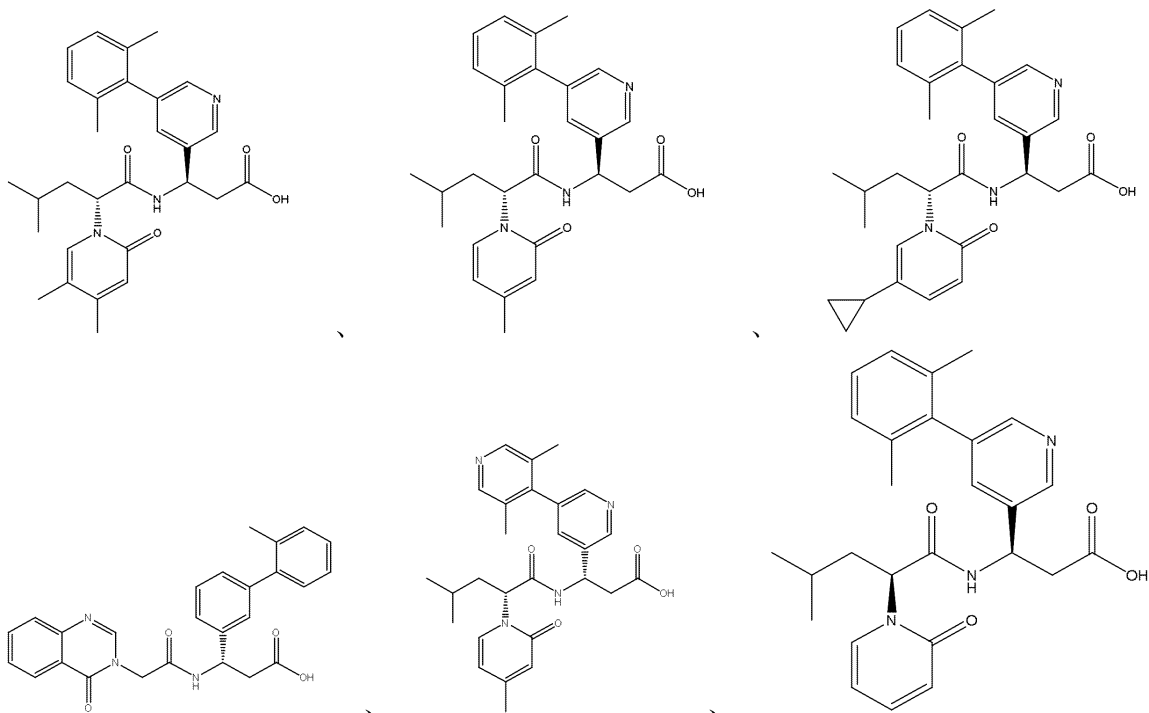
、及び

からなる群から選択される、実施形態 1 に記載の化合物。

【実施形態 8 3】

前記化合物が、

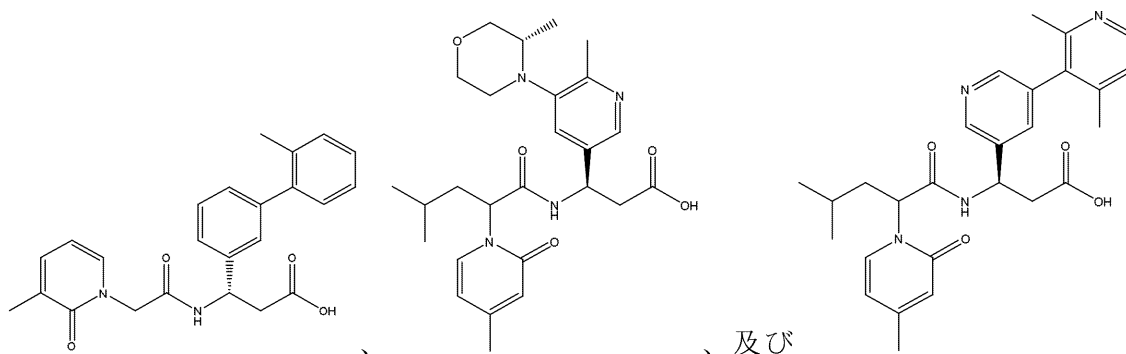
【化 4 2 3】



30

40

50



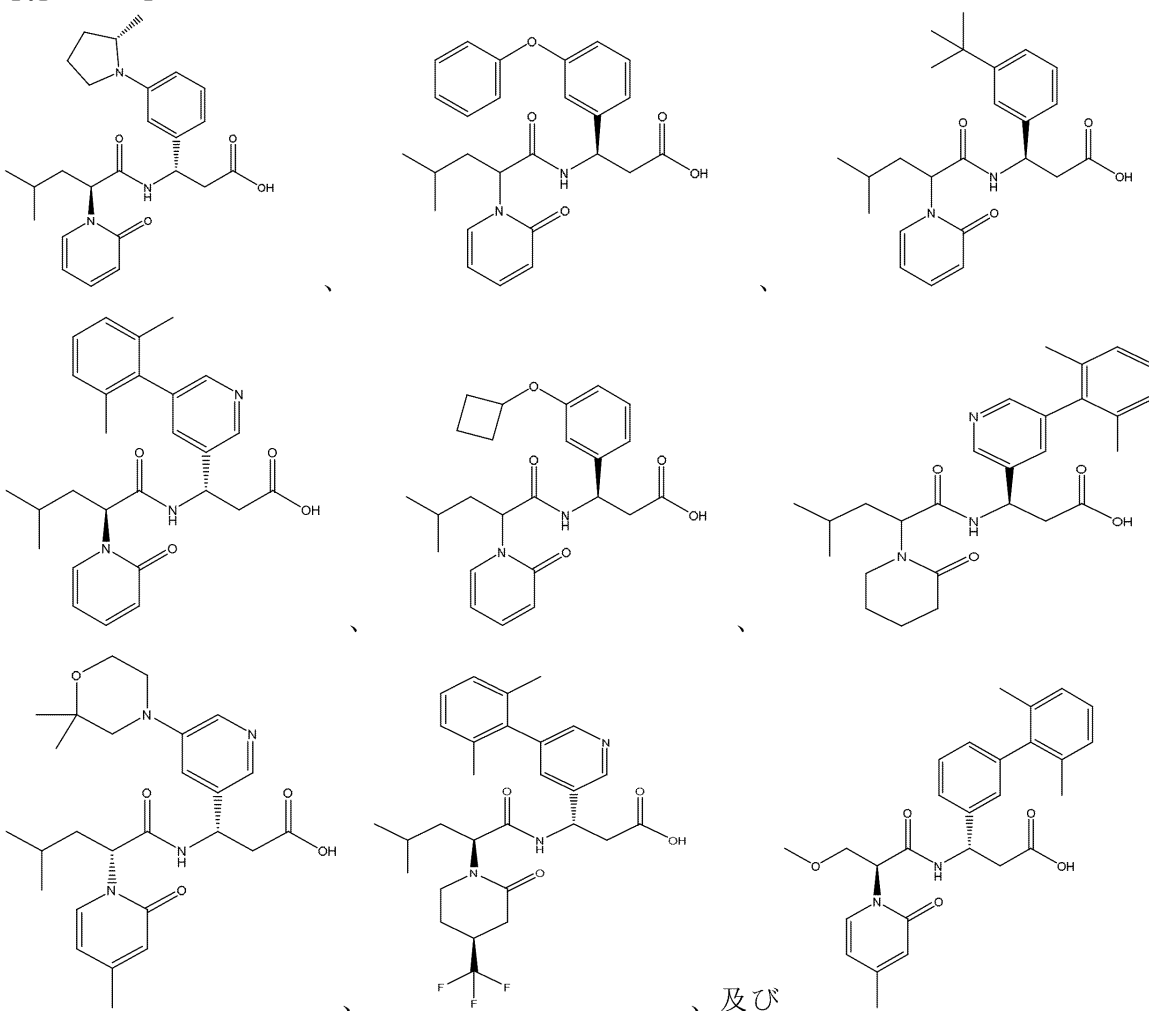
10

からなる群から選択される、実施形態 1 に記載の化合物。

【実施形態 8 4】

前記化合物が、

【化 4 2 4】



20

30

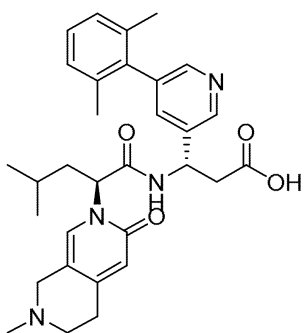
40

からなる群から選択される、実施形態 1 に記載の化合物。

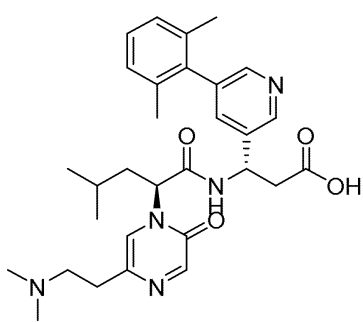
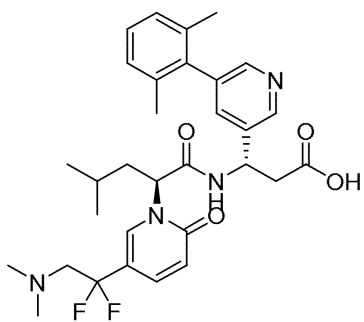
【実施形態 8 5】

前記化合物が、

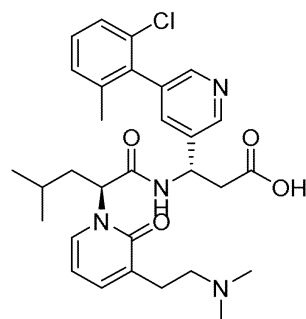
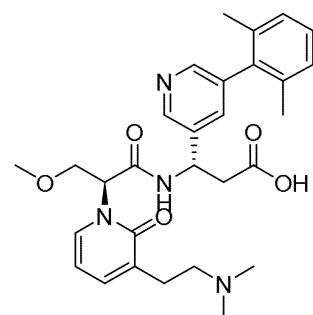
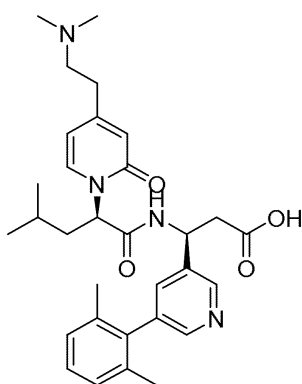
50

CC1=CC=C(C=C1)-c2ccncc2[C@@H]3C(=O)N(C[C@H](C)CC[C@H]4C=CC(=C(C)C)N(C)C=C4)C(=O)N3C[C@@H](C)CC(=O)O

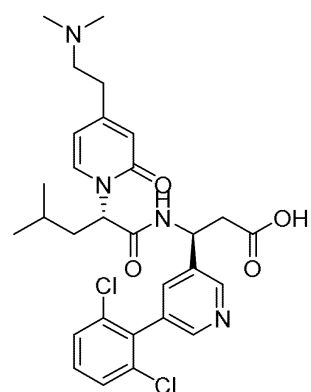
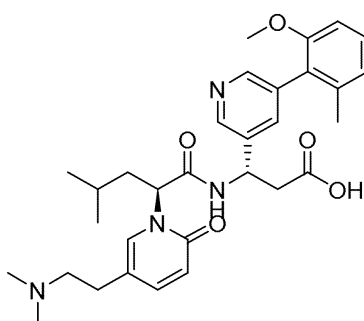
10



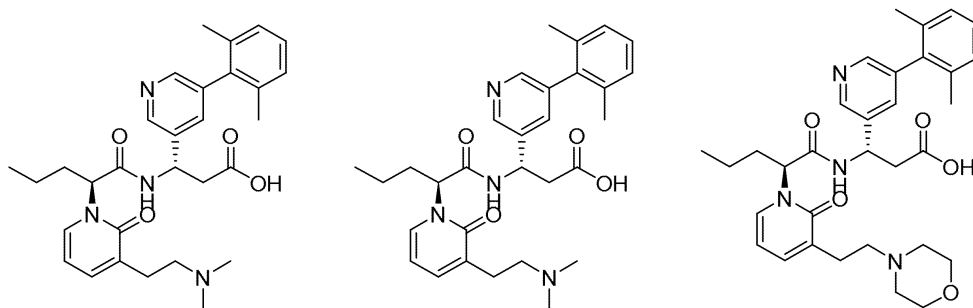
20



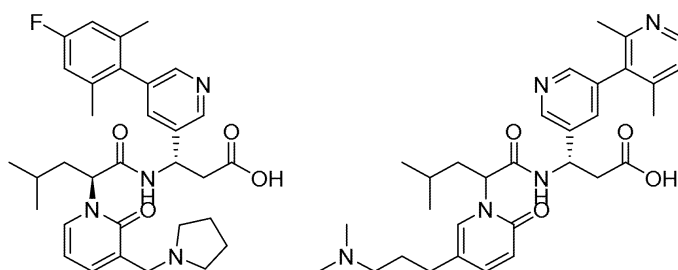
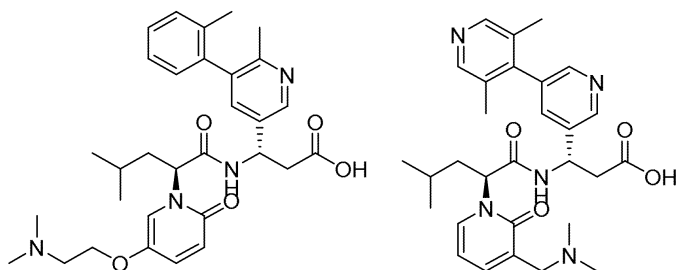
30



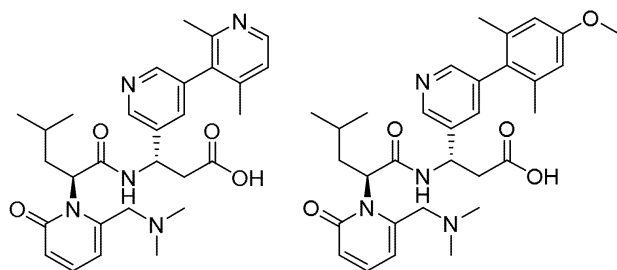
40



10



20

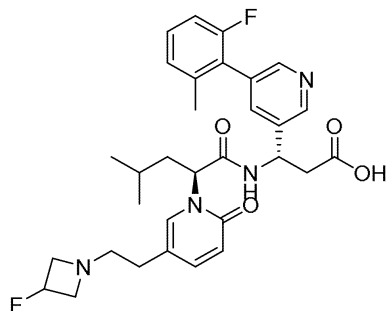
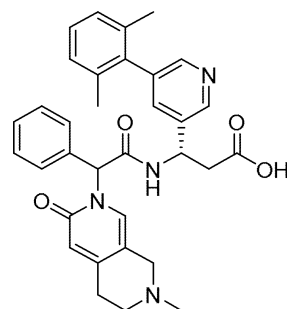
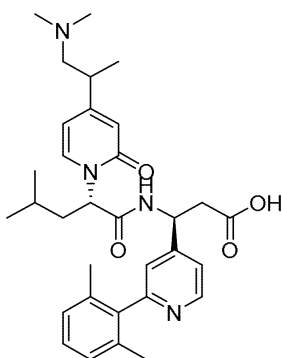
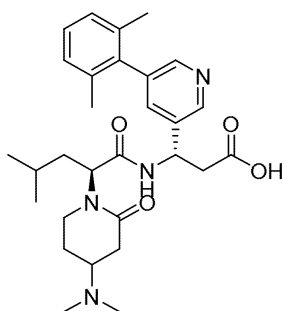
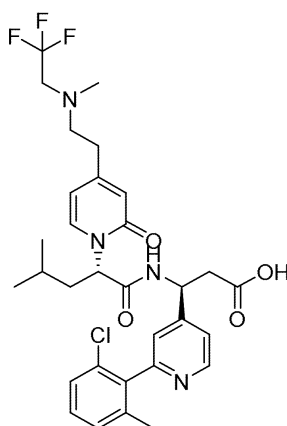
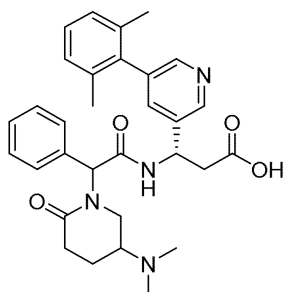


30

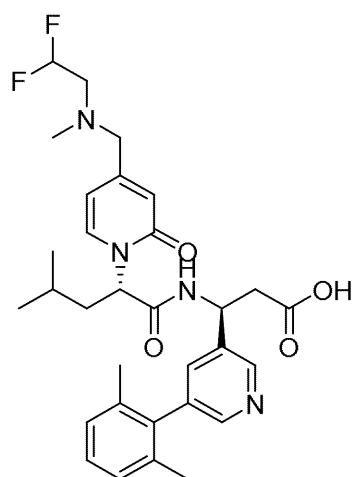
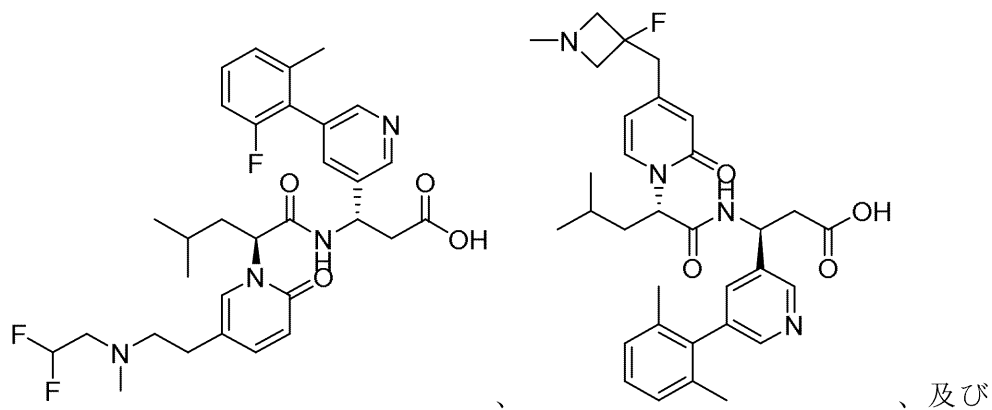


40

50

COC[C@H]1C(=O)N([C@@H](C(=O)O)Cn2ccc(C)c(C)c2)c3c4c(ccc5c3CN4C)nc6ccccc65Cc1ccc(cc1)-c2ccc3nc(Cc4cc5c(cc4)nc(C6CCN(C)C6)c5C(=O)N[C@@H](Cc7ccccc7)C(=O)O)cc3n2CN(C)CC1CC[C@H](C(C)C)C(=O)N1C(=O)N[C@H](C)CC(=O)O

40

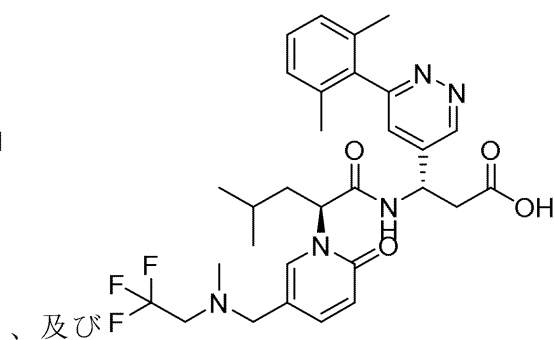
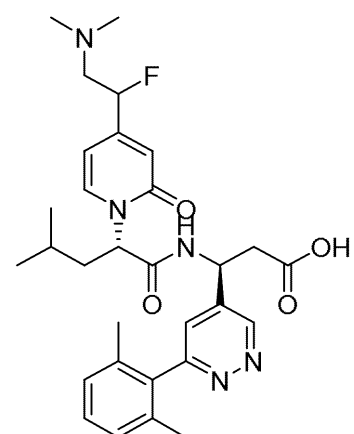


からなる群から選択される、実施形態 1 に記載の化合物。

〔実施形態 8 6〕

前記化合物が、

〔化 4 2 6〕

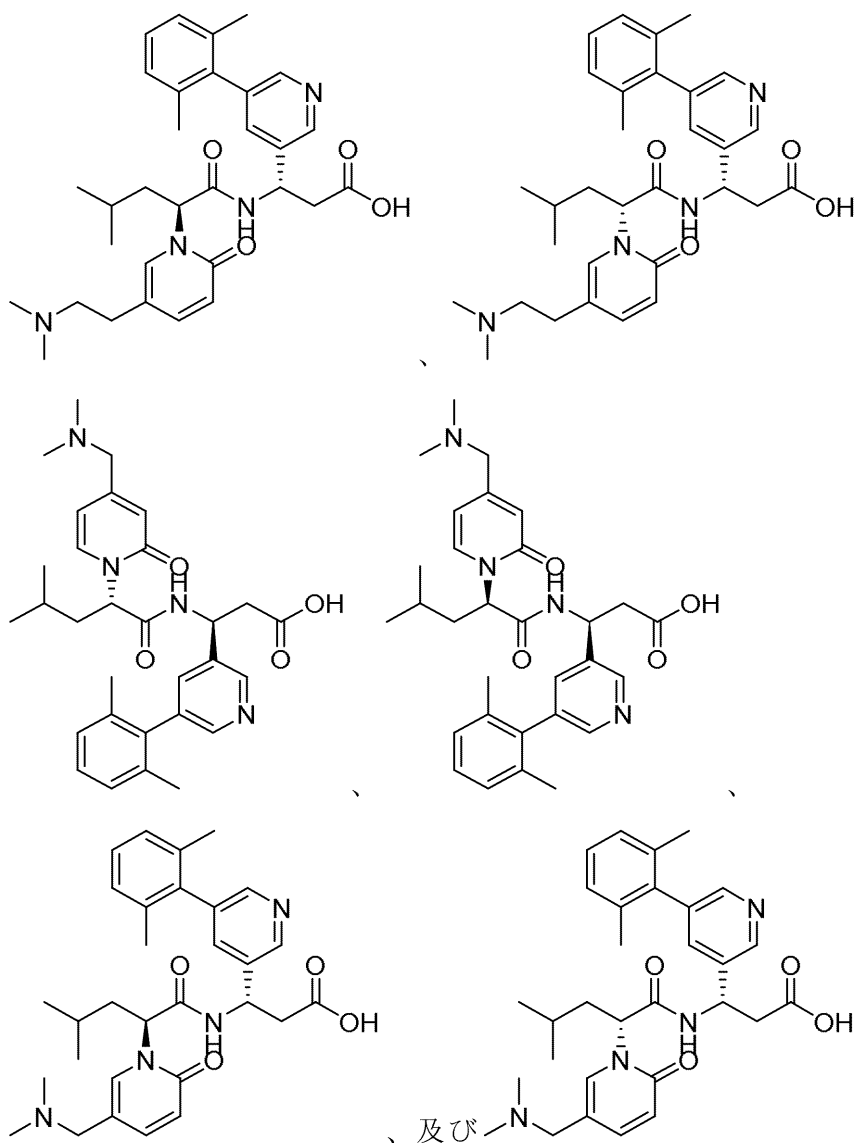


からなる群から選択される、実施形態 1 に記載の化合物。

〔実施形態 8 7〕

前記化合物が、

【化 4 2 7】



10

20

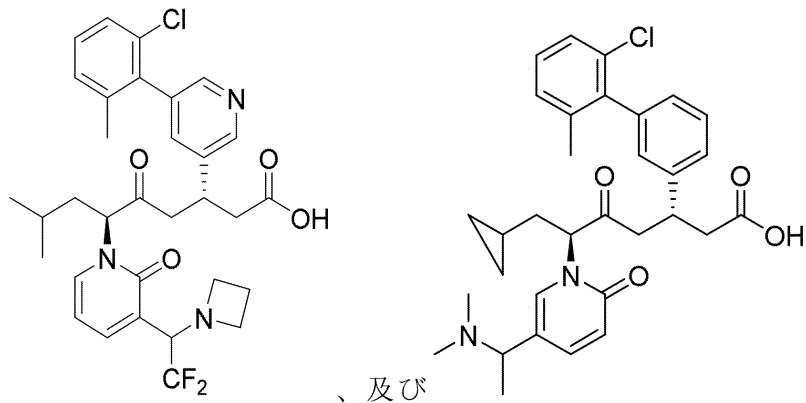
30

からなる群から選択される、実施形態 1 に記載の化合物。

【実施形態 8 8】

前記化合物が、

【化 4 2 8】



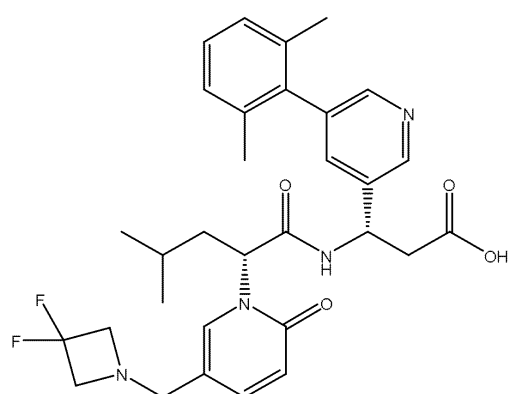
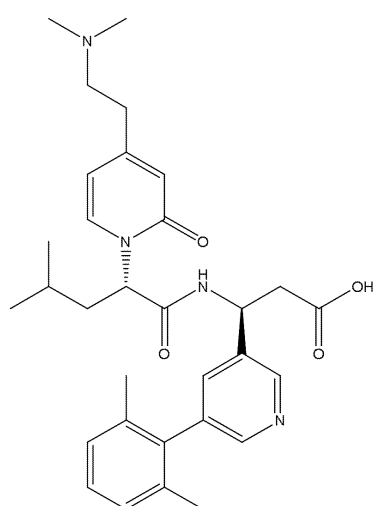
40

からなる群から選択される、実施形態 1 に記載の化合物。

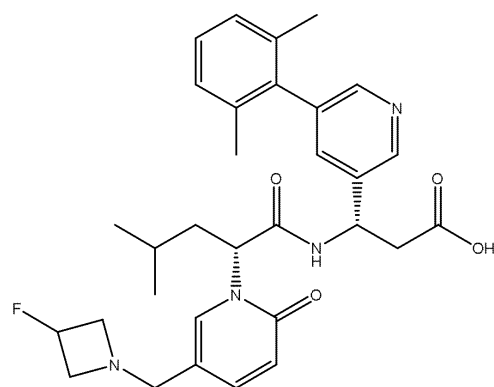
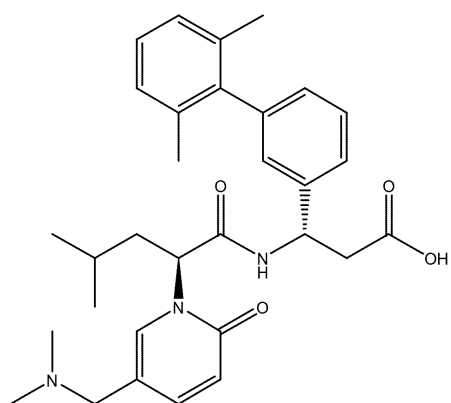
【実施形態 8 9】

50

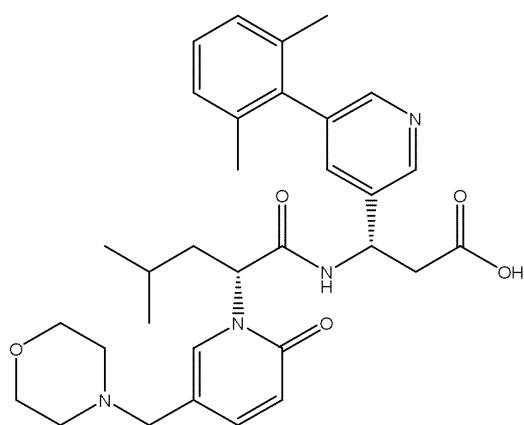
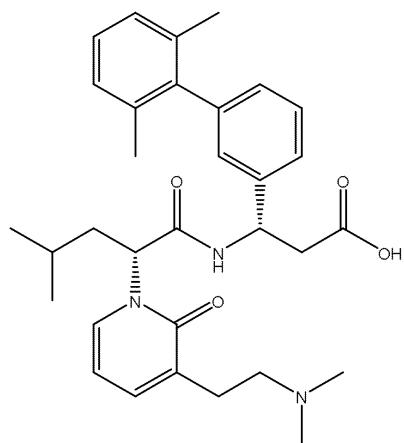
前記化合物が、
【化 4 2 9】



10



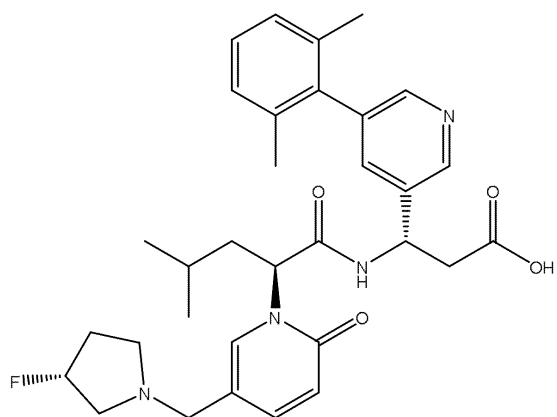
20



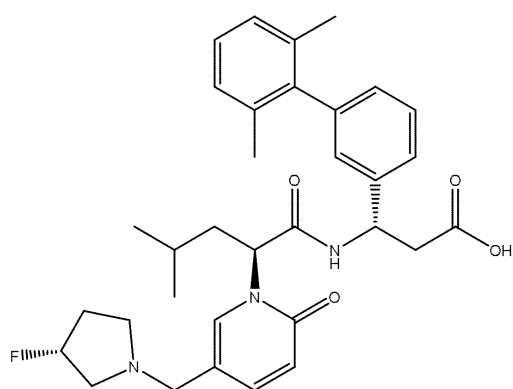
30

40

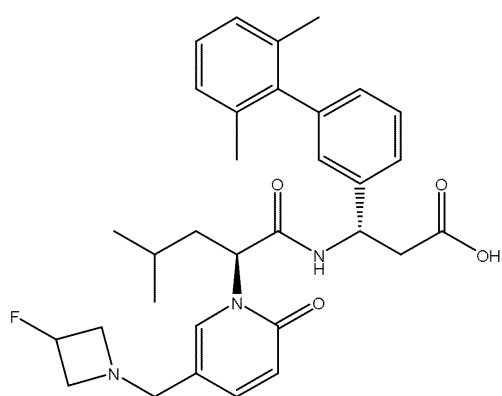
50



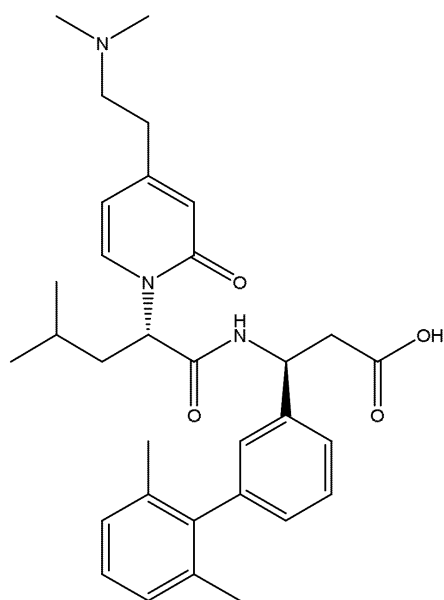
10



20



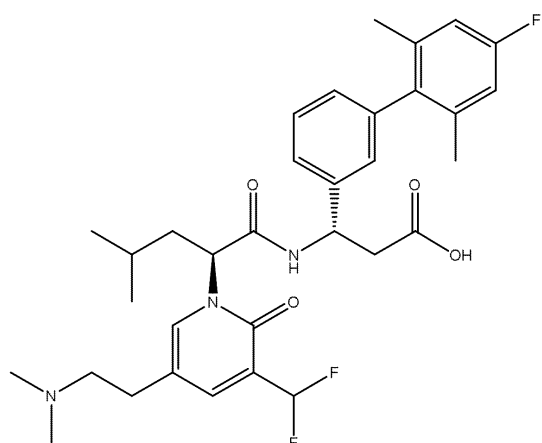
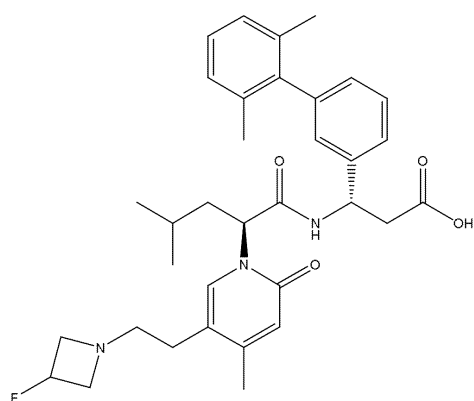
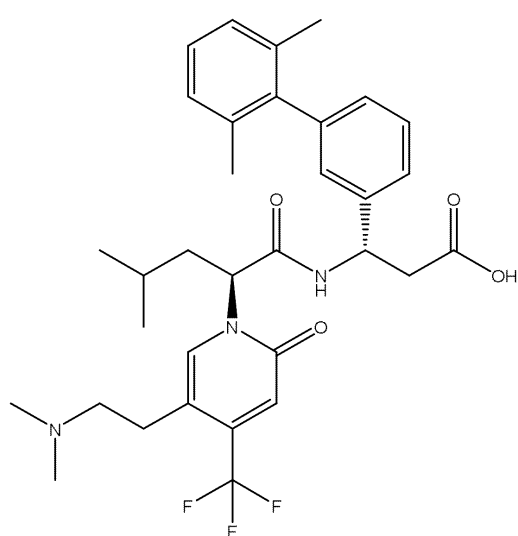
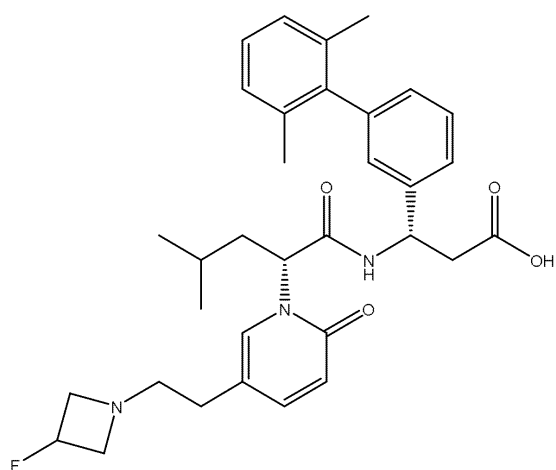
30



40

50



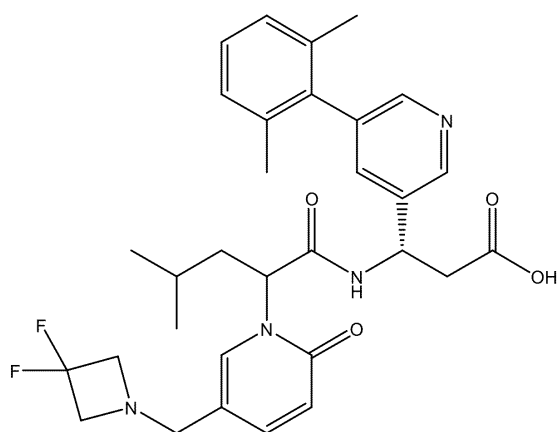
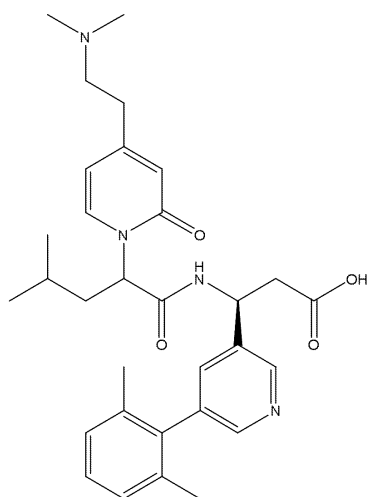


からなる群から選択される、実施形態 1 に記載の化合物。

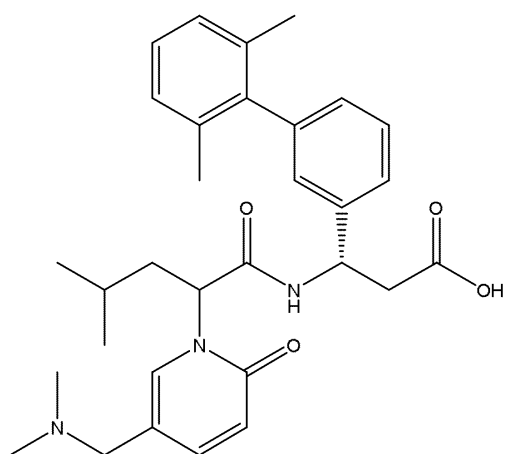
[實施形態 90]

前記化合物が、

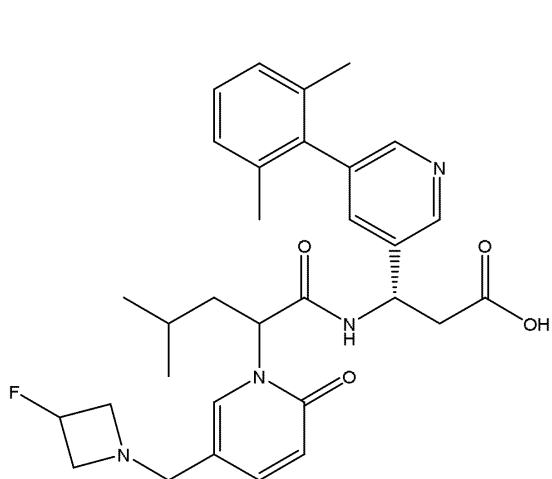
【化 4 3 0】



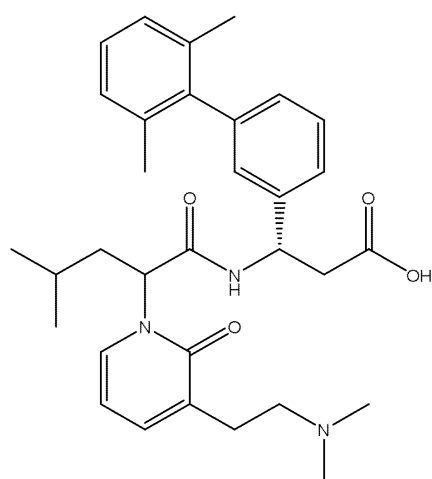
10



20



30



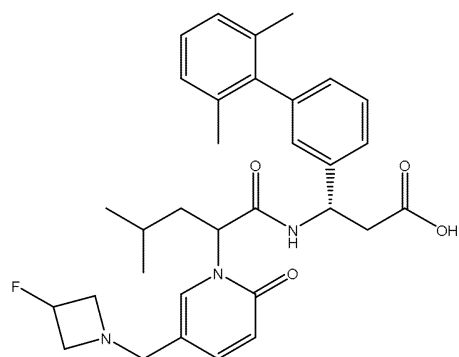
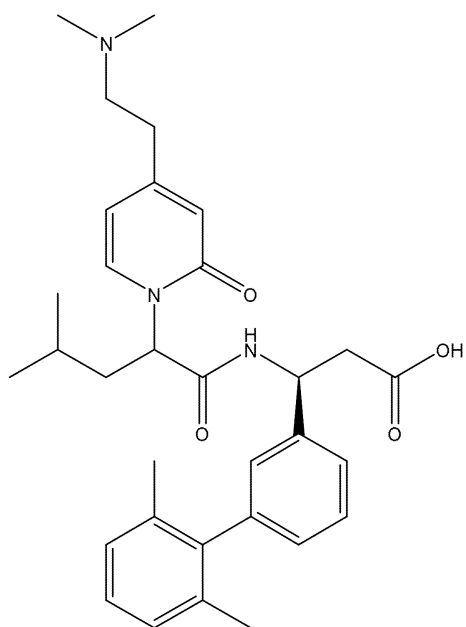
40

50

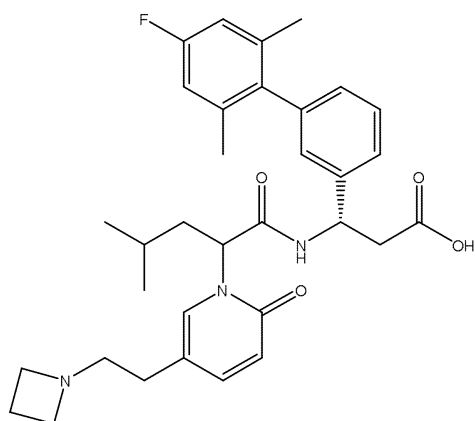
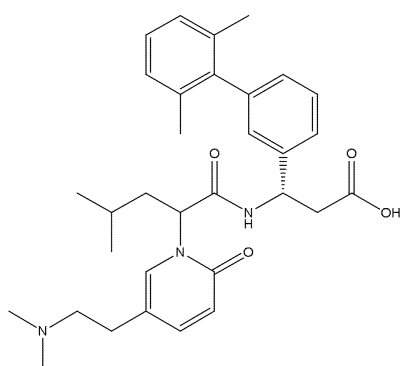


40

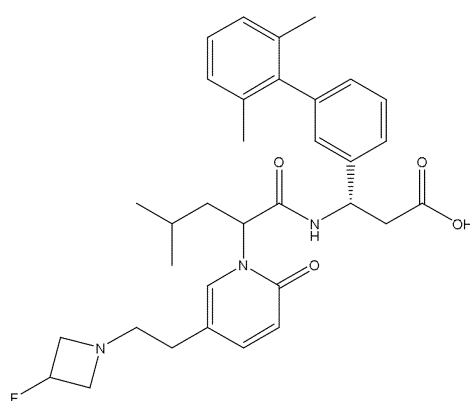
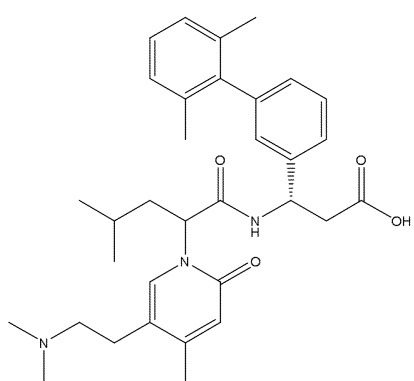
50



10



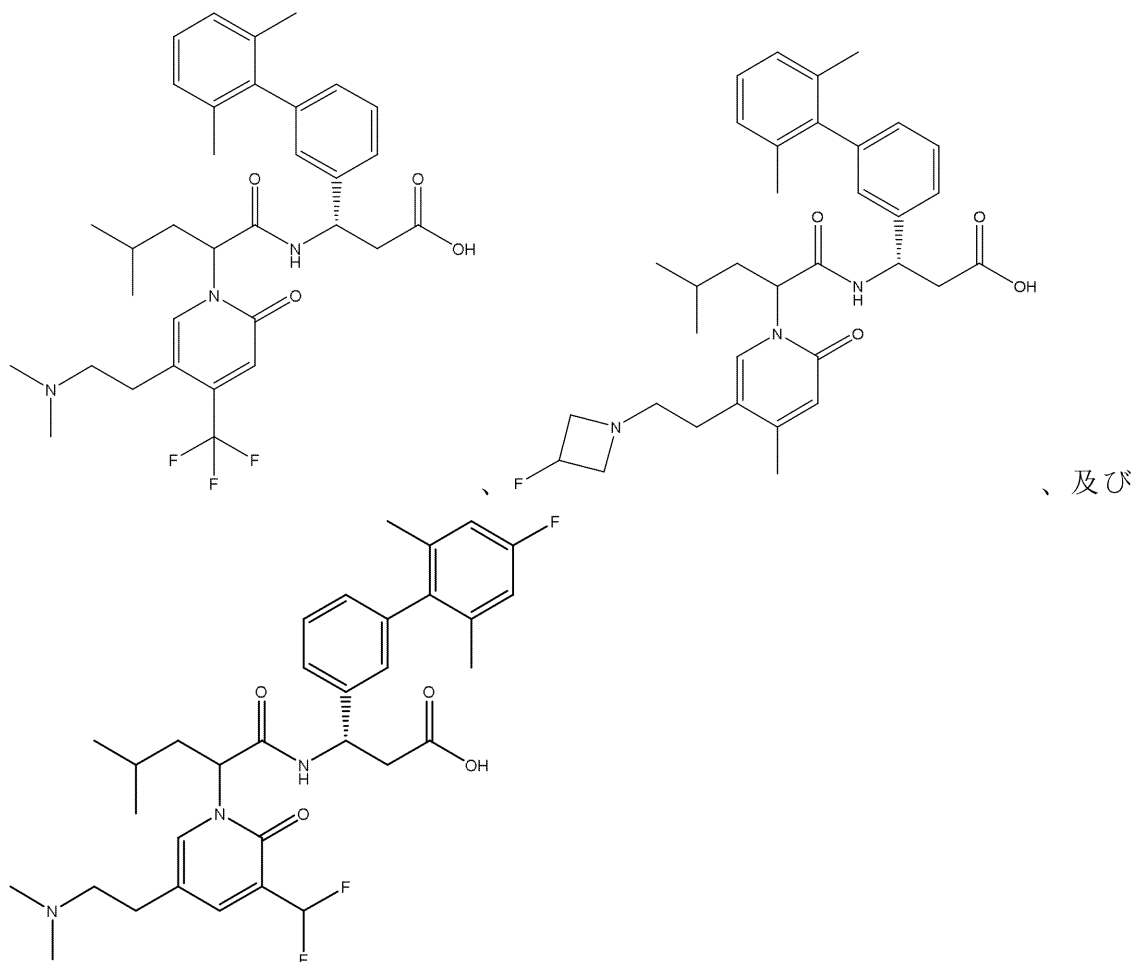
20



30

40

50



からなる群から選択される、実施形態 1 に記載の化合物。

[實施形態 9 1]

実施形態 1 ～ 90 のいずれかに記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

[實施形態 9 2]

炎症性腸疾患、回腸肛門吻合、好酸球性食道炎、膵炎、インスリン依存型糖尿病、乳房炎、胆嚢炎、胆管炎、胆管周囲炎、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、喘息、移植片対宿主病、肺の慢性炎症性疾患、H I V、及び血液腫瘍からなる群から選択される、疾患または状態を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の実施形態 1 ～ 9 0 のいずれかに記載の化合物を投与することを含む、前記方法。

[實施形態 9 3]

前記疾患または状態が、炎症性腸疾患である、実施形態 9 2 記載の方法。

[實施形態 9 4]

前記炎症性腸疾患が、大腸炎、クローン病、回腸炎、セリアック病、非熱帯性スブルー、血清陰性関節症に関連する腸症、胃腸炎、または囊炎である、実施形態 93 に記載の方法。

[實施形態 9 5]

前記疾患または状態が、大腸炎であり、前記大腸炎が、潰瘍性大腸炎、顕微鏡的大腸炎、または膠原性大腸炎である、実施形態 94 に記載の方法。

[實施形態 9 6]

前記疾患または状態が、嚢炎であり、前記嚢炎が、直腸結腸切除術から生じる、実施形態 94 に記載の方法。

[實施形態 9 7]

前記疾患または状態が、胃腸炎である、実施形態 92 に記載の方法。

[實施形態 98]

胃腸炎が、好酸球性胃腸炎である、実施形態 97 に記載の方法。

[実施形態 99]

前記疾患または状態が、好酸球性食道炎である、実施形態 92 に記載の方法。

[實施形態 100]

前記疾患または状態が、肺の慢性炎症性疾患である、実施形態 92 記載の方法。

[實施形態 101]

前記肺の慢性炎症性疾患が、間質性線維症である、実施形態100に記載の方法。

[實施形態 102]

前記間質性線維症が、過敏性肺炎、膠原病、またはサルコイドーシスである、実施形態 L 01 に記載の方法。

[實施形態 103]

前記疾患または状態が、血液腫瘍である、実施形態 92 に記載の方法。

[實施形態 104]

前記血液腫瘍が、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、及び多発性骨髄腫からなる群から選択される、実施形態103に記載の方法。

【図面】

【图 1-1】

 $\alpha 4\beta 7$ IC₅₀ 值

A: $0.5 \text{ nM} < \text{IC}_{50} < 10 \text{ nM}$

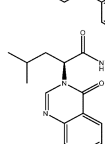
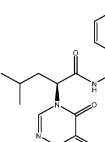
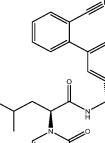
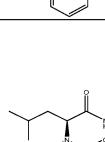
B: 10 nM < IC₅₀ < 50 nM

C: 50 nM < IC₅₀ < 100 nM

D: $100 \text{ nM} < \text{IC}_{50} < 500 \text{ nM}$

化合物	IC50 [nM]
	A
	B
	D

【圖 1-2】

	B
	C
	B
	B

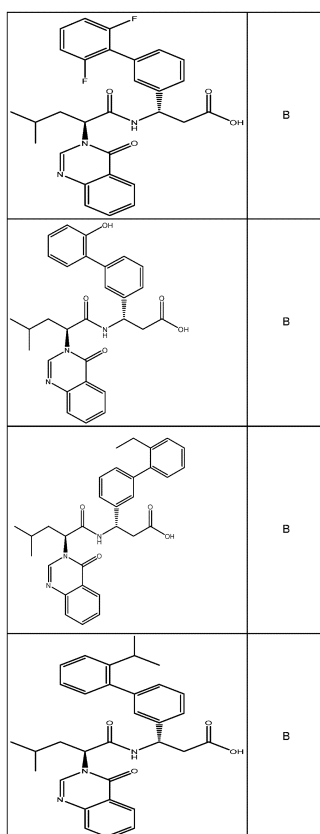
10

20

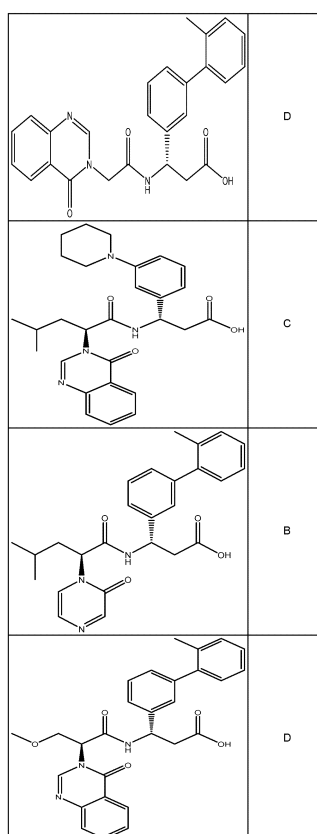
30

40

【図 1 - 3】



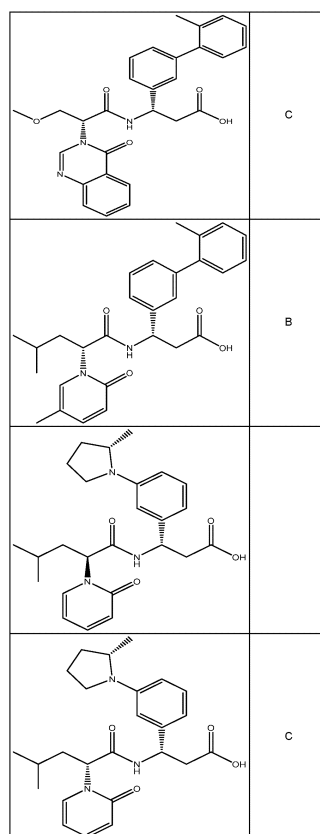
【図 1 - 4】



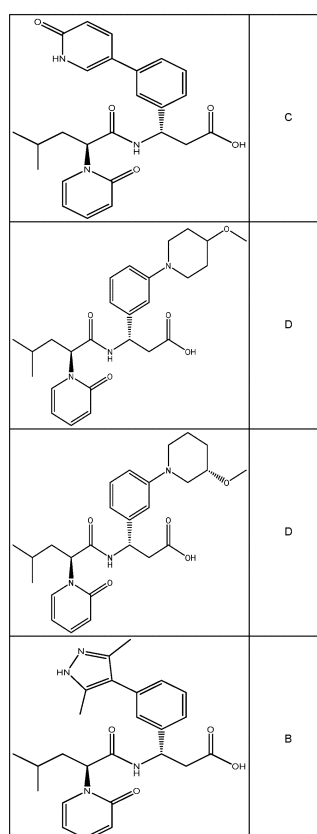
10

20

【図 1 - 5】



【図 1 - 6】

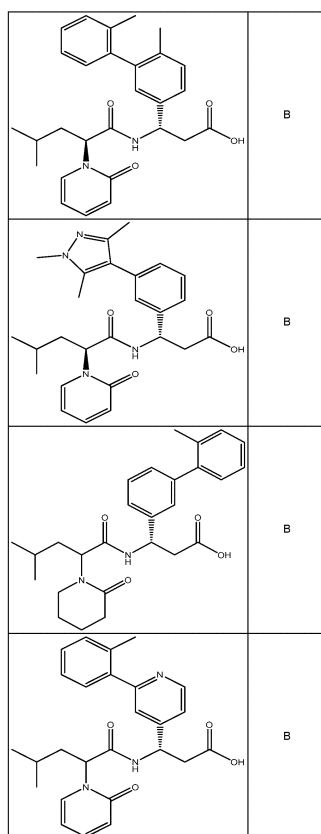


30

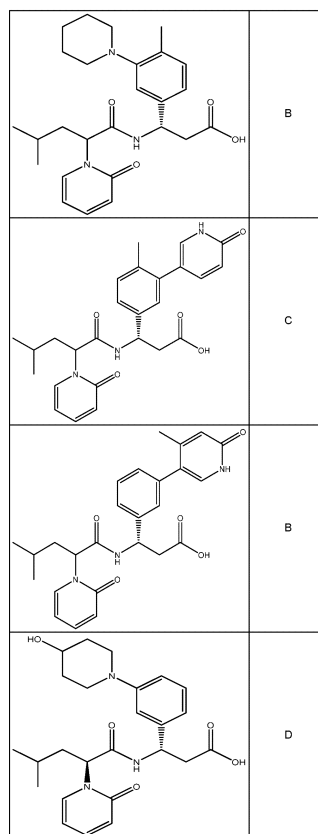
40

50

【図 1 - 7】



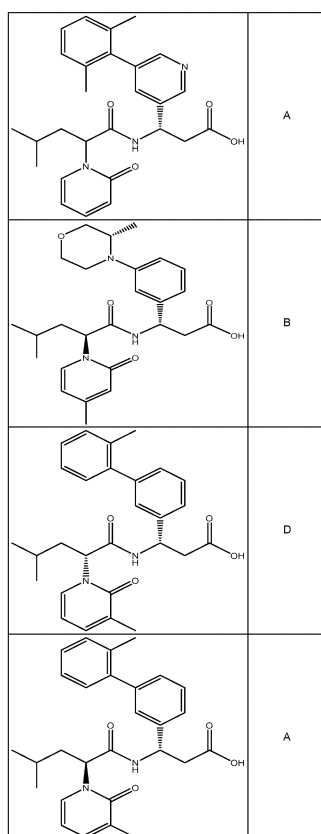
【図 1 - 8】



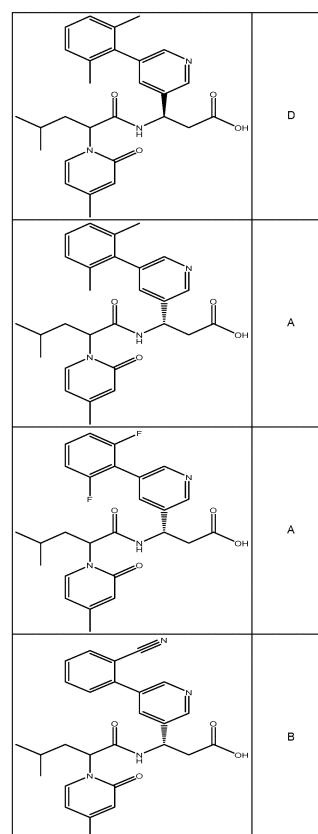
10

20

【図 1 - 9】



【図 1 - 10】

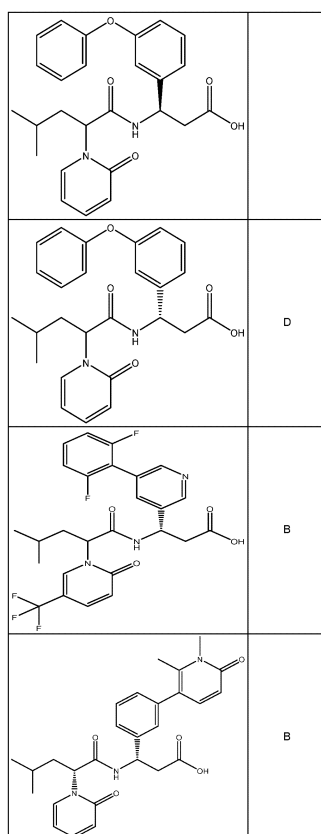


30

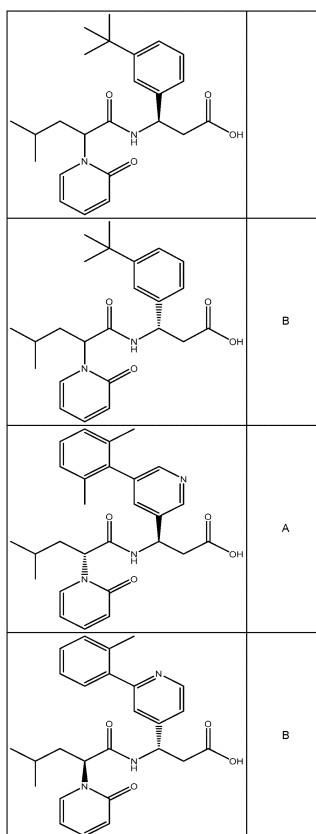
40

50

【図 1 - 1 1】



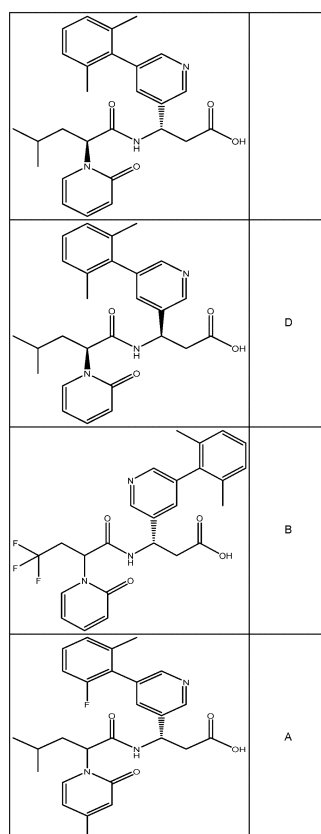
【図 1 - 1 2】



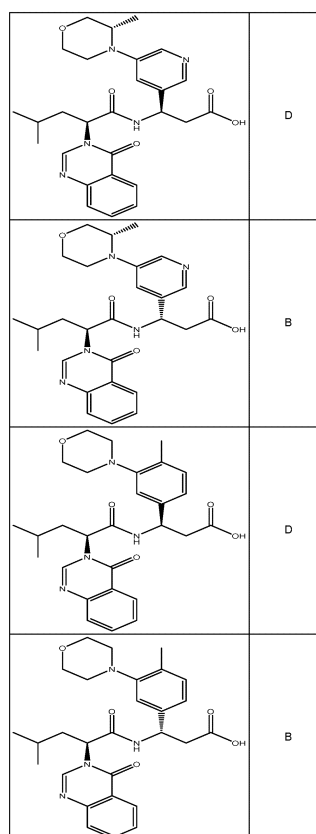
10

20

【図 1 - 1 3】



【図 1 - 1 4】

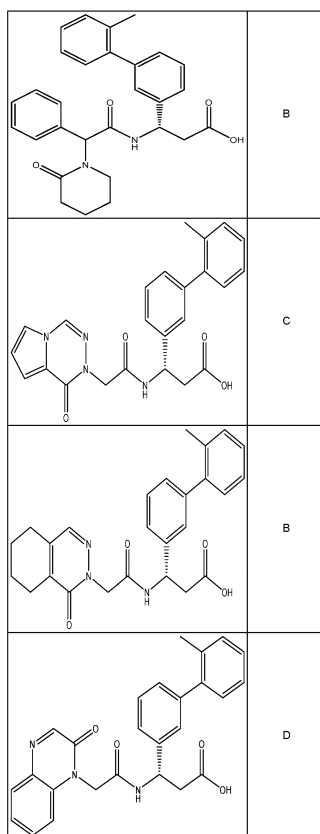


30

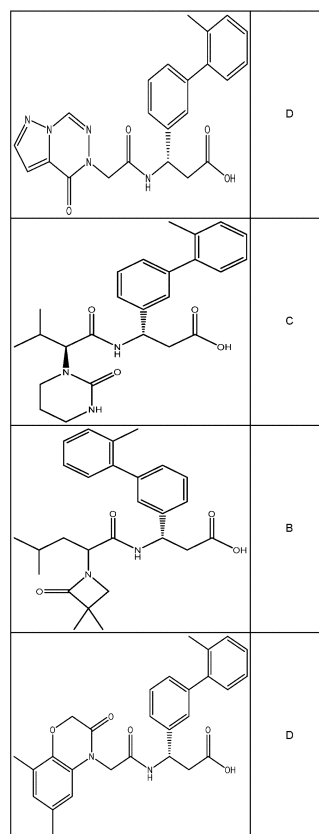
40

50

【図 1 - 15】



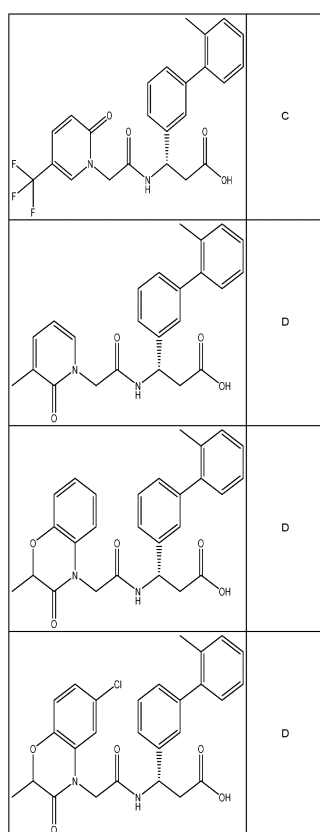
【図 1 - 16】



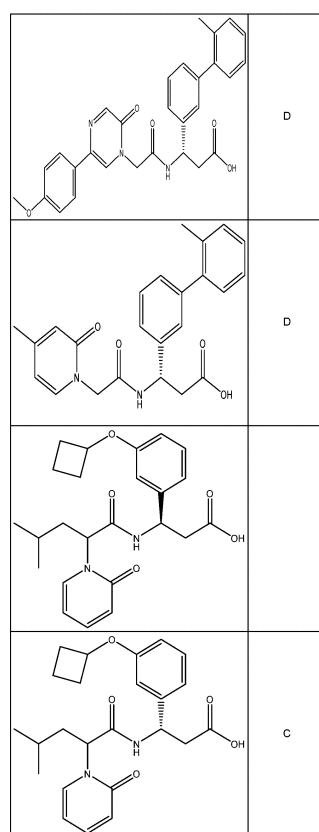
10

20

【図 1 - 17】



【図 1 - 18】

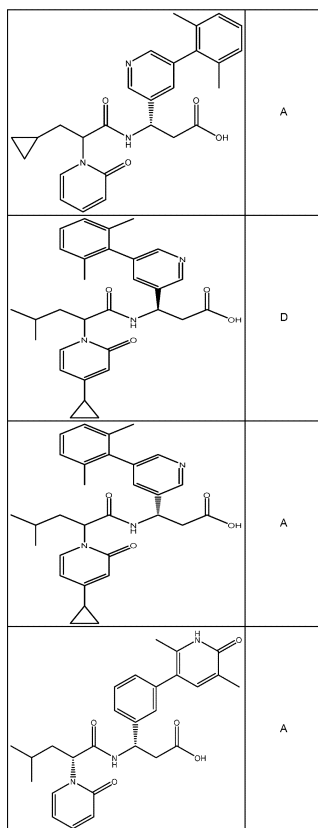


30

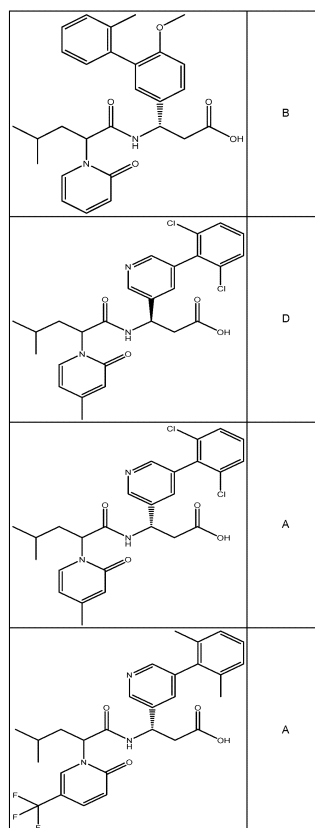
40

50

【圖 1-19】



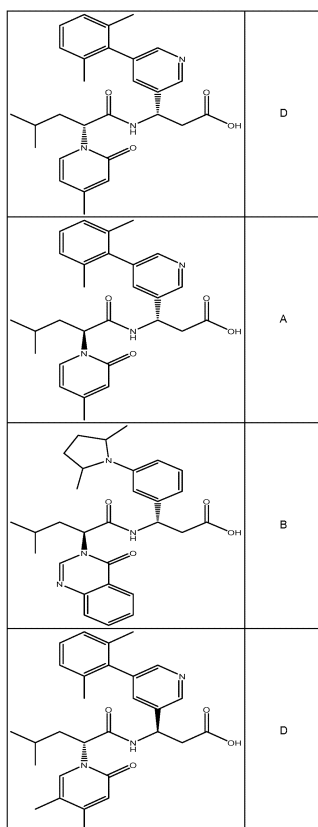
【圖 1-20】



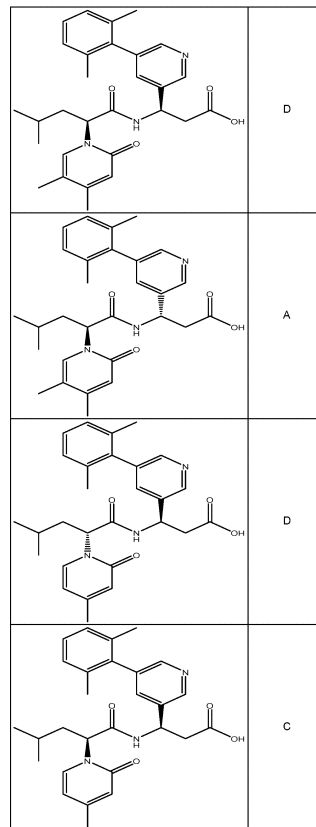
10

20

【図 1 - 2 1】



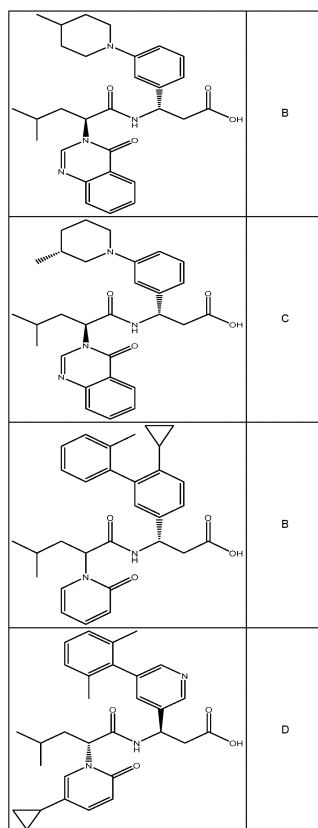
【圖 1-22】



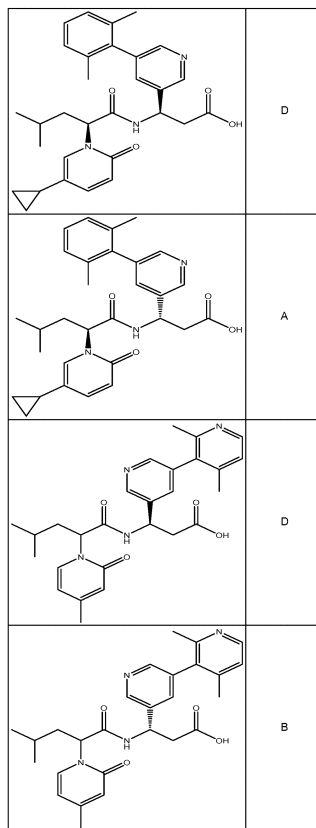
30

40

【図 1 - 2 3】



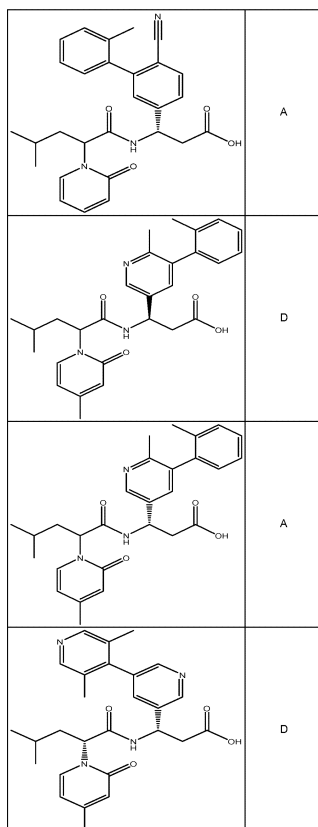
【図 1 - 2 4】



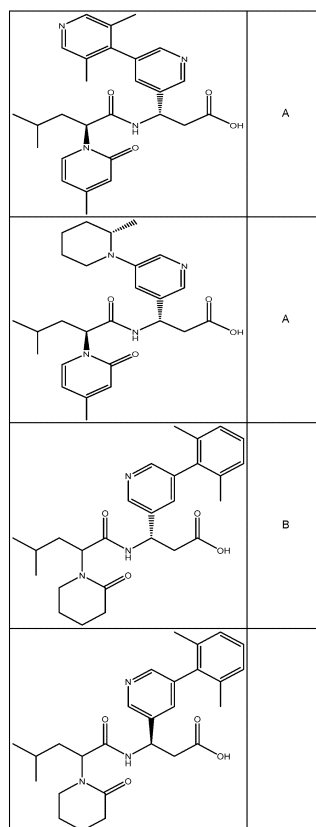
10

20

【図 1 - 2 5】



【図 1 - 2 6】

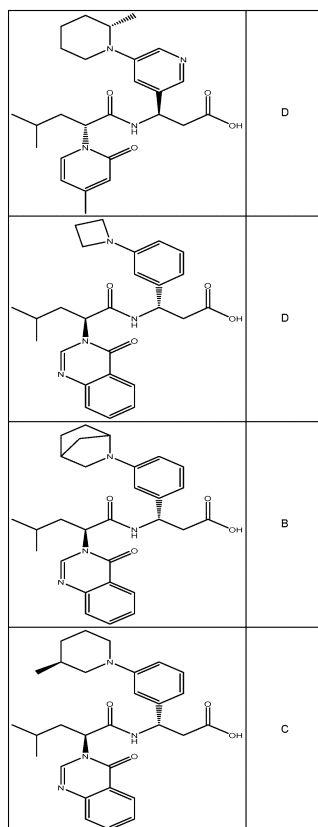


30

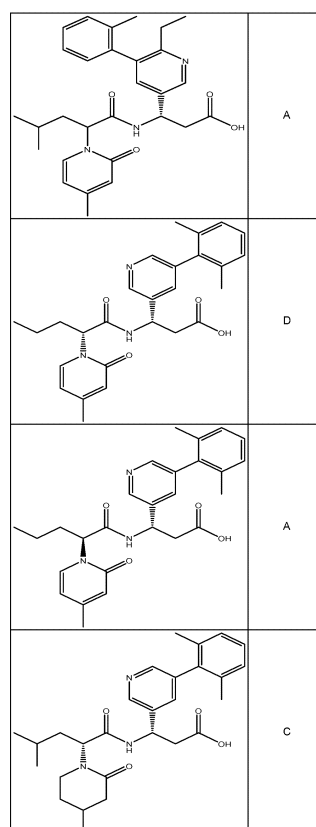
40

50

【図 1 - 2 7】



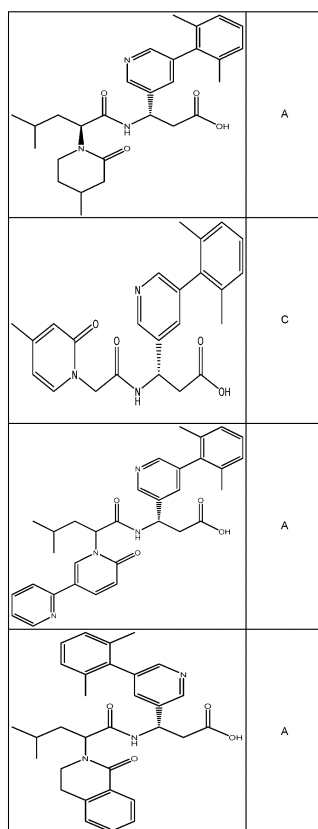
【図 1 - 2 8】



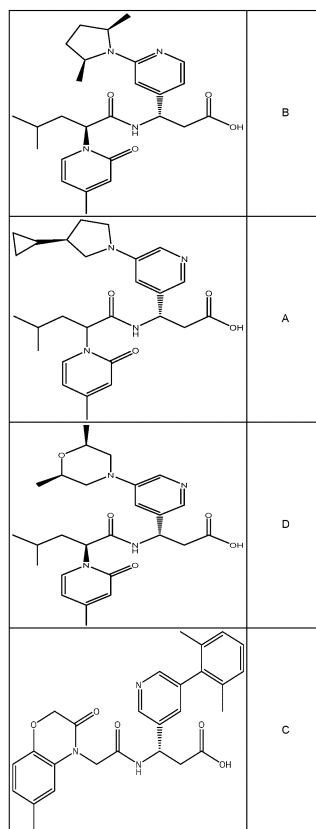
10

20

【図 1 - 2 9】



【図 1 - 3 0】

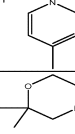
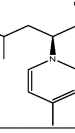
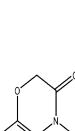
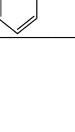


30

40

50

【圖 1-31】

	
	B
	C
	C

【図 1 - 3 2】

	D
	C
	A
	B

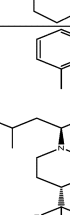
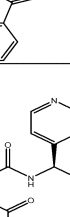
10

20

【圖 1-33】

	B
	D
	B
	B

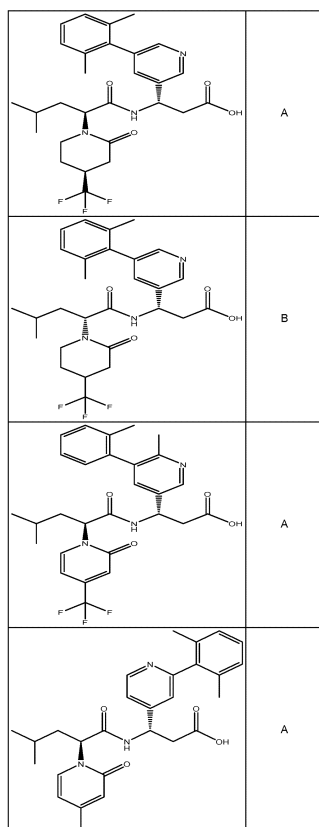
【圖 1-34】

	A
	D
	B
	A

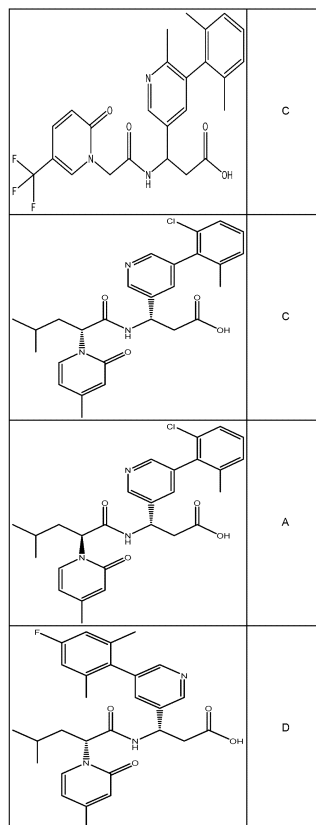
30

40

【図 1 - 3 5】



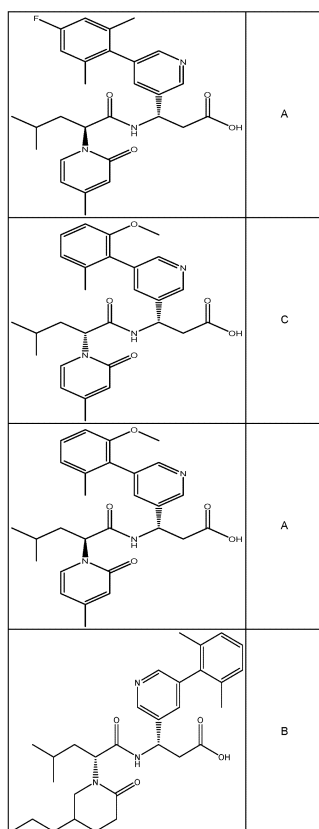
【図 1 - 3 6】



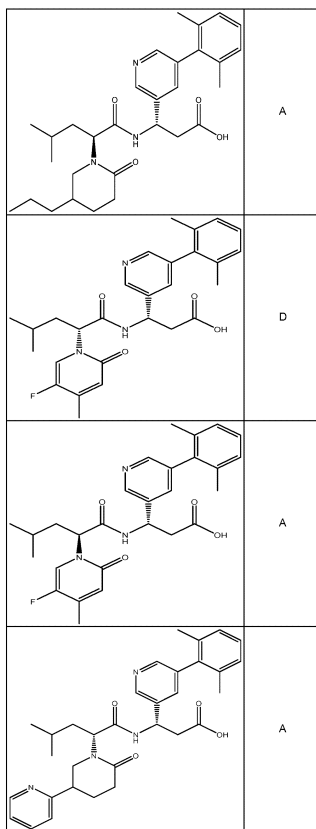
10

20

【図 1 - 3 7】



【図 1 - 3 8】

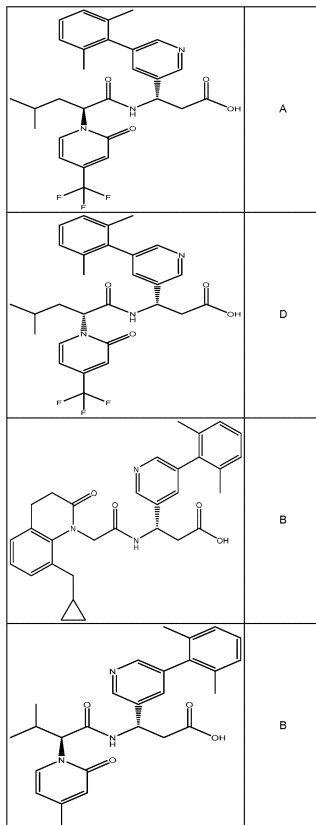


30

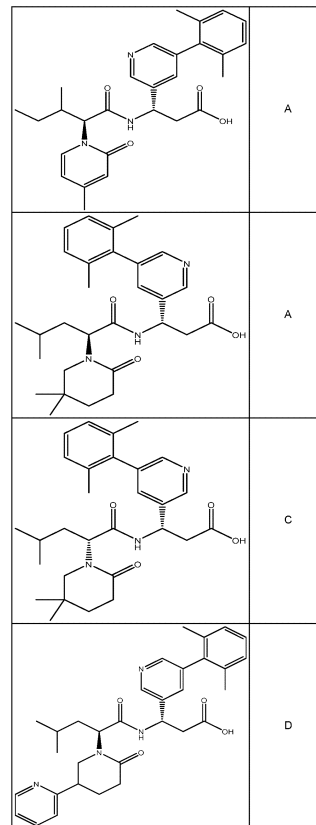
40

50

【図 1 - 3 9】



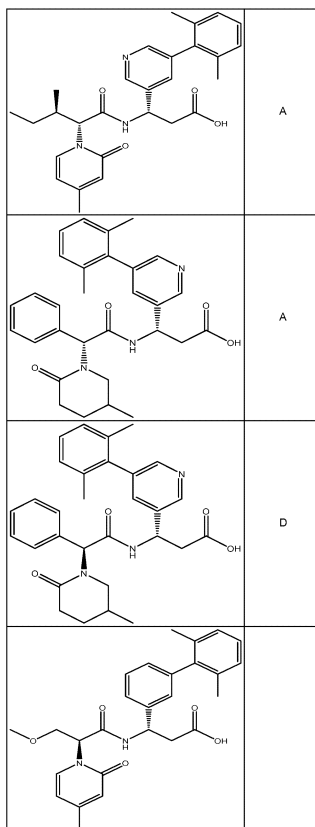
【図 1 - 4 0】



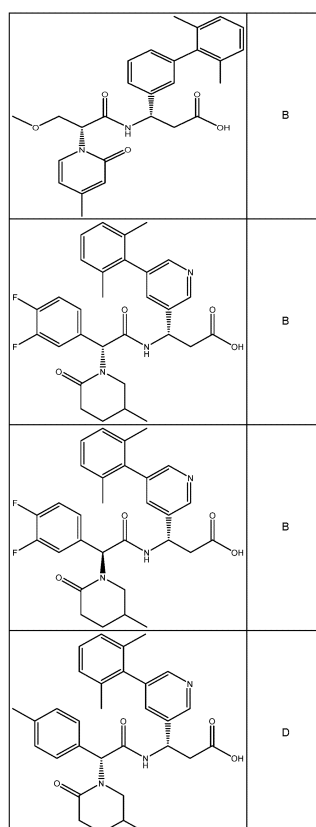
10

20

【図 1 - 4 1】



【図 1 - 4 2】

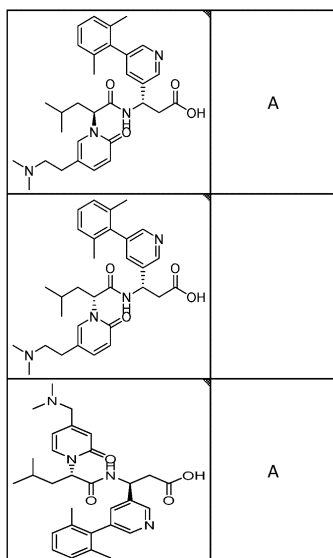
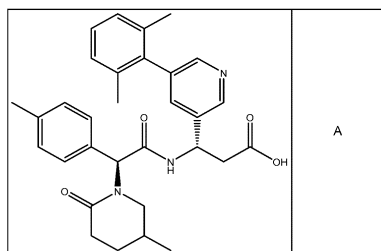


30

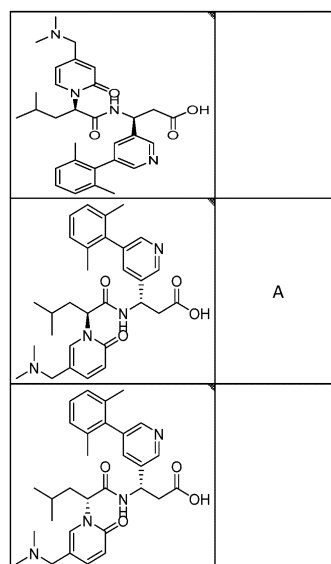
40

50

【図 1 - 4 3】



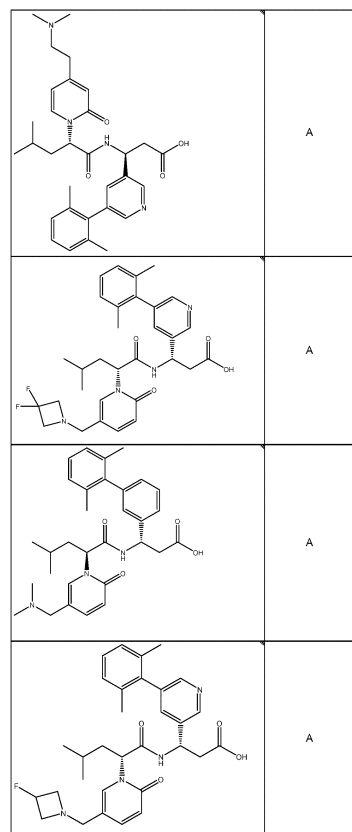
【図 1 - 4 4】



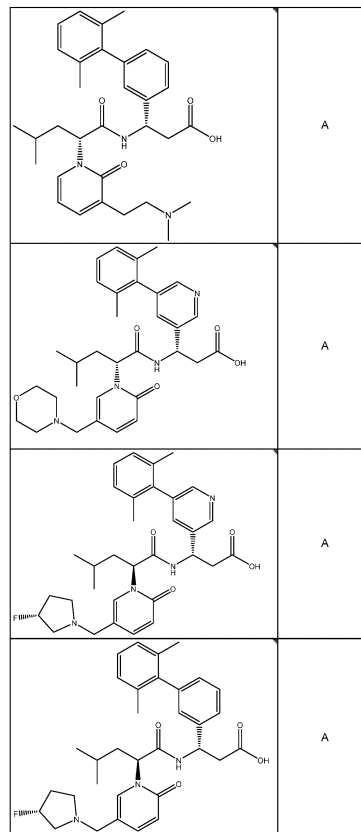
10

20

【図 1 - 4 5】



【図 1 - 4 6】

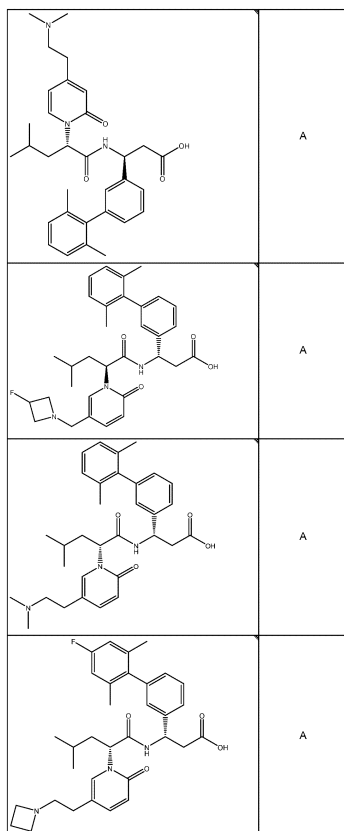


30

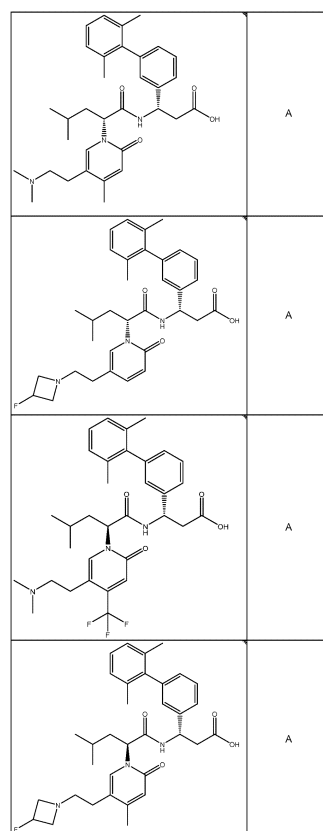
40

50

【図 1 - 4 7】



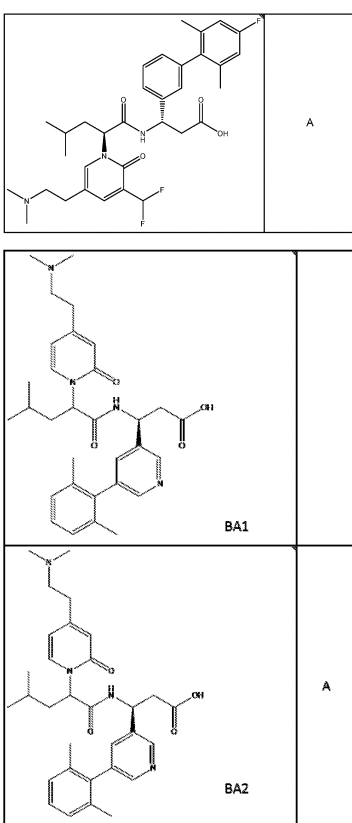
【図 1 - 4 8】



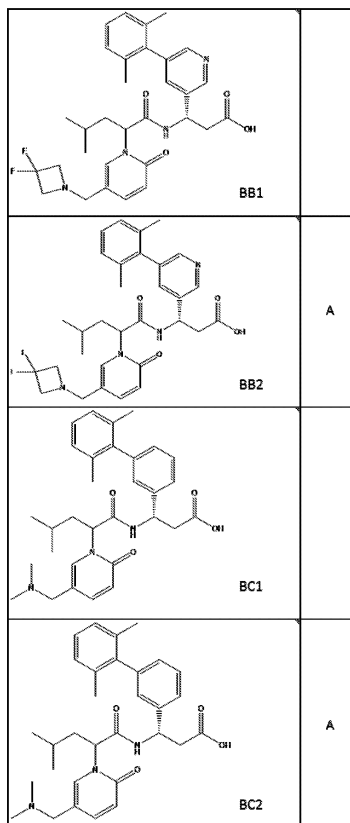
10

20

【図 1 - 4 9】



【図 1 - 5 0】

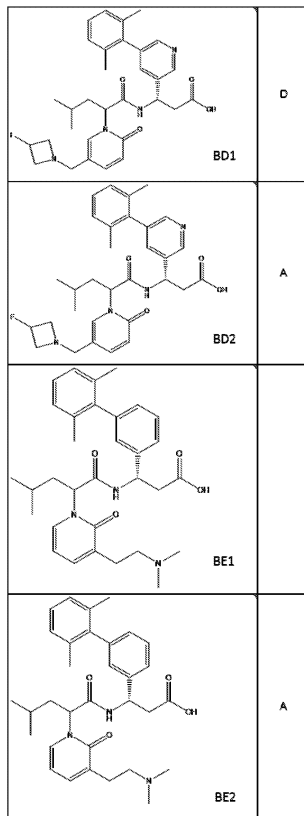


30

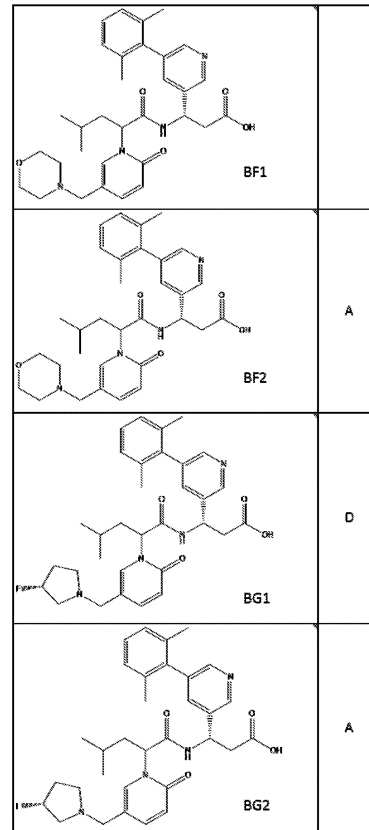
40

50

【図 1 - 5 1】



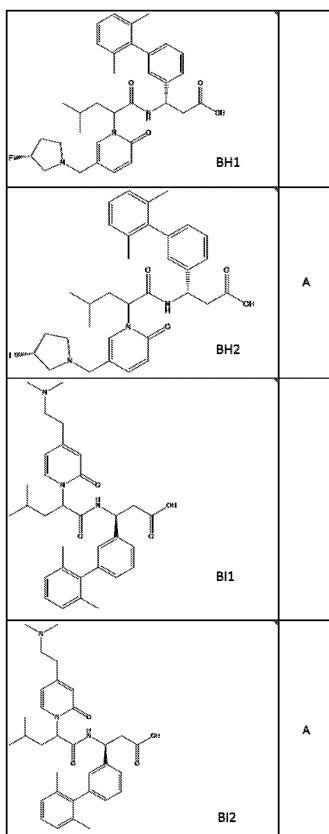
【図 1 - 5 2】



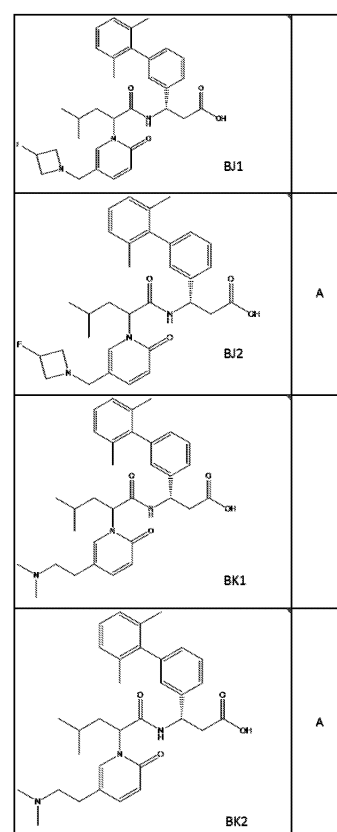
10

20

【図 1 - 5 3】



【図 1 - 5 4】

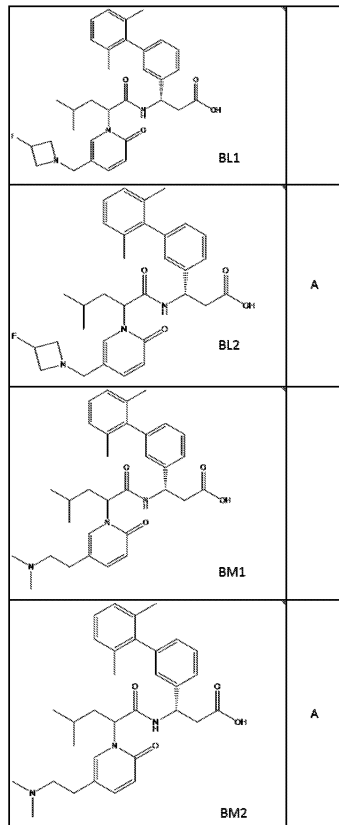


30

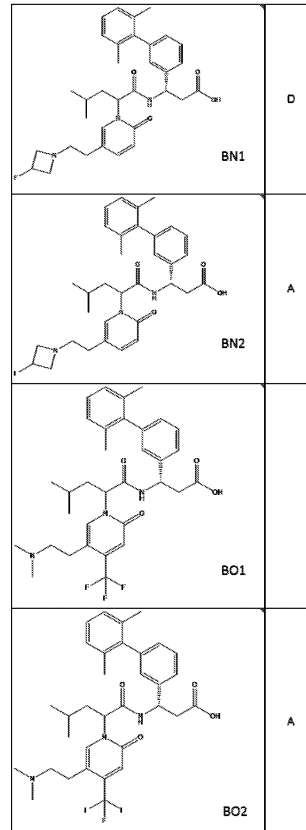
40

50

【図 1 - 5 5】



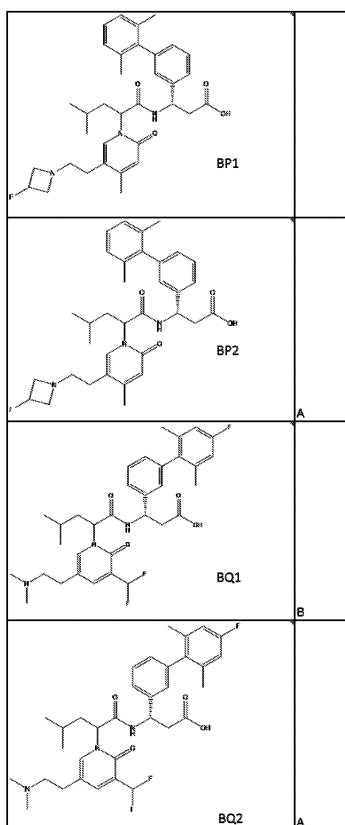
【図 1 - 5 6】



10

20

【図 1 - 5 7】



30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D	241/08	(2006.01)	C 0 7 D	241/08	
C 0 7 D	211/76	(2006.01)	C 0 7 D	211/76	
C 0 7 D	239/10	(2006.01)	C 0 7 D	239/10	
C 0 7 D	413/14	(2006.01)	C 0 7 D	413/14	
C 0 7 D	413/12	(2006.01)	C 0 7 D	413/12	
C 0 7 D	451/00	(2006.01)	C 0 7 D	451/00	
C 0 7 D	487/04	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 0
C 0 7 D	241/38	(2006.01)	C 0 7 D	241/38	
C 0 7 D	265/36	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 1
C 0 7 D	471/04	(2006.01)	C 0 7 D	265/36	
A 6 1 K	31/45	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 1 2 Z
A 6 1 K	31/517	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 4 Z
A 6 1 K	31/4725	(2006.01)	A 6 1 K	31/45	
A 6 1 K	31/451	(2006.01)	A 6 1 K	31/517	
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4725	
A 6 1 K	31/4965	(2006.01)	A 6 1 K	31/451	
A 6 1 K	31/502	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/513	(2006.01)	A 6 1 K	31/4965	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/502	
A 6 1 K	31/53	(2006.01)	A 6 1 K	31/513	
A 6 1 K	31/498	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/538	(2006.01)	A 6 1 K	31/53	
A 6 1 K	31/4375	(2006.01)	A 6 1 K	31/498	
A 6 1 K	31/437	(2006.01)	A 6 1 K	31/538	
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/4375	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
			A 6 1 P	1/04	
			A 6 1 P	35/02	

ロード 3 2 5

- (72)発明者 ハリソン, ブライス, エー.
アメリカ合衆国 0 1 7 0 1 マサチューセッツ州, フラミンガム, オールド ウッド ロード 7
- (72)発明者 リッパ, ブレイズ, エス.
アメリカ合衆国 0 1 7 4 2 マサチューセッツ州, コンコード, ポープ ロード 3 4 0
- (72)発明者 ロジャース, ブルース, エヌ.
アメリカ合衆国 0 2 4 7 8 マサチューセッツ州, ベルモント, コモン ストリート 2 5 2
- (72)発明者 コンゼ, カイル, ディー.
アメリカ合衆国 1 0 0 2 1 ニューヨーク州, ニューヨーク, イー. 7 0 ストリート 2 2 4, アpartment 6
- (72)発明者 ゲラシュト, アレクセイ, アイ.
アメリカ合衆国 0 8 8 2 2 ニュージャージー州, フレミントン, スカイライン ドライブ 2 0
- (72)発明者 デイ, タイラー
アメリカ合衆国 1 0 0 3 6 ニューヨーク州, ニューヨーク, ウェスト 4 8 ティーエイチ ストリート 5 2 0, アpartment 7 ジー
- (72)発明者 リン, フーヤン
アメリカ合衆国 0 1 7 7 6 マサチューセッツ州, サドベリー, サクソニー ドライブ 4 4
- (72)発明者 ハーン, クリストファー, エヌ.

- (72)発明者 アメリカ合衆国 02155 マサチューセッツ州, メドフォード, ウェブスター ストリート 32
スベンソン, マッツ, エー.
アメリカ合衆国 10011 ニューヨーク州, ニューヨーク, ウェスト 24 ティーエイチ スト
リート 160, アpartmentメント 19シー
- (72)発明者 キム, ビョンチャン
アメリカ合衆国 07093 ニュージャージー州, ウェスト ニューヨーク, ポート インペリアル
20, ナンバー 322
- (72)発明者 ジョン, チェン
アメリカ合衆国 02478 マサチューセッツ州, ベルモント, バンハム ストリート 19, デ
ィー4
- (72)発明者 ルゴフスコイ, アレクセイ, エー.
アメリカ合衆国 02478 マサチューセッツ州, ベルモント, オードリー ロード 35
- (72)発明者 ソーサ, ブライアン
アメリカ合衆国 02139 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, パール ストリート 126
- 審査官 神野 将志
- (56)参考文献 特開平10-059948 (JP, A)
特開平11-246531 (JP, A)
特表2002-544187 (JP, A)
特表2002-531439 (JP, A)
特表2004-519491 (JP, A)
特表2002-515509 (JP, A)
特表平09-505062 (JP, A)
特表平09-505590 (JP, A)
特表平08-508732 (JP, A)
国際公開第00/000481 (WO, A1)
Hans Ulrich Stilz et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1996年, 39(11), pp. 2118-2122
RESISTRY(STN)[online], 2011.09.01[検索日 2023.02.08] RN 1326569-08-7
、2008.09.21[検索日 2023.02.08] RN 1051184-00-9、2014.03.20[検索日
2023.02.08] RN 1570394-15-8、2010.04.08[検索日 2023.02.08] RN 12
17540-69-8
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D
A61K
CAplus/REGISTRY (STN)