

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6564029号
(P6564029)

(45) 発行日 令和1年8月21日(2019.8.21)

(24) 登録日 令和1年8月2日(2019.8.2)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04	104H
A61K 31/437	(2006.01)	C07D 471/04	CSP
A61K 31/444	(2006.01)	A61K 31/437	
A61P 3/00	(2006.01)	A61K 31/444	
A61P 29/00	(2006.01)	A61P 3/00	

請求項の数 17 (全 92 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-519838 (P2017-519838)
 (86) (22) 出願日 平成27年10月14日 (2015.10.14)
 (65) 公表番号 特表2017-531002 (P2017-531002A)
 (43) 公表日 平成29年10月19日 (2017.10.19)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2015/055420
 (87) 國際公開番号 WO2016/061160
 (87) 國際公開日 平成28年4月21日 (2016.4.21)
 審査請求日 平成30年10月12日 (2018.10.12)
 (31) 優先権主張番号 62/063,912
 (32) 優先日 平成26年10月14日 (2014.10.14)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 62/074,406
 (32) 優先日 平成26年11月3日 (2014.11.3)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国(US)

(73) 特許権者 509235556
 ヴァイティー ファーマシューティカルズ
 , エルエルシー
 アメリカ合衆国ニュージャージー州O79
 40, マディソン, ジラルダ・ファームズ
 5
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100118902
 弁理士 山本 修
 (74) 代理人 100106208
 弁理士 宮前 徹
 (74) 代理人 100120112
 弁理士 中西 基晴

最終頁に続く

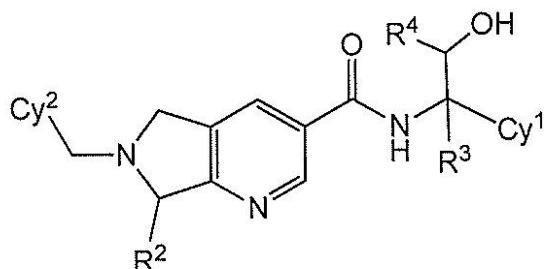
(54) 【発明の名称】 ROR-ガンマのジヒドロピロロピリジン阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式:

【化 1】



10

[式中、

R² は、(C₁ ~ C₃)アルキル、ヒドロキシ(C₁ ~ C₃)アルキル、ハロ(C₁ ~ C₃)アルキル、ベンジル、(C₁ ~ C₃)アルコキシ(C₁ ~ C₃)アルキル、テトラヒドロピラニルまたは-C₂H₅-テトラヒドロピラニルであり、

R³ および R⁴ は、それぞれ独立に、水素またはメチルであり、

Cy¹ は、それぞれ(C₁ ~ C₃)アルキルスルホニルで置換されている、フェニルまたはピリジルであり、

Cy² は、水素、ハロ(C₁ ~ C₃)アルキル、シクロヘキシリルまたはテトラヒドロピラ

20

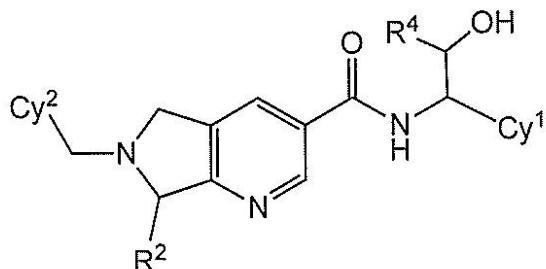
ニルであり、前記シクロヘキシリルおよびテトラヒドロピラニルは、ハロ（C₁～C₃）アルキルおよびC₁～C₃（アルコキシ）から選択される1つまたは複数の基でそれぞれ置換されていてもよい】

の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項2】

式：

【化2】



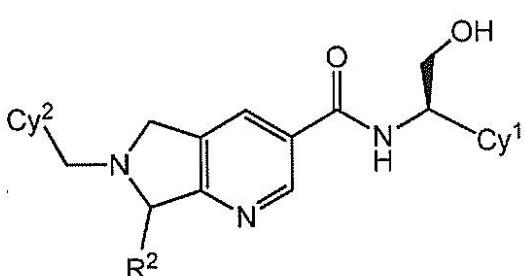
10

の化合物である、請求項1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項3】

式：

【化3】



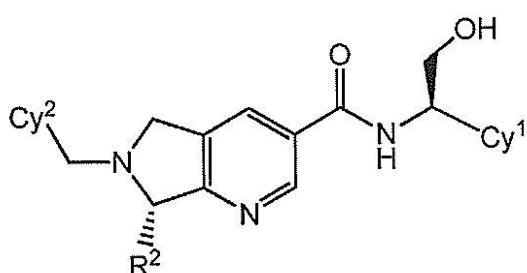
20

の化合物である、請求項1もしくは2に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項4】

式：

【化4】



30

の化合物である、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項5】

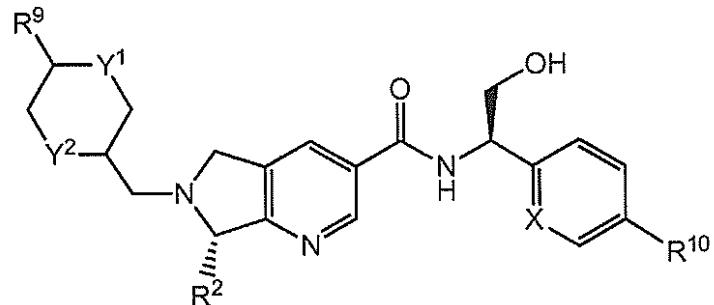
Cy²が、シクロヘキシリルまたはテトラヒドロピラニルであり、これらのそれぞれは、ハロ（C₁～C₃）アルキルおよびC₁～C₃（アルコキシ）から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

式：

40

【化5】



10

[式中、

Xは、C HまたはNであり、

Y¹は、Oであり、Y²は、C H₂であるか、Y¹は、C H₂であり、Y²はOであるか
、またはY¹およびY²は、それぞれC H₂であり、R⁹は、ハロ(C₁~C₃)アルキルであり、R¹⁰は、(C₁~C₃)アルキルスルホニルである]

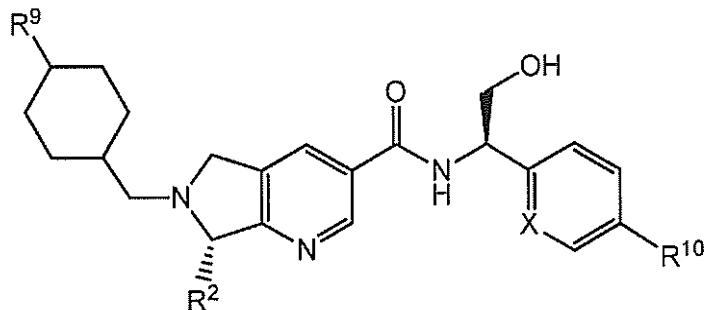
の化合物である、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項7】

20

式：

【化6】



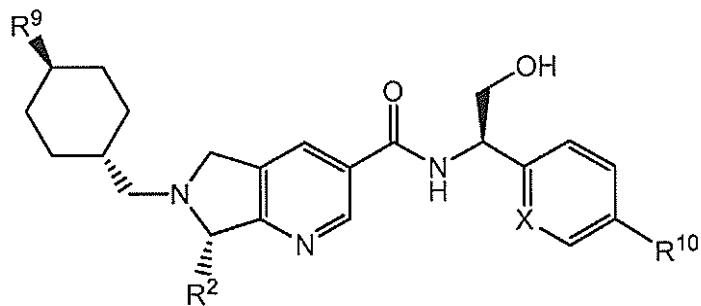
30

の化合物である、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項8】

式：

【化7】



40

の化合物である、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項9】

R²が、メチル、エチル、ベンジルまたはイソプロピルである、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 10】

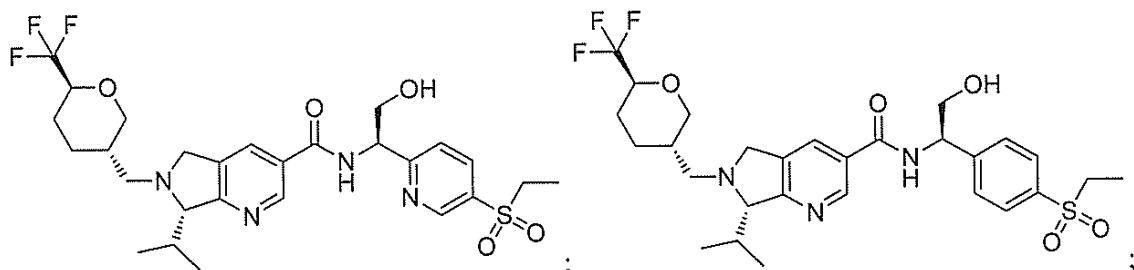
R^2 が、エチルまたはイソプロピルである、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

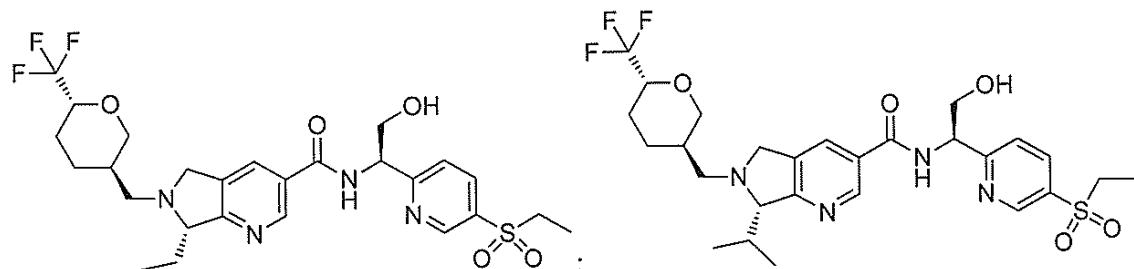
R^9 が、 C_2F_3 であり、 R^{10} が、 SO_2Et または SO_2Me である、請求項 6 から 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

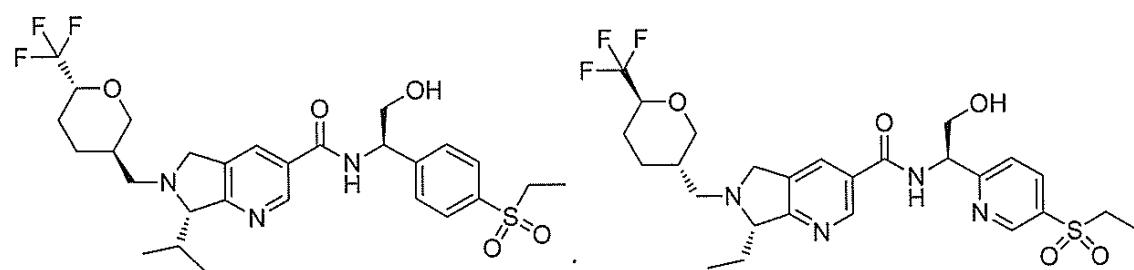
【化 8 - 1】



10

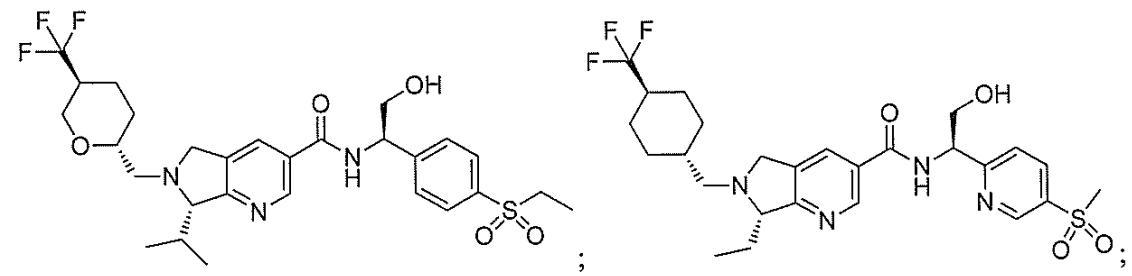
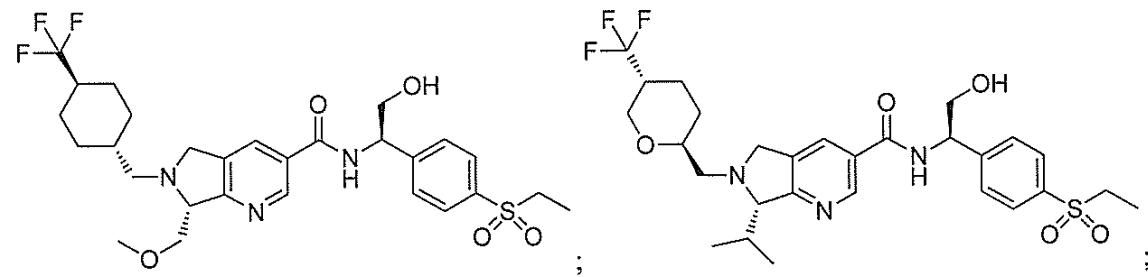
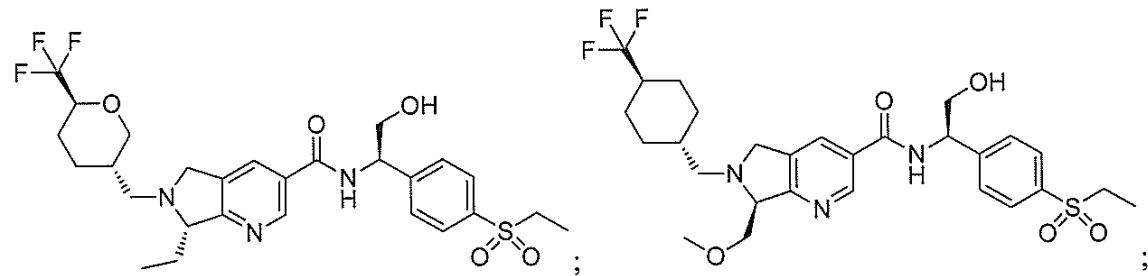
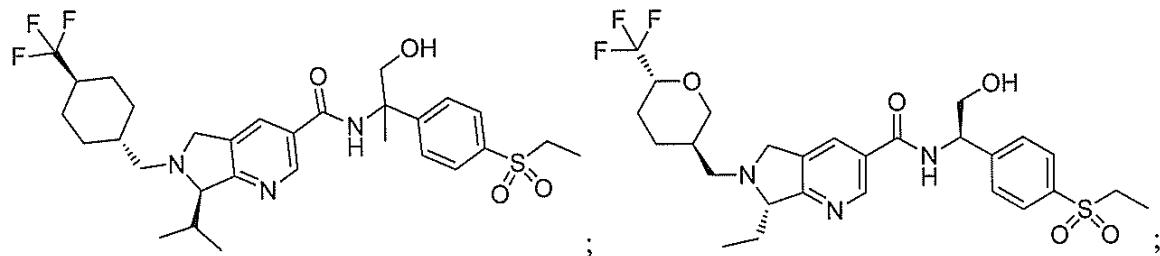
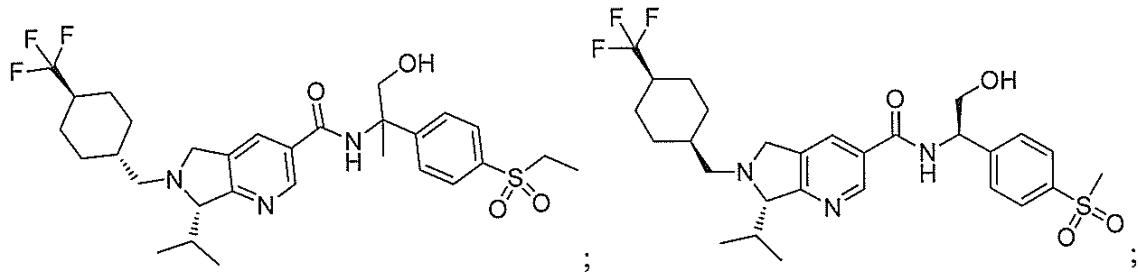


20

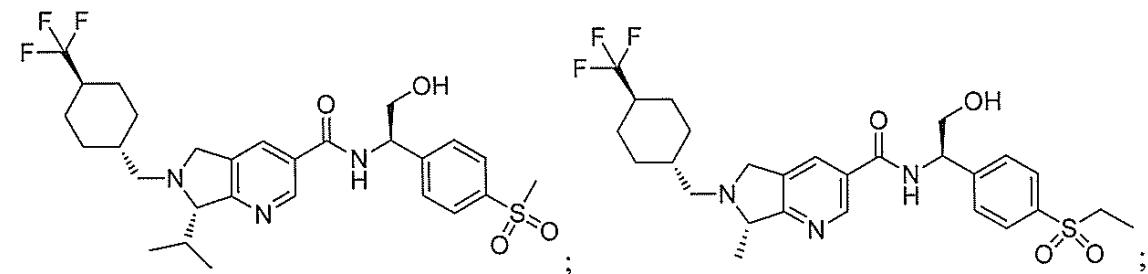
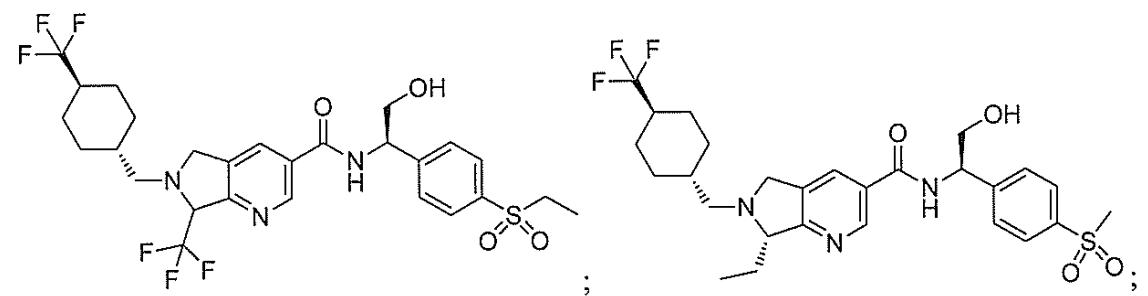
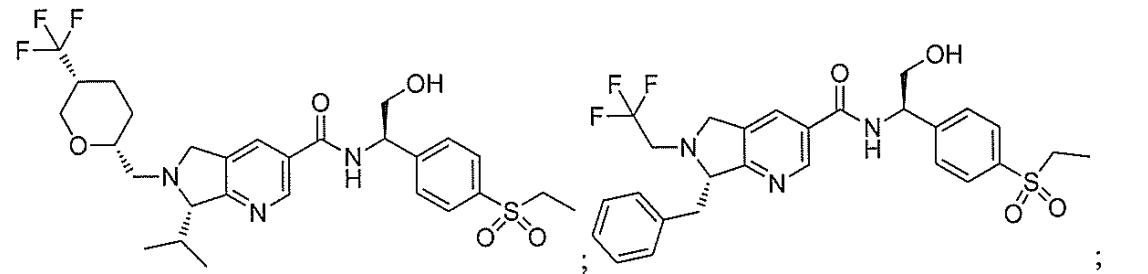
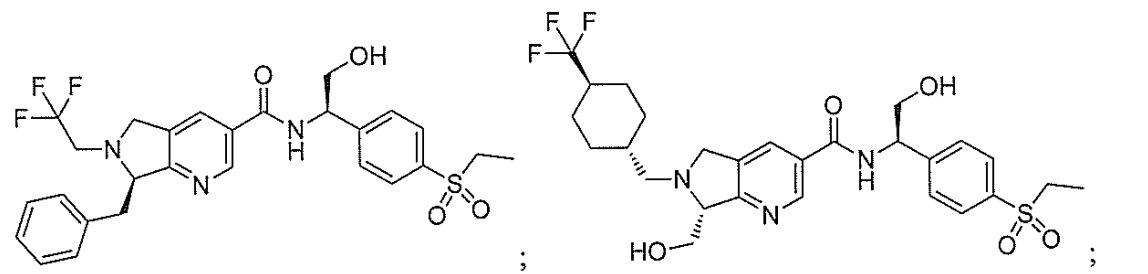
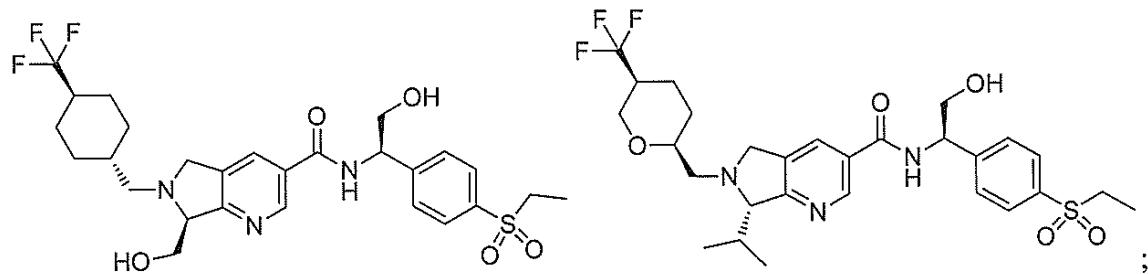


30

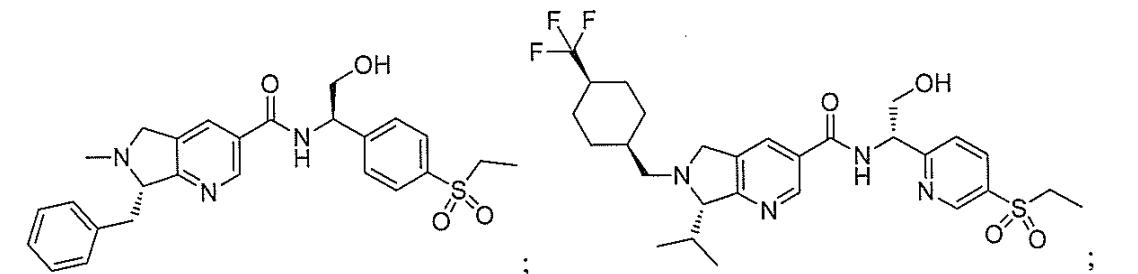
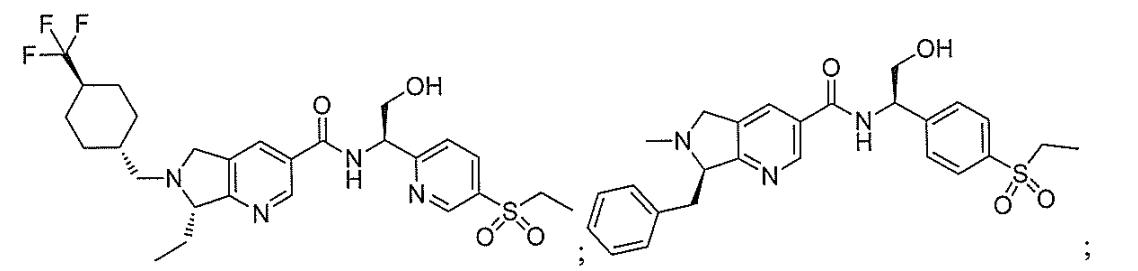
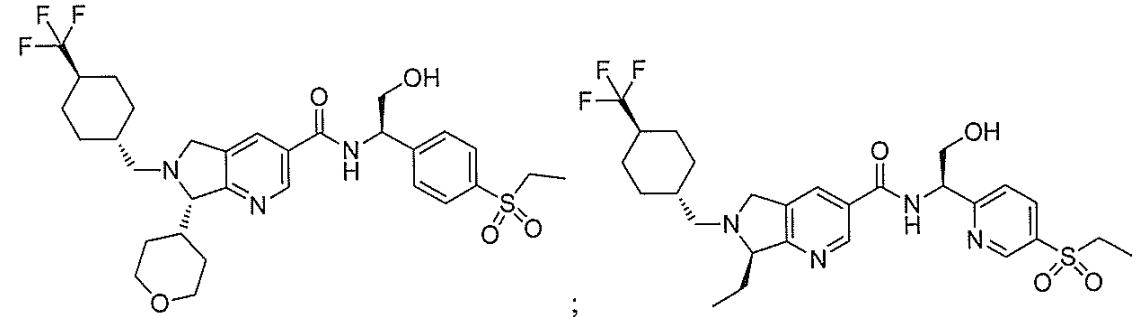
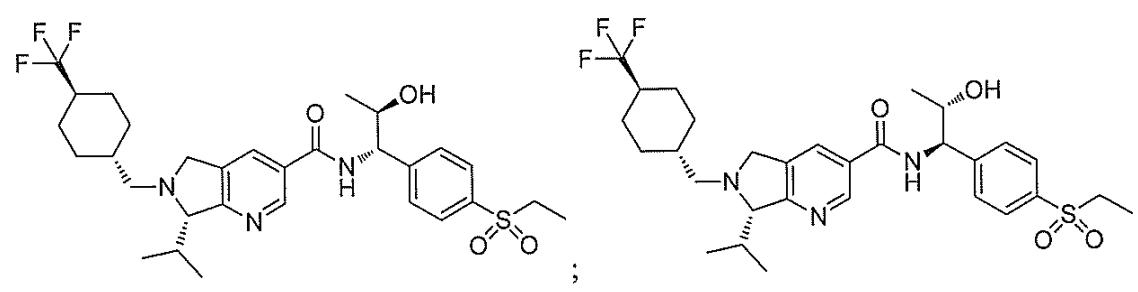
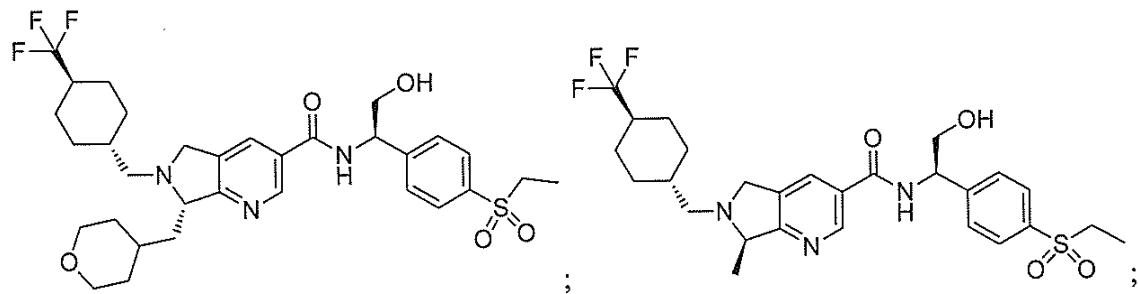
【化 8 - 2】



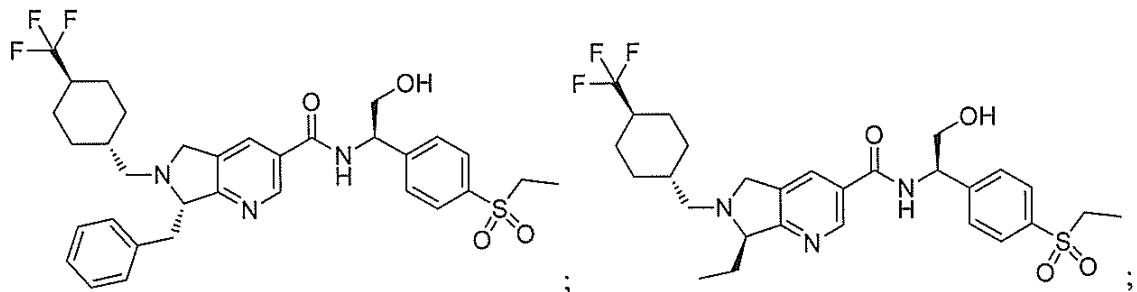
【化 8 - 3】



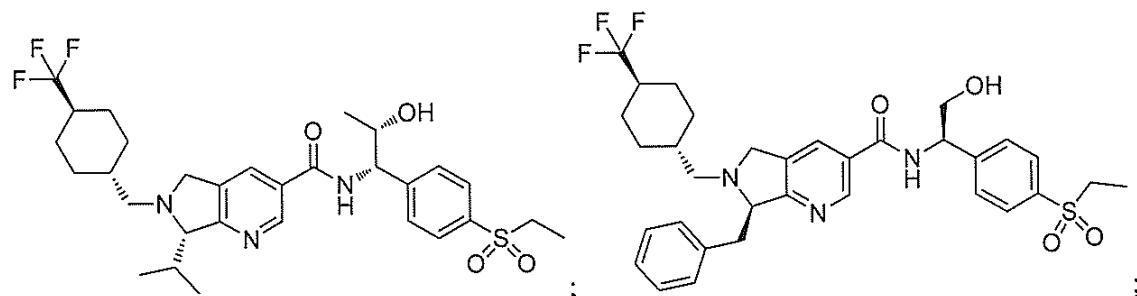
【化 8 - 4】



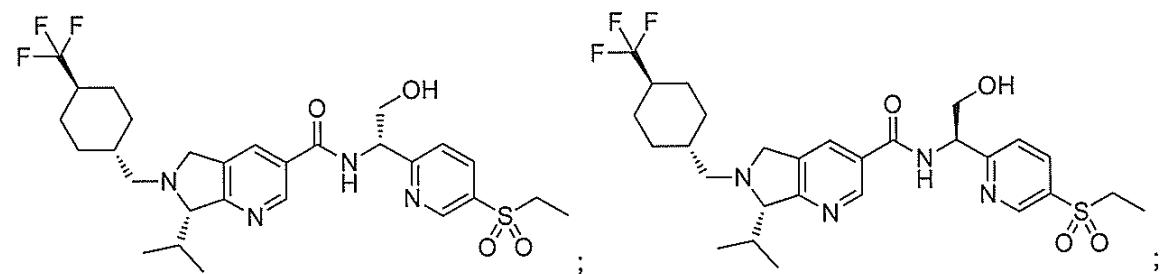
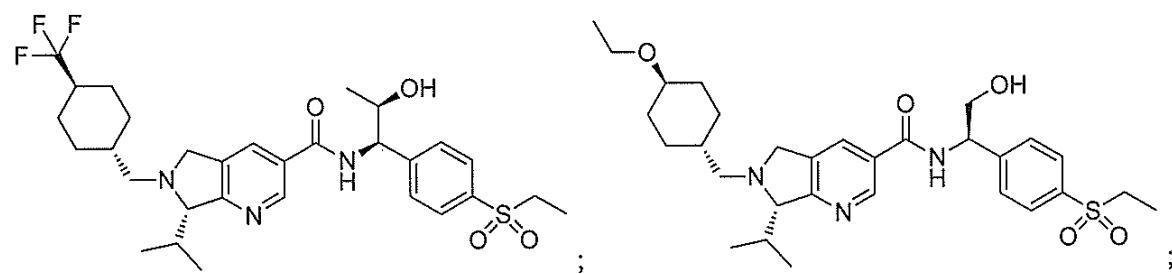
【化 8 - 5】



10

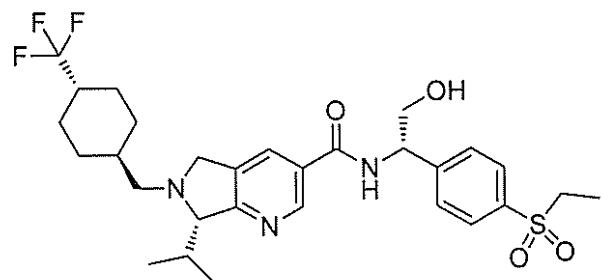
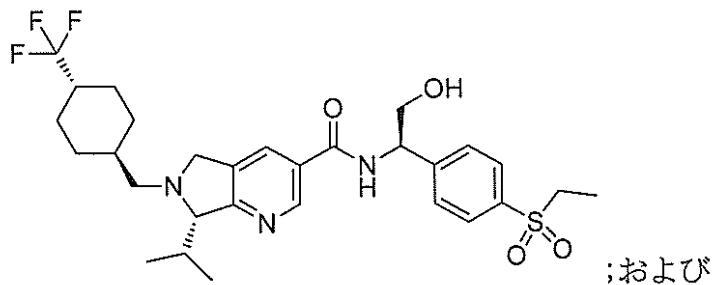


20



30

【化 8 - 6】



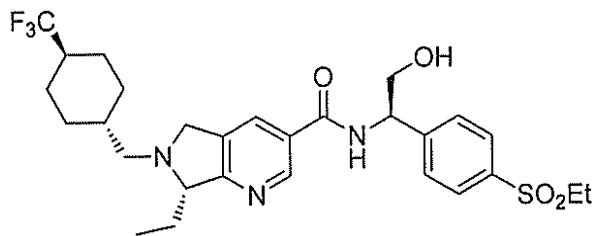
10

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 13】

式 :

【化 9】



20

の化合物である、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 14】

30

請求項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 15】

請求項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む、1つまたは複数の疾患または障害の治療における使用のための医薬組成物。

【請求項 16】

前記疾患または障害が、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、気管支炎、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、座瘡、じんましん、囊胞性線維症、同種移植の拒絶反応、多発性硬化症、強皮症、関節炎、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、変形性関節症、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス（SLE）、乾癬、橋本病、脾炎、自己免疫性糖尿病、I型糖尿病、自己免疫性眼疾患、潰瘍性結腸炎、クローン病、限局性腸炎、炎症性腸疾患（IBD）、炎症性腸症候群（IBS）、シェーグレン症候群、視神經炎、肥満、肝脂肪変性、脂肪組織に関連する炎症、インスリン抵抗性、II型糖尿病、視神經脊髄炎、重症筋無力症、加齢黄斑変性、ドライアイ、ブドウ膜炎、ギラン-バレー症候群、乾癬、乾癬性関節炎（PsA）、ステロイド抵抗性喘息、グレーブス病、強膜炎、大うつ病、季節性情動障害、PTSD、双極性障害、自閉症、てんかん、アルツハイマー、変更された睡眠および/または概日リズムに関連するCNS障害、子宮内膜症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）、ベーチェット病、皮膚筋炎、多発性筋炎、移植片対宿主病、原発性胆汁性肝硬変、肝線維症、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、サルコイドーシス、原発性硬化性胆管炎、自己免疫性甲状腺疾患、多腺性自己免疫性症候群 I

40

50

型、多腺性自己免疫性症候群ⅠⅠ型、セリック病、神経脊髄炎、若年性特発性関節炎、全身性硬化症、心筋梗塞、肺高血圧症、変形性関節症、皮膚リーシュマニア症、副鼻腔ボリポーラスならびにがんから選択される、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記疾患または障害が、喘息、アトピー性皮膚炎、座瘡、クローン病、限局性腸炎、潰瘍性結腸炎、シェーグレン症候群、ブドウ膜炎、ベーチェット病、皮膚筋炎、多発性硬化症、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス（SLE）、強皮症、乾癬、乾癬性関節炎（PSA）、ステロイド抵抗性喘息および関節リウマチから選択される、請求項16に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

関連出願

[0001]本出願は、2014年10月14日に出願された米国仮特許出願第62/063,912号および2014年11月3日に出願された米国仮特許出願第62/074,406号の出願日の利益を主張するものである。前述の出願の内容全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

発明の技術分野

20

[0002]本発明は、新規レチノイン酸受容体関連オーファン受容体ガンマ（「ROR」または「ROR-ガンマ」）阻害剤、それらの調製のためのプロセス、これらの阻害剤を含有する医薬組成物、ならびにRORによって媒介される、炎症性、代謝性、自己免疫性疾患および他の疾患の治療におけるそれらの使用を対象とする。

【背景技術】

【0003】

[0003]レチノイン酸受容体関連オーファン受容体（ROR）は、ステロイドホルモン核内受容体スーパーファミリー内の転写因子のサブファミリーである（JettenおよびJoo（2006）Adv. Dev. Biol. 2006, 16, 313~355）。RORファミリーは、RORアルファ（ROR）、RORベータ（ROR）およびRORガンマ（ROR）からなり、それぞれ、別個の遺伝子（ヒトにおいて：それぞれ、RORA、RORBおよびRORC；マウスにおいて：それぞれ、rora、rorbおよびrorc）によってコードされる。RORは、核内受容体の大部分によって共有される4つの主要なドメイン：N末端ドメイン、2つのジンクフィンガーモチーフからなる高度に保存されたDNA結合ドメイン（DBD）、ヒンジドメイン、およびリガンド結合ドメイン（LBD）を含有する。各ROR遺伝子は、それらのN末端ドメインのみが異なるいくつかのアイソフォームを発生させる。RORは、2つのアイソフォーム：ROR1およびROR2（RORtとしても公知である）を有する。RORは、ROR1および/またはRORTを指す。ROR1は、胸腺、筋肉、腎臓および肝臓を含む多様な組織において発現されるが、RORTは、免疫系の細胞において排他的に発現され、いくつかの二次リンパ組織の胸腺リンパ球新生および発達において重要な役割を有し、Th17細胞分化の主要調節因子である（Jetten, 2009, Nucle. Receppt. Signal., 7: e003, doi: 10.1621/nrs.07003、電子出版2009年4月3日）。

30

【0004】

[0004]Th17細胞は、炎症促進性サイトカインIL-17A、IL-17F、IL-21およびIL-22を優先的に产生するヘルパーT細胞のサブセットである。Th17細胞ならびにIL-17、IL-21、IL-22、GM-CSFおよびCCL20等のそれらのエフェクター分子は、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、乾癬、炎症性腸疾患、アレルギーおよび喘息等のいくつかの自己免疫性および炎症性疾患の発病機序に関連する（Maddurら、2012、Am. J. Pathol., 181

40

50

: 8 ~ 18)。最近の所見は、座瘡の発病機序におけるIL17およびTh17細胞の役割を裏付けるものである(Thiboutotら、2014、J. Invest. Dermatol. 134(2):307~10、doi:10.1038/jid.2013.400; Agakら、2014、J. Invest. Dermatol. 134(2):366~73、doi:10.1038/jid.2013.334、電子出版2013年4月7日)。Th17細胞は、子宮内膜症に関連する炎症、慢性炎症性疾患の強力な誘導因子でもある(Hirataら、2010、Endocrinol. 151:5468~5476; Hirataら、2011、Fertil Steril. 95(1):113~7、doi:10.1016/j.fertnstert.2011.04.060、電子出版2011年5月20日)。加えて、Th17細胞は、実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)、コラーゲン誘導性関節炎(CIA)およびアジュバント誘導性関節炎(AIA)のマウス自己免疫モデルにおいて主要な役割を有する(Bedoyaら、2013、Clin. Dev. Immunol. 2013:986789、電子出版2013年12月26日)。Th17細胞は、炎症性および自己免疫性疾患プロセス中に活性化され、標的組織において病理を媒介するために、他の炎症性細胞型、特に好中球を動員することを司る(MiossecおよびKolls、2012、Nature Rev. 11:763~776; Kornら、2009、Annu. Rev. Immunol. 27:485~517)。異常なTh17細胞機能は、多発性硬化症および関節リウマチを含む多様な自己免疫性疾患に関与するとされてきた。自己免疫性疾患は、エフェクターおよび調節性T細胞の間の平衡の破壊から生じると考えられている(Soltら、2012、ACS Chem. Biol. 7:1515~1519、電子出版2012年7月9日)。Th17細胞分化およびTh17細胞の病因的役割に対するROR γ tの重要性は、ROR γ t欠損マウスが極めて少ないTh17細胞を有し、EAEの重症度における低減を有するという事実によって証明される(Ivanovら、2006、Cell. 126:1121~1133)。

【0005】

[0005]概日リズムは、内因性の概日時計によって調節される挙動および生理学的变化の1日サイクルである。若干数の研究が、核内受容体(ROR γ tを含む)機能および発現、概日調節回路ならびに種々の生理学的プロセスの調節の間の関連性を確立してきた(Jetteen(2009)前掲書)。

【0006】

[0006]閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)は、Tリンパ球によって調節される慢性炎症性疾患である。OSAS患者は、末梢Th17細胞頻度、IL-17およびROR γ tレベルにおける有意な増大を有する(Yeら、2012、Mediators Inflamm. 2012:815308、doi:10.1155/2012/815308、電子出版2012年12月31日)。

【0007】

[0007]若干数の研究は、がんにおけるROR γ tの役割の証拠を提供してきた。ROR γ tの発現が欠損しているマウスは、高頻度で肝臓および脾臓に転移する胸腺リンパ腫の高い発生率を呈する。腫瘍微小環境におけるTh17関連遺伝子(ROR γ tを含む)の高発現および高レベルのTh17細胞は、肺、胃、乳および結腸がんを含む種々のがんにおける予後不良と相關することが示されてきた(Tosoliniら、2011、Cancer Res. 71:1263~1271、doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-2907、電子出版2011年2月8日; Suら、2014、Immunol. Res. 58:118~124、doi:10.1007/s12026-013-8483-y、電子出版2014年1月9日; Carmiら、2011、J. Immunol. 186:3462~3471、doi:10.4049/jimmunol.1002901、電子出版2011年2月7日; Chenら、2013、Histopathology. 63:225~233、doi:10.1111/his.12156、電子出版2013年6月6日)。

10

20

30

40

50

【0008】

[0008] ROR は、脂質 / グルコース恒常性において調節的役割を有することも同定され、メタボリックシンドローム、肥満 (Meissburgerら、2011、EMBO Mol. Med.、3: 637~651)、肝脂肪変性、インスリン抵抗性および糖尿病に関与するとされてきた。

【0009】

[0009] 炎症性、代謝性、概日効果、がんならびに自己免疫性疾患および障害の発病機序におけるROR の役割のさらなる裏付けは、下記の参考文献において見ることができる : Changら、2012、J. Exp. Pharmacol.、4: 141~148; Jettenら、2013、Frontiers Endocrinol.、4: 1~8 ; HuhおよびLittman、2012、Eur. J. Immunol.、42: 2232~2237 ; Martinezら、2008、Ann. N. Y. Acad. Sci.、1143: 188~211 ; Pantelyushinら、2012、J. Clin. Invest.、122: 2252~2256 ; JettenおよびUeda、2002、Cell Death Differen.、9: 1167~1171 ; Soltら、2010、Curr. Opin. Lipidol.、21: 204~211。

10

【0010】

[0010] 疾患発病機序においてROR が果たす役割を考慮して、ROR 活性ならびに IL17 産生を含む Th17 細胞分化および活性の阻害は、有意な治療的利益となるであろう。したがって、ROR 活性を阻害し、それ故、ROR によって媒介される、炎症性、自己免疫性、代謝性、概日効果、がん、および他の疾患、例えば、喘息、アトピー性皮膚炎、座瘡、クローン病、限局性腸炎、潰瘍性結腸炎、シェーグレン症候群、ブドウ膜炎、ベーチェット病、皮膚筋炎、多発性硬化症、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス、強皮症、乾癬、乾癬性関節炎、ステロイド抵抗性喘息および関節リウマチ等の治療において有用性を有する、化合物を調製することが望ましい。

20

【発明の概要】

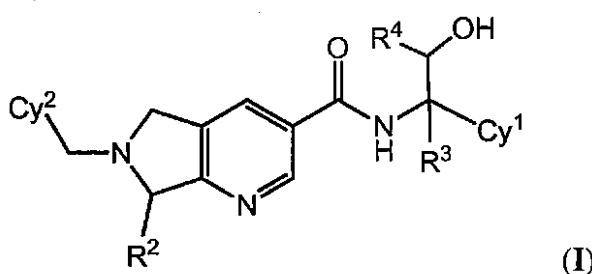
【0011】

[0011] 本明細書において記述される化合物および薬学的に許容されるその組成物は、ROR の有効な阻害剤であることが現在分かっている（例えば、表2を参照）。そのような化合物は、式(I) :

30

【0012】

【化1】



40

【0013】

[式中、R²、R³、R⁴、Cy¹ および Cy² のそれぞれは、本明細書において定義され記述される通りである]

の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む。

【0014】

[0012] 提供化合物および薬学的に許容されるその組成物は、ROR の逆アゴニストまたはアンタゴニストであり、多様な疾患、障害または状態を治療するために有用である。そのような疾患、障害または状態は、本明細書において記述されるものを含む。

【0015】

[0013] 提供化合物は、単独で（すなわち、単剤療法として）、または本明細書において

50

記述される適応症のいずれかを治療するために有効な1つもしくは他の治療剤と組み合わせて、使用することができる。

【0016】

[0014]本明細書において提供される化合物は、無細胞競合アッセイ、細胞ベースの転写アッセイ、全血アッセイおよびhERGカリウムチャネルアッセイにおいて治療関連性を有するという技術的利点を保有し、例えば、以下の表2および3を参照されたい。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】[0015] (S)-7-エチル-N-((R)-1-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)-6-((trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミドメシレートの粉末X線ディフラクトグラムを描寫する図である。

10

【発明を実施するための形態】

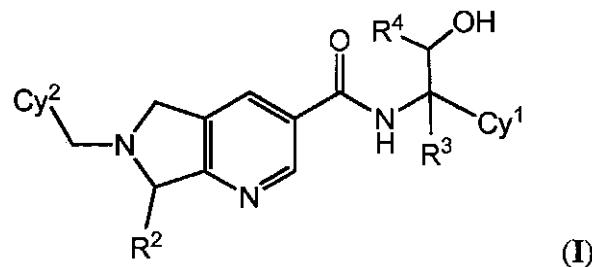
【0018】

1. 本発明の化合物の概要

[0016]ある特定の実施形態において、本発明は、式(I)：

【0019】

【化2】



20

【0020】

[式中、

R²は、(C₁~C₃)アルキル、ヒドロキシ(C₁~C₃)アルキル、ハロ(C₁~C₃)アルキル、ベンジル、(C₁~C₃)アルコキシ(C₁~C₃)アルキル、テトラヒドロピラニルまたは-C_H₂-テトラヒドロピラニルであり、

30

R³およびR⁴は、それぞれ独立に、水素またはメチルであり、

Cy¹は、それぞれ(C₁~C₃)アルキルスルホニルで置換されている、フェニルまたはピリジルであり、

Cy²は、水素、ハロ(C₁~C₃)アルキル、シクロヘキシルまたはテトラヒドロピラニルであり、シクロヘキシルおよびテトラヒドロピラニルは、ハロ(C₁~C₃)アルキルおよびC₁~C₃(アルコキシ)から選択される1つまたは複数の基でそれぞれ置換されていてもよい]

の化合物、または薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0021】

40

2. 化合物および定義

[0017]用語「ハロ」および「ハロゲン」は、本明細書において使用される場合、フッ素(フルオロ、-F)、塩素(クロロ、-Cl)、臭素(ブロモ、-Br)およびヨウ素(ヨード、-I)から選択される原子を指す。

【0022】

[0018]用語「アルキル」は、単独でまたは例えば「ハロアルキル」等のより大きい部分の一部として使用される場合、別段の指定がない限り、1~6個の炭素原子を有する飽和一価直鎖または分枝鎖炭化水素ラジカルを意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル等を含

50

む。「一価」は、分子の残りと1点で結合していることを意味する。

【0023】

[0019]用語「ハロアルキル」または「ハロシクロアルキル」は、モノ、ポリおよびペルハロアルキル基を含み、ハロゲンは、フッ素、塩素、ヨウ素および臭素から独立に選択される。

【0024】

[0020]本明細書において使用される場合、用語「対象」および「患者」は交換可能に使用されてよく、治療を必要とする哺乳動物、例えば、コンパニオンアニマル（例えば、イヌ、ネコ等）、家畜（例えば、雌ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ等）および実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモット等）を意味する。典型的には、対象は、治療を必要とするヒトである。10

【0025】

[0021]ある特定の開示化合物は、種々の立体異性形態で存在し得る。立体異性体は、それらの空間的配列のみが異なる化合物である。鏡像異性体は、それらの鏡像を重ね合わせることができない立体異性体の対であり、最も一般的には、これらがキラル中心として作用する非対称に置換された炭素原子を含有するからである。「鏡像異性体」は、互いの鏡像であり、重ね合わせることができない分子の対の一方を意味する。ジアステレオマーは、2個以上の非対称に置換された炭素原子を含有する立体異性体である。構造式中の記号「*」は、キラル炭素中心の存在を表す。「R」およびS」は、1個または複数のキラル炭素原子周囲の置換基の配置を表す。故に、「R*」および「S*」は、1個または複数のキラル炭素原子周囲の置換基の相対的配置を示す。20

【0026】

[0022]「ラセミ体」または「ラセミ混合物」は、等モル量の2つの鏡像異性体の化合物を意味し、そのような混合物は、光学活性を呈さない、すなわち、偏光面を回転させない。。

【0027】

[0023]「幾何異性体」は、炭素-炭素二重結合との、シクロアルキル環との、または架橋二環式系との関係で、置換基原子の配向が異なる異性体を意味する。炭素-炭素二重結合の両側の原子（H以外）は、E（置換基が炭素-炭素二重結合の反対側にある）またはZ（置換基が同じ側に配向されている）配置であってよい。「R」、「S」、「S*」、「R*」、「E」、「Z」、「c i s」および「t r a n s」は、コア分子と相対的な配置を示す。開示化合物が、特定の幾何異性体形態を示すことなく構造によって命名または描写される場合、名称または構造は、他の幾何異性体がない1つの幾何異性体、幾何異性体の混合物、またはすべての幾何異性体を包括することを理解されたい。30

【0028】

[0024]本発明の化合物は、個々の鏡像異性体としていずれかのエナンチオ特異的合成によって調製されてもよいし、鏡像異性的に富化された混合物から分割されてもよい。従来の分割技術は、鏡像異性体対の各異性体の遊離塩基の塩を、光学的に活性な酸を使用して形成すること（続いて、遊離塩基の分別結晶および再生）、鏡像異性体対の各鏡像異性体の酸形態の塩を、光学的に活性なアミンを使用して形成すること（続いて、遊離酸の分別結晶および再生）、鏡像異性体対の鏡像異性体のそれぞれのエステルもしくはアミドを、光学的に純粋な酸、アミンもしくはアルコールを使用して形成すること（続いて、キラル補助基のクロマトグラフ分離および除去）、または出発材料または最終生成物いずれかの鏡像異性混合物を、種々の周知のクロマトグラフ法を使用して分割することを含む。40

【0029】

[0025]開示化合物の立体化学が構造によって命名または描写される場合、命名または描写された立体異性体は、他の立体異性体のすべてに対して重量で少なくとも60%、70%、80%、90%、99%または99.9%の純度である。他の立体異性体のすべてに対する重量パーセントの純度は、1つの立体異性体（stereoisomer）の重量の、他の立体異性体の重量を分母とする比である。単一の鏡像異性体が構造によって命50

名または描写される場合、描写または命名された鏡像異性体は、重量で少なくとも 60%、70%、80%、90%、99% または 99.9% 光学的に純粋である。重量パーセント光学純度は、鏡像異性体の重量の、鏡像異性体の重量プラスその光学異性体の重量を分母とする比である。

【0030】

[0026] 開示化合物の立体化学が構造によって命名または描写され、命名または描写された構造が 1 つを超える立体異性体を（例えば、ジアステレオマー対のように）包括する場合、包括される立体異性体または包括される立体異性体の任意の混合物の 1 つが含まれることを理解されたい。命名または描写された立体異性体の立体異性体純度は、他の立体異性体のすべてに対して重量で少なくとも 60%、70%、80%、90%、99% または 99.9% の純度であることをさらに理解されたい。この場合の立体異性体純度は、名称または構造によって包括される立体異性体の混合物中の総重量を、立体異性体のすべての混合物中の総重量で割ることによって決定される。10

【0031】

[0027] 開示化合物が立体化学を示すことなく構造によって命名または描写され、化合物が 1 つのキラル中心を有する場合、名称または構造は、対応する光学異性体がない化合物の 1 つの鏡像異性体、化合物のラセミ混合物、およびその対応する光学異性体に対して 1 つの鏡像異性体が富化された混合物を包括することを理解されたい。

【0032】

[0028] 開示化合物が立体化学を示すことなく構造によって命名または描写され、少なくとも 2 つのキラル中心を有する場合、名称または構造は、他のジアステレオマーがない 1 つの立体異性体、立体異性体の混合物、および他のジアステレオマーに対して 1 つまたは複数のジアステレオマーが富化された立体異性体の混合物を包括することを理解されたい。20

【0033】

[0029] 本発明の化合物は、薬学的に許容される塩の形態で存在してよい。医薬における使用では、本発明の化合物の塩は、非毒性の「薬学的に許容される塩」を指す。薬学的に許容される塩形態は、薬学的に許容される酸性 / アニオン性または塩基性 / カチオン性塩を含む。

【0034】

[0030] 薬学的に許容される塩基性 / カチオン性塩は、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、ジエタノールアミン塩、n - メチル - D - グルカミン塩、L - リシン塩、L - アルギニン塩、アンモニウム塩、エタノールアミン塩、ピペラジン塩およびトリエタノールアミン塩を含む。30

【0035】

[0031] 薬学的に許容される酸性 / アニオン性塩は、例えば、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、酒石酸水素塩、炭酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシリルレゾルシン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、リンゴ酸塩、マレイイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、硝酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩およびトシリル酸塩を含む。40

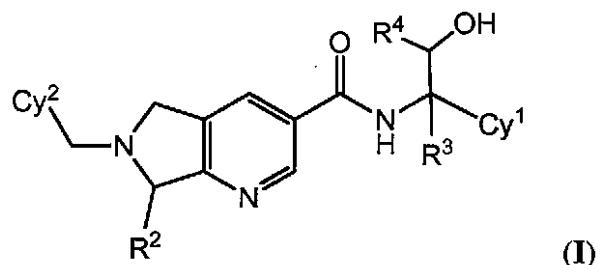
【0036】

3. 例示的な化合物の記述

[0032] 第 1 の実施形態において、本発明は、式 (I)

【0037】

【化3】



【0038】

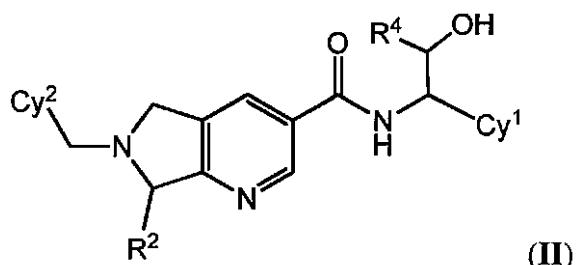
[式中、変数は、上述した通りである]

の化合物、または薬学的に許容されるその塩を提供する。

[0033]第2の実施形態において、式(I)の化合物は、式(II)：

【0039】

【化4】



10

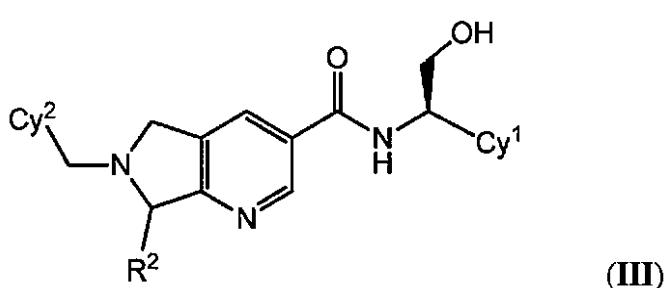
【0040】

[構造式(II)中の変数は、式(I)について記述された通りである]
の化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

[0034]第3の実施形態において、式(I)の化合物は、式(III)：

【0041】

【化5】



20

30

【0042】

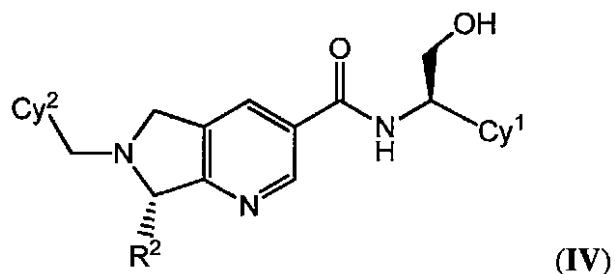
[構造式(III)中の変数は、式(I)について記述された通りである]
の化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

40

[0035]第4の実施形態において、式(I)の化合物は、式(IV)：

【0043】

【化6】



【0044】

10

[構造式(IV)中の変数は、式(I)について記述された通りである]
の化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

[0036]第5の実施形態において、式(I)から(IV)中のCy²は、シクロヘキシリルまたはテトラヒドロピラニルであり、これらのそれぞれは、ハロ(C₁~C₃)アルキルおよびC₁~C₃(アルコキシ)から選択される1つまたは複数の基で置換されていてよい。

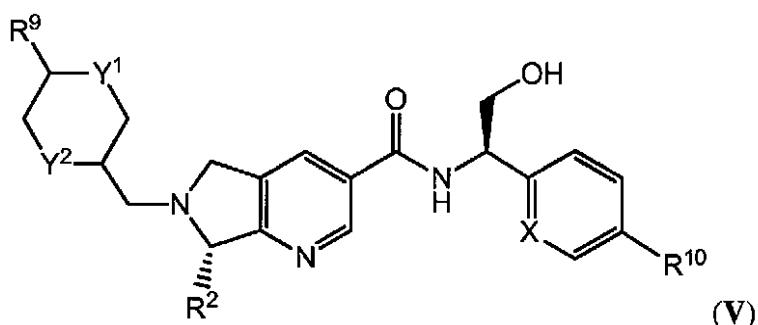
【0045】

[0037]第6の実施形態において、式(I)の化合物は、式(V)：

【0046】

【化7】

20



【0047】

30

[式中、Xは、CHまたはNであり、Y¹は、Oであり、Y²は、CH₂であるか、Y¹は、CH₂であり、Y²は、Oであるか、またはY¹およびY²は、それぞれCH₂であり；R⁹は、ハロ(C₁~C₃)アルキルであり；R¹⁰は、(C₁~C₃)アルキルスルホニルであり、残りの変数は、式(I)または第5の実施形態について記述された通りである]

の化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

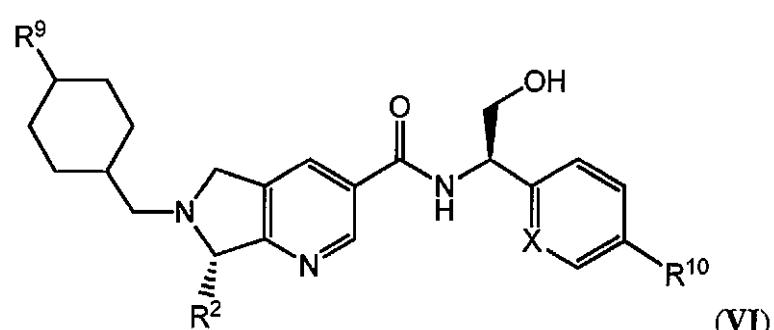
【0048】

[0038]第7の実施形態において、式(I)の化合物は、式(VI)：

【0049】

【化8】

40



【0050】

50

[式中、構造式(VI)中の変数は、式(I)または第5もしくは第6の実施形態について記述された通りである]

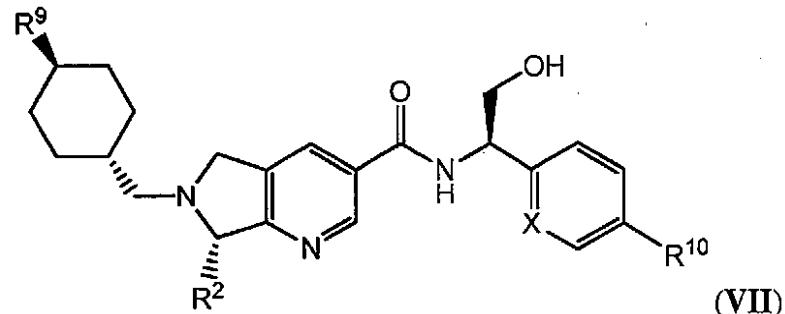
の化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

【0051】

[0039]第8の実施形態において、式(I)の化合物は、式(VII)：

【0052】

【化9】



10

【0053】

[式中、構造式(VII)中の変数は、式(I)または第5もしくは第6の実施形態について記述された通りである]

の化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

20

【0054】

[0040]第9の実施形態において、式(I)から(VII)中のR²は、メチル、エチル、ベンジルまたはイソプロピルであり、変数(variables)の残りは、式(I)または第5もしくは第6の実施形態において記述された通りである。代替として、式(I)から(VII)中のR²は、エチルまたはイソプロピルであり、変数の残りは、式(I)または第5もしくは第6の実施形態において記述された通りである。

【0055】

[0041]第10の実施形態において、式(V)および(VII)中のR⁹は、CF₃であり、R¹⁰は、SO₂EtまたはSO₂Meであり、変数の残りは、式(I)、または第5、第6もしくは第9の実施形態において記述された通りである。

30

【0056】

[0042]本発明の化合物の具体例は、例示において提供される。これらの化合物の薬学的に許容される塩および中性形態は、本発明に含まれる。

[0043]ある特定の実施形態において、本発明は、先述の例における化合物のいずれか1つ、または薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0057】

[0044]ある特定の実施形態において、本発明は、RORによって媒介される障害を有する患者(例えば、ヒト)を治療する方法であって、患者に、有効量の化合物を、本明細書において記述される任意の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは組成物とともに投与するステップを含む、方法を提供する。

40

【0058】

4. 使用、製剤および投与

薬学的に許容される組成物

[0045]別の実施形態によれば、本発明は、本発明の化合物と、薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルとを含む組成物を使用して、RORによって媒介される障害を有する対象(例えば、ヒト)を治療する方法を提供する。ある特定の実施形態において、提供組成物中における本発明の化合物の量は、生物学的試料においてまたは対象において、RORに対する逆アゴニストまたはアンタゴニストとして有効であるようなものである。ある特定の実施形態において、提供組成物は、そのような組成物を必要とする対象への投与のために製剤化される。一部の実施形態において、提供組成物は、対象への

50

経口投与のために製剤化される。

【0059】

[0046]用語「薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクル」は、それを用いて製剤化される化合物の薬理活性を破壊しない、非毒性の担体、アジュバントまたはビヒクルを指す。本開示の組成物において使用され得る薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルは、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミン等の血清タンパク質、リン酸塩等の緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩、または硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩等の電解質、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン・ポリオキシプロピレン・ブロックポリマー、ポリエチレングリコール、および羊毛脂を含むがこれら限定されない。10

【0060】

[0047]本明細書において記述される組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、経直腸的に、鼻腔内に、頬側に、経膿的にまたは埋込みレザバーを介して投与されてよい。用語「非経口」は、本明細書において使用される場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内および頭蓋内注射または注入技術を含む。20

【0061】

[0048]経口投与のための液体剤形は、薬学的に許容される乳剤、マイクロ乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤を含むがこれらに限定されない。活性化合物に加えて、液体剤形は、例えば、水、または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤等、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1，3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実、ラッカセイ、コーン、胚芽、オリーブ、ヒマシおよびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物等の、当技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤を含有してよい。不活性希釈剤のほかに、経口組成物は、湿潤剤、乳化および懸濁化剤、甘味、香味および着香剤等のアジュバントを含むことができる。30

【0062】

[0049]注射用調製物、例えば、滅菌注射用水溶液または油脂性懸濁液は、公知の技術に従い、好適な分散または湿潤剤および懸濁化剤を使用して製剤化されてよい。滅菌注射用調製物は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液、懸濁液またはエマルション、例えば、1，3-ブタンジオール中溶液等であってもよい。許容されるビヒクルおよび溶媒のうちで用いられ得るのは、水、リングル液、U.S.P.および等張塩化ナトリウム溶液である。加えて、滅菌固定油が、溶媒または懸濁媒として慣例的に用いられる。この目的のために、合成モノ-またはジグリセリドを含むあらゆる無刺激性固定油を用いることができる。加えて、オレイン酸等の脂肪酸が注射液の調製において使用される。40

【0063】

[0050]注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通す濾過によって、または滅菌剤を、使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒質に溶解もしくは分散することができる滅菌固体組成物の形態で取り込むことによって、滅菌することができる。

【0064】

[0051]提供化合物の効果を持続させるために、多くの場合、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を減速させることが望ましい。これは、難水溶性の結晶性または非晶質材料の液体懸濁液の使用によって遂行され得る。次いで、化合物の吸収速度は、その溶解速度によって決まり、これは、今度は、結晶サイズおよび結晶形態によって決まり得る。代50

替として、非経口的に投与される化合物形態の遅延吸収は、化合物を油ビヒクル中に溶解または懸濁することによって遂行される。注射用デポー形態は、ポリラクチド - ポリグリコリド等の生分解性ポリマー中、化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することによって作製される。化合物対ポリマーの比、および用いられる特定のポリマーの性質に応じて、化合物放出の速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例は、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)を含む。デポー注射用製剤は、化合物を、生体組織と適合性であるリポソームまたはマイクロ乳剤に封入することによっても調製される。

【 0 0 6 5 】

[0052] 経口投与のための固体剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤を含む。そのような固体剤形において、活性化合物は、クエン酸ナトリウムまたは第二リン酸カルシウム等の少なくとも1つの不活性な薬学的に許容される賦形剤または担体、ならびに / または a) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸等の充填剤もしくは增量剤、b) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロースおよびアカシア等の結合剤、c) グリセロール等の保湿剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、バレイショまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケートおよび炭酸ナトリウム等の崩壊剤、e) パラフィン等の溶液遅延剤、f) 第4級アンモニウム化合物等の吸収加速剤、g) 例えば、セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレート等の湿潤剤、h) カオリンおよびベントナイト粘土等の吸収剤、ならびに i) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびそれらの混合物等の滑沢剤と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤も含んでよい。10

【 0 0 6 6 】

[0053] 同様の種類の固体組成物は、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコール等の賦形剤を使用して、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル剤における充填剤として用いられてもよい。錠剤、糖衣錠剤、カプセル剤、丸剤および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティングおよび医薬製剤分野において周知である他のコーティング等のコーティングおよび外殻を用いて調製することができる。これらは乳白剤を場合により含有してよく、活性原料のみを、または優先的に、腸管のある特定の部分で、場合により、遅延様式で放出するような組成物であってもよい。使用することができる包埋組成物の例は、ポリマー性物質およびワックスを含む。同様の種類の固体組成物は、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレン(p o l e t h y l e n e)グリコール等の賦形剤を使用して、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル剤における充填剤として用いられてもよい。30

【 0 0 6 7 】

[0054] 提供化合物は、上記で注記した通りの1つまたは複数の賦形剤を加えた、マイクロカプセル形態であってもよい。錠剤、糖衣錠剤、カプセル剤、丸剤および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティングおよび医薬製剤分野において周知である他のコーティング等のコーティングおよび外殻を用いて調製することができる。そのような固体剤形において、活性化合物は、スクロース、ラクトースまたはデンプン等の少なくとも1つの不活性希釈剤と混和されてよい。そのような剤形は、通常の実務と同様に、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、錠剤化滑沢剤ならびにステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロース等の他の錠剤化助剤も含んでよい。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤も含んでよい。これらは乳白剤を場合により含有してよく、活性原料のみを、または優先的に、腸管のある特定の部分で、場合により、遅延様式で放出する組成物であってもよい。使用することができる包埋組成物の例は、ポリマー性物質およびワックスを含む。40

【 0 0 6 8 】

[0055] 本発明の化合物の局所または経皮投与のための剤形は、軟膏剤、ペースト剤、ク50

リーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、液剤、スプレー剤、吸入剤またはパッチ剤を含む。活性成分は、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体および任意の必要とされる保存剤または緩衝液と要求され得るように混和される。眼科用製剤、点耳剤および点眼剤も、本発明の範囲内であるとして企図される。加えて、本発明は、体内への化合物の制御送達を提供するという付加的な利点を有する、経皮パッチ剤の使用を企図する。そのような剤形は、化合物を、適正な媒質中に溶解または分散させることによって作製することができる。吸収エンハンサーを使用して、皮膚の全体にわたる化合物のフラックスを増大させることもできる。速度は、速度制御膜を設けること、または化合物をポリマーマトリックスもしくはゲル中に分散させることのいずれかによって制御することができる。

【0069】

10

[0056]本明細書において提供される薬学的に許容される組成物は、経口投与のために製剤化されてよい。そのような製剤は、食物とともにまたはなしで投与されてよい。一部の実施形態において、本開示の薬学的に許容される組成物は、食物なしで投与される。他の実施形態において、本開示の薬学的に許容される組成物は、食物とともに投与される。

【0070】

[0057]単一剤形の組成物を生成するために担体材料と組み合わせられ得る提供化合物の量は、治療される患者および特定の投与モードに応じて変動することになる。

[0058]任意の特定の患者のための具体的な投薬量および治療レジメンは、年齢、体重、全般的健康、性別、食習慣、投与時間、排泄率、薬物の組合せ、治療医師の判断、および治療されている特定の疾患の重症度を含む多様な要因によって決まるであろうことも理解すべきである。組成物中における提供化合物の量は、組成物中における特定の化合物によつても決まることになる。

20

【0071】

化合物および薬学的に許容される組成物の使用

[0059]本明細書において記述される化合物および組成物は、概して、R O R の阻害に有用である。故に、一部の実施形態において、本発明は、R O R によって媒介される、炎症性、代謝性および自己免疫性疾患または障害を治療する方法であつて、提供化合物または組成物を投与するステップを含む、方法を提供する。より特定すれば、本明細書において記述される化合物および組成物は、R O R の逆アゴニストまたはアンタゴニストとして作用する。

30

【0072】

[0060]本明細書において使用される場合、用語「治療」、「治療する」および「治療すること」は、本明細書において記述される通り、疾患もしくは障害、またはその1つもしくは複数の症状を、回復させること、軽減させること、その発症を遅延させること、またはその進行を阻害することを指す。一部の実施形態において、治療は、1つまたは複数の症状が発生した後で施されてよい、すなわち、治療的治療であつてよい。他の実施形態において、治療は、症状の非存在下で施されてよい。例えば、治療は、症状の発症前に、感受性個体に施されてよい(例えば、症状歴を考慮しておよび/または遺伝的もしくは他の感受性要因を考慮して)、すなわち、予防的治療であつてよい。治療は、症状が消散した後に、それらの再発を予防するまたは遅延させるために続けてよい。

40

【0073】

[0061]本発明の方法に従つて治療可能な疾患および状態は、R O R によって媒介される、炎症性、代謝性および自己免疫性疾患または障害を含むがこれらに限定されない。これらの疾患および状態は、例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患(C O P D)、気管支炎、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、座瘡、じんましん(urticaria)、じんましん(hives)、血管性浮腫、囊胞性線維症、同種移植の拒絶反応、多発性硬化症、バロー同心円(円形)硬化症、バロー病、同心円性軸索周囲性白質脳炎、同心円性軸索周囲性脳炎、強皮症、限局型強皮症、C R E S T症候群、関節炎、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、反応性関節炎、ライター症候群、変形性関節症、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス(S L E)、乾癬、尋常性乾癬、滴状乾癬、逆乾癬、膿疱性

50

乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性表皮過形成、表皮過形成、橋本病、臍炎、自己免疫性糖尿病、I型糖尿病、自己免疫性眼疾患、潰瘍性結腸炎、クローン病、限局性腸炎、炎症性腸疾患（IBD）、炎症性腸症候群（IBS）、シェーグレン症候群、視神経炎、肥満、肝脂肪変性、脂肪組織に関する炎症、インスリン抵抗性、II型糖尿病、視神経脊髄炎、重症筋無力症、加齢黄斑変性、ドライアイ、ブドウ膜炎、ギラン・バレー症候群、乾癬、乾癬性関節炎（PSA）、ステロイド抵抗性喘息、グレーブス病、強膜炎、子宮内膜症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）、ベーチエット病、皮膚筋炎、多発性筋炎、移植片対宿主病、慢性移植片対宿主病、急性移植片対宿主病、原発性胆汁性肝硬変、肝線維症、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、サルコイドーシス、原発性硬化性胆管炎、自己免疫性甲状腺疾患、多腺性自己免疫性症候群I型、多腺性自己免疫性症候群II型、セリアック病、セリアックスブルー、神経脊髄炎、若年性特発性関節炎、全身性硬化症、心筋梗塞、肺高血圧症、変形性関節症、皮膚リーシュマニア症、副鼻腔ポリポーシス、肺がん、胃がん、乳がんおよび結腸がんを含むがこれらに限定されないがん、血小板減少性紫斑病、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、自己免疫性血小板減少性紫斑病、軟骨の炎症、骨分解、血管炎、急性播種性脳脊髄炎（ADEM）、急性壊死性出血性脳脊髄炎、アジソン病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイドーシス、抗糸球体基底膜（GBM）腎炎、抗尿細管基底膜（TBM）腎炎、抗リン脂質抗体症候群（APS）、自己免疫性血管浮腫、自己免疫性再生不良性貧血、自己免疫性自律神経失調症、自己免疫性肝炎、自己免疫性高脂血症、自己免疫性免疫不全、自己免疫性内耳疾患（AIED）、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性臍炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性血小板減少性紫斑病（ATP）、自己免疫性甲状腺疾患、自己免疫性じんましん、軸索型および神経性ニューロパチー、水疱性類天疱瘡、心筋症、キャッスルマン病、シャーガス病、慢性炎症性脱髓性多発神経障害（CIDP）、慢性再発性多巣性骨髄炎（CRMO）、チャーゲ・ストラウス症候群、瘢痕性類天疱瘡、良性粘膜類天疱瘡、コーガン症候群、寒冷凝集素病、先天性心プロック、コクッサキウイルス性心筋炎、本態性混合型クリオグロブリン血症、脱髓性ニューロパチー、疱疹状皮膚炎、デビック病、視神経脊髄炎、円板状ループス、ドレスラー症候群、好酸球性食道炎、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、実験的アレルギー性脳脊髄炎、エバンス症候群、線維化性肺胞炎、巨細胞性動脈炎、側頭動脈炎、巨細胞性心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎性肉芽腫症（ GPA）、ウェゲナー肉芽腫症、橋本脳炎、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、妊娠性疱疹、低ガンマグロブリン血症、IgA腎症、IgG4関連硬化性疾患、免疫調節性リポタンパク質、封入体筋炎、間質性膀胱炎、若年性筋炎、川崎症候群、ランパート・イートン症候群、白血球破碎性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質結膜炎、線状IgA病（LAD）、慢性ライム病、メニエール病、顕微鏡的多発血管炎、混合性結合組織病（MCTD）、モーレン潰瘍、ムツハ・ハーベルマン病、筋炎、ナルコレプシー、視神経脊髄炎、デビック症候群、好中球減少症、眼瘢痕性類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ、小児自己免疫性溶連菌感染関連性神経精神障害（PANDAS）、傍腫瘍性小脳変性症、発作性夜間血色素尿症（PNH）、パリー・ロンバード症候群、パーソナージ・ターナー症候群、扁平部炎、末梢性ブドウ膜炎、天疱瘡、末梢性ニューロパチー、静脈周囲脳脊髄炎、悪性貧血、POEMS症候群、結節性多発動脈炎、I型多腺性自己免疫症候群、II型多腺性自己免疫症候群、III型多腺性自己免疫症候群、リウマチ性多発筋痛、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、プロゲステロン皮膚炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、特発性肺線維症、壞疽性膿皮症、赤血球糸無形成症、レイノーリー現象、反射性交感神経性ジストロフィー、再発性多発性軟骨炎、むずむず脚症候群、後腹膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、精子自己免疫、スティッフパーソン症候群、亜急性細菌性心内膜炎（SBE）、スザック症候群、交感性眼炎、高安動脈炎、側頭動脈炎、巨細胞性精巣動脈炎（arteritis testicular）自己免疫、トロサ・ハント症候群、横断性脊髄炎、未分化結合組織疾患（UCTD）、水疱性皮膚病、ならびに白斑を含む。

[0062]個体の概日リズムの調節が関与する疾患または障害も含まれ、例えば、大うつ病、季節性情動障害、心的外傷後ストレス障害（P T S D）、双極性障害、自閉症、てんかん、アルツハイマー、ならびに変更された睡眠および／または概日リズムに関連する他の中枢神経系（C N S）障害を含む。

【0075】

[0063]一実施形態において、ヒト患者は、本発明の化合物および薬学的に許容される担体、アジュvantまたはビヒクルで治療され、前記化合物は、上記で列挙した疾患および状態の1つまたは複数を治療するまたは改善する量で存在する。別の実施形態において、本発明の化合物によって治療されるまたは改善される疾患および状態は、すなわち、喘息、C O P D、気管支炎、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、座瘡、じんましん、囊胞性線維症、同種移植の拒絶反応、多発性硬化症、強皮症、関節炎、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、変形性関節症、強直性脊椎炎、S L E、乾癬、橋本病、臍炎、自己免疫性糖尿病、I型糖尿病、自己免疫性眼疾患、潰瘍性結腸炎、クローン病、限局性腸炎、I B D、I B S、シェーグレン症候群、視神経炎、肥満、肝脂肪変性、脂肪組織に関連する炎症、インスリン抵抗性、I I型糖尿病、視神経脊髄炎、重症筋無力症、加齢黄斑変性、ドライアイ、ブドウ膜炎、ギラン・バレー症候群、乾癬、P s A、ステロイド抵抗性喘息、グレーブス病、強膜炎、大うつ病、季節性情動障害、P T S D、双極性障害、自閉症、てんかん、アルツハイマー、変更された睡眠および／または概日リズムに関連するC N S障害、子宮内膜症、O S A S、ベーチェット病、皮膚筋炎、多発性筋炎、移植片対宿主病、原発性胆汁性肝硬変、肝線維症、N A F L D、サルコイドーシス、原発性硬化性胆管炎、自己免疫性甲状腺疾患、多腺性自己免疫性症候群I型、多腺性自己免疫性症候群I I型、セリアック病、神経脊髄炎、若年性特発性関節炎、全身性硬化症、心筋梗塞、肺高血圧症、変形性関節症、皮膚リーシュマニア症、副鼻腔ポリポーシスならびにがんを含む。代替的な実施形態において、本発明の化合物によって治療されるまたは改善される疾患および状態は、患者における、例えば、喘息、アトピー性皮膚炎、座瘡、クローン病、限局性腸炎、潰瘍性結腸炎、シェーグレン症候群、ブドウ膜炎、ベーチェット病、皮膚筋炎、多発性硬化症、強直性脊椎炎、S L E、強皮症、乾癬、P s A、ステロイド抵抗性喘息および関節リウマチを含む。

【0076】

[0064]本発明はさらに、本明細書において記述される疾患または障害を治療するまたは改善するための併用療法に関する。一部の実施形態において、併用療法は、R O R によって媒介される、炎症性、代謝性および自己免疫性疾患または障害を治療するまたは改善するために、少なくとも1つの本発明の化合物を、1つまたは複数の作用物質と組み合わせて投与することを含む。一部の実施形態において、併用療法は、本明細書において記述される疾患または障害を治療するまたは改善するために、少なくとも1つの本発明の化合物を、1つまたは複数の作用物質と組み合わせて投与することを含む。一部の実施形態において、併用療法は、喘息、アトピー性皮膚炎、座瘡、クローン病、限局性腸炎、潰瘍性結腸炎、シェーグレン症候群、ブドウ膜炎、ベーチェット病、皮膚筋炎、多発性硬化症、強直性脊椎炎、S L E、強皮症、乾癬、P s A、ステロイド抵抗性喘息および関節リウマチを含む疾患の治療のために、少なくとも1つの本発明の化合物を、1つまたは複数の作用物質と組み合わせて投与することを含む。

【0077】

[0065]本発明による化合物を、本明細書において開示される疾患または障害の治療のための免疫療法と組み合わせて使用してもよい。

[0066]併用療法は、例えば、本発明の化合物と1つまたは複数の他の作用物質との共投与、本発明の化合物と1つまたは複数の他の作用物質との順次投与、本発明の化合物と1つまたは複数の他の作用物質とを含有する組成物の投与、または本発明の化合物と1つまたは複数の他の作用物質とを含有する別個の組成物の同時投与を含む。

【0078】

[0067]本発明はさらに、上述の障害または疾患の1つに罹患しているヒト等の対象を治

10

20

30

40

50

療する方法を提供する。

[0068]本発明はさらに、本明細書において言及される疾患および障害の、治療および／または予防および／または改善に用いられる医薬組成物の生成のための、提供化合物の使用に関する。

【0079】

[0069]本明細書において記述される化合物または組成物は、本明細書において記述される疾患および状態の1つまたは複数を治療するまたはその重症度を低下させるために有効な任意の量および任意の投与ルートを使用して投与され得る。要求される正確な量は、対象の種、年齢および全身状態、感染症の重症度、特定の作用物質、その投与モード等に応じ、対象によって変動することになる。提供化合物は、好ましくは、投与の容易さおよび投薬量の均一性のために単位剤形で製剤化される。表現「単位剤形」は、本明細書において使用される場合、治療される患者に適切な作用物質の物理的に不連続な単位を指す。しかしながら、本開示の化合物および組成物の1日の総使用量は、担当医によって妥当な医学的判断の範囲内で決められることが理解されるであろう。任意の特定の患者または生物のための具体的な有効用量レベルは、治療されている障害および障害の重症度；用いられる具体的な化合物の活性；用いられる具体的な組成物；患者の年齢、体重、全般的健康、性別および食習慣；投与時間、投与ルート、および用いられる具体的な化合物の排泄率；治療の持続期間；用いられる具体的な化合物と組み合わせてまたは同時発生的に使用される薬物、ならびに医療技術において周知である類似要因を含む多様な要因によって決まることになる。10

【0080】

[0070]本開示の薬学的に許容される組成物は、治療されている感染症の重症度に応じて、ヒトおよび他の動物に、経口的に、経直腸的に、非経口的に、大槽内に、腔内に、腹腔内に、局所的に（散剤、軟膏剤または液滴等によって）、口腔内に（buccal）、経口または鼻腔用スプレー等として、投与することができる。ある特定の実施形態において、提供化合物は、所望の治療効果を得るために、1日当たり対象の体重の約0.01mg/kgから約50mg/kg、好ましくは約1mg/kgから約25mg/kgまでの投薬量レベルで1日1回または複数回、経口的にまたは非経口的に投与され得る。20

【0081】

[0071]用語「生物学的試料」は、本明細書において使用される場合、限定されないが、細胞培養物またはその抽出物、哺乳動物から得られた生検材料またはその抽出物、および血液、唾液、尿、糞便、精液、涙または他の体液またはその抽出物を含む。30

【0082】

[0072]单一剤形を生成するために担体材料と組み合わせられてよい提供化合物および追加の治療剤（上述した通りの追加の治療剤を含む組成物において）両方の量は、治療される宿主および特定の投与モードに応じて変動することになる。

【0083】

[0073]追加の治療剤を含む組成物において、追加の治療剤および提供化合物は、相乗的に作用し得る。したがって、そのような組成物中における追加の治療剤の量は、その治療剤のみを利用する単剤療法において要求される量未満となる。40

【0084】

[0074]本開示の組成物中に存在する追加の治療剤の量は、その治療剤を唯一の活性剤として含む組成物において通常投与されるであろう量を超えないものとなる。

例示

[0075]以下の実施例において描写される通り、ある特定の例示的な実施形態において、化合物は、下記の一般的手順に従って調製される。一般的方法は本発明のある特定の化合物の合成を描写するが、下記の一般的方法および当業者に公知である他の方法を、本明細書において記述される通り、すべての化合物ならびにこれらの化合物のそれぞれのサブクラスおよび種に適用できることが分かるであろう。

【0085】

50

20

30

40

50

合成の概要

[0076]本発明の化合物は、下記の反応スキームおよび実施例、またはそれらの修正形態に従い、容易に入手可能な出発材料、試薬および従来の合成手順を使用して、容易に調製することができる。反応の多くは、マイクロ波（MW）条件下、または従来の加熱を使用して、または固相試薬／スカベンジャーもしくはフローケミストリー等の他の技術を利用して、行うこともできる。これらの反応において、それら自体が当業者に公知である変形形態を活用することも可能であるが、あまり詳細には言及されない。さらに、本発明の化合物を調製するための他の方法は、下記の反応スキームおよび実施例を考慮して、当業者に容易に明らかとなるであろう。合成中間体および最終生成物が、所望の反応を妨げ得る潜在的に反応性の官能基、例えば、アミノ、ヒドロキシ、チオールおよびカルボン酸基を含有する場合、保護された形態の中間体を用いることが有利となり得る。保護基の選択、導入およびその後の除去のための方法は、当業者に周知である。以下の考察において、変数は、別段の指示がない限り、上記で示した意味を有する。これらの実験詳細において使用される略語は以下に収載され、追加の略語は合成の当業者に公知であるはずである。加えて、記述されている通りの好適な合成方法について、下記の参考文献を参照することができる：March, Advanced Organic Chemistry, 第3版、John Wiley & Sons, 1985、GreeneおよびWuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第2版、John Wiley & Sons, 1991、およびRichard Larock, Comprehensive Organic Transformations, 第4版、VCH publishers Inc., 1989。10
20

【0086】

[0077]概して、反応スキームにおける試薬は等モル量で使用されるが、ある特定の場合において、反応を完了させるために過剰の1つの試薬を使用することが望ましい場合がある。これは、過剰な試薬を蒸発または抽出によって容易に除去することができる場合にとりわけ当てはまる。反応混合物においてHClを中和するために用いられる塩基は、概して、実質的にわずかに過剰で（1.05～5当量）使用される。

【0087】

[0078]NMRデータが提示される場合、Varian 400 (400MHz) または300 (300MHz) で得たものであり、重水素化溶媒を参照して挿入句的に示される、陽子数、多重度およびカップリング定数とともに、テトラメチルシランから低磁場のppmとして報告される。30

【0088】

[0079]本発明は、下記の例によって例証され、その上で、下記の略語が用いられ得る。

【0089】

【表1-1】

略語	意味
ACN, MeCN, CH ₃ CN	アセトニトリル
AIBN	アゾビスイソブチロニトリル
aq	水溶液
Boc	tert-ブトキシカルボニルまたは <i>t</i> -ブトキシカルボニル
ブライン	飽和NaCl水溶液
Cbz	ベンジルオキシカルボニル
Cpd	化合物
DCMまたはCH ₂ Cl ₂	塩化メチレン
DIEA	ジイソプロピルエチルアミン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMS/Me ₂ S	ジメチルスルフィド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EDCI	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
EtI	ヨウ化エチル
Et	エチル
Et ₂ O	エチルエーテル
Et ₃ SiH	トリエチルシラン
Et ₃ N	トリエチルアミン
EtOAc, EA, AcOEt	酢酸エチル
EtOH	エタノール
h, hr	時間
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラ メチルウロニウム-ヘキサフルオロホスフェート
HBTU	O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウ ロニウム-ヘキサフルオロホスフェート
HCl	塩酸
H ₂ O ₂	過酸化水素
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
i-BuOCOCl	イソ-ブトキシカルボニルクロリド
ICl	ヨード塩化物
K ₃ PO ₄	リン酸三カリウム
LC-MS	液体クロマトグラフィー質量分析
LDA	リチウムジイソプロピルアミド
MCPBA, <i>m</i> -CPBA	メタ-クロロ過安息香酸

【表1 - 2】

略語	意味
MeOH	メタノール
MeI	ヨウ化メチル
Me	メチル
mg	ミリグラム
min	分
mL	ミリリットル
mmol	ミリモル
mp, m.p.	融点
MS	質量分析
MW, μ 波	マイクロ波
NBS	N-ブロモコハク酸イミド
n-BuLi	n-ブチルリチウム
NMM	N-メチル-モルホリン
NMP	N-メチル-ピロリジン-2-オン
OTf	トリフルオロメタンスルホネート
OTs	トシレート
PdCl ₂ dppf	[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロバラジウム(ii)
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
PE	石油エーテル
rt	室温
sat.	飽和
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
t-BuOK	カリウムtertブтокシド
t-BuLi	tertブチルリチウム
t-BuOOH	tertブチルペルオキシド
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
Ti(OEt) ₄	チタニウムテトラエトキシド

【0091】

[0080]式(I)による化合物は、式(500)の中間化合物と、アルキルまたはハロゲン化ベンジルとを、反応スキーム1の、例えば、アセトニトリル等の極性非プロトン性溶媒中、例えば、N,N-ジイソプロピルエチルアミンまたは炭酸カリウム等の好適な塩基の存在下で実施される反応に従って反応させることによって、調製することができる。代替として、式(I)による最終化合物は、反応スキーム1に従って、式(500)の中間化合物を、アルデヒドと、技術的に公知の還元的アミノ化手順に準拠し、例えば、ジクロロエタン、ジクロロメタンまたはメタノール等の典型的な溶媒中、シアノ水素化ホウ素ナトリウムまたはトリアセトキシホウ素化ナトリウム等の好適な還元試薬の存在下で反応

10

20

30

40

50

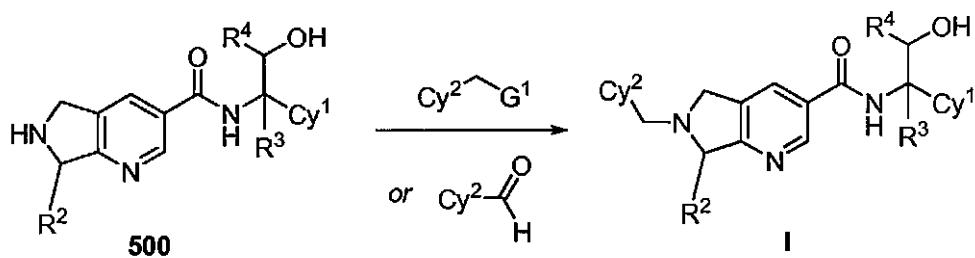
させることによって、調製することができる。反応スキーム1において、すべての変数は、式(I)のように定義され、G¹は、例えば、臭化物、塩化物、メシレート(メタンスルホンネート)、トシレート(p-トルエンスルホネート)、トリフルオロメタンスルホネート(trifluoromethanesulfonate)(トリフレート)またはヨウ化物等の脱離基である。

【0092】

【化10】

スキーム1

10



【0093】

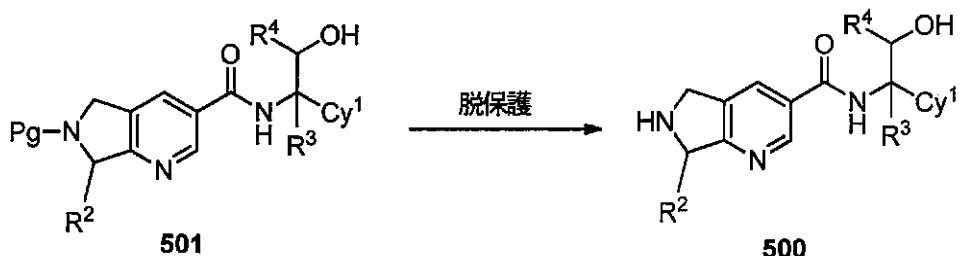
[0081]式(500)の中間化合物は、式(501)の中間化合物を脱保護することによって調製することができ、Pgは、好適な窒素保護基(GreeneおよびWuts、Protective Groups in Organic Synthesis、第2版、John Wiley & Sons、1991)、例えば、トリフルオロ酢酸を用いてスキーム2に従って除去された、Pg=カルバミン酸tert-ブチルである。反応スキーム2において、すべての変数は、式(I)のように定義される。

20

【0094】

【化11】

スキーム2



30

【0095】

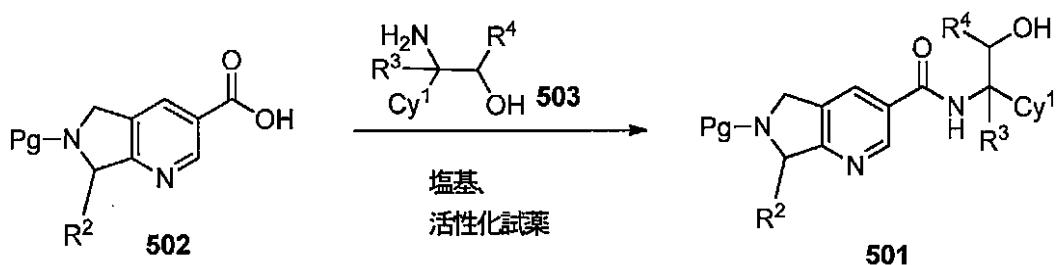
[0082]式(501)の中間化合物は、カルボン酸(502)およびアミン(503)から、スキーム3に従って調製することができる。反応は、好都合に、活性化試薬、例えば、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDCI)またはO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)の存在下、有機溶媒、例えば、N,N-ジメチルホルムアミドまたはジクロロメタン中、場合により、塩基、例えば、N,N-ジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミンの存在下、例えば0から60までの範囲内の温度で、行われる。

40

【0096】

【化12】

スキーム3



10

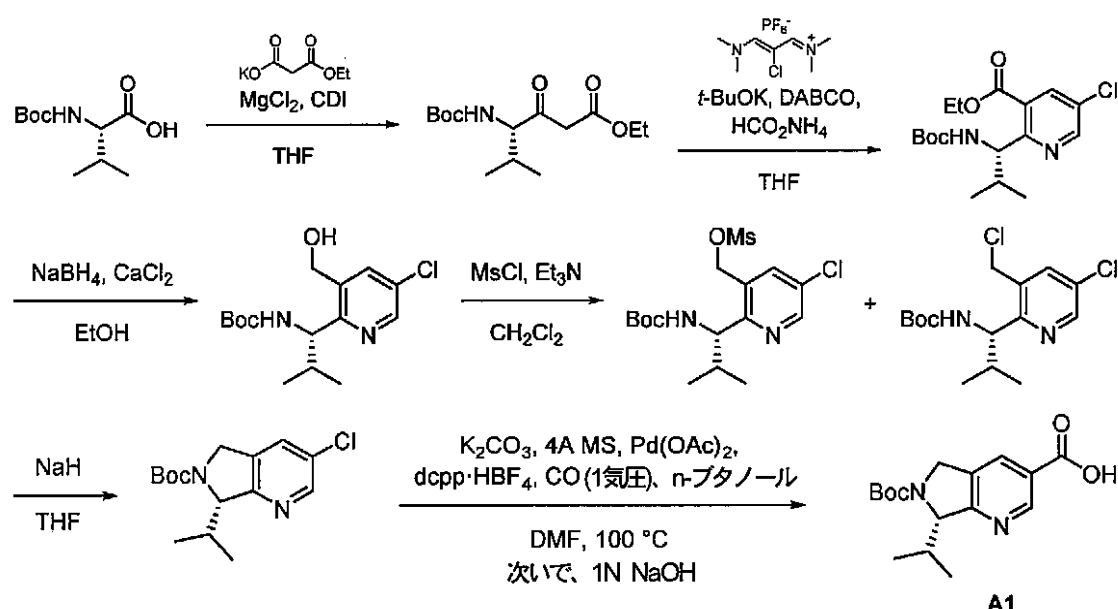
【0097】

中間体の調製

調製 A 1 : t e r t - ブチル (S) - 3 - クロロ - 7 - イソプロピル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - カルボキシレート

【0098】

【化13】



20

30

【0099】

ステップ1：エチル (S) - 4 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 5 - メチル - 3 - オキソヘキサノエート

[0083] 室温の THF (40 mL) 中の Boc - Val - OH (3.11 g, 14.3 mmol) の攪拌溶液に、1,1' - カルボニルジイミダゾール (3.48 g, 21.5 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間にわたって攪拌し、次いで、塩化マグネシウム (1.36 g, 14.3 mmol) およびマロン酸エチルカリウム (2.44 g, 14.3 mmol) を連続的に添加した。次いで、混合物を 50 ℃ に加熱し、15 時間にわたって攪拌した。混合物を室温に冷却し、1N HCl (100 mL) でクエンチした。水性相を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出し、次いで、合わせた有機層をブライൻ (50 mL) で洗浄した。有機層を無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 5% EtOAc で溶離する) によって精製して、エチル (S) - 4 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 5 - メチル - 3 - オキソヘキサノエート (3.53 g, 86% 収率) を黄色油として得た。LC - M S t_R = 1 分のクロマトグラフィーで 0.91 分、M S (E S I) m/z 288.3 [M + H]⁺。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.33 (dd, J

40

50

= 4.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.27-2.17 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

ステップ2：(S)-2-(1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロピル)-5-クロロニコチネート

[0084] 0 の THF (100 mL) 中の上記からのエチル(S)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-3-オキソヘキサノエート (9.68 g, 33.7 mmol) の混合物に、カリウムtert-ブトキシド (3.78 g, 35.4 mmol) を添加した。混合物を室温に加温し、45分間にわたって搅拌し、その時点で 1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (3.78 g, 33.7 mmol) および 2-クロロ-1,3-ビス(ジメチルアミノ)トリメチニウムヘキサフルオロホスフェート (hexafluorophosphate) (15.5 g, 50.5 mmol) を連続的に添加した。混合物を 45 分間にわたって搅拌し、その時点で酢酸アンモニウム (5.19 g, 67.4 mmol) を添加した。次いで、混合物を還流まで加熱し、15時間にわたって搅拌した。次いで、これを室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに乾燥充填し、精製して(ヘキサン中 5% EtOAc、15%までの勾配で溶離する)、6.09 g のエチル(S)-2-(1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロピル)-5-クロロニコチネート (51%) を産出した。LC-MS t_R = 1 分のクロマトグラフィーで 1.14 分、MS (ESI) m/z 357.3 [M + H]⁺。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 5.2 Hz, 9.6 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

ステップ3：tert-ブチル(S)-(1-(5-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-2-メチルプロピル)カルバメート

[0085] EtOH (70 mL) 中の 0 のエチル(S)-2-(1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロピル)-5-クロロニコチネート (6.09 g, 17.1 mmol) の搅拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (1.30 g, 34.1 mmol) を添加した。温度を 0 から 5 の間に維持しながら、塩化カルシウム (1.89 g, 17.1 mmol) を小分けにして添加した。得られた混合物を 0 で 90 分間にわたって搅拌し、次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) により 0 でゆっくりクエンチした。水性相を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出し、次いで、合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の tert-ブチル(S)-(1-(5-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-2-メチルプロピル)カルバメートを、精製することなく持ち越した。LC-MS t_R = 1 分のクロマトグラフィーで 0.94 分、MS (ESI) m/z 315.3 [M + H]⁺。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 10.0 Hz, 12.4 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.69 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

ステップ4：(S)-(2-(1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロピル)-5-クロロピリジン-3-イル)メチルメタンスルホネート

[0086] 0 の CH₂Cl₂ (70 mL) 中の tert-ブチル(S)-(1-(5-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-2-メチルプロピル)カルバメート (5.33 g, 16.9 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (3.54 mL, 25.4 mmol) およびメタンスルホニルクロリド (1.44 mL, 18.6 mmol) を添加した。混合物を室温に加温し、3時間にわたって搅拌し、その時点でこれを飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) でクエンチした。水性相を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で 50

乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物 ((S) - (2 - (1 - ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ) - 2 - メチルプロピル) - 5 - クロロピリジン - 3 - イル)メチルメタンスルホネートおよびtert-ブチル(S) - (1 - (5 - クロロ - 3 - (クロロメチル)ピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル)カルバメートの3 : 1混合物)を、精製することなく持ち越した。LC - MS t_R = 1分のクロマトグラフィーで1.01分、MS (ESI) m/z 393.3 [M + H]⁺。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H). (S) - (2 - (1 - ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ) - 2 - メチルプロピル) - 5 - クロロピリジン - 3 - イル)メチルメタンスルホネートの精製した試料からの特徴付けデータ。

【0100】

ステップ5 : tert-ブチル(S) - 3 - クロロ - 7 - イソプロピル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ[3,4-b]ピリジン - 6 - カルボキシレート

[0087] 0 のTHF (75 mL) 中の(S) - (2 - (1 - ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ) - 2 - メチルプロピル) - 5 - クロロピリジン - 3 - イル)メチルメタンスルホネートおよびtert-ブチル(S) - (1 - (5 - クロロ - 3 - (クロロメチル)ピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル)カルバメート(3 : 1混合物、6.39 g、16.9 mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%分散、811 mg、20.3 mmol)を添加した。混合物を室温に加温し、15時間にわたって攪拌し、その時点でこれを飽和塩化アンモニウム水溶液(100 mL)でクエンチした。水性相を酢酸エチル(3 × 100 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中5%EtOAc、10%までの勾配で溶離する)によって精製して、tert-ブチル(S) - 3 - クロロ - 7 - イソプロピル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ[3,4-b]ピリジン - 6 - カルボキシレート(3ステップで4.31 g、85%収率)を黄色油として得た。LC - MS t_R = 1分のクロマトグラフィーで1.12分、MS (ESI) m/z 297.3 [M + H]⁺。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 回転異性体の混合物): 8.43 (s, 1H), 7.56 (s, 0.6H), 7.50 (s, 0.4H), 4.96 (s, 0.4H), 4.87 (s, 0.6H), 4.86 (d, J = 16.0 Hz, 0.6H), 4.74 (d, J = 15.6 Hz, 0.4H), 4.52 (d, J = 12.0 Hz, 0.4H), 4.49 (d, J = 15.2 Hz, 0.6H), 2.60-2.51 (m, 0.4H), 2.40-2.36 (m, 0.6H), 1.49 (s, 9H), 1.08 (d, J = 7.2 Hz, 1.2H), 0.99 (d, J = 7.2 Hz, 1.8H), 0.78 (d, J = 6.8 Hz, 1.8H), 0.72 (d, J = 6.8 Hz, 1.2H).

ステップ6 : tert-ブチル(S) - 3 - クロロ - 7 - イソプロピル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ[3,4-b]ピリジン - 6 - カルボキシレート

[0088] 炭酸カリウム(758 mg、5.49 mmol)および4分子ふるい(250 mg)を、50 mLの丸底フラスコに入れ、次いで、これを火炎乾燥した。酢酸パラジウム(I I) (32.8 mg、146 μmol)および1,3-ビス(ジシクロヘキシルホスホニウム)プロパンビス(テトラフルオロボレート)(179 mg、292 μmol)をフラスコに添加し、次いで、これをセプタムで密閉した。tert-ブチル(S) - 3 - クロロ - 7 - イソプロピル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ[3,4-b]ピリジン - 6 - カルボキシレート(1.09 g、3.66 mmol)、続いて、1-ブタノール(3.34 mL、36.6 mmol)を、DMF(12 mL)に溶解し、フラスコに添加した。次いで、フラスコを排気し、COで3回再充填し、最終回は1気圧のCOのバルーン下に置いた。フラスコを100℃に加熱し、6時間にわたって攪拌した。次いで、混合物を室温に冷却し、1N NaOH(25 mL)でクエンチした。混合物を30分間にわたって攪拌し、その時点で酢酸イソプロピル(50 mL)を添加した。相を分離し、次いで、有機相を1N NaOH(2 × 50 mL)で抽出し、その後、合わせた水性層を濃HClでpH = 2に酸性化した。次いで、水性層をEtOAc(3 × 25 mL)で抽出し、そ

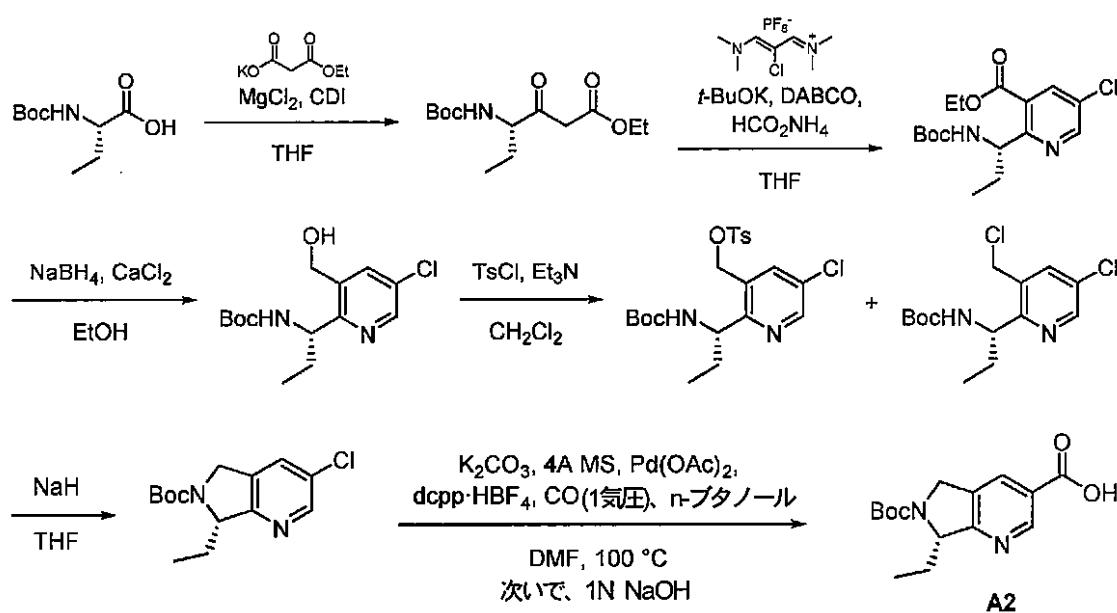
の後、合わせた有機層を無水 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物 (*S*) - 6 - (tert-ブトキシカルボニル) - 7 - イソプロピル - 6 , 7 - デヒドロ - 5H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - カルボン酸を、精製することなく持ち越した。

【0101】

調製 A2 : (*S*) - 6 - (tert-ブトキシカルボニル) - 7 - エチル - 6 , 7 - デヒドロ - 5H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - カルボン酸

【0102】

【化14】



【0103】

ステップ1 : (*S*) - メチル4 - ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ) - 3 - オキソヘキサノエート

[0089] THF (1 L) 中の (*S*) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ) ブタン酸 (200 g, 0.985 mol) の混合物に、1 , 1' - カルボニルジイミダゾール (176 g, 1.084 mol) を室温で添加した。混合物を室温で1時間にわたって攪拌した。次いで、塩化マグネシウム (101 g, 1.084 mol) およびカリウム3 - メトキシ - 3 - オキソプロパノエート (169 g, 1.084 mol) を添加した。添加後、混合物を50 ℃で3時間にわたって攪拌した。TLC (石油エーテル : 酢酸エチル = 5 : 1) は、出発材料が消費されたことを示した。混合物を冷却し、濾過し、濾過ケイキをTHF (300 mL) で洗浄し、濾過した。合わせた濾液を減圧下で濃縮し、残留物を EtOAc (1 L) で希釈し、水 (800 mL)、ブライン (800 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(*S*) - メチル4 - ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ) - 3 - オキソヘキサノエート (117 g, 45 %) を黄色油として得て、これを、さらに精製することなく次のステップにおいて直接使用した。

【0104】

ステップ2 : (*S*) - メチル2 - (1 - ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ) プロピル) - 5 - クロロニコチネート

[0090] 無水 THF (1.0 L) 中の (*S*) - メチル4 - ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ) - 3 - オキソヘキサノエート (117 g, 0.452 mol) の溶液に、カリウム tert - ブトキシド (51.3 g, 0.474 mol) を0 ℃で小分けにして添加した。0 ℃で1時間にわたって攪拌した後、1 , 4 - ディアザビシクロ [2.2.2] オクタン (53.1 g, 0.474 mol) および2 - クロロ - 1 , 3 - ビス (ジメチルアミノ) トリメチニウムヘキサフルオロホスフェート (145 g, 0.474 mol) を

10

20

30

40

50

、混合物に0で小分けにして添加した。混合物を室温で3時間にわたって攪拌すると、溶液は赤色になった。酢酸アンモニウム(104g、1.355mol)を溶液に添加し、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。TLC(石油エーテル：酢酸エチル=5:1)は、出発材料が残っていないことを示した。混合物を冷却し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残留物をEtOAc(1.5L)で希釈し、水(1L)、ブライン(1L)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、石油エーテル：酢酸エチル=25:1~17:1で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(S)-メチル2-(1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-5-クロロニコチネート(53g、36%)を黄色油として得た。LC-MS t_R=5-95AB_1.5分のクロマトグラフィー(Merck RP-18e 25-2mm)で0.961分、MS(ESI)m/z 272.9 [M-55]⁺。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.71-5.54 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.86-1.83 (m, 1H), 1.60-1.58 (m, 1H), 1.26 (s, 9H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H). 10

ステップ3：(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)プロピル)カルバメート

[0091]無水エタノール(800mL)中の(S)-メチル2-(1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-5-クロロニコチネート(60g、0.183mol)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウムを小分けにして(14.0g、0.366mol)0でゆっくり添加し、約20分間にわたって攪拌した。得られた混合物に、塩化カルシウム(20.1g、0.183mol)を4回に分けて0でゆっくり添加した。混合物を0で1.5時間にわたって攪拌した。TLC(石油エーテル：酢酸エチル=5:1)は、出発材料が残っていないことを示した。混合物を、飽和NH₄Cl水溶液(50mL)により0でゆっくりクエンチし、次いで、30分間にわたって攪拌した。混合物を濃縮して、エタノールの一部を除去し、次いで、酢酸エチル(3×1.0L)で抽出した。合わせた有機層を水(2×1.0L)および飽和NaHCO₃水溶液(500mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)プロピル)カルバメート(50g、91%)を黄色固体として得て、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。LC-MS t_R=5-95AB_1.5分のクロマトグラフィー(Merck RP-18e 25-2mm)で0.703分、MS(ESI)m/z 244.9 [M-55]⁺. 20

【0105】

ステップ4：(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(クロロメチル)ピリジン-2-イル)プロピル)カルバメートおよび(S)-(2-(1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-5-クロロピリジン-3-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホネート

[0092]CH₂Cl₂(500mL)中の(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)プロピル)カルバメート(50g、0.167mol)の溶液に、トリエチルアミン(50.5g、0.499mol)およびp-トルエンスルホニルクロリド(63g、0.333mol)を0で添加した。混合物を室温で1.5時間にわたって攪拌した。TLC(石油エーテル：酢酸エチル=5:1)は、出発材料が残っていないことを示した。混合物をCH₂Cl₂(500mL)で希釈し、水(2×1.0L)およびブライン(1L)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=0から10:1で溶離する)によって精製して、(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(クロロメチル)ピリジン-2-イル)プロピル)カルバメート(11g、21%)を赤色固体としておよび(S)-(2-(1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-5-クロロピリジン-3-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホネート(23g、30%)を黄色固体として得た。LC-MS t_R= 30
40
50

5 - 9 5 A B _ 1 . 5 分のクロマトグラフィー (Merck RP - 18e 25 - 2 mm) で 0 . 8 4 0 分、MS (ESI) m/z 262 . 9 [M - 55] +。

【0106】

ステップ5：(S)-tert-ブチル3-クロロ-7-エチル-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-カルボキシレート

[0093] (S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(クロロメチル)ピリジン-2-イル)プロピル)カルバメート(11g, 34.6mmol)および(S)-(2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-5-クロロピリジン-3-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホネートを出発材料として用いる、tert-ブチル(S)-3-クロロ-7-イソプロピル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボキシレートについてのものと同じ手順。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.45 (s, 1H), 7.56 (s, 0.6H), 7.50 (s, 0.4H), 5.30 (s, 0.4H), 4.94 (s, 0.6H), 4.77 (d, J = 15.6 Hz, 0.6H), 4.70 (d, J = 15.6 Hz, 0.4H), 4.55 (s, 0.6H), 4.51 (s, 0.4H), 2.26-2.14 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 0.67 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

ステップ6：(S)-6-(tert-ブトキシカルボニル)-7-エチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸

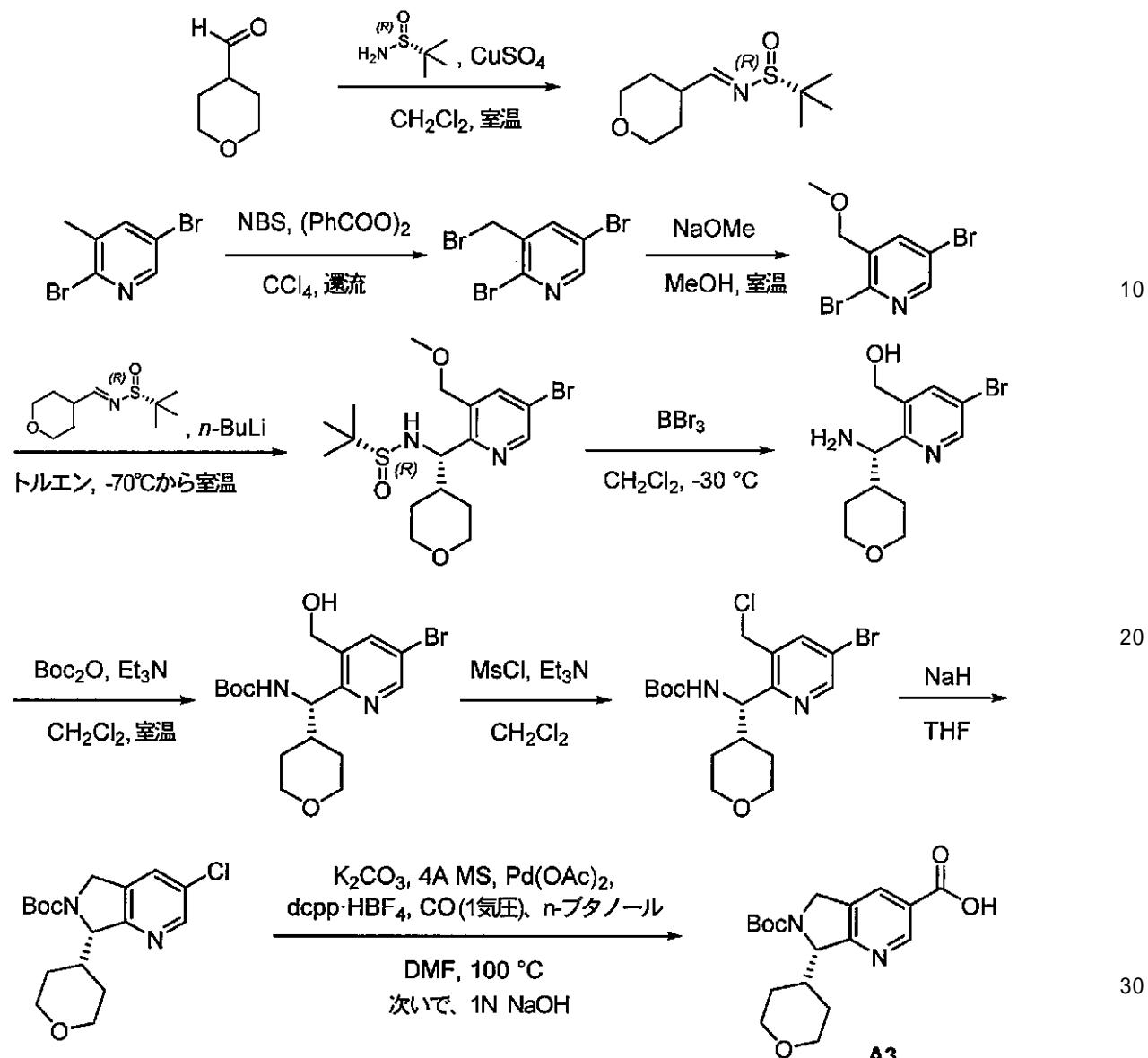
[0094]炭酸カリウム(33.8g, 24.5mmol)および4分子ふるい(11.30g)を、50mLの丸底フラスコに入れ、次いで、これを火炎乾燥した。酢酸パラジウム(II)(757mg, 3.26mmol)および1,3-ビス(ジシクロヘキシリホスホニウム)プロパンビス(テトラフルオロボレート)(3.98g, 6.52mmol)をフラスコに添加し、次いで、これをセプタムで密閉した。(S)-tert-ブチル3-クロロ-7-エチル-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-カルボキシレート(23g, 81.5mmol)、続いて、1-ブタノール(60.4g, 81.5mmol)を、DMF(250mL)に溶解し、フラスコに添加した。次いで、フラスコを排気し、COで4回再充填した。次いで、100℃に終夜加熱しながら、COガス(ガス囊から、30Lの体積)をフラスコに吹き込んで発泡させた。LCMSは、出発材料が残っていないことを示した。次いで、反応物を室温に冷却し、100mLの水中6gのNaOHを添加した。1時間にわたって攪拌した後、LCMSは、酸生成物への100%変換を示した。混合物を1N HCl溶液でpH = 3~4に酸性化し、酢酸エチル(3×1L)で抽出した。合わせた有機層を水(2×1L)およびブライン(1L)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=20:1~1:1で溶離する)によって精製して、所望生成物(20g, 84%、ee = 28.24%)を得て、次いで、これをSFC分離によって精製して、(S)-6-(tert-ブトキシカルボニル)-7-エチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸(9g、ee = 95.49%)を黄色固体として得た。LC-MS t_R = 5-95AB_1.5分のクロマトグラフィー(Merck RP - 18e 25 - 2 mm)で 0 . 8 1 3 分、MS (ESI) m/z 292 . 9 [M + H] +。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.23 (s, 1H), 7.28 (s, 0.6H), 8.23 (s, 0.4H), 5.21 (s, 0.4H), 5.11 (s, 0.6H), 4.89 (d, J = 6.0 Hz, 0.6H), 4.80 (d, J = 15.6 Hz, 0.4H), 4.65 (s, 0.6H), 4.61 (s, 0.4H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 0.68 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。異性体SFC 1215-186-P1A_1 t_R = 15分のクロマトグラフィー(カラム: AD-H、方法名: 5-40_2.5ml.met、ee = 95.49%)で 6 . 7 1 。

【0107】

調製A3：(S)-6-(tert-ブトキシカルボニル)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸

【0108】

【化15】



【0109】

ステップ1：(R, E)-2-メチル-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド

[0095] テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒドおよび(R)-2-メチルブロパン-2-スルフィンアミドを出発材料(materials)として用いる、(R, E)-N-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドについてのものと同じ手順。LC-MS t_R = 5.95 AB_1.5分のクロマトグラフィー(Merck RP-18e 25-2mm)で1.072分、MS(ESI)m/z 217.9 [M+H]⁺。

【0110】

ステップ2：2,5-ジブロモ-3-(ブロモメチル)ピリジン

[0096] CCl₄(300mL)中の、2,5-ジブロモ-3-メチルピリジン(20.0g、80.0mmol)、N-ブロモコハク酸イミド(12.8g、72mmol)および過酸化ベンゾイル(1.03g、4mmol)の混合物を、3時間にわたって還流まで加熱した。混合物を室温に冷却し、水(2×100mL)およびブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を分取HPLC(HCl)によって精製して、2,5-ジブロモ-3-(ブロモメチル)ピリジン(11.0g、42%)を白色固体として得た。¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.38-

8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91-7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H).

ステップ3：2,5-ジブロモ-3-(メトキシメチル)ピリジン

[0097]メタノール(150mL)中の2,5-ジブロモ-3-(ブロモメチル)ピリジン(11.0g、33.3mmol)およびナトリウムメトキシド(5.4g、100mmol)の混合物を、室温で18時間にわたって攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=10:1で溶離する)によって精製して、2,5-ジブロモ-3-(メトキシメチル)ピリジン(8.7g、93%)を液体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.35 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.53 (s, 3H).

ステップ4：(R)-N-((S)-(5-ブロモ-3-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドおよび(R)-N-((R)-(5-ブロモ-3-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

[0098]2,5-ジブロモ-3-(メトキシメチル)ピリジンおよび(R)-tert-ブチルスルホンアミドを出発材料として用いる、(R)-N-((R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(4-(エチルチオ)フェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドについてのものと同じ手順。LC-MS t_R=5.95AB_1.5分のクロマトグラフィー(Merck RP-18e 25-2mm)で0.824分、MS (ESI) m/z 420.9 [M+1]⁺。異性体SFC t_R=2.5分のクロマトグラフィー(カラム：AS-RH_10-80_B_08ML_25MIN)で11.19および11.71、ee=97.16%。

【0111】

ステップ5：(S)-(2-(アミノ(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5-ブロモピリジン-3-イル)メタノール

[0099]CH₂Cl₂(30mL)中の(R)-N-((S)-(5-ブロモ-3-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.5g、3.6mmol)の溶液に、三臭化ホウ素(4.5g、18.0mmol)を-30で添加した。混合物を-30で2時間にわたって攪拌した。次いで、MeOH(5mL)を混合物に-30で慎重に添加し、反応物を室温に加温させた。室温に到達したら、混合物を減圧下で濃縮して、粗製の(S)-(2-(アミノ(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5-ブロモピリジン-3-イル)メタノール(1.0g、粗製物)を油として得て、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LC-MS t_R=0.30CD_PoS.M (Merck RP-18e 25-2mm)で0.176分、MS (ESI) m/z 303.0 [M+1]⁺。

【0112】

ステップ6：(S)-tert-ブチル((5-ブロモ-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カルバメート

[00100]CH₂Cl₂(10mL)中の、(S)-(2-(アミノ(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5-ブロモピリジン-3-イル)メタノール(1.0g、3.3mmol)、ジtert-ブチルジカルボネート(1.1g、5.0mmol)およびトリエチルアミン(1.0g、10mmol)の混合物を、室温で16時間にわたって攪拌した。混合物を水(10mL)でクエンチし、CH₂Cl₂(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(2×10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=5:1~3:1で溶離する)によって精製して、(S)-tert-ブチル((5-ブロモ-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カルバメート(500mg、38%)を油として得た。LC-MS t_R=0.30CD_PoS.Mクロマトグラフィー(Merck R 50

P - 18e 25 - 2mm) で 2.870 分、MS (ESI) m/z 401.1 [M + 1]⁺。

【0113】

ステップ7：(S)-tert-ブチル((5-プロモ-3-(クロロメチル)ピリジン-2-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カルバメート

[00101] (S)-tert-ブチル((5-プロモ-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カルバメートを出発材料として用いる、(S)-(2-(1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロピル)-5-クロロピリジン-3-イル)メチルメタンスルホネートについてのものと同じ手順。LC-MS t_R = 5-95AB_1.5分のクロマトグラフィー (Merck RP-18e 25-2mm) で 0.943 分、MS (ESI) m/z 365.0 [M + 1]⁺。

【0114】

ステップ8：(S)-tert-ブチル3-プロモ-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-カルボキシレート

[00102] (S)-tert-ブチル((5-プロモ-3-(クロロメチル)ピリジン-2-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カルバメート (350mg、0.83mmol) を出発材料として用いる、tert-ブチル(S)-3-クロロ-7-イソプロピル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボキシレートについてのものと同じ手順。LC-MS t_R = 5-95AB_1.5分のクロマトグラフィー (Merck RP-18e 25-2mm) で 1.723 分、MS (ESI) m/z 385.1 [M + 1]⁺。異性体 SFC t_R = 1.2 分のクロマトグラフィー (カラム: AD-3-B2-5-40-25ML) で 2.930 および 4.433、ee = 97.80%。

【0115】

ステップ9：(S)-6-(tert-ブトキシカルボニル)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸

[00103] (S)-tert-ブチル3-プロモ-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-カルボキシレートを出発材料として用いる、(S)-6-(tert-ブトキシカルボニル)-7-イソプロピル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸についてのものと同じ手順。LC-MS t_R = 5-95AB_1.5分のクロマトグラフィー (Merck RP-18e 25-2mm) で 0.685 分、MS (ESI) m/z 349.1 [M + 1]⁺。異性体 SFC t_R = 1.5 分のクロマトグラフィー (カラム: AD-H-5-5-40-2, 35ML) で 5.146 および 5.602、ee = 95.89%。

【0116】

調製 A4：(S)-6-(tert-ブトキシカルボニル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸

【0117】

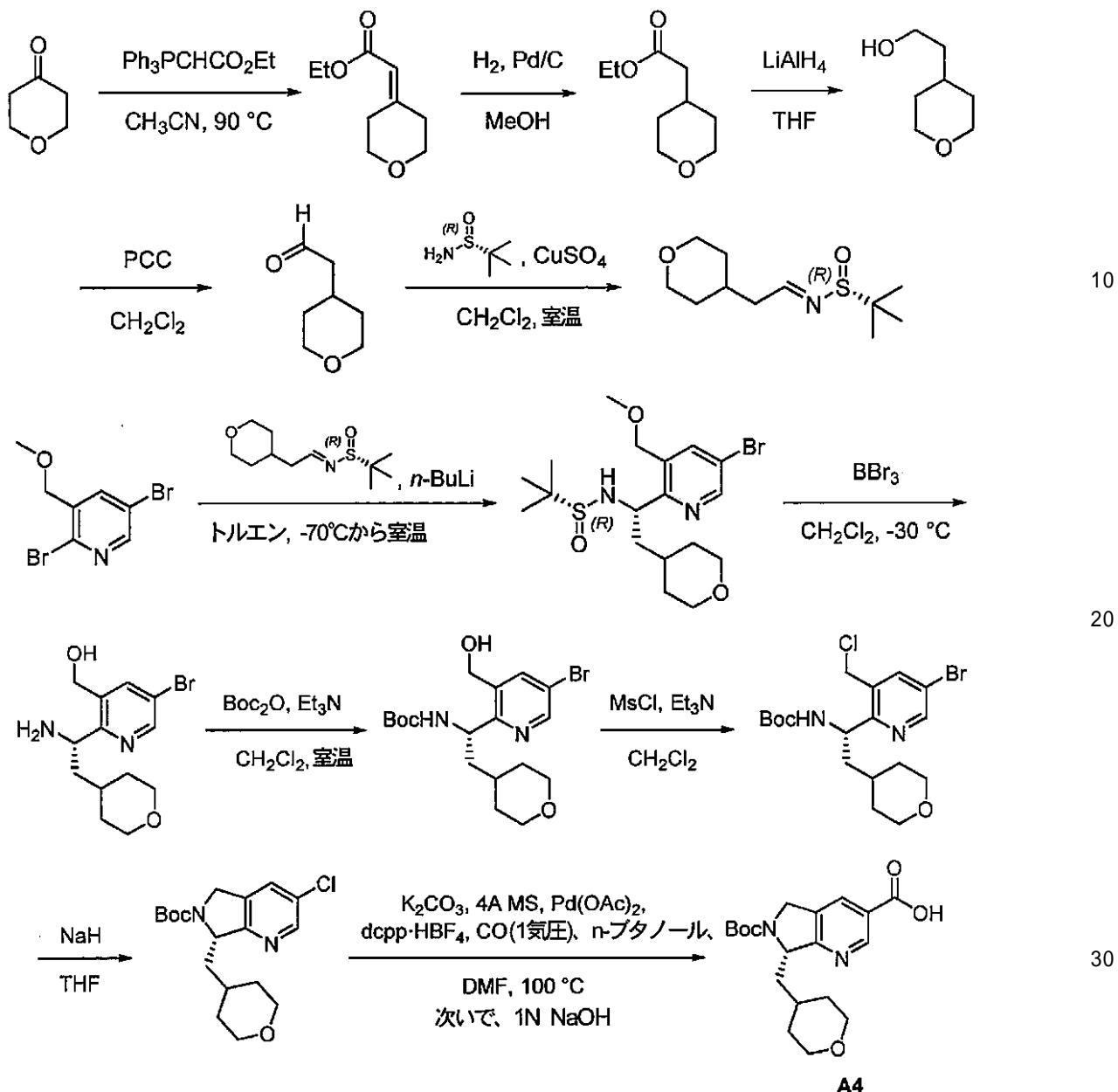
10

20

30

40

【化16】



【0118】

ステップ1：エチル2-(ジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-イリデン)アセテート

[00104]アセトニトリル(500mL)中のジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オ⁴⁰ン(22.5g、225mmol)の混合物に、(カルベトキシメチレン)トリフェニルホスホラン(86.1g、247mmol)を0で添加した。混合物を85~90(油浴)で48時間にわたって攪拌した。LCMSは、強い生成物ピークおよび(カルベトキシメチレン)トリフェニルホスホランのほとんどが消費されたことを示した。混合物を室温に冷却し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=10:1で溶離する)によって精製して、エチル2-(ジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-イリデン)アセテート(38g、99%)を黄色固体として得た。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 5.66(s, 1H), 4.09-4.14(q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.71-3.77(m, 4H), 2.98-3.01(t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.30-2.32(t, J = 4.8 Hz, 2H), 1.24-1.28(t, J = 7.2 Hz, 3H).

ステップ2：エチル2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセテート

[00105]メタノール(300mL)中のエチル2-(ジヒドロ-2H-ピラン-4(3

H) - イリデン) アセテート (21 g、123 mmol) および乾燥 Pd/C (2.5 g) の混合物を、H₂ (30 psi) 下、16~19 で 18 時間にわたって攪拌した。TLC (石油エーテル : 酢酸エチル = 3 : 1) は、出発材料が残っていないことを示した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗製のエチル 2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセテート (20 g、94%) を油として得て、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 4.11-4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93-3.95 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.37-3.43 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.23-2.25 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.99-2.03 (m, 1H), 1.62-1.65 (m, 2H), 1.32-1.36 (m, 2H), 1.24-1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

ステップ 3 : 2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノール 10

[00106] 無水 THF (300 mL) 中のエチル 2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセテート (20 g、116 mmol) の混合物に、水素化アルミニウムリチウム (8.8 g、232 mmol) を 0 度で小分けにして添加した。混合物を 11~13 で 18 時間にわたって攪拌した。TLC (石油エーテル : 酢酸エチル = 3 : 1) は、出発材料が残っていないことを示した。混合物を、水 (9 mL)、10% NaOH 水溶液 (9 mL) および水 (18 mL) により 0 度で連続的にクエンチし、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製の 2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノール (11.7 g、77%) を油として得て、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 3.86-3.90 (m, 2H), 3.58-3.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.32-3.35 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.69-2.70 (m, 1H), 1.61-1.63 (m, 3H), 1.54-1.60 (m, 2H), 1.43-1.45 (m, 2H).

ステップ 4 : 2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアルデヒド

[00107] CH₂Cl₂ (200 mL) 中の 2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノール (11.70 g、89.9 mmol) およびクロロクロム酸ピリジニウム (38.8 g、179.8 mmol) の混合物を、16~19 で 17 時間にわたって攪拌した。TLC (石油エーテル : 酢酸エチル = 3 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を珪藻土で濾過し、濾液 (150 mL) 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。

【0119】

ステップ 5 : (R, E)-2-メチル-N-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミド 30

[00108] 2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアルデヒドおよび(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (21.8 g、179.8 mmol) を出発材料として用いる、(R, E)-N-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドについてのものと同じ手順。LC-MST_R = 10-80 AB_2.0 分のクロマトグラフィー (Xtimate 3 um、C18、2.1 * 30 mm) で 1.082 分、MS (ESI) m/z 232.0 [M + H]⁺。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.06-8.09 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.38-3.44 (m, 4H), 2.47-2.50 (m, 2H), 2.29-2.31 (m, 1H), 1.62-1.68 (m, 4H).

ステップ 6 : (R)-N-((S)-1-(5-ブロモ-3-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドおよび(R)-N-((R)-1-(5-ブロモ-3-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド 40

[00109] 2,5-ジブロモ-3-(メトキシメチル)ピリジンおよび(R, E)-2-メチル-N-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミドを出発材料として用いる、(R)-N-((R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(4-(エチルチオ)フェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドについてのものと同じ手順。LC-MST_R = 5-95 AB_1.5 分のクロマトグラフィー (Merck RP-18e 25-2

mm)で0.849分、MS(ESI)m/z433.0[M+H]⁺。異性体SFC_{t_R}=25分のクロマトグラフィー(カラム:AD-RH_10-80_B_08ML_25分)で12.39、ee=97.16%。別の異性体:L C-M S t_R=10-80A B_2.0分のクロマトグラフィー(Xtimate、2.1*30mm、3um)で1.081分、MS(ESI)m/z433.0[M+H]⁺。異性体SFC_{t_R}=25分のクロマトグラフィー(カラム:AD-RH_10-80_B_08ML_25分)で13.04および15.09、ee=96.46%。

【0120】

ステップ7:(S)-(2-(1-アミノ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-5-プロモピリジン-3-イル)メタノール

10

[00110](R)-N-((S)-1-(5-プロモ-3-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを出発材料として用いる、(S)-(2-(アミノ(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5-プロモピリジン-3-イル)メタノールについてのものと同じ手順。

L C-M S t_R=0-30AB_2.0分のクロマトグラフィー(Xtimate、2.1*30mm、3um)で0.307分、MS(ESI)m/z315.0[M+H]⁺。

【0121】

ステップ8:(S)-tert-ブチル1-(5-プロモ-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバメート

20

[00111](S)-(2-(1-アミノ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-5-プロモピリジン-3-イル)メタノールを出発材料として用いる、(S)-tert-ブチル((5-プロモ-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カルバメートについてのものと同じ手順。L C-M S t_R=5-95AB_1.5分のクロマトグラフィー(MK RP-18e 25-2mm)で0.716分、MS(ESI)m/z414.9[M+H]⁺。

【0122】

ステップ9:(S)-tert-ブチル1-(5-プロモ-3-(クロロメチル)ピリジン-2-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバメート

30

[00112](S)-tert-ブチル1-(5-プロモ-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバメートを出発材料として用いる、(S)-(2-(1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロピル)-5-クロロピリジン-3-イル)メチルメタンスルホネートについてのものと同じ手順。L C-M S t_R=5-95AB_1.5分のクロマトグラフィー(Merck RP-18e 25-2mm)で0.962分、MS(ESI)m/z434.9[M+1]⁺。

【0123】

ステップ10:(S)-tert-ブチル3-プロモ-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-カルボキシレート

40

[00113](S)-tert-ブチル1-(5-プロモ-3-(クロロメチル)ピリジン-2-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバメートを出発材料として用いる、tert-ブチル(S)-3-クロロ-7-イソプロピル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボキシレートについてのものと同じ手順。L C-M S t_R=5-95AB_1.5分のクロマトグラフィー(MK RP-18e 25-2mm)で0.792分、MS(ESI)m/z396.9[M+H]⁺。

【0124】

50

ステップ11：(S)-6-(tert-ブトキシカルボニル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロ口[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸

[00114] (S)-tert-ブチル3-プロモ-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5H-ピロ口[3,4-b]ピリジン-6(7H)-カルボキシレートを出発材料として用いる、(S)-6-(tert-ブトキシカルボニル)-7-イソプロピル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロ口[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸についてのものと同じ手順。LC-MS t_R = 10-80 AB_2.0分のクロマトグラフィー(Xtimate 3um、C18、2.1*30mm)で0.990分、MS (ESI)m/z 363.1 [M+1]⁺。

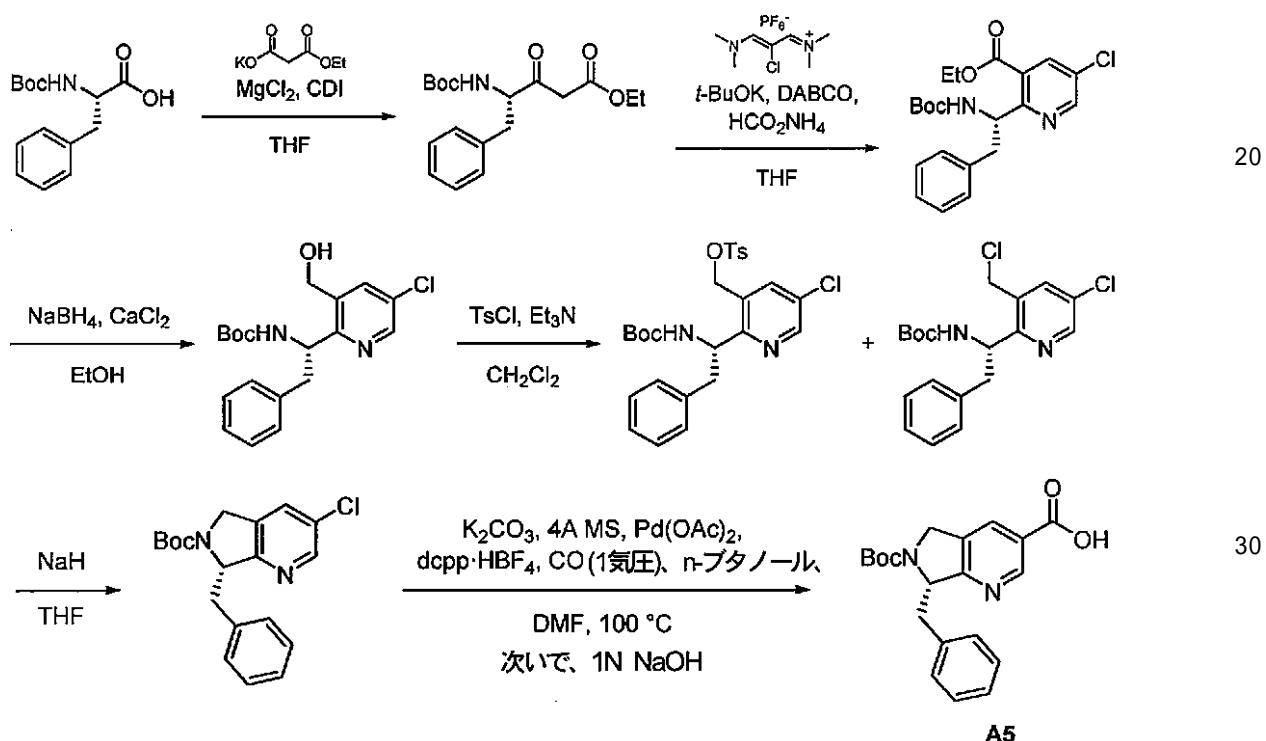
10

【0125】

調製A5：(S)-7-ベンジル-6-(tert-ブトキシカルボニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロ口[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸

【0126】

【化17】



【0127】

ステップ1：(S)-メチル4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-オキソ-5-フェニルペンタノエート

[00115] (S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロパン酸を出発材料として用いる、エチル(S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-3-オキソヘキサノエートについてのものと同じ手順。

【0128】

ステップ2：(S)-メチル2-(1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルエチル)-5-クロロニコチネート

[00116] (S)-メチル4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-オキソ-5-フェニルペンタノエートを出発材料として用いる、(S)-2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロピル)-5-クロロニコチネートについてのものと同じ手順。LC-MS t_R = 5-95 AB_1.5分のクロマトグラフィー(MK RP18e 25-2mm)で1.007分、MS (ESI)m/z 335.1

50

[M - 55] +。

【0129】

ステップ3：(S) - tert - プチル1 - (5 - クロロ - 3 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 2 - イル) - 2 - フェニルエチルカルバメート

[00117] (S) - メチル2 - (1 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - 5 - クロロニコチネートを出発材料として用いる、tert - プチル(S) - (1 - (5 - クロロ - 3 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル)カルバメートについてのものと同じ手順。LC - MS_R = 5 - 95AB_1.5分のクロマトグラフィー(MK RP18e 25 - 2mm)で0.812分、MS(ESI)m/z 362.9、306.8 [M + H] +、[M - 55] +。

10

【0130】

ステップ4：(S) - (2 - (1 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - 5 - クロロピリジン - 3 - イル)メチル4 - メチルベンゼンスルホネット

[00118] (S) - tert - プチル1 - (5 - クロロ - 3 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 2 - イル) - 2 - フェニルエチルカルバメートを出発材料として用いる、(S) - (2 - (1 - (tert - プトキシカルボニル)アミノ)プロピル) - 5 - クロロピリジン - 3 - イル)メチル4 - メチルベンゼンスルホネットについてのものと同じ手順。LC - MS_R = 5 - 95AB_1.5分のクロマトグラフィー(MK RP18e 25 - 2mm)で1.069分、MS(ESI)m/z 539.1 [M + 23] +。

20

【0131】

ステップ5：(S) - tert - プチル7 - ベンジル - 3 - クロロ - 5H - ピロロ[3,4 - b]ピリジン - 6(7H) - カルボキシレート

[00119] (S) - (2 - (1 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - 5 - クロロピリジン - 3 - イル)メチル4 - メチルベンゼンスルホネットを出発材料として用いる、tert - プチル(S) - 3 - クロロ - 7 - イソプロピル - 5, 7 - ジヒドロ - 6H - ピロロ[3,4 - b]ピリジン - 6 - カルボキシレートについてのものと同じ手順。LC - MS_R = 5 - 95AB_1.5分のクロマトグラフィー(MK RP18e 25 - 2mm)で0.995分、MS(ESI)m/z 345.1 [M + H] +。

30

【0132】

ステップ6：(S) - 7 - ベンジル - 6 - (tert - プトキシカルボニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3,4 - b]ピリジン - 3 - カルボン酸

[00120] (S) - tert - プチル7 - ベンジル - 3 - クロロ - 5H - ピロロ[3,4 - b]ピリジン - 6(7H) - カルボキシレートを出発材料として用いる、(S) - 6 - (tert - プトキシカルボニル) - 7 - イソプロピル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3,4 - b]ピリジン - 3 - カルボン酸についてのものと同じ手順。LC - MS_R = 5 - 95AB_1.5分のクロマトグラフィー(MK RP18e 25 - 2mm)で0.869分、MS(ESI)m/z 355.2 [M + H] +。

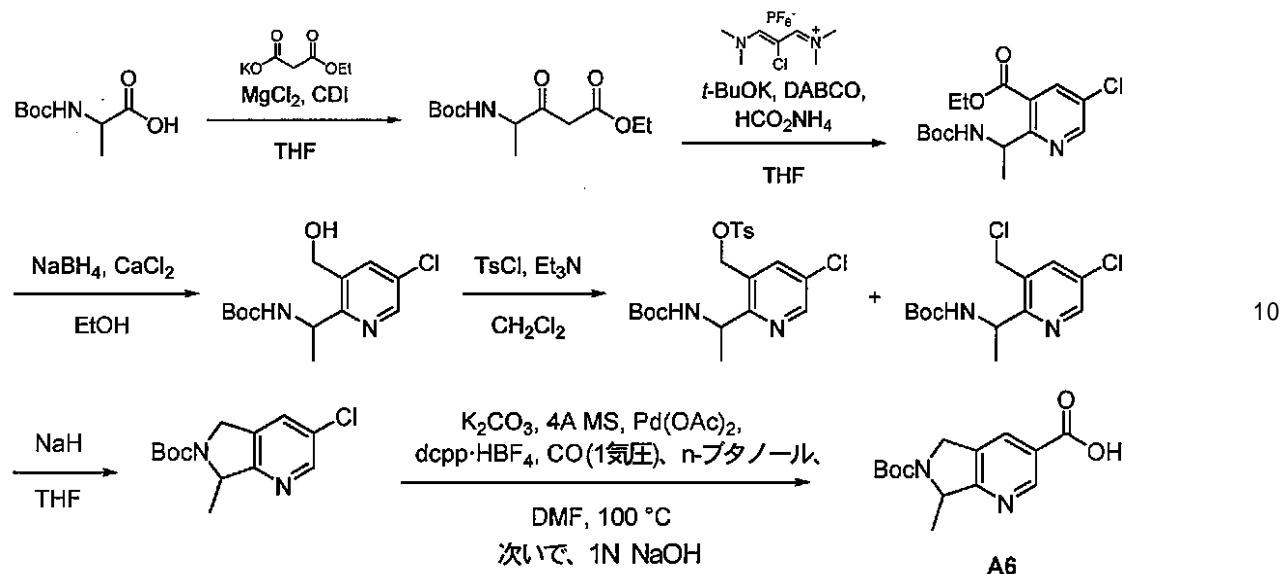
【0133】

調製A6：6 - (tert - プトキシカルボニル) - 7 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3,4 - b]ピリジン - 3 - カルボン酸

【0134】

40

【化18】



【0135】

ステップ1：メチル4 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) - 3 - オキソペンタノエート

20

[00121] 2 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) プロパン酸を出発材料として用いる、エチル(S) - 4 - ((tert - プトキシカルボニル) アミノ) - 5 - メチル - 3 - オキソヘキサノエートについてのものと同じ手順。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 5.05-5.26 (m, 1H), 4.28-4.39 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.50-3.62 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.30-1.35 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

ステップ2：メチル2 - (1 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) エチル) - 5 - クロロニコチネート

[00122] メチル4 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) - 3 - オキソペンタノエートを出発材料として用いる、(S) - 2 - (1 - ((tert - プトキシカルボニル) アミノ) - 2 - メチルプロピル) - 5 - クロロニコチネートについてのものと同じ手順。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.57-8.68 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14-8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.55-5.91 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.34-1.47 (m, 12H).

L C M S t_R = 10 - 80 A B _ 2 . 0 分のクロマトグラフィー (X bridge Shield RP18 2.1 * 50 mm) で 1.063 分、M S (E S I) m/z 315.1 [M + H]⁺。

【0136】

ステップ3：tert - プチル1 - (5 - クロロ - 3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 2 - イル) エチルカルバメート

[00123] メチル2 - (1 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) エチル) - 5 - クロロニコチネートを出発材料として用いる、tert - プチル(S) - (1 - (5 - クロロ - 3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピル) カルバメートについてのものと同じ手順。L C M S t_R = 10 - 80 A B _ 2 . 0 分のクロマトグラフィー (X bridge Shield RP18 2.1 * 50 mm) で 0.887 分、M S (E S I) m/z 287.1 [M + H]⁺。

【0137】

ステップ4：tert - プチル1 - (5 - クロロ - 3 - (クロロメチル) ピリジン - 2 - イル) エチルカルバメート

[00124] tert - プチル1 - (5 - クロロ - 3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 2 - イル) エチルカルバメートを出発材料として用いる、(S) - (2 - (1 - ((tert - プトキシカルボニル) アミノ) プロピル) - 5 - クロロピリジン - 3 - イル) メチル

40

50

4 - メチルベンゼンスルホネートについてのものと同じ手順。LCMS t_R = 10 - 80 AB_2 . 0 分のクロマトグラフィー(Xbridge Shield RP18 2 . 1 * 50 mm)で1 . 086分、MS(ESI)m/z 305 . 1 [M + H]⁺。

【0138】

ステップ5: tert - プチル3 - クロロ - 7 - メチル - 5H - ピロロ[3 , 4 - b]ピリジン - 6 (7H) - カルボキシレート

[00125] tert - プチル1 - (5 - クロロ - 3 - (クロロメチル)ピリジン - 2 - イル)エチルカルバメートを出発材料として用いる、tert - プチル(S) - 3 - クロロ - 7 - イソプロピル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6H - ピロロ[3 , 4 - b]ピリジン - 6 - カルボキシレートについてのものと同じ手順。LCMS t_R = 10 - 80 AB_2 . 0 分のクロマトグラフィー(Xbridge Shield RP18 2 . 1 * 50 mm)で1 . 047分、MS(ESI)m/z 269 . 1 [M + H]⁺。
10

【0139】

ステップ6: 6 - (tert - プトキシカルボニル) - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3 , 4 - b]ピリジン - 3 - カルボン酸

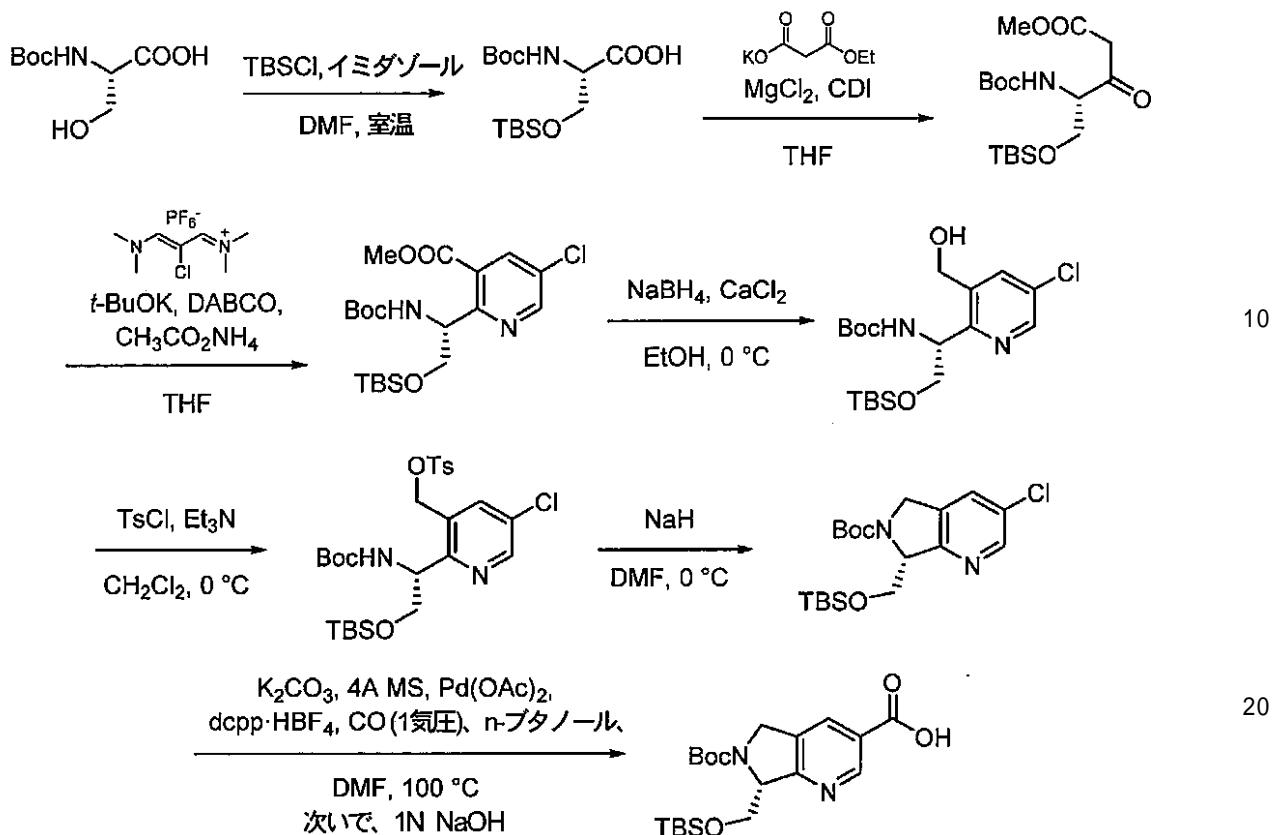
[00126] tert - プチル3 - クロロ - 7 - メチル - 5H - ピロロ[3 , 4 - b]ピリジン - 6 (7H) - カルボキシレートを出発材料として用いる、(S) - 6 - (tert - プトキシカルボニル) - 7 - イソプロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3 , 4 - b]ピリジン - 3 - カルボン酸についてのものと同じ手順。LCMS t_R = 10 - 80 AB_2 . 0 分のクロマトグラフィー(Xbridge Shield RP18 2 . 1 * 50 mm)で0 . 882分、MS(ESI)m/z 279 . 1 [M + H]⁺。
20

【0140】

調製A7: (R) - 6 - (tert - プトキシカルボニル) - 7 - ((tert - プチルジメチルシリル)オキシ)メチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3 , 4 - b]ピリジン - 3 - カルボン酸

【0141】

【化 1 9】



[0 1 4 3 1]

ステップ1：(S)-2-((tert-ブキシカルボニル)アミノ)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン酸

[00127]無水DMF(300mL)中の(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-ヒドロキシプロパン酸(30g、0.146mol)の溶液に、tert-ブチルクロロジメチルシラン(21.90g、0.146mol)およびイミダゾール(19.80g、0.292mol)を0で添加し、次いで、混合物を室温で18時間にわたって攪拌した。混合物を酢酸エチル(300mL)および水(30mL)で希釈し、酢酸エチル(3×300mL)で抽出し、水(2×1000mL)、ブライン(2×1000mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン酸(34g、72%)を黄色油として得た。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 5.20 - 5.30 (m, 1H), 4.25 - 4.35 (m, 1H), 4.01 - 4.15 (m, 1H), 3.75 - 3.85 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).

ステップ2：(S)-メチル4-((tert-ブキシカルボニル)アミノ)-5-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3-オキソペンタノエート

[00128] THF (250mL) 中の、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン酸(24.0g、75.2mmol)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(14.6g、90.2mmol)の混合物を、室温で1時間にわたって攪拌した。次いで、カリウム3-メトキシ-3-オキソプロパノエート(11.70g、75.2mmol)および塩化マグネシウム(7.14g、75.2mmol)を添加した。添加後、混合物を50℃で16時間にわたって攪拌した。TLC(石油エーテル：酢酸エチル=5:1)は、出発材料が消費されたことを示した。混合物を水(200mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×150mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃水溶液(500mL)およびブ

イン (500mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(S)-メチル4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3-オキソペンタノエート (28g、100%粗製物) を黄色油として得て、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。LCMS $t_R = 10 - 80$ AB_2.0分のクロマトグラフィー (Xtimate、2.1*30mm、3um) で1.282分、MS (ESI) m/z 276.1 [M-100]⁺。

【0143】

ステップ3：(R)-メチル5-クロロ-2-(2,2,3,3,10,10-ヘキサメチル-8-オキソ-4,9-ジオキサ-7-アザ-3-シラウンデカン-6-イル)ニコチネート

[00129] THF (320mL) 中の (S)-メチル4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3-オキソペンタノエート (32g、85.3mmol) の溶液に、カリウムtert-ブトキシド (10.50g、93.8mmol) を0で添加した。45分間にわたって攪拌した後、DABCO (10.5g、93.8mmol) および2-クロロ-1,3-ビス(ジメチルアミノ)トリメチニウムヘキサフルオロホスフェート (27g、89.5mmol) を混合物に0で添加した。混合物を室温で3時間にわたって攪拌した。酢酸アンモニウム (7.20g、93.8mmol) を上記の溶液に添加し、得られた混合物を室温で18時間にわたって攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル=5:1) は、出発材料が消費されたことを示した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル (200mL) で希釈し、水 (3×100mL) およびブライン (100mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=10:1、8:1までの勾配で溶離する) によって精製して、(R)-メチル5-クロロ-2-(2,2,3,3,10,10-ヘキサメチル-8-オキソ-4,9-ジオキサ-7-アザ-3-シラウンデカン-6-イル)ニコチネート (11g、29%) を白色固体として得た。LCMS $t_R = 10 - 80$ AB_2.0分のクロマトグラフィー (Xtimate、2.1*30mm、3um) で0.990分、MS (ESI) m/z 445.0 [M+H]⁺。

【0144】

ステップ4：(R)-tert-ブチル(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(5-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)エチル)カルバメート

[00130] エタノール (40mL) 中の (R)-メチル5-クロロ-2-(2,2,3,3,10,10-ヘキサメチル-8-オキソ-4,9-ジオキサ-7-アザ-3-シラウンデカン-6-イル)ニコチネート (4.0g、9.0mmol) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.66g、18.0mmol) および塩化カルシウム (1.0g、9.0mmol) を0で添加した。混合物を0で2時間にわたって攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル=3:1) は、出発材料が消費されたことを示した。混合物を飽和NH₄Cl水溶液 (20mL) でクエンチし、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル (3×20mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(R)-tert-ブチル(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(5-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)エチル)カルバメート (3.45g、92%) を無色油として得て、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。

【0145】

ステップ5：(R)-(5-クロロ-2-(2,2,3,3,10,10-ヘキサメチル-8-オキソ-4,9-ジオキサ-7-アザ-3-シラウンデカン-6-イル)ピリジン-3-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホネート

[00131] CH₂Cl₂ (40mL) 中の (R)-tert-ブチル(2-((tert-

10

20

30

40

50

- プチルジメチルシリル)オキシ) - 1 - (5 - クロロ - 3 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 2 - イル)エチル)カルバメート(3.45g、8.20mmol)の溶液に、p - トルエンスルホニルクロリド(3.15g、16.40mmol)およびトリエチルアミン(2.48g、24.60mmol)を0でゆっくり添加した。混合物を0で1時間にわたって攪拌した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=5:1)は、出発材料が消費されたことを示した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液(20mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×20mL)で抽出し、ブライン(20mL)で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=10:1、5:1までの勾配で溶離する)によって精製して、(R) - (5 - クロロ - 2 - (2, 2, 3, 3, 10, 10 - ヘキサメチル - 8 - オキソ - 4, 9 - ジオキサ - 7 - アザ - 3 - シラウンデカン - 6 - イル)ピリジン - 3 - イル)メチル4 - メチルベンゼンスルホネート(3.15g、66%)を無色油として得た。LCMS t_R = 10 - 80 AB_2.0分のクロマトグラフィー(Xtimate、2.1*30mm、3um)で1.497分、MS(ESI)m/z 571.0 [M+H]⁺。

【0146】

ステップ6:(R) - tert - プチル7 - ((tert - プチルジメチルシリル)オキシ)メチル) - 3 - クロロ - 5H - ピロロ[3, 4 - b]ピリジン - 6(7H) - カルボキシレート

[00132] DMF(30mL)中の(R) - (5 - クロロ - 2 - (2, 2, 3, 3, 10, 10 - ヘキサメチル - 8 - オキソ - 4, 9 - ジオキサ - 7 - アザ - 3 - シラウンデカン - 6 - イル)ピリジン - 3 - イル)メチル4 - メチルベンゼンスルホネート(3.15g、5.5mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(0.66g、16.5mmol、鉱油中60%分散(disperion))を0で添加した。混合物を0で1時間にわたって攪拌した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=5:1)は、出発材料が消費されたことを示した。混合物を飽和NH₄Cl水溶液(30mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=10:1、5:1までの勾配で溶離する)によって精製して、(R) - tert - プチル7 - ((tert - プチルジメチルシリル)オキシ)メチル) - 3 - クロロ - 5H - ピロロ[3, 4 - b]ピリジン - 6(7H) - カルボキシレート(1.20g、54%)を無色油として得た。LCMS t_R = 10 - 80 AB_2.0分のクロマトグラフィー(Xtimate ODS 2.1*30mm、3um)で1.323分、MS(ESI)m/z 343.1 [M - 55]⁺。

【0147】

ステップ7:(R) - 6 - (tert - プトキシカルボニル) - 7 - ((tert - プチルジメチルシリル)オキシ)メチル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3, 4 - b]ピリジン - 3 - カルボン酸

[00133](R) - tert - プチル7 - ((tert - プチルジメチルシリル)オキシ)メチル) - 3 - クロロ - 5H - ピロロ[3, 4 - b]ピリジン - 6(7H) - カルボキシレートを出発材料として用いる、(S) - 6 - (tert - プトキシカルボニル) - 7 - エチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3, 4 - b]ピリジン - 3 - カルボン酸についてのものと同じ手順。LCMS t_R = 10 - 80 AB_7.0分のクロマトグラフィー(Xtimate ODS 2.1*30mm、3um)で3.835分、MS(ESI)m/z 353.1 [M - 55]⁺。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 9.20 (s, 1H), 8.18 (d, J = 22.4 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.63-4.64 (m, 1H), 4.42-4.63 (m, 1H), 4.07-4.12 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 0.65 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.18 (s, 3H). 基本的な分取HPLC方法。移動相A: 0.05% NH₃ H₂Oを加えた水。移動相B: CH₃CN。流速: 80mL / 分。検出: UV 220 nm / 254 nm。カラム: Phenomenex Gemini C18 250*50mm*5um。カラム 50

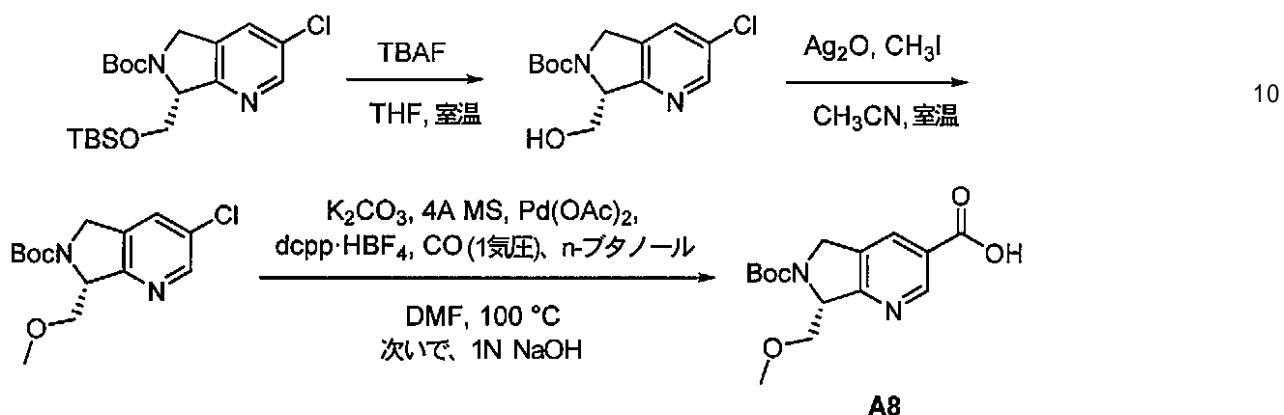
温度：30。時間（単位：分）、%A、%B；0.00、55、35；30.00、40、60；30.20、0、100；35.00、0、100。

【0148】

調製 A8：(R)-6-(tert-ブトキシカルボニル)-7-(メトキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸

【0149】

【化20】



【0150】

ステップ1：(R)-tert-ブチル3-クロロ-7-(ヒドロキシメチル)-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-カルボキシレート

[00134] THF (10 mL) 中の (R)-tert-ブチル7-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3-クロロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-カルボキシレート (1.0 g, 2.5 mmol) の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム (5 mL, THF 中 1.0 M) を滴下添加した。混合物を室温で4時間にわたって攪拌した。LCMSは、出発材料が消費されたことを示した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出し、次いで、合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 10 : 1, 1 : 1までの勾配) によって精製して、(R)-tert-ブチル3-クロロ-7-(ヒドロキシメチル)-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-カルボキシレート (0.55 g, 77%) を白色固体として得た。LCMS t_R = 5.95 AB_1.5 分のクロマトグラフィー (RP - 18e, 25 - 2 mm) で 0.712 分、MS (ESI) m/z 229 [M - 55]⁺。

【0151】

ステップ2：(R)-tert-ブチル3-クロロ-7-(メトキシメチル)-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-カルボキシレート

[00135] CH₃CN (10 mL) 中の (R)-tert-ブチル3-クロロ-7-(ヒドロキシメチル)-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-カルボキシレート (0.55 g, 1.93 mmol) の溶液に、酸化銀 (I) (2.24 g, 9.68 mmol) およびヨードメタン (0.60 mL, 9.68 mmol) を滴下添加した。混合物を室温で18時間にわたって攪拌した。LCMSは、出発材料が消費されたことを示した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 10 : 1, 1 : 1までの勾配) によって精製して、(R)-tert-ブチル3-クロロ-7-(メトキシメチル)-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-カルボキシレート (0.40 g, 69%) を黄色固体として得た。LCMS t_R = 5.95 AB_1.5 分のクロマトグラフィー (RP - 18e, 25 - 2 mm) で 0.725 分、MS (ESI) m/z 298.9 [M + H]⁺。

【0152】

20

30

40

50

ステップ3：(R)-6-(tert-ブトキシカルボニル)-7-(メトキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸

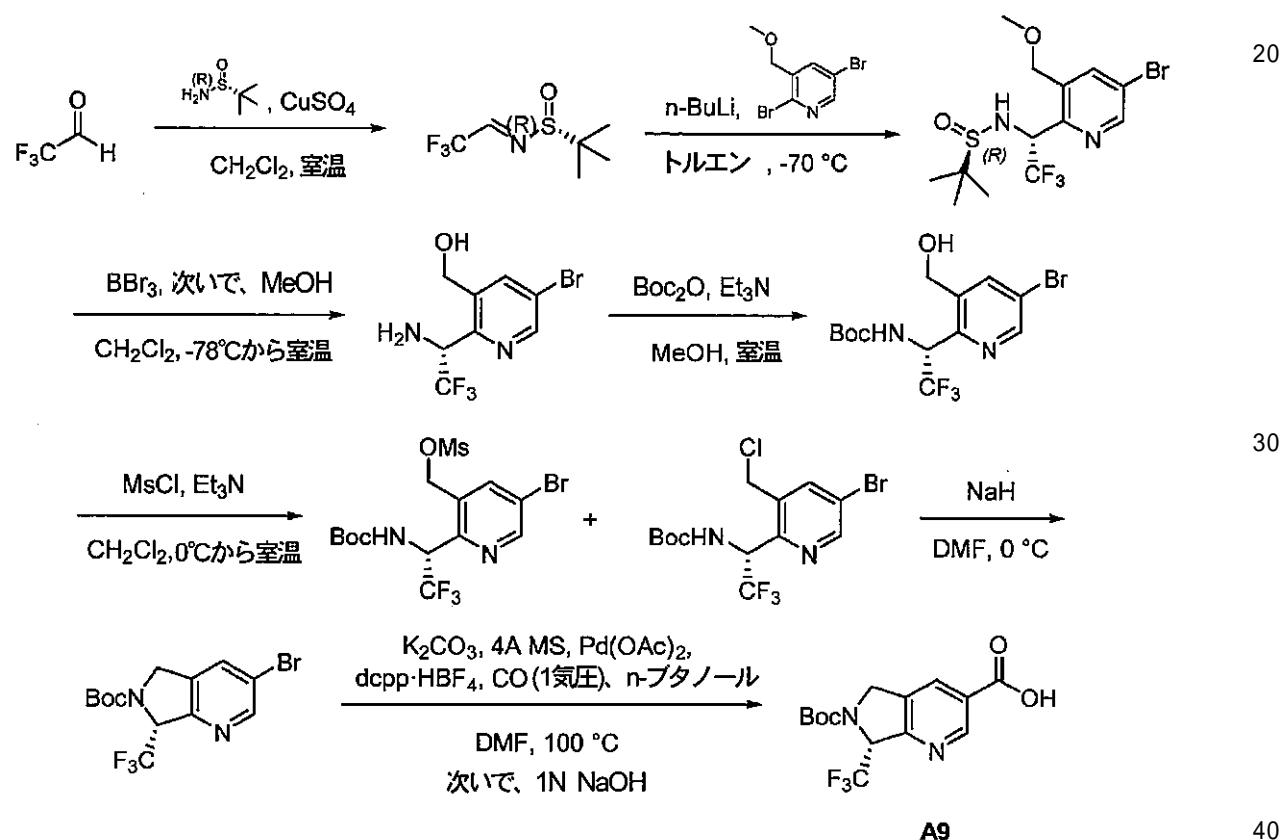
[00136] (R)-tert-ブチル3-クロロ-7-(メトキシメチル)-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-カルボキシレート(400mg、1.34mmol)を出発材料として用いる、(S)-6-(tert-ブトキシカルボニル)-7-エチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸についてのものと同じ手順。LCMS t_R = 10-80AB_2.0分のクロマトグラフィー(Xtimate ODS 2.1 * 30mm、3um)で0.937分、MS(ESI)m/z 309.2 [M+H]⁺。HPLC方法。移動相A: 0.05% HCO₂Hを加えた水。移動相B: CH₃CN。流速: 30mL/min。検出: UV 220nm/254nm。カラム: Synergi Max-RP 150 * 30mm * 4u。カラム温度: 30°C。時間(単位: 分)、% A、% B; 0.00、70、30; 11.00、5、95; 11.20、0、100; 13.00、0、100。

【0153】

調製A9: (R)-6-(tert-ブトキシカルボニル)-7-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸

【0154】

【化21】



【0155】

ステップ1: (R,E)-2-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロエチリデン)プロパン-2-スルフィンアミド

[00137] CH₂Cl₂(300mL)中の2,2,2-トリフルオロアセトアルデヒド(30.0g、0.25モル)の溶液に、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(31.20g、0.25モル)およびMgSO₄(30g)を添加し、次いで、混合物を40°Cで4時間にわたって攪拌した。混合物を濾過し、次いで、4MS(120g)を濾液に添加した。混合物を40°Cで18時間にわたって攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、(R,E)-2-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロエチリ

10

20

30

40

50

デン) プロパン-2-スルフィンアミド(40g、76%粗製物)を白色固体として得た。LC-MS $t_R = 10 - 80\text{ AB}_2$ 分のクロマトグラフィー(Xtimate ODS 2.1 * 30mm、3um)で0.851分、MS(ESI)m/z 202.0 [M+H]⁺。

【0156】

ステップ2:(R)-N-(*(R)*-1-(5-プロモ-3-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

[00138] 30mLのトルエンに、n-BuLi(6.0mL、1.50mmol)を-70で、続いて、トルエン(10mL)中の2,5-ジプロモ-3-(メトキシメチル)ピリジン(2.80g、1.0mmol)の溶液を添加した。30分間にわたって攪拌した後、トルエン(10mL)中の(R,E)-2-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロエチリデン)プロパン-2-スルフィンアミド(3.35g、1.0mmol、60%純度)の溶液を混合物に添加した。得られた混合物を-70で2時間にわたって攪拌した。飽和NH₄Cl水溶液(20mL)を混合物に添加し、続いて、酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=5:1、3:1までの勾配で溶離する)によって精製して、(R)-N-(*(R)*-1-(5-プロモ-3-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.60g、39%)を油として得た。LC-MS $t_R = 10 - 80\text{ AB}_2$ 分のクロマトグラフィー(Xtimate、2.1 * 30mm、3um)で1.105分、MS(ESI)m/z 402.9 [M+H]⁺。

【0157】

ステップ3:(R)-(2-(1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチル)-5-プロモピリジン-3-イル)メタノール

[00139] CH₂Cl₂(10mL)中の(R)-N-(*(R)*-1-(5-プロモ-3-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(0.75g、1.86mmol)の溶液に、三臭化ホウ素(2.33g、9.32mmol)を-78で添加した。混合物を室温で18時間にわたって攪拌した。メタノール(10mL)を混合物にゆっくり添加した。混合物を減圧下で濃縮して、(R)-(2-(1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチル)-5-プロモピリジン-3-イル)メタノール(0.529g、100%粗製物)を黄色油として得て、これを、次のステップにおいて直接使用した。LC-MS $t_R = 10 - 80\text{ CD}_\text{POS}$ (Xtimate ODS 2.1 * 30mm、3um)で1.306分、MS(ESI)m/z 284.9 [M+H]⁺。

【0158】

ステップ4:(R)-tert-ブチル(1-(5-プロモ-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエチル)カルバメート

[00140] MeOH(10mL)中の、(R)-(2-(1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチル)-5-プロモピリジン-3-イル)メタノール(529mg、1.86mmol)、ジtert-ブチルジカーボネート(0.814g、3.73mmol)およびトリエチルアミン(0.939g、9.30mmol)の混合物を、室温で18時間にわたって攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=10:1、5:1までの勾配で溶離する)によって精製して、(R)-tert-ブチル(1-(5-プロモ-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエチル)カルバメート(510mg、71%)を白色固体として得た。LC-MS $t_R = 10 - 80\text{ AB}_2$ 分のクロマトグラフィー(Xtimate ODS 2.1 * 30mm、3um)で1.036分、MS(ESI)m/z 385.0 [M+H]⁺。

10

20

30

40

50

【0159】

ステップ5：(R)-5-ブロモ-2-(1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-3-イル)メチルメタンスルホネートおよび(R)-tert-ブチル(1-(5-ブロモ-3-(クロロメチル)ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエチル)カルバメート

[00141] CH_2Cl_2 (10 mL) 中の (R)-tert-ブチル(1-(5-ブロモ-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエチル)カルバメート (510 mg, 1.32 mmol) およびトリエチルアミン (0.91 mL, 6.60 mmol) の溶液に、メタンスルホニルクロリド (302 mg, 2.64 mmol) を 0 度添加した。混合物を室温で 18 時間にわたって攪拌した。LCMS は、出発材料が消費されたことを示した。反応混合物を H_2O (10 mL) でクエンチし、次いで、 CH_2Cl_2 (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 10 : 1, 5 : 1までの勾配で溶離する) によって精製して、(R)-5-ブロモ-2-(1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-3-イル)メチルメタンスルホネート (150 mg, 25%) を白色固体として、および(R)-tert-ブチル(1-(5-ブロモ-3-(クロロメチル)ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエチル)カルバメート (350 mg, 66%) を白色固体として得た。LC-MS $t_R = 10 - 80$ AB_2.0 分のクロマトグラフィー (Xtimate, 2.1 * 30 mm, 3 um) で 1.265 分、MS (ESI) m/z 347.0 [M+H]⁺。

【0160】

ステップ6：(R)-tert-ブチル3-ブロモ-7-(トリフルオロメチル)-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-カルボキシレート

[00142] DMF (10 mL) 中の (R)-tert-ブチル(1-(5-ブロモ-3-(クロロメチル)ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエチル)カルバメート (350 mg, 0.87 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (104 mg, 2.61 mmol、鉛油中 60% 分散) を 0 度添加した。混合物を 0 度 1 時間にわたって攪拌した。混合物を水 (10 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 10 : 1, 8 : 1までの勾配で溶離する) によって精製して、(R)-tert-ブチル3-ブロモ-7-(トリフルオロメチル)-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-カルボキシレート (170 mg, 53%) を白色固体 (soild) として得た。LC-MS $t_R = 10 - 80$ AB_2.0 分のクロマトグラフィー (Xtimate, 2.1 * 30 mm, 3 um) で 1.097 分、MS (ESI) m/z 367.0 [M+H]⁺。SFC $t_R = 12.0$ 分のクロマトグラフィー (カラム : AD-3_B3_5_40_25ML) で 1.491 分 (主)、1.778 分、ee = 67.2%。

【0161】

ステップ7：(R)-6-(tert-ブトキシカルボニル)-7-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸

[00143] (R)-tert-ブチル3-ブロモ-7-(トリフルオロメチル)-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-カルボキシレートを出発材料として用いる、(S)-6-(tert-ブトキシカルボニル)-7-エチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸についてのものと同じ手順。LC-MS $t_R = 10 - 80$ AB_7.0 分のクロマトグラフィー (Xtimate ODS 2.1 * 30 mm, 3 um) で 2.466 分、MS (ESI) m/z 333.1 [M+H]⁺。HPLC 方法。移動相 A : 0.05% HCl を加えた水。移動相 B : CH_3CN 。流速 : 30 mL / 分。検出 : UV 220 nm / 254 nm。カラム : Synergis Max-RP 150 * 30 mm * 4 um。カラム温度 : 30 度。時間 (単位 : 50

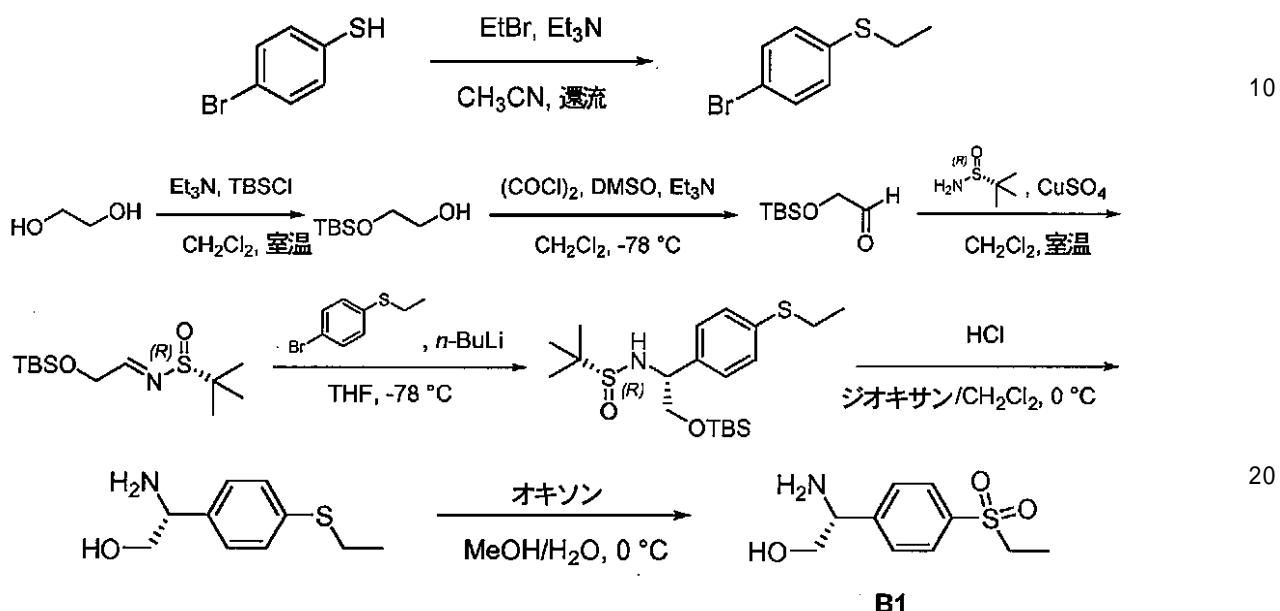
分)、% A、% B ; 0.00、60、40；8.00、30、70；8.20、0、100；10.00、0、100。

【0162】

調製 B1 : (R)-2-アミノ-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)エタノール

【0163】

【化22】



【0164】

ステップ1 : (4-プロモフェニル)(エチル)スルファン

[00144]アセトニトリル(1L)中の、4-プロモベンゼンチオール(50g、0.26mol)、プロモエタン(58g、0.53mol)およびトリエチルアミン(78g、0.78mol)の混合物を、17時間にわたって攪拌還流した。混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテルで溶離する)によって精製して、(4-プロモフェニル)(エチル)スルファン(55g、96%)を油として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.40-7.42 (dd, J = 6.4, 2.0 Hz, 2H), 7.18-7.20 (dd, J = 6.4, 2.0 Hz, 2H), 2.91-2.96 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.30-1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

ステップ2 : 2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エタノール

[00145]無水CH₂Cl₂(1.1L)中のエタン-1,2-ジオール(110g、1.77mol)の溶液に、トリエチルアミン(215.2g、296mL、2.13mol)を室温で添加した。混合物を0℃に冷却し、次いで、CH₂Cl₂(300mL)に溶解したtert-ブチルクロロジメチルシラン(267.1g、1.77mol)を1時間かけて滴下添加した。混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液(400mL)でクエンチし、分離した。水性相をMTBE(2×400mL)で抽出した。合わせた有機層を真空下で濃縮し、残留物をMTBE(400mL)に再溶解した。MTBE層を水(2×500mL)およびブライン(500mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エタノール(280g、90%)をわずかな油として得て、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 3.64-3.66 (m, 2H), 3.57-3.60 (m, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

ステップ3 : 2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)アセトアルデヒド

[00146]-30℃に冷却したCH₂Cl₂(1.8L)の溶液に、塩化オキサリル(79.2g、52.8mL、62.4mmol)を滴下添加した。混合物を-78℃に冷却し

30

40

50

、次いで、DMSO (62.5 g、88.5 mL、1.25 mmol) を滴下添加した。添加後、混合物を -78 で 30 分間にわたって攪拌した。CH₂Cl₂ (200 mL) に溶解した 2 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エタノール (100 g、56.7 mmol) の溶液を、-78 でゆっくり添加した。反応混合物 (mixtute) を -78 で 1 時間にわたって攪拌した。トリエチルアミン (28.7 g、39.5 mL、2.84 mmol) を -78 で滴下添加した。混合物を、-78 で 30 分間にわたって、次いで、室温で終夜攪拌した。反応混合物を、水 (1 L)、1 N HCl (2 × 1 L)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1 L) およびブライン (1 L) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、2 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)アセトアルデヒド (98.5 g、99.8%) を褐色油として得て、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.70 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.11 (s, 6H). 10

ステップ4：(R, E)-N - (2 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

[00147]無水 CH₂Cl₂ (1.5 L) 中の、2 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)アセトアルデヒド (93.5 g、0.54 mol)、(R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (78.8 g、0.65 mol) および硫酸銅 (II) (21.5 g、1.35 mol) の混合物を、室温で 16 時間にわたって攪拌した。混合物を H₂O (800 mL) でクエンチし、分離した。水性相を CH₂Cl₂ (2 × 1 L) で抽出した。合わせた有機層を水 (1 L) およびブライン (1 L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 8 : 1 で溶離する) によって精製して、(R, E)-N - (2 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (38.5 g、26%) を黄色油として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.96-7.97 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 4.44-4.45 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 1.11 (s, 9H), 0.00 (s, 6H). 20

ステップ5：(R) - N - ((R) - 2 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ) - 1 - (4 - (エチルチオ)フェニル)エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

[00148]無水 THF (500 mL) 中の (4 - プロモフェニル) (エチル)スルファン (28.9 g、133.1 mmol) の溶液に、n - ブチルリチウム (73 mL、18.1.5 mmol、ヘキサン中 2.5 M) を -78 で滴下添加した。混合物を -78 で 30 分間にわたって攪拌した。無水 THF (1000 mL) 中の (R, E)-N - (2 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (33.5 g、121 mmol) の溶液を、混合物に -78 で添加した。混合物を -78 で 2 時間にわたって攪拌し、次いで、室温に加温させ、2 時間にわたって攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (200 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 300 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (200 mL) およびブライン (200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 15 : 1 で溶離する) によって 3 回精製して、(R) - N - ((R) - 2 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ) - 1 - (4 - (エチルチオ)フェニル)エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (22 g、44%) を黄色油として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 30

7.21-7.24 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.18-7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.42-4.45 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.21 (brs, 1H), 3.69-3.73 (dd, J = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 3.51-3.56 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.87-2.92 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.25-1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 6H). LCMS t_R = 5 - 9.5 AB_1.5 分のクロマトグラフィー (MK RP18e 25 - 2 mm) で 1.010 分、MS (ESI) m/z 437.9 [M + Na]⁺。異性体 SFC t_R = 1.2 分のクロマトグラフィー (AD-H_5_5_40_2.3 5 mL) で 3.607 および 4.014 分、40

e e = 90 . 85 %.

【0165】

ステップ6：(R)-2-アミノ-2-(4-(エチルチオ)フェニル)エタノール
[00149]CH₂Cl₂(250mL)中の(R)-N-(R)-2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(4-(エチルチオ)フェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(22g、52.9mmol)の溶液に、HC1(26.5mL、ジオキサン中4N)を0で添加した。混合物を室温で2時間にわたって攪拌した。LCMSは、出発材料が残っていないことを示した。混合物を減圧下で濃縮して、粗製の(R)-2-アミノ-2-(4-(エチルチオ)フェニル)エタノールHC1塩(12.3g、100%)を褐色固体として得て、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。LCMS t_R = 0 - 30 AB_2分のクロマトグラフィー(Xtimate 3um、C18、2.1*30mm)で1.226分、MS(ESI)m/z 180.9 [M-OH]⁺。

【0166】

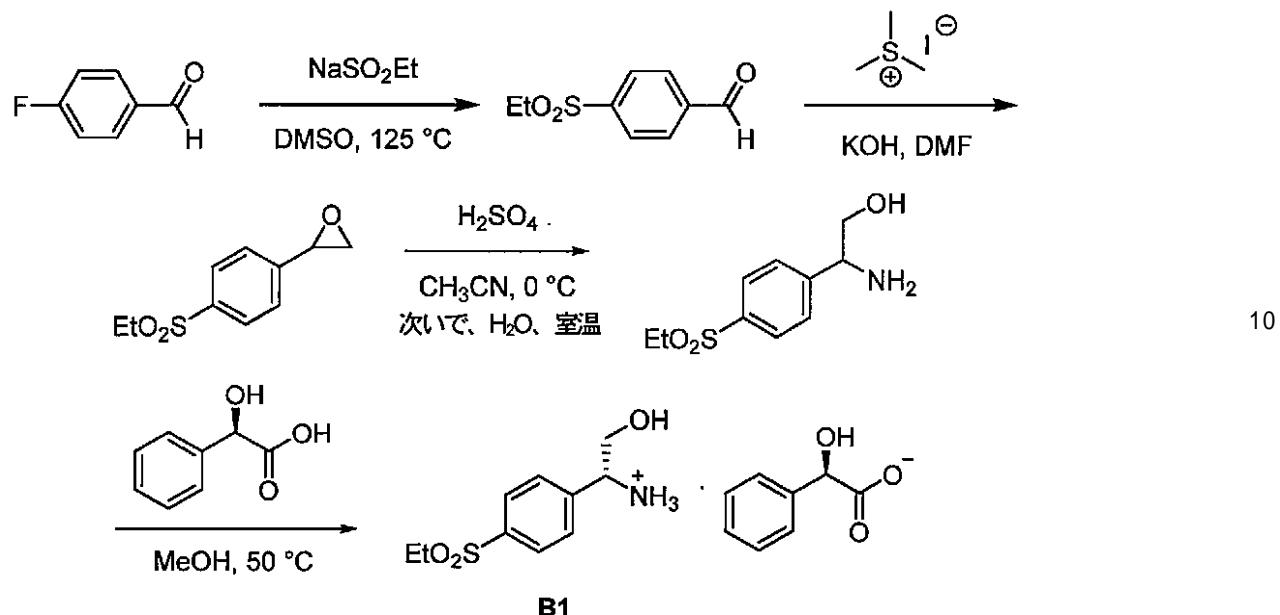
ステップ7：(R)-2-アミノ-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)エタノール

[00150]メタノール(200mL)中の(R)-2-アミノ-2-(4-(エチルチオ)フェニル)エタノール(15.2g、65.0mmol)の混合物に、水(200mL)中のオキソソル試薬(80.0g、130.0mmol)の溶液を0で滴下添加した。混合物を室温で1.5時間にわたって攪拌し、LCMSは、出発材料が残っていないことを示した。混合物を濾過し、メタノールを減圧下で除去した。水性相をEtOAc(2×80mL)で抽出し、次いで、固体炭酸ナトリウムを小分けにして0で水性層をpH=8~9に塩基性化し、次いで、この溶液を凍結乾燥した(Na₂CO₃を含有していた)。固体をCH₂Cl₂:MeOH(3:1、600mL)に溶解し、30分間にわたって攪拌し、濾過し、次いで、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:MeOH=1:0から4:1で溶離する)によって精製して、(R)-2-アミノ-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)エタノール(11.5g、77%)を白色固体として得た。LC-MS t_R = 0 - 30 CD_PoSクロマトグラフィー(Xtimate ODS 2.1*30mm、3um)で0.738分、MS(ESI)m/z 230.1 [M+H]⁺。異性体SFC t_R = 30分のクロマトグラフィー(CD-PH_10-80_B_08ML)で6.99分、e e = 97.42%。¹H NMR(D₂O, 400 MHz): 7.82-7.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54-7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.33-4.35 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.72-3.78 (m, 2H), 3.19-3.25 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.03-1.07 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

B1の代替的な調製：

【0167】

【化23】



【0168】

ステップ1：4-(エチルスルホニル)ベンズアルデヒド

[00151]ジメチルスルホキシド(60mL)中の4-フルオロベンズアルデヒド(24.6g、19.8mmol)の溶液に、エタンスルフィン酸ナトリウム(46g、39.6mmol)を添加した。得られた混合物を125で20時間にわたって攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を350mLのH₂Oで細碎した。生成物を濾過し、10mLずつ2回分のEtOHで洗浄し、真空下で乾燥させて、4-(エチルスルホニル)ベンズアルデヒドを薄黄色固体(31.2g、80%収率)として得た。LC-MS t_R=2分のクロマトグラフィーで1.19分、MS(ESI)m/z 199.1 [M+H]⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 10.14 (s, 1H), 8.09 (s, 4H), 3.16 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.30 (t, J=7.2 Hz, 3H).

ステップ2：2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)オキシラン

[00152]室温のDMF(85mL)中の4-(エチルスルホニル)ベンズアルデヒド(10g、50.5mmol)の溶液に、ヨウ化トリメチルスルホニウム(11.9g、58.1mmol)、続いて、水酸化カリウム粉末(5.66g、101mmol)を添加した。反応混合物を室温で20分間にわたって攪拌した後、H₂O(50mL)でクエンチした。混合物を1N HCl溶液(55mL)で慎重に中和し、酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、シリカゲルのパッド(酢酸エチルで溶離する)に通過させた。これを減圧下で濃縮して、粗製の2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)オキシランを黄色油として得て、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。LC-MS t_R=2分のクロマトグラフィーで1.13分、MS(ESI)m/z 213.2 [M+H]⁺。

【0169】

ステップ3：2-アミノ-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)エタン-1-オール

[00153]0のCH₃CN(200mL)中の粗製の2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)オキシラン(50.5mmol)の溶液に、濃硫酸(5.4mL、101mmol)をゆっくり添加した。混合物を室温で1.5時間にわたって攪拌させた。LCMSは、出発材料が消費されたことを示した。H₂O(15mL)を反応混合物に添加した。攪拌を、室温で8時間にわたって、続いて、45で10時間にわたって続けた。室温に冷却した後、1N NaOH溶液(90mL)の添加によって反応混合物のpHを3~4に調整した。混合物を酢酸エチル(100mL)で抽出した。次いで、有機相をH₂O(50

2 × 30 mL) で抽出した。次いで、合わせた水性層を 1 N NaOH 溶液 (110 mL) で pH = 9 に塩基性化し、1 - プタノール (5 × 60 mL) で抽出した。合わせた有機層 (1 - プタノール抽出物からなる) を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。これを高真空下で乾燥させて、粗製の 2 - アミノ - 2 - (4 - (エチルスルホニル)フェニル)エタン - 1 - オールをオフホワイトの固体として得た。3 ステップで 4 g、35% 収率。中間体 4 - (4 - (エチルスルホニル)フェニル) - 2 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロオキサゾール : LC - M_{ST}_R = 2 分のクロマトグラフィーで 0.77, 0.81 分、MS (ESI) m/z 254.26 [M + H]⁺。2 - アミノ - 2 - (4 - (エチルスルホニル)フェニル)エタン - 1 - オール : LC - M_{ST}_R = 2 分のクロマトグラフィーで 0.61 分、MS (ESI) m/z 230.21 [M + H]⁺。¹H NMR (CD₃OD): 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

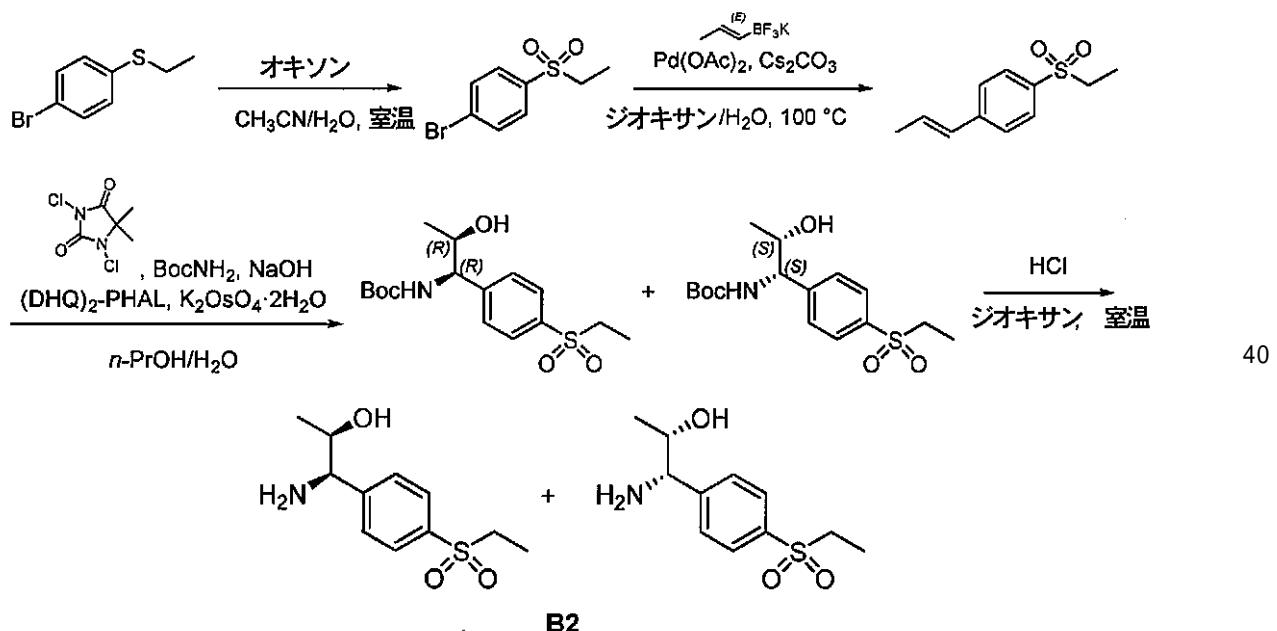
ステップ 4 : 2 - アミノ - 2 - (4 - (エチルスルホニル)フェニル)エタン - 1 - オールモノ - マンデル酸塩

[00154] 50 の MeOH (3 mL) 中の 2 - アミノ - 2 - (4 - (エチルスルホニル)フェニル)エタン - 1 - オール (238 mg, 1.0 mmol) の溶液に、MeOH (1 mL) 中の (R) - マンデル酸 (76 mg, 0.5 mmol) の溶液を添加した。得られた溶液を周囲温度までゆっくり冷却させた。1 日間にわたって攪拌した後、得られた結晶を真空濾過によって収集し、高真空下で乾燥させて、モノ - マンデル酸塩を、白色結晶、107 mg (28% 収率)、92.5% ee として提供した。¹H NMR (CD₃OD): 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 4.42-4.42 (m, 1H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

調製 B2 : (1R, 2R) - 1 - アミノ - 1 - (4 - (エチルスルホニル)フェニル)プロパン - 2 - オールおよび (1S, 2S) - 1 - アミノ - 1 - (4 - (エチルスルホニル)フェニル)プロパン - 2 - オール

【0170】

【化24】



【0171】

ステップ 1 : 1 - プロモ - 4 - (エチルスルホニル)ベンゼン

[00155] アセトニトリル (50 mL) 中の (4 - プロモフェニル) (エチル) スルファ

10

20

30

40

50

ン (5 g、23.15 mmol) の溶液に、水 (50 mL) およびオキソン (28.94 g、46.30 mmol) を添加した。混合物を室温で1時間にわたって攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル=10:1) は、出発材料が完全に消費されたことを示した。反応混合物を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 (150 mL) でクエンチし、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、石油エーテル：酢酸エチル 10:1 から 2:1 で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1-ブロモ-4-(エチルスルホニル)ベンゼン (5.2 g、90%) を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.73 (dd, J = 8.4, 18.0 Hz, 4H), 3.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

ステップ2：(E)-1-(エチルスルホニル)-4-(プロパ-1-エン-1-イル)ベンゼン

[00156]ジオキサン (20 mL) 中の1-ブロモ-4-(エチルスルホニル)ベンゼン (572 mg、2.3 mmol) の溶液に、カリウム(E)-プロペニル-1-トリフルオロボレート (375 mg、2.53 mmol)、炭酸セシウム (1.5 g、4.6 mmol)、水 (4 mL) および酢酸パラジウム (II) (57 mg、0.25 mmol) を添加した。混合物を100 °C で16時間にわたって攪拌した。混合物を濾過し、次いで、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、石油エーテル：酢酸エチル 10:1 から 5:1 で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(E)-1-(エチルスルホニル)-4-(プロパ-1-エン-1-イル)ベンゼン (410 mg、85%) を白色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.50-6.35 (m, 2H), 3.10 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.93 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

ステップ3：tert-ブチル((1R,2R)-1-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-2-ヒドロキシプロピル)カルバメートおよびtert-ブチル((1S,2S)-1-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート

[00157]1-プロパノール (15 mL) 中のカルバミン酸tert-ブチル (708 mg、6.05 mmol) の溶液に、NaOH水溶液 (14 mL、0.38 M) を添加した。混合物を室温で5分間にわたって攪拌し、次いで、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (797 mg、2.93 mmol) を添加した。混合物を室温で10分間にわたって攪拌した。1-プロパノール (1 mL) 中の(DHQ)₂-PHAL (92 mg、0.12 mmol)、1-プロパノール (2 mL) 中の(E)-1-(エチルスルホニル)-4-(プロパ-1-エン-1-イル)ベンゼン (410 mg、1.95 mmol)、およびNaOH水溶液 (0.2 mL、0.38 M) 中のK₂O₈O₄·H₂O (29 mg、0.08 mmol) の溶液を、反応混合物に0 °C で連続的に添加した。混合物を室温で16時間にわたって攪拌した。混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、石油エーテル：酢酸エチル 10:1 から 1:1 で溶離するシリカゲル上のクロマトグラフィーカラムおよび分取TLC (石油エーテル：酢酸エチル=1:1) によって精製して、tert-ブチル((1R,2R)-1-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-2-ヒドロキシプロピル)カルバメートおよびtert-ブチル((1S,2S)-1-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート (175 mg、26%) の混合物を白色固体として得た。LCMS t_R = 5-9.5 AB_1.5 分のクロマトグラフィー (Welch MK RP-18 e、25-2 mm) で 0.774 分、MS (ESI) m/z 366.1 [M + Na]⁺。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.60-5.50 (m, 1H), 4.75-4.60 (m, 1H), 4.13-4.02 (m, 1H), 3.10 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.35-1.25 (m, 6H).

ステップ4：(1R,2R)-1-アミノ-1-(4-(エチルスルホニル)フェニル)

10

20

30

40

50

) プロパン - 2 - オールおよび(1S, 2S) - 1 - アミノ - 1 - (4 - (エチルスルホニル)フェニル)プロパン - 2 - オール

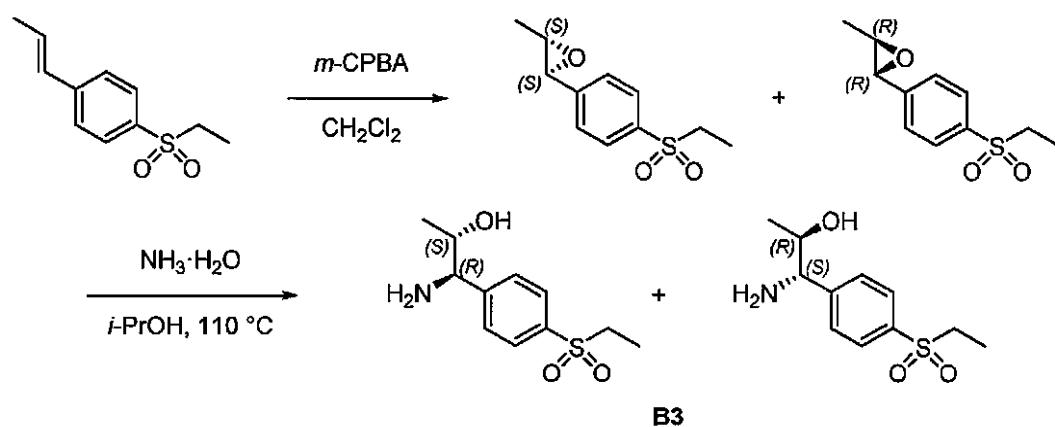
[00158] tert - ブチル((1R, 2R) - 1 - (4 - (エチルスルホニル)フェニル) - 2 - ヒドロキシプロピル)カルバメートおよびtert - ブチル((1S, 2S) - 1 - (4 - (エチルスルホニル)フェニル) - 2 - ヒドロキシプロピル)カルバメートの混合物を出発材料として用いる、(S) - N - ((S) - 1 - (4 - (エチルスルホニル)フェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 7 - イソプロピル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3, 4 - b]ピリジン - 3 - カルボキサミドについてのものと同じ手順。

【0172】

調製B3 : (1R, 2S) - 1 - アミノ - 1 - (4 - (エチルスルホニル)フェニル) プロパン - 2 - オールおよび(1S, 2R) - 1 - アミノ - 1 - (4 - (エチルスルホニル)フェニル) プロパン - 2 - オール

【0173】

【化25】



【0174】

ステップ1 : (2S, 3S) - 2 - (4 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3 - メチルオキシランおよび(2R, 3R) - 2 - (4 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3 - メチルオキシラン

[00159] CH_2Cl_2 (10 mL) 中の(E) - 1 - (エチルスルホニル) - 4 - (ブロパ - 1 - エン - 1 - イル)ベンゼン (200 mg, 0.95 mmol) の溶液に、m - クロロ過安息香酸 (500 mg, 2.86 mmol) を添加した。混合物を 18 ~ 20 時間にわたって攪拌した。TLC (石油エーテル : 酢酸エチル = 3 : 1) は、出発材料が完全に消費されたことを示した。反応溶液を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 (40 mL) でクエンチし、 CH_2Cl_2 (3×15 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、石油エーテル : 酢酸エチル 1.5 : 1 から 3 : 1 で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(2S, 3S) - 2 - (4 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3 - メチルオキシランおよび(2R, 3R) - 2 - (4 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3 - メチルオキシラン (180 mg, 80%) の混合物を無色油として得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.64 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.09 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.00 (dd, $J = 2.0, 5.2$ Hz, 1H), 1.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

ステップ2 : (1R, 2S) - 1 - アミノ - 1 - (4 - (エチルスルホニル)フェニル) プロパン - 2 - オールおよび(1S, 2R) - 1 - アミノ - 1 - (4 - (エチルスルホニル)フェニル) プロパン - 2 - オール

[00160] $i\text{-PrOH}$ (4 mL) 中の(2S, 3S) - 2 - (4 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3 - メチルオキシランおよび(2R, 3R) - 2 - (4 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3 - メチルオキシラン (120 mg, 0.53 mmol) の混合物に

10

20

30

40

50

、水酸化アンモニウム(4 mL)を添加した。混合物を、封管中、110 °Cで17時間にわたって攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、凍結乾燥して過剰な水酸化アンモニウムを除去して、(1R,2S)-1-アミノ-1-(4-(エチルスルホニル)フェニル)プロパン-2-オールおよび(1S,2R)-1-アミノ-1-(4-(エチルスルホニル)フェニル)プロパン-2-オールの粗混合物(120 mg、100%)を黄色油として得て、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。

LCMS t_R = 0 - 30 AB_2 分のクロマトグラフィー(Welch X-timate 3 um、C18、2.1 * 30 mm)で0.338分、MS (ESI) m/z 243.9 [M + H]⁺。

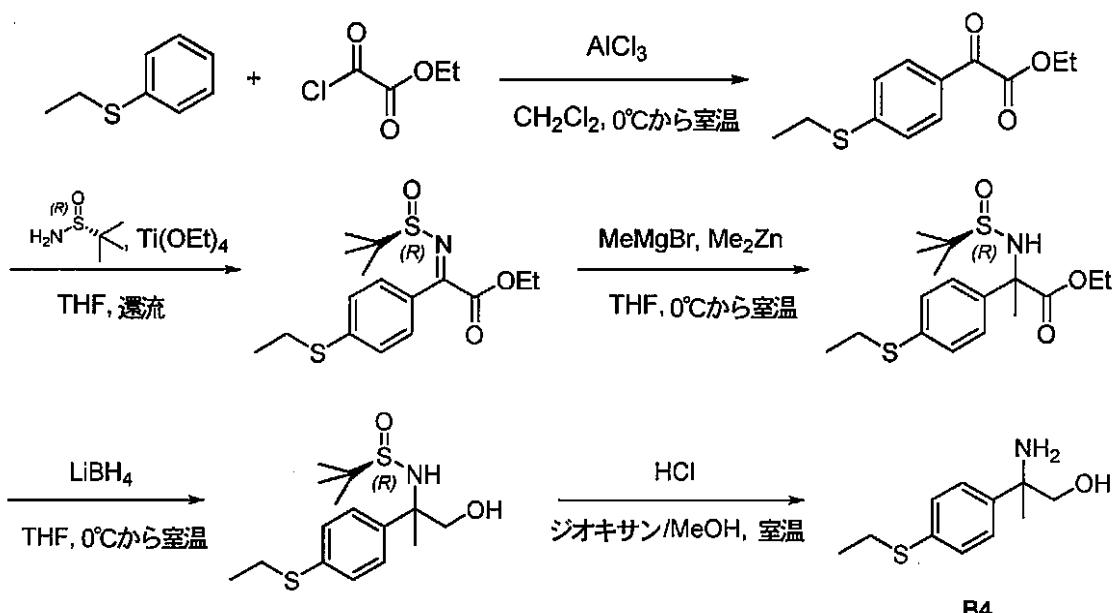
10

【0175】

調製B4：2-アミノ-2-(4-(エチルチオ)フェニル)プロパン-1-オール

【0176】

【化26】



20

30

【0177】

ステップ1：エチル2-(4-(エチルチオ)フェニル)-2-オキソアセテート

[00161] 0 のジクロロメタン(200 mL)中の塩化アルミニウム(47.6 g、357 mmol)の混合物に、エチル2-クロロ-2-オキソアセテート(31.9 mL、286 mmol)をゆっくり添加した。20分間にわたって攪拌した後、ジクロロメタン(200 mL)中のエチルフェニルスルフィド(32.80 g、238 mmol)の溶液を0 °Cで滴下添加した。添加後、混合物を0 °Cで30分間にわたって攪拌した後、室温に加温し、2.5時間にわたって攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を氷によってクエンチし、酢酸エチル(800 mL)で希釈し、次いで、水(250 mL)およびブライン(100 mL)で連続的に洗浄した。これをNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって濃縮して、52.41 g(93%収率)の粗製のエチル2-(4-(エチルチオ)フェニル)-2-オキソアセテートを帯黄色油として得て、これを、さらに精製することなく使用した。LCMS t_R = 2分のクロマトグラフィーで1.77分、MS (ESI) m/z 239 [M + H]⁺。

40

【0178】

ステップ2：エチル(R,E)-2-(tert-ブチルスルフィニル)イミノ)-2-(4-(エチルチオ)フェニル)アセテート

[00162] 乾燥THF(100 mL)中のエチル2-(4-(エチルチオ)フェニル)-2-オキソアセテート(20 g、84.3 mmol)の混合物に、(R)-2-メチルブ

50

ロパン - 2 - スルフィンアミド (11 . 18 g、 92 . 7 mmol) およびチタン (IV) エトキシド (28 . 74 g、 126 mmol) を添加した。混合物を終夜加熱還流した。溶液の色は次第に薄褐色になった。室温に冷却した後、反応混合物をブライン (25 mL) でクエンチし、 30 分間にわたって攪拌した。次いで、これをセライトのパッドに通して、固体を酢酸エチル (100 mL) ですすぎながら濾過した。濾液を水 (50 mL) およびブライン (25 mL) で洗浄し、次いで、有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって濃縮して、 23 . 09 g (80 . 6 % 収率) の粗製のエチル (R , E) - 2 - ((tert - プチルスルフィニル) アミノ) - 2 - (4 - (エチルチオ) フェニル) アセテートを薄褐色油として得て、これを、さらに精製することなく使用した。

LCMS t_R = 2 分のクロマトグラフィーで 1 . 81 分、 MS (ESI) m/z 342 [M + H]⁺。
10

【 0179 】

ステップ3：エチル (R) - 2 - (((R) - tert - プチルスルフィニル) アミノ) - 2 - (4 - (エチルチオ) フェニル) プロパノエート

[00163] 0 の乾燥 THF (4 mL) 中のエチル (R , E) - 2 - ((tert - プチルスルフィニル) アミノ) - 2 - (4 - (エチルチオ) フェニル) アセテート (100 mg、 0 . 293 mmol) の混合物に、ジメチル亜鉛 (トルエン中 2 . 0 M、 161 μL 、 0 . 322 mmol) を添加した。10 分間にわたって攪拌した後、臭化メチルマグネシウム (トルエン / THF 中 1 . 4 M、 2 . 46 mL 、 3 . 44 mmol) を滴下添加した。混合物を 0 度 20 分間にわたって攪拌した後、室温に加温し、 16 時間にわたって攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (15 mL) でクエンチし、次いで、酢酸エチル (50 mL) で希釈した。有機層を 0 . 5 % HCl 水溶液 (20 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (100 % ヘキサン、 1 : 1 ヘキサン : 酢酸エチルまでの勾配) によって精製して、 60 mg (57 % 収率) のエチル (R) - 2 - ((R) - tert - プチルスルフィニル) アミノ) - 2 - (4 - (エチルチオ) フェニル) プロパノエートを得た。 LCMS t_R = 2 分のクロマトグラフィーで 1 . 61 分、 MS (ESI) m/z 358 [M + H]⁺。
20

【 0180 】

ステップ4：(R) - N - ((R) - 2 - (4 - (エチルチオ) フェニル) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

[00164] 0 の乾燥 THF (3 mL) 中のエチル (R) - 2 - (((R) - tert - プチルスルフィニル) アミノ) - 2 - (4 - (エチルチオ) フェニル) プロパノエート (60 mg、 0 . 168 mmol) の溶液に、水素化ホウ素リチウム (THF 中 2 . 0 M、 126 μL 、 0 . 252 mmol) を滴下添加した。混合物を 0 度 10 分間にわたって攪拌した後、室温に加温し、 3 時間にわたって攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (15 mL) によってクエンチし、酢酸エチル (25 mL) で希釈した。有機層を 0 . 5 % HCl (15 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって濃縮して、 56 mg (約 100 % 収率) の (R) - N - ((R) - 2 - (4 - (エチルチオ) フェニル) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドを得て、これを、さらに精製することなく使用した。 LCMS t_R = 2 分のクロマトグラフィーで 1 . 35 分、 MS (ESI) m/z 316 [M + H]⁺。
40

【 0181 】

ステップ5：2 - アミノ - 2 - (4 - (エチルチオ) フェニル) プロパン - 1 - オール

[00165] メタノール (3 mL) 中の (R) - N - ((R) - 2 - (4 - (エチルチオ) フェニル) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (53 mg、 0 . 168 mmol) の溶液に、 HCl 溶液 (ジオキサン中 4 . 0 M、 3 mL) を添加した。混合物を室温で 3 時間にわたって攪拌した。混合物を濃縮して、粗製の 2 - アミノ - 2 - (4 - (エチルチオ) フェニル) プロパン - 1 - オールを得て
50

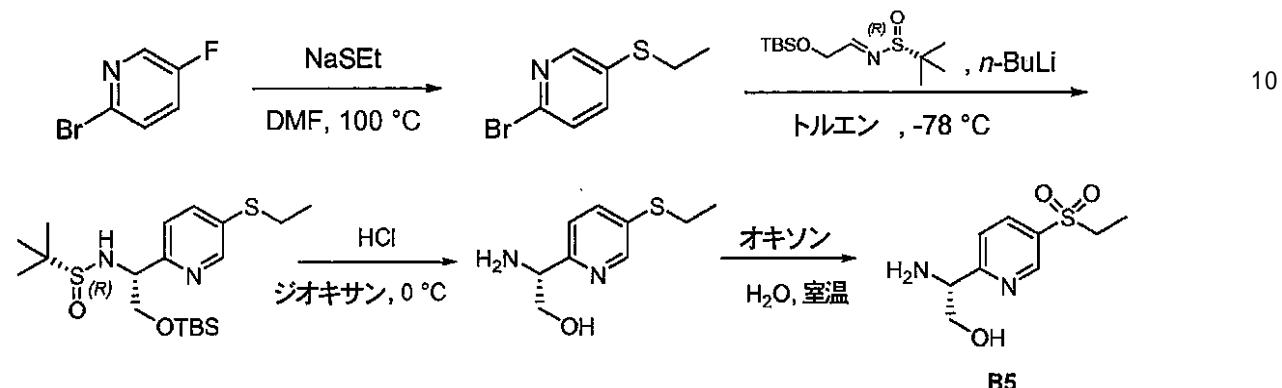
、これを、さらに精製することなく使用した。LCMSt_R = 2分のクロマトグラフィーで0.66分、MS(ESI)m/z 195 [M - NH₃ + H]⁺。

【0182】

調製B5：(R)-2-アミノ-2-(5-(エチルスルホニル)ピリジン-2-イル)エタノール

【0183】

【化27】



【0184】

ステップ1：2-ブロモ-5-(エチルチオ)ピリジン

20

[00166]無水DMF(60mL)中の2-ブロモ-5-フルオロピリジン(6.28g、35.66mmol)の混合物に、ナトリウムエタンチオレート(3g、35.66mmol)を添加した。混合物を100で3時間にわたって攪拌した。TLC(石油エーテル/酢酸エチル10/1)は、出発材料が完全には消費されていないことを示した。追加のナトリウムエタンチオレート(0.9g、9.56mmol)を混合物に添加した。混合物を100で12時間にわたって攪拌した。混合物をH₂O(150mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×150mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(400mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル80/1で溶離する)によって精製して、2-ブロモ-5-(エチルチオ)ピリジン(7.0g、90%)を無色油として得た。

30

L C - M S t_R = 5.95 AB_1.5分のクロマトグラフィー(Welch Merc k RP-18e 25-2mm)で0.717分、MS(ESI)m/z 217.6 [M + H]⁺。

【0185】

ステップ2：(R)-N-((R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(5-(エチルチオ)ピリジン-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

[00167]トルエンの溶液(60mL)に、n-BuLi(10.6mL、26.48mmol、ヘキサン中2.5M)を-78で滴下添加し、内部温度は-50を超えたなかった。次いで、トルエン(10mL)中の2-ブロモ-5-(エチルチオ)ピリジン(3.85g、17.65mmol)の溶液を反応混合物に-78で添加し、内部温度は-65を超えたなかった。混合物を-78で1時間にわたって攪拌した。トルエン(10mL)中の(R,E)-N-((2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(4.90g、17.65mmol)の溶液を、反応混合物に-78で添加し、内部温度は-60を超えたなかった。混合物を-78でもう2時間にわたって攪拌した。混合物をブライン(150mL)により-78でクエンチし、酢酸エチル(3×150mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(400mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル10/1

40

50

から 3 / 1 で溶離する) によって精製して、(R)-N-((R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(5-(エチルチオ)ピリジン-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (3.0 g, 41%) を淡黄色油として得た。LC-MS t_R = 5.95 AB_1.5 分のクロマトグラフィー (Welch Merck RP-18e 25-2 mm) で 1.014 分、MS (ESI) m/z 417.2 [M+H]⁺。

【0186】

ステップ3: (R)-2-アミノ-2-(5-(エチルチオ)ピリジン-2-イル)エタノール

[00168] (R)-N-((R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(5-(エチルチオ)ピリジン-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを出発材料として用いる、(R)-2-アミノ-2-(4-(エチルチオ)フェニル)エタノールについてのものと同じ手順。 10

【0187】

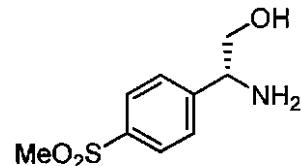
ステップ4: (R)-2-アミノ-2-(5-(エチルスルホニル)ピリジン-2-イル)エタノール

[00169] (R)-2-アミノ-2-(5-(エチルチオ)ピリジン-2-イル)エタノールを出発材料として用いる、(R)-2-アミノ-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)エタノールについてのものと同じ手順。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 9.08 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H). 20

調製B6: (R)-2-アミノ-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)エタノール

【0188】

【化28】



30

B6

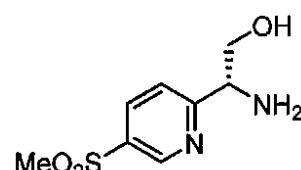
【0189】

[00170] 化合物は、(R)-2-アミノ-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)エタノール (B1) と類似的に調製した。

調製B7: (R)-2-アミノ-2-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)エタノール

【0190】

【化29】



40

B7

【0191】

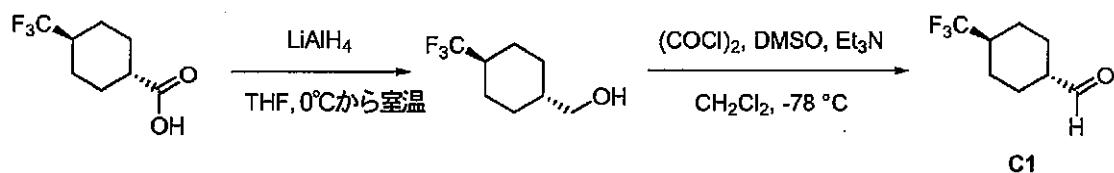
[00171] 化合物は、(R)-2-アミノ-2-(5-(エチルスルホニル)ピリジン-2-イル)エタノール (B5) と類似的に調製した。

調製C1: trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルボアルデヒド

50

【0192】

【化30】



【0193】

ステップ1：(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メタノール [00172] 無水THF(350mL)中の水素化アルミニウムリチウム(11.6g、0.306mol)の混合物に、無水THF(50mL)中のtrans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルボン酸(30g、0.153mol)の溶液を0で滴下添加した。混合物を0で2時間にわたって攪拌した。TLC(石油エーテル：酢酸エチル=10:1)は、出発材料が残っていないことを示した。混合物を、水(12mL)、15%NaOH水溶液(24mL)およびH₂O(12mL)で連続的にクエンチした。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮して、(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メタノール(24g、86%)を液体として得た。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 3.49-3.50(d, J=6.0Hz, 2H), 1.91-2.07(m, 4H), 1.50-1.57(m, 1H), 1.32-1.36(m, 2H), 0.98-1.05(m, 2H).

ステップ2：trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルボアルデヒド [00173] CH₂Cl₂(250mL)中の塩化オキサリル(24.96g、13.84mL、197.7mmol)の混合物に、DMSO(20.72g、28mL、395.4mmol)を-65で滴下添加した。混合物を-65で30分間にわたって攪拌した。CH₂Cl₂(50mL)に溶解した(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メタノール(12g、65.9mmol)を-65で滴下添加し、混合物を-65でもう30分間にわたって攪拌した。トリエチルアミン(66.4g、91.2mL、659mmol)を-65未満で滴下添加した。混合物を、-65で30分間にわたって攪拌し、次いで、室温で1.5時間にわたって攪拌した。混合物を水(200mL)でクエンチし、分離した。水性層をCH₂Cl₂(2×300mL)で抽出した。合わせた有機層を水(200mL)およびブライン(200mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=10:1で溶離する)によって精製して、trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルボアルデヒド(8.9g、75%)をわずかに黄色の油として得た。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 9.70(s, 1H), 2.16-2.65(m, 3H), 2.04-2.12(m, 3H), 1.00-1.39(m, 4H).

調製C2：6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルバルデヒド

【0194】

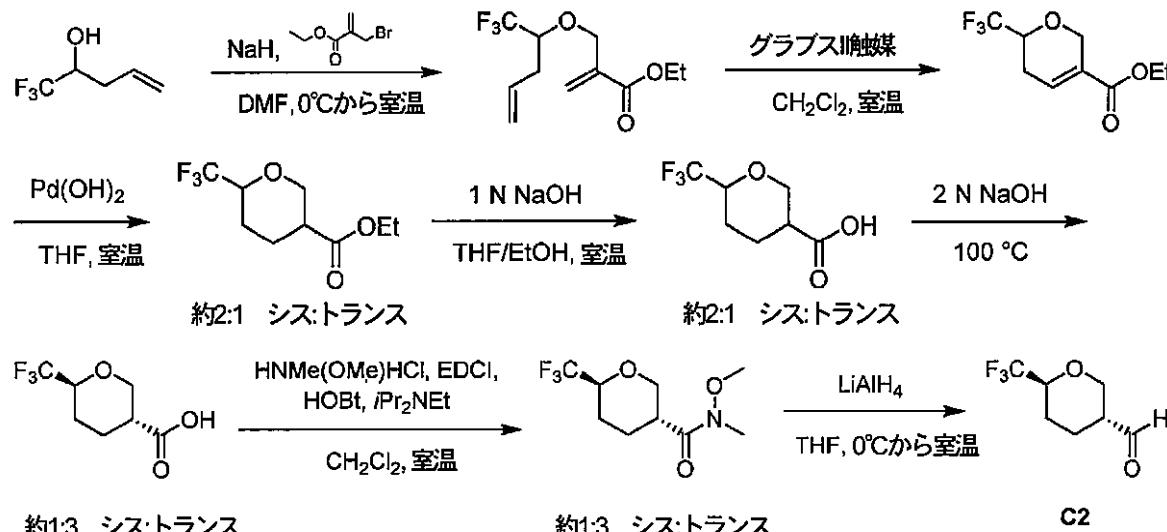
10

20

30

40

【化 3 1】



[0 1 9 5]

ステップ1：エチル2-(1,1,1-トリフルオロペンタ-4-エン-2-イル)オキシメチルアクリレート

[00174] 無水 (CaH₂で乾燥させた) DMF (85mL) 中の 1,1,1-トリフルオロペンタ-4-エン-2-オール (6.7g、48mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (2.3g、57mmol、鉱油中60%) を小分けにして0で添加した。混合物を0で30分間にわたって攪拌し、次いで、エチル2-(ブロモメチル)アクリレート (9.2g、48mmol) を、得られた混合物に、シリンジを介して0で滴下添加した。添加後、混合物を室温で2時間にわたって攪拌した。TLC分析(石油エーテル：酢酸エチル=10:1で溶離する)は、出発材料が消費されたことを示した。反応物を水(50mL)により0でクエンチし、水性層を酢酸エチル (3×50mL) で抽出した。合わせた有機層を水(3×50mL)およびブライン(50mL)で連続的に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル:100/1から50/1までの勾配で溶離する)によって精製して、エチル2-(((1,1,1-トリフルオロペンタ-4-エン-2-イル)オキシ)メチル)アクリレート(6.6g、55%)を淡黄色油として得た。
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.31 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.85-5.74 (m, 1H), 5.23-5.07 (m, 2H), 4.52-4.43 (m, 1H), 4.38-4.15 (m, 3H), 3.82-3.68 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 2H), 1.38-1.20 (m, 3H).

ステップ2：エチル6-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-3-カルボキシレート

[00175] 無水 C H₂Cl₂ (2.6 L) 中のエチル 2 - ((1,1,1 - トリフルオロペンタ - 4 - エン - 2 - イル) オキシ) メチル) アクリレート (6.6 g, 26.2 mmol) の溶液に、グラブス II 触媒 (2.2 g, 2.62 mmol) を N₂ 下で添加した。混合物を室温で 3 時間にわたって攪拌した。TLC 分析 (石油エーテル : 酢酸エチル = 10 : 1 で溶離する) は、反応が完了したことを示した。水 (2 L) を混合物に添加して、反応物をクエンチした。分配後、有機層を、水 (3 × 2 L)、次いでブライン (2 L) で連続的に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル : 100 / 1 から 80 / 1までの勾配で溶離する) によって精製して、エチル 6 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 3 - カルボキシレート (4.83 g, 82%) を淡黄色油として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.40-4.33 (m, 1H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.95-3.84 (m, 1H), 2.57-2.46 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

ステップ3：エチル6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボキシレート

[00176]無水THF(130mL)中のエチル6-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-3-カルボキシレート(4.83g、22mmol)の溶液に、乾燥Pd(OH)₂炭素(2.7g、10%w/w)を添加した。混合物を、H₂(30psi)下、室温で16時間にわたって搅拌した。TLC分析(石油エーテル/酢酸エチル=10/1で溶離する)は、出発材料のほとんどが消費されていないことを示した。混合物を濾過し、次いで、濾液を減圧下で濃縮し、無水THF(60mL)に溶解した。乾燥Pd(OH)₂炭素(2.7g、10%w/w)を混合物に添加した。混合物を、H₂(30psi)下、室温で28時間にわたって搅拌した。TLC分析(石油エーテル/酢酸エチル=10/1で溶離する)は、出発材料が消費されたことを示した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗製のエチル6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボキシレート(3.4g、70%)を無色油として得て、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 4.50 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.80-3.68 (m, 1H), 3.66 (d, J = 3.2, 11.6 Hz, 1H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

ステップ4：6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボン酸

[00177]THF(24mL)、EtOH(12mL)中の粗製のエチル6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボキシレート(2.0g、8.8mmol)の溶液に、1N NaOH水溶液(12mL)を添加した。混合物を室温で3時間にわたって搅拌した。TLC分析(石油エーテル:酢酸エチル=10:1で溶離する)は、反応が完了したことを示した。混合物を水(20mL)に添加し、減圧下で濃縮して、有機溶媒を除去した。残留物をMTBE(20mL)で洗浄し、1N HCl溶液でpH=4~5に調整した。次いで、水性層をEtOAc(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製の6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボン酸(1.72g、98%)を淡黄色油として得て、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。

【0196】

[00178]シス：トランス異性体の比は、¹H NMRおよび¹⁹F NMR分析に基づき、約2:1であった。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 8.56 (br s, 1H), 4.47 (d, J = 12.0 Hz, 0.68H), 4.25 (d, J = 12.0 Hz, 0.32H), 3.76-3.62 (m, 1.68H), 3.47 (t, J = 11.2 Hz, 0.32H), 2.71-2.61 (m, 0.32H), 2.58-2.51 (m, 0.68H), 2.38-2.22 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 2H).

ステップ5：6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボン酸

[00179]粗製の6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボン酸(1.72g、8.69mmol)の溶液に、2N NaOH水溶液(76mL)を添加した。混合物を、封管中、100℃で84時間にわたって搅拌した。混合物を水(20mL)で希釈し、MTBE(50mL)で洗浄した。水性層を1N HCl溶液でpH=4~5に調整し、EtOAc(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製の6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボン酸(1.60g、93%)を淡黄色油として得て、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。

【0197】

[00180]シス：トランスの比は、¹H NMRおよび¹⁹F NMR分析に基づき、約1:3であった。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 4.54 (d, J = 12.0 Hz, 0.25H), 4.32 (d,

d, J = 2.8, 11.6 Hz, 0.75H), 3.83-3.68 (m, 1.25H), 3.52 (t, J = 11.2 Hz, 0.75H), 2.75-2.58 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.83-1.63 (m, 2H).

ステップ6：N-メトキシ-N-メチル-6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボキサミド

[00181]無水CH₂C₁₂(60mL)中の粗製の6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボン酸(1.0g、5.01mmol)(約1:3のシス:トランス比の異性体)の溶液に、N,O-ジメチルヒドロキシリアルアミン塩酸塩(980mg、10.10mmol)、EDCI(1.93g、10.10mmol)、HOBT(1.36g、10.10mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(1.95g、15.15mmol)を添加した。混合物を室温で16時間にわたって搅拌した。混合物を水(60mL)で希釈し、CH₂C₁₂(3×60mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(60mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル:30/1から15/1までの勾配で溶離する)によって精製して、N-メトキシ-N-メチル-6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボキサミド(1.05g、87%)を淡黄色油として得た。
10

【0198】

[00182]シス:トランスの比は、¹H NMRおよび¹⁹F NMR分析に基づき、約1:3であった。¹H NMR(CDCl₃ 400 MHz): 4.30-4.24 (m, 0.25H), 4.22-4.15 (m, 0.75H), 3.90-3.68 (m, 4H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.24-3.14 (m, 2H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 2H).
20

ステップ7：6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルバルデヒド

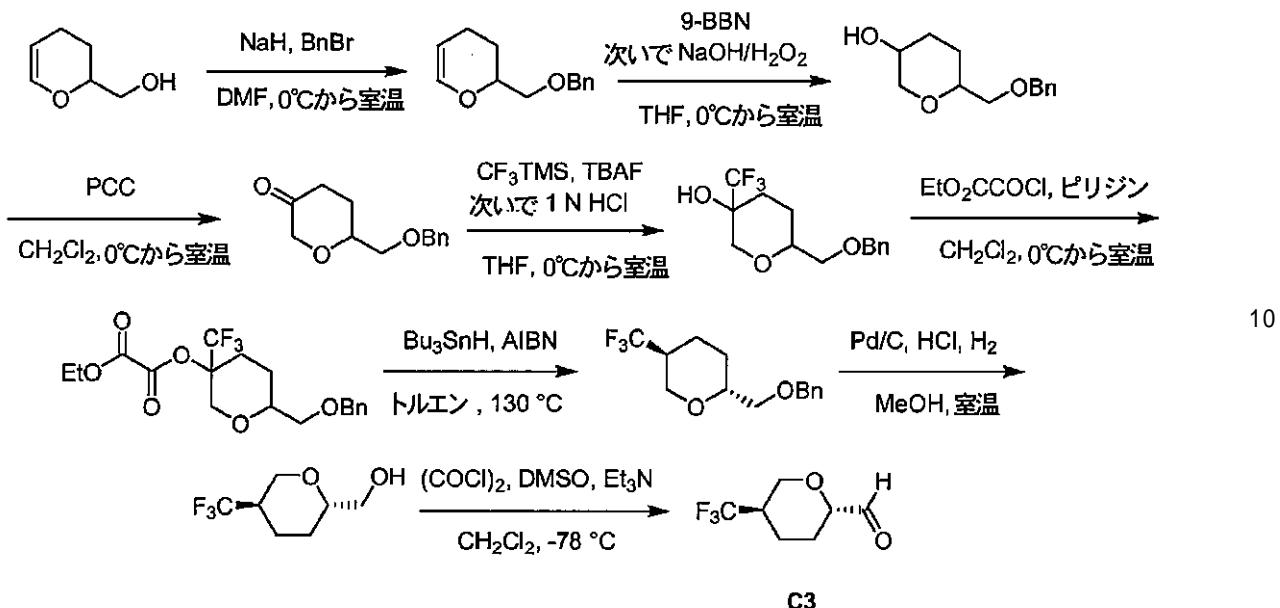
[00183]無水THF(5mL)中のN-メトキシ-N-メチル-6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボキサミド(90mg、0.373mmol)(約1:3のシス:トランス比の異性体)の溶液に、水素化アルミニウムリチウム(0.75mL、0.746mmol、THF中1M)を、N₂下、0°で滴下添加した。混合物を0°で1時間にわたって搅拌した。TLC分析(石油エーテル/酢酸エチル:5/1で溶離する)は、反応が完了したことを示した。混合物を飽和硫酸ナトリウム水溶液(1mL)でクエンチし、濾過した。濾液をCH₂C₁₂(60mL)で希釈し、水(60mL)、10% HCl水溶液(0.5M、60mL)、飽和NaHCO₃水溶液(60mL)および水(60mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製の6-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルバルデヒド(60mg、88%)を淡黄色油として得て、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。シス:トランスの比は、¹H NMRおよび¹⁹F NMR分析に基づき、約1:3であった。
30

【0199】

調製C3:trans-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルバルデヒド

【0200】

【化32】



【0201】

ステップ1：2 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン

20

[00184]無水DMF(460mL)中の水素化ナトリウム(15.8g、394.5mmol、鉱油中60%)の混合物に、無水DMF(20mL)に溶解した(3,4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル)メタノール(30.0g、263mmol)を0でゆっくり滴下添加した。混合物を0で30分間にわたって攪拌した。無水DMF(20mL)に溶解した(プロモメチル)ベンゼン(49.4g、34.3mL、289mmol)を滴下添加し、混合物を室温で18時間にわたって攪拌した。TLC(石油エーテルは、(プロモメチル)ベンゼンのほとんどが消費されたことを示し、新たなスポットが見られた。混合物をH₂O(200mL)により0でゆっくりクエンチし、次いで、酢酸エチル(3×300mL)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(3×300mL)およびブライン(200mL)で洗浄し、無水(anhydrous)硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテルで溶離する)によって精製して、2 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン(39.4g、73%)を無色油として得た。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz):

7.27-7.35(m, 5H), 6.39(d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.68-4.69(m, 1H), 4.53-4.63(m, 2H), 4.00-4.03(m, 1H), 3.51-3.61(m, 2H), 2.06-2.09(m, 1H), 1.98-2.04(m, 1H), 1.82-1.83(m, 1H), 1.67-1.70(m, 1H).

ステップ2：6 - ((ベンジルオキシ)メチル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - オール

[00185]無水THF(400mL)中の2 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン(31g、152mmol)の混合物に、9 - BBN(730mL、365mmol、THF中0.5M)を0で1時間にわたって滴下添加した。混合物を室温で18時間にわたって攪拌した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=5:1)は、出発材料が消費されたことを示した。10%NaOH水溶液(200mL)を混合物に0で、続いて、30%H₂O₂(100mL)を添加した。混合物を21~25で1時間にわたって攪拌した。反応混合物を飽和Na₂SO₃水溶液(200mL)により0でクエンチし、減圧下で濃縮して、THFを除去した。残留物を酢酸エチル(2×200mL)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(200mL)およびブライン(200mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=2:1から1:1で溶離する)によって精製して、6 - ((ベンジルオキシ)メチル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン

40

50

- 3 - オール (30.7 g、91%) を無色油として得た。L C - M S t_R = 10 - 80 A B _ 2 分のクロマトグラフィー (X t i m a t e O D S 2.1 * 30 mm、3 um) で 0.869 分、M S (E S I) m / z 240.1 [M + 18]⁺。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.20-7.27 (m, 5H), 4.45-4.55 (m, 2H), 3.97-4.00 (m, 1H), 3.60-3.65 (m, 1H), 3.34-3.43 (m, 3H), 3.05-3.11 (m, 1H), 2.13-2.14 (m, 1H), 1.69-1.71 (m, 1H), 1.41-1.43 (m, 2H).

ステップ3：6 - ((ベンジルオキシ)メチル)ジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-オン

[00186]無水C H₂C l₂(500 mL)中の6 - ((ベンジルオキシ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール(45.5 g、205 mmol)の混合物に、クロロクロム酸ピリジニウム(88.4 g、410 mmol)を小分けにして0で添加した。混合物を室温で72時間にわたって攪拌した。T L C (石油エーテル：酢酸エチル=3:1)は、出発材料が消費されたことを示した。混合物を珪藻土に通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=3:1から2:1で溶離する)によって精製して、6 - ((ベンジルオキシ)メチル)ジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-オン(31 g、69%)を油として得た。L C - M S t_R = 10 - 80 A B _ 2 分のクロマトグラフィー (X t i m a t e 2.1 * 30 mm、3 um) で 0.735 分、M S (E S I) m / z 256.1 [M + 36]⁺。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.19-7.29 (m, 5H), 4.49-4.57 (m, 2H), 4.11-4.15 (m, 1H), 3.92-2.95 (m, 1H), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 2H), 2.53-2.54 (m, 1H), 2.40-2.44 (m, 1H), 1.97-1.99 (m, 1H), 1.83-1.90 (m, 1H).

ステップ4：6 - ((ベンジルオキシ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

[00187]無水T H F (300 mL)中の6 - ((ベンジルオキシ)メチル)ジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-オン(31.0 g、141 mmol)およびトリメチル(トリフルオロメチル)シラン(50.1 g、353 mmol)の混合物に、フッ化テトラブチルアンモニウム(3.1 mL、T H F 中 1 M)を0で滴下添加した。混合物を室温で2時間にわたって攪拌した。T L C (石油エーテル：酢酸エチル=5:1)は、出発材料が消費されたことを示した。H C l 溶液(340 mL、v : v = 1 : 1)を混合物に0で添加し、次いで、攪拌を室温で18時間にわたって続けた。T L C (石油エーテル：酢酸エチル=5:1)は、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮して、T H Fを除去した。残留物を酢酸エチル(3 × 200 mL)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(100 mL)およびブライン(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=5:1で溶離する)によって精製して、6 - ((ベンジルオキシ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール(10.0 g、25%)を無色油として得た。L C - M S t_R = 10 - 80 A B _ 2 分のクロマトグラフィー (X t i m a t e O D S 2.1 * 30 mm、3 um) で 1.041 分、M S (E S I) m / z 308.1 [M + 18]⁺。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.22-7.30 (m, 5H), 4.45-4.55 (m, 2H), 4.09-4.13 (m, 1H), 3.60-3.62 (m, 1H), 3.47-3.49 (m, 1H), 3.32-3.41 (m, 2H), 2.19-2.22 (m, 1H), 2.10 (brs, 1H), 1.62-1.69 (m, 4H). S F C t_R = 15 分のクロマトグラフィー(カラム：A D - H _ 3 _ 5 _ 4 0 _ 2 . 3 5 M L)で4.512および4.857分、e e = 10.12%。

【0202】

ステップ5：6 - ((ベンジルオキシ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルエチルオキサレート

[00188]無水C H₂C l₂(150 mL)中の6 - ((ベンジルオキシ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール(10.0 g、34.4 mmol)およびピリジン(8.16 g、8.3 mL、103.2 mmol)の混合物に、クロロオキソ酢酸エチル(9.41 g、68.8 mmol)を0で滴下添加した

。混合物を室温で20時間にわたって攪拌した。TLC(石油エーテル：酢酸エチル=5:1)は、出発材料のほとんどが消費されたことを示した。混合物を1N HCl(50mL)およびブライン(50mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=8:1で溶離する)によって精製して、6-(ベンジルオキシ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルエチルオキサレート(11g、82%)を無色油として得た。LC-MS t_R=10-80AB_2分のクロマトグラフィー(Xtimate ODS 2.1*30mm, 3um)で1.225分、MS(ESI)m/z 408.2[M+18]⁺。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 7.29-7.36(m, 5H), 4.51-4.61(m, 2H), 4.47-4.48(m, 1H), 4.35(q, J=7.2Hz, 2H), 4.00-4.01(m, 1H), 3.60-3.62(m, 1H), 3.53-3.54(m, 1H), 3.45-3.48(m, 1H), 2.63-2.68(m, 1H), 2.34-2.35(m, 1H), 1.74-1.78(m, 2H), 139(t, J=7.2Hz, 3H).

ステップ6: trans-2-(ベンジルオキシ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン

[00189]無水トルエン(600mL)中の6-(ベンジルオキシ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルエチルオキサレート(10.0g、25.6mmol)の混合物に、無水トルエン(200mL)に溶解したAIBN(1.26g、7.68mmol)および水素化トリプチルスズ(15.05g、51.2mmol)を130℃で40分間かけて滴下添加した。混合物を130℃で7時間にわたって攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル(200mL)およびKF水溶液(100mL)に溶解し、濾過した。濾液を分離した。水性相を酢酸エチル(2×200mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=10:1から8:1で溶離する)によって精製して、trans-2-(ベンジルオキシ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン(極性の低いピーク、3.3g、47%)およびcis-2-(ベンジルオキシ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン(極性の高いピーク、1.55g、22%)を油として得た。trans-2-(ベンジルオキシ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン: LC-MS t_R=10-80AB_7分のクロマトグラフィー(Xtimate ODS 2.1*30mm, 3um)で3.978分、MS(ESI)m/z 292.0[M+18]⁺。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 7.29-7.35(m, 5H), 4.57(q, J=12.0Hz, 2H), 4.17-4.20(m, 1H), 3.41-3.54(m, 4H), 2.37-2.38(m, 1H), 2.06-2.10(m, 1H), 1.70-1.74(m, 1H), 1.30-1.42(m, 2H). SFC t_R=12分のクロマトグラフィー(カラム: OJ-H_3_5_40_2.5ML)で3.237および3.528分、ee=5.62%。SFC t_R=12分のクロマトグラフィー(カラム: OJ-H_5_5_40_2.5ML)で3.158および3.375分、ee=0.85%。cis-2-(ベンジルオキシ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン: LC-MS t_R=10-80AB_7分のクロマトグラフィー(Xtimate ODS 2.1*30mm, 3um)で3.739分、MS(ESI)m/z 292.0[M+18]⁺。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 7.21-7.30(m, 5H), 4.50(q, J=12.0Hz, 2H), 4.14-4.18(m, 1H), 3.57-3.58(m, 2H), 3.45-3.49(m, 1H), 3.33-3.36(m, 1H), 2.03-2.11(m, 2H), 1.19-1.77(m, 3H). SFC t_R=12分のクロマトグラフィー(カラム: OD-H_5_5_40_2.5ML)で3.304および4.188分、ee=9.85%。SFC t_R=12分のクロマトグラフィー(カラム: OD-H_3_5_40_2.5ML)で3.312および4.273分、ee=18.6%。

【0203】

ステップ7: trans-(5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メタノール

10

20

30

40

50

[00190] MeOH (20 mL) 中の、trans-2-((ベンジルオキシ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン (1.0 g, 3.6 mmol)、乾燥Pd/C (250 mg, 10% Pd) およびHCl (3 mL, MeOH中4N) の混合物を、H₂ (15 psi) 下、室温で18時間にわたって搅拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1) は、出発材料が消費されたことを示した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 5 : 2 から 1 : 1 で溶離する) によって精製して、trans-(5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メタノール (550 mg, 82%) をわずかに黄色の油として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 4.10-4.12 (m, 1H), 3.35-3.59 (m, 4H), 2.29-2.30 (m, 1H), 2.01-2.05 (m, 2H), 1.58-1.61 (m, 2H), 1.33-1.36 (m, 1H). 10

ステップ8：trans-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルバルデヒド

[00191] 無水CH₂Cl₂ (15 mL) 中の塩化オキサリル (1.14 g, 0.77 mL, 8.97 mmol) の混合物に、DMSO (1.4 g, 1.27 mL, 17.94 mmol) を -78 で滴下添加した。混合物を -78 で 30 分間にわたって搅拌した。CH₂Cl₂ (5 mL) に溶解したtrans-(5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メタノール (550 mg, 2.99 mmol) を、-78 で滴下添加し、混合物を -78 でもう 2 時間にわたって搅拌した。トリエチルアミン (3.03 g, 4.2 mL, 29.9 mmol) を -78 で滴下添加し、混合物を、-78 で 30 分間、続いて、室温で 1 時間にわたって搅拌した。混合物にH₂O (20 mL) を添加し、CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1 で溶離する) によって精製して、trans-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルバルデヒド (450 mg, 70% 純度、83%) を黄色油として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.55 (s, 1H), 4.06-4.19 (m, 2H), 3.35-3.46 (m, 1H), 2.33-2.35 (m, 4H), 2.10-2.14 (m, 1H). 20

式Iの化合物の調製

[00192] 式(I)の化合物は、以下に概説する一般的手順に従って調製した。 30

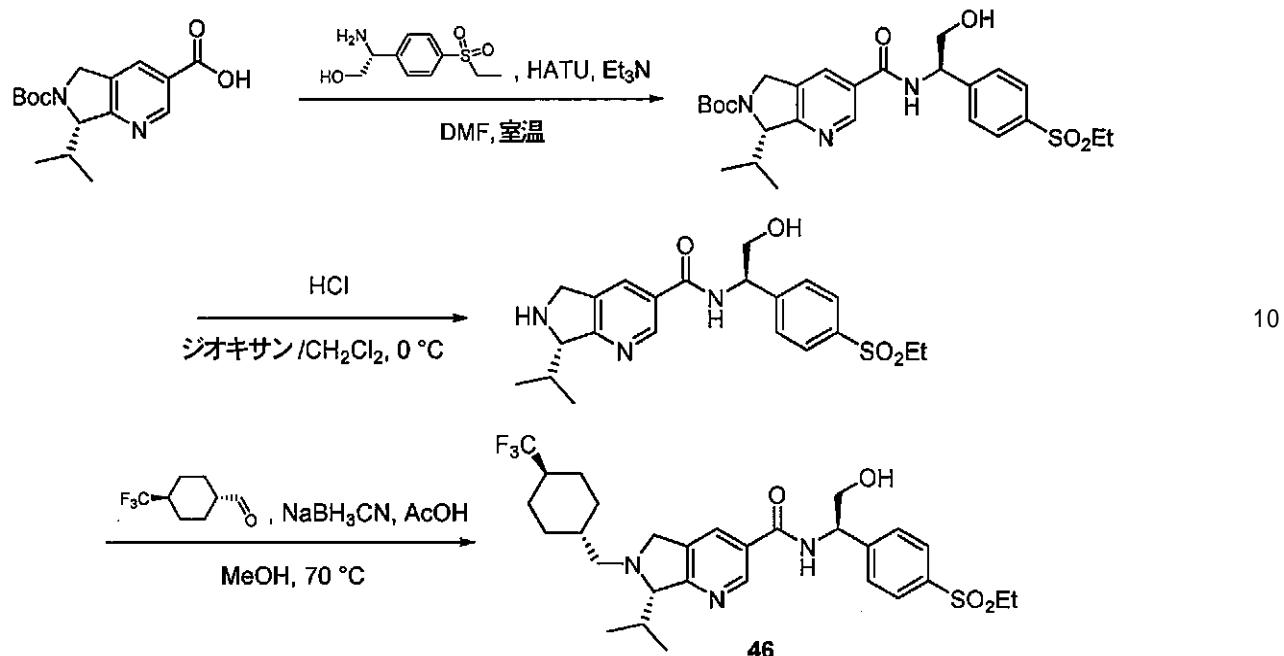
【実施例1】

【0204】

(S)-N-((R)-1-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)-7-イソプロピル-6-((trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシリ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド (46)

【0205】

【化 3 3】



[0 2 0 6]

ステップ1：(S)-tert-ブチル3-(((R)-1-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)カルバモイル)-7-イソプロピル-5H-ビロ口口「3,4-b」ピリジン-6(7H)-カルボキシレート

[00193] D M F (3 5 0 m L) 中の、 (S) - 6 - (t e r t - プトキシカルボニル) - 7 - イソプロピル - 6 , 7 - ヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - カルボン酸 (1 1 g 、 3 6 m m o l) 、 (R) - 2 - アミノ - 2 - (4 - (エチルスルホニル) フェニル) エタノール (1 1 . 5 g 、 4 3 . 2 m m o l) 、 H A T U (1 6 . 4 g 、 4 3 . 2 m m o l) およびトリエチルアミン (2 1 . 9 g 、 3 0 m L 、 2 1 6 m m o l) の混合物を、 室温で 2 時間にわたって攪拌した。反応混合物を H₂O (1 4 0 m L) で希釈し、 酢酸エチル (3 × 1 4 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 × 1 5 0 m L) およびブライン (1 5 0 m L) で洗浄し、 無水 N a₂S O₄ で乾燥させ、 濾過し、 真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 3 で溶離する) によって精製して、 (S) - t e r t - プチル 3 - (((R) - 1 - (4 - (エチルスルホニル) フェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) カルバモイル) - 7 - イソプロピル - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 (7 H) - カルボキシレート (6 . 1 g 、 3 3 %) を薄緑色固体として得た。L C - M S t_R = 5 - 9 5 A B _ 1 . 5 分のクロマトグラフィー (M K R P 1 8 e 2 5 - 2 m m) で 0 . 8 4 5 分、 M S (E S I) m / z 5 1 8 . 3 [M + H]⁺。¹H N M R (C D C l₃, 4 0 0 M H z) : 8 . 8 7 (s , 1 H), 7 . 9 5 (s , 1 H), 7 . 8 1 - 7 . 8 3 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H), 7 . 5 3 - 7 . 5 5 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H), 7 . 1 6 (s , 1 H), 5 . 2 6 - 5 . 2 8 (m , 1 H), 4 . 8 8 - 4 . 9 6 (m , 1 H), 4 . 7 1 - 4 . 8 0 (m , 1 H), 4 . 4 5 - 4 . 4 7 (m , 1 H), 4 . 0 3 - 4 . 0 6 (m , 1 H), 3 . 9 4 - 3 . 9 8 (m , 1 H), 3 . 0 1 - 3 . 0 6 (q , J = 7 . 6 H z , 2 H), 2 . 4 9 (b r s , 1 H), 2 . 3 5 (b r s , 1 H), 1 . 4 6 (s , 9 H), 1 . 1 9 - 1 . 2 4 (t , J = 7 . 6 H z , 3 H), 0 . 9 2 - 1 . 0 2 (m , 3 H), 0 . 6 7 - 0 . 7 2 (m , 3 H) . 異性体 S F C t_R = 1 5 分のクロマトグラフィー (A D - H _ 5 _ 5 _ 4 0 _ 2 . 3 5 M L) で 8 . 0 7 3 および 9 . 8 2 1 分、 e e = 9 6 . 9 1 % 。

【 0 2 0 7 】

ステップ2：(S)-N-((R)-1-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)-7-イソプロピル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロ口[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド

[00194] CH_2Cl_2 (200mL) 中の (S)-tert-ブチル3-(((R)-1-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)カルバモイル) - 50

7 - イソプロピル - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 (7 H) - カルボキシレート (6 . 6 g、 1 2 . 8 mmol) の溶液に、 H C l (6 0 mL、 ジオキサン中 4 N) を 0 で添加した。混合物を室温で 4 時間にわたって攪拌した。 L C M S は、出発材料が残っていないことを示した。混合物を真空中で濃縮した。残留物を 1 0 % N a O H 溶液で p H = 9 ~ 1 0 に調整し、次いで、酢酸エチル (4 × 2 0 0 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、 (S) - N - ((R) - 1 - (4 - (エチルスルホニル) フェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 7 - イソプロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド (5 . 3 g、 9 9 . 6 %) を薄黄色固体として得て、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。 L C - M S t R = 5 - 9 5 A B _ 1 . 5 分のクロマトグラフィー (M K R P 1 8 e 2 5 - 2 mm) で 0 . 3 4 1 分、 M S (E S I) m / z 4 1 8 . 1 [M + H] + 。 ¹H NMR (C D C l 3 , 400 MHz) : 8.88 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84-7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57-7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 5.29-5.33 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.08-4.14 (m, 2H), 4.00-4.07 (m, 1H), 3.06-3.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.28-2.31 (m, 1H), 1.24-1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.06-1.08 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.75-0.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。異性体 S F C t R = 1 2 分のクロマトグラフィー (A D - 3 _ B 2 _ 5 _ 4 0 _ 2 5 M L) で 6 . 9 6 4 、 7 . 9 0 4 および 9 . 1 2 4 分、 e e = 9 6 . 8 8 % 。

【 0 2 0 8 】

ステップ 3 : (S) - N - ((R) - 1 - (4 - (エチルスルホニル) フェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 7 - イソプロピル - 6 - ((t r a n s - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシリル) メチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド 20

[00195] 無水 M e O H (1 0 0 mL) 中の (S) - N - ((R) - 1 - (4 - (エチルスルホニル) フェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 7 - イソプロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド (5 . 3 g、 1 2 . 7 mmol) および t r a n s - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサンカルボアルデヒド (4 . 5 8 g、 2 5 . 4 mmol) の混合物に、酢酸を、 p H が 6 から 7 の間になるまで滴下添加した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (3 . 1 9 g、 5 0 . 8 mmol) を小分けにして室温で添加した。混合物を 7 0 に加熱し、1 時間にわたって攪拌した。混合物を室温に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 5 0 mL) でクエンチし、次いで、酢酸エチル (3 × 2 0 0 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶離する) によって精製して、生成物 (6 . 6 3 g、 9 0 %) を薄緑色固体として得て、これを、 S F C 分離および酸 (H C l) 分取 H P L C で 2 回精製して、 (S) - N - ((R) - 1 - (4 - (エチルスルホニル) フェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 7 - イソプロピル - 6 - ((t r a n s - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシリル) メチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド (4 6) (3 5 5 1 . 7 mg、 5 3 %) を薄黄色固体として得た。 L C - M S t R = 5 - 9 5 A B _ 1 . 5 分のクロマトグラフィー (M K R P - 1 8 e 2 5 - 2 mm) で 0 . 6 3 4 分、 M S (E S I) m / z 5 8 2 . 1 [M + H] + 。 ¹H NMR (C D 3 O D , 400 MHz) : 9.12-9.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.31-9.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91-7.93 (dd, J = 6.8 , 1.6 Hz, 2H), 7.71-7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.30-5.33 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.16-5.19 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.87-4.89 (m, 1H), 4.70-4.74 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.93-3.95 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.30-3.35 (m, 2H), 3.19-3.25 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.54-2.56 (m, 1H), 2.25-2.27 (m, 1H), 2.03-2.08 (m, 5H), 1.45-1.48 (m, 2H), 1.33-1.35 (m, 4H), 1.23-1.27 (m, 4H), 1.11-1.13 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。 ¹⁹F NMR (C D 3 O D , 400 MHz) : -75.39. 異性体 S F C t R = 1 2 分のクロマトグラフィー (カラム : A D - 3 _ B 2 _ 5 _ 4 0 _ 2 5 M L) で 7 . 5 5 9 分、 e e = 1 0 0 % 。 H C l 分取 H P L C 方法 ; 移動相 A : 0 . 0 5 % H C l を加えた水 ; 移動相 B : C H 3 C N 。 流速 : 9 0 30 40 50

mL / 分。検出: UV 220 nm / 254 nm。カラム: Phenomenex Synergic C18 250 * 50 mm * 10 um。カラム温度: 30 °C。時間(単位:分): %A : %B; 0.00 : 87 : 13, 30.0 : 57 : 43; 30.20 : 0 : 100; 35.00 : 0 : 100。

【実施例2】

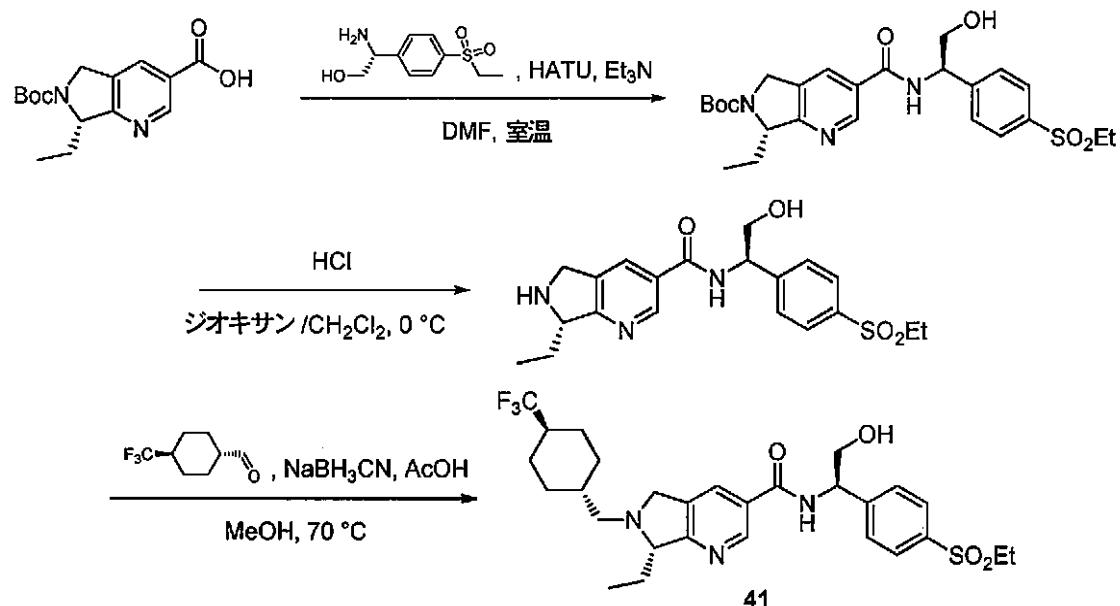
【0209】

(S)-7-エチル-N-((R)-1-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)-6-(trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシリ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロ口[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド(41)

10

【0210】

【化34】



20

【0211】

30

ステップ1: (S)-tert-ブチル7-エチル-3-((R)-1-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)カルバモイル)-5H-ピロ口[3,4-b]ピリジン-6(7H)-カルボキシレート

[00196] DMF(120mL)中の、(S)-6-((tert-ブトキシカルボニル)-7-エチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロ口[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸(8g、27.4mmol)、HATU(12.5g、32.9mmol)およびトリエチルアミン(8.32g、11.5mL、82.2mmol)の混合物を、室温で0.5時間にわたって攪拌した。DMF(30mL)に溶解した(R)-2-アミノ-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)エタノール(6.9g、30.1mmol)を、混合物に0℃で滴下添加した。混合物を室温で2時間にわたって攪拌した。LCMSは、出発材料が残っていないことを示した。反応混合物を水(100mL)で希釈し、酢酸エチル(3×200mL)で抽出した。合わせた有機層を水(3×100mL)およびブライン(100mL)で洗浄し、無水Na2SO4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=1:6から1:8で溶離する)によって精製して、(S)-tert-ブチル7-エチル-3-((R)-1-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)カルバモイル)-5H-ピロ口[3,4-b]ピリジン-6(7H)-カルボキシレート(9.0g、65%)を黄色固体として得た。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 8.96 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88-7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.60-7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29-7.30 (m, 1H), 5.32-5.35 (m, 1H), 5.04-5.13 (m, 1H), 4.76-4.82 (m, 1H), 4.55-4.59 (m,

40

50

, 1H), 4.00-4.13 (m, 2H), 3.08-3.13 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.19-2.22 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.28-1.30 (q, J = 7.6 Hz, 3H), 0.65-0.68 (q, J = 7.2 Hz, 3H). L C - M S t_R = 5 - 95 AB_1. 5分のクロマトグラフィー (MERCK RP-18e 25-2 mm) で 0.702 分、MS (ESI) m/z 504.0 [M + H]⁺。

【0212】

ステップ2：(S)-7-エチル-N-((R)-1-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド

[00197] C₁₁H₁₈Cl₂ (100 mL) 中の (S)-tert-ブチル7-エチル-3-((R)-1-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)カルバモイル)-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-カルボキシレート (9.0 g, 17.9 mmol) の溶液に、HCl (30 mL、ジオキサン中 4N) を 0 度滴下添加した。混合物を室温で 2 時間にわたって攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 3) は、出発材料が残っていないことを示した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を 10% NaOH 水溶液で pH = 9 ~ 10 に塩基性化し、次いで、酢酸エチル (5 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(S)-7-エチル-N-((R)-1-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド (7.2 g, 100%) を黄赤色固体として得て、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。
10

【0213】

ステップ3：(S)-7-エチル-N-((R)-1-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)-6-((trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシリル)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド

[00198] 無水 MeOH (100 mL) 中の (S)-7-エチル-N-((R)-1-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド (7.2 g, 17.8 mmol) および trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサンカルボアルデヒド (4.81 g, 26.7 mmol) の混合物に、酢酸を、pH が 6 から 7 の間になるまで滴下添加した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (4.47 g, 71.2 mmol) を小分けにして室温で添加した。混合物を 70 度に加熱し、1 時間にわたって攪拌した。混合物を室温に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (150 mL) でクエンチし、次いで、酢酸エチル (2 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶離する) によって精製し、次いで、SFC 分離 (AD-H) および酸性 (HCl) 分取 HPLC によってさらに精製して、(S)-7-エチル-N-((R)-1-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)-6-((trans-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシリル)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド (4.1) (合計 4.5 g, HCl 塩、46%) を薄黄色固体として得た。L C - M S t_R = 5 - 95 AB_1. 5分のクロマトグラフィー (RP-18e 25-2 mm) で 0.662 分、MS (ESI) m/z 568.0 [M + H]⁺。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 9.07 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.88-7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.67-7.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.26-5.29 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.06-5.10 (m, 2H), 4.70-4.80 (m, 1H), 3.90-3.91 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.30-3.43 (m, 2H), 3.16-3.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.97-2.22 (m, 8H), 1.18-1.46 (m, 10H). ¹⁹F NMR (CD₃OD, 400 MHz): -75.39. HCl 分取 HPLC 方法 移動相 A : 0.05% HCl を加えた水；移動相 B : CH₃CN。流速 : 8.0 mL / 分。検出 : UV 220 nm / 254 nm。カラム : Phenomenex Gemini C18 250 * 50 mm * 5 μm。カラム温度 : 30 度。時間 (単位 : 分) : %A : %B ; 0.00 : 70 : 30 : 8. 50

0 0 : 4 5 : 5 5 ; 8 . 2 0 : 0 : 1 0 0 ; 1 0 . 0 0 : 0 : 1 0 0 。

【実施例 3】

【0 2 1 4】

(S) - 7 - エチル - N - ((R) - 1 - (4 - (エチルスルホニル) フェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 6 - ((t r a n s - 4 - (トリフォルオロメチル) シクロヘキシリル) メチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶性メシレート、結晶性モノメシレートとしての化合物 (4 1)

[00199] (S) - 7 - エチル - N - ((R) - 1 - (4 - (エチルスルホニル) フェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 6 - ((t r a n s - 4 - (トリフォルオロメチル) シクロヘキシリル) メチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド H C l 塩 (9 9 3 . 2 m g , 1 . 6 4 m m o l) を C H 2 C l 2 (6 0 m L) に溶解し、1 N NaOH (4 0 m L) で洗浄した。次いで、水性層を C H 2 C l 2 (4 × 5 m L) で逆抽出した。合わせた C H 2 C l 2 層を N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。遊離アミン (9 1 5 . 1 m g , 1 . 6 1 m m o l) を E t O H (1 0 m L) に再溶解し、0 に冷却した。メタンスルホン酸 (A l d r i c h , 9 9 . 5 % , 1 7 1 . 3 m g , 1 . 1 当量) を攪拌しながら添加して、薄黄色溶液を得た。いくつかの結晶種を溶液に添加し、次いで、これを室温で終夜攪拌した (5 分以内に白色固体が現れた)。結晶を濾過によって収集して、9 8 5 . 3 m g (9 2 %) の白色固体を産出し、高真空中で 4 時間にわたってポンプ吸入した後、(S) - 7 - エチル - N - ((R) - 1 - (4 - (エチルスルホニル) フェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 6 - ((t r a n s - 4 - (トリフォルオロメチル) シクロヘキシリル) メチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミドモノメシレートを得た。 L C - M S (2 分方法) : t R = 0 . 9 3 分。 ¹H NMR (C D 3 O D , 4 0 0 M H z) : 9.06 (d , J = 7.2 H z , 1H) , 9.01 (s , 1H) , 8.19 (s , 1H) , 7.83 (d , J = 8.4 H z , 2H) , 7.62 (d , J = 8.4 H z , 2H) , 5.22 (dd , J = 7.2 , 6.0 H z , 1H) , 5.99 (d , J = 14.8 H z , 1H) , 4.94 (m , 1H) , 4.61 (d , J = 14.8 H z , 1H) , 3.84 (d , J = 6.0 H z , 1H) , 3.41 (m , 2H) , 3.12 (q , J = 7.2 H z , 2H) , 2.61 (s , 3H) , 2.20-1.80 (m , 8H) , 1.44-1.32 (m , 2H) , 1.26 (t , J = 7.2 H z , 3H) , 1.20 (m , 2H) , 1.14 (t , J = 7.2 H z , 3H) . ¹⁹F NMR (C D 3 O D , 4 0 0 M H z) : -75.50 (d , J = 94 H z) .

[00200] 結晶種は下記の様式で得た：酢酸エチル (0 . 5 m L) 中の (S) - 7 - エチル - N - ((R) - 1 - (4 - (エチルスルホニル) フェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 6 - ((t r a n s - 4 - (トリフォルオロメチル) シクロヘキシリル) メチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサミド (5 9 . 7 m g , 0 . 1 1 m m o l) の溶液に、メタンスルホン酸 (1 9 . 8 m g , 1 . 9 5 当量) を滴下添加した。塩から油を搾り出した。酢酸エチルの最上層をデカントした後、残留物を真空中で乾燥させて、あらゆる残留酢酸エチルを除去した。次いで、溶液を加温することによって残留物を E t O H (約 5 m L) に再溶解して、透明溶液を得た。室温で終夜静置させた後に、結晶が析出した (1 7 . 5 m g , 2 5 %) 。

【0 2 1 5】

[00201] 表 1 中の下記の化合物は、本明細書において記述される方法に従って調製した。指定されている場合、「*」は、単一のジアステレオマーが単離されたがこれらの位置についての絶対配置は完全には特徴付けられておらず、しかしながら、指定されている位置の 1 つの、他の指定されている位置に対する相対立体化学は示されている通りであることを示す。したがって、化合物の群 (対) が存在し (例えば、化合物 1 および 4 ; 2 および 5 ; 3 および 6 ; 1 0 および 1 1 ; 1 4 および 1 5 ; 1 8 および 2 1 ; 2 9 および 3 0 ; 3 4 および 4 2 ; ならびに 3 9 および 4 2) 、単一のジアステレオマーが単離され試験されたが、「*」についての絶対立体化学は任意に定義される。例えば、化合物 1 において、トリフルオロメチル基は、ジヒドロピロロピリジンコアとのその接続に対してトランスである。

【0 2 1 6】

10

20

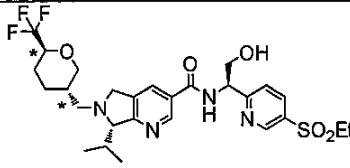
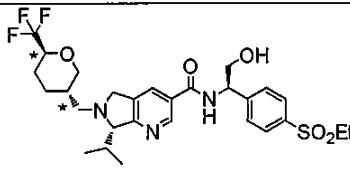
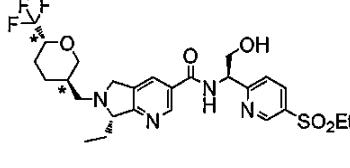
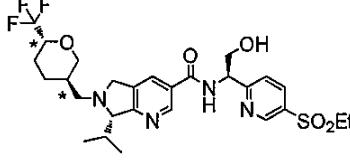
30

40

50

【表2 - 1】

表1.

化合物番号	構造	LCMS (IR, 方法, m/z)	¹ H NMR (CD ₃ OD)	¹⁹ F NMR (CD ₃ OD)	中間成分
1		0.731 (1.5分) 585.1 [M+H] ⁺	9.13 (s, 1H), 9.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.40 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.18-5.12 (m, 1H), 4.76-4.65 (m, 2H), 4.29 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 3H), 3.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.32-2.18 (m, 2H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.52-1.41 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (広幅なs, 3H).		A1, B5, C2
2		0.629 (1.5分) 584.1 [M+H] ⁺	9.12 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.30 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.15-5.06 (m, 1H), 4.80-4.68 (m, 2H), 4.26 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 3H), 3.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.66-2.52 (m, 1H), 2.38-2.17 (m, 2H), 1.92 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.08 (広幅なs, 3H).		A1, B1, C2
3		0.627 (1.5分) 571.2 [M+H] ⁺	9.12 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.41 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.16-5.06 (m, 1H), 4.86-4.74 (m, 2H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.53-3.40 (m, 2H), 3.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.38-2.18 (m, 4H), 1.96 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.33 (広幅なs, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	-80.56	A2, B5, C2
4		0.741 (1.5分) 585.1 [M+H] ⁺	9.13 (s, 1H), 9.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.40 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.20-5.09 (m, 1H), 4.81-4.72 (m, 2H), 4.27 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.07-4.03 (m, 2H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 3H), 3.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.34-2.19 (m, 2H), 1.93 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.32 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.07 (広幅なs, 3H).		A1, B5, C2

10

20

30

40

【0 2 1 7】

【表 2 - 2】

化合物番号	構造	LCMS (IR 方法, m/z)	¹ H NMR (CD ₃ OD)	¹⁹ F NMR (CD ₃ OD)	中間成分
5		0.637 (1.5分) 584.1 [M+H] ⁺	9.12 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.30 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.16-5.05 (m, 1H), 4.83-4.70 (m, 2H), 4.26 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 3H), 3.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.58-2.47 (m, 1H), 2.33-2.16 (m, 2H), 1.93 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.73-1.62 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (広幅なs, 3H).		A1, B1, C2
6		0.780 (2.0分) 571.2 [M+H] ⁺	9.12 (d, J = 20 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 24 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.41 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.15-5.04 (m, 1H), 4.83-4.72 (m, 2H), 4.24 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.36-2.24 (m, 4H), 1.95 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.54-1.46 (m, 1H), 1.35 (広幅なs, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	-80.57	A2, B5, C2
7		1.06 (2.0分) 596.6 [M+H] ⁺	9.11 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.01 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.13-1.94 (m, 6H), 1.87 (s, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.47 (m, 2H), 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H).	-75.4	A1, B4, C1 A1およびB4のアミドカップリングは、オキソソニンによる処理前に実施した。
8		0.634 (1.5分) 588.1 [M+H] ⁺	9.13 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.31 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.16-5.07 (m, 1H), 4.85-4.74 (m, 2H), 3.93 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.58-3.48 (m, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.58-2.44 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 2H), 1.87-1.66 (m, 9H), 1.31 (広幅なs, 3H), 1.08 (広幅なs, 3H).		A1, B6, C1
9		1.04 (2.0分) 596.6 [M+H] ⁺	9.05 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.17 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.03 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.28 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.04 (m, 3H).	-75.4	A1, B4, C1 A1およびB4のアミドカップリングは、オキソソニンによる処理前に実施した。

【 0 2 1 8 】

10

20

30

40

【表 2 - 3】

化合物番号	構造	LCMS (IR, 方法, <i>m/z</i>)	¹ H NMR (CD ₃ OD)	¹⁹ F NMR (CD ₃ OD)	中間成分
10		0.641 (1.5分) 5702 [M+H] ⁺	9.10 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.31 (<i>t</i> , <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.83-4.73 (m, 2H), 4.34 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 3.94 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.51 (広幅なs, 1H), 3.40-3.33 (m, 2H), 3.21 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.34-2.17 (m, 4H), 1.96 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.63-1.47 (m, 1H), 1.34 (広幅なs, 3H), 1.23 (<i>t</i> , <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).	-80.56	A2, B1, C2
11		0.638 (1.5分) 5702 [M+H] ⁺	9.10 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.31 (<i>t</i> , <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.14-5.04 (m, 1H), 4.84-4.73 (m, 2H), 4.25-4.18 (m, 1H), 3.94 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.46-3.34 (m, 3H), 3.21 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.39-2.19 (m, 4H), 1.96 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.56-1.46 (m, 1H), 1.35 (広幅なs, 3H), 1.23 (<i>t</i> , <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).	-80.57	A2, B1, C2
12		0.883 (2.0分) 584.3 [M+H] ⁺	9.11 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.92 (d, <i>d</i> , <i>J</i> = 20 Hz, 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, <i>d</i> , <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.31 (<i>t</i> , <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.20-5.08 (m, 2H), 4.79-4.69 (m, 1H), 4.25-4.08 (m, 2H), 3.94 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.60-3.38 (m, 4H), 3.22 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.37-2.13 (m, 6H), 1.53-1.42 (m, 2H), 1.32-1.25 (m, 2H), 1.23 (<i>t</i> , <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).	-75.40	A8, B1, C1
13		0.883 (2.0分) 584.3 [M+H] ⁺	9.12 (d, <i>J</i> = 20 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 20 Hz, 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, <i>d</i> , <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.31 (<i>t</i> , <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.21-5.11 (m, 2H), 4.81-4.71 (m, 1H), 4.24-4.06 (m, 2H), 3.94 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.60-3.38 (m, 4H), 3.22 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.29-1.93 (m, 6H), 1.55-1.41 (m, 2H), 1.32-1.24 (m, 2H), 1.23 (<i>t</i> , <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).	-75.40	A8, B1, C1
14		0.664 (1.5分) 584.1 [M+H] ⁺	9.08 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92 (d, <i>d</i> , <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, <i>d</i> , <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.31 (<i>t</i> , <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.86-4.76 (m, 2H), 4.21 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.94 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 3H), 3.22 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.62-2.44 (m, 3H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.88-1.72 (m, 2H), 1.53-1.44 (m, 2H), 1.34-1.25 (m, 1H), 1.23 (<i>t</i> , <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.13-1.04 (m, 3H).	-73.36	A1, B1, C3

10

20

30

40

【0219】

【表 2 - 4】

化合物番号	構造	LCMS (IR, 方法, m/z)	¹ H NMR (CD ₃ OD)	¹⁹ F NMR (CD ₃ OD)	中間成分
15		0.655 (1.5分) 584.0 [M+H] ⁺	9.13 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.32 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.15-5.08 (m, 1H), 4.84-4.74 (m, 2H), 4.30-4.21 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 3H), 3.59-3.41 (m, 3H), 3.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.63-2.44 (m, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.87-1.59 (m, 2H), 1.48-1.38 (m, 3H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.18-1.05 (m, 3H).	-73.33	A1, B1, C3
16		0.641 (1.5分) 565.0 [M+H] ⁺	9.10 (s, 1H), 9.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 20 Hz, 8.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.38 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.83-4.71 (m, 2H), 4.07-4.03 (m, 2H), 3.49-3.33 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.24-1.93 (m, 8H), 1.48-1.38 (m, 2H), 1.36-1.18 (m, 5H).	-75.39	A2, B7, C1
17		0.811 (2.0分) 570.2 [M+H] ⁺	9.12 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.31 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.16-5.05 (m, 2H), 4.81-4.71 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 2H), 3.94 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.70-3.38 (m, 2H), 3.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.29-1.96 (m, 6H), 1.53-1.38 (m, 2H), 1.31-1.25 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	-75.40	A7, B1, C1 TBS基の除去は、Boc脱保護と同じステップにおいて実施した。
18		0.655 (1.5分) 584.0 [M+H] ⁺	9.10 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.29 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.14-4.95 (m, 2H), 4.85-4.74 (m, 1H), 4.26 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 3.96 (広幅なs, 1H), 3.92 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.74-3.53 (m, 3H), 3.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.55-2.36 (m, 2H), 2.20-1.95 (m, 2H), 1.62 (広幅なs, 2H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.11 (広幅なs, 3H).	-68.553	A1, B1, C3
19		0.787 (1.5分) 548.0 [M+H] ⁺	9.01 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.29 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.74 (広幅なs, 1H), 4.36 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.54-3.39 (m, 3H), 3.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.20 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz).	-71.60	A5, B1

【0 2 2 0】

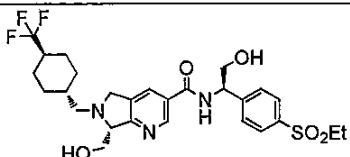
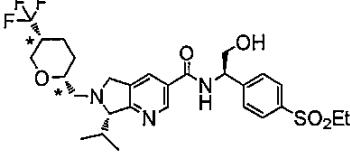
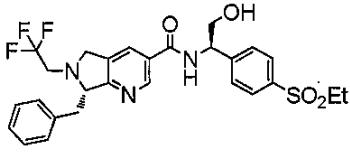
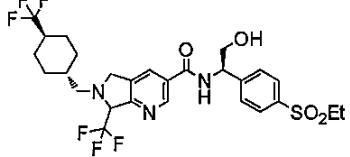
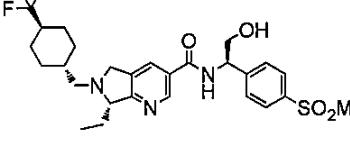
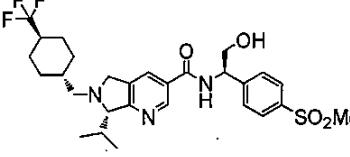
10

20

30

40

【表 2 - 5】

化合物番号	構造	LC/MS (R, 方法, m/z)	¹ H NMR (CD ₃ OD)	¹⁹ F NMR (CD ₃ OD)	中間成分
20		0.809 (2.0分) 5702 [M+H] ⁺	9.12 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.32 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.18-5.05 (m, 2H), 4.85-4.81 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 2H), 3.94 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.64-3.35 (m, 2H), 3.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.27-1.94 (m, 6H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.31-1.25 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	-75.40	A7, B1, C1 TBS基の除去は、Boc脱保護と同じステップにおいて実施した。
21		0.641 (1.5分) 584.0 [M+H] ⁺	9.12 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.31 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.13-4.94 (m, 2H), 4.85-4.76 (m, 1H), 4.29 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.01 (広幅なs, 1H), 3.94 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.73-3.44 (m, 3H), 3.22 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.23-1.94 (m, 2H), 1.98 (広幅なs, 2H), 1.31-1.25 (m, 3H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.08 (広幅なs, 3H).	-68.515	A1, B1, C3
22		0.787 (1.5分) 548.0 [M+H] ⁺	9.01 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.29 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.74 (広幅なs, 1H), 4.36 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.54-3.42 (m, 3H), 3.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.20 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 2H).	-71.593	A5, B1
23		1.116 (2.0分) 608.2 [M+H] ⁺	8.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.31 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.75-4.70 (m, 1H), 4.55 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.93 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.22 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.84 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.26-1.94 (m, 5H), 1.68-1.57 (m, 1H), 1.42-1.34 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.11-0.94 (m, 2H).	-75.309, -75.491	A9, B1, C1
24		0.608 (1.5分) 554.1 [M+H] ⁺	9.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.32-5.27 (m, 1H), 5.09 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.83-4.65 (m, 2H), 3.92 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.23-1.98 (m, 10H), 1.48-1.32 (m, 5H).	-75.39	A2, B6, C1
25		0.643 (1.5分) 568.0 [M+H] ⁺	9.10 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.29 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.15-5.10 (m, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 3.92 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.35-3.30 (m, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.19-1.95 (m, 6H), 1.48-1.08 (m, 11H).		A1, B6, C1

【表 2 - 6】

(0 2 2 2)

【表 2 - 7】

化合物番号	構造	LC/MS (R, 方法, m/z)	¹ H NMR (CD ₃ OD)	¹⁹ F NMR (CD ₃ OD)	中間成分
32		0.748 (1.5分) 569.2 [M+H] ⁺	9.11-9.12 (d, J = 12 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 24 Hz, 1H), 8.36-8.39 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.82-7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.40-5.43 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.11-5.15 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.75-4.90 (m, 2H), 4.07-4.11 (m, 2H), 3.35-3.44 (m, 4H), 2.01-2.28 (m, 8H), 1.19-1.50 (m, 10H).	-75.39	A2, B5, C1
33		0.647 (1.5分) 569.1 [M+H] ⁺	9.12 (s, 1H), 9.08-9.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.40-8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.86-7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.40-5.43 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.12-5.16 (d, J = 1.4.8 Hz, 1H), 4.84-4.90 (m, 2H), 4.08-4.10 (m, 2H), 3.35-3.44 (m, 4H), 2.05-2.28 (m, 8H), 1.19-1.50 (m, 10H).	-75.38	A2, B5, C1
34		0.574 (1.5分) 480.0 [M+H] ⁺	9.14 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.93-7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73-7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47-7.36 (m, 5H), 5.51-5.23 (m, 2H), 4.93-4.91 (m, 2H), 4.62-4.58 (m, 1H), 3.95-3.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.33-3.32 (m, 1H), 3.25-3.19 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 1.25-1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H).		A5, B1
35		0.578 (1.5分) 480.0 [M+H] ⁺	9.14 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.93-7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73-7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47-7.36 (m, 5H), 5.33-5.23 (m, 2H), 4.97-4.92 (m, 2H), 4.62-4.59 (m, 1H), 3.95-3.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.33-3.32 (m, 1H), 3.25-3.19 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 1.25-1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H).		A5, B1
36		0.617 (1.5分) 583.1 [M+H] ⁺	9.11 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.35-8.26 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.38 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.18-5.08 (m, 1H), 5.05-4.94 (m, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.27 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.95-1.60 (m, 7H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3H)		A1, B5, C1
37		0.660 (1.5分) 630.1 [M+H] ⁺	9.15 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.94-7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73-7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54-7.41 (m, 5H), 5.34-5.28 (m, 2H), 5.22-5.18 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.71-4.67 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.98-3.93 (m, 3H), 3.25-3.19 (m, 4H), 2.66-2.64 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 4H), 1.71-1.68 (m, 2H), 1.36-1.29 (m, 2H), 1.25-1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88-0.82 (m, 2H).	-75.445	A5, B1, C1

【0 2 2 3】

【表 2 - 8】

化合物番号	構造	LC/MS (IR, 方法, m/z)	¹ H NMR (CD ₃ OD)	¹³ C NMR (CD ₃ OD)	中間成分
38		0.745 (1.5分) 568.3 [M+H] ⁺	9.11 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.90-7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.28-5.35 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 5.04-5.15 (m, 1H), 4.68-4.83 (m, 2H), 3.91-3.96 (m, 2H), 3.37-3.53 (m, 2H), 3.20-3.24 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.96-2.28 (m, 8H), 1.12-1.50 (m, 10H).	-75.407	A2, B1, C1
39		0.631 (1.5分) 596.1 [M+H] ⁺	9.10 (s, 1H), 9.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.20-5.00 (m, 3H), 4.75-4.65 (m, 1H), 4.18 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.50-3.35 (m, 2H), 3.20 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.60-2.45 (m, 1H), 2.25-1.90 (m, 7H), 1.55-1.35 (m, 3H), 1.35-1.00 (m, 12H).		A1, B2, C1
40		0.651 (1.5分) 630.1 [M+H] ⁺	9.15 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.93-7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73-7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55-7.41 (m, 5H), 5.34-5.28 (m, 2H), 5.22-5.18 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.89-4.86 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.98-3.93 (m, 3H), 3.25-3.19 (m, 4H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 4H), 1.71-1.68 (m, 2H), 1.36-1.29 (m, 2H), 1.25-1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88-0.82 (m, 2H).	-75.445	A5, B1, C1
42		0.775 (1.5分) 596.3 [M+H] ⁺	9.07 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.25-5.07 (m, 3H), 4.75-4.65 (m, 1H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.25-1.90 (m, 7H), 1.55-1.35 (m, 3H), 1.35-1.00 (m, 12H).		A1, B2, C1
43		0.718 (1.5分) 558.4 [M+H] ⁺	9.20-9.14 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.35-5.25 (m, 1H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.75-4.64 (m, 2H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.54 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.42-3.30 (m, 3H), 3.19 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.55-2.43 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 2H), 2.01-1.86 (m, 3H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.28-1.20 (m, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3H).		A1, B1

【0 2 2 4】

10

20

30

40

【表 2 - 9】

化合物番号	構造	LCMS (IR 方法, m/z)	¹ H NMR (CD ₃ OD)	¹⁹ F NMR (CD ₃ OD)	中間成分
44		0.620 (1.5分) 583.1 [M+H] ⁺	9.11 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.31-8.24 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.38 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.85-4.75 (m, 2H), 4.75-4.67 (m, 1H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.45-3.36 (m, 1H), 3.30 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.25-1.92 (m, 7H), 1.52-1.37 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.22-1.15 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H).		A1, B5, C1
45		0.625 (1.5分) 583.1 [M+H] ⁺	9.11 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.35-8.25 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.39 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.18-5.09 (m, 1H), 4.88-4.81 (m, 2H), 4.75-4.65 (m, 1H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.45-3.36 (m, 1H), 3.32 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.25-1.92 (m, 7H), 1.52-1.37 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.22-1.15 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H).		A1, B5, C1
47		0.761 (1.5分) 582.3 [M+H] ⁺	9.19-9.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 9.12-9.13 (d, J = 20 Hz, 1H), 8.30-8.31 (d, J = 20 Hz, 1H), 7.90-7.95 (m, 2H), 7.71-7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.27-5.35 (m, 1H), 5.14-5.18 (d, J = 156 Hz, 1H), 4.71-4.75 (d, J = 152 Hz, 1H), 3.91-3.96 (m, 2H), 3.34-3.47 (m, 2H), 3.20-3.25 (q, J = 72 Hz, 1H), 2.54-2.56 (m, 1H), 2.07 (m, 6H), 1.08-1.52 (m, 14H).		A1, B1, C1

【0225】

10

生物学的アッセイ

20

放射性リガンド ROR 結合アッセイ(アッセイ 1)

[00202]本発明の化合物を、ROR と結合する能力について、市販の放射性リガンド (R L)、25 - ヒドロキシ [26, 27 - ³H] - コレステロール (PerkinElmer、カタログ番号 NET 674250 U C) を用いる無細胞競合アッセイにおいて、6 x His - グルタチオン - S - トランスフェラーゼ (GST) 融合として表現される組換え ROR リガンド結合ドメイン (LBD) タンパク質上のリガンド結合部位のために、試験した。アッセイは、96 ウェル SPA プレート (PerkinElmer、カタログ番号 1450 - 401) 内、150 mM NaCl、5 mM MgCl₂、10% (v/v) グリセロール、2 mM CHAPS、0.5 mM - オクチルグルコピラノシドおよび 5 mM DTT を含有する、50 mM の HEPES 緩衝液、pH 7.4 中で実施した。試験化合物を DMSO に溶解し、化合物の半対数 (3.162 ×) 連続希釈物を同じ溶媒中で調製した。2 μL の DMSO 溶液を、28 μL の 8.6 nM 25 - ヒドロキシ [26, 27 - ³H] - コレステロールおよび 50 μL の 24 nM ROR LBD と混合した。プレートを 700 rpm で 20 分間にわたって振とうし、室温で 10 分間にわたってインキュベートし、その後、40 μL のポリ-Lys Y Si SPA ビーズ (PerkinElmer、カタログ番号 RPN Q 0010) を添加して、ウェル当たり 50 μg のビーズを達成した。プレートを、オービタルシェーカー上で 20 分間にわたって、その後、室温でかき混ぜることなく 10 分間にわたってインキュベートした。トリチウムベータ線についての SPA シグナルを、PerkinElmer Microbeta プレ

40

50

一トリーダーで記録した。パーセント阻害値は、DMSO対照を用いて得られた高いシグナルおよび10 μM標準ROR逆アゴニストT0901317を用いて観察された低いシグナルに基づいて算出した(Sigma Aldrich、カタログ番号T2320)。パーセント阻害対濃度データを4パラメーターモデルに当てはめ、IC50値を当てはめから用量応答曲線上の変曲点に対応する濃度として算出した。阻害定数(Ki)は、下記の方程式を使用して算出され、式中、[RL]は、アッセイにおける濃度であり、KDは、25-ヒドロキシ[26,27-³H]-コレステロールの解離定数である：

【0226】

【数1】

$$K_i = \frac{IC_{50}}{(1 + \frac{[RL]}{K_D})}$$

10

【0227】

ジャーカット細胞におけるROR_t 5×ROREアッセイ(アッセイ2)

[00203]本発明の化合物を、ROR_t逆アゴニスト活性について、細胞ベースの転写活性アッセイにおいて試験した。分泌されたNanoluc(登録商標)ルシフェラーゼを、ジャーカット細胞における完全長ROR_tの転写活性についてのレポーターとして使用した(ATCC、カタログ番号TIB-152)。KpnIおよびHindIII制限部位を使用して、ROR応答エレメント(RORE)AAAGTAGGTC A(配列番号1)の5回繰り返しを市販のプロモーターレスプラスミドpNL1.3[secNluc](Promega、カタログ番号N1021)に挿入することにより、レポータープラスミドを構築した。ROR_tのための発現プラスミドを購入した(GeneCopoeia、カタログ番号EX-T6988-M02)。ジャーカット細胞(3000万個の細胞)にOptiMEM(登録商標)培地中の11 μgのEX-T6988-M02および26 μgのレポータープラスミドを、Lipofectamine(登録商標)LTXおよびPlus(商標)試薬(Life Technologies、カタログ番号15338-100)を使用してトランسفェクトした。37/5%CO₂で5~6時間のインキュベーション後、細胞を収集し、10%(v/v)脱脂FBS(Hyclone、カタログ番号SH30855.03)を含有するフェノールレッドフリー RPMI培地に再懸濁し、96ウェル透明底組織培養プレート(CoStar、カタログ番号3603)中にウェル当たり80,000個の細胞で分注した。試験化合物を同じ培地中の細胞に添加し(DMSOの最終濃度は0.1%(v/v)であった)、プレートを37/5%CO₂で16~18時間にわたってインキュベートした。馴化上清中におけるルシフェラーゼ活性を、NanoGlo(登録商標)アッセイ試薬(Promega、カタログ番号N1130)で決定した。パーセント阻害値を、完全に阻害されたおよび阻害されていない(DMSO)対照に基づいて算出し、4パラメーター非線形当てはめモデルを使用し、値を試験化合物の濃度に対して逆行させて、IC50値を誘導した。

20

【0228】

ヒト全血アッセイ(アッセイ3)

40

[00204]本発明の化合物を、ヒト全血アッセイにおいて試験して、50%血液/培地上清中へのサイトカイン分泌によって決定される通り、IL-17A産生に対するそれらの効果を測定した。ナトリウムヘパリン化した全血(健康なヒトドナーから単離されたもの)およびT細胞アクチベーターCytostimの混合物を、化合物の存在下または非存在下で、滅菌した組織培養処理24ウェルプレート中、平板培養した。具体的には、各ウェル中の混合物は、次の通りであった：(1)500 μLの全血、(2)250 μLの化合物を、10%Hyclone(商標)FCS(Thermo Fisher Scientific、Waltham、MA)、Gibco(登録商標)ペニシリン/ストレプトマイシンおよびGibco(登録商標)NEAA(Life Technologies、Grand Island、NY)を含有するRPMI-1640培地中に希釈した

50

もの、および(3)250μLのCytostim(Miltenyi Biotech、Germany)を完全細胞培養培地中で10μL/mLの最終濃度に希釈したもの。

【0229】

[00205]混合物を、37%/5%CO₂で48時間にわたってインキュベートし、その後、各ウェルから200μLの上澄み(すなわち、赤血球なし)を96ウェルプレート中のウェルに移した。IL-17Aサイトカイン発現は、25μLの移した上清を、ヒトIL-17A V-PLEX(商標)キット(カタログ番号K151RFD-4、Meso Scale Discovery、Rockville、MD)からの25μLの希釈剤43で希釈したものを使用して決定した。アッセイは、メーカーの説明書に従い、含まれる試薬を使用して実施した。IL-17A V-PLEX(商標)プレートを、Meso Scale Discovery Imager(モデル1200)を使用して読み取った。IL-17Aのレベルを、標準曲線から、4パラメーター非線形当てはめモデルを使用して外挿し、pg/mLとして表現した。4パラメーター非線形当てはめモデルを使用し、これらの値を試験化合物の濃度に対して逆行させて、IC₅₀値を誘導した。

【0230】

hERGアッセイ(アッセイ4)

[00206]本発明の化合物を、hERG(ヒト遅延整流性遺伝子)カリウムイオンチャネル(IKrの代用物、急速に活性化する遅延整流心臓カリウムイオンチャネル)に対してインピトロで試験した。

【0231】

[00207]緩衝液は、137mM NaCl、4.0mM KCl、1.8mM CaCl₂、1mM MgCl₂、10mM HEPES、10mMグルコース、NaOHでpHを7.4に調整したもの、および0.3%DMSOから構成される、HEPES緩衝生理食塩水(HB-PS)溶液であった。溶液調製において使用される化学物質は、Sigma-Aldrich(St. Louis、MO)から購入し、別段の注記がない限り、ACS試薬グレードの純度またはそれ以上のものであった。

【0232】

[00208]HEK(ヒト胎児腎臓)293細胞に、hERG cDNAを安定的にトランスフェクトした。

[00209]パッチクランプ実験のために、-80mVの保持電位から10秒間隔で繰り返される固定振幅(脱分極:2秒間にわたって+20mV;再分極:2秒間にわたって-50mV)を有するパルスパターンを使用して、hERGカリウム電流の開始および定常状態阻害を測定した。ピークテール電流は、2秒の間に-50mVと測定された。定常状態は、化合物または陽性対照(シサブリド)を適用する前に少なくとも30秒間維持された。新たな定常状態が達成されるまでピークテール電流を測定した。

【0233】

[00210]データ獲得および分析は、pCLAMP(登録商標)(バージョン8.2)プログラム式(MDS Analytical Technologies、Sunnyvale、CA)を使用して実施した。定常状態は、時間に伴う変化の限定的な一定速度(線形時間依存性)によって定義された。各化合物適用前後の定常状態を使用して、各濃度において阻害された電流のパーセンテージを算出した。

【0234】

[00211]濃度-応答データを、下記の形態の方程式に当てはめた:

$$\% \text{阻害} = \{ 1 - 1 / [1 + ([\text{Test}] / \text{IC}_{50})^N] \} * 100$$

式中、[Test]は、化合物濃度であり、IC₅₀は、半最大阻害における化合物濃度であり、Nは、ヒル係数であり、%阻害は、各化合物濃度において阻害された電流のパーセンテージであった。非線形最小二乗当てはめをExcel 2003(Microsoft、WA)のSolverアドインで解き、IC₅₀を算出した。

【0235】

[00212]アッセイ1および2の結果を表2に示す。

10

20

30

40

50

【0236】

【表3】

表2:

化合物番号	ROR _y 結合 Ki 範囲*(nM) (アッセイ 1)	ROR _{y5X} IC50範囲* (nM) (アッセイ 2)
1	+++	++
2	++	++
3	++	
4	+++	++
5	++	++
6	++	
7	++	++
8	+++	+
9	++	
10	+++	++
11	+++	++
12	++	
13	+++	++
14	+++	++
15	++	++
16	++	
17	+	
18	++	+
19	+++	++
20	++	
21	+++	+
22	+++	++
23	+++	++
24	++	++

*+は>1000nM を意味し;++は 100nM~1000nM を意味し;+++は<100nM を意味する。

【0237】

[00213]アッセイ 3 および 4 の結果を表 3 に示す。

【0238】

化合物番号	ROR _y 結合 Ki 範囲*(nM) (アッセイ 1)	ROR _{y5X} IC50範囲* (nM) (アッセイ 2)
25	+++	++
26	+++	++
27	+++	++
28	+	
29	++	
30	++	
31	+++	+++
32	++	
33	+++	+++
34	++	
35	++	
36	+++	+
37	+++	++
38	++	
39	+++	+++
40	++	
41	+++	+++
42	+++	+++
43	+++	+++
44	+++	+++
45	+++	+++
46	+++	+++
47	+++	+++

10

20

30

【表4】

表3:

化合物番号	50%ヒト全血 アッセイ IC50、nM* (アッセイ3)	hERGアッセイ (3μMの化合物) %阻害 (アッセイ4)
1	+++	
2	+++	
4	+++	
5	+++	
10	+++	
14	+++	
25	++	32
33	+++	29.1
39	++	32.7
41	+++	7.7
42	+	63.9
44	+	28.6
45	+	
46	+++	44.3
47	+	

*+は>200nM を意味し;++は 100nM~200nM を意味し;+++は<100nM を意味する。

【0239】

[00214]比較化合物を用いたアッセイ1から4の結果を表4に示す。

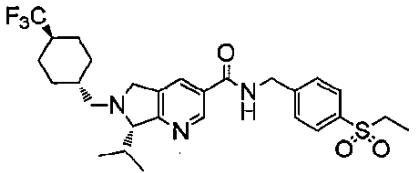
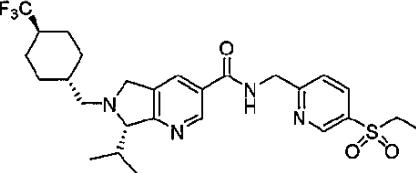
【0240】

10

20

【表5】

表4:

比較化合物	ROR γ 結合 Ki 範囲 ^A (nM) (アッセイ 1)	ROR γ TSX IC50 範囲 ^A (nM) (アッセイ 2)	50% ヒト 全血 アッセイ IC50, nM ^B (アッセイ 3)	hERG アッセイ (3 μ M の 化合物) %阻害 (アッセイ 4)	
	+++	+++		57.0	10
	+++	+++	+	45.4	20

^A+は>1000nMを意味し;++は100nM~1000nMを意味し;+++は<100nMを意味する。

^B+は>200nMを意味し;++は100nM~200nMを意味し;+++は<100nMを意味する。

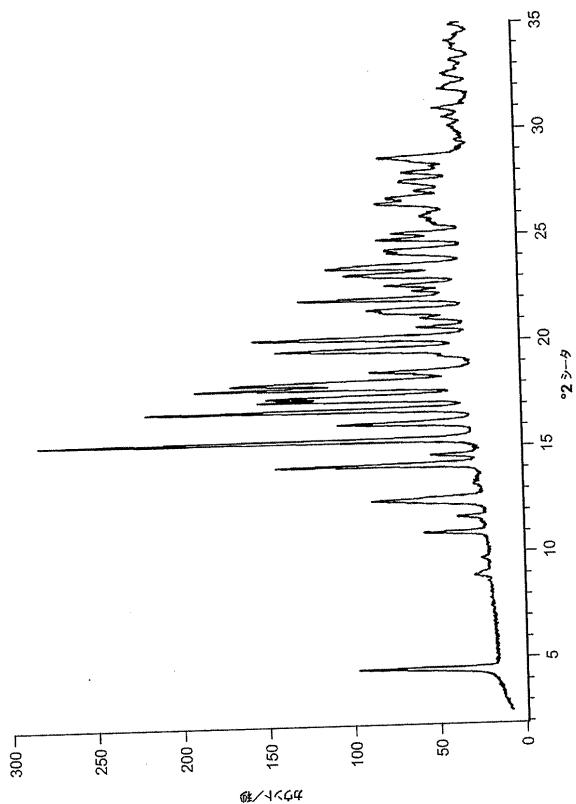
【0241】

[00215]本発明の数々の実施形態について記述してきたが、本発明者らの基本的な例は、本発明の化合物および方法を利用する他の実施形態が提供されるように変更され得ることが明らかである。したがって、本発明の範囲は、例として表された具体的な実施形態によってではなく添付の特許請求の範囲によって定義されるべきであることが分かるであろう。

【0242】

[00216]本願全体を通して引用されるすべての参考文献（文献参照、交付済み特許、公開特許出願、および同時係属中の特許出願を含む）の内容は、参照によりその全体が本明細書に明示的に組み込まれる。別段の定義がない限り、本明細書において使用されるすべての技術的および科学的な用語は、当業者に一般的に公知の意味と一致する。

【図1】



フロントページの続き

(51)Int.CI.	F I
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/06
	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(74)代理人 100188374
弁理士 一宮 維幸

(72)発明者 クレアモン, デーヴィッド・エイ
アメリカ合衆国ペンシルバニア州 19002, メープル・グレン, エイデン・レアー・ロード 1
508

(72)発明者 ディラード, ローレンス・ウェイン
アメリカ合衆国ペンシルバニア州 19067, ヤードリー, キングス・ロード 496

(72)発明者 ドーン, チュヨングオ
アメリカ合衆国ニューヨーク州 10305, スタテン・アイランド, アーサー・アベニュー 96

(72)発明者 ファン, イー
アメリカ合衆国ペンシルバニア州 18901, ドイルズタウン, ビタースウィート・ドライブ 4
0

(72)発明者 ジア, ランチイ
アメリカ合衆国ペンシルバニア州 19044, ホーシャム, ピーバー・ヒル・ロード 22

(72)発明者 ロテスタ, スティーヴン・ディー
アメリカ合衆国ニュージャージー州 08016, パーリントン, ジェニファー・レーン 99

(72)発明者 マーカス, アンドリュー
アメリカ合衆国ペンシルバニア州 19063, メディア, ローカスト・レーン 122

(72)発明者 シン, スレシュ・ビー
アメリカ合衆国ニュージャージー州 08824, ケンドール・パーク, アダムス・ロード 4

(72)発明者 タイス, コリン・エム
アメリカ合衆国ペンシルバニア州 19002, メープル・グレン, パインブルック・コート 13
25

(72)発明者 ユエン, ジーン
アメリカ合衆国ペンシルバニア州 19446, ランスデール, キャンドルメーカー・ウェイ 53
7

(72)発明者 ジャオ, ウェイ
アメリカ合衆国メリーランド州 20878, ノース・ポトマック, ロイヤル・マナー・ウェイ 1
1306

(72)発明者 ジュヨン, ヤージュン
アメリカ合衆国デラウェア州 19707, ホッケシン, ジフィン・コート 605

(72)発明者 ジュワーン, リーンハーン
アメリカ合衆国ペンシルバニア州 18914, チャルフォント, フォックス・ドライブ 3135

審査官 山本 昌広

(56)参考文献 特許第 6466461 (JP, B2)
国際公開第 2004 / 014365 (WO, A1)
国際公開第 2013 / 019682 (WO, A1)
国際公開第 2013 / 100027 (WO, A1)
国際公開第 2014 / 026327 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.CI., DB名)

C 0 7 D 4 7 1 / 0 0 - 4 7 1 / 2 2

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)