

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5852662号
(P5852662)

(45) 発行日 平成28年2月3日 (2016.2.3)

(24) 登録日 平成27年12月11日 (2015.12.11)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 413/06 (2006.01)

C O 7 D 413/06 C S P

C O 7 D 413/14 (2006.01)

C O 7 D 413/14

C O 7 D 417/14 (2006.01)

C O 7 D 417/14

C O 7 D 491/08 (2006.01)

C O 7 D 491/08

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 I O 1

請求項の数 20 (全 302 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-536709 (P2013-536709)
 (86) (22) 出願日 平成23年10月25日 (2011.10.25)
 (65) 公表番号 特表2013-544805 (P2013-544805A)
 (43) 公表日 平成25年12月19日 (2013.12.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/057584
 (87) 国際公開番号 W02012/058187
 (87) 国際公開日 平成24年5月3日 (2012.5.3)
 審査請求日 平成26年10月22日 (2014.10.22)
 (31) 優先権主張番号 61/408, 308
 (32) 優先日 平成22年10月29日 (2010.10.29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 596129215
 メルク・シャープ・アンド・ドーム・コー
 ポレーション
 Merck Sharp & Dohme
 Corp.
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
 7065-0907 ローウェイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・126
 126 East Lincoln Av
 enue, Rahway, New Jer
 sey 07065-0907 U. S.
 A.
 (74) 代理人 100146318
 弁理士 岩瀬 吉和

最終頁に続く

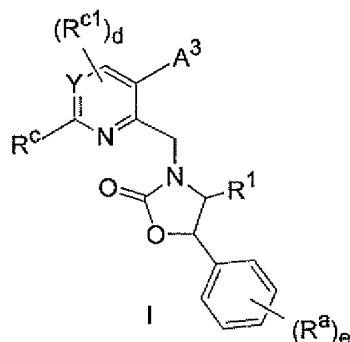
(54) 【発明の名称】 環状アミン置換されたオキサゾリジノン系 CETP 阻害薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I の化合物または該化合物の医薬として許容される塩。

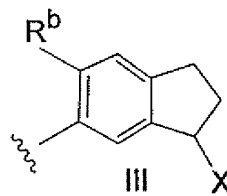
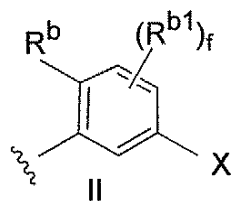
【化 1】



〔式中、

A³ は下記の式 I I もしくは式 I I I :

【化 2】



によって表され；

YはNまたはCHであり、 R^{c1} が構造中に存在する場合、CHは R^{c1} で置換されていても良く；

R^1 はH、 CF_3 または C_{1-3} アルキルであり；

各 R^a は独立に、1から5個のハロゲンで置換されていても良い C_{1-3} アルキル、1から5個のハロゲンで置換されていても良い $-OC_{1-3}$ アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、または1から3個のハロゲンで置換されていても良い C_{3-4} シクロアルキルであり；

R^c は、(a) R^c が結合しているヘテロ芳香族環に結合した1個のNを含む4から7員の単環式複素環であって、その単環式複素環が1から3個の二重結合、1個のカルボニルおよびそれぞれ独立にN、O、S、S(O)もしくは $S(O)_2$ である1から3個の別のヘテロ原子基を含んでいても良いもの、または(b) R^c が結合しているヘテロ芳香族環に結合した1個のNを含む5から8員の二環式複素環であって、その二環式複素環が1から3個の二重結合、1個のカルボニルおよびそれぞれ独立にN、O、S、S(O)もしくは $S(O)_2$ である1から3個の別のヘテロ原子基を含んでいても良いものであり、(a)または(b)で定義される R^c は、独立にハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルキルもしくは $-OC_{1-3}$ アルキルである1から3個の置換基で置換されていても良く、 C_{1-3} アルキルおよび $-OC_{1-3}$ アルキルは1から3個のハロゲンで置換されていても良く；

各 R^{c1} は独立に C_{1-3} アルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキルまたはハロゲンであり、いずれの場合もアルキルは1から5個のハロゲンで置換されていても良く；

R^b は、H、 C_{1-3} アルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{3-6}$ シクロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ もしくは $-OH$ であり、 C_{1-3} アルキルおよび $-OC_{1-3}$ アルキルは1から5個のハロゲンで置換されていても良く、 $-OC_{3-6}$ シクロアルキルは1から3個のハロゲンで置換されていても良く；

各 R^{b1} は独立に C_{1-3} アルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキルもしくはハロゲンであり、 C_{1-3} アルキルおよび $-OC_{1-3}$ アルキルは1から5個のハロゲンで置換されていても良く；

Xは、

(a) (i) ハロゲン、(ii) $-C_{1-4}$ アルキル、(iii) $-C_{3-6}$ シクロアルキル-Yもしくは C_{1-3} アルキル-Y (Yは $-CN$ 、 $-OH$ もしくは $-OCH_3$ である。)または(iv) 独立にハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-OC_{1-4}$ アルキルもしくは $-C(=O)C_{1-2}$ アルキルである1から3個の基で置換された-フェニル (全ての使用において、アルキルおよびシクロアルキルは1から3個のハロゲンで置換されていても良い。)；

(b) D^1 (D^1 は $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-4}$ アルキルまたは $-C(=O)NR^2R^3$ である。)；

(c) $-C_{1-4}$ アルキル- D^1 (アルキルは1から3個のハロゲンで置換されていても良い。)；

(d) $-C_{3-6}$ シクロアルキル- D^1 (シクロアルキルは独立に $-C_{1-2}$ アルキルもしくはハロゲンである1から2個の基で置換されていても良く、 $-C_{1-2}$ アルキルは1から3個のハロゲンで置換されていても良い。)；

(e) $-C_{3-6}$ シクロアルキル- CH_2-D^1 (シクロアルキルは、独立に $-C_{1-2}$

10

20

30

40

50

₂ アルキルもしくはハロゲンである 1 から 2 個の基で置換されていても良く、 $-C_{1-2}$ アルキルは 1 から 3 個のハロゲンで置換されていても良い。) ;

(f) $-Ph-D^1$ (フェニルは、独立にハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ もしくは $-OCF_3$ である 1 から 3 個の置換基で置換されていても良い。) ;

(g) $-Het-D^1$ (Het は、それぞれ独立に N 、 O 、 S 、 $S(O)$ もしくは $S(O)_2$ である 1 から 4 個のヘテロ原子基を有する 5 から 6 員のヘテロ芳香族環であり、 Het は独立にハロゲン、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ もしくは $-OCF_3$ である 1 から 3 個の基で置換されていても良い。) ; または

(h) $-C_{1-2}アルキル-Het$ (Het は、独立に $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ もしくはハロゲンである 1 から 3 個の基で置換されていても良い。) 10
であり ;

R^2 および R^3 はそれぞれ独立に H もしくは $-C_{1-3}$ アルキルであり、または R^2 と R^3 が一体となって、3 から 5 個の炭素を有する架橋基を形成していることで、4 から 6 員の環状アミド基を生じていても良く ;

d は 0 から 2 の整数であり ;

e は 0 から 3 の整数であり ;

f は 0 から 2 の整数である。]

【請求項 2】

R^1 が H または C_{1-3} アルキルであり ; 20

各 R^a が独立に CF_3 、 $-OCF_3$ 、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、ハロゲン、 $-CN$ またはシクロプロピルであり、それは 1 から 3 個のハロゲンで置換されていても良く ;

各 R^{c1} が独立に CH_3 、 CF_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ またはハロゲンであり ;

R^b が H 、 C_{1-3} アルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{3-6}$ シクロアルキル、またはハロゲンであり、 C_{1-3} アルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキルおよび $-OC_{3-6}$ シクロアルキルが 1 から 3 個のハロゲンで置換されていても良く ;

各 R^{b1} が独立にハロゲン、 CF_3 または CH_3 であり ;

X が、

(a) (i) Cl 、(ii) $-C_{2-4}$ アルキル、(iii) $-C_{5-6}$ シクロアルキル- Y もしくは $-C_{1-3}$ アルキル- Y であって、 Y が $-CN$ 、 $-OH$ もしくは $-OCH_3$ であるもの、または (iv) 独立にハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-OC_{1-4}$ アルキルもしくは $-C(=O)C_{1-2}$ アルキルである 1 から 3 個の基で置換されたフェニルであって、あらゆる場合でアルキルおよびシクロアルキルが 1 から 3 個のハロゲンで置換されていても良いもの ; 30

(b) D^1 (D^1 は $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-4}$ アルキルまたは $-C(=O)NR^2R^3$ である。) ;

(c) $-C_{1-4}$ アルキル- D^1 (アルキルは 1 から 3 個の F で置換されていても良い。) ;

(d) $-C_{3-6}$ シクロアルキル- D^1 (シクロアルキルは、独立に $-CH_3$ 、 CF_3 もしくはハロゲンである 1 から 2 個の基で置換されていても良い。) ; 40

(e) $-C_{3-6}$ シクロアルキル- CH_2-D^1 (シクロアルキルは、独立に $-CH_3$ 、 CF_3 もしくはハロゲンである 1 から 2 個の基で置換されていても良い。) ;

(f) $-Ph-D^1$ (フェニルは、独立にハロゲン、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ もしくは $-OCF_3$ である 1 から 3 個の置換基で置換されていても良い。) ;

(g) $-HET(1)-D^1$ ($HET(1)$ は、独立に N 、 O 、 S 、 $S(O)$ もしくは $S(O)_2$ である 1 から 2 個のヘテロ原子基を有する 5 から 6 員のヘテロ芳香族環であり、 $HET(1)$ は独立にハロゲン、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ もしくは $-OCF_3$ である 1 から 3 個の置換基で置換されていても良い。) ; または

(h) $-(CH_2)_{1-2}-HET(2)$ ($HET(2)$ は N 、 O もしくは S である 2 から 4 個のヘテロ原子基を有する 5 員のヘテロ芳香族環であり、 $HET(2)$ は独立に 50

CH₃もしくはハロゲンである1から2個の基で置換されていても良い。)である請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R¹がCH₃であり；

各R^aが独立にCF₃、CH₃、-OCF₃、Cl、F、シクロプロピルもしくは-CNであり；

R^cが(a) R^cが結合しているヘテロ芳香族環に結合した1個のNを含む4から6員の単環式複素環であって、前記単環式複素環が1から2個の二重結合、1個のカルボニルおよびそれぞれ独立にO、Nもしくは-S(O)₂である1から2個の別のヘテロ原子基を含んでいても良いもの、または(b) R^cが結合しているヘテロ芳香族環に結合した1個のNを含む6から7員の二環式複素環であって、前記二環式複素環が1から2個の二重結合、1個のカルボニルおよびそれぞれ独立にN、Oもしくは-S(O)₂である1から2個の別のヘテロ原子基を含んでいても良いものであり、(a)もしくは(b)で定義のR^cがそれぞれ独立にハロゲン、-OH、CH₃、-OCH₃、CF₃もしくは-OCF₃である1から2個の置換基で置換されていても良く；

各R^{c1}が独立に-CH₃またはBrであり；

R^bがH、-C₁₋₂アルキル、-OCH₃、Cl、Fもしくは-O-シクロプロピルであり；

R^{b1}がFであり；

Xが

(a) Cl、-CH₂CN、-(CH₂)₁₋₃OH、-(CH₂)₁₋₃OCH₃、-CH(CH₃)₂であって、1から3個のFおよび1個の-OH、-シクロペンチル-OH、-シクロヘキシル-CNまたは-OHおよび-C(=O)CH₃である2個の置換基で置換されたフェニルで置換されていても良いもの；

(b) D¹ (D¹は-CO₂Hまたは-CO₂C₁₋₄アルキルである。)；

(c) -C₁₋₄アルキル-D² (D²は、-CO₂H、-CO₂C₁₋₄アルキルまたは-C(=O)NR²R³である。)；

(d) -C₃₋₆シクロアルキル-D²；

(e) -C₃₋₆シクロアルキル-CH₂-D¹；

(f) -フェニル-D¹ (フェニルは独立にハロゲンもしくは-CH₃である1から3個の置換基で置換されていても良い。)；

(g) -HET(1)-D¹ (HET(1)は独立にN、OもしくはSである1から2個のヘテロ原子を有する5から6員のヘテロ芳香族環であり、HET(1)は独立にハロゲン、-CH₃、-CF₃、-OCH₃もしくは-OCF₃である1から3個の置換基で置換されていても良い。)；または

(h) -(CH₂)₁₋₂-HET(2) (HET(2)は2から4個のN原子を有する5員のヘテロ芳香族環であり、HET(2)は独立に-CH₃もしくはハロゲンである1から2個の基で置換されていても良い。)；

であり；

eが1から3の整数である請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

HET(1)がイソオキサゾール、ピラゾール、ピラジン、チオフェン、フラン、チアゾール、ピロール、ピリジンまたはイミダゾールである請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

HET(2)がトリアゾール、テトラゾールまたはイミダゾールである請求項3に記載の化合物。

【請求項6】

R^cが、(a) R^cが結合しているヘテロ芳香族環に結合した1個のNを含む4から6員の単環式複素環であって、当該単環式複素環が1個のカルボニルおよびO、Nもしくは-S(O)₂である1個の別のヘテロ原子基を含んでいても良いもの、(b) R^cが結合

10

20

30

40

50

しているヘテロ芳香族環に結合した1個のNを含む5員の単環式ヘテロ芳香族環であって、当該5員の単環式ヘテロ芳香族環がNである1個の別のヘテロ原子基を含んでいても良いもの；または(c) R^cが結合しているヘテロ芳香族環に結合した1個のNを含む6から7員の二環式複素環であって、当該二環式複素環がNもしくはOである1個の別のヘテロ原子基を含んでいても良いものであり；(a)、(b)もしくは(c)で定義のR^cがそれぞれ独立にF、-OH、CH₃、-OCH₃、CF₃もしくは-OCF₃である1から2個の置換基で置換されていても良い請求項3に記載の化合物。

【請求項7】

前記置換基R^cがアゼチジン、アゼチジノン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾリジン1,1-ジオキサイド、二つの環員間で架橋するメチレン基を含むモルホリン環または縮合シクロプロピル環を含むピロリジン環であり、R^cがそれぞれ独立にハロゲン、-OH、-CH₃、-OCH₃、-CF₃もしくは-OCF₃である1から3個の置換基で置換されていても良い請求項3に記載の化合物。

10

【請求項8】

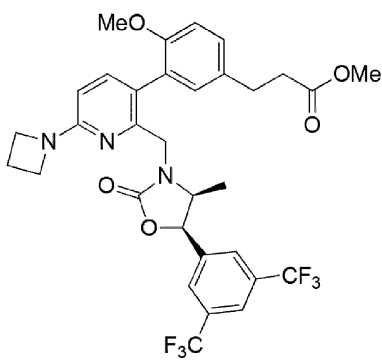
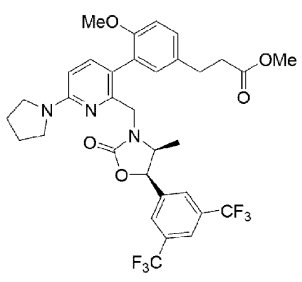
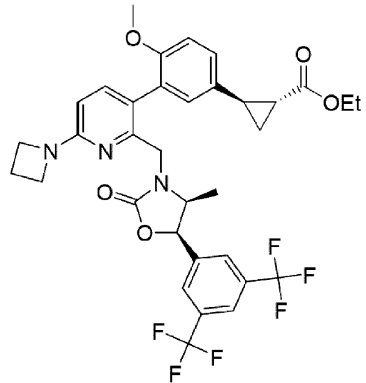
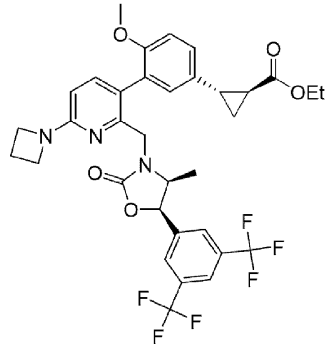
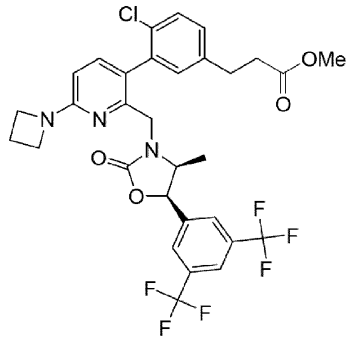
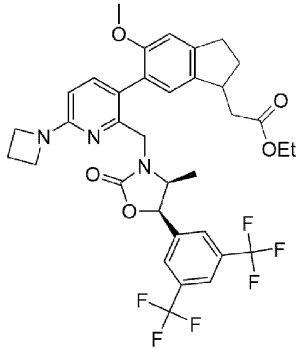
R^cがそれぞれ独立にF、-CH₃、-OHもしくは-OCCH₃である1から2個の置換基で置換されていても良い請求項7に記載の化合物。

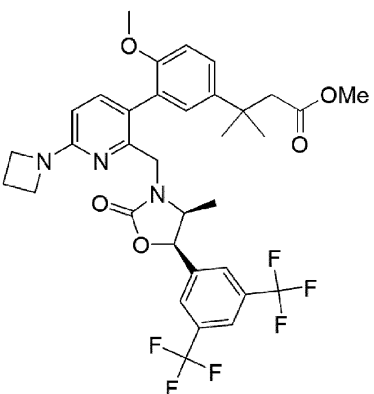
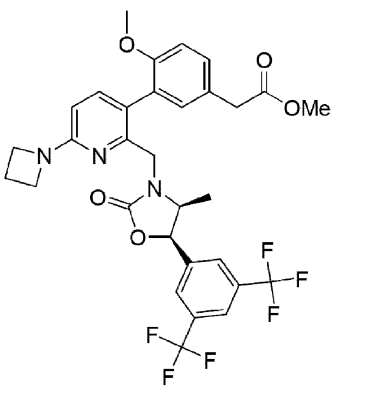
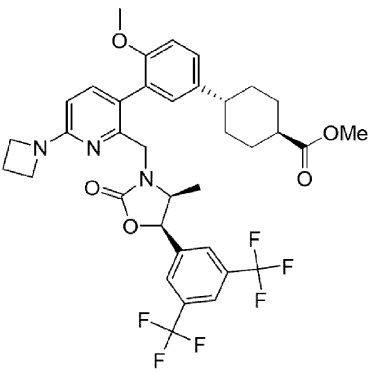
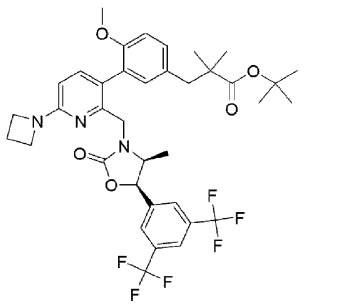
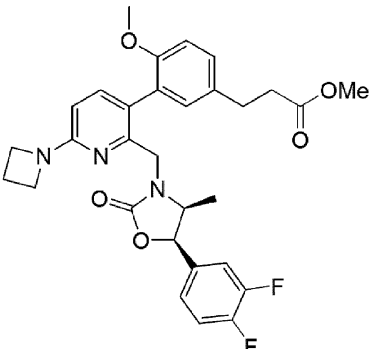
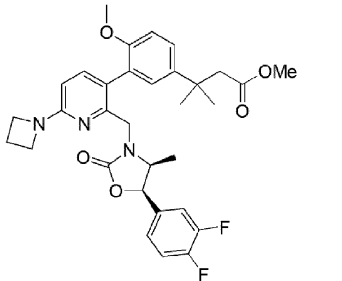
【請求項9】

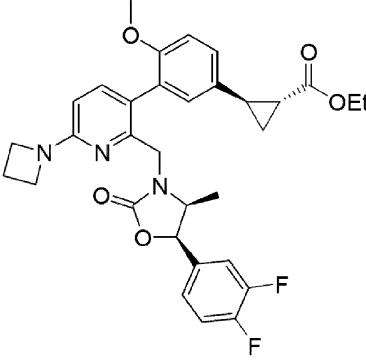
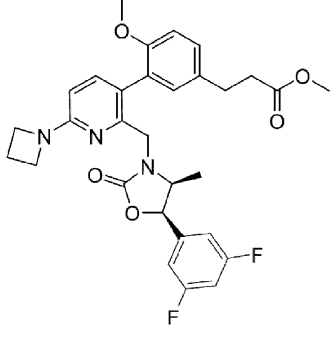
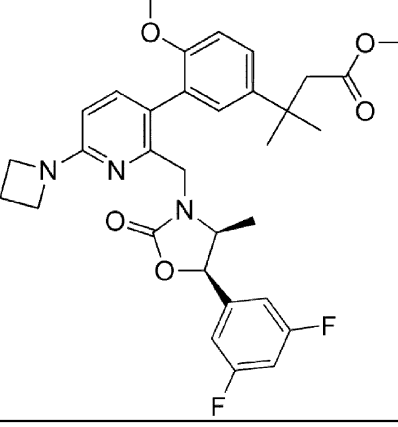
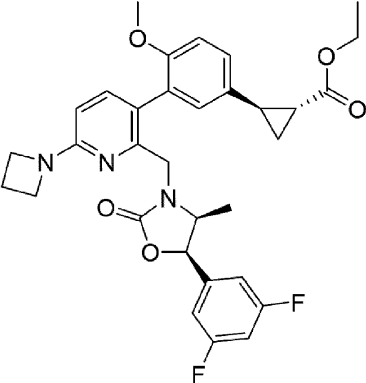
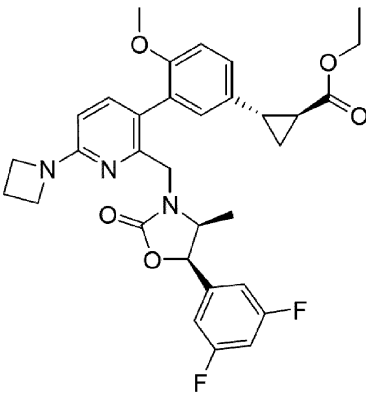
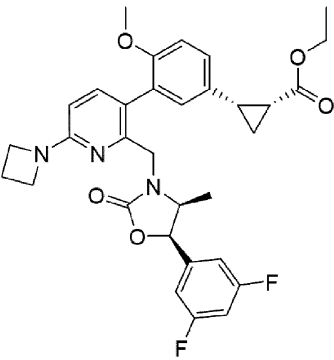
下記の構造を有する請求項1に記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩。

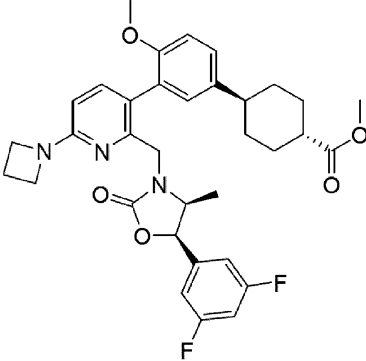
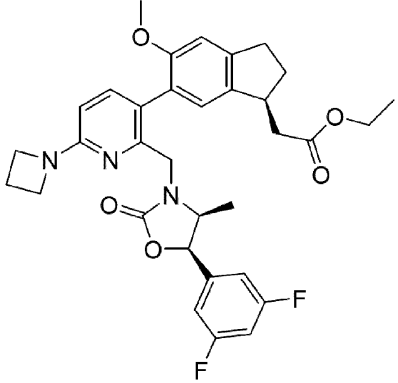
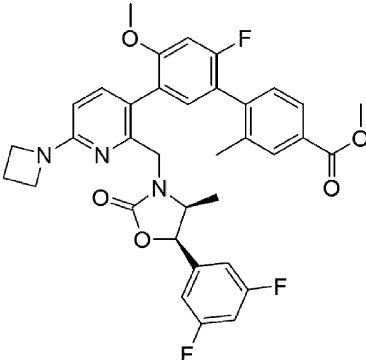
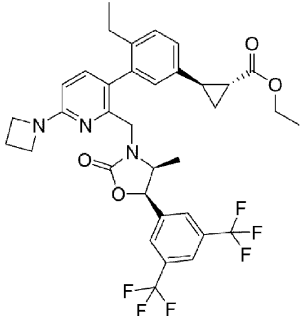
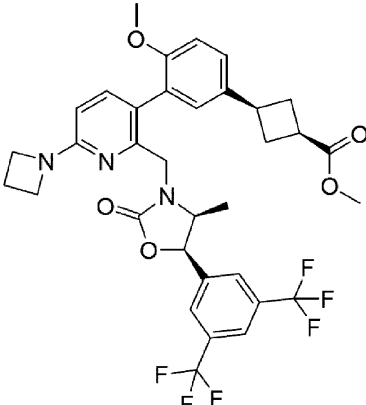
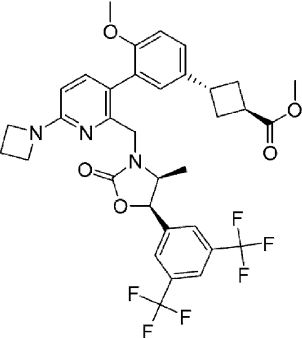
20

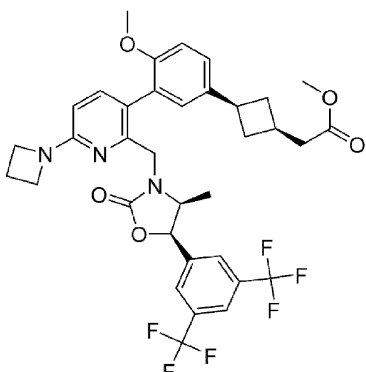
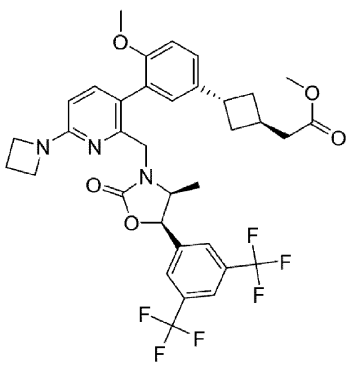
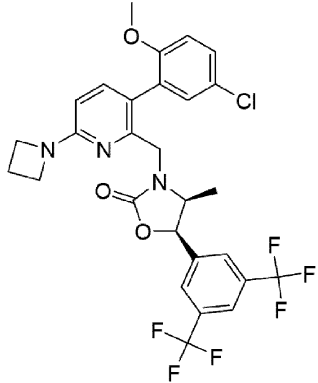
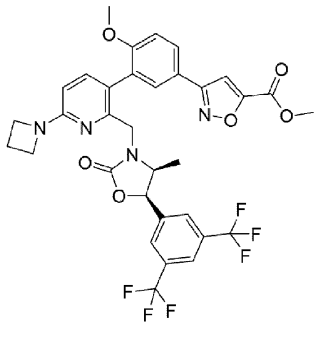
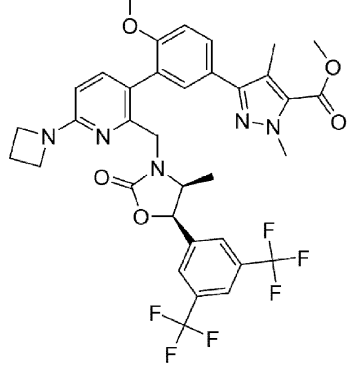
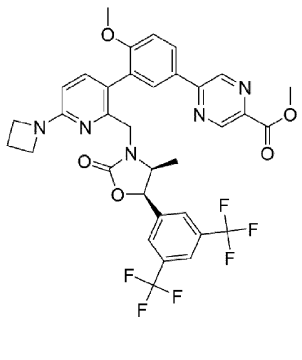
【表 1】

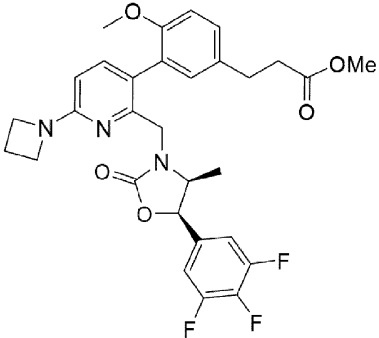
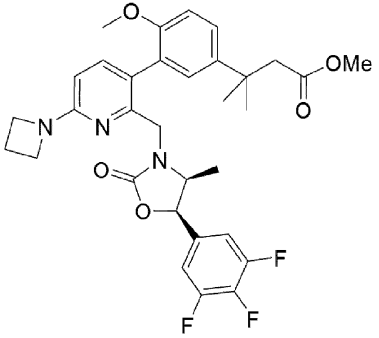
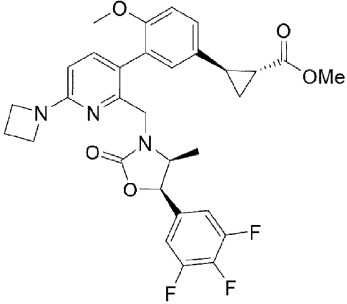
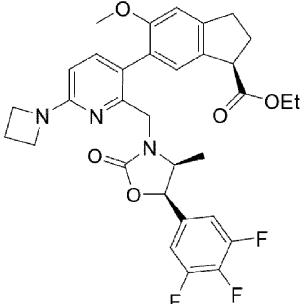
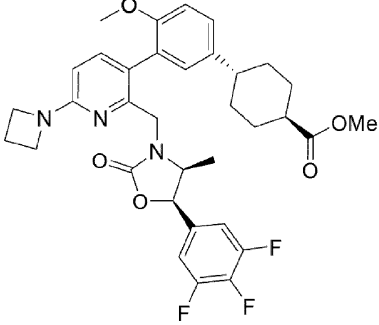
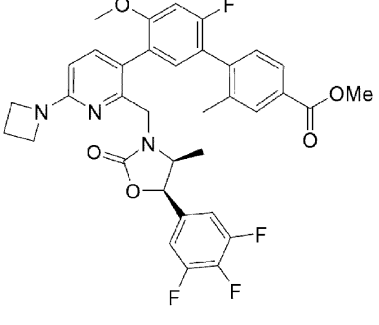
実施例 1		実施例 2		10
実施例 3		実施例 4		20
実施例 5		実施例 6		30

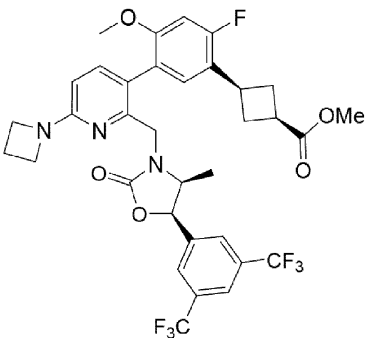
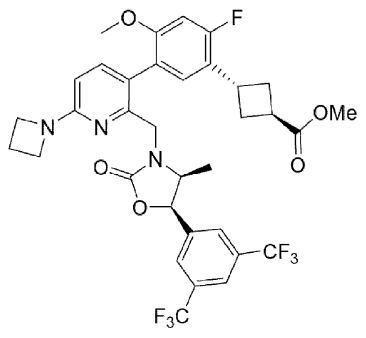
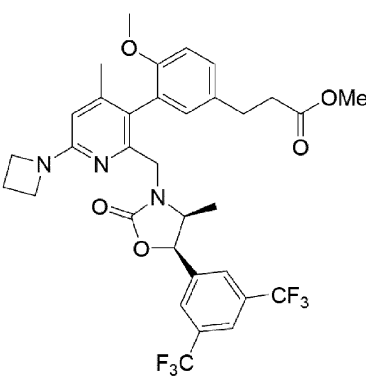
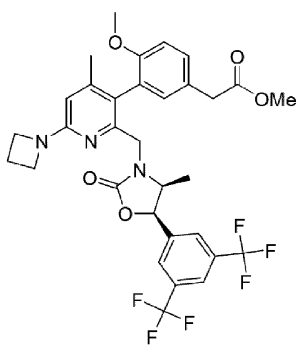
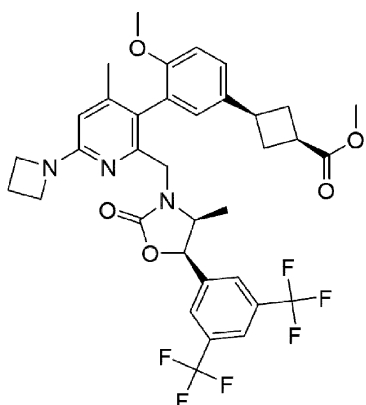
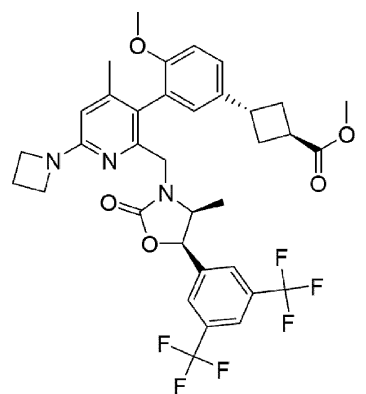
实施例 7		实施例 8		10
实施例 9		实施例 10		20
实施例 11		实施例 12		30

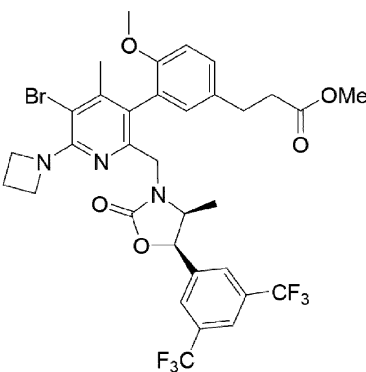
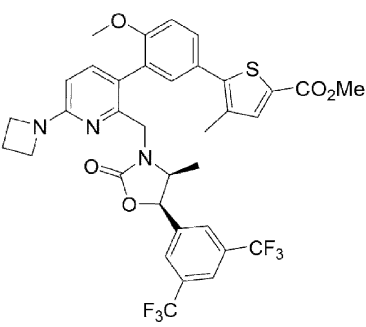
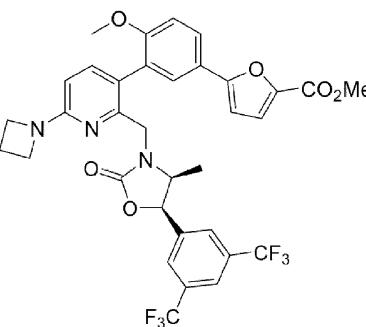
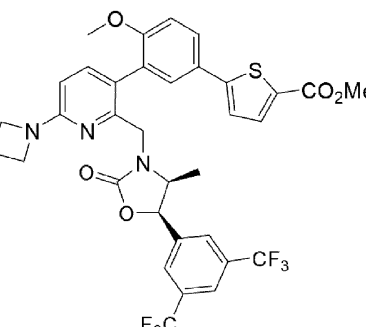
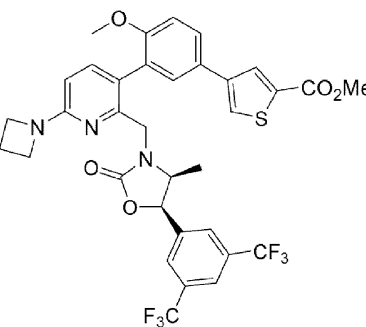
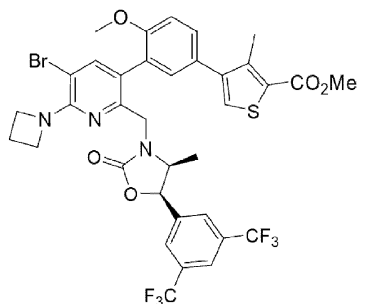
实施例 13		实施例 14		10
实施例 15		实施例 16		20
实施例 17		实施例 18		30

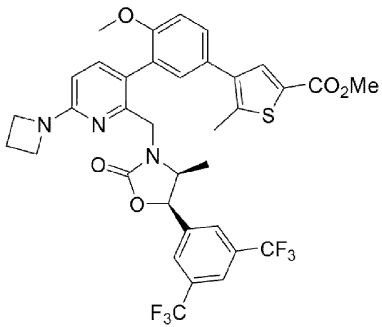
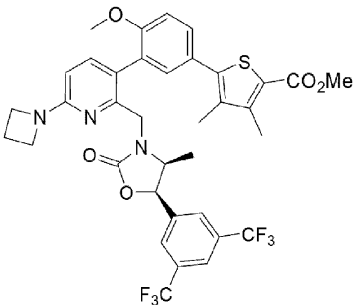
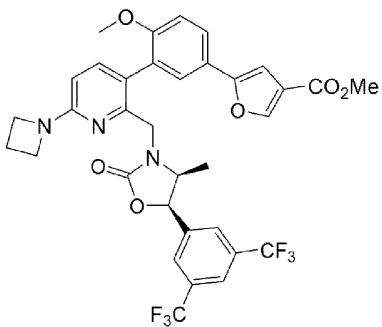
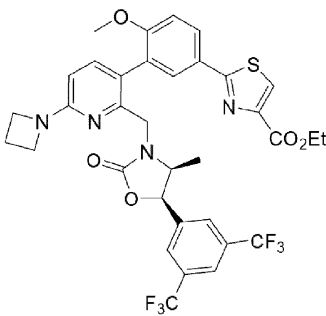
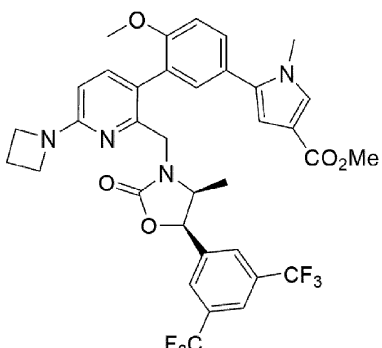
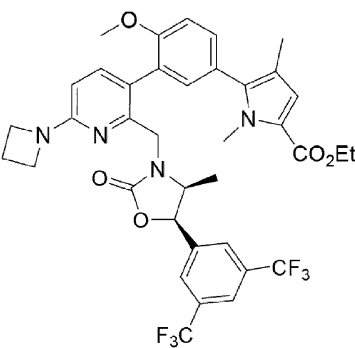
実施例 19		実施例 20		10
実施例 21		実施例 22		20
実施例 23		実施例 24		30

実施例 25		実施例 26		10
実施例 27		実施例 28		20
実施例 29		実施例 30		30

実施例 31		実施例 32		10
実施例 33		実施例 34		20
実施例 35		実施例 36		30

実施例 37		実施例 38		10
実施例 39		実施例 40		20
実施例 41-42	 アトロプ異性体AおよびB	実施例 43-44	 アトロプ異性体AおよびB	30

实施例 45		实施例 46		10
实施例 47		实施例 48		20
实施例 49		实施例 50		30

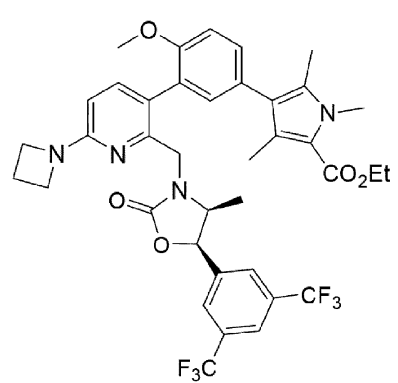
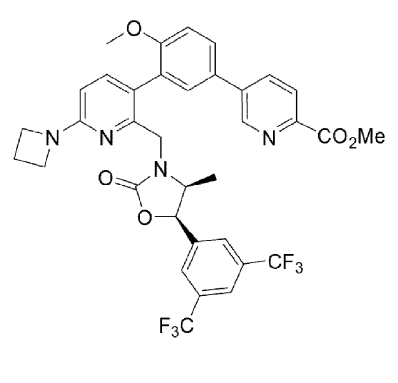
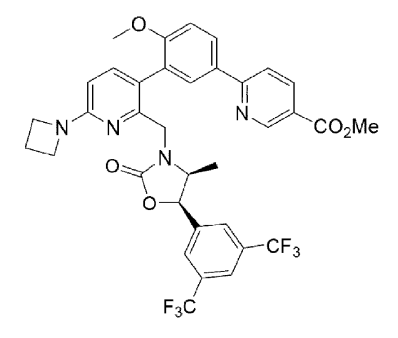
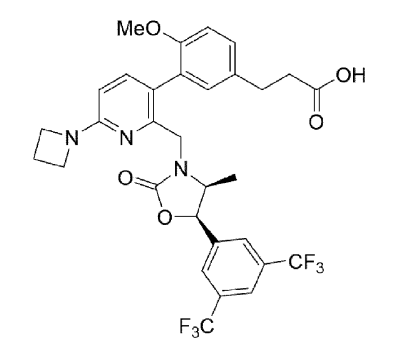
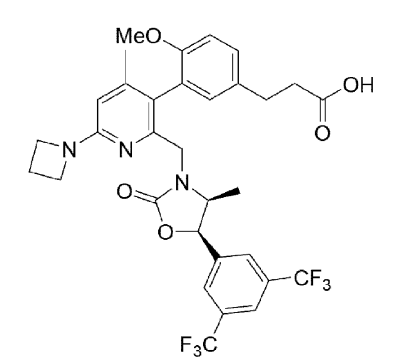
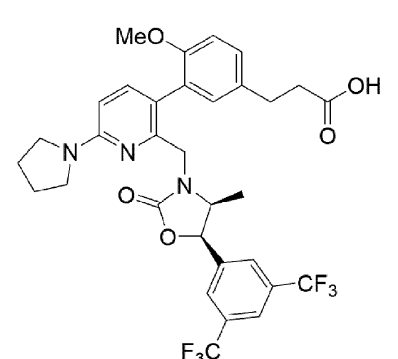
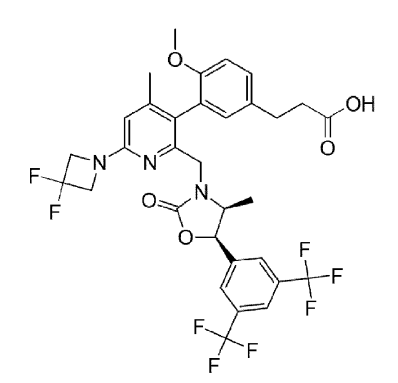
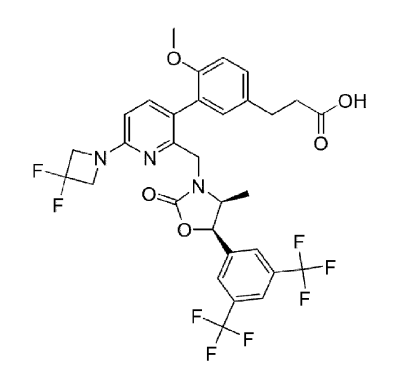
実施例 51		実施例 52	
実施例 53		実施例 54	
実施例 55		実施例 56	

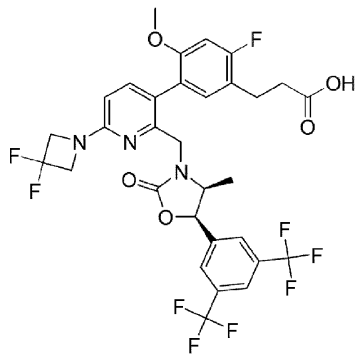
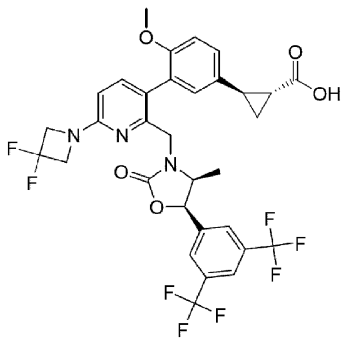
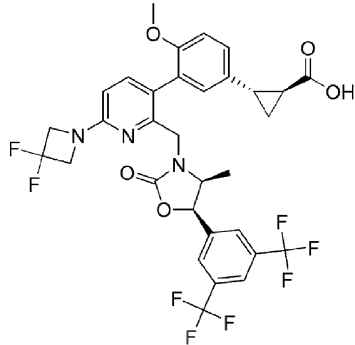
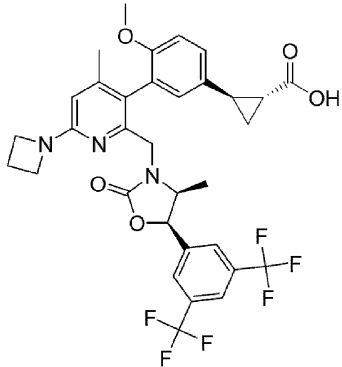
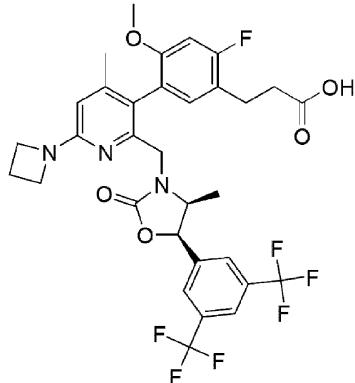
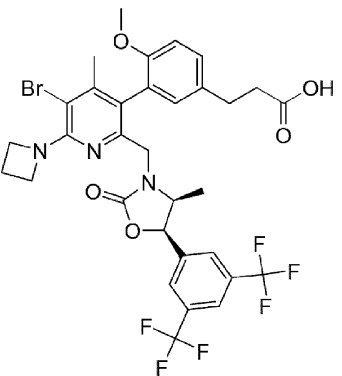
10

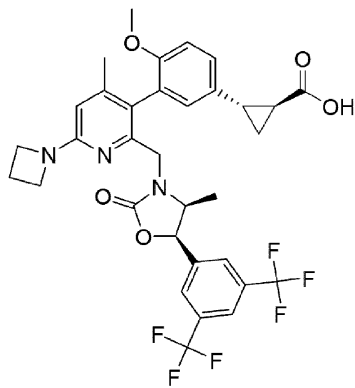
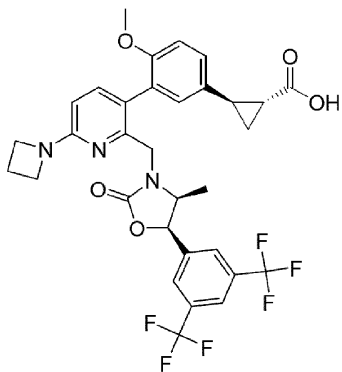
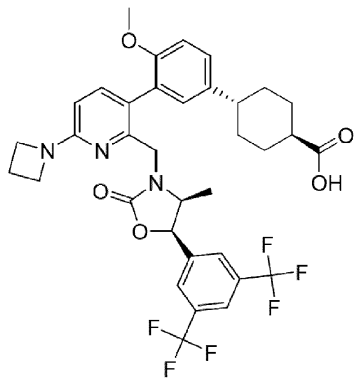
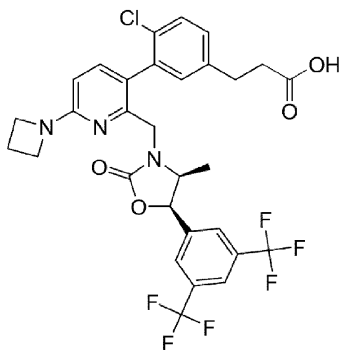
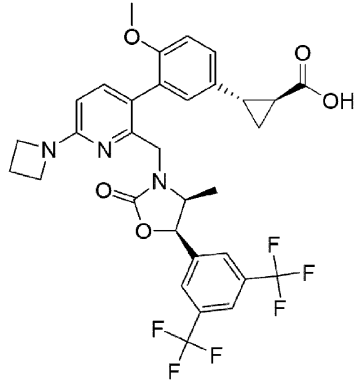
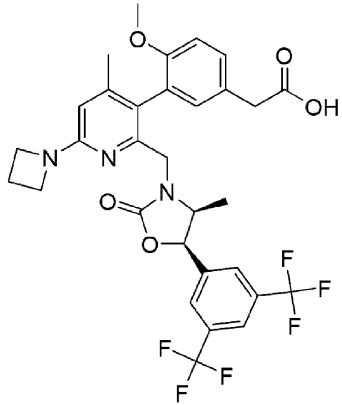
20

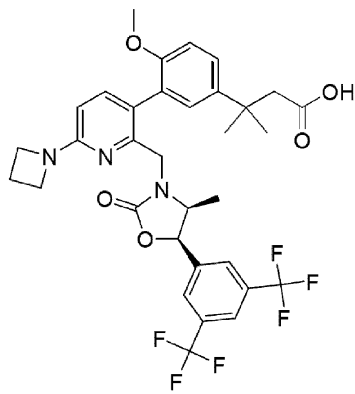
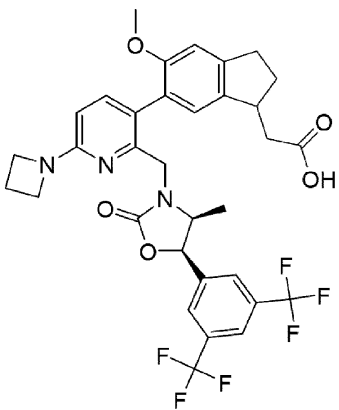
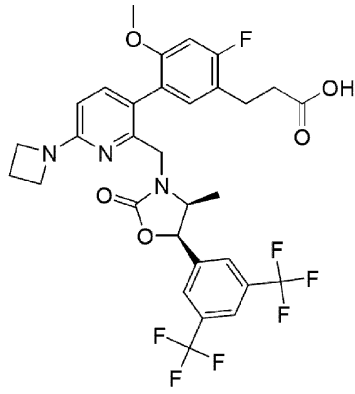
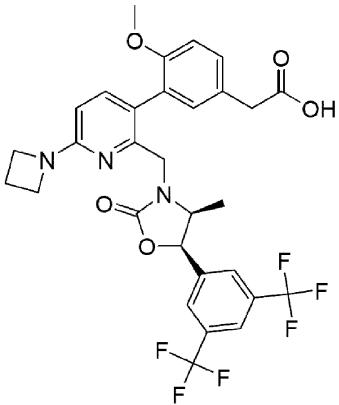
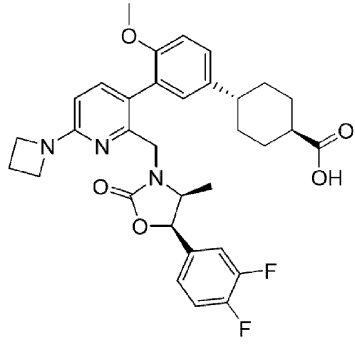
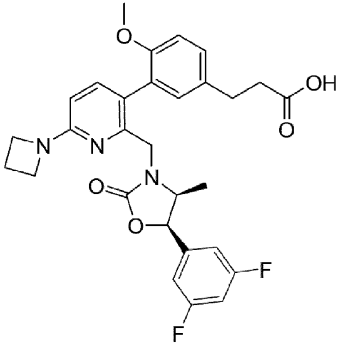
30

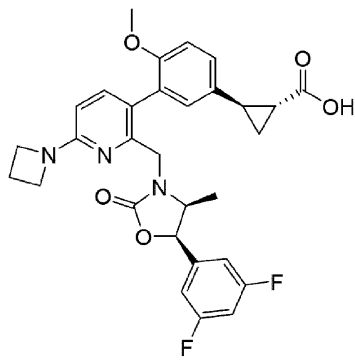
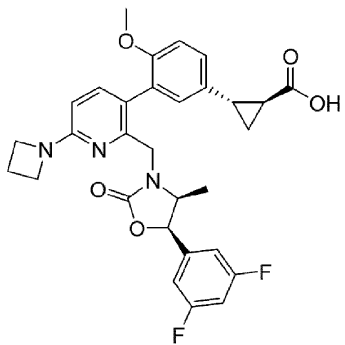
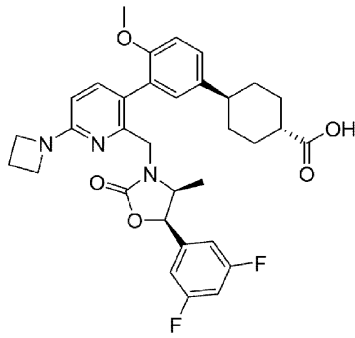
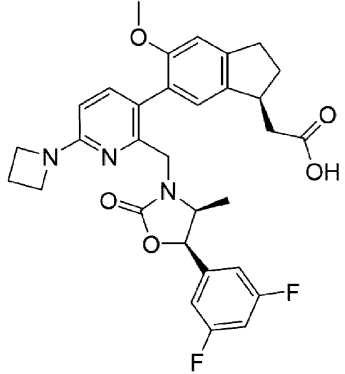
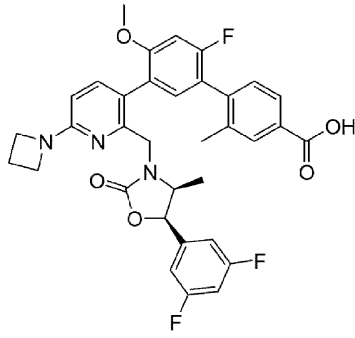
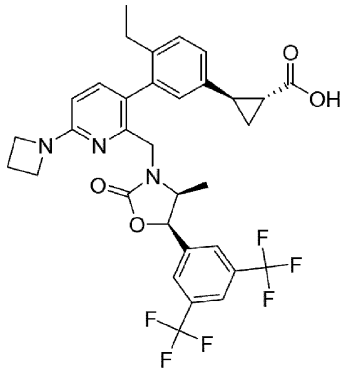
40

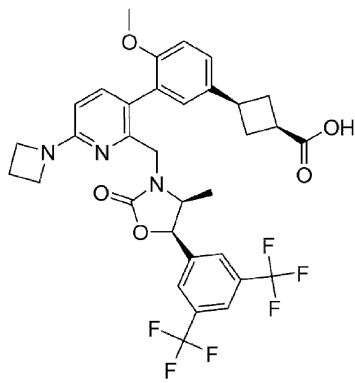
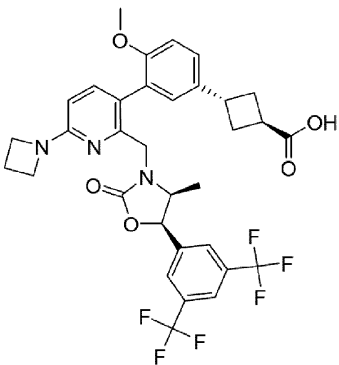
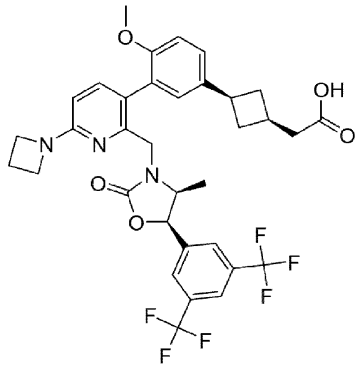
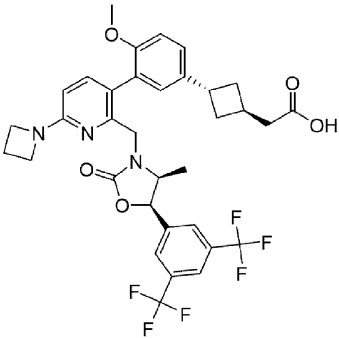
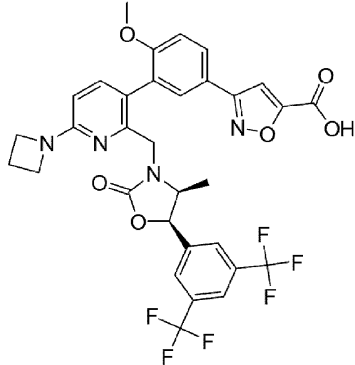
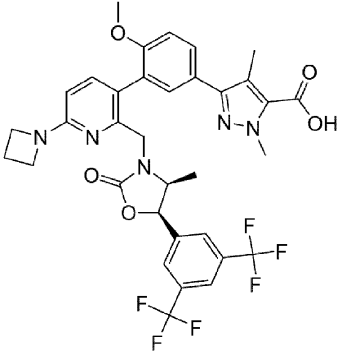
实施例 57		实施例 58		10
实施例 59		实施例 60		20
实施例 61		实施例 62		30
实施例 63		实施例 64		40

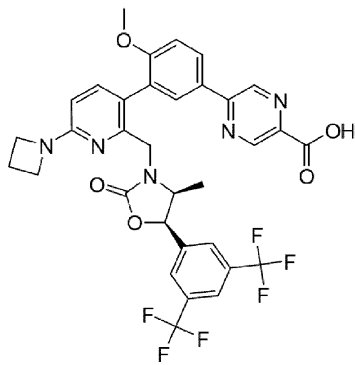
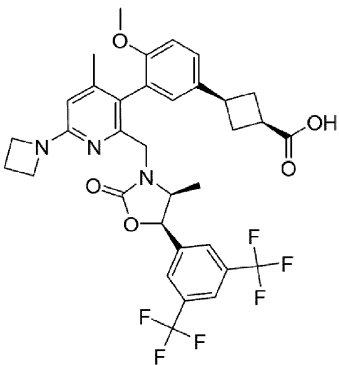
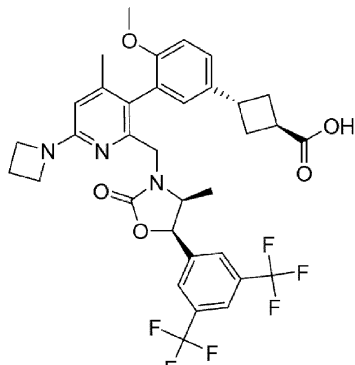
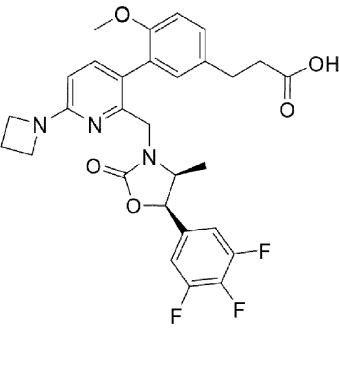
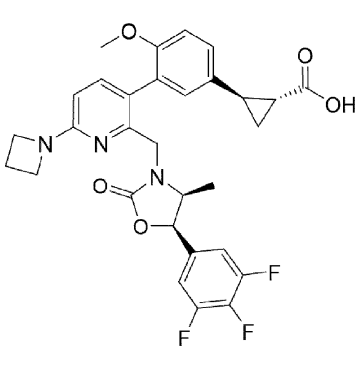
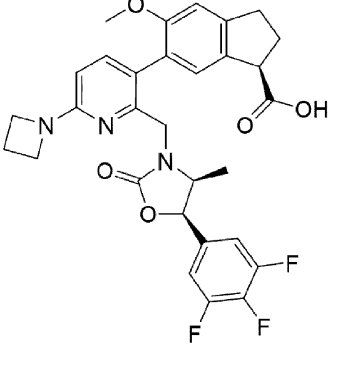
实施例 65		实施例 66		10
实施例 67		实施例 68		20
实施例 69		实施例 70		30

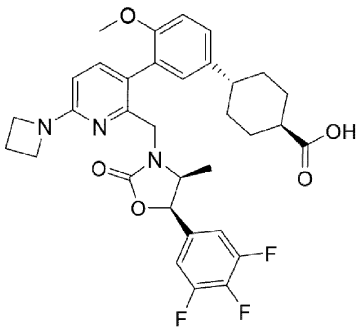
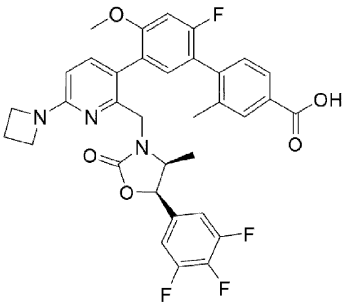
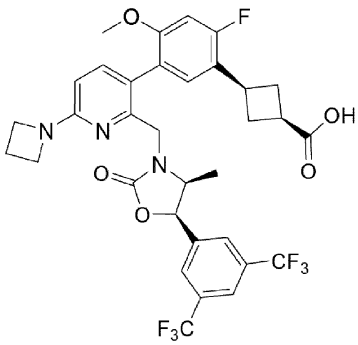
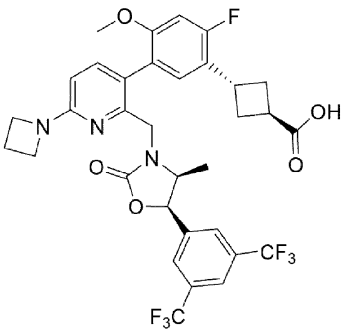
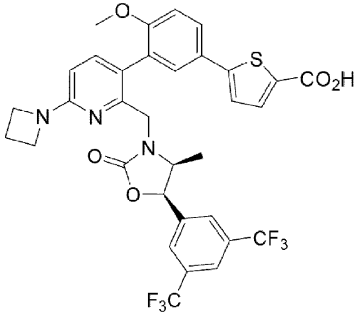
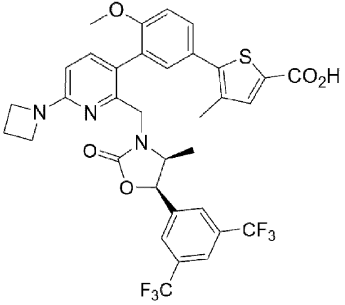
实施例 71		实施例 72		10
实施例 73		实施例 74		20
实施例 75		实施例 76		30

実施例 77		実施例 78		10
実施例 79		実施例 80		20
実施例 81		実施例 82		30

実施例 83		実施例 84		10
実施例 85		実施例 86		20
実施例 87		実施例 88		30

实施例 89		实施例 90		10
实施例 91		实施例 92		20
实施例 93		实施例 94		30

实施例 95		实施例 96		10
实施例 97		实施例 98		20
实施例 99		实施例 100		30

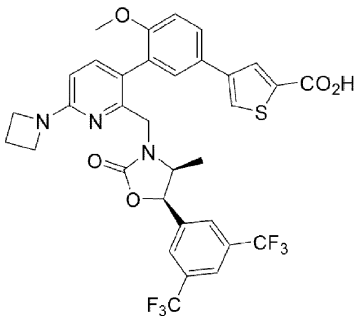
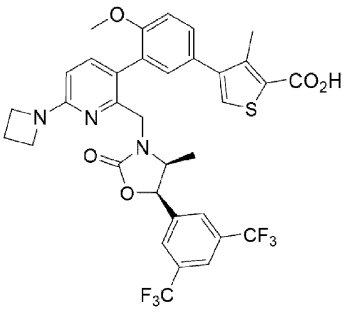
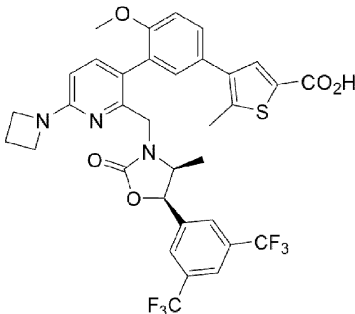
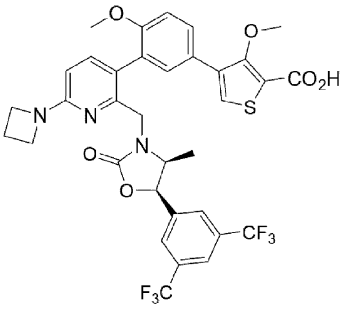
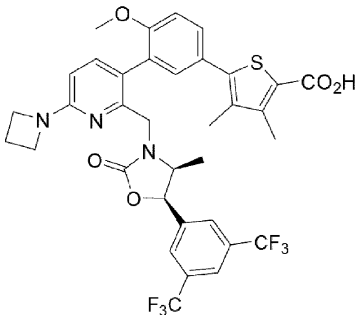
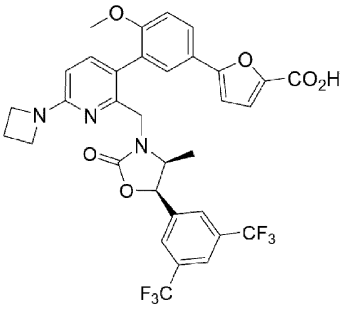
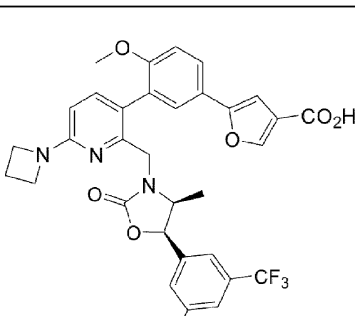
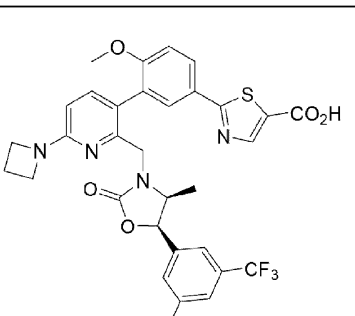
实施例 101		实施例 102		10
实施例 103		实施例 104		20
实施例 105		实施例 106		30

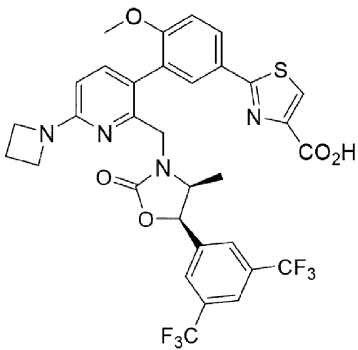
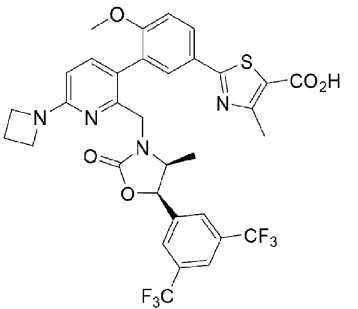
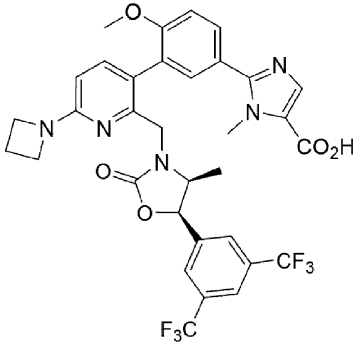
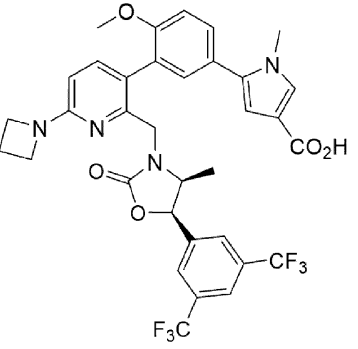
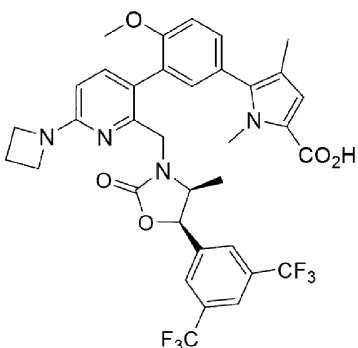
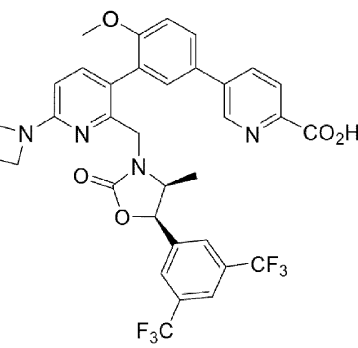
10

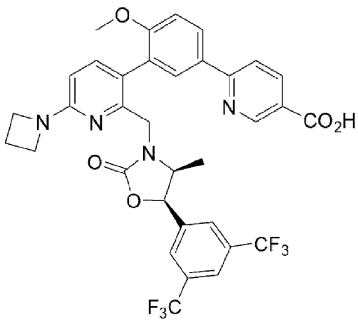
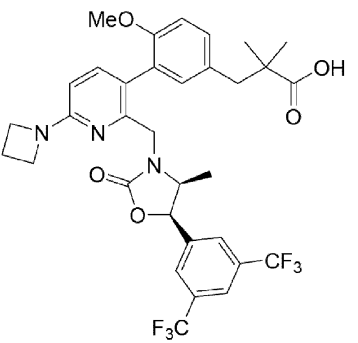
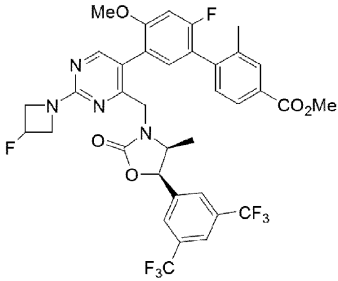
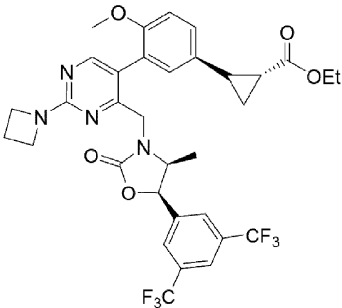
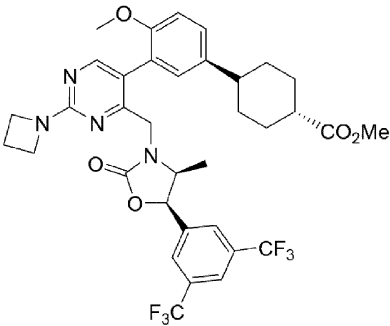
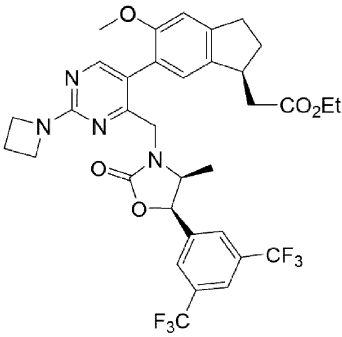
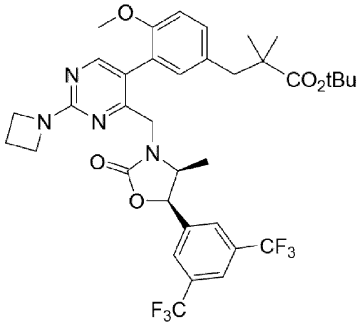
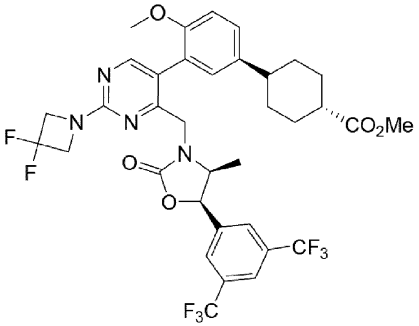
20

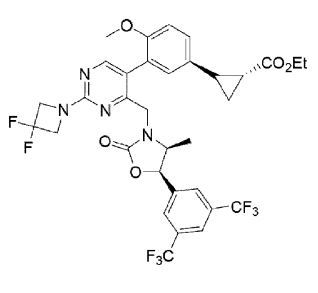
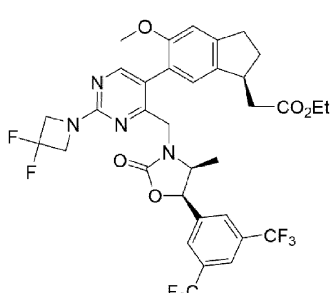
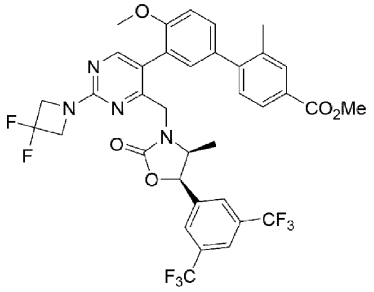
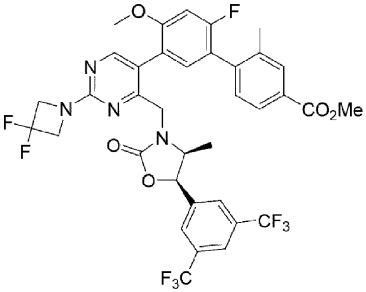
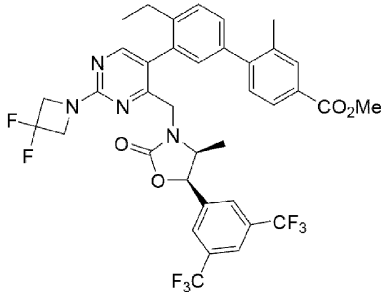
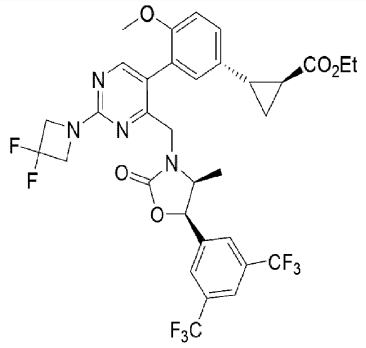
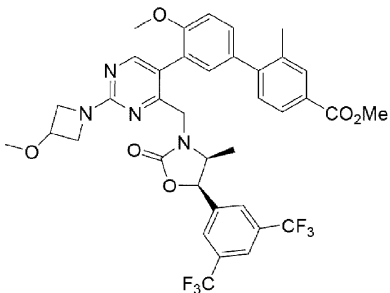
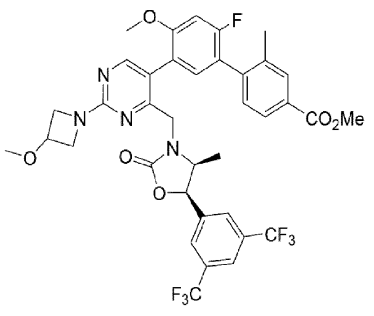
30

40

実施例 107		実施例 108		10
実施例 109		実施例 110		20
実施例 111		実施例 112		30
実施例 113		実施例 114		40

实施例 115		实施例 116		10
实施例 117		实施例 118		20
实施例 119		实施例 120		30

実施例 121		実施例 122		10
実施例 123		実施例 124		20
実施例 125		実施例 126		30
実施例 127		実施例 128		40

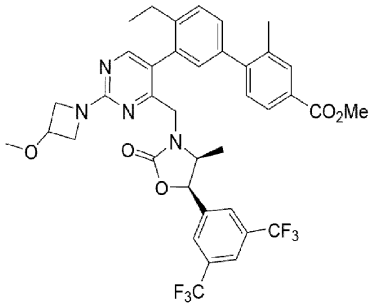
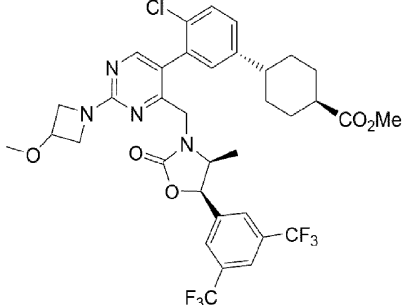
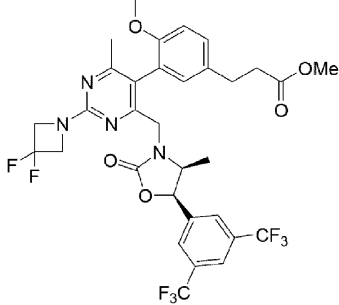
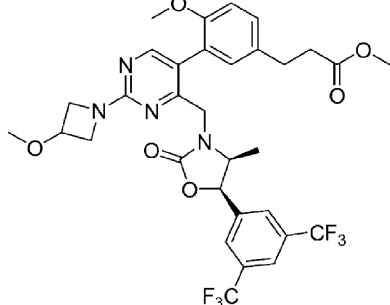
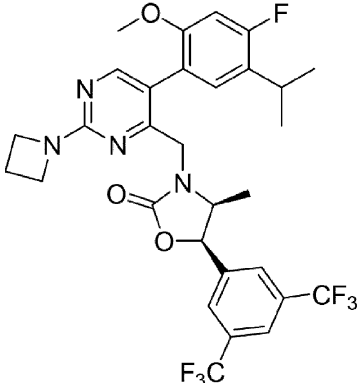
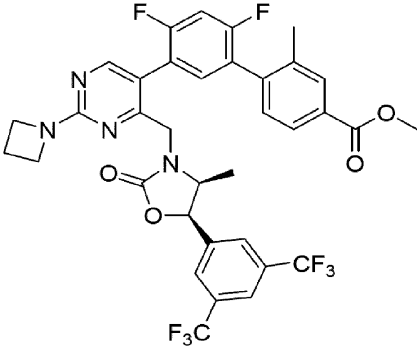
实施例 129		实施例 130	
实施例 131		实施例 132	
实施例 133		实施例 134	
实施例 135		实施例 136	

10

20

30

40

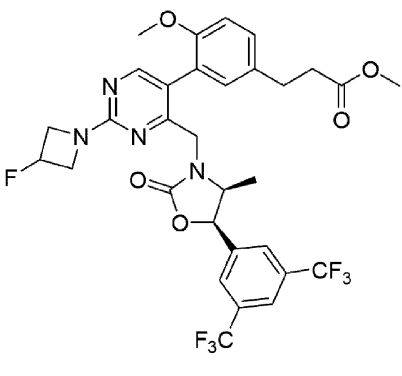
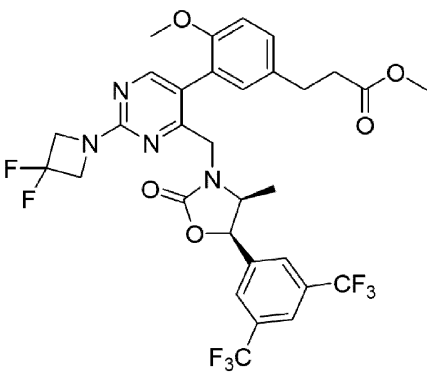
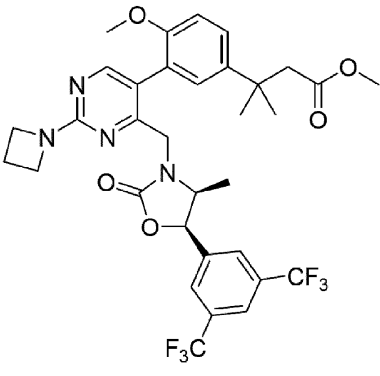
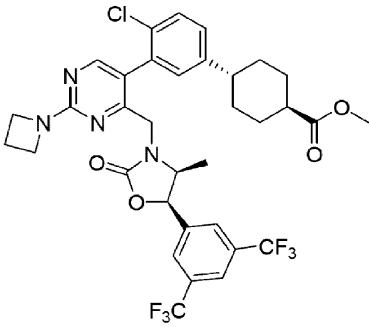
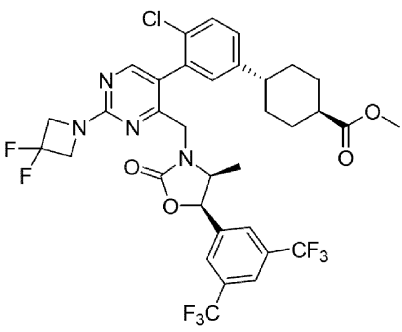
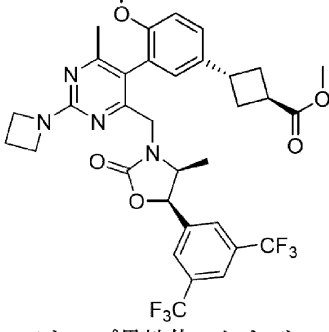
実施例 137		実施例 138	
実施例 139		実施例 140	
実施例 141		実施例 142	

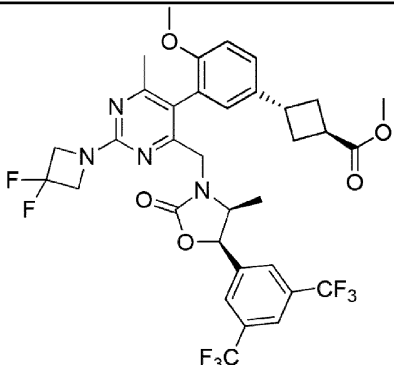
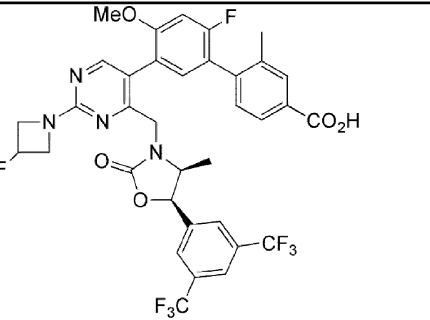
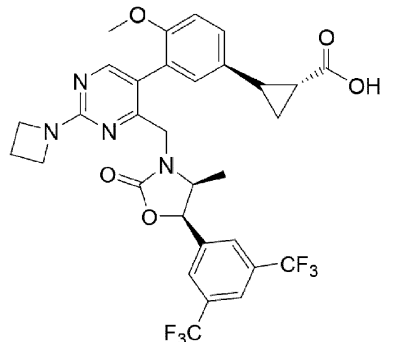
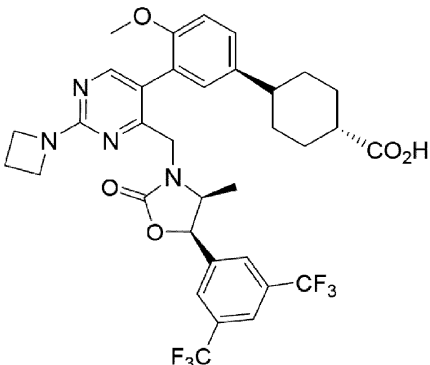
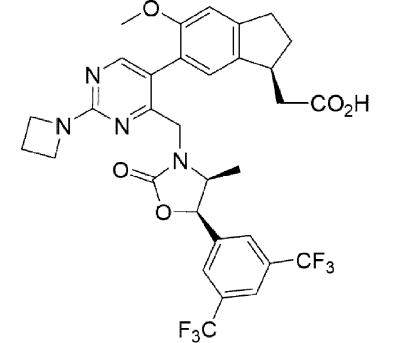
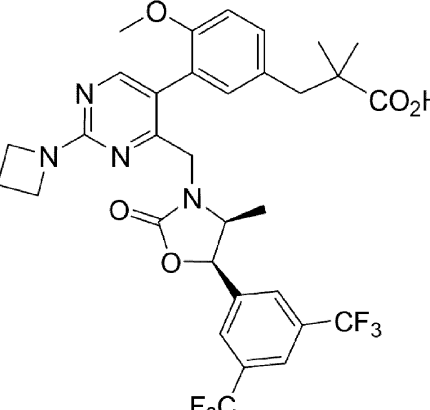
10

20

30

40

実施例 143		実施例 144		10
実施例 145		実施例 146		20
実施例 147		実施例 148-149	 アトロプ異性体AおよびB	30

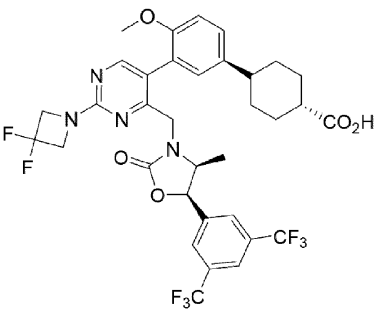
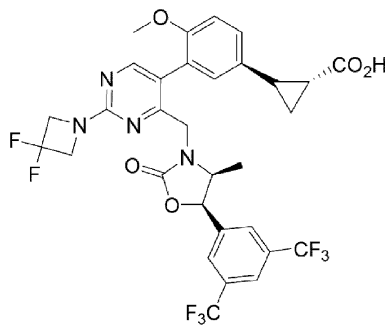
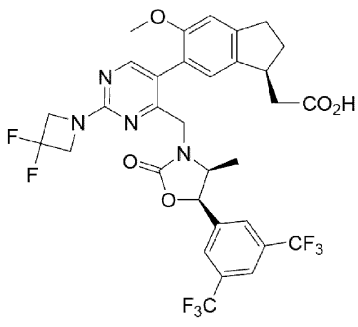
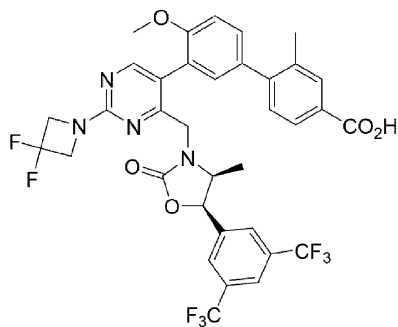
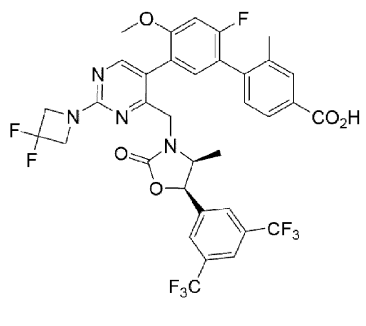
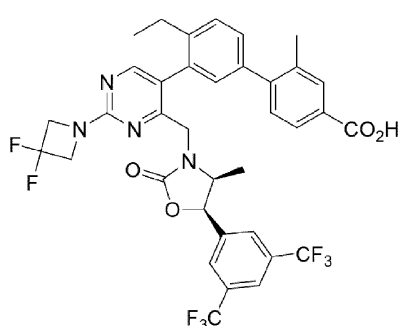
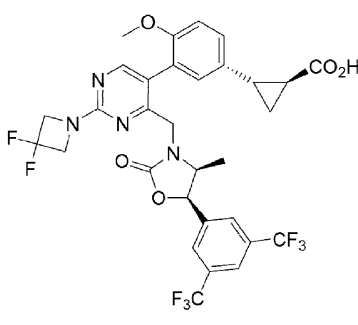
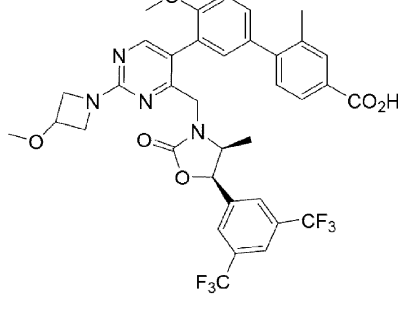
実施例 150-151	 アトロプ異性体AおよびB	実施例 152	
実施例 153		実施例 154	
実施例 155		実施例 156	

10

20

30

40

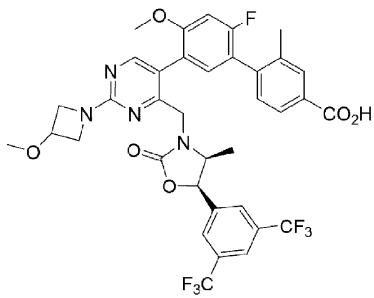
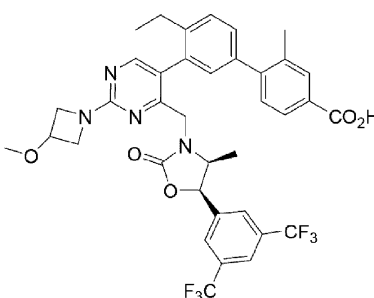
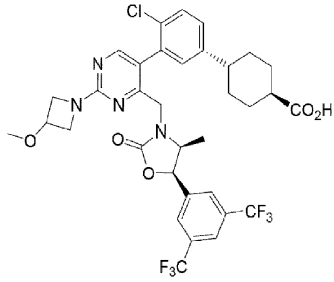
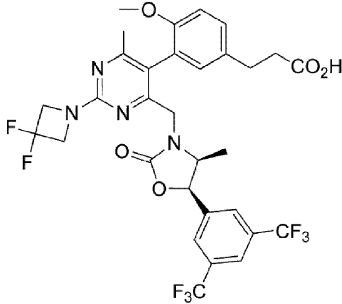
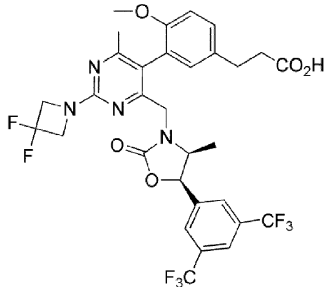
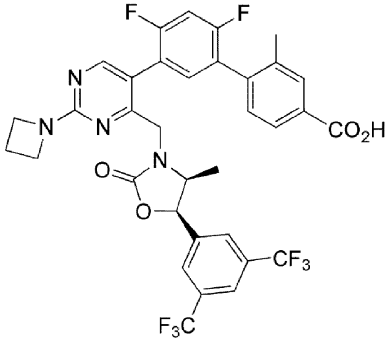
实施例 157		实施例 158	
实施例 159		实施例 160	
实施例 161		实施例 162	
实施例 163		实施例 164	

10

20

30

40

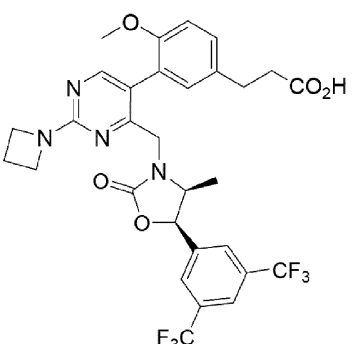
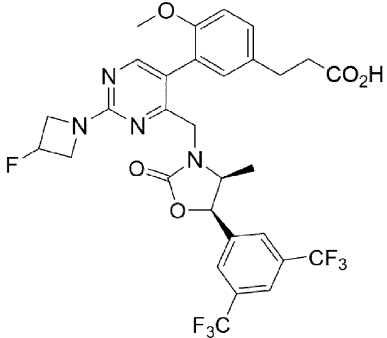
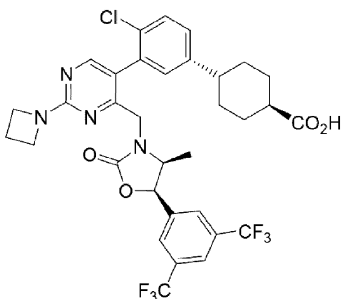
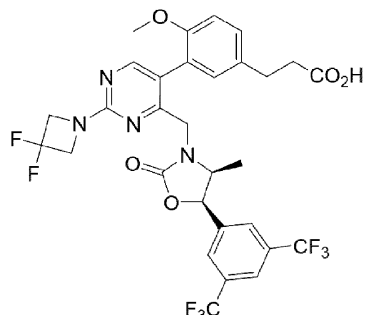
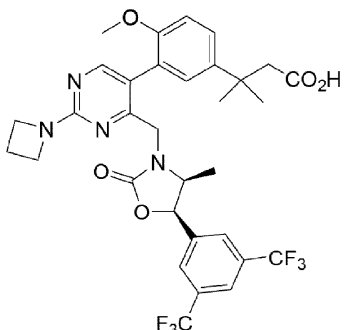
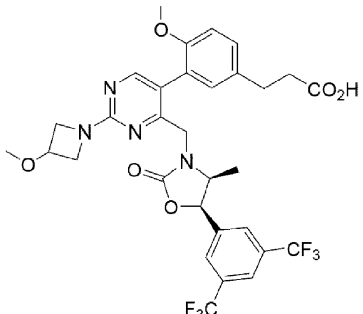
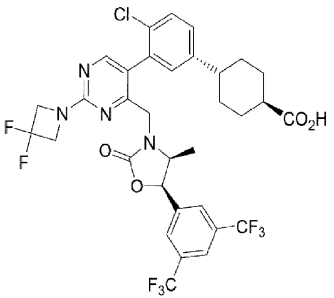
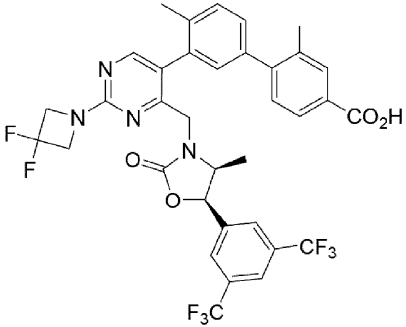
実施例 165		実施例 166	
実施例 167		実施例 168	 アトロプ異性体A
実施例 169		実施例 170	

10

20

30

40

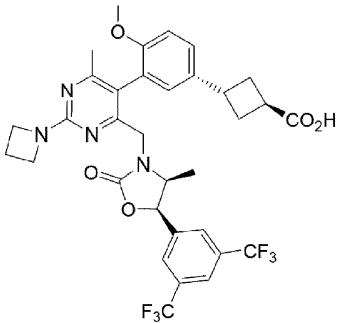
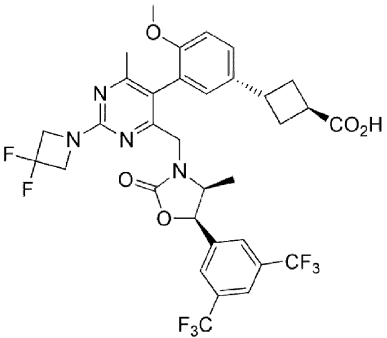
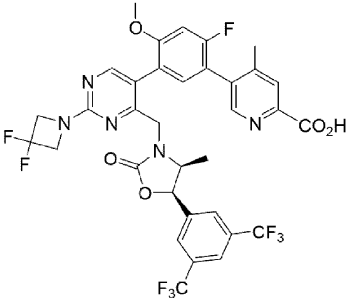
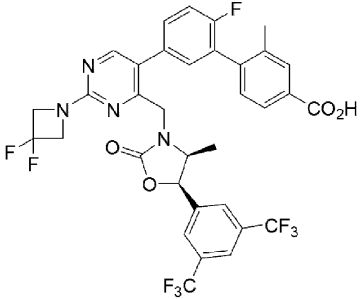
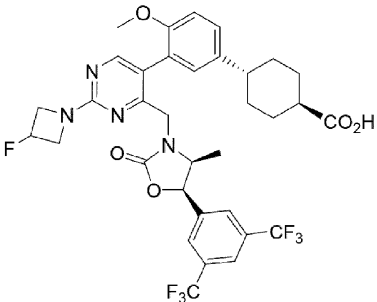
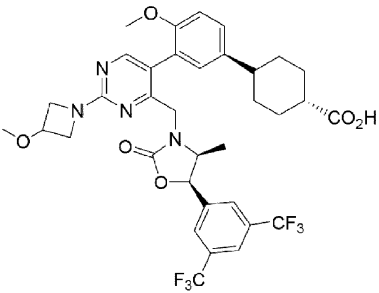
実施例 171		実施例 172	
実施例 173		実施例 174	
実施例 175		実施例 176	
実施例 177		実施例 178	

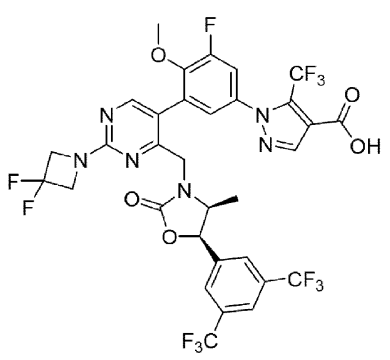
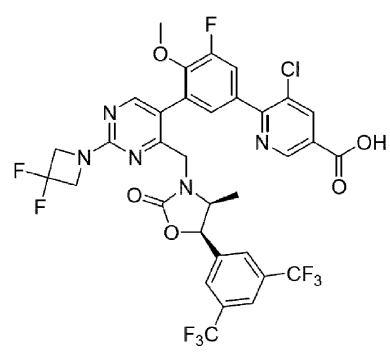
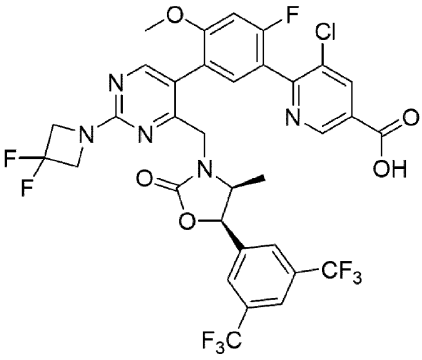
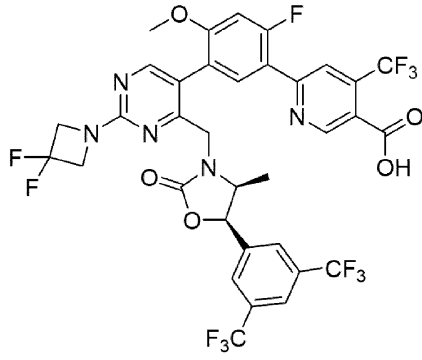
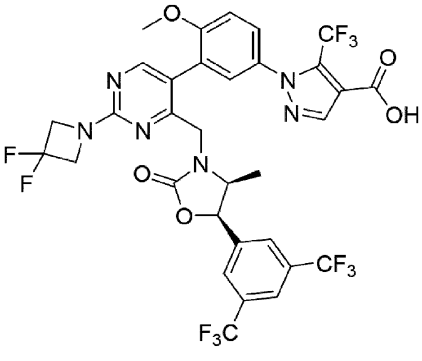
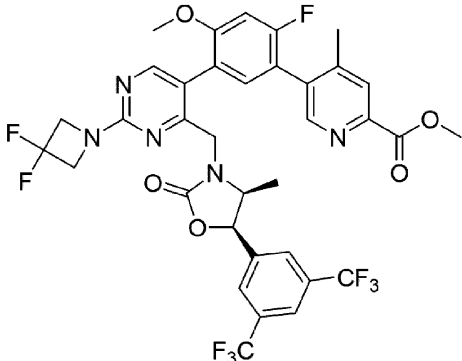
10

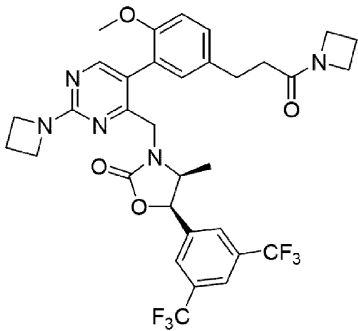
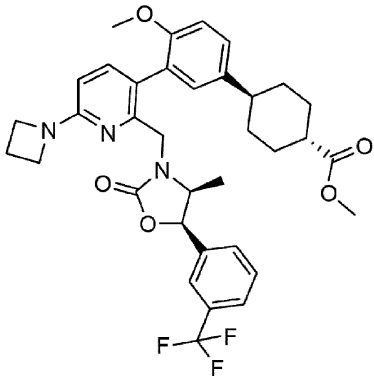
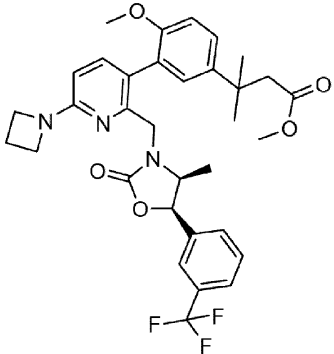
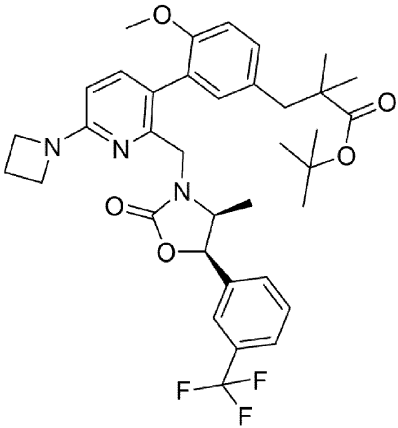
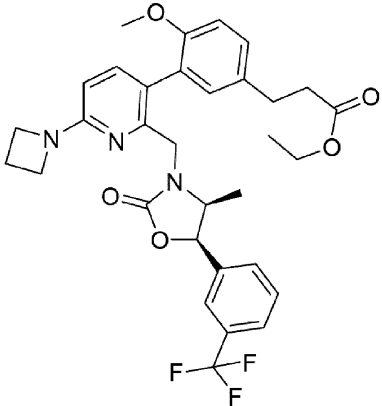
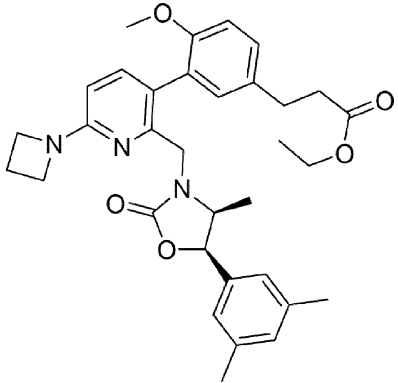
20

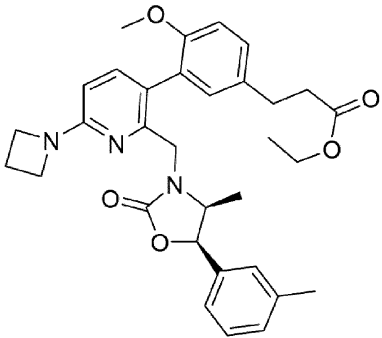
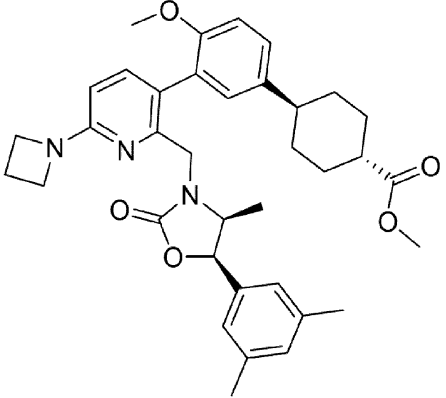
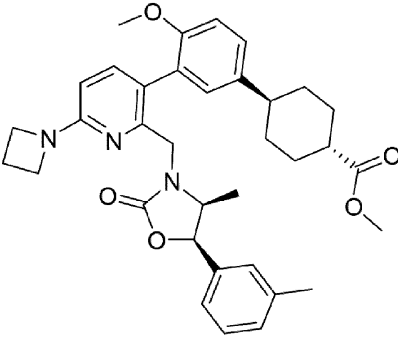
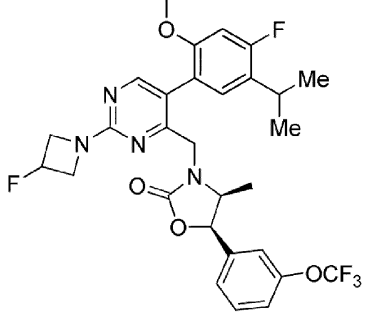
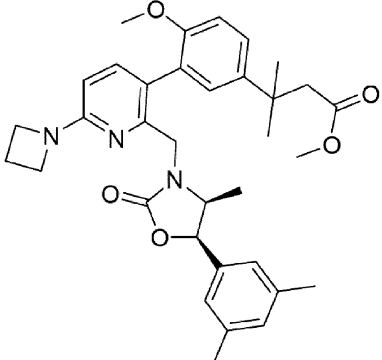
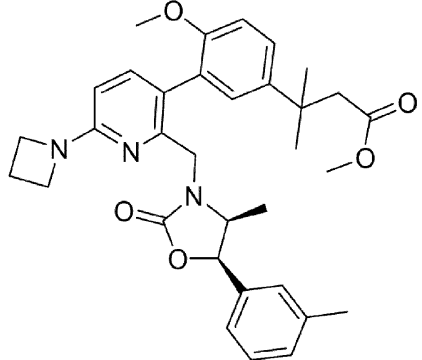
30

40

实施例 179-180		实施例 181-182		10
实施例 183		实施例 184		20
实施例 185		实施例 186		30

实施例 187		实施例 188		10
实施例 189		实施例 190		20
实施例 191		实施例 192		30

实施例 193		实施例 194		10
实施例 195		实施例 196		20
实施例 197		实施例 198		30

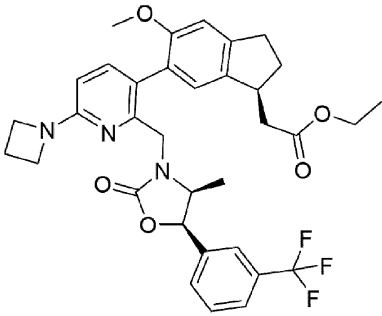
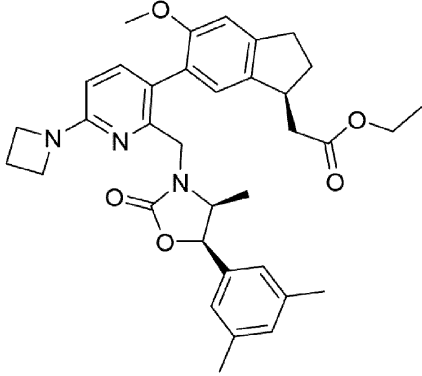
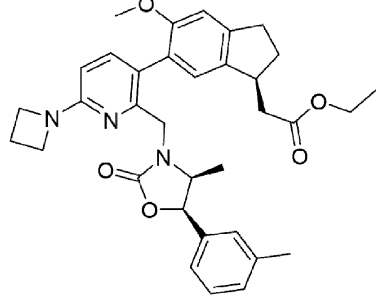
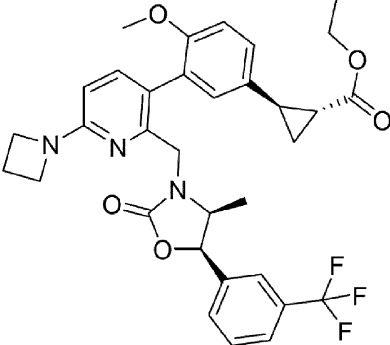
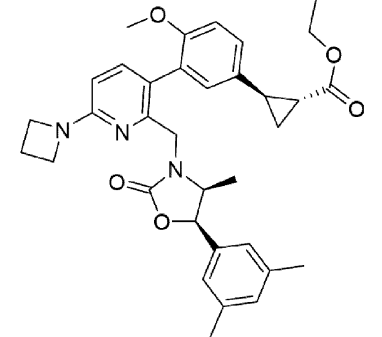
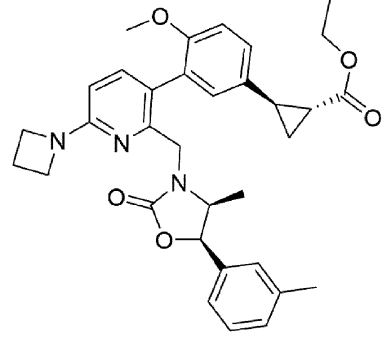
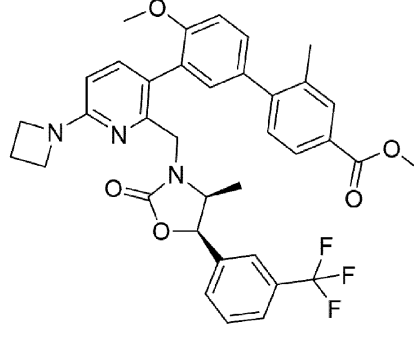
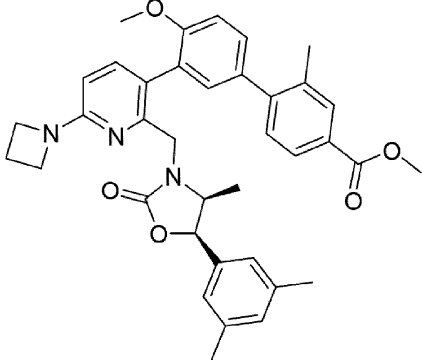
实施例 199		实施例 200	
实施例 201		实施例 151(a)	
实施例 202		实施例 203	

10

20

30

40

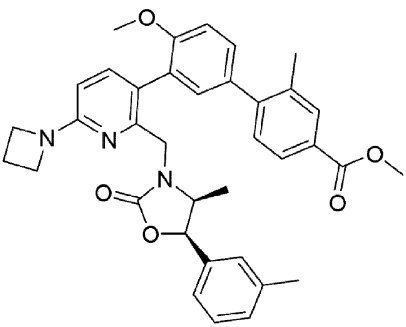
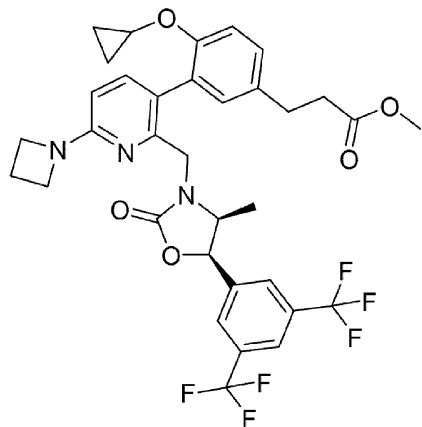
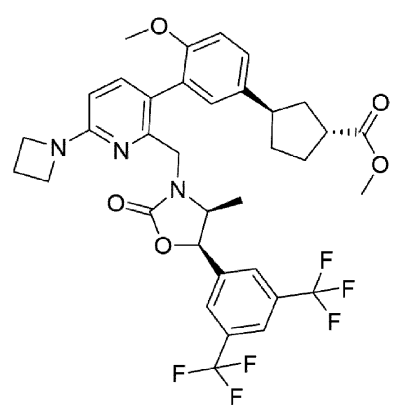
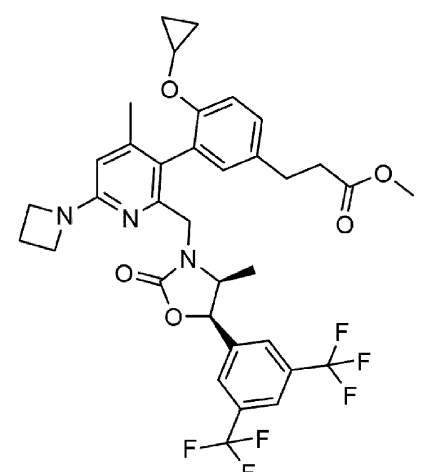
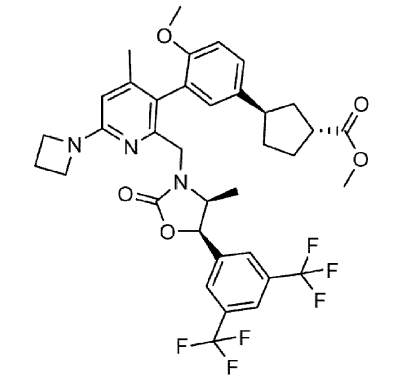
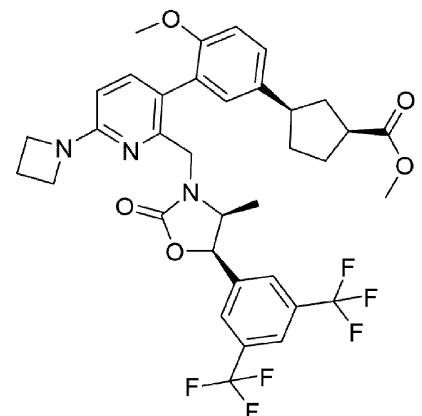
实施例 204		实施例 205	
实施例 206		实施例 207	
实施例 208		实施例 209	
实施例 210		实施例 211	

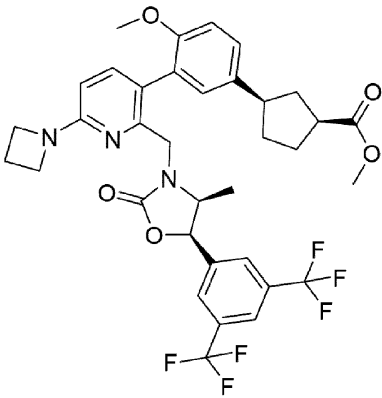
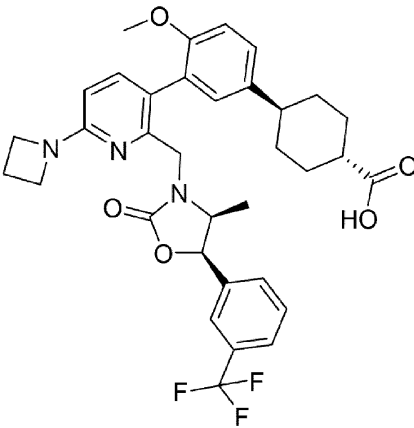
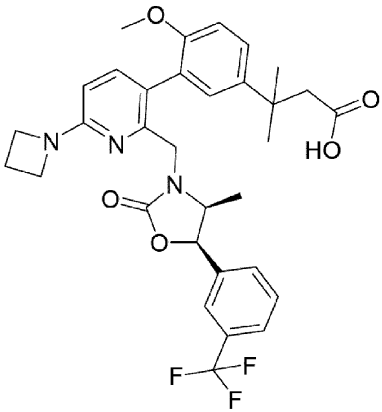
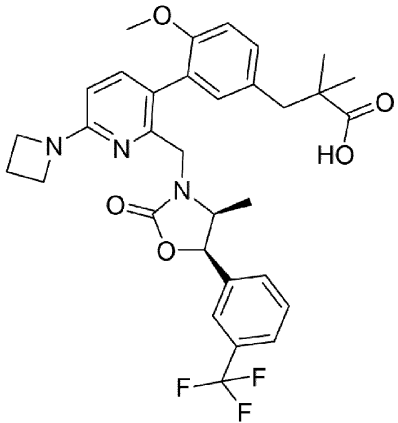
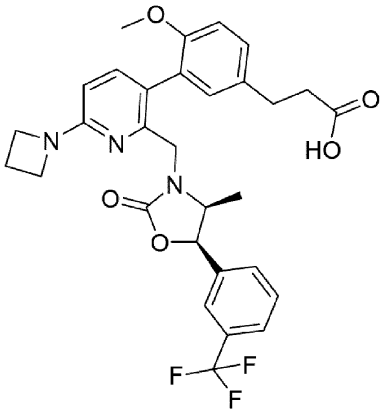
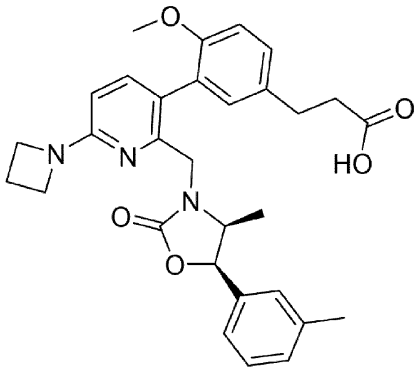
10

20

30

40

実施例 212		実施例 213		10
実施例 214		実施例 215		20
実施例 216		実施例 217		30

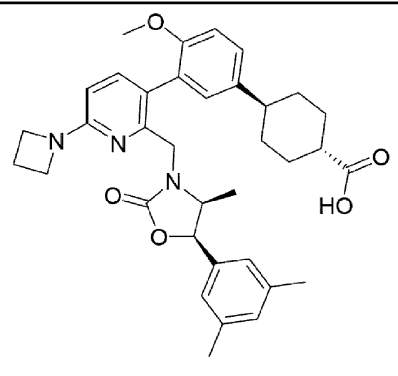
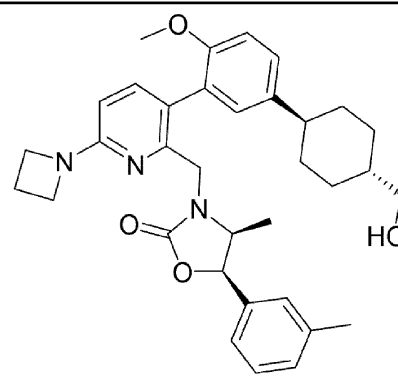
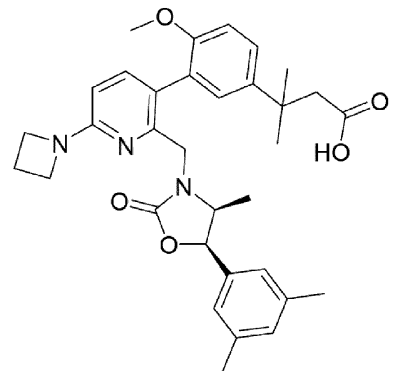
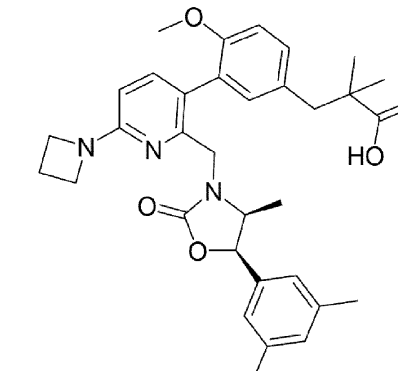
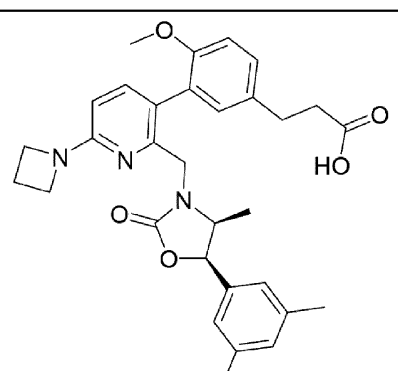
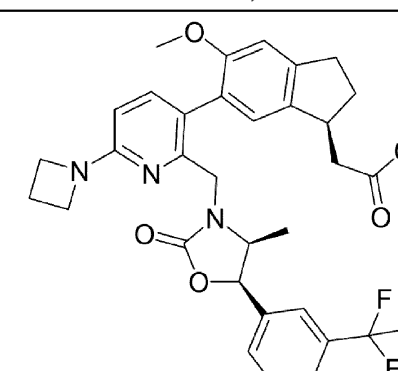
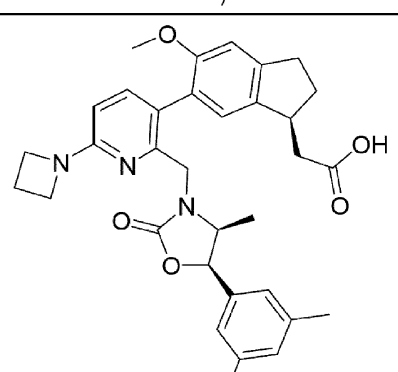
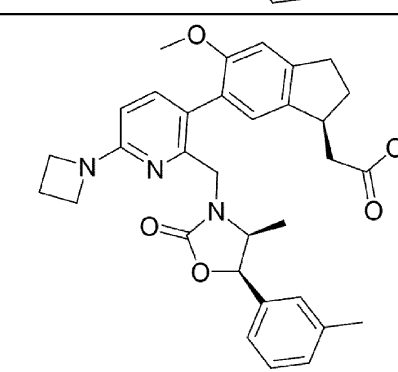
实施例 218		实施例 219	
实施例 220		实施例 221	
实施例 222		实施例 223	

10

20

30

40

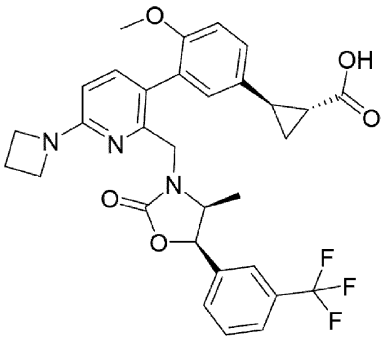
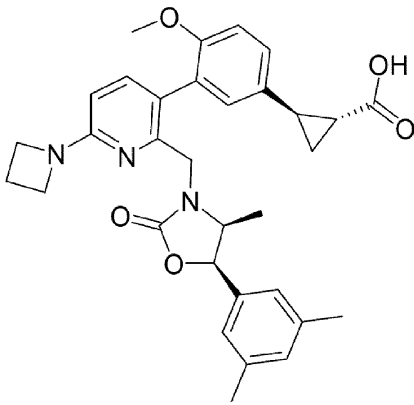
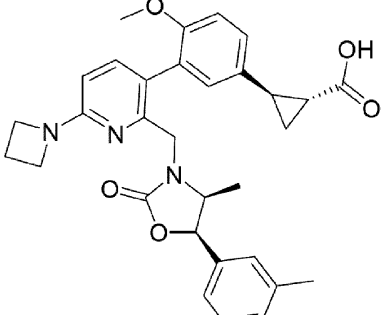
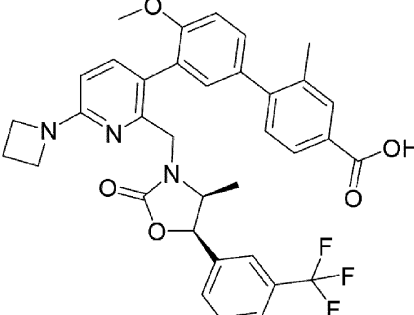
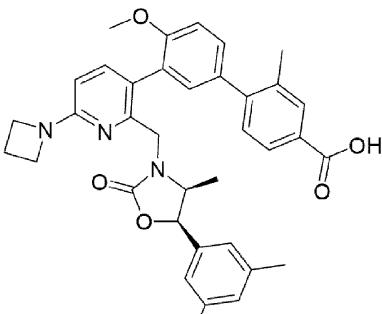
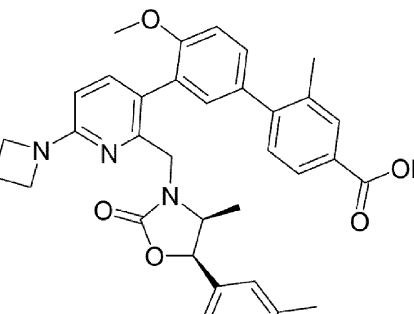
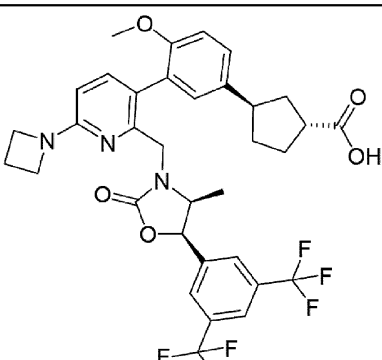
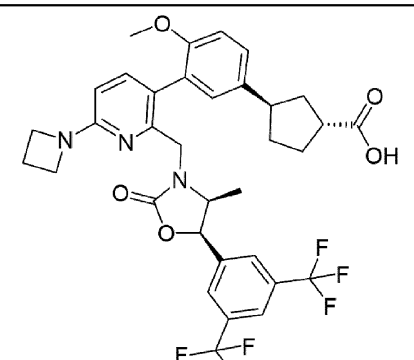
实施例 224		实施例 225	
实施例 226		实施例 227	
实施例 228		实施例 229	
实施例 230		实施例 231	

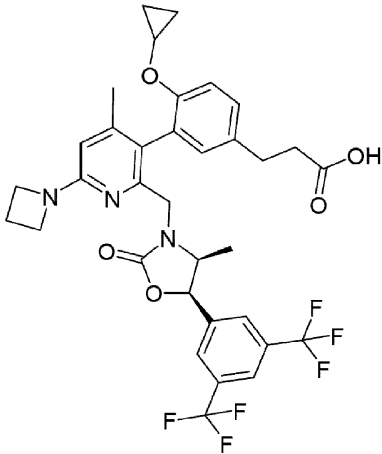
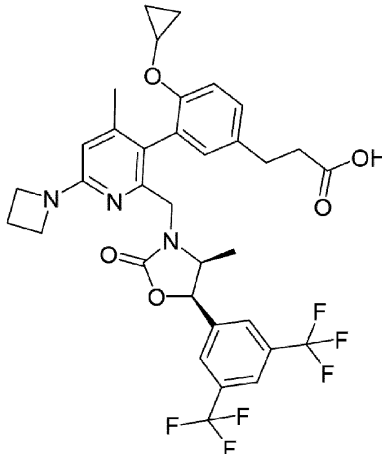
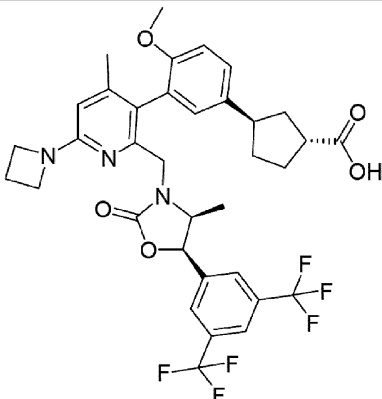
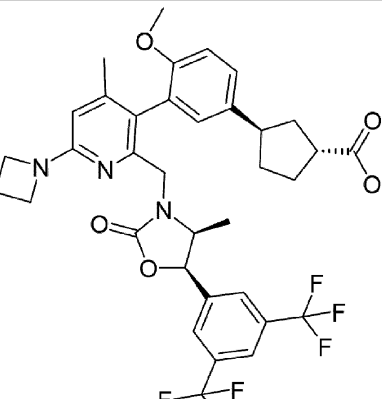
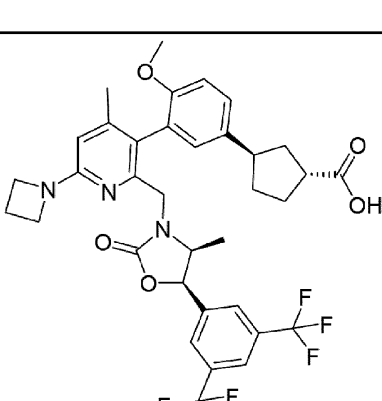
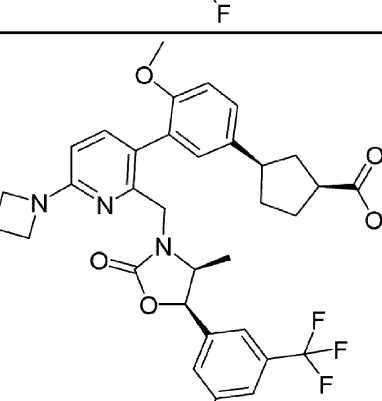
10

20

30

40

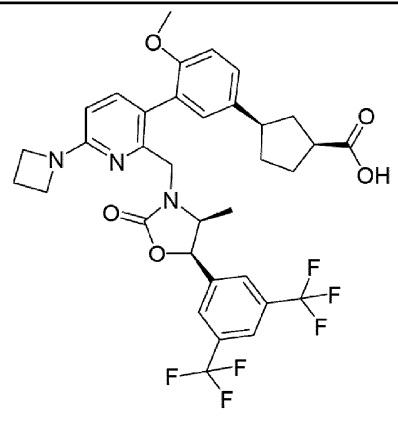
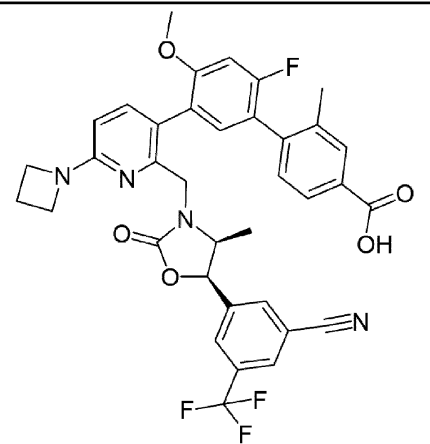
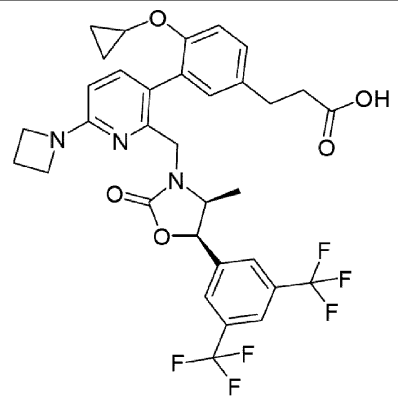
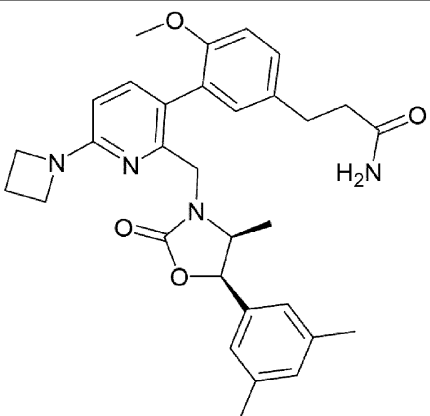
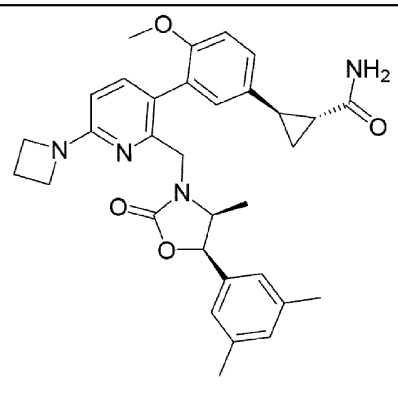
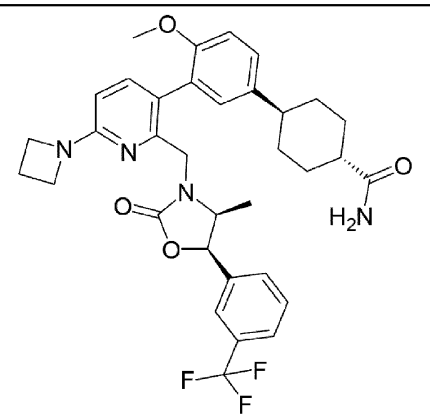
実施例 232		実施例 233		10
実施例 234		実施例 235		20
実施例 236		実施例 237		30
実施例 238		実施例 239		40

实施例 240	
实施例 241	
实施例 242	
实施例 243	
实施例 244	
实施例 245	

10

20

30

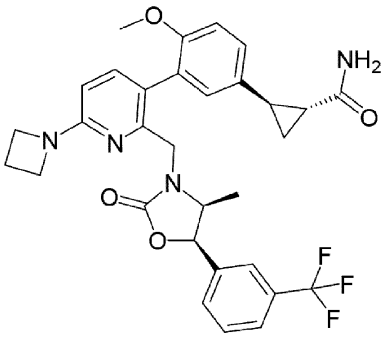
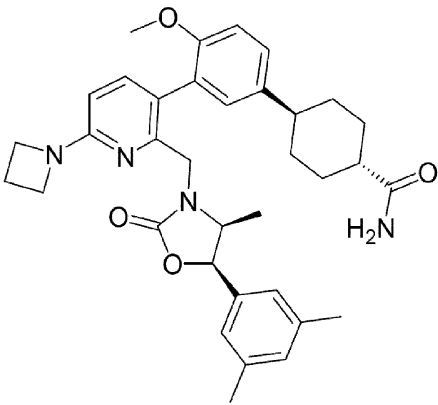
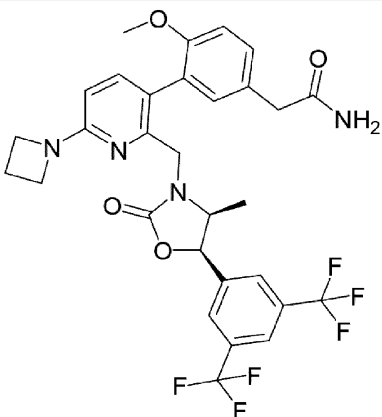
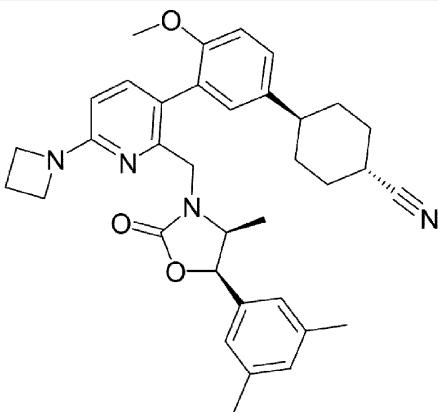
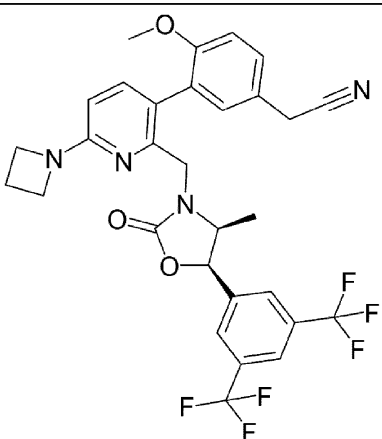
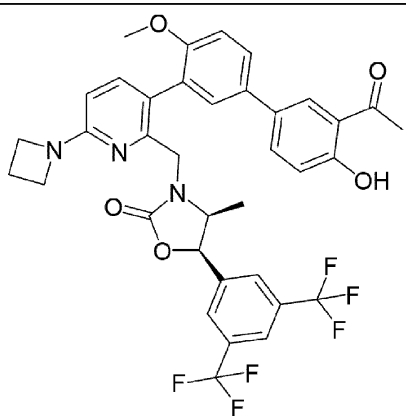
実施例 246		実施例 247	
実施例 248		実施例 249	
実施例 250		実施例 251	

10

20

30

40

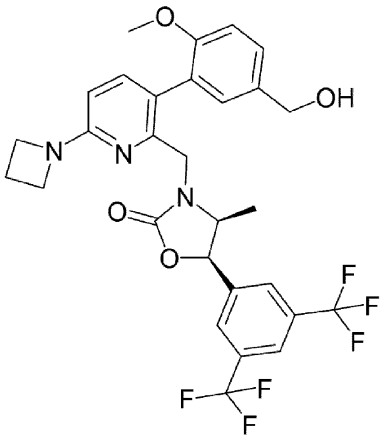
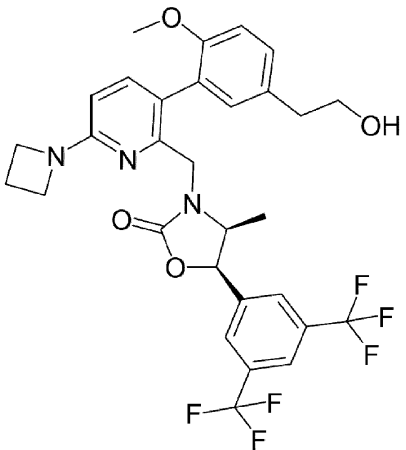
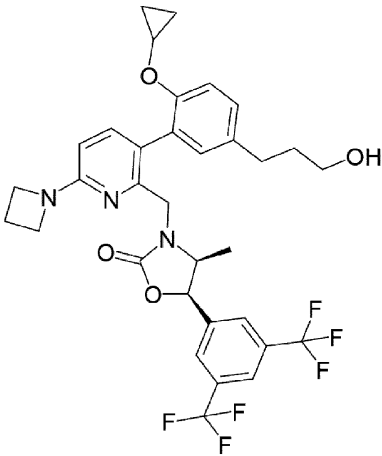
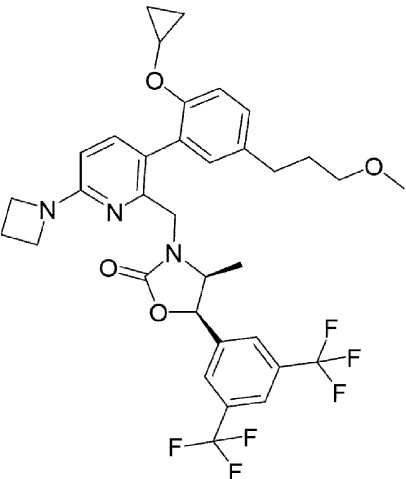
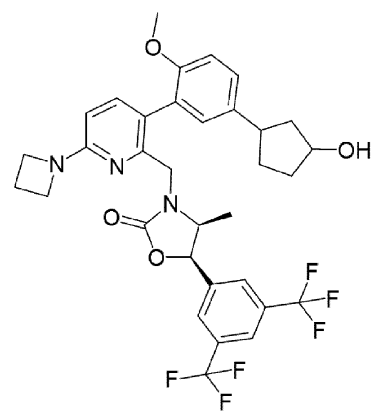
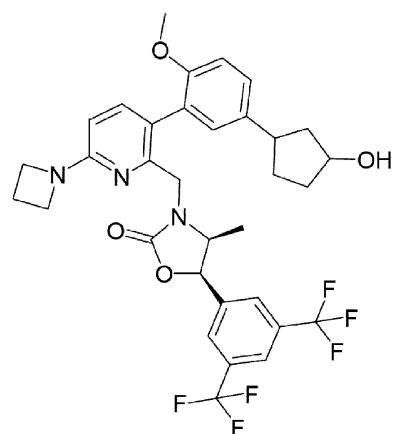
実施例 252		実施例 253	
実施例 254		実施例 255	
実施例 256		実施例 257	

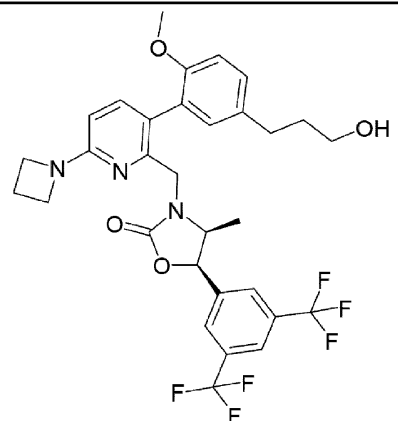
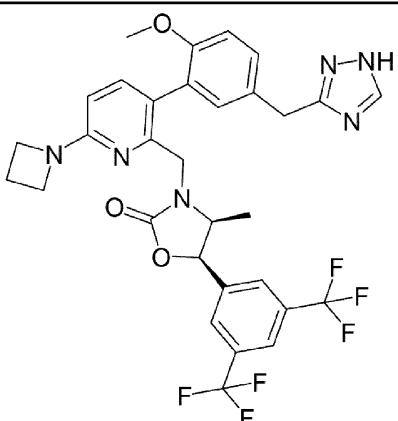
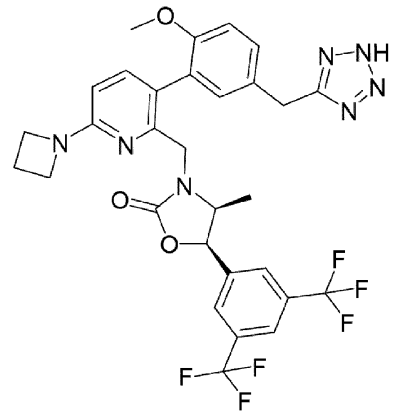
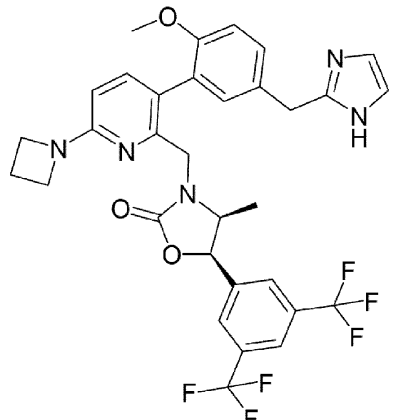
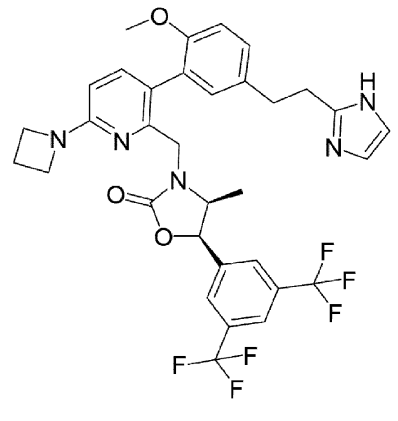
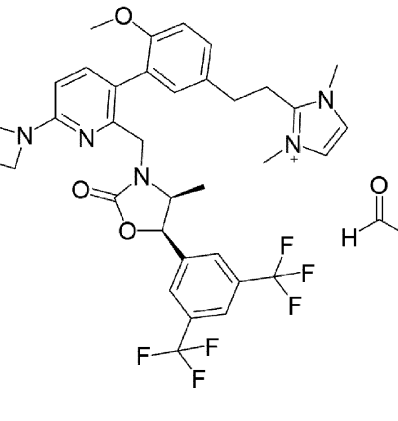
10

20

30

40

実施例 258		実施例 259		10
実施例 260		実施例 261		20
実施例 262		実施例 263		30

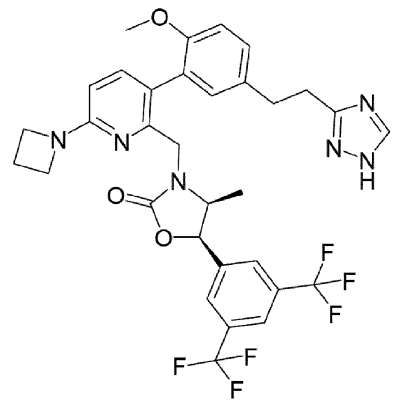
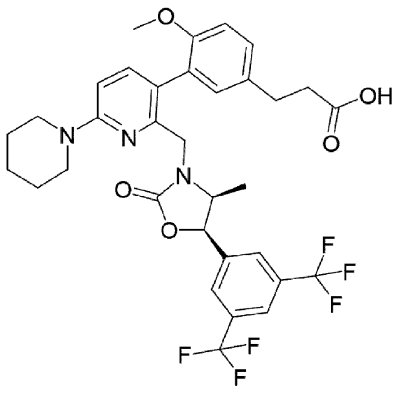
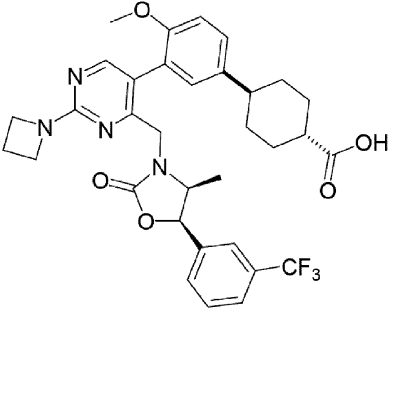
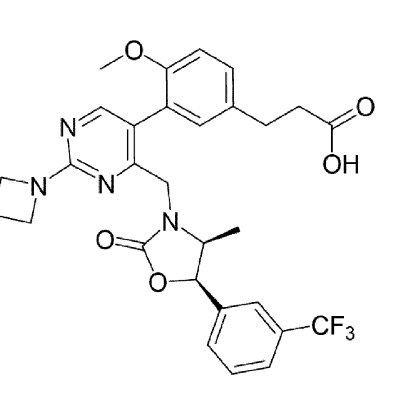
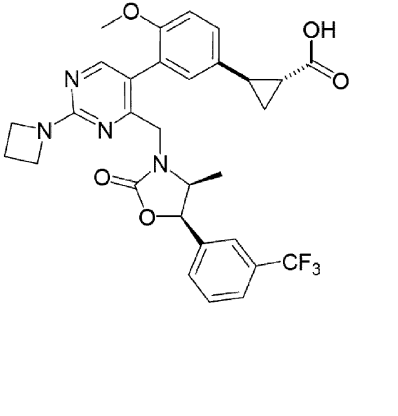
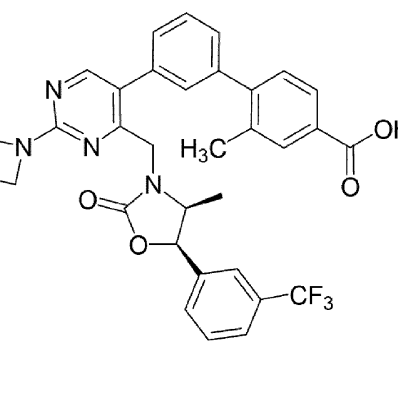
実施例 264		実施例 265	
実施例 266		実施例 267	
実施例 268		実施例 269	

10

20

30

40

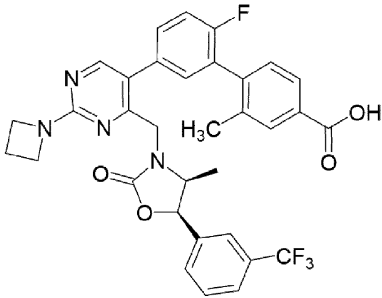
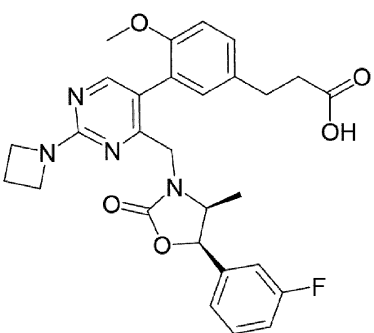
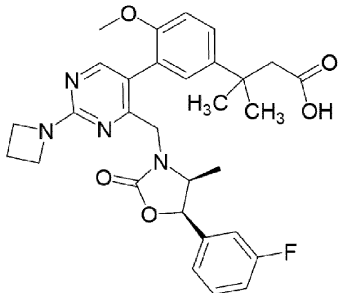
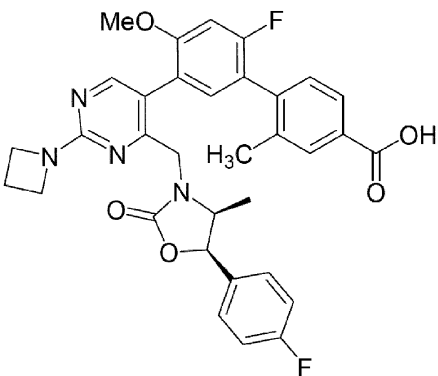
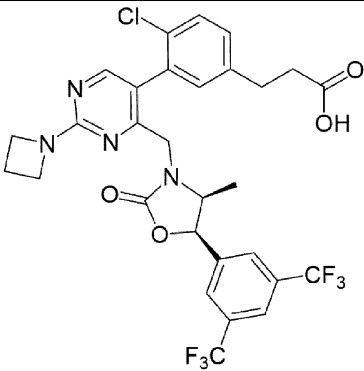
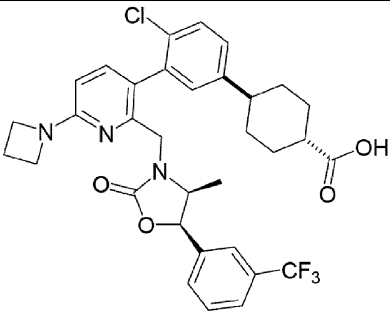
実施例 270		実施例 271	
実施例 272		実施例 273	
実施例 274		実施例 275	

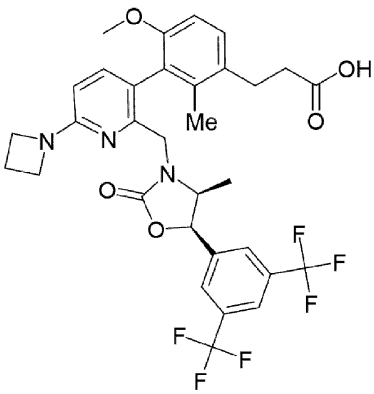
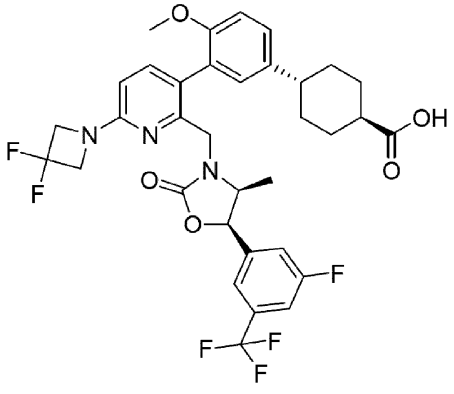
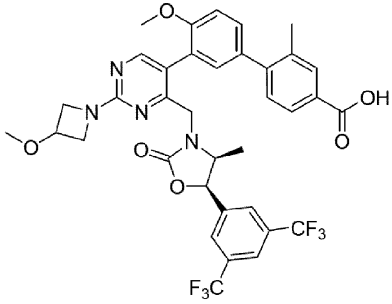
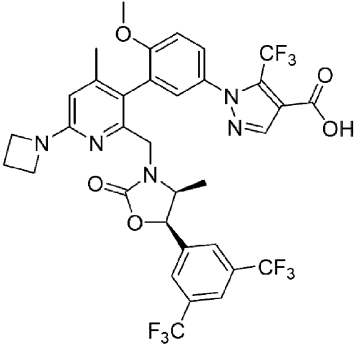
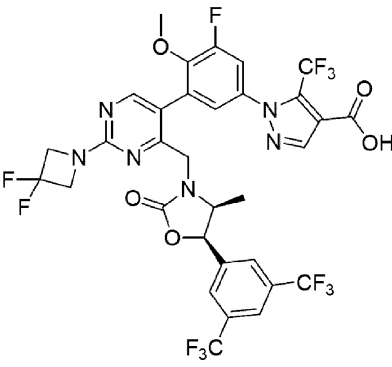
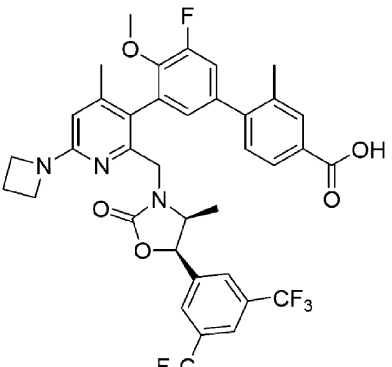
10

20

30

40

実施例 276		実施例 277		10
実施例 278		実施例 279		20
実施例 280		実施例 281		30

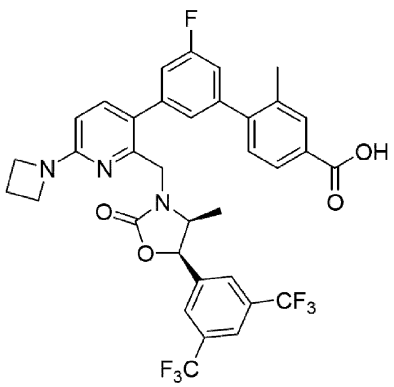
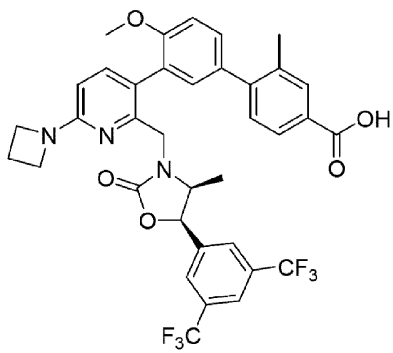
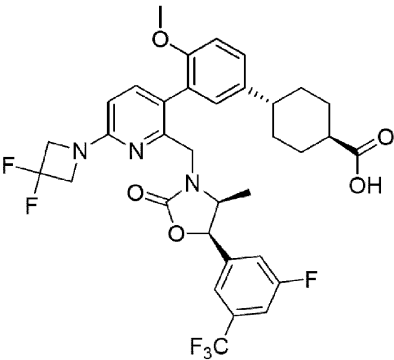
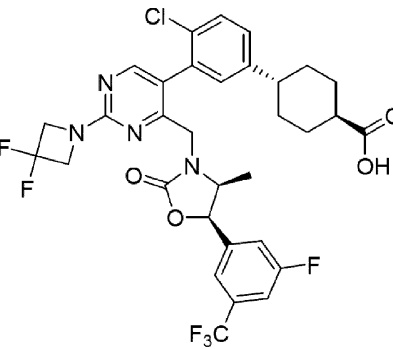
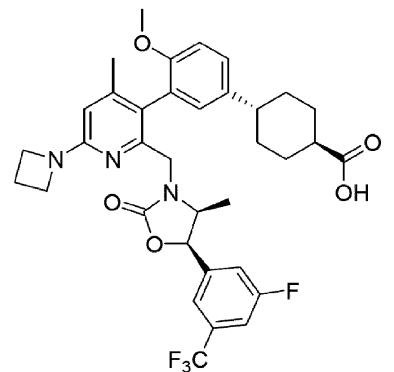
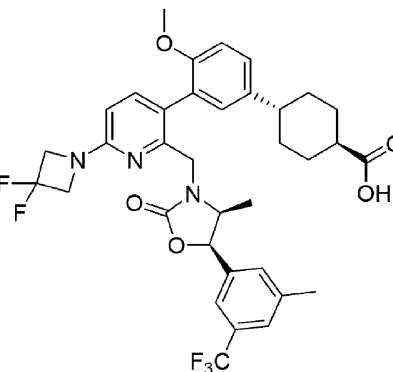
実施例 282		実施例 283	
実施例 284		実施例 285	
実施例 286		実施例 287	

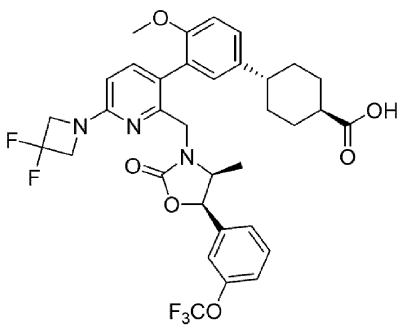
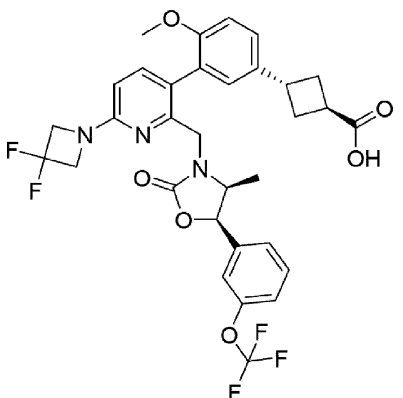
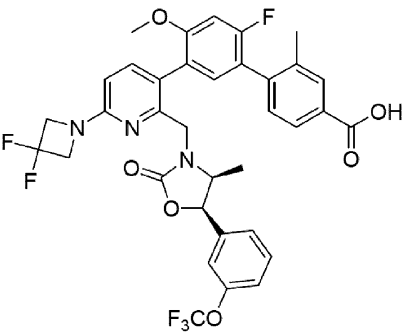
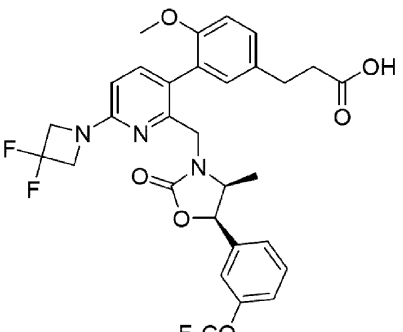
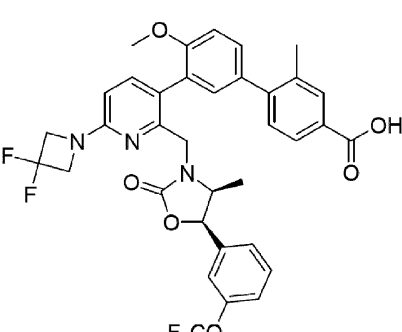
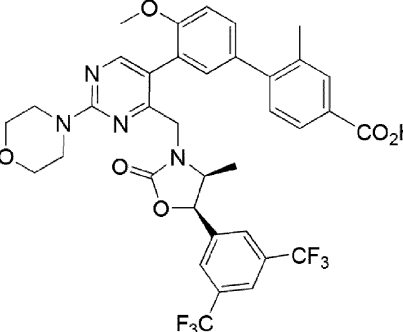
10

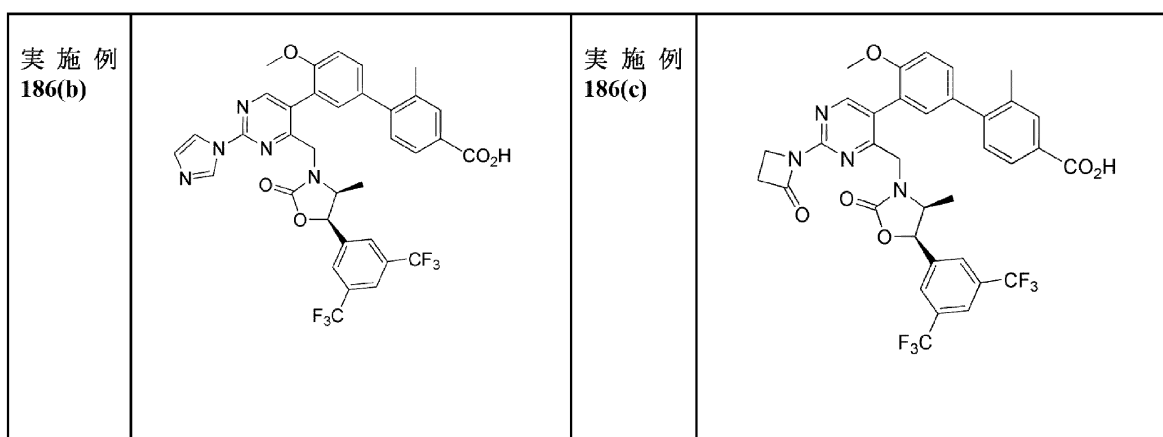
20

30

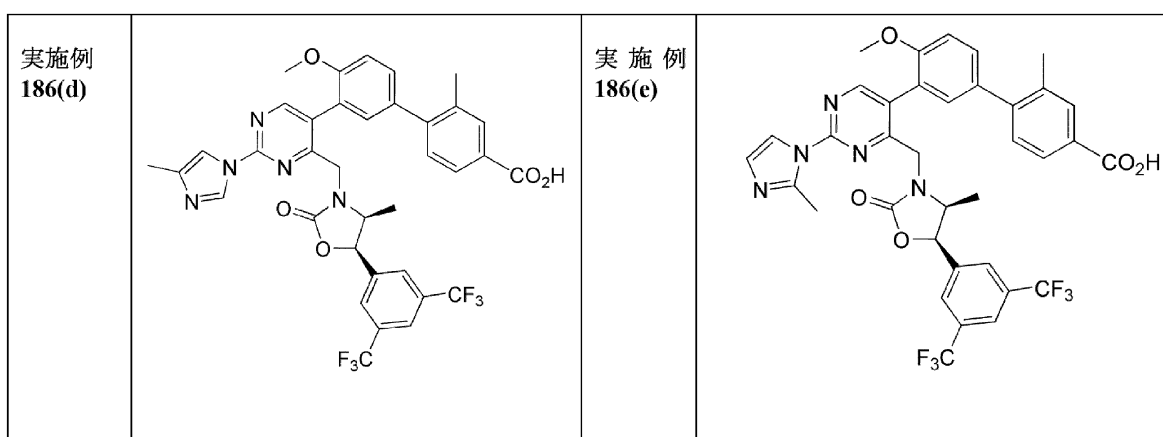
40

实施例 288		实施例 289		10
实施例 290		实施例 291		20
实施例 292		实施例 293		30

実施例 294		実施例 295		10
実施例 296		実施例 297		20
実施例 298		実施例 186(a)		30



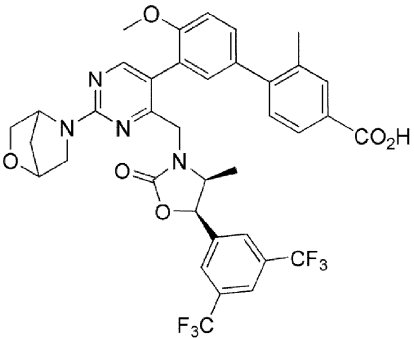
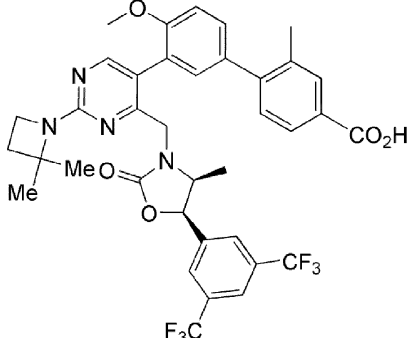
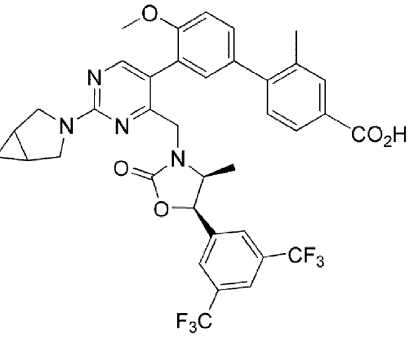
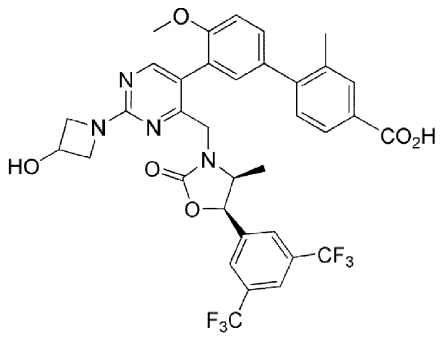
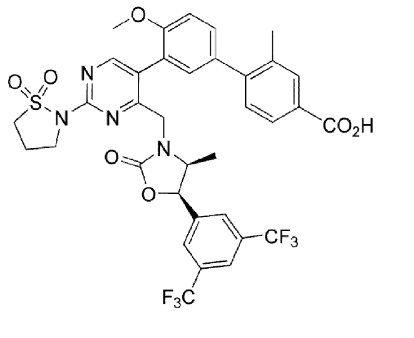
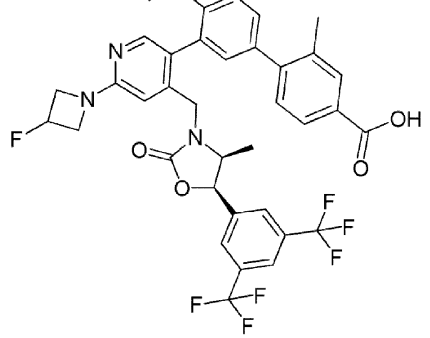
10

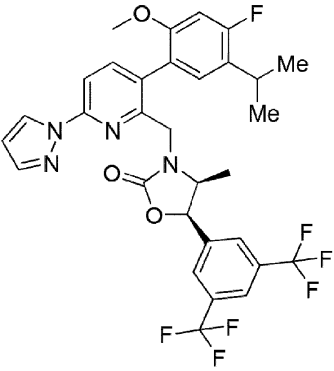
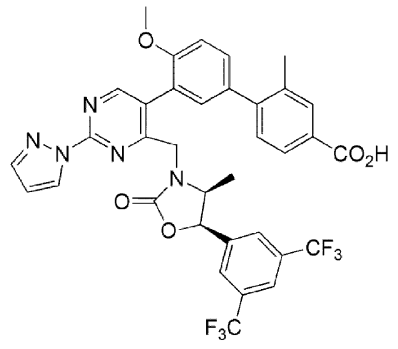
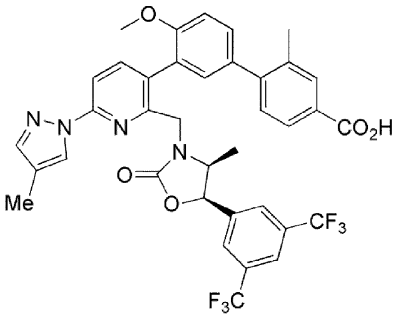
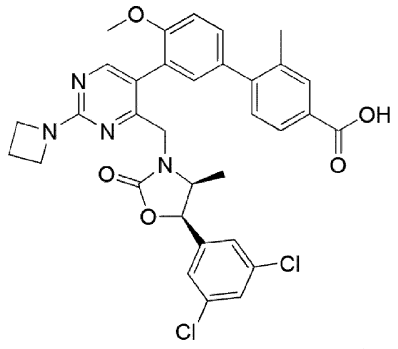
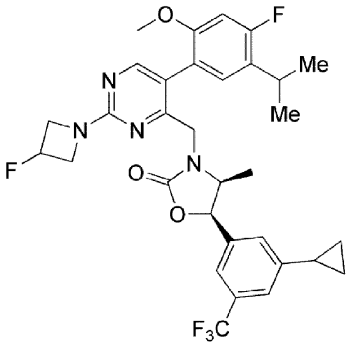


20

30

40

实施例 186(f)		实施例 186(g)		10
实施例 186(h)		实施例 186(i)		20
实施例 186(j)		实施例 248(a)		30

実施例 299		実施例 300		10
実施例 301		実施例 302	 または	20
実施例 303				30

40

【請求項 10】

請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩および医薬として許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩を含む、アテローム性動脈硬化症の治療用医薬組成物。

【請求項 12】

請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩を含む、HDL-C

50

を上昇させるための医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩を含む、LDL-C を低下させるための医薬組成物。

【請求項 14】

請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩を含む、異脂肪血症の治療用組成物。

【請求項 15】

アテローム性動脈硬化症治療のための医薬の製造における請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩の使用。

10

【請求項 16】

アテローム性動脈硬化症治療で使用される請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩。

【請求項 17】

請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩、医薬として許容される担体、および

(i) HMG-CoA還元酵素阻害剤；

(ii) 胆汁酸捕捉剤；

(iii) ナイアシンおよび関連化合物；

(iv) PPAR α 作動薬；

20

(v) コレステロール吸収阻害剤；

(vi) アシルCoA：コレステロールアシル転移酵素（ACAT）阻害剤；

(vii) フェノール系抗酸化剤；

(viii) ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質（MTP）／ApoB分泌阻害剤；

(ix) 抗酸化性ビタミン；

(x) 甲状腺ホルモン模倣体；

(xi) LDL（低密度リポタンパク質）受容体誘導物質；

(xii) 血小板凝集阻害剤；

(xiii) ビタミンB12（シアノコバラミンとしても知られる）；

30

(xiv) 葉酸または医薬として許容されるこの塩；

(xv) FXRおよびLXRリガンド；

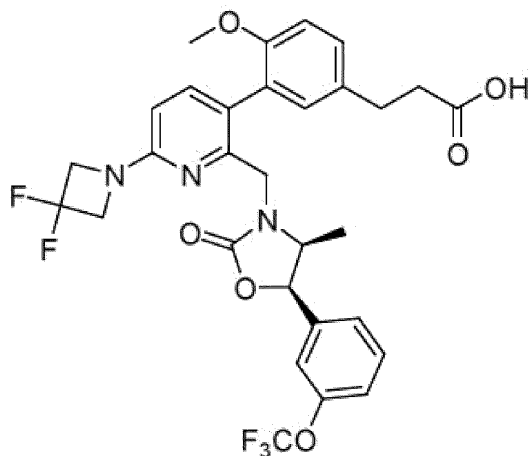
(xvi) ABCA1遺伝子発現を増強する薬剤；または

(xvii) 回腸胆汁酸輸送体

である1以上の有効成分を含む医薬組成物。

【請求項 18】

下記構造を有する請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩。

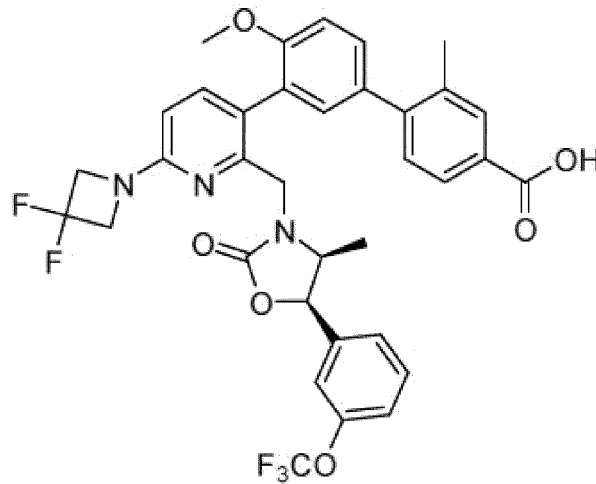


40

50

【請求項 19】

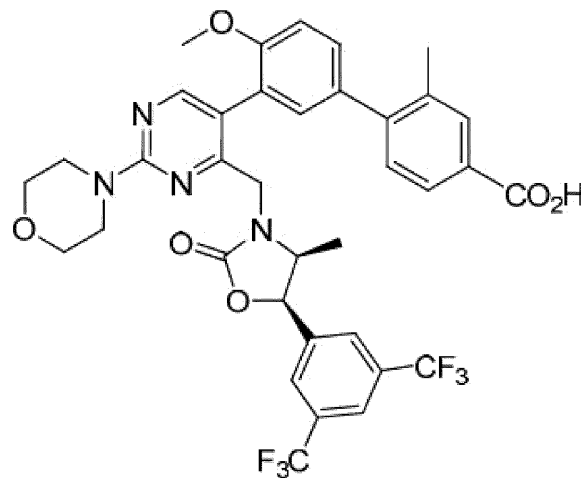
下記構造を有する請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩。



10

【請求項 20】

下記構造を有する請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬として許容される塩。



20

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、コレステロールエステル転移タンパク質（CETP）を阻害し、HDL-Cの上昇、LDL-Cの低下、ならびにアテローム性動脈硬化症の治療および予防で有用であると予想される化合物に関する。

【背景技術】

40

【0002】

アテローム性動脈硬化ならびに冠動脈性心疾患（CHD）、卒中および末梢血管疾患などのその臨床的結果は、工業世界の医療制度にとって非常に大きな負担となっている。米国単独でも、約1300万人の患者がCHDと診断されており、毎年50万人を超える死亡がCHDによるものである。さらに、肥満および糖尿病の蔓延が広がり続けていることから、この損害は次の25年間にわたって大きくなると予想される。

【0003】

哺乳動物において、循環リポタンパク質プロファイルにおける変動がアテローム性動脈硬化およびCHDのリスクと相関していることがかなり以前から認められていた。冠動脈事象の低減におけるHMG-CoAレダクターゼ阻害薬、特にスタチン類の臨床的成功は

50

、循環低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）の低減に基づいたものであり、そのレベルはアテローム性動脈硬化のリスク増加に直接関連している。さらに最近では、疫学的研究から、高密度リポタンパク質コレステロール（HDL-C）レベルとアテローム性動脈硬化との間に反比例の関係があることがわかり、低血清HDL-CレベルがCHDのリスク上昇に関連しているという結論に至っている。

【0004】

リポタンパク質レベルの代謝制御は、多くの要素が関与する複雑かつ動的なプロセスである。ヒトにおける重要な代謝制御は、コレステリルエステル転移タンパク質（CETP）、HDLからアポB含有リポタンパク質へのコレステリルエステル類の移動を触媒する血漿糖タンパク質、特にはVLDLである（Hesler, C. B., et. al. (1987) Purification and characterization of human plasma cholesteryl ester transfer protein. J. Biol. Chem. 262 (5), 2275-2282）参照。）。生理的条件下では、その正味の反応は、CETPがアポBリポタンパク質からHDLへトリグリセリドを運び、HDLからアポBリポタンパク質へコレステロールエステルを輸送するヘテロ交換である。

10

【先行技術文献】
【非特許文献】
【0005】
【非特許文献1】Hesler, C. B., et. al. (1987) Purification and characterization of human plasma cholesteryl ester transfer protein. J. Biol. Chem. 262 (5), 2275-2282）。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

ヒトにおいて、CETPは逆コレステロール輸送において役割を有しており、そのプロセスによってコレステロールは末梢組織から肝臓に戻る。興味深いことに、齧歯類のように高HDLレベルを有して冠動脈心疾患に対して抵抗性であることが知られている動物を含めて、多くの動物がCETPを持たない（Guyard-Dangremont, V., et. al., (1998) Phospholipid and cholesteryl ester transfer activities in plasma from 14 vertebrate species. Relation to atherogenesis susceptibility, Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol. 120 (3), 517-525参照。）。冠動脈心疾患リスクに関してCETPにおける自然変動の効果を相関させる多くの疫学的研究が多く行われており、それには少数の既知のヒト無発現変異に関する研究などがある（Hirano, K.-I., Yamashita, S. and Matsuzawa, Y. (2000) Pros and cons of inhibiting cholesteryl ester transfer protein, Curr. Opin. Lipidol. 11 (6), 589-596参照。）。これらの研究は、血漿HDL-C濃度とCETP活性の間の逆相関を明瞭に示していることから（Inazu, A., et. al. (2000) Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis, Curr. Opin. Lipidol. 11 (4), 389-396参照。）、CETP脂質転移活性の薬理的阻害がLDL-Cレベルを低下させながらHDL-Cレベルを上昇させることでヒトに対して有効である可能性があるという仮説が立てられている。

30

40

【0007】

シンバスタチンおよびアトルバスタチンなどのスタチン類が代表する大幅な治療的進歩

50

があるにも拘わらず、スタチン類はアテローム性動脈硬化およびそれに続くアテローム性動脈硬化症事象の治療および予防において約 1 / 3 のリスク低下を達成するに過ぎない。現在、HDL-C の循環レベルを好ましく上昇させる薬理療法で利用可能なものはほとんどない。ある種のスタチン類およびいくつかのフィブリン酸化合物でわずかな HDL-C 上昇が得られる。ナイアシンは、HDL-C 上昇に有効な療法を提供するが、一部には紅潮などの副作用が原因となって患者コンプライアンスの問題が難点としてある。HDL コレステロールレベルを効果的に上昇させ、患者におけるアテローム性動脈硬化症の発生率を低下させることが期待されて、CETP を阻害する薬剤 (CETP 阻害薬) が開発下にあった。トルセトラピブ (torcetrapib) が、長期転帰臨床試験で試験が行われた最初の薬剤であった。アトルバスタチン単独で治療を受けた患者と比較して、トルセ

10

【0008】

現在は、他に二種類の候補薬剤ダルセトラピブ (dalcetrapib) およびアナセトラピブ (anacetrapib) が大規模転帰試験を含む III 期臨床試験で試験されている。アナセトラピブの現在完了している DEFINE III 相試験からのデータは有望である。基底線スタチン療法とともにアナセトラピブによる治療を受けた患者は、スタチンのみで治療を受けた患者と比較して、138% の HDL-C 上昇および 40% の LDL-C 低下を示した。N. Engl. J. Med. 2010: 363: 2406-15 を参照する。DEFINE 試験でのデータは、アナセトラピブによって治療を受ける患者について死亡率上昇が起こる可能性が低いことを示すには十分であった。これまで研究されてきたか現在研究中の CETP 阻害薬と比較して有利な特性を有する可能性がある別の候補薬剤は、現在もなお探求中である。そのような特性には、例えば、これまで研究されてきた非常の親油性の高い化合物の多くのものと比較して高い効力、低い非特異的活性、良好な薬力学、高い生物学的利用能または低い食物効果などがあり得る。「食物効果」とは、薬剤を食物とともに投与されるか否かを問わず患者が最後に食べた時期および食事の脂肪含有量に応じて起こる活性薬剤への曝露における変動性を指す。

20

【課題を解決するための手段】

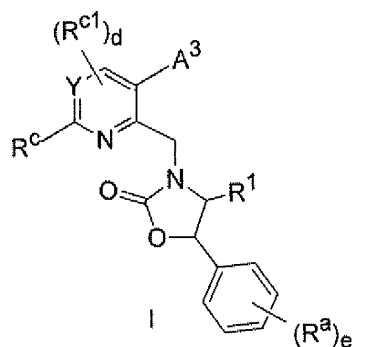
30

【0009】

下記式 I の化合物またはその医薬として許容される塩は、下記に記載の有用性を有する強力な CETP 阻害薬である。

【0010】

【化 1】

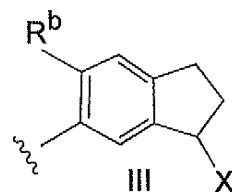
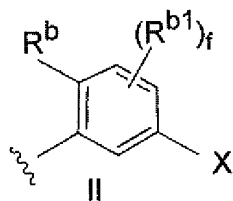


40

式 I の化合物において、 A^3 は下記式 II または式 III によって表される。

【0011】

【化 2】



式 I の化合物において、

Y は N または CH であり、 R^{c1} が構造中に存在して H ではない場合、CH は R^{c1} で置換されていても良く；

R^1 は H、 CF_3 または C_{1-3} アルキルであり；

各 R^a は独立に、1 から 5 個のハロゲンで置換されていても良い C_{1-3} アルキル、1 から 5 個のハロゲンで置換されていても良い $-OC_{1-3}$ アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、または 1 から 3 個のハロゲンで置換されていても良い C_{3-4} シクロアルキルであり；

R^c は、(a) R^c が結合しているヘテロ芳香族環に結合した 1 個の N を含む 4 から 7 員の単環式複素環であって、その単環式複素環が 1 から 3 個の二重結合、1 個のカルボニルおよびそれぞれ独立に N、O、S、 $S(O)$ もしくは $S(O)_2$ である 1 から 3 個の別のヘテロ原子基を含んでいても良いもの、または (b) R^c が結合しているヘテロ芳香族環に結合した 1 個の N を含む 5 から 8 員の二環式複素環であって、その二環式複素環が 1 から 3 個の二重結合、1 個のカルボニルおよびそれぞれ独立に N、O、S、 $S(O)$ もしくは $S(O)_2$ である 1 から 3 個の別のヘテロ原子基を含んでいても良いものであり、(a) または (b) で定義される R^c は、独立にハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルキルもしくは $-OC_{1-3}$ アルキルである 1 から 3 個の置換基で置換されていても良く、 C_{1-3} アルキルおよび $-OC_{1-3}$ アルキルは 1 から 3 個のハロゲンで置換されていても良く；

各 R^{c1} は独立に C_{1-3} アルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキルまたはハロゲンであり、いずれの場合もアルキルは 1 から 5 個のハロゲンで置換されていても良く；

R^b は、H、 C_{1-3} アルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{3-6}$ シクロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ もしくは $-OH$ であり、 C_{1-3} アルキルおよび $-OC_{1-3}$ アルキルは 1 から 5 個のハロゲンで置換されていても良く、 $-OC_{3-6}$ シクロアルキルは 1 から 3 個のハロゲンで置換されていても良く；

各 R^{b1} は独立に C_{1-3} アルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキルもしくはハロゲンであり、 C_{1-3} アルキルおよび $-OC_{1-3}$ アルキルは 1 から 5 個のハロゲンで置換されていても良く；

X は、

(a) (i) ハロゲン、(ii) $-C_{1-4}$ アルキル、(iii) $-C_{3-6}$ シクロアルキル-Y もしくは C_{1-3} アルキル-Y (Y は $-CN$ 、 $-OH$ もしくは $-OCH_3$ である。) または (iv) 独立にハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-OC_{1-4}$ アルキルもしくは $-C(=O)C_{1-2}$ アルキルである 1 から 3 個の基で置換されたフェニル (全ての使用において、アルキルおよびシクロアルキルは 1 から 3 個のハロゲンで置換されていても良い。)；

(b) D^1 (D^1 は $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-4}$ アルキルまたは $-C(=O)NR^2R^3$ である。)；

(c) $-C_{1-4}$ アルキル- D^1 (アルキルは 1 から 3 個のハロゲンで置換されていても良い。)；

(d) $-C_{3-6}$ シクロアルキル- D^1 (シクロアルキルは独立に $-C_{1-2}$ アルキルもしくはハロゲンである 1 から 2 個の基で置換されていても良く、 $-C_{1-2}$ アルキルは 1 から 3 個のハロゲンで置換されていても良い。)；

(e) $-C_{3-6}$ シクロアルキル- CH_2-D^1 (シクロアルキルは、独立に $-C_{1-2}$ アルキルもしくはハロゲンである 1 から 2 個の基で置換されていても良く、 $-C_{1-2}$

10

20

30

40

50

アルキルは1から3個のハロゲンで置換されていても良い。) ;

(f) -フェニル-D¹ (フェニルは、独立にハロゲン、-CN、-OH、-CH₃、-CF₃、-OCH₃もしくは-OCF₃である1から3個の置換基で置換されていても良い。) ;

(g) -Het-D¹ (Hetは、それぞれ独立にN、O、S、S(O)もしくはS(O)₂である1から4個のヘテロ原子基を有する5から6員のヘテロ芳香族環であり、Hetは独立にハロゲン、-CH₃、-CF₃、-OCH₃もしくは-OCF₃である1から3個の基で置換されていても良い。) ; または

(h) -C₁₋₂アルキル-Het (Hetは、独立に-CH₃、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃もしくはハロゲンである1から3個の基で置換されていても良い。) 10
であり ;

R²およびR³はそれぞれ独立にHもしくは-C₁₋₃アルキルであり、またはR²とR³が一体となって、3から5個の炭素を有する架橋基を形成していることで、4から6員の環状アミド基を生じていても良く ;

dは0から2の整数であり ;

eは0から3の整数であり ;

fは0から2の整数である。

【0012】

留意すべき点として、上記のR^cの定義において、そして他の複素環の定義において、その定義が1から3個の二重結合を有していても良い5から6員の複素環を含む場合、2 20
から3個の二重結合を有する複素環の中には芳香族であるものがある。それらは本明細書で定義の複素環でもある。

【0013】

式Iの化合物において、そして本発明の下位群および他の実施形態において、アルキル基およびアルコキシのようなアルキル基に基づく置換基は、別段の断りがない限り、直鎖または分岐であることができる。

【0014】

概して、式Iの化合物または本明細書における本発明の化合物について言及する場合、それは、本明細書において定義され得る式Iの化合物の下位集合を含むことを意味し、具体的には本明細書で提供される具体的な番号を付した実施例を含むことを意味する。 30

【発明を実施するための形態】

【0015】

本発明のさらに別の実施形態において、上記で定義の置換基は、互いに独立に、下記に記載のように別の形態を有することができる。そのような実施形態には、可能であれば、医薬として許容される塩などがある。

【0016】

当該化合物の下位群において、R¹はHまたはC₁₋₃アルキルである。好ましい下位群において、R¹はCH₃である。

【0017】

当該化合物の下位群において、各R^aは独立にCF₃、-OCF₃、CH₃、-OCH₃ 40
、ハロゲン、-CNもしくは1から3個のハロゲンで置換されていても良いシクロプロピルである。好ましい下位群において、各R^aは独立にCF₃、CH₃、-OCF₃、Cl、F、シクロプロピルもしくは-CNである。

【0018】

当該化合物の下位群において、R^cは、(a) R^cが結合しているヘテロ芳香族環に結合した1個のNを含む4から6員の単環式複素環であって、その単環式複素環が1から2個の二重結合、1個のカルボニルおよびそれぞれ独立にO、Nもしくは-S(O)₂-である1から2個の別のヘテロ原子基を含んでいても良いもの、または(b) R^cが結合しているヘテロ芳香族環に結合した1個のNを含む6から7員の二環式複素環であって、その二環式複素環が、1から2個の二重結合、1個のカルボニルおよびそれぞれ独立にO、 50

Nもしくは $-S(O)_2-$ である1から2個の別のヘテロ原子基を含んでいても良いものであり、(a)または(b)で定義の R^c は、それぞれ独立にハロゲン、 $-OH$ 、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 CF_3 もしくは $-OCF_3$ である1から2個の置換基で置換されていても良い。

【0019】

当該化合物の他の下位群において、 R^c は、(a) R^c が結合しているヘテロ芳香族環に結合した1個のNを含む4から6員の単環式複素環であって、その単環式複素環が1個のカルボニルおよびO、Nもしくは $-S(O)_2-$ である1個の別のヘテロ原子基を含んでいても良いもの；(b) R^c が結合しているヘテロ芳香族環に結合した1個のNを含む5員の単環式ヘテロ芳香族環であって、その5員の単環式ヘテロ芳香族環がNである1個の別のヘテロ原子基を含んでいても良いもの；または(c) R^c が結合しているヘテロ芳香族環に結合した1個のNを含む6から7員の二環式複素環であって、その二環式複素環がNもしくはOである1個の別のヘテロ原子基を含んでいても良いものであり、(a)、(b)または(c)で定義の R^c は、それぞれ独立にF、 $-OH$ 、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 CF_3 もしくは $-OCF_3$ である1から2個の置換基で置換されていても良い。

10

【0020】

別の下位群の化合物において、 R^c はアゼチジン、アゼチジノン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾリジン1,1-ジオキサイド、2個の環員間で架橋するメチレン基を含むモルホリン環または縮合シクロプロピル環を含むピロリジン環であり、 R^c はそれぞれ独立にハロゲン、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ もしくは $-OCF_3$ である1から3個の置換基で置換されていても良い。

20

【0021】

好ましい実施形態において、 R^c は、それぞれ独立にF、 $-CH_3$ 、 $-OH$ もしくは $-OCH_3$ である1から2個の置換基で置換されていても良い。

【0022】

式Iの化合物の下位集合において、 R^{c1} は独立に CH_3 、 CF_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ またはハロゲンである。別の下位群において、各 R^{c1} は独立に $-CH_3$ またはBrである。

【0023】

式Iの化合物の別の下位集合において、 R^b はH、 C_{1-3} アルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{3-6}$ シクロアルキルもしくはハロゲンであり、 C_{1-3} アルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキルおよび $-OC_{3-6}$ シクロアルキルは1から3個のハロゲンで置換されていても良い。好ましい下位群において、 R^b はH、 $-C_{1-2}$ アルキル、 $-OCH_3$ 、Cl、Fまたは $-O$ -シクロプロピルである。

30

【0024】

式Iの化合物の別の下位群において、各 R^{b1} は独立にハロゲン、 CF_3 または CH_3 である。好ましい下位群において、 R^{b1} はFである。

【0025】

本発明の別の実施形態において、Xは下記の二つの記載で提供される通りである。上記または下記の他のリストでのXについての相当する選択肢に代えて、下記で提供されるXについての個々の選択肢を用いることができることから、例えば、下記のいずれかのリストにおけるXの定義での(a)を、下記の他のリストまたは上記で提供されるXの定義における(a)に代えて用いることが可能である。選択肢(b)(c)、(d)、(e)、(f)、(g)および(h)についても同じことが当てはまる。

40

【0026】

1実施形態または実施形態の集合において、Xは

(a) (i) Cl、(ii) $-C_{2-4}$ アルキル、(iii) $-C_{5-6}$ シクロアルキル-Yもしくは $-C_{1-3}$ アルキル-Y (Yは $-CN$ 、 $-OH$ もしくは $-OCH_3$ である。)または(iv) 独立にハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-OC_{1-4}$ アルキルもしくは $-C(=O)C_{1-2}$ アルキルである1から3個の基で置換された-

50

フェニル（全ての場合で、アルキルおよびシクロアルキルは1から3個のハロゲンで置換されていても良い。）；

(b) D^1 (D^1 は $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-4}$ アルキルもしくは $-C(=O)NR^2R^3$ である。)；

(c) $-C_{1-4}$ アルキル $-D^1$ (アルキルは1から3個のFで置換されていても良い。)；

(d) $-C_{3-6}$ シクロアルキル $-D^1$ (シクロアルキルは、独立に $-CH_3$ 、 CF_3 もしくはハロゲンである1から2個の基で置換されていても良い。)；

(e) $-C_{3-6}$ シクロアルキル $-CH_2-D^1$ (シクロアルキルは、独立に $-CH_3$ 、 CF_3 もしくはハロゲンである1から2個の基で置換されていても良い。)；

(f) $-フェニル-D^1$ (フェニルは独立にハロゲン、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ もしくは $-OCF_3$ である1から3個の置換基で置換されていても良い。)；

(g) $-HET(1)-D^1$ ($HET(1)$ は、独立にN、O、S、 $S(O)$ もしくは $S(O)_2$ である1から2個のヘテロ原子基を有する5から6員のヘテロ芳香族環であり、 $HET(1)$ は独立にハロゲン、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ もしくは $-OCF_3$ である1から3個の置換基で置換されていても良い。)；または

(h) $-(CH_2)_{1-2}-HET(2)$ ($HET(2)$ は、N、OもしくはSである2から4個のヘテロ原子基を有する5員のヘテロ芳香族環であり、 $HET(2)$ は、独立に $-CH_3$ もしくはハロゲンである1から2個の基で置換されていても良い。)である。

【0027】

別の実施形態または実施形態の集合において、Xは下記で挙げられる通りであり、上記で説明したように、上記のXについての相当する選択肢に代えて、下記で提供されるXについての個々の選択肢を用いることができることから、例えば下記のリストにおける(a)を、上記のXについて前出の定義下での(a)に代えて用いることが可能である。選択肢(b)(c)、(d)、(e)、(f)、(g)および(h)についても同じことが当てはまる。

【0028】

Xは、

(a) Cl 、 $-CH_2CN$ 、 $-(CH_2)_{1-3}OH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}OCH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ (1から3個のFおよび1個の $-OH$ で置換されていても良い)、 $-シクロペンチル-OH$ 、 $-シクロヘキシル-CN$ 、または $-OH$ および $-C(=O)CH_3$ である2個の置換基で置換されたフェニル；

(b) D^1 (D^1 は、 $-CO_2H$ もしくは $-CO_2C_{1-4}$ アルキルである。)；

(c) $-C_{1-4}$ アルキル $-D^2$ (D^2 は $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-4}$ アルキルもしくは $-C(=O)NR^2R^3$ である。)；

(d) $-C_{3-6}$ シクロアルキル $-D^2$ ；

(e) $-C_{3-6}$ シクロアルキル $-CH_2-D^1$ ；

(f) $-フェニル-D^1$ (フェニルは、独立にハロゲンもしくは $-CH_3$ である1から3個の置換基で置換されていても良い。)；

(g) $-HET(1)-D^1$ ($HET(1)$ は、独立にN、OもしくはSである1から2個のヘテロ原子を有する5から6員のヘテロ芳香族環であり、 $HET(1)$ は、独立にハロゲン、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ もしくは $-OCF_3$ である1から3個の置換基で置換されていても良い。)；または

(h) $-(CH_2)_{1-2}-HET(2)$ ($HET(2)$ は2から4個のN原子を有する5員のヘテロ芳香族環であり、 $HET(2)$ は、独立に $-CH_3$ もしくはハロゲンである1から2個の基で置換されていても良い。)である。

【0029】

好ましい実施形態において、上記で定義の $HET(1)$ は、イソオキサゾール、ピラゾ

10

20

30

40

50

ール、ピラジン、チオフェン、フラン、チアゾール、ピロール、ピリジンまたはイミダゾールである。

【0030】

好ましい実施形態において、H E T (2) は、トリアゾール、テトラゾールまたはイミダゾールである。

【0031】

他の実施形態において、e は1から3の整数である。

【0032】

他の実施形態において、d は0または1である。

【0033】

他の実施形態において、d は0である。

【0034】

他の実施形態において、f は0または1である。

【0035】

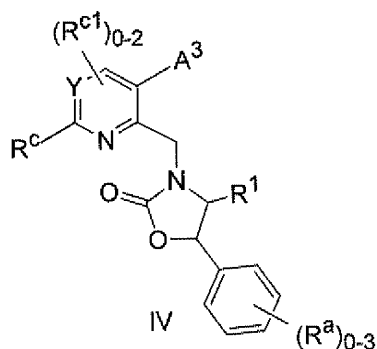
他の実施形態において、f は0である。

【0036】

別の実施形態において、本発明は、医薬として許容される塩を含む、下記に記載の式 I V を有する化合物と定義される。

【0037】

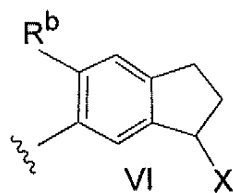
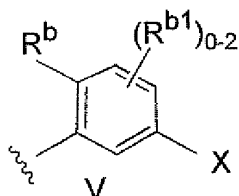
【化3】



式中、A³ は下記式 V または式 V I :

【0038】

【化4】



を持つ構造を有し；

Y は N または CH であり、CH は、R^{c1} が当該構造中に存在する場合は R^{c1} で置換されていても良く；

R¹ は H または C₁₋₃ アルキルであり；

各 R^a は、独立に CF₃、CH₃、ハロゲンもしくは CN であり；

R^c は、N を介して式 I のヘテロ芳香族環に結合している 1 個の N を含む 4 から 7 員の飽和環状アミン基であり、R^c は、独立にハロゲン、C₁₋₃ アルキルもしくは -OC₁₋₃ アルキルである 1 から 3 個の置換基で置換されていても良く、C₁₋₃ アルキルおよび -OC₁₋₃ アルキルは 1 から 3 個のハロゲンで置換されていても良く；

各 R^{c1} は、独立に C₁₋₃ アルキルまたはハロゲンであり；

R^b は、H、C₁₋₃ アルキル、-OC₁₋₃ アルキル、-OC₃₋₆ シクロアルキル

10

20

30

40

50

もしくはハロゲンであり、 C_{1-3} アルキルおよび $-OC_{1-3}$ アルキルは 1 から 3 個のハロゲンで置換されていても良く、 $-OC_{3-6}$ シクロアルキルは、それぞれ独立にハロゲン、 CF_3 もしくは CH_3 である 1 から 2 個の基で置換されていても良く；

各 R^{b1} は、独立にハロゲン、 CF_3 もしくは CH_3 であり；

X は、

(a) ハロゲン；

(b) D^1 (D^1 は、H、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル (アルキルは 1 から 3 個のハロゲンで置換されていても良い。)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-5}$ アルキル (アルキルは 1 から 3 個のハロゲンで置換されていても良い。)) および $-C(=O)NR^2$ R^3 からなる群から選択される。)；

(c) $-C_{1-5}$ アルキル $-D^1$ ；

(d) $-C_{3-6}$ シクロアルキル $-D^2$ (シクロアルキルは、独立に $-C_{1-2}$ アルキルおよびハロゲンから選択される 1 から 2 個の基で置換されていても良く、 D^2 は D^1 、 $-C_{1-4}$ アルキル $-CO_2H$ および $-C_{1-4}$ アルキル $-CO_2C_{1-4}$ アルキルから選択され、アルキルは 1 から 3 個のハロゲンで置換されていても良い。)；

(e) $-フェニル-D^2$ (フェニルは、独立にハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-OC_{1-4}$ アルキルおよび $-C(=O)C_{1-2}$ アルキルから選択される 1 から 3 個の置換基で置換されていても良い。)；

(f) 独立にハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-OC_{1-4}$ アルキルおよび $-C(=O)C_{1-2}$ アルキルから選択される 1 から 3 個の基で置換されていても良い $-フェニル$ ；または

(g) $-C_{0-2}$ アルキル $-Het-D^2$ (Het は、独立に N、S および O から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員のヘテロ芳香族環であり、 Het は独立にハロゲン、1 から 3 個のハロゲンで置換されていても良い $-C_{1-3}$ アルキルおよび 1 から 3 個のハロゲンで置換されていても良い $-OC_{1-3}$ アルキルから選択される 1 から 3 個の基で置換されていても良い。)

であり、

R^2 および R^3 は独立に H および $-C_{1-3}$ アルキルからなる群から選択されるか、 R^2 と R^3 が一体となって 3 から 5 個の炭素を有する架橋基を形成していることで、 R^2 および R^3 が同一の N 原子に結合している場合に 4 から 6 員の環状アミン基を生じている。

【0039】

定義および略称

「Ac」は、 $CH_3C(=O)-$ であるアセチルである。

【0040】

「アルキル」は、炭素鎖について別段の定義がない限り、直鎖もしくは分岐またはそれらの組み合わせであることができる飽和炭素鎖を意味する。アルコキシおよびアルカノイルなどの接頭語「アルク」を有する他の基も、炭素鎖について別段の定義がない限り、直鎖もしくは分岐またはそれらの組み合わせであることができる。アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルなどがある。

【0041】

「アルキレン」基は、単官能性ではなく二官能性であるアルキル基である。例えば、メチルはアルキル基であり、メチレン ($-CH_2-$) は相当するアルキレン基である。二官能性として示されているアルキル基は、例えばそれがアルキル基と称されているとしても、アルキレン基である、

「アルケニル」は、少なくとも 1 個の炭素-炭素二重結合を有し、直鎖もしくは分岐またはそれらの組み合わせであることができる炭素鎖を意味する。アルケニルの例には、ビニル、アリル、イソプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、1-プロペニル、2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニルなどがある。

【0042】

「アルキニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有し、直鎖もしくは分岐またはそれらの組み合わせであることができる炭素鎖を意味する。アルキニルの例には、エチニル、プロパルギル、3-メチル-1-ペンチニル、2-ヘプチニルなどがある。

【0043】

「シクロアルキル」は、別段の断りがない限り、炭素原子3～8個を有する飽和炭素環を意味する。その用語は、アリール基に縮合したシクロアルキル環も含む。シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどがある。「シクロアルケニル」は、1個もしくは2個の二重結合を有する非芳香族炭素環を意味する。

【0044】

置換基もしくはある構造中の基を説明するのに用いられる場合の「アリール」は、単環式もしくは二環式の化合物であって、それらの環が芳香族であり、炭素環原子のみを有するものを意味する。「アリール」という用語は、シクロアルキルもしくは複素環に縮合しているアリール基も指すことができる。好ましい「アリール」は、フェニルおよびナフチルである。フェニルは通常、最も好ましいアリール基である。

【0045】

「複素環」、「複素環式」および「複素環系」は、別段の断りがない限り独立にN、S、O、S(O)、S(O)₂および(N)Rから選択される1以上のヘテロ原子基を含み、1から3個の二重結合を有していても良い完全もしくは部分飽和または芳香族5から7員の環を意味し、RはHまたはアルキルである。概して、それらの用語を本明細書で使用する場合、それらは環員の数、二重結合（存在する場合）の数および具体的なヘテロ原子を含む。一部の場合の複素環は、二重結合数に応じて芳香族となる（例えば、3個の二重結合を有する6員の環）。S(O)、S(O)₂、およびN(R)はヘテロ原子基と称され、各ヘテロ原子基は、N、SおよびOについての場合のように、1個の環員としてカウントされる。

【0046】

「ベンゾ複素環」は、それぞれO、N、Sもしくは(NR)である1から2個のヘテロ原子を有する5から7員の複素環に縮合したフェニル環を表し、その複素環は1から3個の二重結合を有していても良く、Rは上記で定義の通りである。例としては、インドール、ベンゾフラン、2,3-ジヒドロベンゾフランおよびキノリンなどがある。

【0047】

「AIBN」は、アゾビスイソブチリオニトリルである。

【0048】

「BISPIN」はビス（ピナコラト）ジボロンである。

【0049】

「セライト（登録商標）」は、珪藻土の商標名である。セライト（登録商標）521は、実験室用の具体的な製品の名称である。

【0050】

「CV」は、カラム体積（クロマトグラフィーカラムの体積）である。

【0051】

「DIPA」はジイソプロピルエチルアミンである。

【0052】

「DCM」はジクロロメタンである。

【0053】

「DEA」はジエチルアミンである。

【0054】

「DMF」はN,N-ジメチルホルムアミドである。

【0055】

「DMSO」はジメチルスルホキシドである。

【0056】

10

20

30

40

50

- 「E T O A c」は酢酸エチルである。
- 【0057】
- 「H O B T」は1-ヒドロキシベンゾトリアゾールである。
- 【0058】
- 「H P L C」は高速液体クロマトグラフィーである。
- 【0059】
- 「I P A C」は酢酸イソプロピルである。
- 【0060】
- 「L C M S」は、液体クロマトグラフィー質量分析である。
- 【0061】 10
- 「M e」はメチルを表す。
- 【0062】
- 「M e O H」はメタノールである。
- 【0063】
- 「M s C L」はメタンスルホニルクロライドである。
- 【0064】
- 「m C P B A」はメタ-クロロ過安息香酸である。
- 【0065】
- 「N a H M D S」はナトリウムヘキサメチルジシラジドである。
- 【0066】 20
- 「N C S」はN-クロロコハク酸イミドである。
- 【0067】
- 「N M P」はN-メチル-2-ピロリドンである。
- 【0068】
- 「r. b. f.」は丸底フラスコである。
- 【0069】
- 「R P」は逆相を意味する。
- 【0070】
- 「r. t.」および「R T」は室温の略称である。
- 【0071】 30
- 「S F C」は超臨界液体クロマトグラフィーである。
- 【0072】
- 「S M」は原料である。
- 【0073】
- 「S - P h o s」は2-ジシクロヘキシルホスフィノー-2', 6'-ジメトキシビフェニル(C A S # 6 5 7 4 0 8 - 0 7 - 6)である。
- 【0074】
- 「T E A」はトリエチルアミンである。
- 【0075】
- 「T F A」はトリフルオロ酢酸である。
- 【0076】 40
- 「T H F」はテトラヒドロフランである。
- 【0077】
- 「T L C」は薄層クロマトグラフィーである。
- 【0078】
- 「u w」はマイクロ波である。
- 【0079】
- 医薬組成物での場合のような「組成物」という用語は、有効成分および担体を構成する不活性成分、ならびに2種類以上の前記成分の組合せ、錯体形成もしくは凝集から、または1以上の前記成分の解離から、または1以上の前記成分の他の種類の反応もしくは相互
- 50

作用から直接または間接に生じる生成物を含む製造品を包含するものである。従って本発明の医薬組成物は、本発明の化合物および製薬上許容される担体を混合することで製造される組成物を包含するものである。

【0080】

置換基「テトラゾール」は、2H-テトラゾール-5-イル置換基およびその互変異体を意味する。

【0081】

光学異性体-ジアステレオマー-幾何異性体-互変異体

本明細書に開示の化合物は少なくとも二つの不斉中心を有することから、ラセミ体、ラセミ混合物、単一のエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーのように、純粋な立体異性体として、そして立体異性体の混合物として生じ得る。同じ二次元化学構造を有する異なる立体異性体は、CETP阻害に関して異なるレベルの活性を有し得ることから、一部の立体異性体が他のものより高い活性を有し得る。CETPの強力な阻害薬である化合物は、患者において、HDL-C上昇、LDL-C低下、異脂肪血症の治療、ならびにアテローム性動脈硬化症に関する状態の予防、治療もしくは発症遅延に有用であり得る。ほとんど活性を持たない立体異性体は、CETP阻害についての理解を深めるための研究手段としての有用性を有する可能性がある。従って、特許請求される化合物の全ての立体異性体が有用性を有する。式Iの化合物は、アトロプ異性体（回転異性体）として生じる可能性もあり、それはNMRスペクトル測定によって観察することができ、場合によっては、他のアトロプ異性体に変換して、それらを単離およびアッセイできるほどに安定なものであることができる。

【0082】

塩

「医薬として許容される塩」という用語は、無機または有機塩基および無機または有機酸を含む医薬として許容される非毒性の塩基または酸から製造される塩を意味する。無機塩基から誘導される塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン塩、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などを含む。特に好ましくは、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウム塩である。固体の塩は、1以上の結晶構造で存在する可能性があり、水和物の形態であってもよい。医薬として許容される非毒性の有機塩基から誘導される塩は、一級、二級および三級アミン、天然の置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、ならびに塩基性イオン交換樹脂、例えばアルギニン、ペタイン、カフェイン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチルアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの塩などがある。

【0083】

本発明の化合物が塩基性である場合、塩は、無機酸および有機酸を含む医薬として許容される非毒性の酸から製造することができる。このような酸には、酢酸、アジピン酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、ジエチル酢酸、エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、イソニコチン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフタレンジスルホン酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、フェニルプロピオン酸、リン酸、ピメリン酸、ピバリン酸、プロピオン酸、サリチル酸、コハク酸、硫酸、スルファミン酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などがある。特に好ましくは、クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸および酒石酸である。

【0084】

本明細書において使用される場合、本発明の化合物についての言及は、式 I の化合物および実施例についての言及を意味し、そして、塩が可能である場合には医薬として許容される塩を含むことを意味するものと理解される。

【0085】

プロドラッグ

患者に投与した時または患者に投与した後に式 I の化合物に変換されるプロドラッグも、それらが患者に対して特許請求された医薬活性薬剤部分を提供するという意味において本発明の化合物である。

【0086】

用途

本明細書に開示の化合物は、その医薬として許容される塩も含めて、強力な CETP の阻害薬である。従って、その化合物は、CETP の阻害によって治療される疾患および状態を有する哺乳動物患者、好ましくはヒト患者を治療する上で有用である。

【0087】

本発明の 1 態様は、式 I の化合物の治療上有効量を、治療を必要としている患者に投与することにより、CETP を阻害することにより治療もしくは予防することができる疾患もしくは状態を治療し、またはこれらの発症のリスクを低下させる方法を提供する。患者は、ヒトまたは哺乳動物であるが、ヒトであることが最も多い。「治療上有効量」は、特定の疾患の治療において所望の臨床転帰を得るのに有効である化合物の量である。

【0088】

本発明の化合物により治療することができる疾患もしくは状態または本発明の化合物により治療された結果として患者の発症のリスクが低下する疾患もしくは状態には、動脈硬化症、末梢血管疾患、異脂肪血症、高ベータリポタンパク質血症、低アルファリポタンパク質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、家族性高コレステロール血症、心血管障害、狭心症、虚血、心虚血、卒中、心筋梗塞、再灌流傷害、血管形成再狭窄、高血圧症、糖尿病の血管合併症、肥満症、内毒素血症およびメタボリック症候群などがある。

【0089】

本明細書に開示の化合物は、HDL-C の上昇および／または HDL-C と LDL-C との比の増加に特に有効である。その化合物は、LDL-C を低下させる上でも有効であり、異脂肪血症の治療においても有効であり得る。HDL-C および LDL-C のこれらの変化は、アテローム性動脈硬化症の治療、アテローム性動脈硬化症の進行の軽減もしくは逆転、アテローム性動脈硬化症の進行のリスクの低下またはアテローム性動脈硬化症の予防に有益であり得る。従って、本明細書に開示の化合物は、アテローム性動脈硬化症の治療、アテローム性動脈硬化症の進行の軽減もしくは逆転、アテローム性動脈硬化症進行のリスク低下、およびアテローム性動脈硬化症の予防において有用であることが期待される。

【0090】

同様に、本明細書に記載の化合物を用いるアテローム性動脈硬化症および異脂肪血症についての適応を下記に記載し、薬剤製品は「CETP 阻害薬」と表記している。

【0091】

アテローム性動脈硬化症：既存の冠動脈疾患、脳血管疾患もしくは末梢血管疾患のために心血管事象のリスクが高い患者では、HMG-CoA レダクターゼ阻害薬と併用投与される CETP 阻害薬が、冠動脈疾患による死亡、心筋梗塞、冠動脈血管再生術、虚血性脳卒中および心血管死のリスク低減に適応される。

【0092】

異脂肪血症：スタチンと併用投与される CETP 阻害薬が、混合型または原発性異脂肪血症患者における高い LDL-C、アポリポタンパク質 B (ApoB)、リポタンパク質 a (Lp(a))、非-HDL-C および総コレステロールを低下させ、HDL-C およ

10

20

30

40

50

びアポリボタンパク質A-1 (ApoA-1)を上昇させるのに適応される。

【0093】

投与および用量範囲

哺乳動物、特にヒトに本発明の化合物の有効用量を提供するために、任意の好適な投与経路を使用することができる。例えば、経口投与、直腸投与、局所投与、非経口投与、経眼投与、経肺投与、経鼻投与などが使用され得る。剤形は、錠剤、トローチ剤、分散剤、懸濁剤、液剤、カプセル剤、クリーム剤、軟膏剤、エアロゾル剤などを含む。好ましくは、式Iの化合物は経口投与される。

【0094】

式Iの化合物が適応される疾患を治療する場合、本発明の化合物が、好ましくは単回1日用量として、または1日当たり複数回投与に分割して約0.1ミリグラムから約1000ミリグラムの1日投与量で投与されるとほぼ満足な結果が得られる。

【0095】

経口投与は通常、錠剤を用いて行われる。錠剤での用量の例には、0.1mg、0.5mg、1mg、2mg、5mg、10mg、25mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mgおよび1000mgなどがある。他の経口製剤も同じ用量を有することができる（例えばカプセル）。好ましい用量は、50から200mgの範囲である。

【0096】

医薬組成物

本発明の別の態様は、式Iの化合物および医薬として許容される担体を含む医薬組成物を提供する。本発明の医薬組成物は、有効成分としての式Iの化合物または医薬として許容される塩、ならびに医薬として許容される担体および必要に応じて他の治療成分を含む。「医薬として許容される塩」という用語は、無機塩基または無機酸および有機塩基または有機酸を含む、医薬として許容される非毒性の塩基または酸から製造される塩を意味する。プロドラッグが投与される場合、医薬組成物はプロドラッグまたは医薬として許容されるこの塩をも含むことができる。医薬組成物は、本質的に、他の治療成分を用いずに式Iの化合物もしくはその化合物の医薬として許容される塩および医薬として許容される担体からなっていることもよい。

【0097】

医薬組成物は、経口投与、直腸投与、局所投与、非経口投与（皮下投与、筋肉投与および静脈投与など）、眼球投与（眼内投与）、肺投与（経鼻もしくは口腔吸入）または経鼻投与に好適な組成物を含むが、任意の所与の症例において最も好適な経路は、治療される状態の性質および重度、ならびに有効成分の性質によって決まる。本組成物は単位製剤として提供することが便利であることができ、薬学分野において公知のいずれかの方法によって製造することができる。

【0098】

実際の使用において、式Iの化合物は、有効成分として慣用の医薬配合技術により医薬担体と十分に混合して組み合わせることができる。担体は、投与、例えば経口投与または非経口投与（静脈投与など）において所望の製剤の形態に応じて非常に多様な形態を取り得る。経口製剤用の組成物の調製において、通常、医薬媒体の何れかを使用することができる。経口液体製剤、例えば懸濁液、エリキシル剤および液剤などの場合、例えば、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、防腐剤、着色剤など；または、経口固体製剤、例えば粉剤、硬および軟カプセル剤、ならびに錠剤などの場合、担体、例えば、デンプン、糖、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などを使用することができる。液体製剤より固体経口製剤が好ましい。

【0099】

錠剤およびカプセル剤は、投与が容易であるので、最も有利な経口単位製剤であり、この場合、明らかに、固体の医薬担体を使用される。所望により、錠剤は標準的な水性または非水性技術によりコーティングすることができる。このような組成物および製剤は、少なくとも0.1%の活性化合物を含有すべきである。当然のことながら、これらの組成物中の活性化合物の割合は変動し得るものであり、簡便には単位の重量の約2パーセントから約60パーセントであり得る。このような治療上有用な組成物中の活性化合物の量は、有効用量が得られるような量である。活性化合物は、例えば、滴剤または噴霧剤として経鼻投与することもできる。

【0100】

錠剤、丸薬、カプセル剤などは、結合剤、例えばトラガカントガム、アラビアガム、トウモロコシデンプンまたはゼラチン；賦形剤、例えばリン酸二カルシウム；崩壊剤、例えばトウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、アルギン酸；潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム；および甘味剤、例えばショ糖、乳糖またはサッカリンを含有してもよい。単位製剤がカプセル剤である場合、それは上記の種類の材料に加えて液体担体、例えば脂肪油を含有してもよい。

10

【0101】

種々の他の材料が、コーティングとして、または用量単位の物理形態を変えるために存在しても良い。例えば、錠剤は、シュラック、糖またはこれら両方でコーティングされていてよい。シロップ剤またはエリキシル剤は、有効成分に加えて甘味剤としてのショ糖、防腐剤としてのメチルおよびプロピルパラベン、色素および香味剤、例えばチェリーまたはオレンジフレーバーを含有してよい。

20

【0102】

式Iの化合物は、非経口投与することもできる。その化合物の液剤または懸濁剤は、界面活性剤、例えばヒドロキシプロピルセルロースと好適に混合された水の中で調製することができる。分散剤は、グリセロール、液体ポリエチレングリコールおよび油中のこれらの混合物の中で調製することもできる。通常の貯蔵および使用条件下で、これらの製剤は微生物の増殖を防止するために防腐剤を含有する。

【0103】

注射使用に好適な医薬形態は、無菌の水溶液または分散液および無菌の注射液または分散液の即時調製用無菌粉末を含む。いずれの場合も、その製剤は無菌でなければならず、容易に注射することができる程度に流動性でなければならない。その製剤は、製造および貯蔵の条件下で安定でなければならず、微生物、例えば細菌および真菌の汚染作用を受けないように保存されなければならない。担体は、例えば水、エタノール、多価アルコール（例えば、グリセリン、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール）、これらの好適な混合物および植物油を含有する溶媒または分散媒であってよい。

30

【0104】

併用療法

医薬として許容される塩を含む式Iの化合物を、式Iの化合物が有用である疾患または状態の治療または軽減に有用でもあり得る他薬剤と組み合わせて使用することができる。このような他の薬剤は、このような他薬剤について一般に使用される経路および量で、式Iの化合物と同時にまたは順次に投与することができる。式Iの化合物が1以上の他薬剤と同時に使用される場合、このような他薬剤および式Iの化合物を含有する単位製剤の医薬組成物が好ましい。しかしながら、併用療法は、式Iの化合物および1種以上の他薬剤が同一もしくは異なるスケジュールで併用投与される療法をも含む。

40

【0105】

経口製剤が使用される場合、薬剤を組み合わせる単一の組合せ錠剤もしくは他の経口製剤とすることができ、または薬剤を別個の錠剤または他の経口製剤として一緒に包装することができる。本発明の化合物および他の有効成分は、1種以上の他の有効成分と組み合わせて使用される場合、それぞれが単独で使用される場合に比べて低い用量で使用することができることも想到される。従って、本発明の医薬組成物は、式Iの化合物に加えて1

50

以上の他の有効成分を含有する医薬組成物を含む。

【0106】

本発明の化合物（例えば、式 I）と組み合わせて投与することができ、別個にまたは同一の医薬組成物中で投与することができる他の有効成分の例には、患者の脂質プロファイルを改善する他の化合物、例えば（i）HMG-CoA還元酵素阻害剤（一般にはスタチン類、例えばラクトンプロドラッグ型でZOCOR（登録商標）およびMEVACOR（登録商標）として上市されており、投与後に阻害薬として機能するシンバスタチンおよびロバスタチン、ならびにジヒドロキシ開環酸HMG-CoAレダクターゼ阻害薬の医薬として許容される塩、例えばアトルバスタチン（特に、LIPITOR（登録商標）の名称で販売されているカルシウム塩）、ロスバスタチン（特に、CRESTOR（登録商標）の名称で販売されているカルシウム塩）、プラバスタチン（特に、PRAVACHOL（登録商標）の名称で販売されているナトリウム塩）、およびフルバスタチン（特に、LESCOL（登録商標）の名称で販売されているナトリウム塩）；リバスタチン、ピタバスタチンおよび他のスタチン類）、（ii）胆汁酸捕捉剤（コレスチラミン、コレスチポール、架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体、Colestid（登録商標）、LoCholest（登録商標）、（iii）ナイアシンおよび関連化合物、例えばニコチンアルコール、ニコチンアミドおよびニコチン酸またはこの塩、（iv）PPAR α 作動薬、例えばクロフィブレート、フェノフィブレート、ベザフィブレート、シプロフィブレートおよびエトフィブレートを含むゲムフィプロジルおよびフェノフィブリン酸誘導体（フィブレート）、（v）コレステロール吸収阻害剤、例えばスタノールエステル、ベータシトステロール、ステロールグリコシド、例えばチクエシド；およびアゼチジノン、例えばエゼチミブ、（vi）選択的ACAT-1およびACAT-2阻害剤および二重阻害剤を含むアシルCoA：コレステロールアシル転移酵素（ACAT）阻害剤、例えばアバシミブおよびメリナミド、（vii）フェノール系抗酸化剤、例えばプロブコール、（viii）ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質（MTP）/ApoB分泌阻害剤、（ix）抗酸化性ビタミン、例えばビタミンCおよびE、ならびにベータカロテン、（x）甲状腺ホルモン模倣体（thyromimetics）、（xi）LDL（低密度リポタンパク質）受容体誘発剤、（xii）血小板凝集阻害剤、例えば糖タンパク質IIb/IIIaフィブリンノーゲン受容体拮抗薬およびアスピリン、（xiii）ビタミンB12（シアノコバラミンとしても知られる）、（xiv）葉酸または医薬として許容されるこの塩もしくはエステル、例えばナトリウム塩およびメチルグルカミン塩、（xv）FXRおよびLXRリガンド（阻害剤および作動薬の両方を含む。）、（xvi）ABCA1遺伝子発現を増強する薬剤、ならびに（xvii）回腸胆汁酸輸送体などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0107】

患者の脂質プロファイルの改善（すなわち、HDL-Cの上昇およびLDL-Cの低下）などの上記の使用のための、そしてアテローム性動脈硬化症の治療、予防もしくは発症リスク低減のために本発明の化合物とともに使用することができる治療化合物の好ましい種類は、スタチンおよびコレステロール吸収阻害剤の一方または両方を含む。特に好ましくは、本発明の化合物と、スタチン、エゼチミブもしくはスタチンとエゼチミブの両方との組合せである。これらの組み合わせで使用可能なスタチン類には、シンバスタチン、ロバスタチン、ロスバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、リバスタチンおよびピタバスタチンなどがある。併用療法での使用に好ましいスタチン類には、シンバスタチン、アトルバスタチンおよびロスバスタチンなどがある。好ましい組み合わせには、本明細書に開示のCETP阻害薬および（a）アトルバスタチン；（b）シンバスタチン；（c）ロスバスタチン；（d）エゼチミブ；（e）アトルバスタチンおよびエゼチミブ；（f）シンバスタチンおよびエゼチミブ；または（g）ロスバスタチンおよびエゼチミブなどの1以上のコレステロール低下剤との組み合わせなどがある。

【0108】

最後に、本発明の化合物は、他の疾患、例えば糖尿病、高血圧症および肥満症の治療に

有用な化合物、ならびに他の抗アテローム性動脈硬化症化合物と使用することができる。このような組合せは、糖尿病、肥満症、アテローム性動脈硬化症および異脂肪血症のような1以上の疾患、またはメタボリック症候群に伴う複数の疾患を治療するのに使用することができる。それらの組合せは、これらの疾患の治療において相乗活性を示す可能性があり、有効成分の低下した用量、例えば組み合わせなければ治療量以下であると考えられる用量を投与することが可能となる。

【0109】

本発明の化合物と組み合わせて投与することができる他の有効成分の例には、以下のものなどの主として抗糖尿病化合物である化合物などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0110】

(a) グリタゾンおよび非グリタゾン（例えば、ピオグリタゾン、エングリタゾン、MCC-555、ロシグリタゾン、バラグリタゾン、ネトグリタゾン、T-131、LY-300512およびLY-818を含む、PPARガンマ作動薬およびパーシャル作動薬；

(b) ビグアニド、例えばメトフォルミンおよびフェンフォルミン；

(c) タンパク質チロシンホスファターゼ1B（PTP-1B）阻害剤；

(d) シタグリプチン、ビルダグリプチン、サクサグリプチン、アログリプチン、リナグリプチン、デュトグリプチンおよびジェミグリプチン（gemigliptin）を含むジペプチジルペプチダーゼIV（DP-IV）阻害剤；

(e) 例えば、インスリンリスプロ、インスリングルルギン、インスリン亜鉛懸濁液および吸入インスリン配合物などを含むインスリンまたはインスリン模倣体；

(f) スルホニル尿素、例えばトルブタミド、グリピジド、グリメピリド、アセトヘキサミド、クロルプロパミド、グリベンクラミドおよび関連材料；

(g) α -グリコシダーゼ阻害剤（例えば、アカルボース、アジポシン（adiposine）；カミグリボース；エミグリテート；ミグリトール；ボグリボース；プラジミシン-Q；およびサルボスタチン）；

(h) PPAR α/γ 二重作動薬、例えばムラグリタザル、テサグリタザル、ファルグリタザルおよびナベグリタザル；

(i) PPAR δ 作動薬、例えばGW501516およびWO97/28149に開示されているもの；

(j) グルカゴン受容体拮抗薬；

(k) GLP-1；GLP-1誘導体；GLP-1類似体、例えばエキセンディン、例えばエキセナチド（Byetta）；および非ペプチジルGLP-1受容体作動薬；

(l) GIP-1；ならびに

(m) 非スルホニルウレインスリン分泌促進物質、例えばメグリチニド（例えば、ナテグリニドおよびラペグリニド（rapeglinide））。

【0111】

抗糖尿病薬化合物との好ましい組み合わせには、本明細書に開示の化合物とDP-IV阻害薬（シタグリプチン、アログリプチン、ビルダグリプチン、サクサグリプチン、リナグリプチン、デュトグリプチンまたはジェミグリプチン）との組み合わせ、ビグアニド類との組み合わせ、およびDP-IV阻害薬およびビグアニドの両方との組み合わせなどがある。好ましいDP-IV阻害薬はシタグリプチンであり、好ましいビグアニドはメトフォルミンである。

【0112】

本発明と組み合わせて使用することができるこれらの他の有効成分は、5-HT（セロトニン）阻害剤、ニューロペプチドY5（NPY5）阻害剤、メラノコルチン4受容体（Mc4r）作動薬、カンナビノイド受容体1（CB-1）拮抗薬／インバース作動薬および β_3 アドレナリン受容体作動薬を含む抗肥満症化合物をも含む。これらは、本セクションにおいて後により詳細に列記されている。

【0113】

これらの他の有効成分は、炎症状態を治療するために使用される有効成分、例えばアスピリン、非ステロイド系抗炎症薬、グルココルチコイド、アザルフィジン、ならびにエトリコキシブ、セレコキシブ、ロフェコキシブおよびBextraを含む選択的シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害剤をも含む。

【0114】

降圧化合物も、本発明の化合物との併用治療において有利に使用することができる。本発明の化合物と使用することができる降圧化合物の例は、(1) アンジオテンシンII拮抗薬、例えばカンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタンおよびバルサルタン；(2) アンジオテンシン変換酵素阻害剤 (ACE阻害剤)、例えばアラセプリル、ベナゼプリル、カプトプリル、セロナプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、エナラプリラート、ホシノプリル、イミダプリル、リシノプリル、モエキセプリル、モベルチプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、スピラプリル、テモカプリルまたはトランドラプリルおよび；(3) カルシウムチャンネル遮断剤、例えばニフェジピンおよびジルチアザム；ならびに(4) エンドセリン拮抗薬を含む。

10

【0115】

本明細書に開示のCETP阻害薬と組み合わせることができる好ましい降圧剤には、アンジオテンシンII拮抗薬(ロサルタン)、ACE阻害薬(エナラプリルもしくはカプトプリル)およびヒドロクロチアジンのうちの1以上などがある。

20

【0116】

以下のものを含む抗肥満症化合物は、本発明の化合物と組み合わせて投与することができる：(1) 成長ホルモン分泌促進物質および成長ホルモン分泌促進物質受容体作動薬／拮抗薬、例えばNN703およびヘキサレリン；(2) タンパク質チロシンホスファターゼ-1B (PTP-1B) 阻害剤；(3) カンナビノイド受容体リガンド、例えばカンナビノイドCB₁受容体拮抗薬またはインバース作動薬、例えばリモナバント (Sanofi Synthelabo)、AMT-251、ならびにSR-14778およびSR141716A (Sanofi Synthelabo)、SVL-319 (Solway)、BAY65-2520 (Bayer)；(4) 抗肥満症セロトニン作用薬、例えばフェンフルラミン、デキスフェンフルラミン、フェンテルミンおよびシブトラミン；(5) β3-アドレナリン受容体作動薬、例えばAD9677/TAK677 (Dainippon/Takeda)、CL-316、243、SB418790、BRL-37344、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、Trecadrine、ZenecaD7114およびSR59119A；(6) 膵臓リパーゼ阻害剤、例えばオルリスタット (Xenical (登録商標))、TritonWR1339、RHC80267、リプスタチン、テトラヒドロリプスタチン、テアサポニンおよびジエチルウンベリフェリルホスフェート；(7) ニューロペプチドY1拮抗薬、例えばBIBP3226、J-115814、BIBO3304、LY-357897、CP-671906およびGI-264879A；(8) ニューロペプチドY5拮抗薬、例えばGW-569180A、GW-594884A、GW-587081X、GW-548118X、FR226928、FR240662、FR252384、1229U91、GI-264879A、CGP71683A、LY-377897、PD-160170、SR-120562A、SR-120819AおよびJCF-104；(9) メラニン濃縮ホルモン (MCH) 受容体拮抗薬；(10) メラニン濃縮ホルモン1受容体 (MCH1R) 拮抗薬、例えばT-226296 (Takeda)；(11) メラニン濃縮ホルモン2受容体 (MCH2R) 作動薬／拮抗薬；(12) オレキシン-1受容体拮抗薬、例えばSB-334867-A；(13) メラノコルチン作動薬、例えばMelanotan II；(14) 他のMc4r (メラノコルチン4受容体) 作動薬、例えばCHIR86036 (Chiron)、ME-10142およびME-10145 (Melacure)、CHIR86036 (Chiron)；PT-141および

30

40

50

PT-14 (Palatin); (15) 5HT-2 作動薬; (16) 5HT_{2C} (セロトニン受容体_{2C}) 作動薬、例えば BVT 933、DPCA 37215、WAY 161503 および R-1065; (17) ガラニン拮抗薬; (18) CCK 作動薬; (19) CCK-A (コレシストキニン-A) 作動薬、例えば AR-R15849、GI181771、JMV-180、A-71378、A-71623 および SR146131; (20) GLP-1 作動薬; (21) コルチコトリピン放出ホルモン作動薬; (22) ヒスタミン受容体-3 (H₃) モジュレーター; (23) ヒスタミン受容体-3 (H₃) 拮抗薬/インバース作動薬、例えば ヒオペラミド (hioperamide)、3-(1H-イミダゾール-4-イル) プロピル N-(4-ペンテニル) カルバメート、クロベンプロピット、ヨードフェンプロピット、イモプロキシファン および GT2394 (Gliatec h); (24) β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素-1 阻害剤 (11 β -HSD-1 阻害剤)、例えば BVT 3498 および BVT 2733、(25) PDE (ホスホジエステラーゼ) 阻害剤、例えば テオフィリン、ペントキシフィリン、ザプリナスト、シルデナフィル、アムリノン、ミルリノン、シロスタミド、ロリプラム および シロミラスト; (26) ホスホジエステラーゼ-3 B (PDE3B) 阻害剤; (27) NE (ノルエピネフリン) 輸送体阻害剤、例えば GW320659、デスピラミン (despiramine)、タルスプラム および ノミフェンシン; (28) グレリン受容体拮抗薬; (29) 組換えヒトレプチン (PEG-OB、Hoffman-La Roche) および 組換えメチオニルヒトレプチン (Amgen) を含むレプチン; (30) レプチン誘導体; (31) BRS3 (ボンベシン受容体サブタイプ3) 作動薬、例えば [D-Phe6、ベーター-Ala11、Phe13、Nle14] Bn (6-14) および [D-Phe6、Phe13] Bn (6-13) プロピルアミド; (32) CNTF (毛様体神経栄養因子)、例えば GI-181771 (Glaxo-SmithKline)、SR146131 (Sanofi Synthelabo)、ブタビンジド (butabindide)、PD170、292 および PD149164 (Pfizer); (33) CNTF 誘導体、例えば アクソカイン (Regeneron); (34) モノアミン再取り込み阻害剤、例えば シブトラミン; (35) UCP-1 (脱共役タンパク質-1、2 または 3) 活性化剤、例えば フィタン酸、4-[(E)-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1-プロペニル] 安息香酸 (TTNPB) および レチノイン酸; (36) 甲状腺ホルモン β 作動薬、例えば KB-2611 (KaroBioBMS); (37) FAS (脂肪酸合成酵素) 阻害剤、例えば Cerulenin および C75; (38) DGAT1 (ジアシルグリセロールアシル転移酵素1) 阻害剤; (39) DGAT2 (ジアシルグリセロールアシル転移酵素2) 阻害剤; (40) ACC2 (アセチル CoA カルボキシラーゼ-2) 阻害剤; (41) グルココルチコイド拮抗薬; (42) アシル-エストロゲン、例えば オレオイル-エストロン; (43) ジカルボキシレート輸送体阻害剤; (44) ペプチド YY、PYY3-36、ペプチド YY 類似体、誘導体 および 断片、例えば BIM-43073D、BIM-43004C、(45) ニューロペプチド Y2 (NPY2) 受容体作動薬、例えば NPY3-36、Nアセチル [Leu (28、31)] NPY24-36、TASP-V および シクロ-(28/32)-Ac-[Lys28-Glu32]-(25-36)-pNPY; (46) ニューロペプチド Y4 (NPY4) 作動薬、例えば 膵臓ペプチド (PP); (47) ニューロペプチド Y1 (NPY1) 拮抗薬、例えば BIBP3226、J-115814、BIBO3304、LY-357897、CP-671906 および GI-264879A; (48) オピオイド拮抗薬、例えば ナルメフェン (Revex (登録商標))、3-メトキシナルトレキソン、ナロキソン および ナルトレキソン; (49) グルコース輸送体阻害剤; (50) ホスフェート輸送体阻害剤; (51) 5-HT (セロトニン) 阻害剤; (52) ベータ遮断剤; (53) ニューロキニン-1 受容体拮抗薬 (NK-1 拮抗薬); (54) クロベンゾレクス; (55) クロホレクス; (56) クロミノレクス; (57) クロルテルミン; (58) シクレキセドリン (cyclexedrine); (59) デキストロアンフェタミン; (60) ジフェメトキシジン (diphenmethoxidine)、(61) N-エチル

10

20

30

40

50

アンフェタミン；（６２）フェンブトラゼート；（６３）フェニソレクス；（６４）フェンプロレクス；（６５）フルドレクス；（６６）フルミノレクス；（６７）フルフリルメチルアンフェタミン；（６８）レバンフェタミン；（６９）レボファセトペラン；（７０）メフェノレックス；（７１）メタンフェプラモン；（７２）メタンフェタミン；（７３）ノルシュードエフェドリン；（７４）ペントレクス；（７５）フェンジメトラジン；（７６）フェンメトラジン；（７７）ピシロレクス；（７８）フィトファーム５７；（７９）ゾニサミド、（８０）アミノレクス；（８１）アンフェクロラル；（８２）アンフェタミン；（８３）ベンゾフェタミン、ならびに（８４）クロルフェンテルミン。

【０１１７】

本発明の化合物を使用する上述の併用療法は、メタボリック症候群の治療においても有用であり得る。ある広く使用されている定義によれば、メタボリック症候群を罹患している患者は、以下の５種の症状の群：（１）腹部肥満症；（２）高トリグリセリド血症；（３）低い高密度リポタンパク質コレステロール（HDL）；（４）高血圧症および（５）高い空腹時グルコース（患者が糖尿病をも罹患している場合、２型糖尿病に特徴的な範囲内であり得る。）から選択される３種以上の症状を有することを特徴とする。これらの症状のそれぞれは、最近発表されたThird Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III)、National Institutes of Health, 2001, NIH Publication No. 01-3670において臨床的に定義されている。メタボリック症候群を罹患している患者は、アテローム性動脈硬化症および冠動脈心疾患などの上記列記の大血管および小血管合併症を発症するリスクが増加する。上述の組合せは、メタボリック症候群の１種以上の症状（例えば、２種の症状、３種の症状、４種の症状または５種の症状すべて）を同時に軽減することができる。

【０１１８】

アッセイ

プロトコール：CETP活性に関するシンチレーション近接アッセイ（SPA）

最初に、氷上で低密度リポタンパク質（LDL）（Meridian）をビオチオンと１時間インキュベートすることで、LDLをビオチン化し、その後にそれを透析して遊離ビオチオンを除去した。次に、多様な濃度の化合物を、50mM HEPES、150mM NaCl、pH7.4中、37℃で１時間にわたり、15nM CETP（試薬製造グループ、In Vitro Pharmacology, MRL Rahway）および50μg/mLのビオチン化LDLとともにインキュベートした。濃度約0.6nMで³H-コレステロールエステル高密度リポタンパク質（HDL）（American Radiochemicals Corp）を加えることで反応を開始した。反応を37℃で２時間進行させ、その後に12%酢酸を加えることで反応停止した。室温にしておいたPVTストレプトアビジンコーティングしたシンチレーション近接ビーズを、濃度4mg/mLで加えた。次に、アッセイ物を混合し、1/2時間後にMicrobetaプレート読取装置でカウントを行った。

【０１１９】

CETP触媒CEおよびTG転移のイン・ビトロ放射分析（RTAアッセイ）

試薬および入手源は、[³H]オレイン酸コレステリル（GE #TR. 886）、[³H]トリオレイン（Perkin-Elmer NET-431）、ブチル化ヒドロキシトルエン（Aldrich、#D4740-4）、DOPC（Sigma、#P6354）、臭化ナトリウム（Fisher scientific #S255-500）、PEG8000（Fisher、#BP233-1）、およびヒトHDL（Intracel Corp #RP-036）である。

【０１２０】

CETP転移活性を阻害する化合物を確認するために IC_{50} 値を求めるためのイン・ビトロアッセイを、発表されている方法(Morton and Zilvermit, (1981) A plasma inhibitor of triglyceride and cholesteryl ester transfer activities, J. Biol. Chem. 256(23), 11992-11995)の変法に基づいて行う。阻害薬がCETP活性を変える能力を、2種類の異なるアッセイ：組換えCETPを用いるアッセイおよびCETPの内因性血漿源を用いるアッセイを用いて調べる。両方のアッセイとも、 $[^3H]$ オレイン酸コレステリルまたは $[^3H]$ トリオレインの外因性LDLからHDLへの移動を測定するものである。

【0121】

最初にガラス管中にて200 μM ブチル化ヒドロキシトルエンの $CHCl_3$ 中溶液100 μL 、21.57mM DOPCのEtOH中溶液216 μL および500 μCi $[^3H]$ -トリオレイン(Perkin Elmer #NET-431)もしくは500 μCi $[^3H]$ -オレイン酸コレステリル(GE #TRK886)のいずれかを合わせることで放射標識ドナー粒子を得る。試薬を混合し、窒素下に乾燥させ、次に50mM Tris、27 μM EDTA (pH7.4) 2mLに再懸濁させる。短時間の渦攪拌後、溶液を透明になるまで超音波処理し、新鮮なヒト血清20mLと混合する。混合物を37℃で終夜インキュベートする。(Havel, Eder et al. 1955; Chapman, Goldstein et al. 1981)による方法に従ってNaBr中で順次超遠心浮遊することで、密度1.064 g/mLで $[^3H]$ 標識LDL基質を分離する。単離したら、粒子をCETP緩衝液(50mM Tris、pH7.4、100mM NaCl、1mM EDTA)中で3回透析する。ヒトHDLをInt race lから購入し、アクセプター粒子として用いる。

【0122】

転移アッセイを、96ウェルv字底ポリプロピレンプレートで行う。組換えCETPを用いるRTA(2%RTA)の場合、最終濃度128 $\mu g/mL$ HDL、20nM rCETP、2%ヒト血清および1×CETP緩衝液を用いてアッセイカクテルを調製する。DMSO中で希釈した各試験化合物1 μL を、ウェル当たりアッセイカクテル47 μL に加え、37℃で1時間インキュベートする。転移反応を開始するため、放射性標識LDL 2 μL を加える。37℃でさらに60分間インキュベートした後、等体積の20%(重量/体積)PEG8000でLDLを沈殿させることで転移作用を停止する。プレートを2000rpmにて4℃で30分間遠心する。HDL含有上清の40 μL 小分けサンプルをMicroScint 20 200 μL を用いてPackard Optiplat eに移し入れる。混和後、液体シンチレーションによってプレートのカウントを行う。ブランク(HDLアクセプター、CETP緩衝液およびDMSOのみを含むウェル)についての上清中に存在するカウントを、被験化合物含有物のカウントから減算し、非特異的転移についての補正を行うのに用いる。

【0123】

血清からの内因性CETPを用いる転移アッセイの場合(95%RTA)、総アッセイ体積の95%という最終血清濃度が得られて、アッセイにおいて約15nMの内因性CETP濃度が得られるようにヒト血清を加える以外は同じ手順を用いる。次に、これをHDLおよびCETP緩衝液と合わせ、反応を上記のように進行させ、記載の方法に従って停止する。

【0124】

阻害薬を含むサンプルのカウントと未阻害(DMSOのみ)陽性対照の速度との比較で、阻害パーセントを得る。シグモイド4パラメータ式に適合させた阻害パーセント-阻害薬濃度対数値のプロットを用いて、 IC_{50} を計算する。

【0125】

アッセイデータ

下記の表は、本明細書に記載のアッセイを用いたデータを提供するものである。そのデ

10

20

30

40

50

ータは、2%ヒト血清中でのRTAアッセイを用いて得た。いくつかの場合（実施例142、170および277）で、RTAアッセイは、95%ヒト血清中で行った。これらの測定には星印（*）で標識している。「N/A」と記入した実施例をアッセイに基づいて選択したが、実際のIC₅₀値はデータベースにはない。これらの実施例についてのIC₅₀値は、1000nM未満であると考えられている。最後に、いくつかの実施例についてのデータは、実施例中に構造とともに含まれており、表中にはない。

【0126】

【表1】

実施例	IC50 (nM)	実施例	IC50 (nM)	実施例	IC50(nM)
1	8	32	107	63	5
2	33	33	N/A	64	13
3	6	34	N/A	65	24
4	6	35	439	66	8
5	7	36	26	67	14
6	7	37	17	68	4
7	12	38	5	69	5
8	12	39	3	70	4
9	15	40	3	71	5
10	63	41	4	72	7
11	186	42	102	73	8
12	227	43	3	74	9
13	498	44	344	75	9
14	87	45	N/A	76	14
15	159	46	10	77	15
16	94	47	34	78	18
17	181	48	65	79	18
18	62	49	98	80	36
19	381	50	15	81	161
20	96	51	12	82	484

10

20

30

実施例	IC50 (nM)	実施例	IC50 (nM)	実施例	IC50(nM)
21	22	52	15	83	134
22	11	53	61	84	73
23	18	54	189	85	84
24	2	55	N/A	86	415
25	14	56	5	87	7
26	7	57	7	88	9
27	3	58	29	89	29
28	80	59	195	90	6
29	14	60	11	91	10
30	133	61	5	92	5
31	97	62	49	93	18
94	12	139	13	184	12
95	34	140	344	185	12
96	8	141	N/A	186	137
97	4	142	145*	187	4
98	223	143	7	188	18
99	177	144	17	189	5
100	N/A	145	16	190	146
101	37	146	160	191	9
102	8	147	94	192	N/A
103	31	148	84	193	105
104	4	149	4	194	145
105	51	150	7	195	44
106	12	151	99	196	381
107	72	152	10	197	59
108	5	153	53	198	50
109	9	154	27	199	237
110	44	155	40	200	55
111	5	156	42	201	166
112	184	157	10	202	16
113	29	158	21	203	106
114	50	159	55	204	114
115	285	160	9	205	54
116	77	161	7	206	203

10

20

30

40

実施例	IC50 (nM)	実施例	IC50 (nM)	実施例	IC50(nM)
117	25	162	6	207	44
118	N/A	163	14	208	25
119	5	164	16	209	99
120	33	165	11	210	22
121	28	166	46	211	23
122	15	167	771	212	75
123	N/A	168	6	213	14
124	33	169	187	214	8
125	60	170	110*	215	6
126	134	171	60	216	9
127	114	172	35	217	19
128	1085	173	21	218	12
129	18	174	18	219	44
130	32	175	72	220	330
131	10	176	415	221	145
132	4	177	19	222	115
133	39	178	6	223	289
134	N/A	179	5	224	14
135	89	180	56	225	66
136	55	181	7	226	110
137	605	182	297	227	65
138	2028	183	14	228	47
229	161	253	23	277	35*
230	95	254	15	278	N/A
231	403	255	395	279	189
232	54	256	5	280	23
233	38	257	90	281	N/A
234	267	258	7	282	N/A
235	6	259	4	283	9
236	13	260	12	284	16
237	10	261	42	285	4
238	5	262	3	286	4
239	7	263	5	287	3
240	7	264	2	288	11
241	475	265	23	289	7

10

20

30

40

実施例	IC ₅₀ (nM)	実施例	IC ₅₀ (nM)	実施例	IC ₅₀ (nM)
242	6	266	79	290	9
243	3	267	67	291	49
244	431	268	91	292	7
245	9	269	175	293	7
246	12	270	7	294	102
247	44	271	96	295	114
248	19	272	165	296	8
249	105	273	2295	297	375
250	54	274	1624	298	14
251	24	275	605		
252	63	276	76		

【実施例】

【0127】

下記の図式および実施例は、本発明についての評価および理解をさらに深めることを目的として提供されるものである。これらの実施例は例示的なものであって、いかなる形でも本発明を限定するものと理解すべきではない。本明細書に添付の特許請求の範囲が本発明の範囲を定義するものである。

【0128】

原料は市販されているか、公知の手順を用いるか下記に示した方法に従って製造される。これら実施例化合物は、下記に提供される一般図式を用いて合成することができる。例として挙げた化合物はいずれも、RTAアッセイまたはSPAアッセイを用いた測定で約2 nMから2295 nMのIC₅₀値を有する。好ましい化合物は約500 nM未満のIC₅₀値を有する。より好ましい化合物は約100 nM未満のIC₅₀値を有する。非常に好ましい化合物は、約50 nM未満のIC₅₀値を有する。

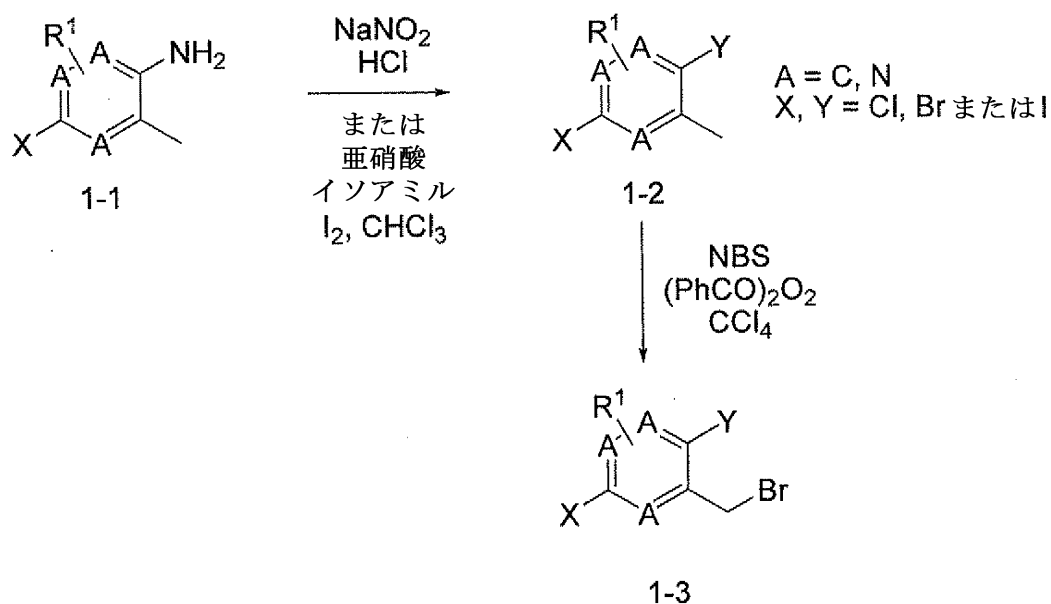
【0129】

合成図式

図式1

【0130】

【化5】



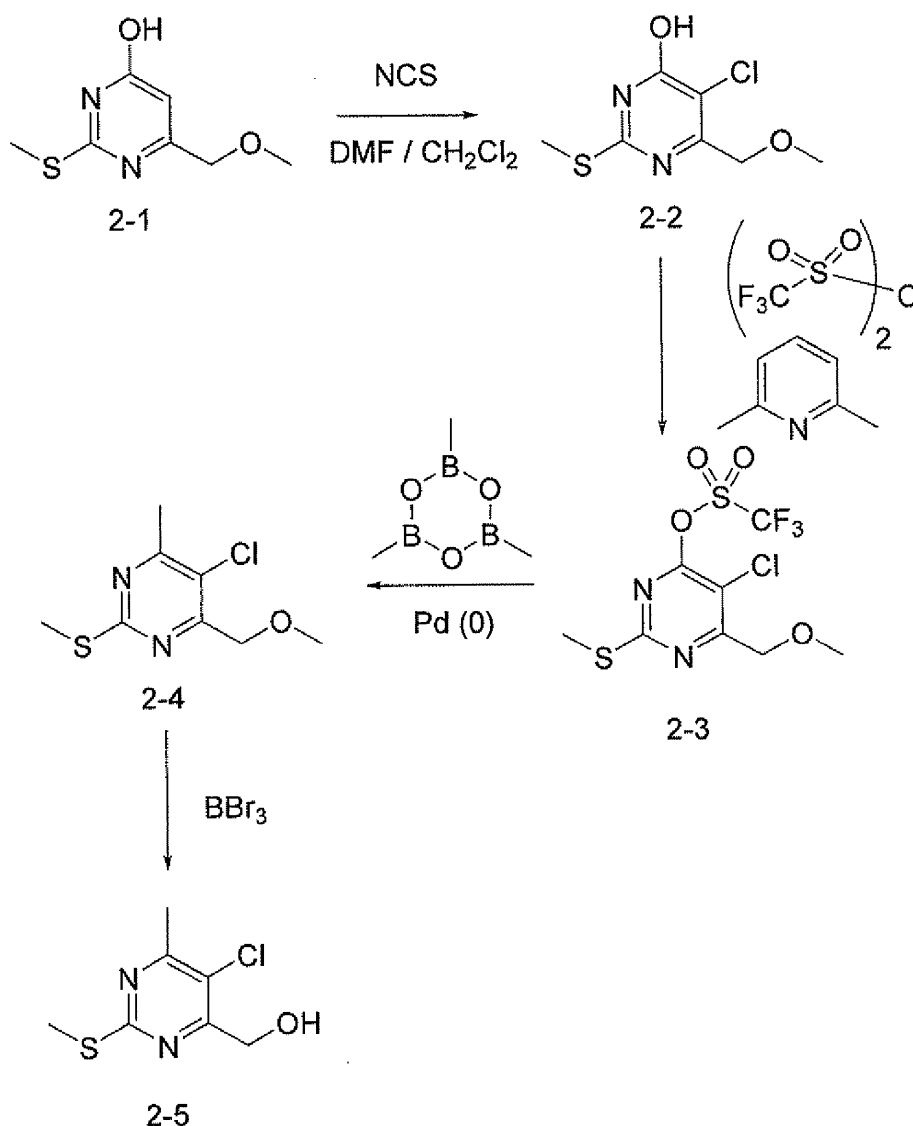
本発明の中間体を、図式 1 に示した方法に従って製造することができる。無希釈または THF もしくはアセトニトリルなどの溶媒中にて、ジヨードメタンの存在下に、購入することができるか公知の方法によって製造することができる適切に置換されたピリジルアミン 1-1 を亜硝酸イソamil、亜硝酸 n-ペンチル、亜硝酸 t-ブチルなどの試薬で処理することで、アリールハライド 1-2 を得ることができる（例えば Smith et al、J. Org. Chem. 55, 2543, (1990) およびそこで引用の参考文献を参照）。別法として、最初に亜硝酸イソamil、亜硝酸 n-ペンチル、亜硝酸 t-ブチル、亜硝酸ナトリウム／塩酸、亜硝酸を用いるジアゾニウム形成と、次に臭素、ヨウ素または塩化銅、臭化銅、ヨウ化銅、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウムなどのハロ塩の添加によって、ピリジルハライドを製造することができる。四塩化炭素中にて N-ブロモコハク酸イミドなどの臭化剤およびベンゾイルブロマイド、AIBN などのラジカル開始剤とともにピリジルメチル誘導体 1-2 を加熱することで、相当するブロモメチルピリジン 1-3 が得られる。

【0131】

図式 2

【0132】

【化 6】



本発明の中間体 2-5 は、図式 2 に示した方法に従って製造することができる。市販の 2-1 を、ジクロロメタン中にて NCS を用いてハロゲン化して中間体 2-2 を得ることができる。2, 6-ルチジンなどの好適な塩基の存在下に無水トリフルオロメタンスルホ

ン酸と反応させることでヒドロキシル基を活性化して、相当するトリフレート中間体 2-3 を得ることができる。一般にスズキ反応と称される有機遷移金属触媒交差カップリング反応を介して、中間体 2-4 を製造することができる。この方法では、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)またはテトラキストリフェニルホスフィン-パラジウム(0)などの好適なパラジウム触媒および炭酸ナトリウム水溶液もしくは第三リン酸ナトリウム水溶液などの塩基の存在下に、中間体 2-3 をトリメチルボロキシンと反応させることができる(Pure Appl. Chem. 1991, 63, 419-422)。その反応は通常、トルエン-EtOH 混合物またはジオキサンなどの不活性有機溶媒中、室温より高い温度で、3 から 24 時間の期間にわたって行う。スズキ反応における近年の進歩によって、この種類の変換を多くの場合で室温にて行うことが可能となっている(例えば、J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020-4028 およびそこに引用の参考文献を参照する。) 。ジクロロメタン中にて三臭化ホウ素と反応させることで、メトキシメチルエーテル中間体 2-4 を脱アルキル化して、本発明の中間体 2-5 を得ることができる。

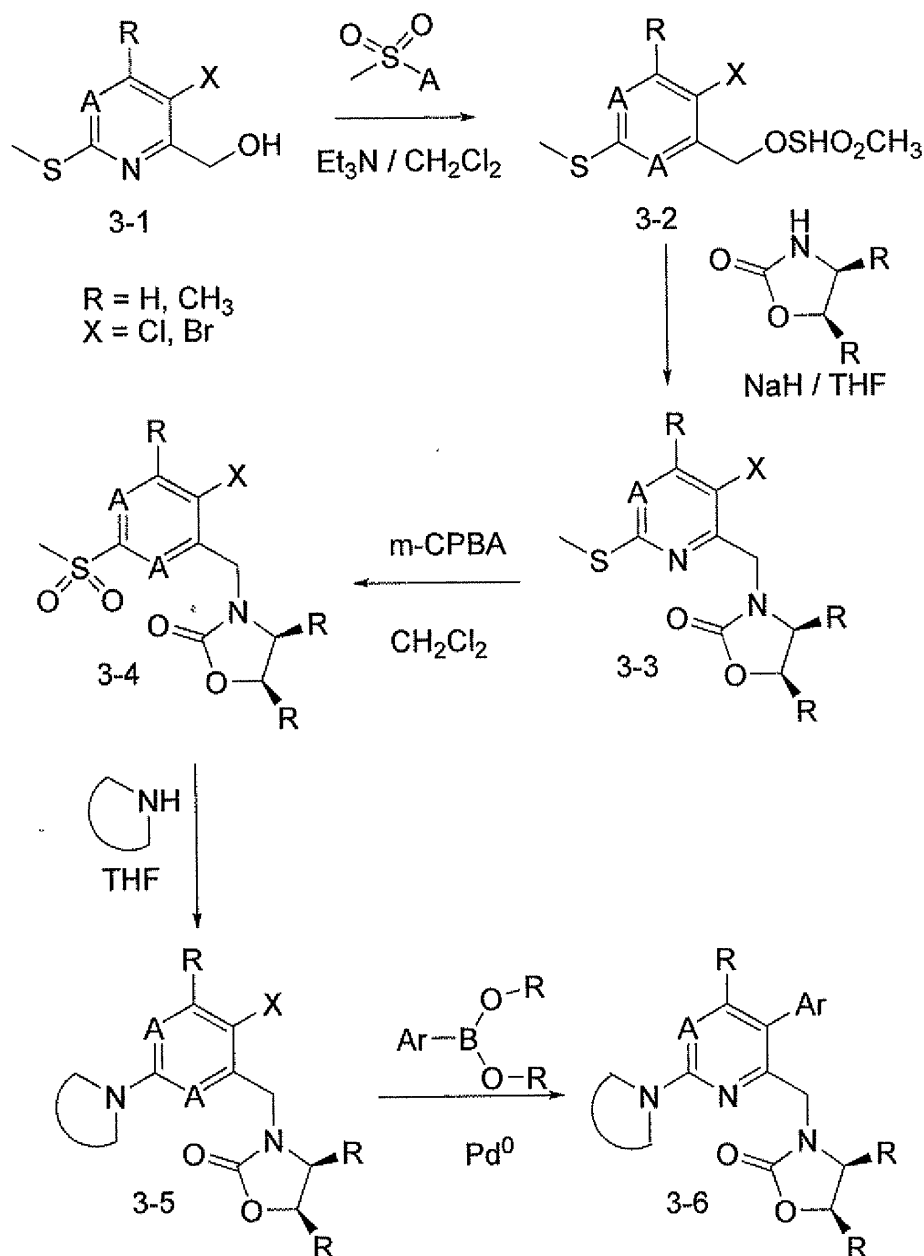
10

【0133】

図式 3

【0134】

【化 7】



図式 3 に示した方法に従って、本発明の化合物を製造することができる。

【0135】

中間体 3-1 は、図式 2 に示した方法に従って、または市販のピリミジンカルボン酸もしくはピリジンカルボン酸のカルボン酸基の還元によって得ることができる。その変換は、最初に触媒量の DMF の存在下にジクロロメタン中にてオキサリクロライドで処理することで相当する酸クロライドを形成し、次に水素化ホウ素ナトリウムなどによって還元

図式 5 に示した方法で製造される適切に置換されたオキサゾリジノンを、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテルなどの溶媒中、ナトリウムヘキサメチルジシラジドまたは水素化ナトリウムなどの塩基を用いて 3-2 によってアルキル化して、中間体 3-3 を得ることができる。ジクロロメタン中にて $m\text{-CPBA}$ 、オキソン（登録商標）などの好適な酸化剤で 3-3 を処理することで、メチルスルホン中間体 3-4 を得る。次に、無希釈または THF などの非プロトン性溶媒中で、中間体 3-4 を適切に置換されたアミンで処理することで、アミノピリミジン 3-5 を得る。一般にスズキ反応と称され

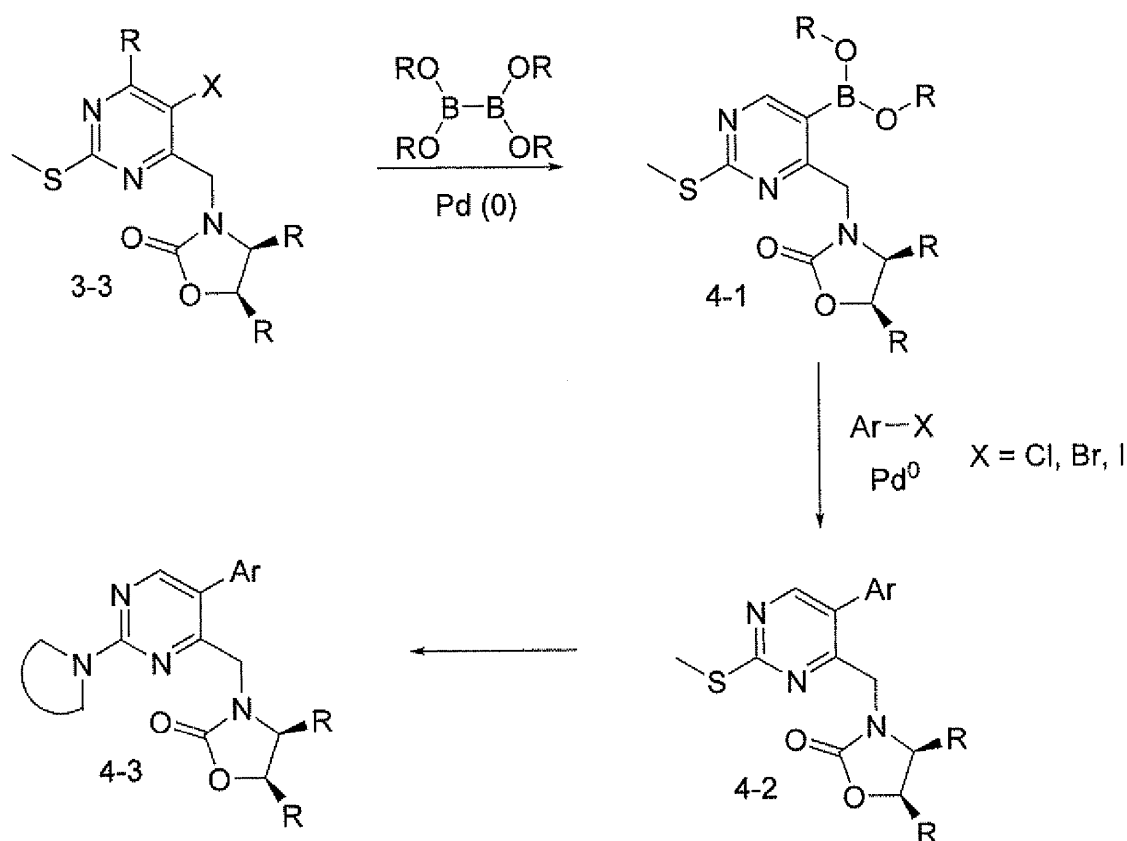
る有機遷移金属触媒交差カップリング反応を介して、本発明の化合物 3-6 を製造することができる。この方法では、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) またはテトラキストリフェニルホスフィン-パラジウム (0) などの好適なパラジウム触媒および炭酸ナトリウム水溶液もしくは第三リン酸ナトリウム水溶液などの塩基の存在下に、中間体 3-5 をボロン酸もしくはボロン酸エステルカップリング相手と反応させる (Pure Appl. Chem. 1991, 63, 419-422)。その反応は通常、トルエン-EtOH 混合物またはジオキサンなどの不活性有機溶媒中、室温より高い温度で、3 から 24 時間の期間にわたって行う。スズキ反応における近年の進歩によって、この種類の変換を多くの場合で室温にて行うことが可能となっている (例えば、J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020-4028 およびそこに引用の参考文献を参照する。)

【0136】

図式 4

【0137】

【化 8】



図式 4 に示した方法に従って、本発明の化合物を製造することができる。パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム (II) ジクロライドジクロロメタン錯体などの Pd (0) 触媒の存在下に、1, 4-ジオキサン、THF、シクロペンチルメチルエーテルなどの溶媒中、トリシクロヘキシルホスフィンおよび酢酸カリウムなどの添加されたりガンドおよび塩の存在下に、加熱しながらまたは加熱せずに、3-3 をビス(ヘキシレン)グリコラトジボロン、ビス(ピナコラト)ジボロン、ビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロンなどの好適なジボロン試薬で処理することで、中間体 4-1 を製造して、相当するピリミジンボロン酸を得ることができる。一般にスズキ反応と称される有機遷移金属触媒交差カップリング反応を介して、中間体 4-2 を製造することができる。この方法では、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) またはテトラキストリフェニルホスフィン-パラジウム (0) などの好適なパラジウム触媒および炭酸ナトリウム水溶液もしくは第三リン酸ナトリウム水溶液などの塩基の存在下に、中間体 3-1 をアリー

ルーもしくはヘテロアリールーハライドカップリング相手と反応させることができる (Pure Appl. Chem. 1991, 63, 419-422)。その反応は通常、トルエン-EtOH混合物またはジオキサンなどの不活性有機溶媒中、室温より高い温度で、3から24時間の期間にわたって行う。スズキ反応における近年の進歩によって、この種類の変換を多くの場合で室温にて行うことが可能となっている (例えば、J.

Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020-4028およびそこに引用の参考文献を参照する。)。次に、ジクロロメタン中でのm-CPBA、オキソンなどの好適な酸化剤によるスルフィドの酸化と、次に無希釈またはTHF、2-メチルTHFなどの溶媒中での適切に置換されたアミンによる置き換えによって、本発明の化合物3-3を製造する。あるいは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの適切な捕捉剤塩基を加えながら、アミン塩を用いることができる。

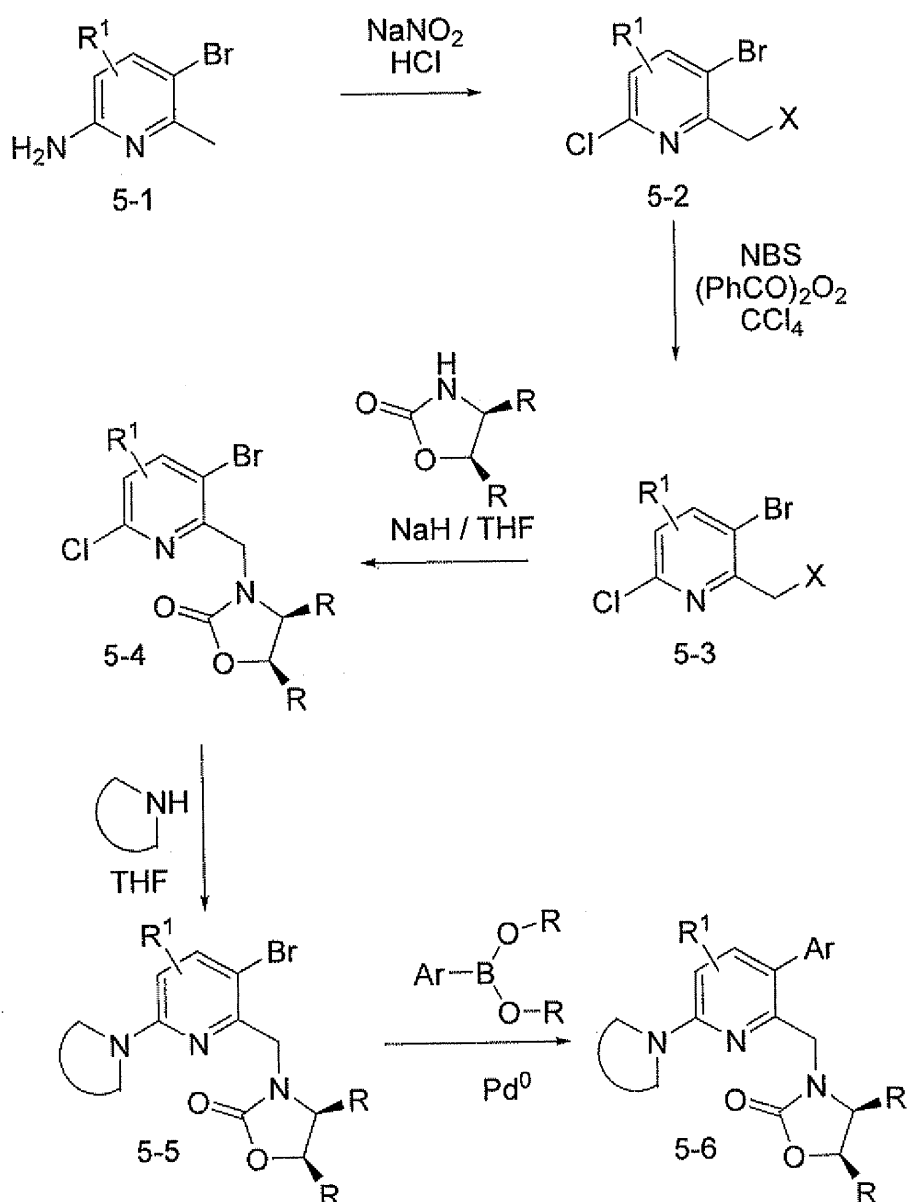
10

【0138】

図式5

【0139】

【化9】



20

30

40

図式5に示した方法に従って本発明の化合物を製造することができる。無希釈でまたはTHFもしくはアセトニトリルなどの溶媒中にて、ジヨードメタンの存在下に、購入することができるか公知の方法によって製造することができる適切に置換されたピリジルアミ

50

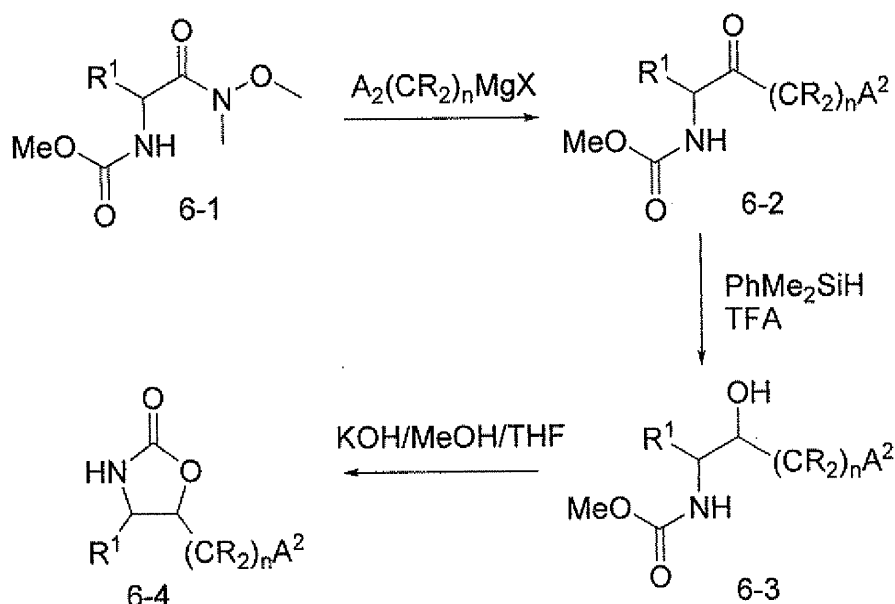
ン5-1を亜硝酸イソアミル、亜硝酸n-ペンチル、亜硝酸t-ブチルなどの試薬で処理することで、2-ハロピリジン5-2を得ることができる（例えばSmith et al、J. Org. Chem. 55, 2543, (1990) およびそこで引用の参考文献を参照）。別法として、最初に亜硝酸イソアミル、亜硝酸n-ペンチル、亜硝酸t-ブチル、亜硝酸ナトリウム／塩酸、亜硝酸を用いるジアゾニウム形成と、次に臭素、ヨウ素または塩化銅、臭化銅、ヨウ化銅、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウムなどのハロ塩の添加によって、ピリジルハライドを製造することができる。四塩化炭素中にてN-ブロモコハク酸イミドなどの臭化剤およびベンゾイルブロマイド、AIBNなどのラジカル開始剤とともにピリジルメチル誘導体5-2を加熱することで、相当するブロモメチルピリジン5-3が得られる。テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテルなどの溶媒中、ナトリウムヘキサメチルジシラジドもしくは水素化ナトリウムなどの塩基を用いて、図式5に示した方法に従って製造した適切に置換されたオキサゾリジノンをアリールメチルブロマイド5-3でアルキル化して、中間体5-4を得ることができる。無希釈またはTHF、2-メチルTHFなどの溶媒中での適切に置換されたアミンによる中間体5-4の処理によって、中間体5-5を得る。あるいは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの適切な捕捉剤塩基を加えながら、アミン塩を用いることができる。一般にスズキ反応と称される有機遷移金属触媒交差カップリング反応を介して、化合物5-6を製造することができる。この方法では、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)またはテトラキストリフェニルホスフィン-パラジウム(0)などの好適なパラジウム触媒および炭酸ナトリウム水溶液もしくは第三リン酸ナトリウム水溶液などの塩基の存在下に、中間体5-5をボロン酸もしくはボロン酸エステルカップリング相手と反応させる(Pure Appl. Chem. 1991, 63, 419-422)。その反応は通常、トルエン-EtOH混合物またはジオキサンなどの不活性有機溶媒中、室温より高い温度で、3から24時間の期間にわたって行う。スズキ反応における近年の進歩によって、この種類の変換を多くの場合で室温にて行うことが可能となっている（例えば、J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020-4028およびそこに引用の参考文献を参照する。）。

【0140】

図式6

【0141】

【化10】



本発明の中間体6-4は、図式6に示した方法に従って製造することができる。購入可能であるか公知の方法によって製造可能なアミノ酸6-1のN-カルバモイル-（N-メ

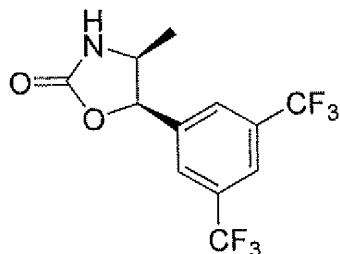
トキシ-N-メチル) アミドをグリニャル試薬または有機リチウムなどの他の有機金属試薬で処理することで、相当するケトン6-2を得る。アルコール性溶媒またはTHF等中にて水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化ホウ素亜鉛でケトン還元するか、トリフルオロ酢酸中にてフェニルジメチルシランなどの他の還元剤で還元することでアルコール6-3を得て、それをMeOH、EtOHなどおよびTHF、ジオキサン、ジメトキシエタンなどの溶媒中KOHなどの塩基で処理して環化させることで、オキサゾリジノン6-4を得ることができる。

【0142】

中間体1

【0143】

【化11】



(4S, 5R)-5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メチル-1,3-オキサゾリジン-2-オン

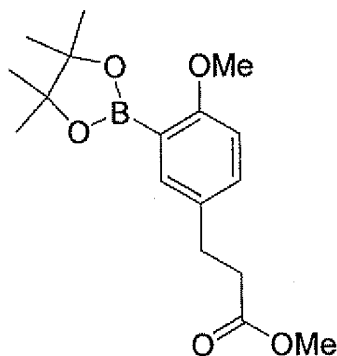
中間体1の合成については既報である。例えば、WO2007081569の中間体1を参照する。

【0144】

中間体2

【0145】

【化12】



3-[4-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]プロパン酸メチル

段階A：3-(3-ヨード-4-メトキシフェニル)プロパン酸メチル

3-(4-メトキシフェニル)プロパン酸メチル(5g、25.7mmol)のMeOH(75mL)中溶液に、Ag₂SO₄(8.03g、25.7mmol)、次にI₂(6.53g、25.7mmol)を加えた。反応液を室温で1時間高攪拌し、固体をセライト(登録商標)による濾過によって除去した。濾液を濃縮し、残留物をEtOAc(150mL)に取り、水(50mL)、NaHSO₃水溶液(50mLで2回)、およびブライン(50mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる残留物の精製によって、3-(3-ヨード-4-メトキシフェニル)プロパン酸メチルを得た。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) δ 7.61(d、J=2.0Hz、1H)、7.14(dd、J=8.2、

10

20

30

40

50

2. 0 Hz、1 H)、6. 7 4 (d、J = 8. 5 Hz、1 H)、3. 8 5 (s、3 H)、3. 6 7 (s、3 H)、2. 8 5 (t、J = 7. 8 Hz、2 H) } 2. 5 9 (t、J = 7. 8 Hz、2 H)。

【0146】

段階B：3- [4-メトキシ-3- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] プロパン酸メチル

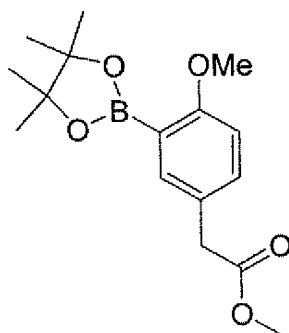
丸底フラスコに3- (3-ヨード-4-メトキシフェニル) プロパン酸メチル (3 g、9. 37 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (2. 97 g、11. 71 mmol)、PdCl₂ (dppf) CH₂Cl₂ (765 mg、0. 937 mmol)、KOAc (1. 84 g、18. 74 mmol)、ジオキサン (20 mL) およびDMSO (80 mL) を入れた。反応液をN₂で脱気し、50℃で1時間、次に80℃で16時間加熱した。反応液を冷却して室温とし、EtOAc (200 mL) で希釈し、水 (50 mLで4回) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層をシリカゲル層で濾過し、濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (0%から100% EtOAc/ヘキサン) による残留物の精製によって、3- [4-メトキシ-3- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] プロパン酸メチルを得た。¹H NMR (CDCl₃、500 MHz) δ 7. 48 (d、J = 2. 5 Hz、1 H)、7. 21 (dd、J = 8. 4、2. 3 Hz、1 H)、6. 78 (d、J = 8. 5 Hz、1 H)、3. 80 (s、3 H)、3. 66 (s、3 H)、2. 88 (t、J = 7. 8 Hz、2 H)、2. 59 (t、J = 7. 8 Hz、2 H)、1. 35 (s、12 H)。

【0147】

中間体3

【0148】

【化13】



[4-メトキシ-3- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] 酢酸メチル

段階A：(3-ヨード-4-メトキシフェニル) 酢酸メチル

(4-メトキシフェニル) 酢酸メチル (1 mL、6. 3 mmol) のMeOH (40 mL) 中溶液に、Ag₂SO₄ (1. 96 g、6. 3 mmol) と次にI₂ (1. 6 g、6. 3 mmol) を加えた。反応液を室温で1時間高攪拌し、次に固体を濾過によって除去した。濾液をEtOAc (200 mL) で希釈し、NaHSO₃水溶液 (50 mLで2回) およびブライン (50 mLで2回) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、(3-ヨード-4-メトキシフェニル) 酢酸メチルを得た。R_f = 0. 27 (15% EtOAc/ヘキサン)。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 7. 68 (d、J = 2. 0 Hz、1 H)、7. 21 (dd、J = 8. 2、1. 8 Hz、1 H)、6. 76 (d、J = 8. 4 Hz、1 H)、3. 85 (s、3 H)、3. 68 (s、3 H)、3. 52 (s、2 H)。

【0149】

段階B：4-メトキシ-3- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] 酢酸メチル

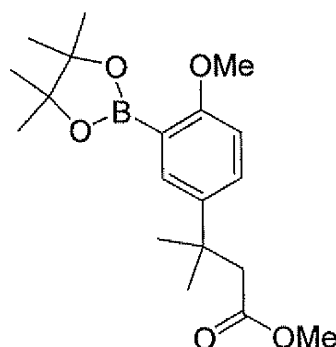
丸底フラスコに、(3-ヨード-4-メトキシフェニル)酢酸メチル(503mg、1.64mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(521mg、2.05mmol)、PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂(134mg、0.164mmol)、KOAc(322mg、3.28mmol)およびDMSO(23mL)を入れた。反応液をN₂で脱気し、40℃で1時間、60℃で1時間、次に80℃で12時間加熱した。反応液をEtOAc(50mL)で希釈し、水(25mLで3回)およびブライン(25mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(0%から80%EtOAc/ヘキサン)による残留物の精製によって、[4-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]酢酸メチルを得た。¹H NMR(CDCl₃、500MHz) δ 7.55(d, J=2.3Hz、1H)、7.32(dd, J=8.5、2.3Hz、1H)、6.82(d, J=8.4Hz、1H)、3.82(s、3H)、3.67(s、3H)、3.56(s、2H)、1.35(s、12H)。

【0150】

中間体4

【0151】

【化14】



3-[4-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-3-メチルブタン酸メチル

段階A: 3-(4-メトキシフェニル)-3-メチルブタン酸

乾燥フラスコ中、3,3-ジメチルアクリル酸(2.064mL、19.98mmol)を入れた。ジクロロメタン(20mL)およびアニソール(4.36mL、40.0mmol)を加えた。塩化アルミニウム(10.65g、80mmol)を1回で加えた。室温で10分間攪拌後、反応液を加熱して65℃とした。2時間後、反応液を冷却して室温とし、氷150gおよび濃HCl(50mL)に注意深く注いだ。水層をCHCl₃で抽出した(50mLで3回)。合わせた有機層を水(150mL)および飽和NaHCO₃(75mLで3回)で抽出した。これらの水系抽出液を合わせ、1N HClで酸性とした。酸性とした水溶液をEt₂O(75mL)で4回抽出した。Et₂O抽出液をMg₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、0%から100%EtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、3-(4-メトキシフェニル)-3-メチルブタン酸を得た。¹H NMR(CDCl₃、500MHz) δ 7.28(d, J=8.8Hz、2H)、6.85(d, J=8.8Hz、2H)、3.79(s、3H)、2.62(s、2H)、1.45(s、6H)。

【0152】

段階B: 3-(4-メトキシフェニル)-3-メチルブタン酸メチル

3-(4-メトキシフェニル)-3-メチルブタン酸(513mg、2.463mmol)をトルエン(13.3mL)およびメタノール(2mL)に溶かした。TMS-ジアゾメタン(1.848mL、3.70mmol)を滴下した。ガス発生が認められ、黄色が消えなくなった。45分後、酢酸(200μL、3.5mmol)で反応停止した。反応液を濃縮し、残留物を0%から75%EtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルでのフ

ラッシュクロマトグラフィーによって精製して、3-(4-メトキシフェニル)-3-メチルブタン酸メチルを得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.28 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.59 (s, 2H), 1.43 (s, 6H)。

【0153】

段階C: 3-(3-ヨード-4-メトキシフェニル)-3-メチルブタン酸メチル

3-(4-メトキシフェニル)-3-メチルブタン酸メチル (475 mg, 2.137 mmol) をエタノール (20 mL) に溶かした。ヨウ素 (542 mg, 2.137 mmol) および硫酸銀 (666 mg, 2.137 mmol) を加え、反応液を、光から保護しながら室温で1時間高攪拌した。反応液を酢酸エチル (40 mL) で希釈し、濾過した。濾液を重亜硫酸ナトリウム (50 mL で2回)、水 (50 mL)、およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を0%から50%酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、3-(3-ヨード-4-メトキシフェニル)-3-メチルブタン酸メチルを得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.73 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.57 (s, 2H), 1.41 (s, 6H)。

【0154】

段階D: 3-[4-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-3-メチルブタン酸メチル

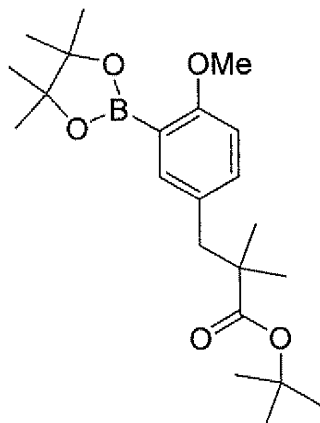
乾燥機乾燥したフラスコに、3-(3-ヨード-4-メトキシフェニル)-3-メチルブタン酸メチル (250 mg, 0.718 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (228 mg, 0.898 mmol)、PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (58.6 mg, 0.072 mmol)、酢酸カリウム (141 mg, 1.436 mmol)、DMSO (5 mL) およびジオキサン (1 mL) を入れた。反応液を窒素で脱気し、加熱して80℃として16時間経過させた。反応液を冷却し、酢酸エチル (25 mL) で希釈し、1N NaOH (10 mL)、水 (10 mL で2回)、およびブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (0%から75%酢酸エチル/ヘキサン) による残留物の精製によって、3-[4-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-3-メチルブタン酸メチルを得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.63 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.59 (s, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.35 (s, 12H)。

【0155】

中間体5

【0156】

【化 15】



10

3-[4-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボ
 ロラン-2-イル)フェニル]-2,2-ジメチルプロパン酸tert-ブチル

段階A: 3-(4-メトキシフェニル)プロパン酸tert-ブチル

[参考文献: Wright, Hageman, Wright, and McClure, "Convenient Preparations of t-butyl esters and ethers from t-butanol" Tetrahedron Letters, Vol. 38, No. 42., pp. 7345-7348, 1997.]

20

無水硫酸マグネシウム(4.81g、40.0mmol)のジクロロメタン(40mL)中懸濁液を高速攪拌しながら、それに硫酸(0.55mL、10.32mmol)を加えた。反応液を室温で15分間高攪拌し、3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸(1.8g、9.99mmol)およびtert-ブタノール(4.78mL、50.0mmol)を加えた。反応液を密閉し、室温で終夜攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム溶液75mLで反応停止し、水(50mLで2回)およびブライン(50mLで1回)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(0%から80%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製して、3-(4-メトキシフェニル)プロパン酸tert-ブチルを得た。¹H NMR(CDCl₃、500MHz) δ 7.11(d、J=8.7Hz、2H)、6.82(d、J=8.7Hz、2H)、3.78(s、3H)、2.85(t、J=7.7Hz、2H)、2.50(t、J=7.7Hz、2H)、1.42(s、9H)。

30

【0157】

段階B: 3-(4-メトキシフェニル)-2-メチルプロパン酸tert-ブチル

乾燥機乾燥したフラスコに、窒素下にTHF(40mL)を入れ、冷却して-78℃とし、2M LDA/THF(7.62mL、15.23mmol)を滴下し、次にDMPU(8mL、6.09mmol)を加えた。3-(4-メトキシフェニル)プロパン酸tert-ブチル(1.44g、6.09mmol)をカニューレによってTHF中で加え(5mLで4回)、反応液を-78℃で1時間攪拌した。ヨウ化メチル(1.143mL、18.28mmol)を滴下し、反応液を-78℃で30分間攪拌し、昇温させて室温として1時間経過させた。水(40mL)で反応停止し、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を1N HCl(30mLで2回)およびブライン(30mLで2回)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(0%から60%酢酸エチル/ヘキサン)による残留物の精製によって、3-(4-メトキシフェニル)-2-メチルプロパン酸tert-ブチルを得た。¹H NMR(CDCl₃、500MHz) δ 7.09(d、J=8.5Hz、2H)、6.81(d、J=8.5Hz、2H)、3.78(s、3H)、2.89(多重線、1H)、2.57(多重線、2H)、1.38(s、9H)、1.10(d、J=6.4Hz、3H)。

40

50

【0158】

段階C：3-(4-メトキシフェニル)-2, 2-ジメチルプロパン酸tert-ブチル

乾燥機乾燥したフラスコに、窒素下にTHF (40 mL) を入れ、冷却して-78℃とし、2M LDA/THF (7.19 mL、14.38 mmol) を滴下し、次にDMPU (8 mL、5.75 mmol) を加えた。3-(4-メトキシフェニル)-2-メチルプロパン酸tert-ブチル (1.44 g、5.75 mmol) を、カニューレによってTHF中で加え (5 mLで4回)、反応液を-78℃で1時間攪拌した。ヨウ化メチル (1.079 mL、17.26 mmol) を滴下し、反応液を-78℃で30分間攪拌し、昇温させて室温として1時間経過させた。水 (40 mL) で反応停止し、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を1N HCl (30 mLで2回) およびブライン (30 mLで2回) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (0%から60%酢酸エチル/ヘキサン) による残留物の精製によって、3-(4-メトキシフェニル)-2, 2-ジメチルプロパン酸tert-ブチルを得た。¹H NMR (CDCl₃、500 MHz) δ 7.07 (d、J=8.5 Hz、2H)、6.79 (d、J=8.7 Hz、2H)、3.78 (s、3H)、2.76 (s、2H)、1.43 (s、9H)、1.11 (s、6H)。

10

【0159】

段階D：3-(3-ヨード-4-メトキシフェニル)-2, 2-ジメチルプロパン酸tert-ブチル

3-(4-メトキシフェニル)-2, 2-ジメチルプロパン酸tert-ブチル (1.45 g、5.48 mmol) をエタノール (55 mL) に溶かした。ヨウ素 (1.392 g、5.48 mmol) および硫酸銀 (1.710 g、5.48 mmol) を加え、光から保護しながら、反応液を室温で1時間高攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、濾過した。濾液を重亜硫酸ナトリウム (60 mLで2回)、水 (70 mL) およびブライン (70 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、0%から50%酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、3-(3-ヨード-4-メトキシフェニル)-2, 2-ジメチルプロパン酸tert-ブチルを得た。¹H NMR (CDCl₃、500 MHz) δ 7.58 (d、J=1.8 Hz、1H)、7.08 (dd、J=8.4、1.9 Hz、1H)、6.71 (d、J=8.4 Hz、1H)、3.85 (s、3H)、2.71 (s、2H)、1.44 (s、9H)、1.11 (s、6H)。

20

30

【0160】

段階E：3-[4-メトキシ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-2, 2-ジメチルプロパン酸tert-ブチル

乾燥機乾燥したフラスコに、3-(3-ヨード-4-メトキシフェニル)-2, 2-ジメチルプロパン酸tert-ブチル (1.9 g、4.87 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.545 g、6.09 mmol)、PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (398 mg、0.487 mmol)、酢酸カリウム (956 mg、9.74 mmol)、DMSO (35 mL) およびジオキサン (10 mL) を入れた。反応液を窒素で脱気し、加熱して80℃として16時間経過させた。反応液を冷却して室温とし、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、1N NaOH (75 mLで2回)、水 (100 mLで2回) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (0%から75%酢酸エチル/ヘキサン) による残留物の精製によって、3-[4-メトキシ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-2, 2-ジメチルプロパン酸tert-ブチルを得た。¹H NMR (CDCl₃、500 MHz) δ 7.47 (d、J=2.3 Hz、1H)、7.16 (dd、J=8.5、2.4 Hz、1H)、6.74 (d、J=8.5 Hz、1H)、3.80 (s、3H)、2.76 (s、2H)、1.44 (s、9H)、1.33 (s、12H)、1.12 (s、6H)。

40

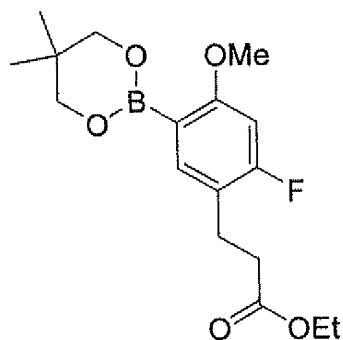
50

【0161】

中間体6

【0162】

【化16】



10

3-[5-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-フルオロ-4-メトキシフェニル]プロパン酸エチル

段階A：3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)プロパン酸エチル

乾燥機乾燥したフラスコに、水素化ナトリウム(60%) (389mg、9.73mmol) およびTHF (25mL) を入れ、冷却して0℃とした。ホスホノ酢酸トリエチル (1.948mL、9.73mmol) を滴下し、反応液を加熱して50℃として1時間経過させた。反応液を冷却して0℃とし、2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド (1000mg、6.49mmol) をカニューレを介してTHFで加えた(5mLで4回)。反応液を16時間還流加熱した。

20

次に、反応液を冷却して室温とし、酢酸エチル(75mL)で希釈した。有機層を水(75mLで2回)およびブライン(75mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をエタノール(20mL)に溶かし、10%パラジウム/炭素(100mg)を加えた。反応液をN₂雰囲気(風船)下に置き、4時間攪拌した。反応液を濾過し、濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(0%から40%酢酸エチル/ヘキサン)を介した残留物の精製によって、3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)プロパン酸エチルを得た。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.09 (t, J=8.5Hz, 1H)、6.60 (m, 2H)、4.12 (q, J=7.2Hz, 2H)、3.77 (s, 3H)、2.90 (t, J=7.6Hz, 2H)、2.58 (t, J=7.7Hz, 2H)、1.23 (t, J=7.2Hz, 3H)。

30

【0163】

段階B：3-(2-フルオロ-5-ヨード-4-メトキシフェニル)プロパン酸エチル

3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)プロパン酸エチル(1480mg、6.54mmol)をエタノール(60mL)に溶かした。ヨウ素(1660mg、6.54mmol)および硫酸銀(2040mg、6.54mmol)を加え、光から保護しながら、反応液を室温で1時間高攪拌した。反応液を酢酸エチル(100mL)で希釈し、濾過した。濾液を重亜硫酸ナトリウム(60mLで2回)、水(70mL)およびブライン(70mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、0%から50%酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、3-(2-フルオロ-5-ヨード-4-メトキシフェニル)プロパン酸エチルを得た。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.59 (d, J=8.4Hz, 1H)、6.55 (d, J=11.6Hz, 1H)、4.13 (q, J=7.1Hz, 2H)、3.84 (s, 3H)、2.87 (t, J=7.6Hz, 2H)、2.57 (t, J=7.6Hz, 2H)、1.24 (t, J=7.1Hz, 3H)。

40

【0164】

段階C：3-[5-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)

50

ー 2-フルオロ-4-メトキシフェニル] プロパン酸エチル

乾燥機乾燥したフラスコに、3-(2-フルオロ-5-ヨード-4-メトキシフェニル)プロパン酸エチル(2.05g、5.82mmol)、ビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロン(1.578g、6.99mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロライド・ジクロロメタン錯体(0.143g、0.175mmol)、酢酸カリウム(1.714g、17.46mmol)およびDMSO(50mL)を入れた。反応液を窒素で脱気し、60℃で2時間加熱した。反応液を氷水に投入し、酢酸エチルで抽出した(75mLで2回)。合わせた抽出液を水(50mLで2回)およびブライン(50mLで2回)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(0%から60%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製して、半純粋3-[5-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-フルオロ-4-メトキシフェニル]プロパン酸エチルを得た。¹H NMR(CDCl₃、500MHz) δ 7.50(d、J=9.8Hz、1H)、6.54(d、J=12.6Hz、1H)、4.12(q、J=7.1Hz、2H)、3.79(s、3H)、3.77(s、4H)、2.91(多重線、2H)、2.58(多重線、2H)、1.23(多重線、3H)、1.02(s、6H)。

10

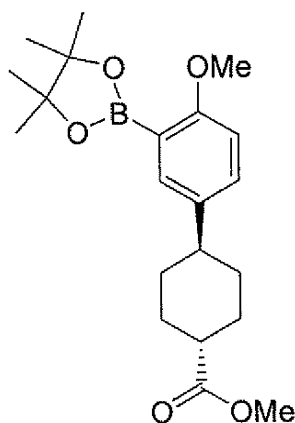
【0165】

中間体7

【0166】

【化17】

20



30

トランス-4-[4-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]シクロヘキサンカルボン酸メチル

段階A：4-(4-メトキシフェニル)シクロヘキサノン

4-(4-ヒドロキシフェニル)シクロヘキサノン(1g、5.26mmol)のDMF(50mL)中溶液に、炭酸セシウム(3.00g、9.20mmol)と次にヨウ化メチル(0.411mL、6.57mmol)を加えた。反応液を室温で1時間攪拌し、酢酸エチル(100mL)で希釈し、水(50mLで3回)およびブライン(50mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。0%から100%EtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる残留物の精製によって、4-(4-メトキシフェニル)シクロヘキサノンを得た。¹H NMR(CDCl₃、500MHz) δ 7.16(d、J=8.4Hz、2H)、6.87(d、J=8.7Hz、2H)、3.80(s、3H)、2.99(m、1H)、2.45-2.55(m、4H)、2.16-2.23(m、2H)、1.86-1.96(m、2H)。

40

【0167】

段階B：トランス-4-(4-メトキシフェニル)シクロヘキサンカルボアルデヒド

50

(メトキシメチル) トリフェニルホスホニウムクロライド (4632 mg、13.51 mmol) の THF (60 mL) 中懸濁液を冷却して 0℃ とした。カリウムヘキサメチルジシラジド (22.52 mL、11.26 mmol) を注射器によって滴下したところ、溶液は暗赤色となった。反応液を 0℃ で 15 分間攪拌した後、4-(4-メトキシフェニル) シクロヘキサノン (920 mg、4.50 mmol) を、THF (15 mL) 中溶液として加えた。反応液を昇温させて室温とし、室温で 2 時間攪拌した。次に、濃 HCl 5 mL を水 10 mL に加え、この溶液を反応液に滴下漏斗によって滴下した。反応液を室温で 1 時間攪拌した。反応液を EtOAc (150 mL) で希釈した。有機層を H₂O (50 mL で 3 回)、飽和 NaHCO₃ (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。0% から 50% EtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる残留物の精製および主要生成物の単離によって、トランス-4-(4-メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボアルデヒドを得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 9.67 (s, 1H)、7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、3.79 (s, 3H)、2.45 (m, 1H)、2.27 (m, 1H)、1.98–2.14 (m, 4H)、1.36–1.53 (m, 4H)。

【0168】

段階 C: トランス-4-(4-メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボン酸メチル

トランス-4-(4-メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボアルデヒド (774 mg、3.55 mmol) をテトラヒドロフラン (7.2 mL) に溶かし、t-BuOH (18 mL) を加え、次に 2-メチル-2-ブテン (7.2 mL、68.0 mmol) を加えた。この溶液に、リン酸二水素ナトリウム水和物 (1072 mg、7.80 mmol) を水溶液 (4.1 mL) として加えた。最後に、亜塩素酸ナトリウム (882 mg、7.80 mmol) を水溶液 (4.1 mL) として加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌し、EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (25 mL) およびブライン (25 mL) で洗浄した。水系洗浄液を合わせ、1N HCl で酸性とし、EtOAc (50 mL) で抽出した。二つの EtOAc 抽出液 (酸性化の前と後) を合わせ、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をトルエン (20 mL) および MeOH (3 mL) に取った。TMS-ジアゾメタン (2.82 mL、5.64 mmol) を滴下した。ガス発生が認められ、黄色が消えなくなった。45 分後、HOAc で反応停止し、EtOAc (75 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄した (それぞれ 20 mL)。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。0% から 40% EtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる残留物の精製によって、トランス-4-(4-メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボン酸メチルを得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、6.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、3.79 (s, 3H)、3.69 (s, 3H)、2.47 (m, 1H)、2.35 (m, 1H)、1.92–2.12 (m, 4H)、1.53–1.63 (m, 2H)、1.40–1.49 (m, 2H)。

【0169】

段階 4 および 5: トランス-4-[4-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル] シクロヘキサンカルボン酸メチル

上記実施例のように、中間体ヨージドを介して、トランス-4-(4-メトキシフェニル) シクロヘキサンカルボン酸メチルをトランス-4-[4-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル] シクロヘキサンカルボン酸メチルに変換した。例えば、中間体 2 の合成における段階 1 および 2 を参照する。

【0170】

中間体 8

【0171】

10

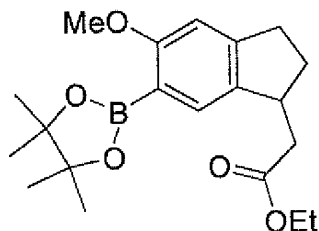
20

30

40

50

【化 18】



〔5-メトキシ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕酢酸エチル

10

段階A：〔5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕酢酸エチル

乾燥機乾燥したフラスコに、水素化ナトリウム（60重量％）（173mg、4.32mmol）およびTHF（15mL）を入れ、冷却して0℃とした。トリエチルホスホノアセテート（0.864mL、4.32mmol）を滴下し、反応液を加熱して50℃として1時間経過させた。反応液を冷却して0℃とし、5-メトキシ-1-インダノン（500mg、3.08mmol）をカニュレを介してTHFで加えた（5mLで3回）。反応液を17時間還流した。次に、反応液を冷却して室温とし、酢酸エチル（50mL）で希釈した。有機層を水（50mLで2回）およびブライン（50mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をエタノール（15mL）に溶かし、10%パラジウム／炭素（150mg）を加えた。反応液を室温で水素雰囲気（風船）下に17時間

20

【0172】

段階B：（6-ヨード-5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）酢酸エチル

30

（5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）酢酸エチル（472mg、2.015mmol）をエタノール（20mL）に溶かした。ヨウ素（511mg、2.015mmol）および硫酸銀（628mg、2.015mmol）を加え、光から保護しながら反応液を室温で1時間高攪拌した。反応液を酢酸エチル（75mL）で希釈し、濾過して固体を除去した。濾液を重亜硫酸ナトリウム（50mLで2回）、水（70mL）およびブライン（70mL）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、0%から50%酢酸エチル／ヘキサンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。15%IPA／ヘプタンを用いるキラルADカラムでのSFCによるさらなる精製によって、少量成分の位置異性体を除去し、（6-ヨード-5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）酢酸エチルの二つのエナンチオマーを分離した。¹H NMR（CDCl₃、500MHz）δ 7.55（s、1H）、6.72（s、1H）、4.17（m、2H）、3.85（s、3H）、3.53（m、1H）、2.95-2.65（m、3H）、2.60-2.42（m、2H）、1.78（m、1H）、1.28（t、J=7.1Hz、3H）。

40

【0173】

段階C：〔5-メトキシ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕酢酸エチル

上記の実施例のように、（6-ヨード-5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）酢酸エチルの二つのエナンチオマーを、〔5-メトキシ-6-(4,4

50

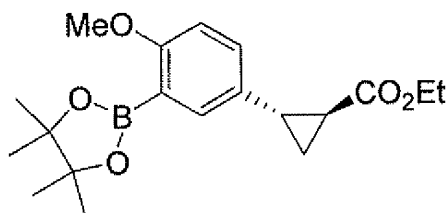
， 5， 5-テトラメチル-1， 3， 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2， 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] 酢酸エチルの二つのエナンチオマーに変換した。例えば、中間体 2 の合成における段階 B を参照する。

【0174】

中間体 9

【0175】

【化19】



10

(1S, 2S)-2-[4-メトキシ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] シクロプロパンカルボン酸エチル

段階 A: (1S, 2S)-2-(4-メトキシフェニル) シクロプロパンカルボン酸エチルおよび (1S, 2R)-2-(4-メトキシフェニル) シクロプロパンカルボン酸エチル

ビス(トリフルオロメタンスルホン酸銅(I))、ベンゼン錯体(0.049g、0.088mmol)および(R,R)-(-)-2,2'-イソプロピリデンビス(4-tert-ブチル-2-オキサゾリン)(0.103g、0.351mmol)の脱水ClCH₂CH₂Cl(10mL)中溶液を室温で30分間攪拌した。4-メトキシシスチレン(11.8mL、88mmol)を加え、溶液を30分間攪拌した。溶液を冷却して-15℃とし、ジアゾ酢酸エチル(2.17mL、17.53mmol)の脱水ClCH₂CH₂Cl(15mL)中溶液をシリンジポンプによって14時間かけて加えた。反応を合計18時間熟成させた。この反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー(Biotage Horizon、65i、Si、約60から70mL/分、100%ヘキサンで360mL、4536mLかけての20%EtOAc/ヘキサンへの勾配、2448mLかけての40%EtOAc/ヘキサンへの勾配)によって精製して、溶出順でトランス-1S, 2S異性体(94%e.e.、キラルHPLC ADカラム)、およびシス-1S, 2R異性体(95%e.e.、キラルHPLC OJカラム)を無色油状物として得た。トランス-1S, 2S異性体: R_f=0.64(20%EtOAc/ヘキサン)。¹H NMR(600MHz、CDCl₃): δ 7.02(d、J=8.4Hz、2H); 6.81(d、J=8.5Hz、2H); 4.16(q、J=7.2Hz、2H); 3.77(s、3H); 2.49-2.44(m、1H); 1.83-1.78(m、1H); 1.56-1.51(m、1H); 1.27(t、J=7.1Hz、3H); 1.26-1.22(m、1H)。シス-1S, 2R異性体: R_f=0.56(20%EtOAc/ヘキサン)。¹H NMR(600MHz、CDCl₃) δ 7.18(d、J=8.4Hz、2H); 6.80(d、J=8.5Hz、2H); 3.89(q、J=7.1Hz、2H); 3.77(s、3H); 2.51(q、J=8.4Hz、1H); 2.05-2.00(m、1H); 1.67-1.63(m、1H); 1.33-1.27(m、1H); 1.01(t、J=7.1Hz、3H)。

20

30

40

【0176】

段階 B: (1S, 2S)-2-(3-ヨード-4-メトキシフェニル) シクロプロパンカルボン酸エチル

硫酸銀(3.47g、11.12mmol)およびヨウ素(0.576mL、11.12mmol)をその順で、(1S, 2S)-2-(4-メトキシフェニル) シクロプロパンカルボン酸エチル(2.45g、11.12mmol)のEtOH(55.6mL)中溶液に25℃で加え、反応液を4時間高攪拌した。この後、反応混合物をセライト(登録

50

商標)層で濾過した。濾液をEtOAc(100mL)で希釈し、水(25mLで2回)、NaHSO₃水溶液(25mLで2回)およびブライン(25mL)で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、減圧下に濃縮して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー(Biotage Horizon、40M、Si、約30mL/分、100%ヘキサンで360mL、2088mLかけて20%EtOAc/ヘキサンまでの勾配)によって精製して、(1S, 2S)-2-(3-ヨード-4-メトキシフェニル)シクロプロパンカルボン酸エチルを無色油状物として得た。R_f=0.61(20%EtOAc/ヘキサン)。¹H NMR(600MHz、CDCl₃): δ 7.50(d、J=2.3Hz、1H); 7.04(dd、J=8.5、2.3Hz、1H); 6.71(d、J=8.5Hz、1H); 4.15(q、J=7.2Hz、2H); 3.83(s、3H); 2.44-2.39(m、1H); 1.82-1.78(m、1H); 1.55-1.50(m、1H); 1.27(t、J=7.2Hz、3H); 1.25-1.19(m、1H)。

【0177】

段階C: (1S, 2S)-2-[4-メトキシ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸エチル

ジオキサン(19.75mL)およびDMSO(79mL)をその順で、(1S, 2S)-2-(3-ヨード-4-メトキシフェニル)シクロプロパンカルボン酸エチル(3.76g、10.86mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(3.45g、13.58mmol)、酢酸カリウム(2.132g、21.72mmol)および1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(ii)ジクロライド・ジクロロメタン錯体(0.887g、1.086mmol)の混合物に加え、得られた溶液をN₂で脱気した。反応液を50℃で1時間加熱し、次に80℃として終夜加熱した。反応混合物をEtOAc(150mL)で希釈し、0.5N HCl水溶液(80mLで2回)およびブライン(40mLで2回)で洗浄し、脱水し(Na₂SO₄)、減圧下に濃縮して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー(Biotage Horizon、40M、Si、約30mL/分、100%ヘキサンで360mL、4536mLかけての30%EtOAc/ヘキサンまでの勾配)によって精製して、(1S, 2S)-2-[4-メトキシ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸エチルを得た。R_f=0.34(20%EtOAc/ヘキサン)。LCMS計算値=347.20; 実測値=347.06(M+H)⁺。¹H NMR(600MHz、CDCl₃): δ 7.41(d、J=2.5Hz、1H); 7.11(dd、J=8.5、2.5Hz、1H); 6.76(d、J=8.5Hz、1H); 4.14(t、J=5.4Hz、2H); 3.79(s、3H); 2.50-2.45(m、1H); 1.83-1.80(m、1H); 1.34(s、12H); 1.30-1.23(m、4H)。

【0178】

市販の材料から中間体9について記載の方法と類似の方法を用いて、下記のボロン酸エステル(表1)を合成した。

【0179】

表1

【0180】

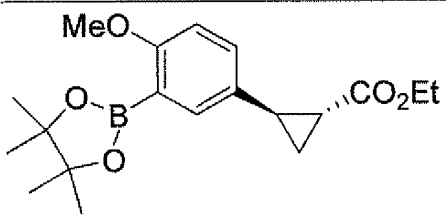
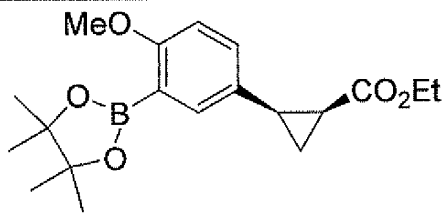
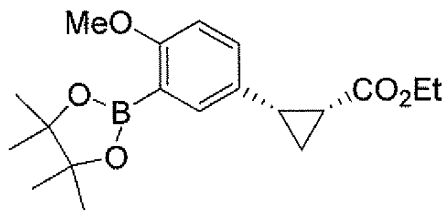
10

20

30

40

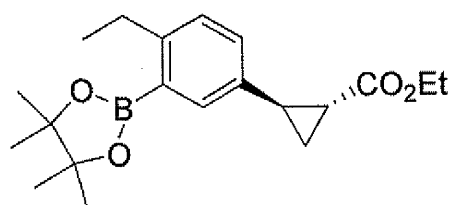
【表 2】

中間体	構造
10	
11	
12	

中間体 13

【0181】

【化20】



(1R, 2R) - 2 - [4-エチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸エチル

段階A：4-エチル-3-ヨードベンズアルデヒド

95% H_2SO_4 (30.0 mL) を 25℃ で攪拌しながら、それにヨウ素 (0.245 mL、4.73 mmol) およびメタ過ヨウ素酸ナトリウム (0.340 g、1.59 mmol) をその順でゆっくり少量ずつ加え、混合物を30分間攪拌して、暗褐色ヨウ素化性溶液を得た。そのヨウ素化性溶液を、4-エチルベンズアルデヒド (1.34 g、10 mmol) の95% H_2SO_4 (10.0 mL) 中懸濁液を攪拌したものに、温度を25から30℃に維持しながら45分間かけて滴下した。攪拌をさらに15分間続け、攪拌した氷水 (300 mL) にゆっくり注ぐことで反応停止した。沈殿を濾過によって回収し、水で洗浄し、真空乾燥して、4-エチル-3-ヨードベンズアルデヒドを無色固体として得た。 ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) : δ 9.87 (s, 1H) ; 8.28 (d, $J=1.7$ Hz, 1H) ; 7.77 (dd, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H) ; 7.36 (d, $J=7.8$ Hz, 1H) ; 2.78 (q, $J=7.6$ Hz, 2H) ; 1.23 (t, $J=7.6$ Hz, 4H)。

【0182】

段階B：4-エチニル-1-エチル-2-ヨードベンゼン

メチルトリフェニルホスホニウムブロマイド (8.24 g、23.1 mmol) の脱水 THF (62 mL) 中懸濁液を0℃で攪拌しながら、それにカリウムヘキサメチルジシラ

ジド (0.5 M THF 中溶液) (46.1 mL、23.07 mmol) を滴下し、混合物を 20 分間攪拌した。4-エチル-3-ヨードベンズアルデヒド (2.40 g、9.23 mmol) の脱水 THF (31 mL) 中溶液を、カニューレを介して加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、終夜攪拌した。飽和 NH_4Cl (50 mL) で反応停止し、得られた混合物を EtOAc で抽出した (50 mL で 3 回)。合わせた抽出液を脱水し (MgSO_4)、減圧下に濃縮して粗生成物を得た。これを用いてフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Horizon、40 M、Si、約 30 mL/分、100% ヘキサンで 2448 mL) 精製して、4-エチル-1-エチル-2-ヨードベンゼンが無色油状物として得た。R_f = 0.79 (ヘキサン)。¹H NMR (500 MHz、 CDCl_3) : δ 7.37 (d、J = 1.8 Hz、1H) ; 6.83 (dd、J = 7.9、1.8 Hz、1H) ; 6.68 (d、J = 7.9 Hz、1H) ; 6.11 (dd、J = 17.6、10.9 Hz、1H) ; 5.21 (d、J = 17.6 Hz、1H) ; 4.72 (d、J = 9.7 Hz、1H) ; 2.23 (q、J = 7.5 Hz、2H) ; 0.72 (t、J = 7.5 Hz、3H)。

【0183】

段階 C : (1R, 2R) - (4-エチル-3-ヨードフェニル) シクロプロパンカルボン酸エチルおよび (1R, 2S) - 2 - (4-エチル-3-ヨードフェニル) シクロプロパンカルボン酸エチル

ビス (トリフルオロメタンスルホン酸銅 (I))、ベンゼン錯体 (4.78 mg、8.55 μmol) および (S, S) - (-) - 2, 2'-イソプロピリデンビス (4-tert-ブチル-2-オキサゾリン) (10.07 mg、0.034 mmol) の脱水 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (487 μL) 中溶液を室温で 30 分間攪拌した。4-エチル-1-エチル-2-ヨードベンゼン (2207 mg、8.55 mmol) の脱水 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (487 μL) 中溶液を加え、溶液を 30 分間攪拌した。溶液を冷却して -15℃ とし、ジアゾ酢酸エチル (212 μL 、1.71 mmol) の脱水 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (1462 μL) 中溶液をシリンジポンプによって約 17 時間かけて加えた。反応液を合計 24 時間熟成させた。この反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Horizon、40 M、Si、約 30 mL/分、100% ヘキサンで 360 mL、4536 mL かけての 15% EtOAc/ヘキサンへの勾配) によって精製して、回収された溶出順に、原料のスチレン、(1R, 2R) - 2 - (4-エチル-3-ヨードフェニル) シクロプロパンカルボン酸エチルおよび (1R, 2S) - 2 - (4-エチル-3-ヨードフェニル) シクロプロパンカルボン酸エチルをその順で無色油状物として得た。1R, 2R 異性体 : R_f = 0.57 (10% EtOAc/ヘキサン)。¹H NMR (600 MHz、 CHCl_3 -d) : δ 7.55 (d、J = 1.9 Hz、1H) ; 7.11 (d、J = 7.9 Hz、1H) ; 7.01 (dd、J = 7.8、1.9 Hz、1H) ; 4.17 (q、J = 7.1 Hz、2H) ; 2.69 (q、J = 7.5 Hz、2H) ; 2.45-2.40 (m、1H) ; 1.89-1.83 (m、1H) ; 1.57 (dt、J = 9.2、5.0 Hz、1H) ; 1.30-1.23 (m、4H) ; 1.18 (t、J = 7.5 Hz、3H)。1R, 2S 異性体 : R_f = 0.48 (10% EtOAc/ヘキサン)。LCMS 計算値 = 345.04 ; 実測値 = 344.94 (M+H)⁺。¹H NMR (600 MHz、 CHCl_3 -d) δ 7.72 (s、1H) ; 7.17 (dd、J = 7.9、1.8 Hz、1H) ; 7.10 (d、J = 7.8 Hz、1H) ; 3.92 (q、J = 7.1 Hz、2H) ; 2.68 (q、J = 7.5 Hz、2H) ; 2.48 (q、J = 8.4 Hz、1H) ; 2.08-2.01 (m、1H) ; 1.67-1.62 (m、1H) ; 1.33-1.26 (m、1H) ; 1.17 (t、J = 7.5 Hz、3H) ; 1.02 (t、J = 7.1 Hz、3H)。

【0184】

段階 D : (1R, 2R) - 2 - [4-エチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] シクロプロパンカルボン酸エチル ジオキサン (0.94 mL) および DMSO (3.8 mL) をその順で、(1R, 2R

10

20

30

40

50

)-2-(4-エチル-3-ヨードフェニル)シクロプロパンカルボン酸エチル(0.1783g、0.518mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.164g、0.648mmol)、酢酸カリウム(0.102g、1.036mmol)および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロライド・ジクロロメタン錯体(0.042g、0.052mmol)の混合物に加え、得られた溶液をN₂で脱気した。反応液を50℃で1時間加熱し、次に80℃として終夜経過させた。反応混合物をEtOAc(40mL)で希釈し、0.5N HCl水溶液(40mLで2回)およびブライン(20mLで2回)で洗浄し、脱水し(Na₂SO₄)、減圧下に濃縮して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー(Biotage Horizon、25M、Si、約20mL/分、100%ヘキサンで144mL、2394mLかけての30%EtOAc/ヘキサンへの勾配)によって精製して、(1R, 2R)-2-[4-エチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]シクロプロパンカルボン酸エチルを得た。R_f=0.73(20%EtOAc/ヘキサン)。LCMS計算値=345.22;実測値=345.06(M+H)⁺。¹H NMR(600MHz、CHCl₃-d) δ7.57(s、1H);7.13(d、J=8.0Hz、1H);7.08(dd、J=8.0、2.1Hz、1H);4.18(q、J=7.2Hz、2H);2.91(q、J=7.6Hz、2H);2.57-2.52(m、1H);1.93-1.88(m、1H);1.61-1.56(m、1H);1.45-1.25(m、13H);1.30(t、J=7.2Hz、3H);1.20(t、J=7.6Hz、3H)。

10

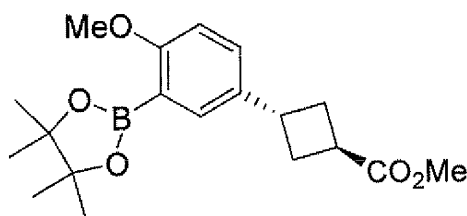
20

【0185】

中間体14

【0186】

【化21】



30

トランス-3-[4-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]シクロブタンカルボン酸メチル

段階A: 3-メチリデンシクロブタンカルボン酸

水酸化カリウム(85重量%ペレット;750g;11.4mol)の水(2.7リットル)およびEtOH(2.7リットル)の混合物中溶液に、3-メチレンシクロブタンカルボニトリル(244g;2.62mol)を加えた。混合物を加熱して緩やかな還流とした。約2時間後に反応が完了し、その時点で湿式pH試験紙で還流冷却管頂部で青色ではなくなった。すなわちアンモニア発生が停止していた。混合物を冷却し、トルエン(0.5リットルで2回)およびEt₂O(0.5リットルで4回)の順で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で脱水した。乾燥剤を除去した後、得られた溶液を減圧下に濃縮して、油状残留物を得た。¹³C NMR(CDCl₃): δ179.3;146.2;107.5;36.7;34.8。

40

【0187】

段階B: 3-オキシシクロブタンカルボン酸

中溶液に粗3-メチレンシクロブタン-カルボン酸(280g、2.25mol)、水(5.5リットル)、THF(2.5リットル)およびオスミウム酸カリウム・2水和物(2.11g;5.7mmol)、1.5時間の時間をかけて過ヨウ素酸ナトリウム(1.1kg、5.14mol)を少量ずつ入れた。内部温度を28℃以下に維持した。変換を完全させるため、追加のオスミウム酸カリウム・2水和物(0.5g;1.35mmol

50

）および過ヨウ素酸ナトリウム（0.45 kg；2.1 mol）を加えた。2時間攪拌後、固体を濾過によって除去し、次にTHF（1リットル）で洗浄した。得られた濾液をCH₂Cl₂（1.5リットルで7回および2リットルで5回）およびEtOAc（2リットルで9回）で抽出した。比較的大量の副生成物が存在していることから、最初の1.5リットルCH₂Cl₂抽出液は除外した。他の有機相を合わせ、減圧下に濃縮した。固体材料（約140 g）をCH₂Cl₂に再溶解させ、活性炭（7 g）で処理した。活性炭をセライト（登録商標）での濾過によって除去し、得られた濾液を減圧下に濃縮して血漿塊を得た。この取得物をトルエン（150 mL）に再溶解させ、その溶液にヘキサン（150 mL）を加えた。これによって、明黄色様／褐色結晶52 gが得られ、それは静置していると暗色化した。母液の濃縮および固体塊（70 g）のトルエン（150 mL）からの再結晶によって、黄色様／褐色取得物48 gを得た。除外した最初のCH₂Cl₂抽出液を濃縮して、残留物70 gを得た。残留物に、CH₂Cl₂（30 mL）を加え、残った溶液を-15℃で保存して、結晶化を開始した。このスラリーから、暗灰色／黒色針状結晶55 gを回収した。全ての結晶性材料を合わせ、加熱しながらEtOAc（750 mL）に溶かし、活性炭（7.5 g）を加え、混合物を環境温度で1時間攪拌した。活性炭をセライト（登録商標）での濾過によって除去した。EtOAc約500 mLを減圧下に除去した。その時点で、生成物は結晶化を開始し、激しい発泡が観察された。ヘキサン（500 mL）を加え、混合物をロータリーエバポレータで1時間回転させた。結晶塊の濾過によって純粋な生成物を得た。C₅H₆O₃の元素分析計算値：C、52.63；H、5.30。実測値：C、52.67；H、5.31。MS（FIA／ES；陰イオン化モード）：m/e 430 [M-H]⁻。¹H NMR（CDCl₃）：δ 11.47（br s、1H）；3.2-3.5（m、5H）。¹³C NMR（CDCl₃）：δ 203.1；180.1；51.5；27.2。

【0188】

段階C：3-オキシシクロブタンカルボン酸メチル

3-オキシシクロブタンカルボン酸（3.00 g、26.3 mmol）の脱水MeOH（11.1 mL）および脱水CH₂Cl₂（100 mL）中溶液をN₂下に25℃で攪拌しながら、それにトリメチルシリルジアゾメタン（2M ヘキサン中溶液21.0 mL、42.1 mmol）を加えた。反応液を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、3-オキシシクロブタンカルボン酸メチルを油状物として得た。¹H NMR（500 MHz、CHCl₃）：δ 3.75（s、3H）；3.44-3.37（m、2H）；3.31-3.17（m、3H）。

【0189】

段階D：3-ヒドロキシ-3-（-4-メトキシフェニルシクロブタンカルボン酸メチル

3-オキシシクロブタンカルボン酸メチル（1.00 g、7.80 mmol）の脱水Et₂O（71.0 mL）中溶液をN₂下に-78℃で攪拌しながら、それに4-アニシлмаグネシウムブロマイド（0.5M THF中溶液15.6 mL、7.80 mmol）を1時間かけて滴下した。反応混合物を昇温させて室温とし、1時間攪拌した。飽和Na₂SO₄水溶液を加え、透明溶液が得られるまで混合物を攪拌した。この混合物をEt₂Oで抽出した（50 mLで3回）。合わせた抽出液を脱水し（MgSO₄）、減圧下に濃縮して粗生成物を得た、これをフラッシュクロマトグラフィー（Biotage Horizon、40M、Si、約30 mL／分、100%ヘキサンで360 mL、2088 mLかけての20% EtOAc／ヘキサンまでの勾配、2448 mLかけての40% EtOAc／ヘキサンまでの勾配）によって精製して、3-ヒドロキシ-3-（-4-メトキシフェニル）シクロブタンカルボン酸メチルを得た。R_f = 0.18（20% EtOAc／ヘキサン）。LCMS計算値 = 259.10；実測値 = 259.01（M+Na）⁺。¹H NMR（500 MHz、CHCl₃）：δ 3.75（s、3H）；3.44-3.37（m、2H）；3.32-3.18（m、3H）。

【0190】

段階E：トランス-3-(4-メトキシフェニル)シクロブタンカルボン酸メチルおよびシス-3-(4-メトキシフェニル)シクロブタンカルボン酸メチル

塩化インジウム (I I I) (0.021 g、0.093 mmol) および 3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)シクロブタンカルボン酸メチル (0.438 g、1.85 mmol) の脱水 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (3.71 mL) 中混合物に N_2 下で、ジフェニルクロロシラン (0.806 mL、3.71 mmol) を加えた。反応混合物を 25℃で15分間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、 Et_2O で抽出した (20 mL で3回)。合わせた抽出液を脱水し (MgSO_4)、減圧下に濃縮して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Horizon、25 M、Si、約 20 mL/分、100% ヘキサンで 144 mL、2394 mL かけての 20% EtOAc /ヘキサンまでの勾配) によって精製して、ジアステレオマー異性体の混合物 (0.37 g、収率 91%) を得た。サンプルをキラル HPLC (OJ、20×250 mm、9 mL/分、5% i-PrOH/ヘプタン) によって分割して、溶出順に、トランス-3-(4-メトキシフェニル)シクロブタンカルボン酸メチルおよびシス-3-(4-メトキシフェニル)シクロブタンカルボン酸メチルを得た。トランス-ジアステレオマー異性体： $R_f = 0.54$ (20% EtOAc /ヘキサン)。LCMS 計算値 = 221.12；実測値 = 221.15 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。¹H NMR (600 MHz、 CHCl_3)： δ 7.66 (d、 $J = 8.4$ Hz、2H)；7.37 (d、 $J = 8.4$ Hz、2H)；4.29 (s、3H)；4.25 (s、3H)；4.24–4.15 (m、1H)；3.67–3.61 (m、1H)；3.20–3.14 (m、2H)；2.93–2.87 (m、2H)。シス-ジアステレオマー異性体： $R_f = 0.54$ (20% EtOAc /ヘキサン)。¹H NMR (600 MHz、 CHCl_3)： δ 7.68 (d、 $J = 8.4$ Hz、2H)；7.36 (d、 $J = 8.3$ Hz、2H)；4.28 (s、3H)；4.20 (s、3H)；3.93–3.84 (m、1H)；3.63–3.54 (m、1H)；3.12–3.06 (m、2H)；2.94–2.86 (m、2H)。

【0191】

段階F：トランス-3-(3-ヨード-4-メトキシフェニル)シクロブタンカルボン酸メチル

硫酸銀 (0.671 g、2.15 mmol) およびヨウ素 (0.11 mL、2.15 mmol) をその順に、25℃でトランス-3-(4-メトキシフェニル)シクロブタンカルボン酸メチル (0.474 g、2.15 mmol) の MeOH (10.8 mL) 中溶液に加え、反応液を4時間高攪拌した。その後、反応混合物をセライト (登録商標) 層で濾過した。濾液を EtOAc (50 mL) で希釈し、水 (10 mL で2回)、 Na_2SO_3 水溶液 (10 mL で2回)、およびブライン (10 mL) で洗浄し、脱水し (Na_2SO_4)、減圧下に濃縮して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Horizon、25 M、Si、約 20 mL/分、100% ヘキサンで 144 mL、2394 mL かけての 20% EtOAc /ヘキサンまでの勾配) によって精製して、トランス-3-(3-ヨード-4-メトキシフェニル)シクロブタンカルボン酸メチルを無色油状物として得た。 $R_f = 0.54$ (20% EtOAc /ヘキサン)。LCMS 計算値 = 347.01；実測値 = 347.02 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。¹H NMR (500 MHz、 CHCl_3)： δ 7.58 (d、 $J = 2.2$ Hz、1H)；7.08 (dd、 $J = 8.4$ 、2.2 Hz、1H)；6.69 (d、 $J = 8.4$ Hz、1H)；3.76 (s、3H)；3.67 (s、3H)；3.65–3.54 (m、1H)；3.07–3.00 (m、1H)；2.61–2.55 (m、2H)；2.32–2.25 (m、2H)。

【0192】

段階G：トランス-3-[4-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]シクロブタンカルボン酸メチル

ジオキサン (3.60 mL) および DMSO (14.4 mL) をその順で、トランス-3-(3-ヨード-4-メトキシフェニル)シクロブタンカルボン酸メチル (0.686 g、1.98 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (0.629 g、2.48 mmol)

1)、酢酸カリウム(0.389g、3.96mmol)および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロライド・ジクロロメタン錯体(0.162g、0.198mmol)の混合物に加え、得られた溶液をN₂で脱気した。反応液を50℃で1時間加熱し、80℃として終夜経過させた。反応混合物をEtOAc(70mL)で希釈し、0.5N HCl水溶液(40mL)で2回およびブライン(20mLで2回)で洗浄し、脱水し(Na₂SO₄)、減圧下に濃縮して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー(Biotage Horizon、25M、Si、約20mL/分、100%ヘキサンで144mL、2394mLかけての30%EtOAc/ヘキサンまでの勾配)によって精製して、トランス-3-[4-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]シクロブタンカルボン酸メチルを得た。R_f=0.27(20%EtOAc/ヘキサン)。LCMS計算値=347.20;実測値=347.08(M+H)⁺。¹H NMR(600MHz、CHCl₃):δ8.01(d、J=2.4Hz、1H);7.77-7.74(m、1H);7.31(dd、J=8.5、0.8Hz、1H);4.30(s、3H);4.23(s、3H);4.22-4.15(m、1H);3.66-3.60(m、1H);3.17-3.11(m、2H);2.94-2.87(m、2H);1.85(s、12H)。

10

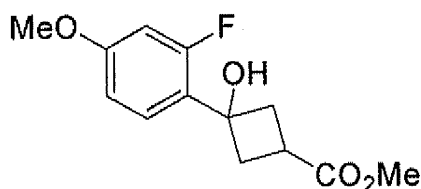
【0193】

中間体15

【0194】

20

【化22】



3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル

乾燥してN₂を流したフラスコに、N₂下にTHF(6mL)中の4-ブロモ-3-フルオロアニソール(1.04g、5.07mmol)を加えた。これを冷却して-78℃とし、n-BuLi(1.72mL、4.29mmol)を加えた。反応液を-78℃で30分間攪拌した。上記の混合物を、カニューレを介して3-オキシシクロブタンカルボン酸メチル(500mg、3.90mmol)の脱水Et₂O(35mL)中溶液を攪拌したものに-78℃でN₂下に加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、1時間攪拌した。飽和NH₄Cl水溶液を加え、透明溶液が得られるまで混合物を攪拌した。この混合物をEt₂Oで抽出した(3回)。合わせた抽出液を脱水し(MgSO₄)、減圧下に濃縮して粗生成物を得て、それをフラッシュクロマトグラフィー(Biotage Horizon、40M、Si、約30mL/分、100%ヘキサンで260mL、5184mLかけての40%EtOAc/ヘキサンまでの勾配)によって精製して、3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル(450mg、45%)を得た。¹H NMR(500MHz、CDCl₃):δ7.32(t、J=8.9Hz、1H);6.69-6.63(m、2H);3.80(s、3H);3.74(s、3H);3.40(s、1H);3.03-2.93(m、2H);2.90-2.82(m、1H);2.67-2.61(m、2H)。

30

40

【0195】

中間体15からの中間体14および市販の材料について記載の方法と類似の方法を用いて、下記のボロン酸エステル(表2)を合成した。

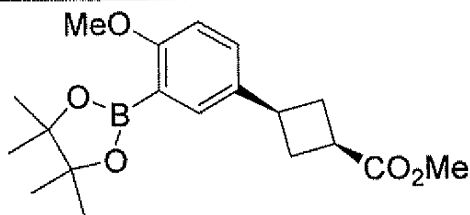
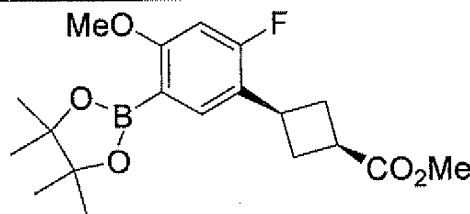
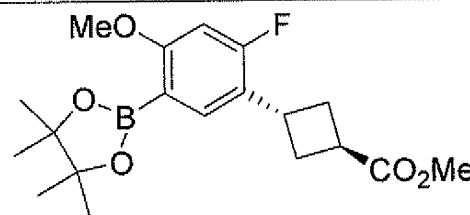
【0196】

表2

50

【0197】

【表3】

中間体	分子構造
16	
17	
18	

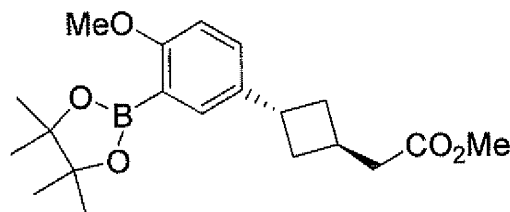
10

20

中間体19

【0198】

【化23】



30

{トランス-3-[4-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]シクロブチル} 酢酸メチル

段階A：[トランス-3-(4-メトキシフェニル)シクロブチル] 酢酸メチル

2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(0.56mL、3.33mmol)の脱水THF(4.37mL)中溶液をN₂下に0℃で攪拌しながら、それにn-ブチルリチウムの溶液(2.5Mヘキサン中溶液1.25mL、3.12mmol)を加えた。別個に、トランス-3-(4-メトキシフェニル)シクロブタンカルボン酸メチル(中間体14、段階E)(0.200g、0.908mmol)およびジブロモメタン(0.22mL、3.12mmol)の脱水THF(4.37mL)中混合物をN₂下に冷却して-78℃とした。30分後、LiTMP溶液を冷却して-78℃とし、エステル/CH₂Br₂溶液にカニューレを介して滴下した。15分後、冷却(-78℃)したリチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液(1M THF中溶液3.12mL、3.12mmol)をカニューレを介して滴下した。混合物を昇温させて-20℃とし、再冷却して-78℃とし、sec-ブチルリチウム溶液(1.4Mシクロヘキサン中溶液3.39mL、4.74mmol)を滴下した。混合物を昇温させて-20℃とし、n-ブチルリチウム溶液(2.5Mヘキサン中溶液1.13mL、2.82mmol)を加えた。混合物を昇温させて室温とし、1時間攪拌し、0℃で攪拌した酸性メタノール溶液(アセチルクロライド(2.0mL、28.3mmol)を氷冷した脱水MeOH(10.2mL)にゆっくり加

40

50

えることで製造)に20分間かけて投入することで反応停止した。混合物をEt₂O(40mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。水相をEt₂Oで再抽出し(40mLで2回)、合わせた有機抽出液を脱水し(MgSO₄)、減圧下に濃縮して粗生成物を得た。これを、フラッシュクロマトグラフィー(Biotage Horizon、25M、Si、約20mL/分、100%ヘキサンで144mL、2394mLかけての20%EtOAc/ヘキサンまでの勾配)によって精製して、[トランス-3-(4-メトキシフェニル)シクロブチル]酢酸メチルを無色油状物として得た。R_f=0.55(20%EtOAc/ヘキサン)。¹H NMR(500MHz、CDCl₃): δ 7.18(d、J=8.4Hz、2H); 6.87(d、J=8.4Hz、2H); 3.80(s、3H); 3.69(s、3H); 3.59-3.54(m、1H); 2.74-2.71(m、1H); 2.62(d、J=7.9Hz、2H); 2.38-2.31(m、2H); 2.19-2.13(m、2H)。

【0199】

段階B: [トランス-3-(3-ヨード-4-メトキシフェニルシクロブチル)酢酸メチル]

硫酸銀(0.149g、0.478mmol)およびヨウ素(0.025mL、0.478mmol)をその順で、25℃の[トランス-3-(4-メトキシフェニル)シクロブチル]酢酸メチル(0.1119g、0.478mmol)のMeOH(2.4mL)中溶液に加え、反応液を4時間高撹拌した。その後、反応混合物をセライト(登録商標)層で濾過した。濾液をEtOAc(50mL)で希釈し、水(10mLで2回)、Na₂SO₃水溶液(10mLで2回)、およびブライン(10mL)で洗浄し、脱水し(Na₂SO₄)、減圧下に濃縮して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー(Biotage Horizon、25M、Si、約20mL/分、100%ヘキサンで144mL、2394mLかけての20%EtOAc/ヘキサンまでの勾配)によって精製して、[トランス-3-(3-ヨード-4-メトキシフェニル)シクロブチル]酢酸メチルを無色油状物として得た。R_f=0.45(20%EtOAc/ヘキサン)。LCMS計算値=383.01;実測値=382.92(M+Na)⁺。¹H NMR(500MHz、CDCl₃): δ 7.64(d、J=2.2Hz、1H); 7.16(dd、J=8.4、2.2Hz、1H); 6.76(d、J=8.4Hz、1H); 3.85(s、3H); 3.68(s、3H); 3.56-3.46(m、1H); 2.74-2.66(m、1H); 2.60(d、J=7.9Hz、2H); 2.35-2.27(m、2H); 2.17-2.10(m、2H)。

【0200】

段階C: {トランス-3-[4-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]シクロブチル}酢酸メチル

ジオキサン(0.71mL)およびDMSO(2.8mL)をその順で、[トランス-3-(3-ヨード-4-メトキシフェニル)シクロブチル]酢酸メチル(0.1406g、0.390mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.124g、0.488mmol)、酢酸カリウム(0.077g、0.781mmol)および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロライドジクロロメタン錯体(0.032g、0.039mmol)の混合物に加え、得られた溶液をN₂で脱気した。反応液を50℃で1時間加熱し、次に80℃として終夜経過させた。反応混合物をEtOAc(70mL)で希釈し、0.5N HCl水溶液(40mLで2回)およびブライン(20mLで2回)で洗浄し、脱水し(Na₂SO₄)、減圧下に濃縮して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー(Biotage Horizon、25M、Si、約20mL/分、100%ヘキサンで144mL、2394mLかけての30%EtOAc/ヘキサンまでの勾配)によって精製して、{トランス-3-[4-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]シクロブチル}酢酸メチルを得た。R_f=0.34(20%EtOAc/ヘキサン)。LCMS計算値=361.22;実測値=361.11(M+H)⁺。¹H NMR

10

20

30

40

50

R (600 MHz、CDCl₃) : δ 7.71 (d、J = 2.5 Hz、1H) ; 7.31 (dd、J = 8.5、2.5 Hz、1H) ; 6.87 (d、J = 8.5 Hz、1H) ; 3.90 (s、3H) ; 3.67 (s、3H) ; 3.62 – 3.52 (m、1H) ; 2.75 – 2.67 (m、1H) ; 2.61 (d、J = 7.7 Hz、2H) ; 2.38 – 2.32 (m、2H) ; 2.18 – 2.10 (m、2H) ; 1.35 (s、12H)。

【0201】

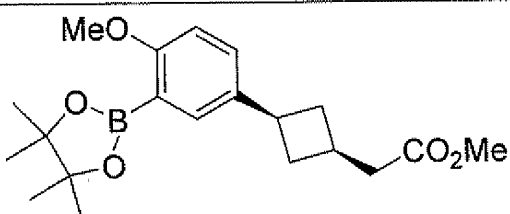
市販の材料から中間体19について記載の方法と類似の方法を用いて、下記のボロン酸エステル(表3)を合成した。

【0202】

表3

【0203】

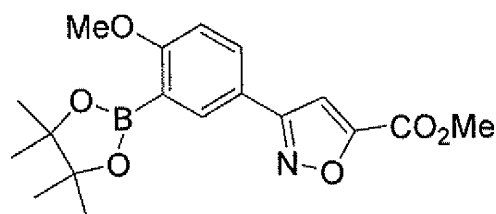
【表4】

中間体	分子構造
20	

中間体21

【0204】

【化24】



3-[4-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]イソオキサゾール-5-カルボン酸メチル

段階A：3-(4-メトキシフェニル)イソオキサゾール-5-カルボン酸メチル

3-(4-メトキシフェニル)-5-イソオキサゾールカルボン酸(0.96g、4.38mmol)の脱水MeOH(4.38mL)および脱水CH₂Cl₂(39mL)中溶液を25℃でN₂下に攪拌しながら、それにトリメチルシリルジメタン(2M Et₂O中溶液3.50mL、7.01mmol)を加えた。反応液を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、3-(4-メトキシフェニル)イソオキサゾール-5-カルボン酸メチルを無色固体として得た。LCMS計算値=234.08；実測値=233.98(M+H)⁺。¹H NMR(600MHz、CDCl₃) : δ 7.76 (d、J = 8.4 Hz、2H) ; 7.19 (s、1H) ; 6.98 (d、J = 8.4 Hz、2H) ; 3.99 (s、3H) ; 3.86 (s、3H)。

【0205】

段階B：3-(3-ヨード-4-メトキシフェニル)イソオキサゾール-5-カルボン酸メチル

3-(4-メトキシフェニル)イソオキサゾール-5-カルボン酸メチル(1.021g、4.38mmol)のCH₂Cl₂(13.2mL)中溶液に25℃で、ヨウ素(0.147mL、2.85mmol)および[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン(1.224g、2.85mmol)をその順に加え、反応液を終夜攪拌した。その後、溶媒を減圧下に除去して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー(

10

20

30

40

50

Biotage Horizon、40M、Si、約30mL/分、100%ヘキサンで360mL、2088mLかけての20%EtOAc/ヘキサンまでの勾配、2448mLかけての40%EtOAc/ヘキサンまでの勾配)によって精製して、3-(3-ヨード-4-メトキシフェニル)イソオキサゾール-5-カルボン酸メチルを無色油状物として得た。LCMS計算値=359.97;実測値=359.81(M+H)⁺。¹H NMR(600MHz、CDCl₃):δ8.24(d、J=2.1Hz、1H);7.78(dd、J=8.5、2.2Hz、1H);7.19(s、1H);6.89(d、J=8.5Hz、1H);3.99(s、3H);3.93(s、3H)。

【0206】

段階C: 3-[4-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]イソオキサゾール-5-カルボン酸メチル

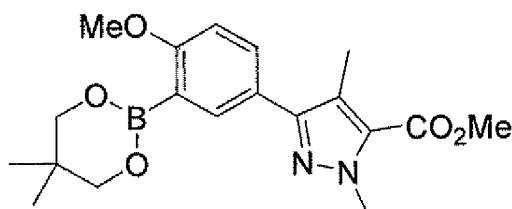
ジオキサン(1.0mL)およびDMSO(4.0mL)をその順で、3-(3-ヨード-4-メトキシフェニル)イソオキサゾール-5-カルボン酸メチル(0.200g、0.557mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.177g、0.696mmol)、酢酸カリウム(0.109g、1.114mmol)および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロライド・ジクロロメタン錯体(0.045g、0.056mmol)の混合物に加え、得られた溶液をN₂で脱気した。反応液を50℃で1時間加熱し、80℃として終夜経過させた。反応混合物をEtOAc(70mL)で希釈し、0.5N HCl水溶液(40mLで2回)およびブライン(20mLで2回)で洗浄し、脱水し(Na₂SO₄)、減圧下に濃縮して粗生成物を得た。これを、フラッシュクロマトグラフィー(Biotage Horizon、25M、Si、約20mL/分、100%ヘキサンで144mL、2538mLかけての30%EtOAc/ヘキサンまでの勾配)によって精製して、3-[4-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]イソオキサゾール-5-カルボン酸メチルを得た。R_f=0.20(20%EtOAc/ヘキサン)。LCMS計算値=360.16;実測値=360.07(M+H)⁺。¹H NMR(600MHz、CDCl₃):δ8.05(d、J=2.4Hz、1H);7.88(dd、J=8.6、2.4Hz、1H);7.24(s、1H);6.90(d、J=8.7Hz、1H);3.94(s、3H);3.84(s、3H);1.18(s、12H)。

【0207】

中間体22

【0208】

【化25】



3-[3-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナナン-2-イル)-4-メトキシフェニル]-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル

段階A: 3-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル

3-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(0.507g、2.182mmol)の脱水MeOH(2.2mL)および脱水CH₂Cl₂(19.6mL)中溶液を25℃でN₂下に攪拌しながら、それにトリメチルシリルジアゾメタン(2M Et₂O中溶液1.75mL、3.49mmol)を加えた。反応液を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、3-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルを得た。R_f=0.20(20%EtOAc/ヘキサン)。LCMS計算値=360.16;実測値=360.07(M+H)⁺。¹H NMR(600MHz、CDCl₃):δ8.05(d、J=2.4Hz、1H);7.88(dd、J=8.6、2.4Hz、1H);7.24(s、1H);6.90(d、J=8.7Hz、1H);3.94(s、3H);3.84(s、3H);1.18(s、12H)。

ル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチルを無色固体として得た。LCMS 計算値 = 247.11; 実測値 = 247.03 (M+H)⁺。¹H NMR (600 MHz、CDCl₃) : δ 7.71 (d、J = 8.5 Hz、2H) ; 7.04 (s、1H) ; 6.93 (d、J = 8.5 Hz、2H) ; 4.21 (s、3H) ; 3.90 (s、3H) ; 3.83 (s、3H)。

【0209】

段階B: 4 - ヨード - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチル

3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチル (405.8 mg、1.648 mmol) の EtOH (20.0 mL) 中溶液に 25℃ で、硫酸銀 (640 mg、2.053 mmol) およびヨウ素 (0.106 mL、2.053 mmol) をその順で加え、反応液を4時間高撹拌した。反応混合物をセライト (登録商標) 層で濾過した。濾液を EtOAc (20 mL) で希釈し、飽和 Na₂SO₃ (10 mL) で洗浄した。有機層を脱水し (Na₂SO₄)、減圧下に濃縮して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Horizon、25 M、Si、約 20 mL/分、100% ヘキサンで 144 mL、2394 mL かけての 20% EtOAc/ヘキサンまでの勾配) によって精製して、4 - ヨード - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチルを無色固体として得た。R_f = 0.33 (20% EtOAc/ヘキサン)、LCMS 計算値 = 373.01; 実測値 = 372.89 (M+H)⁺。¹H NMR (600 MHz、CDCl₃) : δ 7.68 (d、J = 8.6 Hz、2H) ; 6.97 (d、J = 8.6 Hz、2H) ; 4.22 (s、3H) ; 3.96 (s、3H) ; 3.85 (s、3H)。

【0210】

段階C: 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチル

4 - ヨード - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチル (587.8 mg、1.579 mmol)、トリメチルボロキシリン (883 μL、6.32 mmol) および 1, 1' - ビス (ジ - tert - ブチルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロライド (103 mg、0.158 mmol) の THF (2.6 mL) 中溶液を、溶液に N₂ を吹き込むことで脱気した。1 N K₂CO₃ (2.6 mL) を加え、N₂ を混合物に 30 秒間吹き込んだ。混合物を封管中にて 60℃ で終夜加熱した。追加の 4 当量のトリメチルボロキシリンを加え、反応液についてマイクロ波照射を行った (120℃、30 分)。反応混合物をシリカ層で濾過し、EtOAc で溶離し、濾液を 1 N NaOH 水溶液で洗浄し (30 mL で 2 回)、脱水し (Na₂SO₄)、減圧下に濃縮して、粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Horizon、25 M、Si、約 20 mL/分、100% ヘキサンで 144 mL、2394 mL かけての 20% EtOAc/ヘキサンまでの勾配) によって精製して、3 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチルを無色固体として得た。R_f = 0.33 (20% EtOAc/ヘキサン)。LCMS 計算値 = 261.03; 実測値 = 261.12 (M+H)⁺。¹H NMR (600 MHz、CDCl₃) : δ 7.51 (d、J = 8.5 Hz、2H) ; 6.96 (d、J = 8.5 Hz、2H) ; 4.16 (s、3H) ; 3.92 (s、3H) ; 3.83 (s、3H) ; 2.36 (s、3H)。

【0211】

段階D: 3 - (3 - ヨード - 4 - メトキシフェニル) - 1, 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチル

3 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチル (217.8 mg、0.837 mmol) の EtOH (8.4 mL) 中溶液に 25℃ で、硫酸銀 (261 mg、0.837 mmol) およびヨウ素 (212 mg、0.837 mmol) をその順で加え、反応液を終夜高撹拌した。反応混合物をセライト (登録

商標)層で濾過した。濾液をEtOAc(80mL)で希釈し、飽和Na₂SO₃(30mL)で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し(30mL)で2回、脱水し(Na₂SO₄)、減圧下に濃縮して粗生成物を得た。これを、フラッシュクロマトグラフィー(Biotage Horizon、25M、Si、約20mL/分、100%ヘキサンで144mL、1125mLかけての20%EtOAc/ヘキサンまでの勾配)によって精製して、3-(3-ヨード-4-メトキシフェニル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルを無色固体として得た。R_f=0.31(20%EtOAc/ヘキサン)。LCMS計算値=387.02;実測値=386.91(M+H)⁺。¹H NMR(600MHz、CDCl₃):δ7.99(d、J=2.1Hz、1H);7.48(dd、J=8.5、2.2Hz、1H);6.82(d、J=8.5Hz、1H);4.12(s、3H);3.89(s、3H);3.86(s、3H);2.31(s、3H)。

【0212】

段階E: 3-[3-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-4-メトキシフェニル]-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル

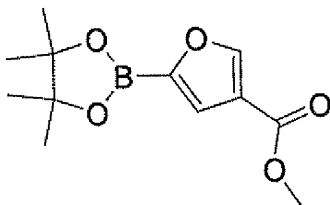
1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロライド・ジクロロメタン錯体(6.41mg、7.85μmol)、酢酸カリウム(77mg、0.785mmol)、ビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロン(71.0mg、0.314mmol)および3-(3-ヨード-4-メトキシフェニル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル(101.1mg、0.262mmol)の混合物に脱水DMSO(2094μL)を加え、得られた溶液をN₂で脱気した。反応液を50℃で1時間加熱し、次に80℃で2時間加熱した。反応混合物を氷水に投入し、EtOAcで抽出した(40mLで3回)。合わせた抽出液をブラインで洗浄し(40mLで2回)、脱水し(Na₂SO₄)、減圧下に濃縮して、3-[3-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-4-メトキシフェニル]-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルを得た。¹H NMR(500MHz、CDCl₃):δ7.87(d、J=2.4Hz、1H);7.54(dd、J=8.5、2.4Hz、1H);6.91(d、J=8.5Hz、1H);4.16(s、3H);3.91(s、3H);3.86(s、3H);3.78(s、4H);2.34(s、3H);1.03(s、6H)。

【0213】

中間体23

【0214】

【化26】



5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-フロ酸メチル

4-カルボキシフラン-2-ボロン酸ピナコールエステル(200mg、0.840mmol)をCH₂Cl₂(4mL)およびMeOH(0.444mL)に溶かした。トリメチルシリルジアゾメタン(0.840mL、1.680mmol)を滴下した。45分後、黄色が消えるまでAcOHを滴下して反応停止した。反応液を減圧下に濃縮して、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-フロ酸メチルを得た。¹H NMR(500MHz、CDCl₃):δ8.20(s、1

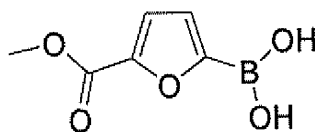
H) ; 7. 37 (s, 1H) ; 3. 84 (s, 3H) ; 1. 36 (s, 12H)。

【0215】

中間体24

【0216】

【化27】



10

[5-(メトキシカルボニル)-2-フリル] ボロン酸

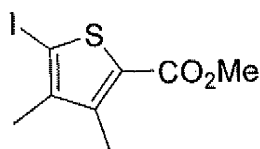
5-(ジヒドロキシボリル)-2-フロ酸 (200mg、1.283mmol) を CH_2Cl_2 (5mL) および MeOH (0.556mL) に溶かした。トリメチルシリルジアゾメタン (1.283mL、2.57mmol) を滴下した。45分後、黄色が消えるまで AcOH を滴下して反応停止した。反応液を減圧下に濃縮して、[5-(メトキシカルボニル)-2-フリル] ボロン酸を得た。 ^1H NMR (500MHz、 CD_3OD) : 87.20 (d、 $J=3.5\text{Hz}$ 、1H) ; 7.05 (d、 $J=3.6\text{Hz}$ 、1H) ; 3.87 (s、3H)。

【0217】

中間体25

【0218】

【化28】



20

5-ヨード-3,4-ジメチルチオフエン-2-カルボン酸メチル

段階A：3,4-ジメチルチオフエン-2-カルボン酸メチル

溶液に N_2 を吹き込むことで、3-ヨード-4-メチルチオフエン-2-カルボン酸メチル (400mg、1.418mmol)、トリメチルボロキシシン (793 μL 、5.67mmol) および 1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロライド (92mg、0.142mmol) の THF (2363 μL) 中溶液を脱気した。1N K_2CO_3 水溶液 (2363 μL) を加え、 N_2 を混合物に30秒間吹き込んだ。混合物について、封管中において120℃で30分間マイクロ波照射した。反応混合物をシリカ層で濾過し、EtOAc で溶離し、濾液を1N NaOH 水溶液で洗浄し(2回)、脱水し(Na_2SO_4)、減圧下に濃縮して粗生成物を得た。これを、フラッシュクロマトグラフィー(Biotage Horizon、25M、Si、約20mL/分、100%ヘキサンで144mL、1140mLかけての10%EtOAc/ヘキサンまでの勾配)によって精製して、3,4-ジメチルチオフエン-2-カルボン酸メチルを得た。

30

40

【0219】

段階B：5-ヨード-3,4-ジメチルチオフエン-2-カルボン酸メチル

3,4-ジメチルチオフエン-2-カルボン酸メチル (80mg、0.470mmol) の MeOH 中溶液に、硫酸銀 (176mg、0.564mmol) および I_2 (143mg、0.564mmol) を加えた。混合物を室温で N_2 下に終夜攪拌した。飽和 Na_2SO_3 で反応停止した。水層を EtOAc で抽出し(3回)、合わせた有機層をブラインで洗浄し(1回)、脱水し(Na_2SO_4)、減圧下に濃縮した。残留物を分取 TLC (1000 μm 、ヘキサン/EtOAc (9:1)) によって精製して、5-ヨード-3,4-ジメチルチオフエン-2-カルボン酸メチルを得た。 ^1H NMR (500MHz

50

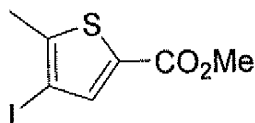
、 CDCl_3) : δ 3.86 (s, 3H) ; 2.54 (s, 3H) ; 2.18 (s, 3H))。

【0220】

中間体26

【0221】

【化29】



10

4-ヨード-5-メチルチオフェン-2-カルボン酸メチル

5-メチルチオフェン-2-カルボン酸メチル (287mg, 1.837mmol) の MeOH (7mL) 中溶液に、硫酸銀 (687mg, 2.205mmol) および I_2 (513mg, 2.021mmol) を加えた。混合物を室温で N_2 下に終夜攪拌した。飽和 Na_2SO_3 で反応停止した。水層を EtOAc で抽出した (3回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し (1回)、脱水し (Na_2SO_4)、減圧下に濃縮した。これをフラッシュクロマトグラフィー (Biotage Horizon、25M Si、約 20mL/分、100%ヘキサンで 144mL、1140mL かけての 10% EtOAc/ヘキサンまでの勾配) によって精製して、溶出順に 4-ヨード-5-メチルチオフェン-2-カルボン酸メチルを得た。LCMS 計算値 = 207.1 ; 実測値 = 206.9 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) : δ 7.67 (s, 1H) ; 3.87 (s, 3H) ; 2.46 (s, 3H)。

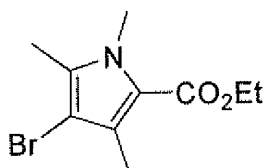
20

【0222】

中間体27

【0223】

【化30】



30

4-ブロモ-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸エチル

4-ブロモ-3,5-ジメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸エチル (0.050mL, 0.610mmol) の THF (3mL) 中溶液に、NaH (36.6mg, 0.914mmol) を加えた。混合物を 10 分間攪拌し、MeI (0.046mL, 0.731mmol) を滴下した。得られた混合物を終夜攪拌した。飽和 NH_4Cl で反応停止した。水層を EtOAc で抽出した (3回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し (1回)、脱水し (Na_2SO_4)、減圧下に濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (Biotage Horizon、12M Si、約 10mL/分、100%ヘキサンで 36mL、1032mL かけての 20% EtOAc/ヘキサンまでの勾配) によって精製して、4-ブロモ-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルを得た。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) : δ 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H) ; 3.82 (s, 3H) ; 2.31 (s, 3H) ; 2.26 (s, 3H) ; 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

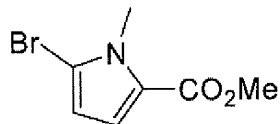
40

【0224】

中間体28

【0225】

【化 3 1】

5-ブロモ-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチル

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチル (100 mg、0.719 mmol) の CHCl_3 (5 mL) 中溶液に 0°C で、N-ブロモコハク酸イミド (128 mg、0.719 mmol) を加えた。反応液を 0°C で5分間攪拌した。反応液を昇温させて室温とし、終夜攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を分取 TLC (1000 μm 、ヘキサン/EtOAc (9:1)) によって精製して、5-ブロモ-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルを得た。 ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) : δ 6.94 (d、 $J=4.2$ Hz、1H) ; 6.21 (d、 $J=4.1$ Hz、1H) ; 3.94 (s、3H) ; 3.82 (s、3H)。

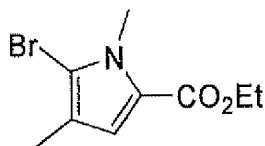
10

【0226】

中間体 29

【0227】

【化 3 2】



20

5-ブロモ-1,4-ジメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸エチル段階 A : 1,4-ジメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸エチル

4-メチル-2-ピロールカルボン酸エチルエステル (100 mg、0.653 mmol) の THF (2.5 mL) 中溶液に、NaH (31.3 mg、0.783 mmol) を加えた。混合物を10分間攪拌し、MeI (0.061 mL、0.979 mmol) を滴下した。得られた混合物を終夜攪拌した。飽和 NH_4Cl で反応停止した。水層を EtOAc で抽出した (3回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し (1回)、脱水し (Na_2SO_4)、減圧下に濃縮した。残留物を分取 TLC (1000 μm 、ヘキサン/EtOAc (9:1)) によって精製して、1,4-ジメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルを得た。 ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) : δ 6.77 (s、1H) ; 6.58 (s、1H) ; 4.28 (q、 $J=7.1$ Hz、2H) ; 3.88 (s、3H) ; 2.08 (s、3H) ; 1.35 (t、 $J=7.1$ Hz、3H)。

30

【0228】

段階 B ; 5-ブロモ-1,4-ジメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸エチル

1,4-ジメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸エチル (63 mg、0.377 mmol) の CHCl_3 (3.5 mL) 中溶液に 0°C で、N-ブロモコハク酸イミド (67.1 mg、0.377 mmol) を加えた。反応液を 0°C で15分間攪拌した。反応液を昇温させて室温とし、終夜攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を分取 TLC (1000 μm 、ヘキサン/EtOAc (9:1)) によって精製して、5-ブロモ-1,4-ジメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルを得た。LCMS 計算値 = 245.0 ; 実測値 = 245.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。 ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) : δ 6.83 (s、1H) ; 4.27 (q、 $J=7.1$ Hz、2H) ; 3.91 (s、3H) ; 2.05-2.02 (m、3H) ; 1.34 (t、 $J=7.1$ Hz、3H)。

40

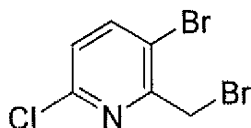
【0229】

中間体 30

【0230】

50

【化 3 3】

3-ブロモ-2-(ブロモメチル)-6-クロロピリジン段階A：3-ブロモ-6-クロロ-2-メチルピリジン

6-アミノ-3-ブロモ-2-メチルピリジン (239 g、1278 mmol) の濃 HCl (1.0 リットル) 中溶液を冷却して -5℃ とした。反応温度を -5 から 5℃ に維持しながら、亜硝酸ナトリウム (238 g、3450 mmol) の水 (1.0 リットル) 中溶液を 1 時間かけて滴下した。添加完了後、反応液を 1 時間攪拌し、冷却浴を外し、反応液を昇温させて室温とし、16 時間攪拌した。反応液を氷に投入し、5N NaOH (1.7 リットル) を加えて溶液の pH を 13 に調節した。混合物を EtOAc で 3 回抽出した (3 リットルおよび 2 リットルで 2 回)。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。100% メチレンクロライドを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる残留物の精製によって、3-ブロモ-6-クロロ-2-メチルピリジンを得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、2.66 (s, 3H)。

【0231】

段階B：3-ブロモ-2-(ブロモメチル)-6-クロロピリジン

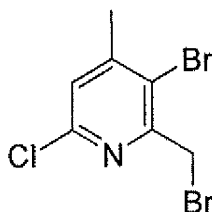
3-ブロモ-6-クロロ-2-メチルピリジン (105 g、509 mmol) の CCl₄ (2 リットル) 中溶液を攪拌しながら、それに N-ブロモコハク酸イミド (95 g、534 mmol) と次に AIBN (8.35 g、50.9 mmol) を加えた。反応液を 24 時間還流させ、冷却して室温とし、濾過し、濃縮した。60% メチレンクロライド/ヘプタンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる残留物の精製によって、半純粋生成物を得た。20% IPA/CO₂ を用いるキラル Pak AD-H カラムでの SFC [分取分離の条件は、下記の通りである。カラム：キラル Pak AD-H (2.1 × 25 cm、粒径 5 μm) (Chiral Technologies, West Chester, PA, USA)；移動相 20% 2-プロパノール/CO₂；分離モード：定組成ポンプ混合；流量 50 mL/分；圧力 100 バール。] によるさらなる精製によって、3-ブロモ-2-(ブロモメチル)-6-クロロピリジンを得た。LCMS = 285.7 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、4.63 (s, 2H)。

【0232】

中間体 31

【0233】

【化 3 4】

3-ブロモ-2-(ブロモメチル)-6-クロロ-4-メチルピリジン段階A：3-ブロモ-6-クロロ-2,4-ジメチルピリジン

2-アミノ-5-ブロモ-4,6-ジメチルピリジン (65 g、323 mmol) の 3% 塩酸 (780 mL) 中溶液を攪拌しながら、冷却して -10℃ とした。亜硝酸ナトリ

10

20

30

40

50

ウム (66.9 g、970 mmol) を10分間かけて少量ずつ加えた。反応液を -10°C で15分間攪拌し、昇温させて室温とした。室温で1時間攪拌後、氷/水 (4リットル) に投入することで反応停止した。混合物を5分間攪拌し、EtOAc (4リットル) で抽出した。有機抽出液を水 (4リットル) およびブライン (2リットル) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。得られた白色固体を CH_2Cl_2 (200 mL) に溶かし、ヘプタン (700 mL) を加えた。溶液を20分間攪拌し、濾過して固体を除去した。濾液を濃縮し、残留物を0%から15% EtOAc/ヘプタンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、3-ブロモ-6-クロロ-2, 4-ジメチルピリジンを得た。LCMS = 21.9 および 221.9 (M+H) + ^1H NMR (CDCl_3 、500 MHz) δ 7.05 (s、1H)、2.65 (s、3H)、2.39 (s、3H)。

10

【0234】

段階B: 3-ブロモ-6-クロロ-2, 4-ジメチルピリジン1-オキサイド

尿素過酸化水素 (33.9 g、360 mmol) の CH_2Cl_2 (1.985 リットル) 中懸濁液を冷却して 0°C とした。無水トリフルオロ酢酸 (25.4 mL、180 mmol) を加え、反応液を昇温させて室温とし、10分間攪拌した。次に、3-ブロモ-6-クロロ-2, 4-ジメチルピリジン (39.7 g、180 mmol) を、 CH_2Cl_2 (198 mL) 中溶液として加えた。反応液を室温で2.5時間攪拌し、ジメチルスルフィド (170 mL、2305 mmol) を加え、攪拌をさらに30分間続けた。次に、水 (2 L) を加え、混合物を10分間攪拌した。層を分離し、水層を CH_2Cl_2 で抽出し (500 mLで3回)、合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。0%から75% EtOAc/ヘプタンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる残留物の精製によって、3-ブロモ-6-クロロ-2, 4-ジメチルピリジン1-オキサイドを得た。LCMS = 235.9 および 237.9 (M+H) + ^1H NMR (CDCl_3 、500 MHz) δ 7.29 (s、1H)、2.79 (s、3H)、2.40 (s、3H)。

20

【0235】

段階C: (3-ブロモ-6-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル) メタノール

3-ブロモ-6-クロロ-2, 4-ジメチルピリジン1-オキサイド (28.7 g、121 mmol) の CH_2Cl_2 (240 mL) 中溶液に無水トリフルオロ酢酸 (240 mL、1699 mmol) を加えた。反応液を室温で3時間攪拌し、濃縮した。残留物をMeOH (1.7リットル) に溶かし、冷却して 0°C とした。1M K_2CO_3 (360 mL、360 mmol) を滴下し、反応液を 0°C で10分間攪拌し、昇温させて室温として1時間経過させた。反応液を濃縮して体積を300 mLとし、EtOAc (1リットル) で希釈した。水 (1リットル) を加え、層を分離した。水層を追加のEtOAcで抽出した (1リットルで2回)。有機層を合わせ、ブライン (1リットル) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。0%から75% EtOAc/ヘプタンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる残留物の精製によって、(3-ブロモ-6-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル) メタノールを得た。LCMS = 236.1 および 238.1 (M+H) + ^1H NMR (CDCl_3 、500 MHz) δ 7.17 (s、1H)、4.73 (s、2H)、2.42 (s、3H)。

30

40

【0236】

段階D: 3-ブロモ-2-(ブロモメチル)-6-クロロ-4-メチルピリジン

(3-ブロモ-6-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル) メタノール (22.9 g、97 mmol) の CH_2Cl_2 (1.5リットル) 中溶液を冷却して 0°C とした。CBr₄ (48.2 g、145 mmol) を加え、次にPh₃P (38.1 g、145 mmol) を加えた。反応液を 0°C で20分間攪拌し、昇温させて室温として16時間経過させた。反応液を濃縮し、残留物を0%から10% EtOAc/ヘプタンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、3-ブロモ-2-(ブロモメチル)-6-クロロ-4-メチルピリジンを得た。 ^1H NMR (CDCl_3 、500 MHz

50

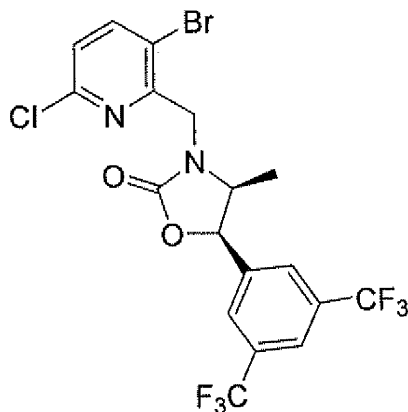
) δ 7.16 (s, 1H)、4.67 (s, 2H)、2.43 (s, 3H)。

【0237】

中間体32

【0238】

【化35】



10

(4S, 5R)-5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[(3-ブロモ-6-クロロピリジン-2-イル)メチル]-4-メチル-1,3-オキサゾリジン-2-オン

20

(4S, 5R)-5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メチル-1,3-オキサゾリジン-2-オン (4.94 g、15.77 mmol) の THF (75 mL) 中溶液に、NaH (鉱油中60%分散品) (0.526 g、13.14 mmol) を加えた。反応液を室温で10分間攪拌後、3-ブロモ-2-(プロモメチル)-6-クロロピリジン (3.0 g、10.51 mmol) を THF (20 mL) 中溶液として加えた。反応液を室温で16時間攪拌し、飽和 NH_4Cl (40 mL) で反応停止した。混合物を EtOAc (100 mL) およびヘキサン (50 mL) で希釈した。有機層を水 (100 mL で2回) およびブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。0%から50% EtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる残留物の精製によって、(4S, 5R)-5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[(3-ブロモ-6-クロロピリジン-2-イル)メチル]-4-メチル-1,3-オキサゾリジン-2-オンを得た。LCMS = 518.8 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.90 (s, 1H)、7.81–7.83 (m, 3H)、7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、5.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、5.02 (d, J = 17.2 Hz, 1H)、4.42 (m, 1H)、4.32 (d, J = 17.1 Hz, 1H)、0.80 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

30

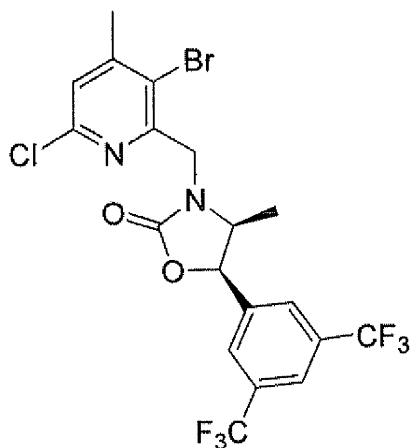
【0239】

中間体33

【0240】

40

【化 3 6】



10

(4S, 5R) - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - [(3 - ブロモ - 6 - クロロ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

(4S, 5R) - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (30.6 g、98 mmol) の THF (800 mL) 中溶液に NaH (鉱油中 60% 分散品) (3.35 g、84 mmol) を加えた。反応液を 10 分間室温で攪拌後、3 - ブロモ - 2 - (ブロモメチル) - 6 - クロロ - 4 - メチルピリジン (16.7 g、55.8 mmol) を、THF (300 mL) 中の溶液として加えた。反応液を室温で 16 時間攪拌し、飽和 NH₄Cl (200 mL) で反応停止した。混合物を EtOAc (1 リットル) で希釈した。有機層を分離し、水 (500 mL) およびブライン (500 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。0% から 50% EtOAc / ヘプタンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる残留物の精製によって、(4S, 5R) - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - [(3 - ブロモ - 6 - クロロ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オンを得た。LCMS = 530.8、532.8 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.89 (s, 1H)、7.81 (s, 2H)、7.18 (s, 1H)、5.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、5.04 (d, J = 11.2 Hz, 1H)、4.42 (m, 1H)、4.32 (d, J = 17.3 Hz, 1H)、2.43 (s, 3H)、0.80 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

20

30

【0241】

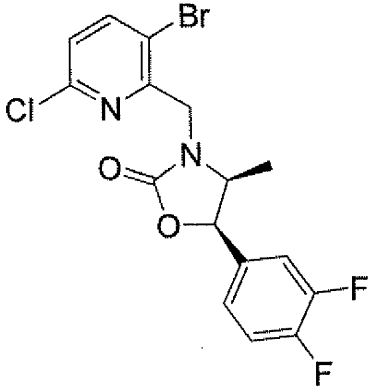
市販の材料または合成について上記に記載されている中間体から、中間体 32 および 33 について記載の方法と類似の方法を用いて、下記の間mediate (表 4) を合成した。

【0242】

表 4

【0243】

【表 5】

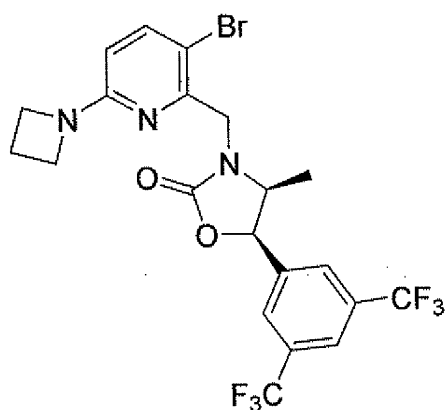
中間体	分子構造	LCMS (M+H) ⁺
34		416.8, 418.8

10

中間体 3 5

【0 2 4 4】

【化 3 7】



20

(4 S, 5 R) - 3 - [(6 - アゼチジン - 1 - イル - 3 - ブロモピリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

30

(4 S, 5 R) - 5 - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - [(3 - ブロモ - 6 - クロロピリジン - 2 - イル) メチル] - 4 - メチル - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (330 mg, 0.637 mmol) の入ったマイクロ波管に、2 M アゼチジンの THF 中溶液 (4 mL, 8 mmol) を加えた。管を密閉し、反応液をマイクロ波で 150 °C にて 30 分間加熱した。反応液を冷却し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (0 % から 75 % 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製して、(4 S, 5 R) - 3 - [(6 - アゼチジン - 1 - イル - 3 - ブロモピリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オンを得た。LCMS = 537.9 および 539.8 (M + H) ⁺。 ¹ H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.88 (s, 1 H)、7.78 (s, 2 H)、7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1 H)、6.10 (d, J = 8.7 Hz, 1 H)、5.77 (d, J = 8.6 Hz, 1 H)、4.86 (d, J = 17.0 Hz, 1 H)、4.35 (m, 1 H)、4.20 (d, J = 16.9 Hz, 1 H)、4.01 (m, 4 H)、2.40 (m, 2 H)、0.78 (d, J = 6.7 Hz, 3 H)。

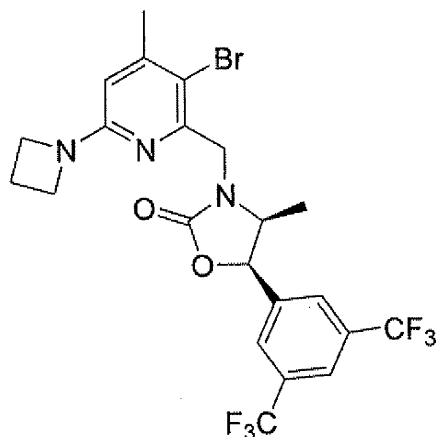
40

【0 2 4 5】

中間体 3 6

【0 2 4 6】

【化 3 8】



10

(4S, 5R) - 3 - [(6 - アゼチジン - 1 - イル - 3 - ブロモ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

マイクロ波管において、(4S, 5R) - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - [(3 - ブロモ - 6 - クロロ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (500mg、0.940mmol) を 2M アゼチジンの THF 中溶液 (8mL、16.0mmol) に溶かした。管を密閉し、反応液をマイクロ波下に加熱して 150℃ として 2 時間経過させた。反応液を冷却し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (0% から 75% 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製して、(4S, 5R) - 3 - [(6 - アゼチジン - 1 - イル - 3 - ブロモ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オンを得た。LCMS = 551.9 および 553.9 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃、500MHz) δ 7.87 (s、1H)、7.77 (s、2H)、6.09 (s、1H)、5.77 (d、J = 8.7Hz、1H)、4.87 (d、J = 17.2Hz、1H)、4.37 (m、1H)、4.21 (d、J = 16.9Hz、1H)、3.99 (m、4H)、2.38 (m、2H)、2.30 (s、3H)、0.77 (d、J = 6.7Hz、3H)。

20

30

【0247】

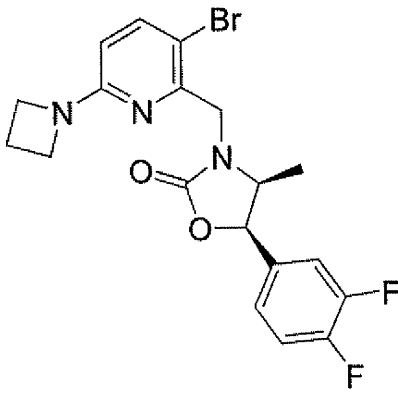
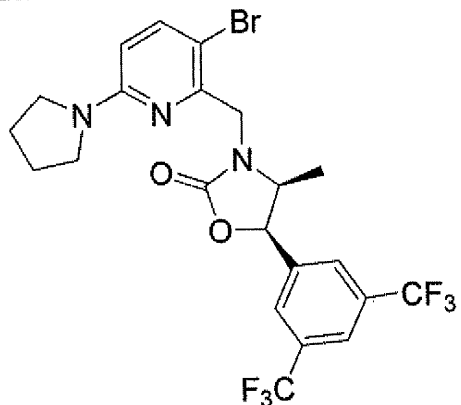
市販の材料または合成について上記で説明した中間体から中間体 35 および 36 について記載の方法と類似の方法を用いて、下記の間mediate (表 5) を合成した。

【0248】

表 5

【0249】

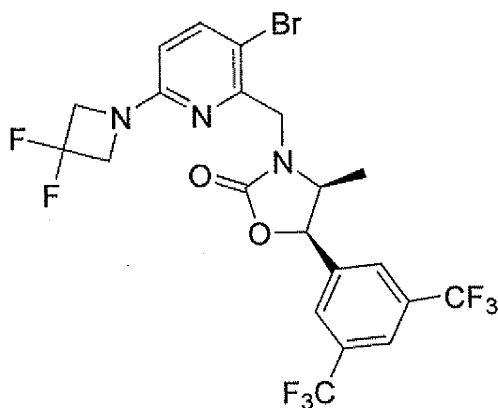
【表 6】

中間体	分子構造	LCMS (M+H) ⁺
37		437.9, 439.9
38		551.9, 553.9

中間体 39

【0250】

【化39】



(4S, 5R) - 5 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - { [3-ブロモ-6-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル] メチル } - 4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

反応容器に、(4S, 5R) - 5 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - [(3-ブロモ-6-クロロピリジン-2-イル)メチル] - 4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (50 mg、0.097 mmol)、3, 3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩 (125 mg、0.966 mmol) および重炭酸ナトリウム (162 mg、1.932 mmol) を入れた。DMSO (2 mL) を加えた。反応液をN₂ 雰囲気下に加熱して150℃とした。16時間後、反応液を冷却して室温とし、EtOAc (40 mL) で希釈し、水およびブラインで洗浄した (各10 mL)。有機層をNa₂SO₄

で脱水し、濾過し、濃縮した。0%から80% EtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる残留物の精製によって、少量の不純物を含む(4S, 5R)-5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{[3-ブromo-6-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル]メチル}-4-メチル-1,3-オキサゾリジン-2-オンを得た。この取得物を、それ以上精製せずに次の反応で用いた。LCMS=575.9 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.89 (s, 1H)、7.78 (s, 2H)、7.63 (d, J=8.7 Hz, 1H)、6.24 (d, J=8.7 Hz, 1H)、5.75 (d, J=8.4 Hz, 1H)、4.87 (d, J=17.1 Hz, 1H)、4.23-4.40 (m, 6H)、0.79 (d, J=7.6 Hz, 3H)。

10

【0251】

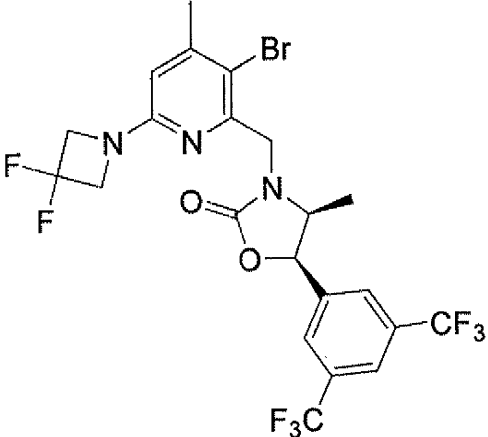
市販の材料または合成について上記で説明した中間体から中間体39について記載の方法と類似の方法を用いて、下記の間mediate (表6)を合成した。

【0252】

表6

【0253】

【表7】

中間体	分子構造	LCMS (M+H) ⁺
40		590.0

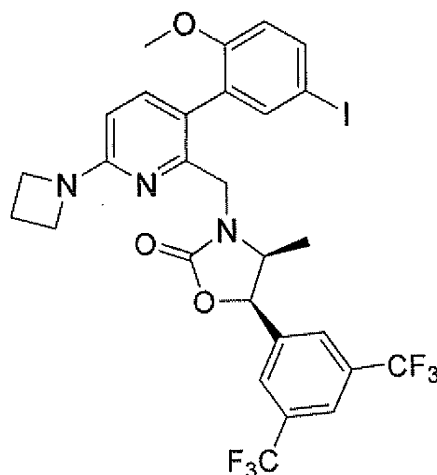
20

30

中間体41

【0254】

【化40】



40

(4S, 5R)-3-{[6-アゼチジン-1-イル-3-(5-ヨード-2-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル]メチル}-5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メチル-1,3-オキサゾリジン-2-オン

50

段階A：2-（2-メトキシ-5-ニトロフェニル）-5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン

脱水DMSO（35 mL）をPdCl₂（dppf）-CH₂Cl₂付加物（0.106 g、0.129 mmol）、酢酸カリウム（1.269 g、12.93 mmol）、ビス（ネオペンチルグリコラト）ジボロン（1.168 g、5.17 mmol）および2-ブロモ-4-ニトロアニソール（1 g、4.31 mmol）の混合物に加え、得られた溶液をN₂で脱気した。反応液を50℃で1時間、次に80℃で2時間加熱した。反応混合物を氷水に投入し、EtOAcで抽出した（3回）。合わせた抽出液をブラインで洗浄し（2回）、脱水し（Na₂SO₄）、減圧下に濃縮して、粗生成物2-（2-メトキシ-5-ニトロフェニル）-5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナンを得て、それをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。¹H NMR（500 MHz、CDCl₃）：8.56（d、J=3.0 Hz、1H）；8.27（d、J=9.3 Hz、1H）；6.92（d、J=9.1 Hz、1H）；3.95（s、3H）；3.82（s、4H）；1.07（s、6H）。

【0255】

段階B：（4S, 5R）-3-〔6-アゼチジン-1-イル-3-（2-メトキシ-5-ニトロフェニル）ピリジン-2-イル〕メチル}-5-〔3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル〕-4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

（4S, 5R）-3-〔6-アゼチジン-1-イル-3-ブロモピリジン-2-イル〕メチル}-5-〔3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル〕-4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン（1.2 g、2.229 mmol）および2-（2-メトキシ-5-ニトロフェニル）-5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナンのTHF（20 mL）中溶液を25℃でN₂で脱気した。1N K₂CO₃（20 mL）を加え、次に1, 1-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムジクロライド（0.073 g、0.111 mmol）を加え、反応液を25℃でN₂下に4時間高攪拌した。反応液を水（50 mL）で希釈し、EtOAcで抽出した（30 mLで3回）。合わせた抽出液を脱水し（Na₂SO₄）、減圧下に濃縮して粗生成物を得た。これを、フラッシュクロマトグラフィー（Biotage Horizon、40 M、Si、約30 mL/分、100%ヘキサンで260 mL、2240 mLかけての40% EtOAc/ヘキサンまでの勾配）によって精製して、（4S, 5R）-3-〔6-アゼチジン-1-イル-3-（2-メトキシ-5-ニトロフェニル）ピリジン-2-イル〕メチル}-5-〔3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル〕-4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オンを得た。LCMS計算値=610.2、実測値=611.1（M+H）⁺。

【0256】

段階C：（4S, 5R）-3-〔3-（5-アミノ-2-メトキシフェニル）-6-アゼチジン-1-イルピリジン-2-イル〕メチル}-5-〔3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル〕-4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

（4S, 5R）-3-〔6-アゼチジン-1-イル-3-（2-メトキシ-5-ニトロフェニル）ピリジン-2-イル〕メチル}-5-〔3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル〕-4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン（1.26 g、2.064 mmol）のEtOH（80 mL）中溶液に、Pd-C（10%）（0.220 g、0.206 mmol）を加えた。混合物について、H₂風船を用いることで6.5時間水素化を行った。混合物をセライト（登録商標）で濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。これをフラッシュクロマトグラフィー（Biotage Horizon、40 M、Si、約30 mL/分、100%ヘキサンで260 mL、2240 mLかけての50% EtOAc/ヘキサンまでの勾配）によって精製して、（4S, 5R）-3-〔3-（5-アミノ-2-メトキシフェニル）-6-アゼチジン-1-イルピリジン-2-イル〕メチル}-5-〔3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル〕-4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オンを得た。LCMS計算値=580.2、実測値=581.1（M+H）⁺

。¹H NMR (500MHz、CDCl₃) : δ 7.86 (s、1H) ; 7.75 (s、2H) ; 7.32 (d、J=8.3Hz、1H) ; 6.79 (d、J=8.6Hz、1H) ; 6.68 (dd、J=8.6、2.9Hz、1H) ; 6.54 (d、2.9Hz、1H) ; 6.27 (d、J=8.3Hz、1H) ; 5.61 (d、J=8.5Hz、1H) ; 4.93-4.30 (m、1H) ; 4.18-4.01 (m、6H) ; 3.70 (s、3H) ; 3.51 (s、br、2H) ; 2.46-2.37 (m、2H) ; 0.68 (s、br、3H)。

【0257】

段階D : (4S, 5R) - 3 - { [6-アゼチジン-1-イル-3-(5-ヨード-2-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル]メチル} - 5 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

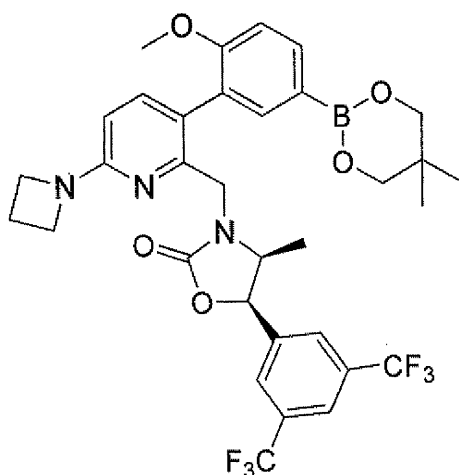
(4S, 5R) - 3 - { [3-(5-アミノ-2-メトキシフェニル)-6-アゼチジン-1-イルピリジン-2-イル]メチル} - 5 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (460mg、0.792mmol) のトルエン (7mL) およびジヨードメタン (2mL、24.79mmol) 中溶液に、亜硝酸イソアミル (0.23mL、1.585mmol) を室温で滴下した。混合物を25℃で15分間攪拌した。次に、混合物を80℃で45分間加熱した。反応混合物をシリカカラムに直接負荷し、フラッシュクロマトグラフィー (Biotage Horizon、25M、Si、約20mL/分、100%ヘキサンで270mL、972mLかけての35% EtOAc/ヘキサンまでの勾配) によって精製して、(4S, 5R) - 3 - { [6-アゼチジン-1-イル-3-(5-ヨード-2-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル]メチル} - 5 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オンを得た。LCMS計算値=691.1、実測値=692.0 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz、CDCl₃) : δ 7.87 (s、1H) ; 7.75 (s、2H) ; 7.62 (dd、J=8.7、2.2Hz、1H) ; 7.54-7.38 (m、1H) ; 7.29 (d、J=8.3Hz、1H) ; 6.74 (d、J=8.7Hz、1H) ; 6.28 (d、J=8.3Hz、1H) ; 5.75-5.30 (m、1H) ; 4.81 (d、J=16.3Hz、1H) ; 4.21-4.00 (m、6H) ; 3.79 (s、3H) ; 2.48-2.38 (m、2H) ; 0.67 (s、br、3H)。

【0258】

中間体42

【0259】

【化41】



(4S, 5R) - 3 - ({6-アゼチジン-1-イル-3-[5-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-メトキシフェニル]ピリジン-2-イル}メチル) - 5 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 4-メチル-

1, 3-オキサゾリジン-2-オン

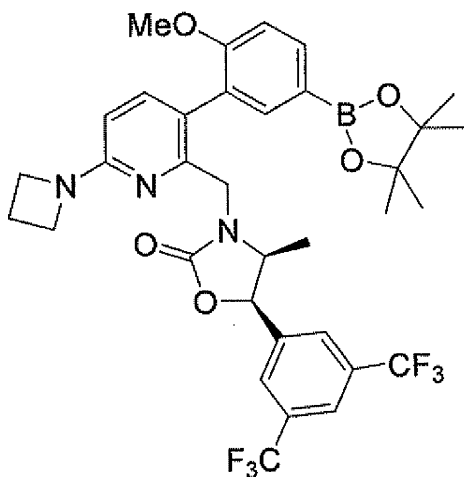
PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(9.39mg、0.011mmol)、酢酸カリウム(113mg、1.150mmol)、ビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロン(104mg、0.460mmol)および(4S, 5R)-3-{[6-アゼチジン-1-イル-3-(5-ヨード-2-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル]メチル}-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(265mg、0.383mmol)の混合物に脱水DMSO(3.6mL)を加え、得られた溶液をN₂で脱気した。反応液を50℃で2.5時間加熱した。反応混合物を氷水に投入し、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた抽出液をブライン(2回)で洗浄し、脱水し(Na₂SO₄)、減圧下に濃縮して、粗生成物(4S, 5R)-3-({6-アゼチジン-1-イル-3-[5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル]-2-メトキシフェニル}ピリジン-2-イル)メチル)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オンを得た。この生成物を、それ以上精製せずに用いた。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 7.85(s, br, 1H); 7.79(d, J=7.0Hz, 1H); 7.76-7.67(m, 2H); 7.66-7.53(m, 1H); 7.37(d, J=8.5Hz, 1H); 6.96(dd, J=8.3Hz, 1H); 6.29(d, J=8.3Hz, 1H); 5.77-5.09(m, 1H); 4.99-4.71(m, 1H); 4.19-4.03(m, 6H); 3.84(s, 3H); 3.75(s, 4H); 2.46-2.37(m, 2H); 0.71-0.48(m, 3H)。

【0260】

中間体43

【0261】

【化42】



(4S, 5R)-3-({6-(アゼチジン-1-イル)-3-[2-メトキシ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ピリジン-2-イル}メチル)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

酢酸パラジウム(II)(6.4mg、0.28mmol)およびジシクロヘキシル[2', 4', 6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]ホスファン(29.8mg、0.62mmol)のシクロプロピルメチルエーテル(3.5mL)中溶液を、封管中85℃でN₂下に1時間加熱した。得られた暗褐色不透明溶液を、(4S, 5R)-3-{[6-(アゼチジン-1-イル)-3-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル]メチル}-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(実施例22)(851mg、1.42mmol)、酢酸カリウム(278mg、2.84mmol)およびビス(ピナコ

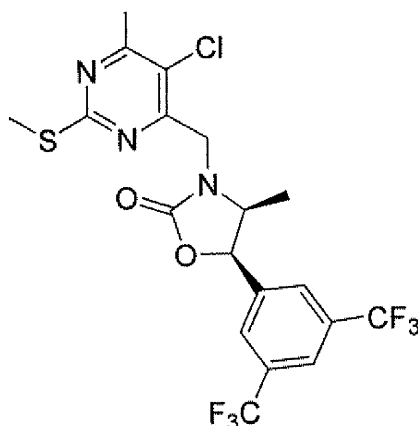
ラト) ジボロン (540 mg、2.13 mmol) の混合物に移し入れ、得られた混合物を封管中 85℃ で N₂ 下に 20 時間加熱した。反応混合物を EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、減圧下に濃縮して、(4S, 5R)-3-({6-(アゼチジン-1-イル)-3-[2-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ピリジン-2-イル}メチル)-5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メチル-1,3-オキサゾリジン-2-オンを得た。これを、それ以上精製せずに用いた。LCMS 計算値=692.3; 実測値=692.1 (M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃): δ 7.87-7.77 (m、2H); 7.81-7.65 (m、2H); 7.71-7.51 (m、1H); 7.45-7.24 (m、1H); 7.07-6.93 (m、1H); 6.28 (d、J=8.2 Hz、1H); 5.77-5.20 (m、1H); 4.92-4.77 (m、1H); 4.28-3.95 (m、7H); 3.85 (s、3H); 2.46-2.37 (m、2H); 1.28 (s、12H); 0.72-0.52 (m、3H)。

【0262】

中間体 44

【0263】

【化 43】



(4S, 5R)-5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{[5-クロロ-6-メチル-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]メチル}-4-メチル-1,3-オキサゾリジン-2-オン

段階 A: 5-クロロ-6-(メトキシメチル)-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-オール

4-ヒドロキシ-6-メトキシメチル-2-(メチルチオ)ピリミジン (10.0 g、53.7 mmol)、NCS (14.34 g、107 mmol)、DMF (10 mL) および CH₂Cl₂ (200 mL) の混合物を室温で 4 時間攪拌した。TLC (EtOAc/ヘキサン 40:60) で原料が残っていないことが示された。溶媒を除去した。最終生成物を EtOAc から再結晶した。母液を溶離液として EtOAc/ヘキサン=40:60 を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製した。¹H NMR (CDCl₃、500 MHz) δ 4.58 (s、2H)、3.55 (s、3H)、2.62 (s、3H)。

【0264】

段階 B: トリフルオロメタンスルホン酸 5-クロロ-6-(メトキシメチル)-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-イル

段階 A からの標題化合物 (3.0 g、13.59 mmol) の CH₂Cl₂ (20 mL) 中溶液を 0℃ で冷却した。無水トリフルオロメタンスルホン酸 (Tf₂O) (5.75 g、20.39 mmol) および 2,6-ルチジン (2.91 g、27.2 mmol) を加えた。混合物を 0℃ で攪拌し、次に室温で 2 時間経過させた。水 (10 mL) を加え、

混合物を CH_2Cl_2 で抽出した(30 mLで3回)。合わせた有機分画をブライン(10 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去した。残留物を、 EtOAc /ヘキサン(1/9)で溶離を行うシリカゲルBiotage 40Mでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を明褐色油状物として得た。 ^1H NMR(CDCl_3 、500 MHz) δ 4.68 (s、2H)、3.58 (s、3H)、2.60 (s、3H)。

【0265】

段階C：5-クロロ-4-(メトキシメチル)-6-メチル-2-(メチルスルファニル)ピリミジン

段階Bからの標題化合物(1.00 g、2.83 mmol)、トリメチルボロキシ(1.78 g、14.18 mmol)、 Cs_2CO_3 (0.92 g、2.83 mmol)および触媒量の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ の混合物をマイクロ波下に140℃で1時間攪拌した。溶媒を除去した。 CH_2Cl_2 および水を加えた。有機層を CH_2Cl_2 で抽出し(10 mLで3回)、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。残留物を、 EtOAc /ヘキサン(1/9)で溶離を行うシリカゲルBiotage 40Mでのカラムクロマトグラフィーによって精製して無色油状物として得た。 ^1H NMR(CDCl_3 、500 MHz) δ 4.61 (s、2H)、3.55 (s、3H)、2.60 (s、3H)、2.58 (s、3H)。

【0266】

段階D：[5-クロロ-6-メチル-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]メタノール

1M BBr_3 / CH_2Cl_2 (9.5 mL、9.5 mmol)を段階Cからの標題化合物(0.52 g、2.78 mmol)の CH_2Cl_2 (5 mL)中溶液に0℃で加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した。水(1 mL)を加えた。混合物を CH_2Cl_2 で抽出し(10 mLで3回)、 Na_2SO_4 で脱水した。溶媒を除去した。残留物を、 EtOAc /ヘキサン(3/7)で溶離を行うシリカゲルBiotage 40Sでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を無色ガム状物として得た。 ^1H NMR(CDCl_3 、500 MHz) δ 4.76 (d、 $J=4.5$ Hz、1H)、3.88 (m、1H)、2.61 (s、3H)、2.59 (s、3H)。

【0267】

段階E：5-クロロ-4-メチル-2-(メチルスルファニル)-6-[(メチルスルホニル)メチル]ピリミジン

段階Dからの標題化合物(370 mg、1.808 mmol)の CH_2Cl_2 (10 mL)中混合物を攪拌下に冷却して0℃とし、それに MsCl (248 mg、2.169 mmol)を加え、次に Et_3N (274 mg、2.71 mmol)を加えた。混合物を0℃で30分間攪拌した。TLCで原料が残っていないことが示された。混合物を水(5 mL)で反応停止し、混合物を追加の水(10 mL)で洗浄した。有機分画をブライン(飽和、10 mL)で洗浄し、脱水し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下に溶媒留去した。残留物を、 EtOAc /ヘキサン(2/8)で溶離を行うシリカゲルBiotage 40Sでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を無色固体として得た。 ^1H NMR(CDCl_3 、500 MHz) δ 5.40 (s、2H)、3.20 (s、3H)、2.61 (s、3H)、2.59 (s、3H)。

【0268】

段階F：(4S, 5R)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{[5-クロロ-6-メチル-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]メチル}-4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(4S, 5R)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(614 mg、1.961 mmol)のTHF(20 mL)中溶液を冷却して0℃とした。 NaH (58.8 mg、2.451 mmol)を加えた。混合物を0℃で30分間攪拌した。THF(30 mL)中の段階Eからの標題化

10

20

30

40

50

合物 (462 mg、1.63 mmol) を加えた。混合物を 0℃で攪拌し、次に室温で 4 時間攪拌した。飽和 NH_4Cl (10 mL) を加えた。混合物を酢酸エチル抽出した (10 mL で 3 回)。合わせた有機分画をブライン (飽和、10 mL) で洗浄し、脱水し (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下に溶媒留去した。残留物を、 EtOAc / ヘキサン (30 / 70) で溶離を行うシリカゲル *Biota* 40 S のカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を無色固体として得た。 ^1H NMR (CDCl_3 、500 MHz) δ 7.94 (s、1H)、7.82 (s、2H)、5.85 (d、 $J=8.5$ Hz、1H)、5.00 (d、 $J=17.5$ Hz、1H)、4.46 (m、1H)、4.31 (d、 $J=18.0$ Hz、1H)、2.60 (s、6H)、0.83 (d、 $J=7.0$ Hz、3H)。

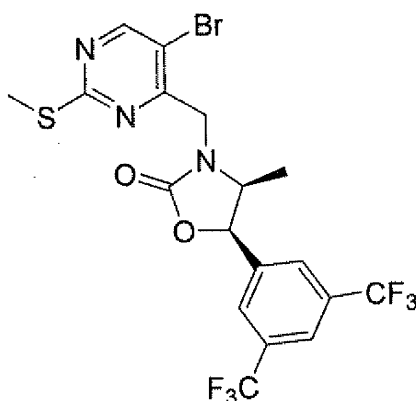
10

【0269】

中間体 45

【0270】

【化 44】



20

(4S, 5R) - 5 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - { [5-ブromo-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-イル] メチル } - 4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

段階 A: 5-ブromo-2-(メチルスルファニル) - 4 - [(メチルスルホニル)メチル] ピリミジン

30

2-メチルチオ-5-ブromo-3-メチルヒドロキシピリミジン (10 g、42.5 mmol) の CH_2Cl_2 (200 mL) 中混合物攪拌下に冷却して 0℃とし、それに MSCl (5.85 g、51.0 mmol) を加え、次に Et_3N (6.46 g、63.8 mmol) を加えた。混合物を 0℃で 30 分間攪拌した。TLC で原料が残っていないことが示された。混合物を水 (30 mL) で反応停止し、混合物を追加の水 (50 mL) で洗浄した。有機分画をブライン (飽和、50 mL) で洗浄し、脱水し (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下に溶媒留去した。残留物を、 EtOAc / ヘキサン (3 / 7) で溶離を行うシリカゲル *Biota* 65 i のカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を無色固体として得た。 ^1H NMR (CDCl_3 、500 MHz) δ 8.61 (s、1H)、5.38 (s、2H)、3.21 (s、3H)、2.60 (s、3H)。

40

【0271】

段階 B: (4S, 5R) - 5 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - { [5-ブromo-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-イル] メチル } - 4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(4S, 5R) - 5 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (12.00 g、38.3 mmol) の THF (200 mL) 中溶液を冷却して 0℃とした。 NaH (0.919 g、38.3 mmol) を加えた。混合物を 0℃で 30 分間攪拌した。THF (30 mL) 中の段階 A からの標題化合物 (10.0 g、31.9 mmol) を加えた。混合物を 0℃で攪拌し、室温で 4 時間攪拌した。飽和 NH_4Cl (10 mL) を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出した (10

50

0 mLで3回)。合わせた有機分画をブライン（飽和、20 mL）で洗浄し、脱水し（ Na_2SO_4 ）、濾過し、減圧下に溶媒留去した。残留物をEtOAc／ヘキサン（20／80）で溶離を行うシリカゲルBiotage 65 iでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を無色固体として得た。 ^1H NMR（ CDCl_3 、500 MHz） δ 8.57（s、1H）、7.94（s、1H）、7.82（s、2H）、5.86（d、 $J=8.5$ Hz、1H）、4.97（d、 $J=18.0$ Hz、1H）、4.46（m、1H）、4.28（d、 $J=17.5$ Hz、1H）、2.60（s、3H）、0.83（d、 $J=6.5$ Hz、3H）。

【0272】

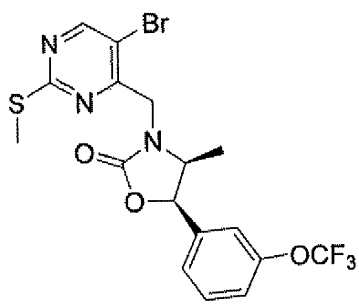
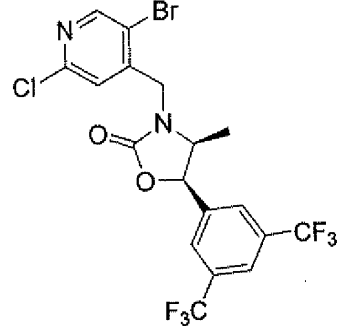
市販の材料または合成について上記で説明した中間体から中間体45について記載の方法と類似の方法を用いて、下記の間mediate（表X）を合成した。

【0273】

表6A

【0274】

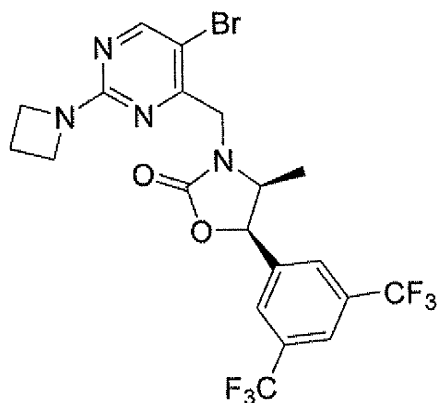
【表8】

中間体	分子構造	LCMS (M+H) ⁺
45(a)		480.1
45(b)		517.0, 519.0

中間体46

【0275】

【化 4 5】



10

(4S, 5R) - 3 - { [2 - (アゼチジン - 1 - イル) メチル } - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン
 段階A : (4S, 5R) - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - { [5 - ブロモ - 2 - (メチルスルホニル) ピリミジン - 4 - イル] メチル } - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

中間体 45 (2.1 g、3.96 mmol) および mCPBA (1.50 g、8.71 mmol) の CH_2Cl_2 (20 mL) 中混合物を 25℃ で 4 時間攪拌した。溶液を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 mL)、ブラインで洗浄し、脱水し (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下に溶媒留去した。残留物を EtOAc / ヘキサン (1 : 1) で溶離を行うシリカゲル Biota 40 M のカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を無色ガム状物として得た。 ^1H NMR (CDCl_3 、500 MHz) δ 8.99 (s、1H)、7.94 (s、1H)、7.84 (s、2H)、6.03 (d、 $J=8.0$ Hz、1H)、5.16 (d、 $J=18.5$ Hz、1H)、4.57 (m、1H)、4.42 (d、 $J=18.5$ Hz、1H)、3.40 (s、3H)、0.86 (d、 $J=7.0$ Hz、3H)。

20

【0276】

段階B : (4S, 5R) - 3 - { [2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 5 - ブロモピリミジン - 4 - イル] メチル } - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

30

段階Aからの標題化合物 (300 mg、0.534 mmol) およびアゼチジン (152 mg、2.67 mmol) の THF (5 mL) 中混合物を 25℃ で終夜攪拌した。溶媒を除去した。残留物を、EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカゲル Biota 40 M のカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を無色ガム状物として得た。 ^1H NMR (CDCl_3 、500 MHz) δ 8.29 (s、1H)、7.93 (s、1H)、7.81 (s、2H)、5.82 (d、 $J=8.5$ Hz、1H)、4.81 (d、 $J=18.0$ Hz、1H)、4.43 (m、1H)、4.16 (m、5H)、2.43 (m、2H)、0.82 (d、 $J=6.5$ Hz、3H)。

【0277】

40

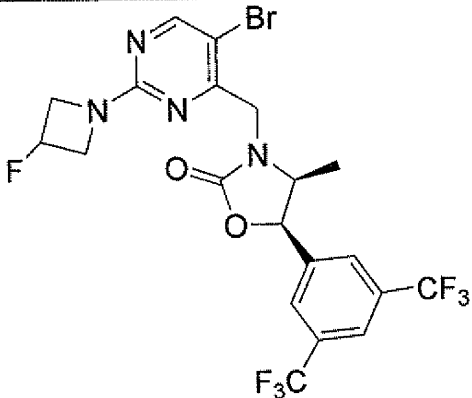
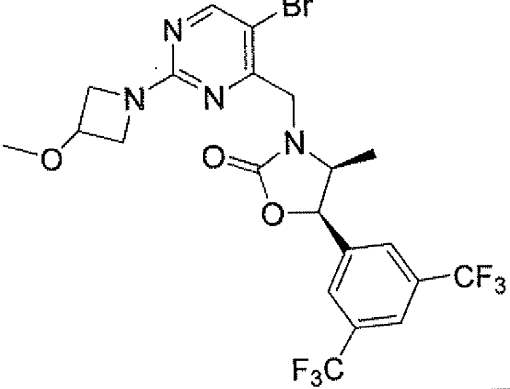
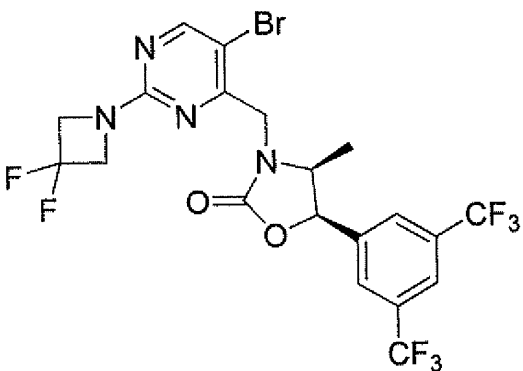
市販の材料または合成について上記で説明した中間体から中間体 46 について記載の方法と類似の方法を用いて下記の間mediate (表 7) を合成した。

【0278】

表 7

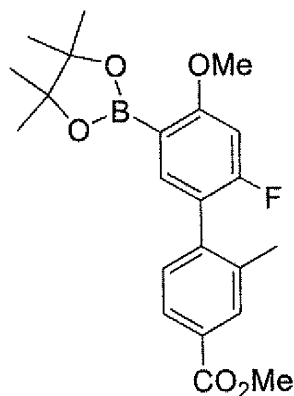
【0279】

【表 9】

中間体	分子構造	LCMS (M+H) ⁺
47		558.9
48		553.9
49		575.1

中間体 50
【0280】

【化 4 6】



10

2'-フルオロ-4'-メトキシ-2-メチル-5'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビフェニル-4-カルボン酸メチル

段階A：2'-フルオロ-4'-メトキシ-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル

4-ブロモ-3-フルオロアニソール (2.0 g、9.75 mmol)、3-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル (2.8 g、10.14 mmol)、 Cs_2CO_3 (6.99 g、21.46 mmol) および触媒量の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.13 g、0.975 mmol) のジオキサン (50 mL) 中混合物を 80℃ で終夜撹拌した。溶媒を除去した。水を加えた。混合物を CH_2Cl_2 で抽出した (20 mL で 3 回)。ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。残留物を EtOAc / ヘキサン (1:9) で溶離を行うシリカゲル Biota age 40 M のカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を無色固体として得た。

20

【0281】

段階B：2'-フルオロ-5'-ヨード-4'-メトキシ-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル

Ag_2SO_4 (2.56 g、8.22 mmol) および I_2 (2.088 g、8.22 mmol) の MeOH (30 mL) 中混合物に、段階Aからの標題化合物 (1.88 g、6.85 mmol) の MeOH (30 mL) 中溶液を加えた。混合物を 25℃ で終夜撹拌した。反応の進行を粗い ^1H NMR によってモニタリングした。大体 24 時間以内に、反応は終了した。混合物を濾過した。溶媒を除去した。残留物を EtOAc / ヘキサン (1:9) で溶離を行うシリカゲル Biota age 40 M のカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を無色固体として得た。 ^1H NMR (CDCl_3 、500 MHz) δ 7.99 (s、1H)、7.93 (d、 $J=7.0$ Hz、1H)、7.68 (d、 $J=8.5$ Hz、1H)、7.29 (d、 $J=9$ Hz、1H)、6.70 (d、 $J=11.5$ Hz、1H)、4.00 (s、6H)、2.30 (s、3H)。

30

【0282】

段階C：2'-フルオロ-4'-メトキシ-2-メチル-5'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビフェニル-4-カルボン酸メチル

40

段階Bからの標題化合物 (2.00 g、5.00 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.523 g、6.00 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.702 g、1.000 mmol) および KOAc (1.030 g、10.50 mmol) のジオキサン (20 mL) 中混合物を 4 部分に分割した。各部分をマイクロ波にて 140℃ で 2 時間加熱した。LC/MS で原料のないことが示された。全ての部分を合わせ、溶媒を除去した。水 (50 mL) を加え、混合物を CH_2Cl_2 で抽出した (40 mL で 3 回)。合わせた層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。溶媒を除去し、残留物を逆相 HPLC によって精製して、標題化合物を褐色固体として得た。 ^1H NMR (CDCl_3 、

50

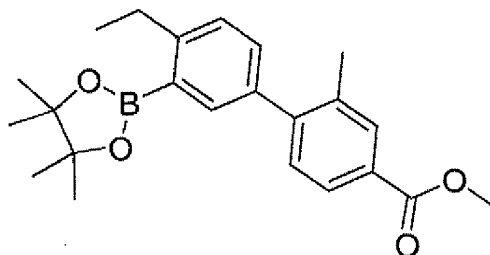
500 MHz) δ 8.00 (m, 2H)、7.60 (d, $J=7.0$ Hz, 1H)、7.29 (d, $J=9$ Hz, 1H)、6.70 (d, $J=11.5$ Hz, 1H)、4.00 (s, 3H)、3.90 (s, 3H)、2.30 (s, 3H)、1.50 (s, 12H)。

【0283】

中間体51

【0284】

【化47】



10

4'-エチル-2-メチル-3'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビフェニル-4-カルボン酸メチル

段階A：4-クロロ-1-エテニル-2-ニトロベンゼン

ブromo-4-クロロ-2-ニトロベンゼン (3 g, 12.69 mmol)、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム (2.039 g, 15.23 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (1.857 g, 2.54 mmol)、炭酸セシウム (8.27 g, 25.4 mmol) および THF (50 mL) を 80℃ の油浴で終夜加熱した。揮発分を減圧下に除去した。ポット残留物をブラインで後処理し、酢酸エチルで抽出し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、溶媒留去して、暗色混合物を得た。得られた粗混合物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、Biotage 65 i カートリッジ) によって精製した。カラムを EtOAc/ヘキサン混合物 (0% から 10%) によって溶離した。関連する分画を合わせ、溶媒留去して、黄色固体を標題化合物として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、600 MHz) δ 7.94 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、7.60–7.54 (m, 2H)、7.12 (dd, $J=17.4$ 、10.8 Hz, 1H)、5.75 (d, $J=16.8$ Hz, 1H)、5.52 (d, $J=10.8$ Hz)。

20

30

【0285】

段階B：4'-エテニル-2-メチル-3'-ニトロビフェニル-4-カルボン酸メチル

4-クロロ-1-エテニル-2-ニトロベンゼン (1.1406 g, 6.21 mmol)、3-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル (2.059 g, 7.46 mmol)、1,1-ビス(ジ tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロライド (0.422 g, 0.621 mmol)、炭酸セシウム (4.25 g, 13.05 mmol) および THF (30 mL) を 80℃ の油浴で終夜加熱した。揮発分を減圧下に除去した。ポット残留物をジクロロメタンによって取り、濾過した。濾液を減圧下に濃縮して、暗色固体を得た。得られた固体をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、Biotage SNAP カートリッジ、シリカゲル、100 g カートリッジ) によって精製した。カラムを EtOAc/ヘキサン混合液によって溶離した。関連する分画を合わせ、溶媒留去して、明橙赤色固体を標題化合物として得た。LCMS 計算値 = 297.10；実測値 = 298.10 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

40

【0286】

段階C：3'-アミノ-4'-エチル-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル

4'-エテニル-2-メチル-3'-ニトロビフェニル-4-カルボン酸メチル (1.6206 g, 5.45 mmol)、パラジウム/炭素 (0.290 g, 0.273 mmol)

50

1) および MeOH (50 mL) を H₂ 風船雰囲気下に室温で終夜撹拌した。反応粗取得物を濾過し、減圧下に濃縮して、明黄色油状物を得た。得られた油状物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、Biotage SNAP カートリッジ、シリカゲル 100 g カートリッジ) によって精製した。カラムを EtOAc / ヘキサン混合物 (0% から 40%) によって溶離した。関連する分画を合わせ、溶媒留去して、明黄色油状物を標題化合物として得た。LCMS 計算値 = 269.14; 実測値 = 270.30 (M+H)⁺。

【0287】

段階 D: 4'-エチル-3'-ヨード-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル 3'-アミノ-4'-エチル-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル (1.1263 g, 4.18 mmol) およびヨウ素 (0.258 mL, 5.02 mmol) をクロロホルム (40 mL) 中で混合し、予熱しておいた油浴に浸漬した (浸漬時に 90℃)。この熱混合物に、亜硝酸 n-アミル (0.668 mL, 5.02 mmol) を加えた。反応混合物を 80℃ 油浴で 2 時間加熱し、終夜放冷して環境温度とした。粗取得物を Na₂S₂O₃ 溶液とともに撹拌した。揮発分を減圧下に除去した。ポット残留物をブラインで後処理し、酢酸エチルで抽出し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、溶媒留去した。得られた混合物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、Isolute Flash Si; 100 g) によって精製した。カラムを EtOAc / ヘキサン混合物 (0% から 30%) によって溶離した。関連する分画を合わせ、溶媒留去して、明黄色固体を標題化合物として得た。LCMS 計算値 = 380.03; 実測値 = 381.09 (M+H)⁺。

【0288】

段階 E: 4'-エチル-2-メチル-3'-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ビフェニル-4-カルボン酸メチル

4'-エチル-3'-ヨード-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル (1.11 g, 2.92 mmol)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン-パラジウム (ii) ジクロライド・ジクロロメタン錯体 (0.238 g, 0.292 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (0.890 g, 3.50 mmol)、酢酸カリウム (0.430 g, 4.38 mmol)、1, 4-ジオキサン (3.24 mL) および DMSO (11.35 mL) をマイクロ波反応容器中で密閉し、140℃ で 20 分間のマイクロ波照射を行った。LCMS により、原料の完全消費と所望の生成物の生成が示された。粗取得物を同一のプロープ反応からの反応粗取得物と合わせ (規模 38.5 mg)、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、Biotage SNAP カートリッジ、シリカゲル、KP-Sil、100 g カートリッジ) によって精製した。カラムを EtOAc / ヘキサン混合物 (0% から 10%) によって溶離した。関連する分画を合わせ、溶媒留去して明紫色ガム状物を得た。この紫色ガム状物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、Biotage SNAP カートリッジ、シリカゲル、KP-Sil、50 g カートリッジ) によってさらに精製した。カラムを EtOAc / ヘキサン混合物 (0% から 10%) によって溶離した。関連する分画を合わせ、溶媒留去して、粘稠透明油状物を標題化合物として得た。LCMS 計算値 = 380.22; 実測値 = 381.28 (M+H)⁺。

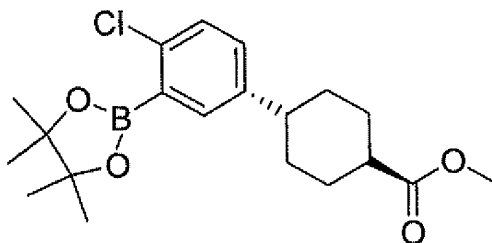
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.93 (s, 1H)、7.87 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H)、7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.32-7.30 (m, 1H)、7.30-7.28 (m, 1H)、7.26-7.24 (m, 1H)、3.93 (s, 3H)、2.96 (q, J = 7.5 Hz, 2H)、2.31 (s, 3H)、1.34 (s, 12H)、1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【0289】

中間体 52

【0290】

【化 4 8】



トランス-4-[4-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ
オキサボロラン-2-イル)フェニル]シクロヘキサンカルボン酸メチル

10

段階A：トランス-4-(4-クロロフェニル)シクロヘキサンカルボン酸メチル

トリメチルシリルジアゾメタン (15.71 mL、31.4 mmol) を、(e)-4-(4-クロロフェニル)シクロヘキサンカルボン酸 (3 g、12.57 mmol) の MeOH (75 mL) 中溶液に室温でゆっくり加えた。LCMS は、1 時間以内に完全な変換を示した。TFA 数滴を加えて反応停止した。揮発分を減圧下に除去した。得られたポット残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、Biotage 65 i カートリッジ) によって精製した。カラムを EtOAc/ヘキサン混合物 (0% から 20%) によって溶離した。関連する分画を合わせ、溶媒留去して、白色固体を標題化合物として得た。LCMS 計算値 = 252.09; 実測値 = 253.20 (M+H)⁺。

20

【0291】

段階B：トランス-4-(4-クロロ-3-ヨードフェニル)シクロヘキサンカルボン酸メチル

硫酸 (0.708 mL、13.29 mmol) をトランス-4-(4-クロロフェニル)シクロヘキサンカルボン酸メチル (3.3588 g、13.29 mmol) および n-ヨードコハク酸イミド (2.99 g、13.29 mmol) の酢酸 (0.798 g、13.29 mmol) 中の冷 (氷浴) 混合物に加えた。反応混合物を氷浴で攪拌し、終夜昇温させて環境温度とした。反応粗取得物を氷水に投入し、EtOAc で抽出した。分離した有機相を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、溶媒留去して、暗混合物を得た。得られた粗混合物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、Biotage 65 i カートリッジ) によって精製した。カラムを EtOAc/ヘキサン混合物 (0% から 10%) によって溶離した。関連する分画を合わせ、溶媒留去して、結晶固体を標題化合物として得た。LCMS 計算値 = 377.99; 実測値 = 379.00 (M+H)⁺。

30

【0292】

段階C：トランス-4-[4-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]シクロヘキサンカルボン酸メチル

トランス-4-(4-クロロ-3-ヨードフェニル)シクロヘキサンカルボン酸メチル (488.8 mg、1.291 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロライド・ジクロロメタン錯体 (211 mg、0.258 mmol)、酢酸カリウム (266 mg、2.71 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (393 mg、1.549 mmol) および 1,4-ジオキサン (1.200 mL) をマイクロ波容器中で密閉し、80℃の油浴で終夜攪拌した。揮発分を減圧下に除去した。ポット残留物をブラインで後処理し、酢酸エチルで抽出し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、溶媒留去して、暗色混合物を得た。得られた混合物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、Biotage SNAP カートリッジ、シリカゲル、KP-Sil、50 g カートリッジ) によって精製した。カラムを EtOAc/ヘキサン混合物 (0% から 40%) によって溶離した。関連する分画を合わせ、溶媒留去して、明緑色結晶固体を標題化合物として得た。LCMS 計算値 = 378.18; 実測値 = 379.20 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃、500 MHz) δ 7.49 (d、J = 2.0 Hz、1H)、7.28-7.25 (m、1H)、7.17 (dd、J = 8.3、2.5 Hz

40

50

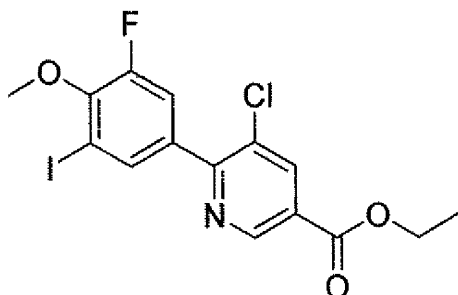
、1 H)、3.69 (s, 3 H)、2.51 (m, 1 H)、2.36 (m, 1 H)、2.14-2.06 (m, 1 H)、1.98-1.92 (m, 1 H)、1.64-1.52 (m, 1 H)、1.52-1.40 (m, 1 H)、1.27 (s, 12 H)。

【0293】

中間体53

【0294】

【化49】



10

5-クロロ-6-(3-フルオロ-5-ヨード-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-カルボン酸エチル

段階A：5-クロロ-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-カルボン酸エチル

20

5, 6-ジクロロニコチン酸エチル (1 g, 4.54 mmol)、3-フルオロ-4-メトキシフェニルボロン酸 (0.965 g, 5.68 mmol)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロライド・ジクロロメタン錯体 (0.371 g, 0.454 mmol)、炭酸セシウム (3.26 g, 10.00 mmol) および THF (30 mL) を、80℃の油浴にて N₂ 下に 2.5 時間還流させた。揮発分を減圧下に除去し。ポット残留物をブラインで後処理し、酢酸エチルで抽出し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、溶媒留去して、暗色混合物を得た。得られた粗混合物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、Biotage 65 i カートリッジ) によって精製した。カラムを EtOAc/ヘキサン混合物 (0% から 40%) によって溶離した。関連する分画を合わせ、溶媒留去して、白色羽毛状固体を標題化合物として得た。LCMS 計算値 = 309.06; 実測値 = 310.01 (M+H)⁺。

30

【0295】

段階B：5-クロロ-6-(3-フルオロ-5-ヨード-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-カルボン酸エチル

5-クロロ-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-カルボン酸エチル (500 mg, 1.614 mmol) および 1-ヨードピロリジン-2, 5-ジオン (400 mg, 1.776 mmol) の酢酸 (7.5 mL) 中の冷 (氷浴) 混合物に、硫酸 (2.5 mL) を加えた。反応混合物を氷浴で攪拌し、1 時間以内に昇温させて室温としてから、55℃の油浴に終夜入れた。粗取得物を同一のプロープ反応 (規模 33 mg) からの粗取得物と合わせた。合わせた粗取得物を氷/水混合物に投入し、NaHCO₃ によって中和した。得られた混合物を EtOAc で抽出した。分離した有機相を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、溶媒留去して、暗色混合物を得た。この暗粗混合物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、Biotage SNAP カートリッジ、シリカゲル、KP-Sil, 100 g カートリッジ) によって精製した。カラムを EtOAc/ヘキサン混合物 (0% から 30%) によって溶離した。関連する分画を合わせ、溶媒留去して、白色固体を標題化合物として得た。LCMS 計算値 = 434.95; 実測値 = 435.77 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 9.13 (d, J = 2.0 Hz, 1 H)、8.38 (d, J = 1.5 Hz, 1 H)、8.02 (s, 1 H)、7.60 (dd, J = 12.5, 2.0 Hz, 1 H)、4.45 (q, J = 7.0 Hz, 2 H)、4.03 (s, 3 H)、1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)。

40

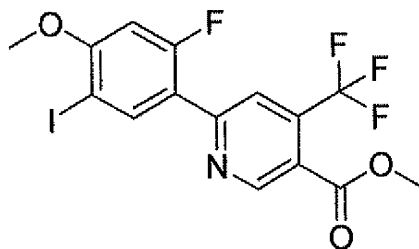
50

【0296】

中間体54

【0297】

【化50】



10

6-(2-フルオロ-5-ヨード-4-メトキシフェニル)-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸メチル

段階A: 6-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸メチル

6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ニコチン酸メチル(963.6mg、4.02mmol)、2-フルオロ-4-メトキシベンゼンボロン酸(854mg、5.03mmol)、炭酸セシウム(2883mg、8.85mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(328mg、0.402mmol)およびTHF(30mL)を80℃油浴で終夜還流した。反応液少量サンプルのLCMSによる追跡によって、反応が完了したことが示された。反応粗取得液をセライト(登録商標)床521で濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、Biotage SNAPカートリッジ、シリカゲル、KP-Sil、100gカートリッジ)によって精製した。カラムをEtOAc/ヘキサン混合物(0%から20%)によって溶離した。関連する分画を合わせ、溶媒留去して、無色油状物を標題化合物として得た。LCMS計算値=329.07;実測値=330.17(M+H)⁺。

20

【0298】

段階B: 6-(2-フルオロ-5-ヨード-4-メトキシフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸メチル

6-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸メチル(750mg、2.278mmol)、ヨウ素(578mg、2.278mmol)、硫酸銀(710mg、2.278mmol)およびMeOH(20mL)を70℃油浴で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。暗色が消え、LCMSにより、反応時間=1時間の時点で>50%変換が示された。追加のI₂(280mg、0.788mmol)およびAg₂SO₄(355mg、1.074mmol)を加え、攪拌加熱を再開して30分間経過させた。反応液を冷却し、Na₂S₂O₃(飽和)を加えることで反応停止した。揮発分を減圧下に除去した。ポット残留物をブラインで後処理し、酢酸エチルで抽出し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去した。得られた混合物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、Biotage SNAPカートリッジ、シリカゲル、P-Sil;100gカートリッジ)によって精製した。カラムをEtOAc/ヘキサン混合物(0%から40%)によって溶離した。純粋な分画を合わせ、溶媒留去して、白色固体を標題化合物として得た。LCMS計算値=454.96;実測値=456.03(M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃、600MHz)δ 9.15(s、1H)、8.61(d、J=9.0Hz、1H)、8.11(s、1H)、6.68(d、J=11.0、1H)、4.00(s、3H)、3.96(s、3H)。

30

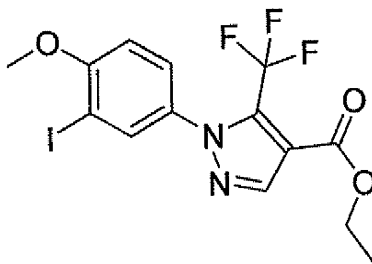
40

【0299】

中間体55

【0300】

【化 5 1】



1-(3-ヨード-4-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

10

段階A：1-(4-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

4-メトキシフェニルヒドラジン（1 g、7.24 mmol）および2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキシ酪酸エチル（1.408 mL、7.24 mmol）をアセトニトリル（40 mL）中にて室温で撹拌した。この混合物に、トリエチルアミン（1.0 mL、7.24 mmol）を加えた。添加直後に採取した少量サンプルのLCMS追跡で、反応完了が示された。粗混合物をさらに1時間熟成させた。揮発分を減圧下に除去した。得られた粗混合物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、Isolute Flash Si；100 g）によって精製した。カラムをEtOAc／ヘキサン混合物（0%から20%）によって溶離した。関連する分画を合わせ、溶媒留去して、黄色油状物1.4015 gを得た。この油状物を、アセトニトリル／水＋0.1% TFA（10分以内で30%から100%有機成分、次に100%として2分間、20 mL／分）で溶離を行う分取HPLC（逆相、Kromasil（登録商標）100-5 C18、100×21.1 mm）によってさらに精製した。関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して、油状物を標題化合物のTFA塩として得た。LCMS計算値＝314.09；実測値＝315.22（M+H）⁺。

20

【0301】

段階B：1-(3-ヨード-4-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

30

1-(4-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（1.1499 g、3.66 mmol）、ヨウ素（0.929 g、3.66 mmol）、硫酸銀（1.141 g、3.66 mmol）およびMeOH（30 mL）を75℃の油浴で撹拌した。反応の進行をLCMSによって追跡した。追加のI₂/Ag₂SO₄（それぞれ1.5当量）を加えた。LCMSで少量の未反応原料が示されたが、一方でメトキシ基の脱メチル化が認められた。Na₂S₂O₃（飽和水溶液）を加えて反応停止した。揮発分を減圧下に除去した。ポット残留物をEtOAcによって取り、次に濾過した。分離した水相をEtOAcで逆抽出した。合わせた抽出液をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去した。得られたポット残留物をアセトニトリル／水＋0.1% TFA（10分以内で30%から100%有機成分、次に100%として2分間、20 mL／分）で溶離を行う分取HPLC（逆相、Kromasil（登録商標）100-5 C18、100×21.1 mm）によって精製した。関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して、白色固体を標題化合物のTFA塩として得た。LCMS計算値＝439.98；実測値＝441.05（M+H）⁺。¹H NMR（CDCl₃、500 MHz）δ 8.09（s、1H）、7.85（d、J＝2.0 Hz、1H）、7.37（dd、J＝8.8、2.0 Hz、1H）、6.88（d、J＝8.5 Hz、1H）、4.37（q、J＝7.0 Hz、2H）、3.95（s、3H）、1.38（t、J＝7.0 Hz、3H）。

40

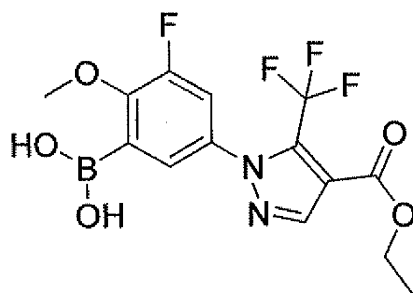
【0302】

中間体 5 6

50

【0303】

【化52】



10

{5-[4-(エトキシカルボニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-フルオロ-2-メトキシフェニル} ボロン酸

段階A：3-フルオロ-4-メトキシフェニル) ヒドラジン塩酸塩

3-フルオロ-4-メトキシアニリン (1.5871 g, 11.24 mmol) の塩酸 (37%) (14 mL) 中懸濁液を亜硝酸ナトリウム (0.776 g, 11.24 mmol) の水溶液 (水 7 mL) でジアゾ化し、塩酸 37% (5 mL) 中の塩化スズ (ii)・2水和物 (1.873 mL, 22.49 mmol) によって 0℃で還元した。反応液を室温で 20 分間攪拌した。沈殿を濾過によって回収した。ケーキをエタノール (50 mL、室温) で磨砕し、次に濾過して、淡黄色固体を標題化合物として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 10.17 (br s, 2H)、8.12 (br s, 1H)、7.10 (dd, J=9.0, 1.0 Hz, 1H)、6.96 (dd, J=13.0, 2.5 Hz, 1H)、6.80-6.76 (m, 1H) 3.76 (s, 3H)、3.42 (br s, 1H)。

20

【0304】

段階B：1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

(3-フルオロ-4-メトキシフェニル) ヒドラジン塩酸塩 (1.7346 g, 9.01 mmol) および 2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソ酪酸エチル (1.751 mL, 9.01 mmol) をアセトニトリル (50 mL) 中室温で攪拌した。この混合物に、トリエチルアミン (1.255 mL, 9.01 mmol) を加えた。反応時間 30 分での反応液の少量サンプルの LCMS による追跡によって、反応完了が示された。揮発分を減圧下に除去した。粗混合物を、同一のプローブ反応からの反応粗取得物 (規模 112 mg) と合わせ、揮発分を減圧下に除去した。得られたポット残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, Biotage 65 i カートリッジ) によって精製した。カラムを EtOAc/ヘキサン混合物 (0% から 25%) によって溶離した。関連する分画を合わせ、溶媒留去して、明黄色固体を標題化合物として得た。LCMS 計算値 = 332.08; 実測値 = 333.22 (M+H)⁺。

30

【0305】

段階C：1-(3-フルオロ-5-ヨード-4-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

硫酸 (3 mL) を 1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (500 mg, 1.505 mmol) および NIS (339 mg, 1.505 mmol) の酢酸 (10 mL) 中冷 (氷浴) 混合物に加えた。得られた混合物を氷浴で攪拌し、昇温させて環境温度として終夜経過させた。反応液を 55℃油浴で 5 時間加熱した。粗混合物を同一のプローブ反応からの反応粗取得物 (規模 32 mg) と合わせた。合わせた粗取得物を氷/水混合物に投入し、EtOAc で抽出した。分離した有機相を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、溶媒留去して、暗色混合物を得た。この暗色混合物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, Biotage SNAP カートリッジ、シリカゲル、KP-Sil, 100 g カートリッジ) によ

40

50

って精製した。カラムをEtOAc／ヘキサン混合物（0％から30％）によって溶離し、関連する分画を合わせ、溶媒留去して、無色油状物を標題化合物として得た。LCMS計算値＝457.98；実測値＝459.06（M+H）⁺。

【0306】

段階D：{5-[4-(エトキシカルボニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]}-3-フルオロ-2-メトキシフェニル} ボロン酸

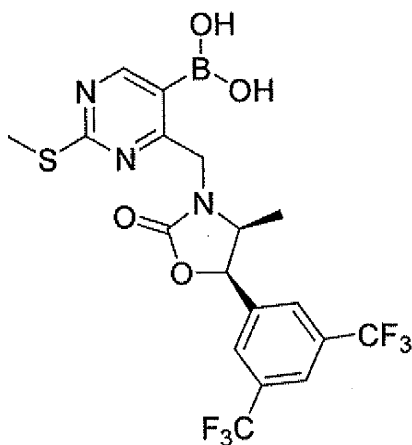
1-(3-フルオロ-5-ヨード-4-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（340mg、0.742mmol）、ビス（ヘキシレングリコラト）ジボロン（283mg、1.113mmol）、トリシクロヘキシルホスフィン（62.4mg、0.223mmol）、酢酸カリウム（182mg、1.855mmol）、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（II）ジクロライド・ジクロロメタン錯体（121mg、0.148mmol）および1,4-ジオキサン（10mL）をマイクロ波容器中で密閉し、合計2時間（1+1）にわたり140℃でマイクロ波照射した。粗混合物を同一のプローブ反応からの反応粗取得物（規模32mg）と合わせた。揮発分を減圧下に除去した。得られた粗混合物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、Biotage SNAPカートリッジ、シリカゲル、P-Sil、100gカートリッジ）によって精製した。カラムをEtOAc／ヘキサン混合物（0％から40％）によって溶離した。関連する分画を合わせ、溶媒留去して、標題化合物の混合物として褐色油状物を得て、還元副生成物（段階B）を脱ヨウ素化した。LCMS計算値＝376.09；実測値＝377.18（M+H）⁺。

【0307】

中間体57

【0308】

【化53】



[4-({ (4S, 5R) - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル } メチル) - 2 - (メチルスルファニルピリミジン - 5 - イル)] ボロン酸

(4S, 5R) - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - { [5 - ブロモ - 2 - (メチルスルファニル) ピリミジン - 4 - イル] メチル } - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン（400mg、0.754mmol）、ビス（ヘキシレングリコラト）ジボロン（249mg、0.981mmol）、トリシクロヘキシルホスフィン（85mg、0.302mmol）、酢酸カリウム（163mg、1.659mmol）、1,1'-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムジクロライド（51.3mg、0.075mmol）およびTHF（10mL）をマイクロ波容器中で密閉し、140℃で60分間マイクロ波照射した。LCMSで原料の完全消費および所望の生成物の生成が示された。得られた粗混合物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、Biotage SNAPカートリッジ、シリカゲル、KP-Sil 50

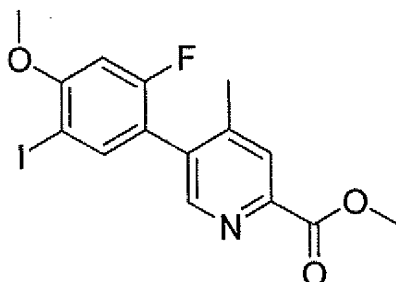
g カートリッジ) によって精製した。カラムを EtOAc / ヘキサン混合物 (0% から 40%) によって溶離した。関連する分画を溶媒留去して、標題化合物として褐色固体泡状物を得た。LCMS 計算値 = 495.09; 実測値 = 495.91 (M+H)⁺。

【0309】

中間体 58

【0310】

【化 54】



10

5-(2-フルオロ-5-ヨード-4-メトキシフェニル)-4-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル

段階 A: 5-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル

(2-フルオロ-4-メトキシフェニル) ボロン酸 (177 mg、1.043 mmol)、5-ブロモ-4-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル (200 mg、0.869 mmol)、1,1-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロライド (89 mg、0.130 mmol)、炭酸セシウム (623 mg、1.913 mmol) および THF (5 mL) をマイクロ波容器中で密閉し、140℃で20分間マイクロ波照射した。反応粗取得物を同一のプロープ反応からの粗取得物 (規模 44.3 mg) と合わせた。揮発分を減圧下に除去した。得られたポット残留物をアセトニトリル/水 + 0.1% TFA (10 以内に 30% から 100% 有機成分、次に 100% として 2 分間、20 mL/分) で溶離を行う分取 HPLC (逆相、Kromasil (登録商標) 100-5 C18、100 × 21.1 mm) によって精製した。関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して、暗色固体を得た。この固体を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、Biotage SNAP カートリッジ、シリカゲル、KP-Sil、50 g カートリッジ) によってさらに精製した。カラムを EtOAc / ヘキサン混合物 (0% から 100%) で溶離した。関連する分画を合わせ、溶媒留去して、明黄色油状物を標題化合物として得た。LCMS 計算値 = 275.10; 実測値 = 276.11 (M+H)⁺。

20

30

【0311】

段階 B: 5-(2-フルオロ-5-ヨード-4-メトキシフェニル)-4-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル

5-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル (190 mg、0.690 mmol)、硫酸銀 (430 mg、1.380 mmol)、ヨウ素 (0.071 mL、1.380 mmol) および MeOH (10 mL) を室温で終夜攪拌した。粗混合物を濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。得られたポット残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、Biotage SNAP カートリッジ、シリカゲル、KP-Sil、50 g カートリッジ) によって精製した。カラムを EtOAc / ヘキサン混合物 (0% から 40%) によって溶離した。関連する分画を合わせ、溶媒留去して、無色油状物を標題化合物として得た。LCMS 計算値 = 400.99; 実測値 = 402.08 (M+H)⁺。

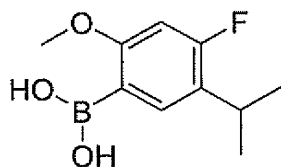
40

【0312】

中間体 59

【0313】

【化 5 5】



(4-フルオロ-5-イソプロピル-2-メトキシフェニルボロン酸)

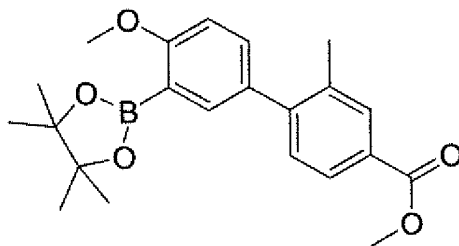
中間体 59 は WO 2007081569 において中間体 2 としてすでに開示されており、WO 2007081569 に開示の方法によって合成した。

【0314】

中間体 60

【0315】

【化 5 6】



4'-メトキシ-2-メチル-3'-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビフェニル-4-カルボン酸メチル

3'-ヨード-4'-メトキシ-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル (500 mg、1.308 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (353 mg、1.57 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウムジクロライド・ジクロロメタン付加物 (214 mg、0.262 mmol)、酢酸カリウム (257 mg、2.616 mmol) および 1,4-ジオキサン (2.5 mL) をマイクロ波容器中で密閉した。反応混合物を 140℃ で 20 分間、次に 130℃ で 30 分間マイクロ波照射した。反応粗取得物をブラインで処理し、次に酢酸エチル抽出した。合わせた抽出液を Na₂SO₄ で脱水し、次に濾過し、減圧下に濃縮して、暗色油状物を 4'-メトキシ-2-メチル-3'-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビフェニル-4-カルボン酸メチルの粗混合物として得て、それをそれ以上精製せずに次のカップリング段階に用いた。LCMS 計算値 = 382.20；実測値 = 383.41 (M+1)⁺。

【0316】

WO 2007081569 の中間体 1 について記載の方法と類似の方法によって、市販の材料を用いて、下記の間mediate (表 8) を合成した。

【0317】

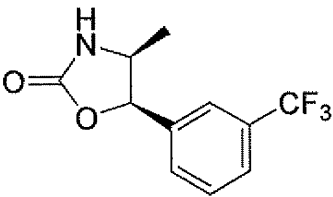
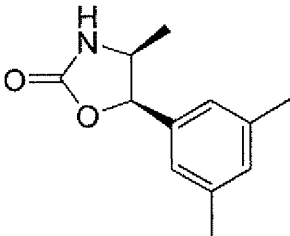
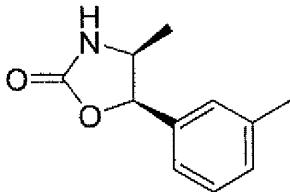
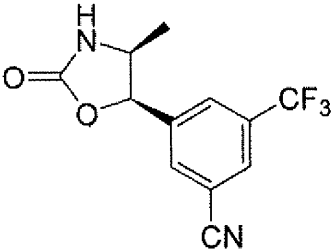
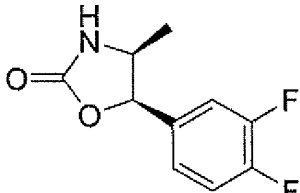
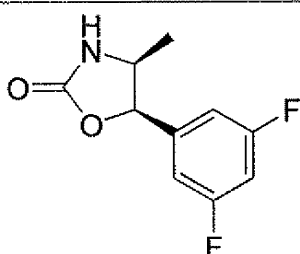
10

20

30

40

【表 10】

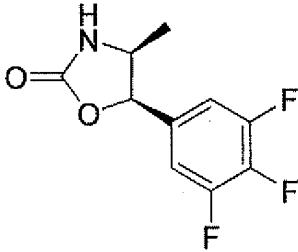
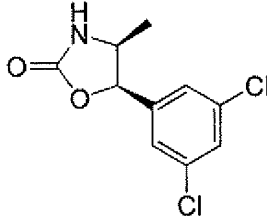
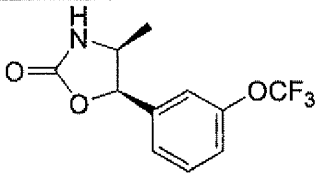
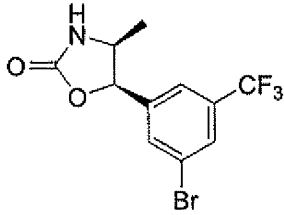
表 8		
中間体	分子構造	LCMS (M+H) ⁺
61		246.3
62		206.3
63		192.3
64		271.0
65		214.3
66		214.3

10

20

30

40

67		232.3
67(a)		246.1
67(b)		262.1
67(c)		324.2, 326.2

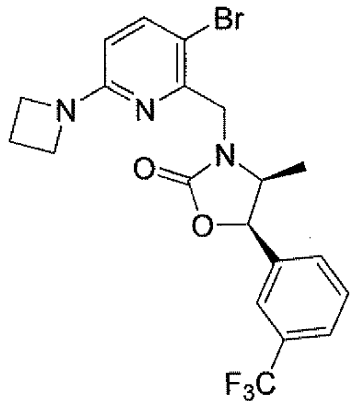
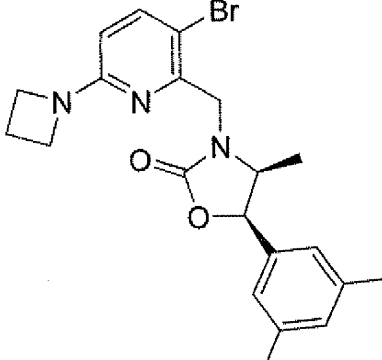
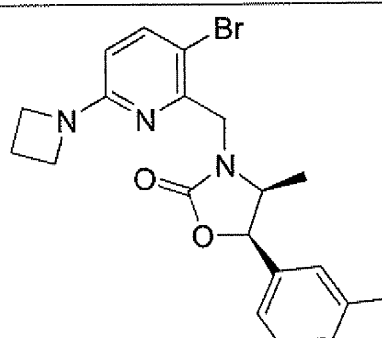
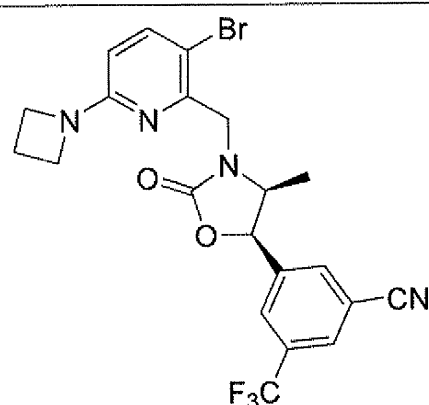
市販の材料または合成について上記で説明した中間体から中間体 3 5 について記載の方法と類似の方法を用いて、下記の間mediate (表 9) を合成した。

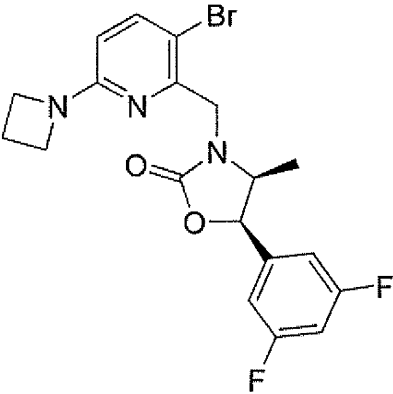
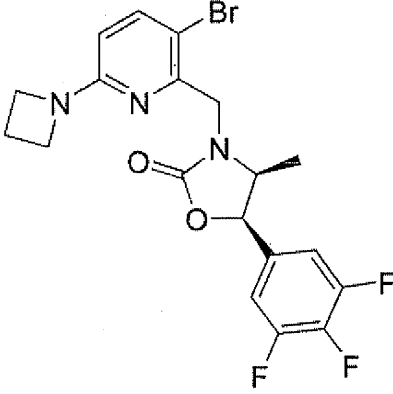
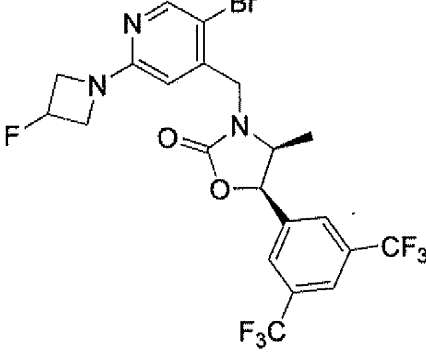
【 0 3 1 8 】

10

20

【表 1 1】

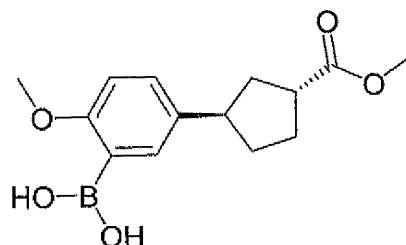
表 9		
中間体	分子構造	LCMS (M+H) ⁺
68		470.0, 472.0
69		430.1, 432.1
70		416.1, 418.1
71		495.0, 497.0

72		439.8 (M+3)
73		455.8, 457.8
73(a)		556.2, 558.2

中間体 7 4

【0 3 1 9】

【化 5 7】



{2-メトキシ-5-[トランス-3-(メトキシカルボニル)シクロペンチル]フェニル} ボロン酸

段階 A：2-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)シクロヘキサノン

4-(4-メトキシフェニル)シクロヘキサノン(中間体7、段階A)(219.6 mg、1.075 mmol)のDCM(5 mL)中溶液に窒素下にて0℃で、ヘキサメチルジシラザン(0.272 mL、1.290 mmol)を加え、次にヨードトリメチルシラン(0.161 mL、1.183 mmol)を滴下した。ヨウ化ナトリウム(161 mg

10

20

30

40

50

、1.075 mmol) の THF (3.3 mL) 中溶液を加え、次に濁った m-CBPBA (318 mg、1.290 mmol) の DCM (3 mL) 中混合物を加えた。10 分の時点で、酢酸エチルを加え、1 M 塩酸水溶液で洗浄した (乳濁の解除を助けるためにブラインを添加)。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と次に飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去した。残留物を、EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物の各ジアステレオマーを得た。いずれも段階 B で用いることができる。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (トランス): δ 7.19–7.14 (m, 2H); 6.90–6.85 (m, 2H); 4.73–4.71 (m, 1H); 3.80 (s, 3H); 3.54 (td, J = 14.6, 6.2 Hz, 1H); 3.46–3.40 (m, 1H); 2.42–2.37 (m, 1H); 2.30–2.25 (m, 1H); 2.23–2.09 (m, 2H); 1.93 (qd, J = 13.3, 4.2 Hz, 1H)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (シス): δ 7.16–7.11 (m, 2H); 6.88–6.83 (m, 2H); 5.05 (dd, J = 13.5, 5.9 Hz, 1H); 3.78 (s, 3H); 3.12–3.08 (m, 1H); 2.88–2.77 (m, 2H); 2.68 (dd, J = 14.1, 6.1 Hz, 1H); 2.48 (q, J = 12.9 Hz, 1H); 2.29–2.25 (m, 1H); 1.98 (dd, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H)。

【0320】

段階 B: トランス-3-(4-メトキシフェニル)シクロペンタンカルボン酸メチル 2-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)シクロヘキサノン (段階 A) (363 mg、1.099 mmol) のジエチルエーテル (3 mL) 中溶液を窒素下に 0 °C とし、それにナトリウムメトキシド (77 mg、1.429 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 30 分間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去した。残留物を EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 3.79 (s, 3H); 3.70 (s, 3H); 3.17 (p, J = 8.6 Hz, 1H); 3.06–2.91 (m, 1H); 2.34 (ddd, J = 13.2, 8.1, 4.7 Hz, 1H); 2.19–2.06 (m, 2H); 2.03–1.80 (m, 2H); 1.70–1.58 (m, 1H)。

【0321】

段階 C: トランス-3-(3-ヨード-4-メトキシフェニル)シクロペンタンカルボン酸メチル

トランス-3-(4-メトキシフェニル)シクロペンタンカルボン酸メチル (段階 B) (60 mg、0.256 mmol) の MeOH (2 mL) 中溶液に窒素下に室温で、硫酸銀 (80 mg、0.256 mmol) と次にヨウ素 (65.0 mg、0.256 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌し、固体を濾過し、MeOH で洗浄し、濾液を濃縮した。残留物を EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H); 7.15 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H); 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 3.85 (s, 3H); 3.70 (s, 3H); 3.12 (m, 1H); 3.00 (m, 1H); 2.33 (ddd, J = 13.2, 8.0, 4.6 Hz, 1H); 2.17–2.10 (m, 2H); 1.94 (m, 1H); 1.83 (m, 1H); 1.61 (m, 1H)。

【0322】

段階 D: (2-メトキシ-5-[トランス-3-(メトキシカルボニル)シクロペンチル]フェニル} ボロン酸

トランス-3-(3-ヨード-4-メトキシフェニル)シクロペンタンカルボン酸メチル(段階C)(64mg、0.178mmol)、ビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロン(48.2mg、0.213mmol)、酢酸カリウム(100mg、1.019mmol)、および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(I)ジクロライド・ジクロロメタン錯体(10mg、0.012mmol)のDMSO(3mL)中混合物を、窒素を流して脱気し、80℃で1時間加熱した。次に、酢酸エチルを加え、水、次にブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去した。残留物を、EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得た。¹H NMR(500MHz、CDCl₃): δ 7.71(d、J=2.5Hz、1H); 7.29(m、1H); 6.85(m、1H); 6.10(s、2H); 3.90(s、3H); 3.70(s、3H); 3.19(m、1H); 3.02(m、1H); 2.35(ddd、J=13.3、8.0、4.6Hz、1H); 2.19-2.11(m、2H); 2.01-1.85(m、2H); 1.72-1.63(m、1H)。

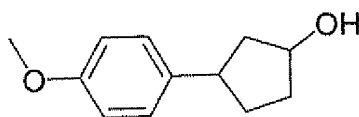
10

【0323】

中間体75

【0324】

【化58】



20

3-(4-メトキシフェニル)シクロペンタノール段階A: 3-(4-メトキシフェニル)シクロペンタノール-2-エン-1-オン

4-メトキシフェニルマグネシウムブロマイドの溶液(1M THF中溶液)(30mL、30.0mmol)を0℃とし、それに3-エトキシシクロペンタノール-2-エン-1-オン(3.56mL、30.0mmol)を滴下した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。1M塩酸水溶液およびEtOAcを加えた。乳濁があった。二相混合物をセライト(登録商標)層で濾過した。濾液をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去した。セライト(登録商標)/濾過固体をEtOAc/合わせた水層中で攪拌した。固体を濾過し、濾液層を分離し、水溶液をEtOAcでもう1回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去した。二つの粗生成物バッチを合わせ、EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得た。質量スペクトラム(ESI) 189.3(M+1)。

30

【0325】

段階B: 3-(4-メトキシフェニル)シクロペンタノン

3-(4-メトキシフェニル)シクロペンタノール-2-エン-1-オン(段階A)(4.68g、24.86mmol)のEtOAc(100mL)中溶液に室温で、Pd/C(Degussa E101 NE/W、10%乾燥重、50%含水晶)(2.65g、1.243mmol)を加えた。反応混合物を脱気し、窒素を流し、次に脱気し、風船を用いて水素を流した。2時間後、反応液をセライト層(登録商標)で濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液を、EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物をラセミ混合物として得た。¹H NMR(500MHz、CDCl₃): δ 7.18(d、J=8.5Hz、1H); 6.88(d、J=8.6Hz、1H); 3.80(s、3H); 3.42-3.32(m、1H); 2.65(ddd、J=18.1、7.4Hz、1H); 2.48-2.36(m、2H); 2.34-2.23(m、2H); 2.00-1.90(m、1H)。

40

【0326】

段階C: 3-(4-メトキシフェニル)シクロペンタノール

50

3-(4-メトキシフェニル)シクロペンタノン(段階B)(482.5mg、2.54mmol)のMeOH(5mL)中溶液に室温で、水素化ホウ素ナトリウム(96mg、2.54mmol)を加えた。反応混合物を窒素下に30分間攪拌し、濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去して、標題化合物をジアステレオマーの混合物として得て、それ以上精製せずに用いた。質量スペクトラム(ESI)175.3(M+1-18)。

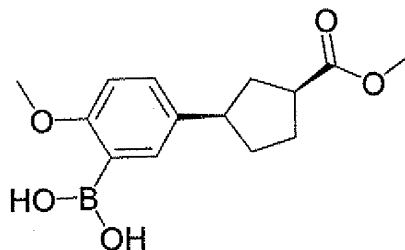
【0327】

中間体76

【0328】

【化59】

10



{2-メトキシ-5-[シス-3-(メトキシカルボニル)シクロペンチル]フェニル} ボロン酸

中間体7に記載の方法と類似の方法を用いて、3-(4-メトキシフェニル)シクロペンタノン(中間体75、段階B)および市販の原料から標題化合物を合成した。BISPINに代えてビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロンを用いて、標題化合物および(1S, 3R)-3-[3-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-4-メトキシフェニル]シクロペンタンカルボン酸メチルの混合物を得た。混合物を、それ以上精製せずに用いた。

20

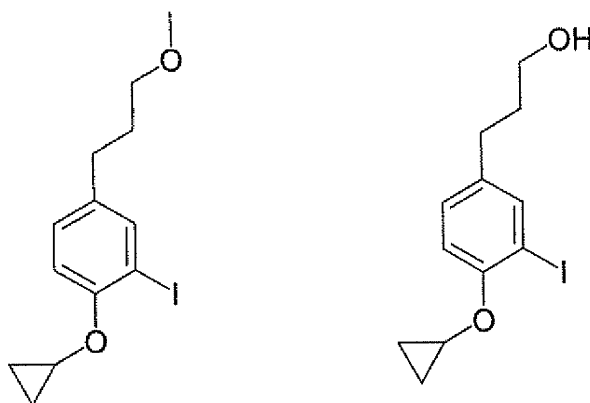
【0329】

中間体77および78

【0330】

【化60】

30



40

1-(シクロプロピルオキシ)-2-ヨード-4-(3-メトキシプロピル)ベンゼン(中間体77)および3-[4-(シクロプロピルオキシ)-3-ヨードフェニル]プロパン-1-オール(中間体78)

段階A: 4-(3-ヒドロキシプロピル)-2-ヨードフェノール

4-(3-ヒドロキシプロピル)フェノール(2.00g、13.14mmol)のMeOH(10mL)中溶液に窒素下にて室温で、硫酸銀(4.10g、13.14mmol)と次にヨウ素(3.34g、13.14mmol)を加えた。得られた混合物を室温で30分間攪拌し、次に固体を濾過し、MeOHで洗浄した。濾液を濃縮し、EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得た。¹H NMR(500MHz、CD₃OD): δ 7.51(d

50

、J = 2.1 Hz、1H) ; 7.02-6.97 (m、1H) ; 6.73 (d、J = 8.2 Hz、1H) ; 3.53 (t、J = 6.5 Hz、2H) ; 2.59-2.51 (m、2H) ; 1.80-1.71 (m、2H)。

【0331】

段階B：3-[4-(2-クロロエトキシ-3-ヨードフェニル)]プロパン-1-オール

4-(3-ヒドロキシプロピル)-2-ヨードフェノール(段階A)(2.94g、10.57mmol)、p-トルエンスルホン酸2-クロロエチル(2.88mL、15.86mmol)および炭酸カリウム(3.65g、26.4mmol)のDMF(11mL)中混合物を50℃で窒素下に終夜加熱した。EtOAcを加え、混合物を水で2回、次にブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去した。残留物をEtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR(500MHz、CD₃OD) : δ 7.62 (d、J = 2.1 Hz、1H) ; 7.18-7.13 (m、1H) ; 6.85 (d、J = 8.3 Hz、1H) ; 4.24 (t、J = 5.5 Hz、2H) ; 3.86 (t、J = 5.5 Hz、2H) ; 3.54 (t、J = 6.4 Hz、2H) ; 2.59 (t、J = 7.7 Hz、2H) ; 1.77 (p、J = 7.2 Hz、2H)。

【0332】

段階C：3-[3-ヨード-4-(ビニルオキシ)フェニル]プロパン-1-オール

3-[4-(2-クロロエトキシ)-3-ヨードフェニル]プロパン-1-オール(段階B)(1.00g、2.94mmol)のTHF(10mL)中溶液を0℃とし、それにカリウムtert-ブトキシド(1M THF中溶液)(6.61mL、6.61mmol)を加えた。得られた溶液を昇温させて室温とし(濁った液に変化)、窒素下に3時間攪拌した。希HClを混合物に加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、減圧下に溶媒留去した。残留物を、EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR(500MHz、CD₃OD) : δ 7.66 (s、1H) ; 7.23-7.13 (m、1H) ; 6.96-6.88 (m、1H) ; 6.66 (ddd、J = 28.0、13.7、6.2 Hz、1H) ; 4.64-4.60 (m、1H) ; 4.43 (dd、J = 6.1、1.6 Hz、1H) ; 3.54 (t、J = 6.4 Hz、2H) ; 2.62 (t、J = 7.6 Hz、3H) ; 1.81-1.74 (m、3H)。

【0333】

段階D：1-(シクロプロピルオキシ)-2-ヨード-4-(3-メトキシプロピル)ベンゼン(中間体77)および3-[4-(シクロプロピルオキシ-3-ヨードフェニル)]プロパン-1-オール(中間体78)

3-[3-ヨード-4-(ビニルオキシ)フェニル]プロパン-1-オール(段階C)(786mg、2.58mmol)のクロロヨードメタン(0.600mL、8.27mmol)および1,2-ジクロロエタン(5mL)中溶液を0℃とし、それにジエチル亜鉛(0.424mL、4.14mmol)をゆっくり加えた。反応液を室温で1時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンによる抽出を試みた。有機層は透明ではなかった。層を分離し、有機層を濃縮した。それを上記からの水層と合わせ、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去した。残留物を、EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。中間体77：¹H NMR(500MHz、CD₃OD) : δ 7.55 (s、1H) ; 7.14 (s、2H) ; 3.81 (m、1H) ; 3.36 (t、J = 6.4 Hz、2H) ; 3.31 (s、3H) ; 2.56 (t、J = 7.7 Hz、2H) ; 1.80 (m、2H) ; 0.78 (m、2H) ; 0.71 (m、2H)。中間体78：¹H NMR(500MHz、CD₃OD) : δ 7.57 (s、1H) ; 7.14 (m、2H) ; 3.81 (m、1H) ; 3.54 (t、J = 6.4 Hz、2H) ; 2.58 (t、J = 7.8 Hz、2H) ; 1.77 (m、2

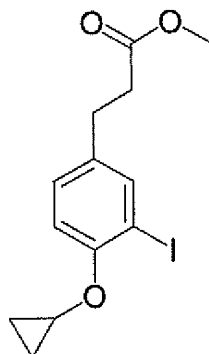
H) ; 0.78 (m, 2H) ; 0.71 (m, 2H)。

【0334】

中間体79

【0335】

【化61】



10

3-[4-(シクロプロピルオキシ)-3-ヨードフェニル]プロパン酸メチル

中間体78について記載の方法と類似の方法を用いて、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチルから標題化合物を合成した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 7.58 (s, 1H) ; 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H) ; 3.77 (m, 1H) ; 3.67 (s, 3H) ; 2.85 (t, J = 7.8 Hz, 2H) ; 2.59 (t, J = 7.8 Hz, 2H) ; 0.84-0.78 (m, 4H)。

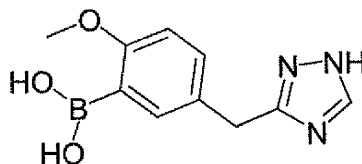
20

【0336】

中間体80

【0337】

【化62】



30

[2-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イルメチル)フェニル]ボロン酸

段階A：3-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,4-トリアゾール

ディーン-スタークトラップを取り付けた丸底フラスコ中の2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド (1.51 g, 9.14 mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (6 mL, 45.0 mmol) の混合物を、120℃浴に1.5時間入れた (一旦加熱したら溶液となった)。反応液を冷却し、濃縮し、AcOH (18 mL)、ヒドラジン水和物 (0.611 mL, 10.06 mmol) を加え、90℃で1.5時間加熱した。冷却して室温とした後、2 M水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去した。残留物を、MeOH/DCMで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。質量スペクトラム (ESI) 190.3 (M+1)。

40

【0338】

段階B：3-(3-ヨード-4-メトキシベンジル)-1H-1,2,4-トリアゾール

3-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,4-トリアゾール (335 mg, 1.770 mmol) のMeOH (5 mL) 中溶液に窒素下に室温で、硫酸銀 (552 mg, 1.770 mmol) と次にヨウ素 (449 mg, 1.770 mmol) を加えた。2回

50

目の当量の硫酸銀を加え、3日間攪拌した。反応は完了しなかった。固体を濾過し、MeOHで洗浄し、濾液を濃縮し、残留物をMeOH/DCMで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、約20%の原料を不純物として含む標題化合物を得た。質量スペクトラム(ESI) 316.1 (M+1)。

【0339】

段階C: [2-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イルメチル)フェニル] ボロン酸

3-(3-ヨード-4-メトキシベンジル)-1H-1,2,4-トリアゾール(段階B) (397mg、1.260mmol)、ビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロン(342mg、1.512mmol)、酢酸カリウム(495mg、5.04mmol)、および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロライド・ジクロロメタン錯体(51.4mg、0.063mmol)のDMSO(10mL)中混合物を窒素を流すことで脱気し、80℃で終夜加熱した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水と次にブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒除去して、粗標題生成物を得て、それを、それ以上精製せずに用いた。質量スペクトラム(ESI) 234.3 (M+1)。

【0340】

市販の材料または合成について上記で説明した中間体から、中間体74段階CおよびDまたは中間体2について記載の方法と類似の方法を用いて、下記の間mediate (表10)を合成した。ビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロンを用いた場合、生成物は下記に記載のホウ酸エステルおよび相当するボロン酸の混合物であった。

【0341】

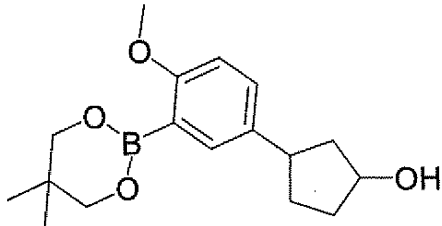
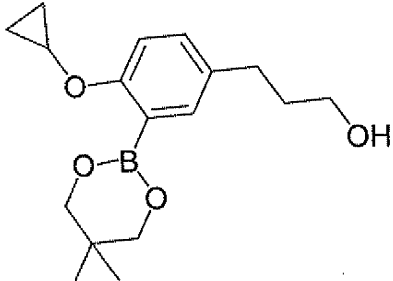
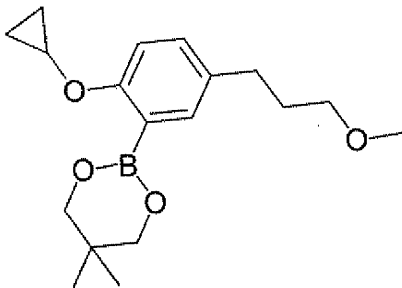
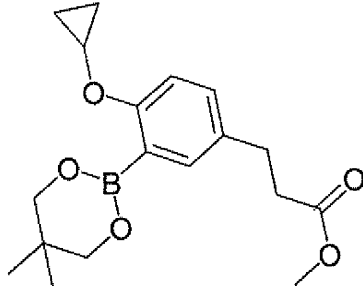
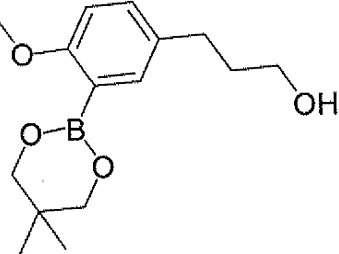
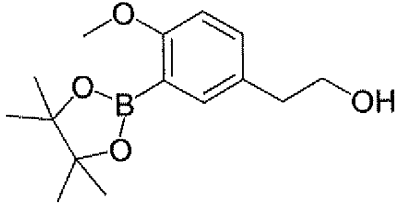
表10

【0342】

10

20

【表 1 2】

中間体	分子構造
81	
82	
83	
84	
85	
86	

中間体 8 7
【 0 3 4 3 】

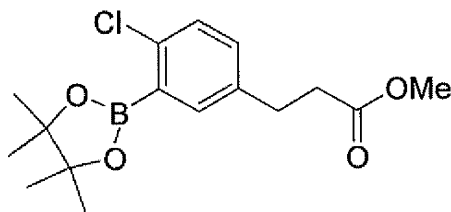
10

20

30

40

【化 6 3】



3-[4-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]プロパン酸メチル

段階A：3-(4-クロロフェニル)プロパン酸メチル

10

3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸(2.45g、13.27mmol)のトルエン(65mL)およびメタノール(10mL)中溶液に、トリメチルシリルジアゾメタン(2Mヘキサン中溶液、7.63mL、1.26mmol)を加えた。混合物を1時間攪拌し、ガス発生が最初に認められた。1時間後、混合物は均一となり、酢酸3.5mLの添加によって反応停止した。混合物を減圧下に濃縮し、0%酢酸エチル/ヘキサン(1CV)、次に50%酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶離を行うBiotage 65iカラムでのカラムクロマトグラフィーによって精製して所望の生成物を得た。¹H NMR(CDCl₃、500MHz) δ 7.25(d、J=8.2Hz、2H)、7.13(d、J=8.3Hz、2H)、3.67(s、3H)、2.92(t、J=7.7Hz、2H)、2.61(t、J=7.7Hz、2H)。

20

【0344】

段階B：3-(4-クロロ-3-ヨードフェニル)プロパン酸メチル

ヨウ素(0.846g、3.33mmol)の硫酸(21.1mL)中溶液に、メタ過ヨウ素酸ナトリウム(0.240g、1.121mmol)をゆっくり加えた。これを室温で30分間攪拌した。この暗褐色ヨウ素化性溶液を、30℃を超えて温度が上昇しないように注意しながら、3-(4-クロロフェニル)プロパン酸メチル(1.40g、7.05mmol)の硫酸(7.04mL)(予冷して0℃としたもの)中溶液にゆっくり加えた。これをさらに50分間攪拌し、攪拌氷水100mLに投入することで反応停止した。これを酢酸エチルで抽出し(100mLで2回)、合わせた有機層を水(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、ヘキサン(1CV)と次に0%から50%酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶離を行うBiotage 40Mカラムでのカラムクロマトグラフィーを介して精製して、所望の生成物を透明無色液体として得た。¹H NMR(CDCl₃、500MHz) δ 7.70(1、J=1.6Hz、1H)、7.34(d、J=8.3Hz、1H)、7.13(dd、J=8.2Hz、1.8Hz、1H)、3.67(s、3H)、2.88(t、J=7.7Hz、2H)、2.60(t、J=7.7Hz、2H)。

30

【0345】

段階C：3-[4-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]プロパン酸メチル

3-(4-クロロ-3-ヨードフェニル)プロパン酸メチル(1.0g、3.08mmol)のジオキサン(2mL)およびDMSO(9.5mL)中溶液に、酢酸カリウム(0.605g、6.16mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.978g、3.85mmol)、および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロライド・ジクロロメタン錯体(0.377g、0.462mmol)を加えた。混合物を脱気し、窒素でパージし、昇温させて80℃として15時間経過させた。混合物を酢酸エチル(50mL)で希釈し、水(50mL)、次にブライン(50mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮し、0%酢酸エチル/ヘキサン(1CV)と次に50%酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶離を行うBiotage 40Mカラムでのカラムクロマトグラフィーを介してによって精製して標題化合物を得た。¹H NMR(CDCl₃、500MHz) δ 7.5

40

50

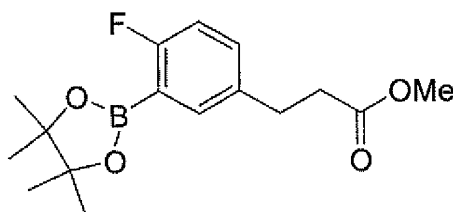
1 (d、J = 2.3 Hz、1H)、7.25 (d、J = 8.2 Hz、1H)、7.17 (dd、J = 8.3 Hz、2.3 Hz、1H)、3.66 (s、3H)、2.91 (t、J = 7.9 Hz、2H)、2.60 (t、J = 7.8 Hz、2H)、1.36 (s、12H)。

【0346】

中間体 88

【0347】

【化64】



10

3-[4-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]プロパン酸メチル

段階A：3-(4-フルオロフェニル)プロパン酸メチル

3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸 (4.75 g、28.2 mmol) のトルエン (130 mL) およびメタノール (20 mL) 中溶液に、トリメチルシリルジアゾメタン (2Mヘキサン中溶液、16.24 mL、32.5 mmol) を加えた。混合物を1時間攪拌し、最初にガス発生が認められた。1時間後、混合物は均一になり、酢酸 3.5 mL を加えることで反応停止した。混合物を減圧下に濃縮し、0%酢酸エチル/ヘキサン (1 CV) と、次に50%酢酸エチル/ヘキサン (7 CV かけて) までの勾配で溶離を行う Biotage 65i カラムでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。¹H NMR (CDCl₃、500 MHz) δ 7.16 (dd、J = 8.0 Hz、5.6 Hz、2H)、6.97 (t、J = 8.5 Hz、2H)、3.66 (s、3H)、2.92 (t、J = 7.5 Hz、2H)、2.61 (t、J = 7.7 Hz、2H)。

20

【0348】

段階B：3-(4-フルオロ-3-ヨードフェニル)プロパン酸メチル

ヨウ素 (3.43 g、13.5 mmol) の硫酸 (86 mL) 中溶液に、メタ過ヨウ素酸ナトリウム (0.971 g、4.54 mmol) をゆっくり加えた。これを室温で30分間攪拌した。30℃を超えて温度上昇しないように注意しながら3-(4-フルオロフェニル)プロパン酸メチル (5.20 g、28.5 mmol) の硫酸 (28.5 mL) (予冷して0℃としたもの) 中溶液に、この暗褐色ヨウ素化性溶液をゆっくり加えた。これをさらに50分間攪拌し、攪拌氷水 100 mL に投入することで反応停止した。これを酢酸エチルで抽出し (100 mL で2回)、合わせた有機層を水 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、ヘキサン (1 CV) と次に0%から50%酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶離を行う Biotage 40M カラムでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を透明無色液体として得た。¹H NMR (CDCl₃、500 MHz) δ 7.58 (dd、J = 5.8 Hz、1.9 Hz、1H)、7.13 (m、1H)、6.96 (t、J = 8.2 Hz、1H)、3.67 (s、3H)、2.88 (t、J = 7.7 Hz、2H)、2.61 (t、J = 7.7 Hz、2H)。

30

40

【0349】

段階C：3-[4-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]プロパン酸メチル

3-(4-フルオロ-3-ヨードフェニル)プロパン酸メチル (2.0 g、6.49 mmol) のジオキサン (4.12 mL) およびDMSO (20.10 mL) 中溶液に酢酸

50

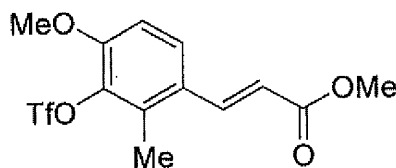
カリウム (1.274 g、12.98 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (2.06 g、8.11 mmol)、および 1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン-パラジウム (II) ジクロライド・ジクロロメタン錯体 (0.795 g、0.974 mmol) を加えた。混合物を脱気し、窒素でパージし、昇温させて 80 °C として 15 時間経過させた。混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水 (50 mL)、次にブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮し、0 % 酢酸エチル/ヘキサン (1 CV) と次に 50 % 酢酸エチル/ヘキサン (7 CV かけて) までの勾配で溶離を行う Biotage 40 M カラムでのカラムクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得た。¹H NMR (CDCl₃、500 MHz) δ 7.54 (dd、J = 5.6 Hz、2.4 Hz、1H)、7.26 (m、1H)、6.94 (t、J = 8.7 Hz、1H)、3.67 (s、3H)、2.92 (t、J = 7.9 Hz、2H)、2.61 (t、J = 7.8 Hz、2H)、1.36 (s、12H)。

【0350】

中間体 89

【0351】

【化65】



(2E)-3-(4-メトキシ-2-メチル-3-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}フェニル)プロプ-2-エン酸メチル

段階A：(2E)-3-(3-ヒドロキシ-2-ヨード-4-メトキシフェニル)プロプ-2-エン酸メチル

3-ヒドロキシ-2-ヨード-4-メトキシベンズアルデヒド (2.5 g、8.99 mmol) のメタノール (30 mL) 中溶液に、炭酸カリウム (3.11 g、22.48 mmol) およびジエチルホスホ酢酸メチル (1.980 mL、10.79 mmol) を加えた。最初濁っていた混合物は、塩基を加えることで透明となった (ただし、塩基自体はほとんど不溶であった。)。混合物を 55 °C で終夜攪拌し、黄色となり、再度濁った。次に、溶液を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチル (20 mL) および 1 M HCl (水溶液) (20 mL) に取った。有機層を分離し、ブラインで洗浄し (20 mL で 1 回)、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮し、0 % 酢酸エチル/ヘキサン (1 CV) と次に 50 % 酢酸エチル/ヘキサン (7 CV かけて) までの勾配で溶離を行う Biotage 65 i カラムでのカラムクロマトグラフィーによって精製して所望の生成物を E オレフィンを得た。¹H NMR (CDCl₃、500 MHz) δ 7.95 (d、J = 15.9 Hz、1H)、7.14 (d、J = 8.4 Hz、1H)、6.74 (d、J = 8.6 Hz、1H)、6.27 (d、J = 15.8 Hz、1H)、3.91 (s、3H)、3.80 (s、3H)、2.34 (s、3H)。

【0352】

段階B：(2E)-3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-メチルフェニル)プロプ-2-エン酸メチル

(2E)-3-(3-ヒドロキシ-2-ヨード-4-メトキシフェニル)プロプ-2-エン酸メチル (2.0 g、5.99 mmol) のメタノール (30 mL) 中溶液に、トリメチルボロキシシン (1.683 mL、11.97 mmol)、炭酸カリウム (2.482 g、17.96 mmol) および 1, 1'-ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロライド (1.170 g、1.796 mmol) を加えた。混合物を 90 °C で終夜攪拌した。溶液をシリカゲル層で濾過し (酢酸エチルで溶離を行う)、減圧下に濃縮し、残留物をヘキサン (1 CV) と、次に 0 % から 50 % 酢酸エチル/ヘキ

サンの勾配（6.7 CVかけて）で溶離を行うBiotage 65iカラムでのカラムクロマトグラフィーによって精製して所望の化合物を得た。¹H NMR（CDCl₃、500 MHz）δ 7.95（d、J=15.9 Hz、1H）、7.14（d、J=8.4 Hz、1H）、6.74（d、J=8.6 Hz、1H）、6.27（d、J=15.8 Hz、1H）、3.91（s、3H）、3.80（s、3H）、2.34（s、3H）。

【0353】

段階C：（2E）-3-（4-メトキシ-2-メチル-3-（（[（トリフルオロメチル）スルホニル]オキシ}フェニル）プロプ-2-エン酸メチル

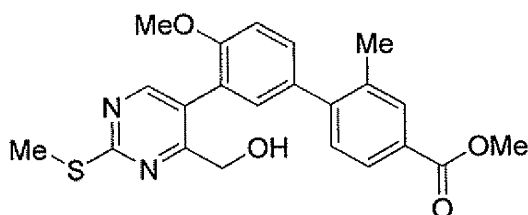
（2E）-3-（3-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-メチルフェニル）プロプ-2-エン酸メチル（722 mg、3.25 mmol）のピリジン（5592 μL）中溶液を冷却して0℃とし、それに無水トリフルオロメタンスルホン酸（533 μL、3.25 mmol）を加えた（最初に1当量、次に昇温させて室温とし、15分ごとにLCMSによって反応完了が認められるまで室温でさらに1当量ずつを加えた。）。これは約5当量（2.66 mL）で終了した。反応混合物を酢酸エチル（40 mL）で希釈し、再度冷却して0℃とし、水40 mLを加えて過剰の試薬を分解した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し（30 mLで2回）、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮し、0%酢酸エチル/ヘキサン（1 CV）と次に50%酢酸エチル/ヘキサン（7 CVかけて）までの勾配で溶離を行うBiotage 65iカラムでのカラムクロマトグラフィーによって精製して所望の生成物を得た。¹H NMR（CDCl₃、500 MHz）δ 7.86（d、J=15.9 Hz、1H）、7.53（d、J=8.7 Hz、1H）、6.89（d、J=8.7 Hz、1H）、6.29（d、J=15.8 Hz、1H）、3.92（s、3H）、3.81（s、3H）、2.41（s、3H）。

【0354】

中間体90

【0355】

【化66】



3'-[4-（ヒドロキシメチル）-2-（メチルスルファニル）ピリミジン-5-イル]-4'-メトキシ-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル

段階A：4-ブロモ-3-メチル安息香酸メチル

1000 mL四頸丸底フラスコに、4-ブロモ-3-メチル安息香酸（500 g、2.33 mol、1.00当量）のメタノール（5000 mL）中溶液を入れた。その後、攪拌しながらSOCl₂（556 g、4.67 mol、2.00当量）を<10℃で120分間かけて滴下した。得られた溶液を油浴で5時間還流加熱した。得られた混合物を冷却し、減圧下に濃縮した。これによって、4-ブロモ-3-メチル安息香酸メチル535 g（粗）を暗赤色固体として得た。

【0356】

段階B：4'-メトキシ-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル

不活性窒素雰囲気下でパージおよび維持した1000 mL四頸丸底フラスコに、（4-メトキシフェニル）ボロン酸（350 g、2.30 mol、1.00当量）の1,4-ジオキササン（3500 mL）中溶液、4-ブロモ-3-メチル安息香酸メチル（527 g、2.30 mol、1.00当量）、Pd（PPh₃）₄（79.8 g、69.06 mmol、0.03当量）、Cs₂CO₃（1501 g、4.60 mol、2.00当量）、水（850 mL）を入れた。得られた溶液を油浴にて100℃で終夜攪拌した。反応液を冷

却し、水 3 0 0 0 m L を加えることで反応停止した。得られた溶液を酢酸エチル 2 0 0 0 m L で 2 回抽出した。有機層を合わせ、ブライン 2 0 0 0 m L で 1 回洗浄し、脱水し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに乗せ、酢酸エチル／石油エーテル（1：50 から 1：20）で溶離した。これによって、4－（4－メトキシフェニル）－3－メチル安息香酸メチル 471.6 g（粗）を赤色固体として得た。

【0357】

段階 C：3'－ヨード－4'－メトキシ－2－メチルビフェニル－4－カルボン酸メチル

1 0 0 0 0 m L 四頸丸底フラスコに、4－（4－メトキシフェニル）－3－メチル安息香酸メチル（470 g、1.83 mol、1.00 当量）、 Ag_2SO_4 （572.8 g、1.84 mol、1.00 当量）、ヨウ素（466.3 g、1.84 mol、1.00 当量）、メタノール（4 0 0 0 m L）、酢酸エチル（1 0 0 0 m L）を入れた。得られた溶液を室温で 3 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下に濃縮した。残留物を EtOAc／ブライン 3 0 0 0／1 5 0 0 m L で希釈した。固体を濾去した。濾液を酢酸エチル 1 0 0 0 m L で 2 回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。これによって、4－（3－ヨード－4－メトキシフェニル）－3－メチル安息香酸メチル 630 g（粗）を黄色固体として得た。

【0358】

段階 D：[4－メトキシ－4'－（メトキシカルボニル－2'－メチルビフェニル－3－イル）ボロン酸

不活性窒素雰囲気下でパージおよび維持した 1 0 0 0 0 m L 四頸丸底フラスコに、4－（3－ヨード－4－メトキシフェニル）－3－メチル安息香酸メチル（600 g、1.57 mol、1.00 当量）のテトラヒドロフラン（5 0 0 0 m L）中溶液を入れた。次に、 -25°C で攪拌しながら 60 分間かけてイソプロピルマグネシウムクロライド（960 m L、1.20 当量）を滴下した。反応液を -15°C で 1 時間維持し、次に -20°C で攪拌しながら 30 分かけてホウ酸トリメチル（329.2 g、3.17 mol、2.00 当量）を滴下した。得られた溶液を 0°C で 60 分間攪拌し、 H_3PO_4 （1 M 水溶液）5 0 0 0 m L を加えることで反応停止した。大半の THF を減圧下に除去した。固体を濾過によって回収し、トルエン 2 0 0 m L で 2 回洗浄した。これによって、[2－メトキシ－5－[4－（メトキシカルボニル）－2－メチルフェニル]フェニル]ボロン酸 300 g（粗）を黄色固体として得た。

【0359】

段階 E：3'－[4－（ヒドロキシメチル）－2－（メチルスルファニル）ピリミジン－5－イル]－4'－メトキシ－2－メチルビフェニル－4－カルボン酸メチル

不活性窒素雰囲気下でパージおよび維持した 3 0 0 0 m L 四頸丸底フラスコに、[5－ブロモ－2－（メチルスルファニル）ピリミジン－4－イル]メタノール（130 g、560 mmol、1.00 当量）、[2－メトキシ－5－[4－（メトキシカルボニル）－2－メチルフェニル]フェニル]ボロン酸（87.5 g、0.5 当量）、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （32.3、28 mmol、0.05 当量）、 Cs_2CO_3 （365.1 g、2.00 当量）、水（3 0 0 m L）、1,4－ジオキサン（1 2 0 0 m L）を入れた。得られた溶液を 100°C で 5 時間攪拌し、第 2 のバッチの [2－メトキシ－5－[4－（メトキシカルボニル）－2－メチルフェニル]フェニル]ボロン酸（50 g、0.3 当量）を加えた。2 時間後に最後のバッチ（37 g、0.2 当量）を加えた。得られた溶液を 100°C で 3 時間攪拌した。反応混合物を冷却して室温とし、水 1 0 0 0 m L で希釈した。得られた溶液を酢酸エチル 1 0 0 0 m L で 2 回で抽出した。有機層を合わせ、ブライン 1 0 0 0 m L で 1 回で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに乗せ、酢酸エチル／石油エーテル（1：8）で溶離した。これによって、4－[3－[4－（ヒドロキシメチル）－2－（メチルスルファニル）ピリミジン－5－イル]－4－メトキシフェニル]－3－メチル安息香酸メチル 81 g（35.7%）を黄色固体として得た。LCMS（ES、m/z）：411 [M+H]⁺。¹H NMR（CDCl₃

10

20

30

40

50

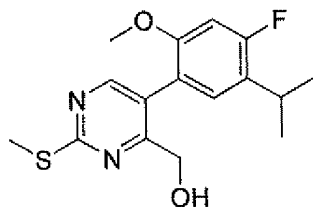
₃、300MHz) : δ 8.398 (1H, s)、7.976 (1H, s)、7.916 (2H, d)、7.410 (1H, d)、7.284–7.325 (1H, m)、7.066–7.114 (2H, m)、4.583 (2H, s)、3.954 (3H, s)、3.853 (3H, s)、2.663 (3H, s)。

【0360】

中間体91

【0361】

【化67】



10

{5-[4-フルオロ-2-メトキシ-5-(プロパン-2-イル)フェニル]-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-イル}メタノール

不活性窒素雰囲気下でパージおよび維持した3000mL四頸丸底フラスコに、[5-ブロモ-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]メタノール(115.4g、490.85mmol、1.00当量)、水(400mL)、1,4-ジオキサン(1000mL)、(5-エチル-4-フルオロ-2-メチルフェニル)ボロン酸(115g、631.87mmol、1.20当量)およびPd(PPh₃)(28.47g、24.64mmol、0.05当量)を入れた。得られた溶液を90℃で24時間攪拌した。反応混合物を冷却して室温とし、水1000mLを加えて反応停止した。得られた溶液を酢酸エチル1000mLで3回抽出した。有機層を合わせ、ブライン1000mLで2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに乗せ、酢酸エチル/石油エーテル(1:30から1:10)で溶離した。これによって、[5-[4-フルオロ-2-メトキシ-5-(プロパン-2-イル)フェニル]-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]メタノール100.3g(63%)を明黄色油状物として得た。LCMS(ES, m/z): 323 [M+H]⁺。¹H NMR(300MHz; CDCl₃): δ 8.311 (1H, s)、6.954 (1H, d)、6.673 (1H, d)、4.484 (2H, s)、3.736 (3H, s)、3.196 (1H, m)、2.632 (3H, s)、1.249 (6H, m)。

20

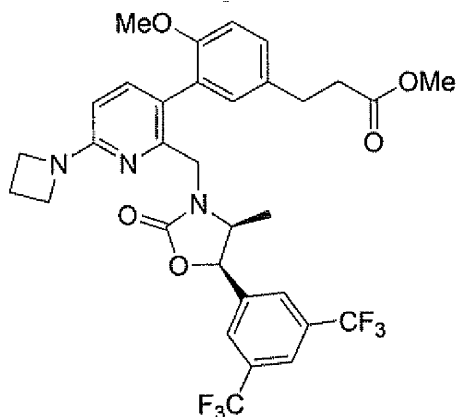
30

【0362】

実施例1

【0363】

【化68】



40

3-{3-[6-アゼチジン-1-イル-2-({(4S, 5R)-5-[3, 5-ビ

50

ス（トリフルオロメチル）フェニル〕－４－メチル－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル}メチル）ピリジン－３－イル〕－４－メトキシフェニル}プロパン酸メチル

フラスコに、（４Ｓ，５Ｒ）－３－〔（６－アゼチジン－１－イル－３－ブROMOピリジン－２－イル）メチル〕－５－〔３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル〕－４－メチル－１，３－オキサゾリジン－２－オン（１３４ｍｇ、０．２４９ｍｍｏｌ）、３－〔４－メトキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル〕プロパン酸メチル（１００ｍｇ、０．３１２ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジ－ｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムジクロライド（８．１１ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（３ｍＬ）を入れた。反応液を N_2 で脱気し、１
 Ｍ K_2CO_3 （３ｍＬ、３．００ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温で４５分間攪拌した。反応液を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、水（１５ｍＬで２回）およびブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（０％から１００％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、３－〔３－〔６－アゼチジン－１－イル－２－（〔（４Ｓ，５Ｒ）－５－〔３．５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル〕－４－メチル－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル}メチル）ピリジン－３－イル〕－４－メトキシフェニル}プロパン酸メチルを得た。ＬＣＭＳ＝６５２．２（ $M+H$ ）⁺。¹H NMR（ $CDCl_3$ 、５００MHz） δ ７．８４（s、１H）、７．７２（s、２H）、７．２９（d、J＝８．４Hz、１H）、７．１５（dd、J＝８．３、２．２Hz、１H）、６．９７（bs、
 １H）、６．８６（d、J＝８．５Hz、１H）、６．２６（d、J＝８．４Hz、１H）、５．５７（bs、１H）、４．７５（m、１H）、４．３３－３．９５（m、６H）、３．７５（s、３H）、３．６４（s、３H）、２．９１（m、２H）、２．６２（m、２H）、２．４０（m、２H）、０．６６－０．５９（m、３H）。

【０３６４】

市販の材料または合成について上記で説明した中間体から実施例１について記載の方法と類似の方法を用いて下記の化合物（表１１）を合成した。

【０３６５】

表１１

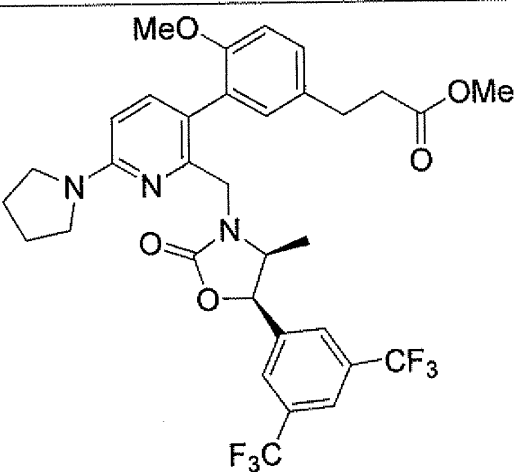
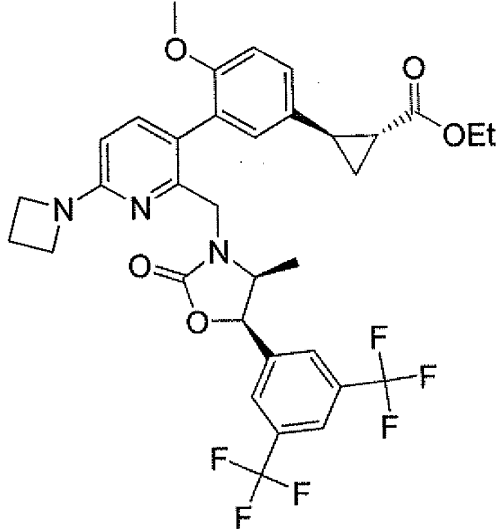
【０３６６】

10

20

30

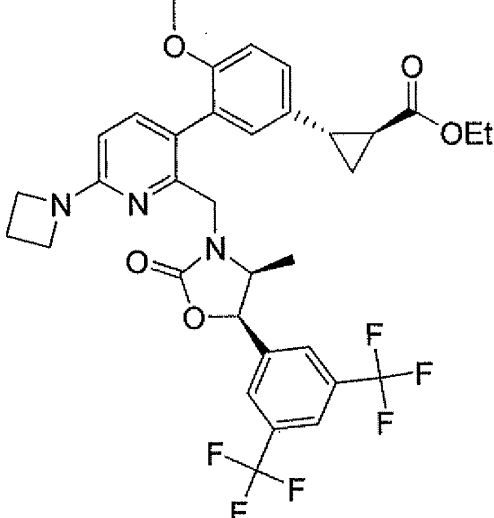
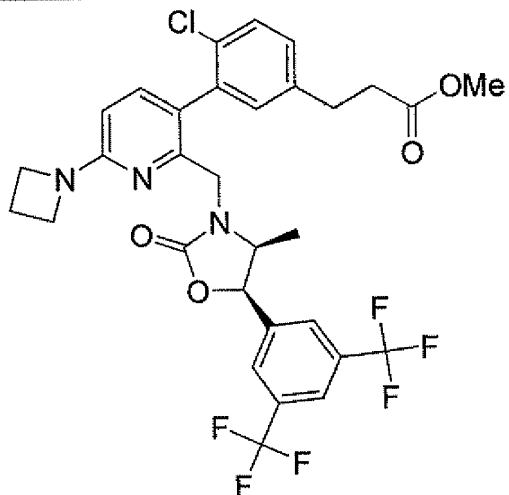
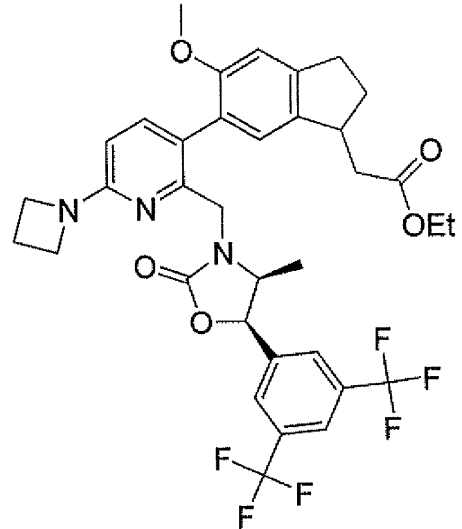
【表 1 3】

実施例	分子構造	LCMS (M+H) ⁺
2		666.2
3		678.2

10

20

30

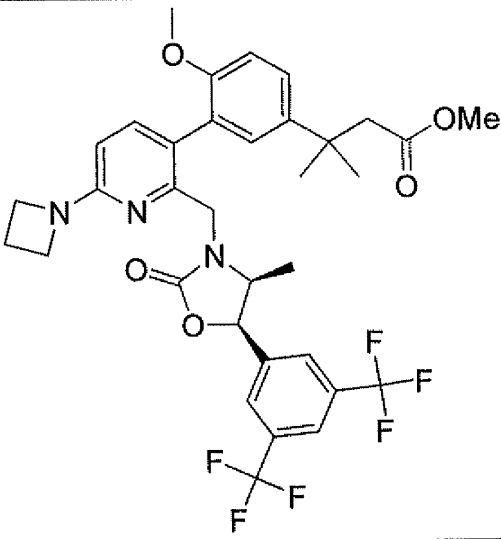
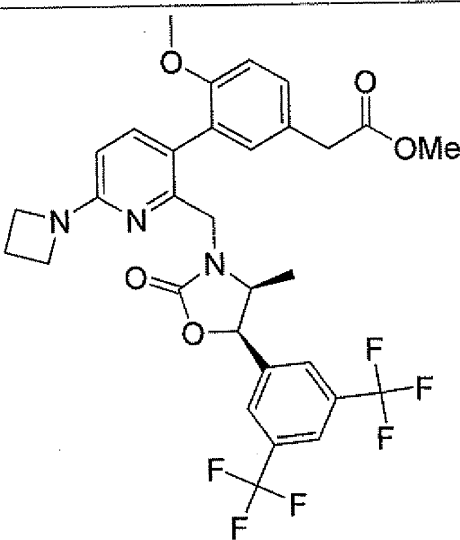
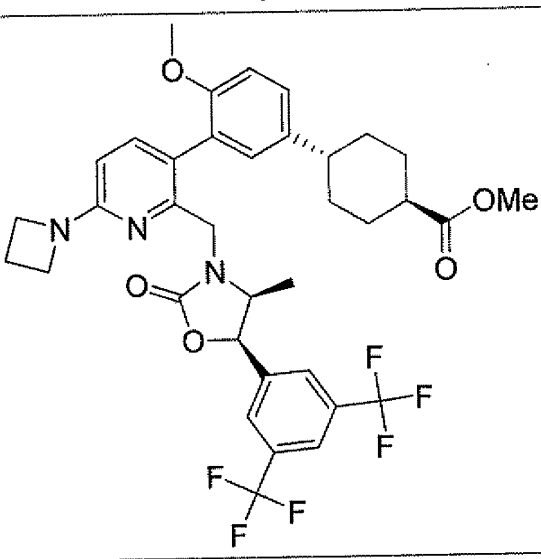
4		678.2
5		656.1
6		692.3

10

20

30

40

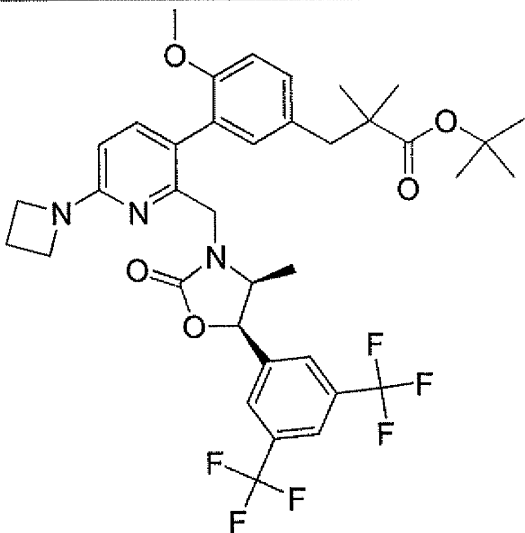
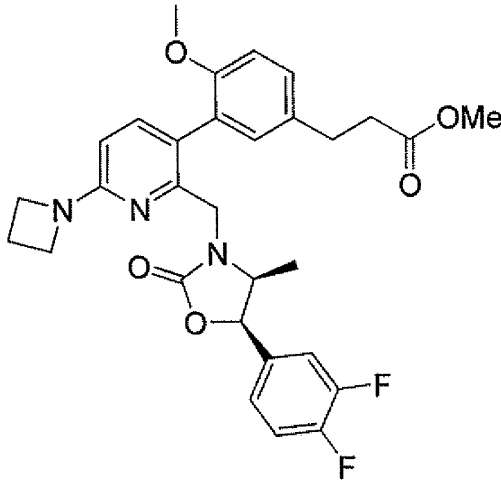
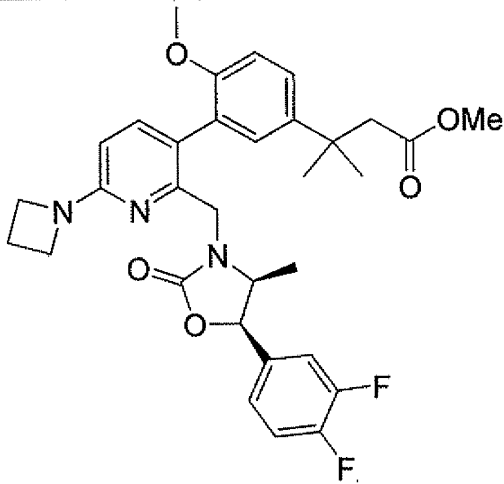
7		680.2
8		638.1
9		706.3

10

20

30

40

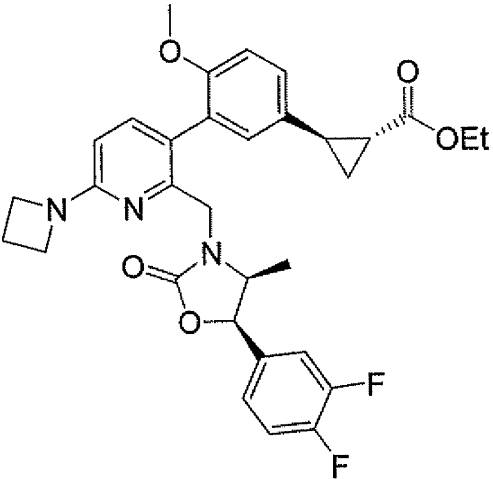
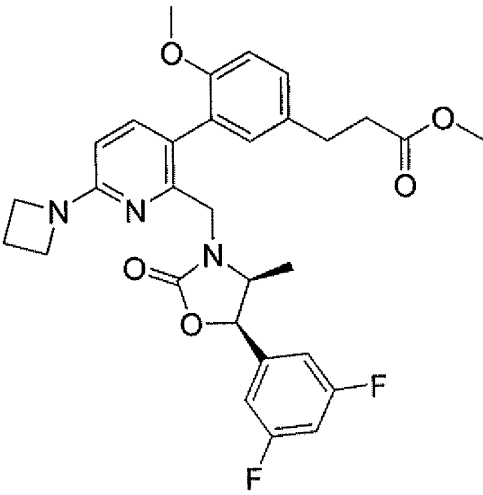
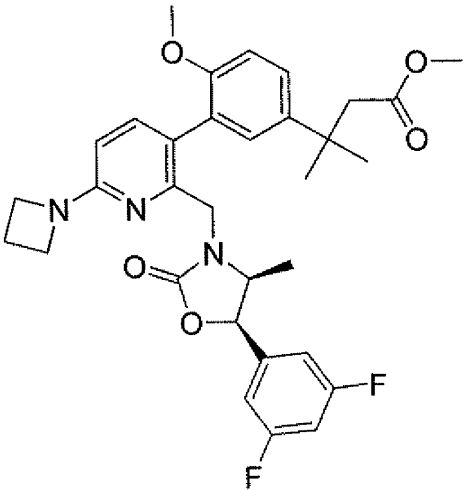
10		722.3
11		552.1
12		580.1

10

20

30

40

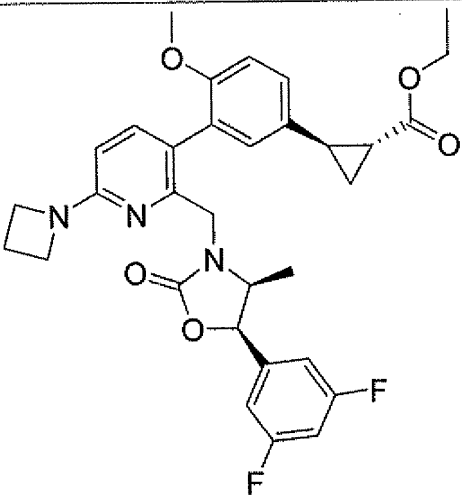
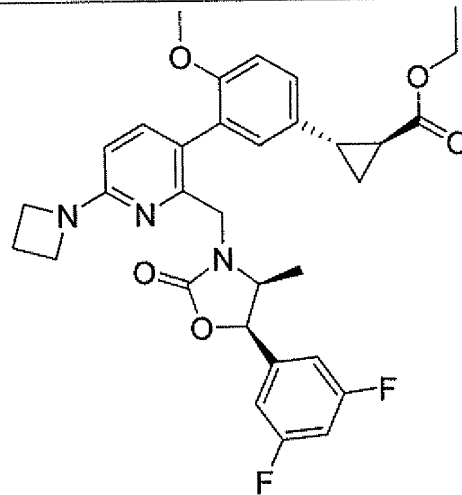
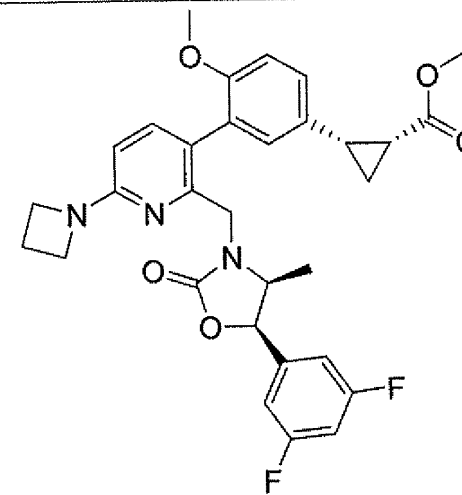
13		578.1
14		552.09
15		580.13

10

20

30

40

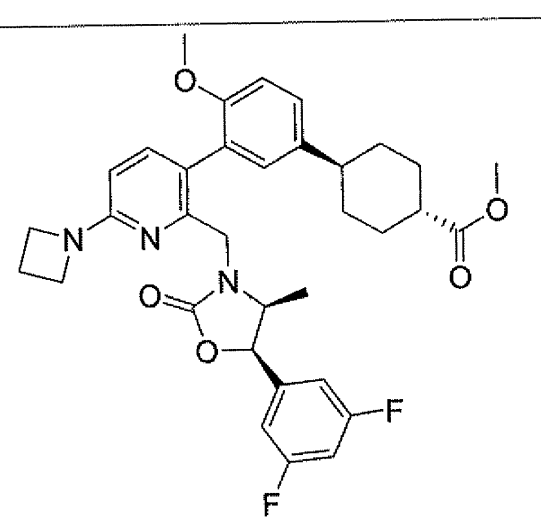
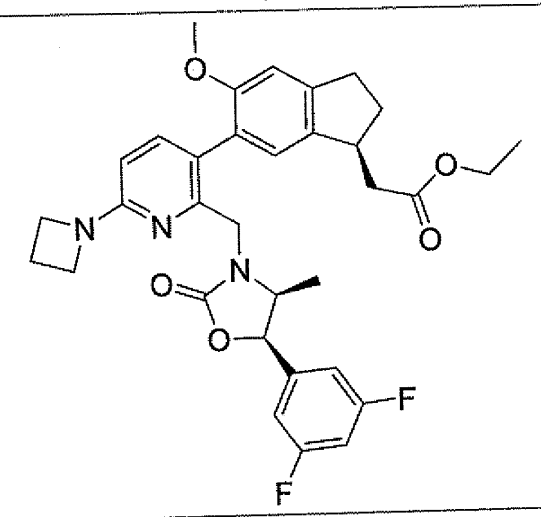
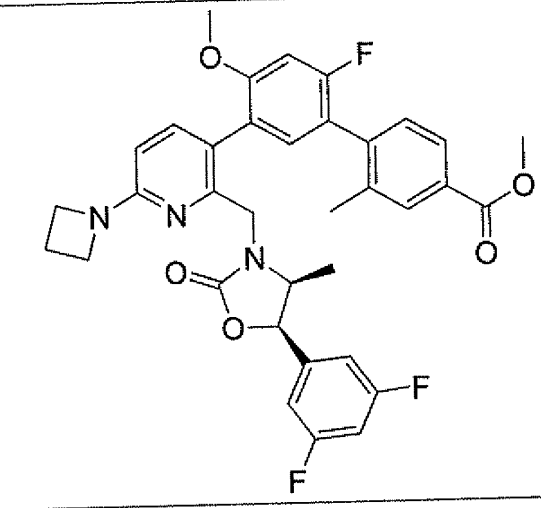
16		578.10
17		578.16
18		578.13

10

20

30

40

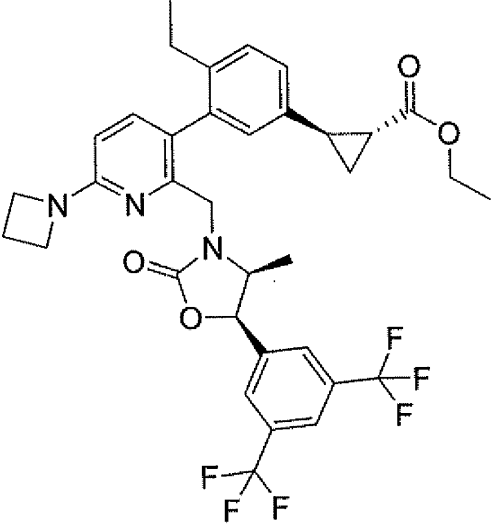
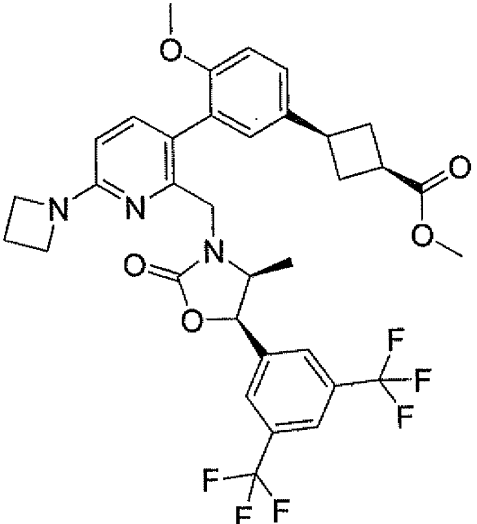
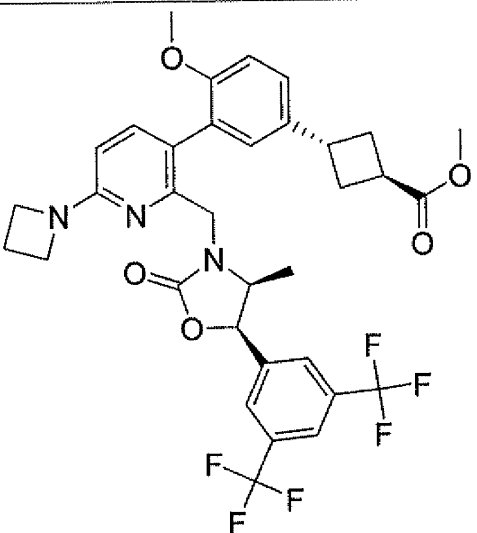
19		606.15
20		592.14
21		632.08

10

20

30

40

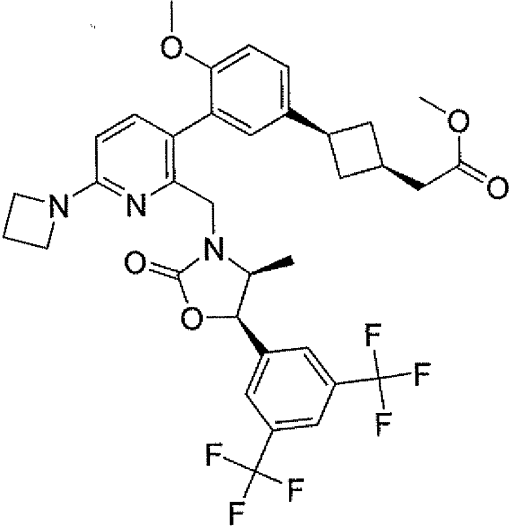
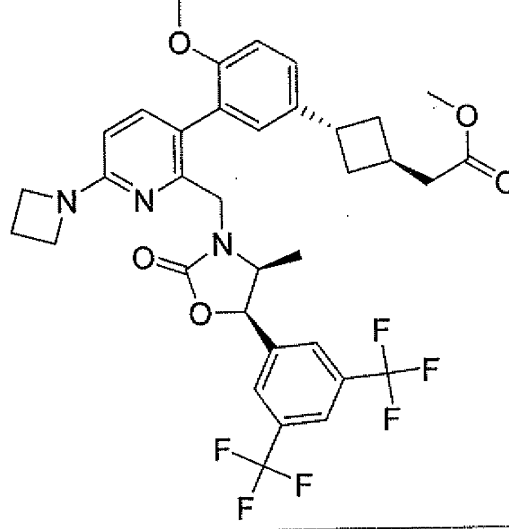
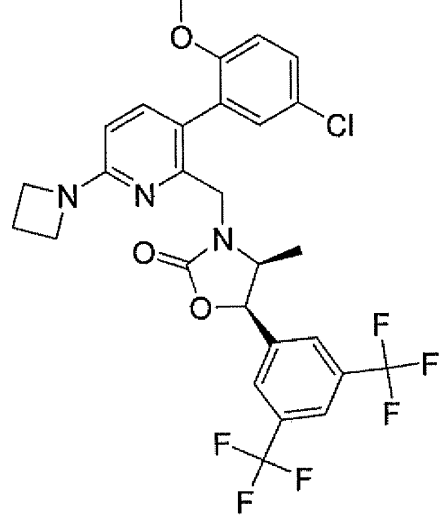
22		676.24
23		678.23
24		678.33

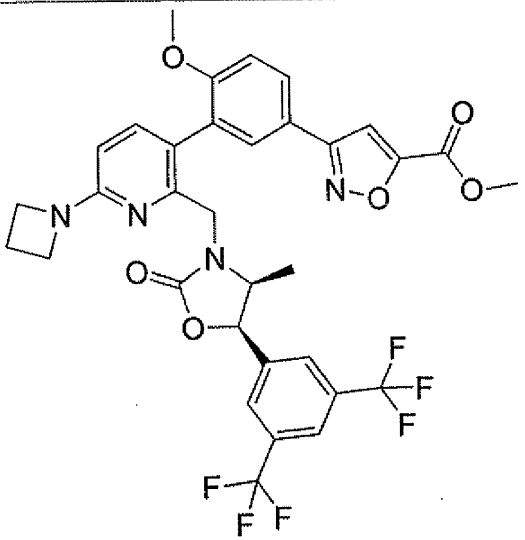
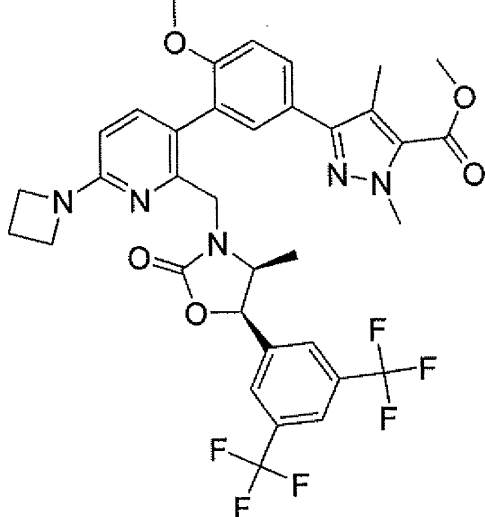
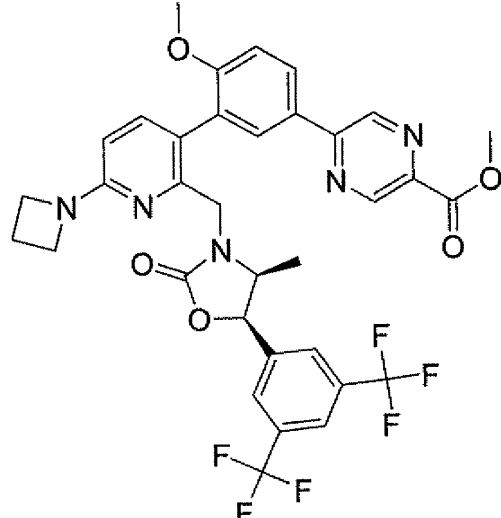
10

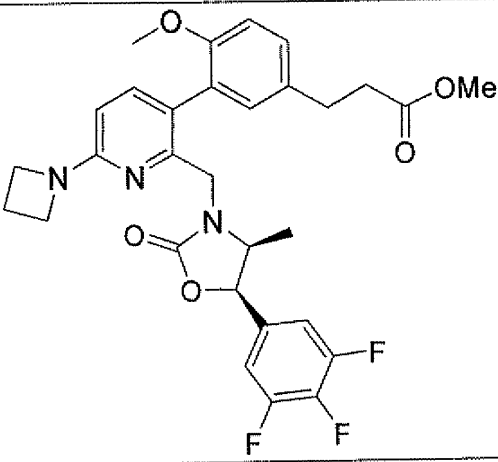
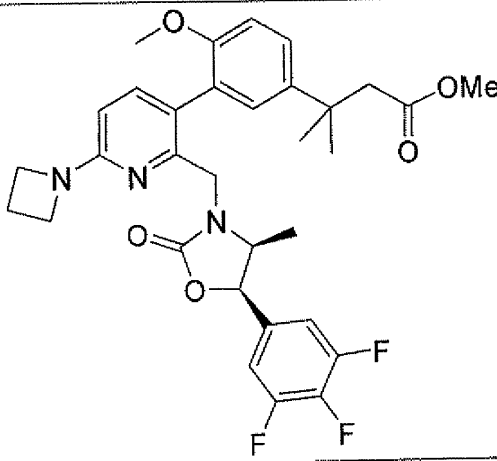
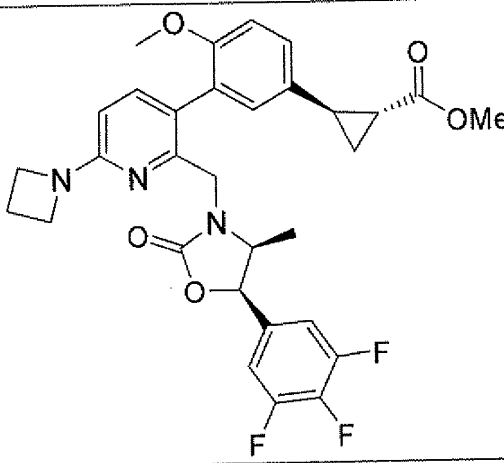
20

30

40

25	 <chem>COC(=O)C[C@H]1CC[C@@H]1Cc2ccc(OC)cc2C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F[C@@H]4C[C@H](C)[C@@H](C5=CC=C(C=C5)C(F)(F)F)OC(=O)N5C[C@H](C5)N6C=CC=C(C=C6)N7C=CC=CC=C7N8C=CC=CC=C8C(F)(F)F</chem>	692.35	10
26	 <chem>COC(=O)C[C@H]1CC[C@@H]1Cc2ccc(OC)cc2C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F[C@@H]4C[C@H](C)[C@H](C5=CC=C(C=C5)C(F)(F)F)OC(=O)N5C[C@H](C5)N6C=CC=C(C=C6)N7C=CC=CC=C7N8C=CC=CC=C8C(F)(F)F</chem>	692.29	20
27	 <chem>COC(=O)C[C@H]1CC[C@@H]1Cc2ccc(Cl)cc2C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F[C@@H]4C[C@H](C)[C@H](C5=CC=C(C=C5)C(F)(F)F)OC(=O)N5C[C@H](C5)N6C=CC=C(C=C6)N7C=CC=CC=C7N8C=CC=CC=C8C(F)(F)F</chem>	600.08	30
			40

28	 <chem>COC(=O)c1cc(C2=CC(OC)=CC=C2)nn1C3=CC(OC)=CC=C3C4=CC(=CC=C4)C5(C)OC(=O)N(C5)C6=CC(=CC=C6)C(F)(F)F</chem>	691.20
29	 <chem>COC(=O)c1cc(C2=CC(OC)=CC=C2)nn1C3=CC(OC)=CC=C3C4=CC(=CC=C4)C5(C)OC(=O)N(C5)C6=CC(=CC=C6)C(F)(F)F</chem>	718.22
30	 <chem>COC(=O)c1cc(C2=CC(=CN=C2)C=C3C(OC)=CC=C3)nn1C4=CC(OC)=CC=C4C5=CC(=CC=C5)C6(C)OC(=O)N(C6)C7=CC(=CC=C7)C(F)(F)F</chem>	702.25

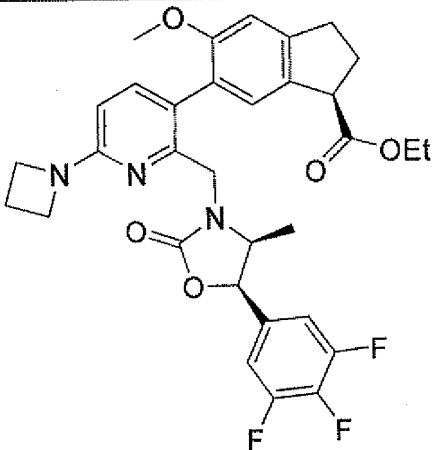
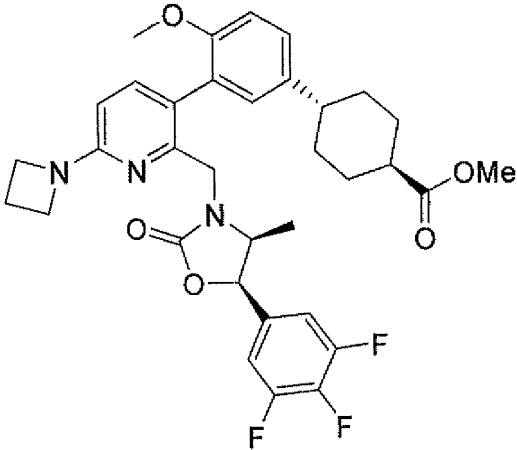
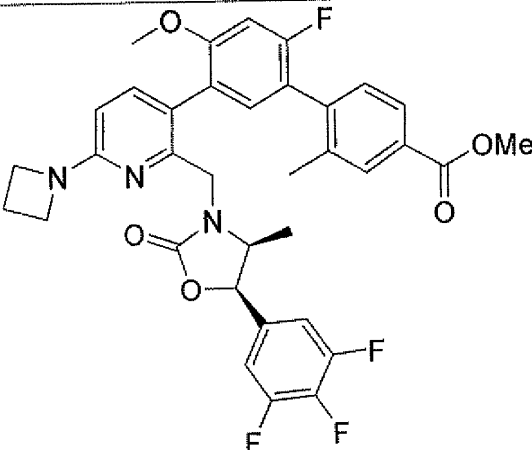
31		570.1
32		598.1
33		596.1

10

20

30

40

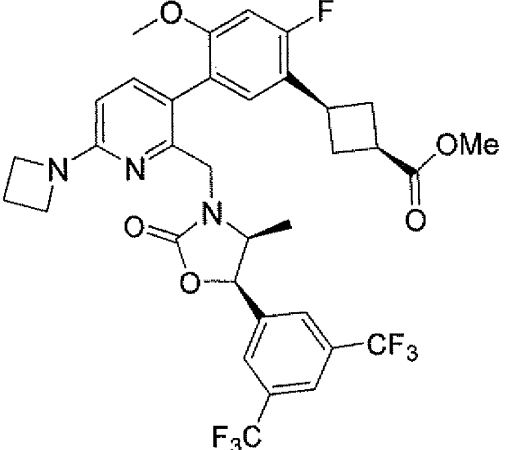
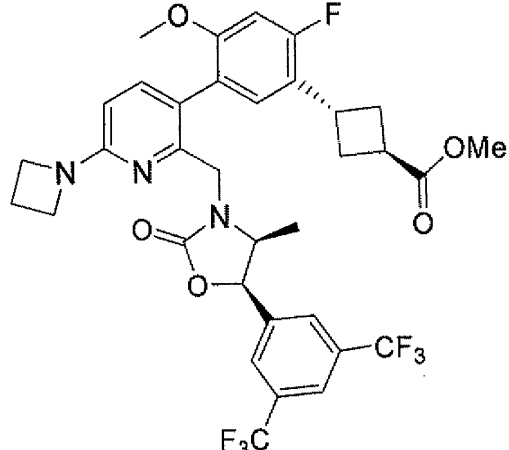
34		610.2
35		624.2
36		650.1

10

20

30

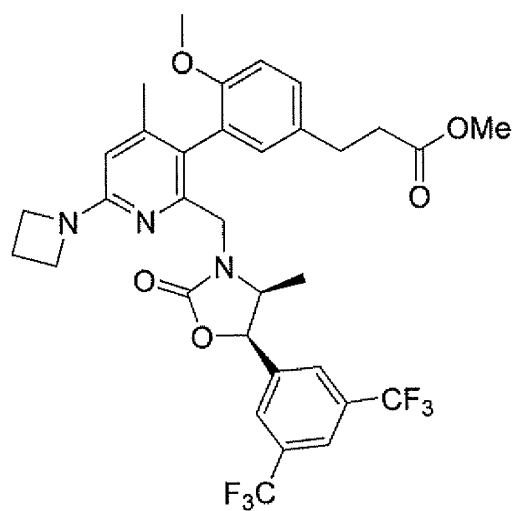
40

37		696.3
38		696.3

実施例 39

【0367】

【化69】



3- { 3- [6-アゼチジン-1-イル-2- ({ (4S, 5R) - 5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル } メチル) - 4-メチルピリジン-3-イル] - 4-メトキシフェニル } プロパン酸メチル

フラスコに、窒素下に (4S, 5R) - 3- [(6-アゼチジン-1-イル-3-プロ

10

20

30

40

50

モー４－メチルピリジン－２－イル）メチル］－５－〔３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］－４－メチル－１，３－オキサゾリジン－２－オン（４６０ｍｇ、０．８３３ｍｍｏｌ）、３－〔４－メトキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］プロパン酸メチル（３４７ｍｇ、１．０８３ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジ－ｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムジクロライド（２７．１ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）、およびＴＨＦ（９ｍＬ）を入れた。反応液を窒素で５分間脱気し、１Ｍ炭酸カリウム（９ｍＬ、９．００ｍｍｏｌ）を注射器によって加えた。反応液を室温で４５分間攪拌した。反応液を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、水（２５ｍＬで２回）およびブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（０％から１００％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、３－〔３－〔６－アゼチジン－１－イル－２－（〔（４Ｓ、５Ｒ）－５－〔３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］－４－メチル－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル〕メチル）－４－メチルピリジン－３－イル〕－４－メトキシフェニル〕プロパン酸メチルをアトロプ異性体の混合物として得た。そのアトロプ異性体を２０％ＩＰＡ／ＣＯ₂を用いるＡＤキラルカラムでのＳＦＣによって分離した。ＬＣＭＳ＝６６６．３（Ｍ＋Ｈ）⁺。アトロプ異性体Ａ：¹H NMR（ＣＤＣｌ₃、５００ＭＨｚ）δ ７．８４（ｓ、１Ｈ）、７．７３（ｓ、２Ｈ）、７．１７（ｄｄ、Ｊ＝８．４、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．８８（ｍ、２Ｈ）、６．１４（ｓ、１Ｈ）、５．６７（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．５５（ｄ、Ｊ＝１６．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．３８（ｍ、１Ｈ）、４．０４（ｍ、４Ｈ）、３．７２（ｍ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、３Ｈ）、３．６５（ｓ、３Ｈ）、２．９１（ｍ、２Ｈ）、２．６２（ｍ、２Ｈ）、２．３９（ｍ、２Ｈ）、１．９３（ｓ、３Ｈ）、０．６３（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、３Ｈ）。アトロプ異性体Ｂ：¹H NMR（ＣＤＣｌ₃、５００ＭＨｚ）δ ７．８４（ｓ、１Ｈ）、７．７１（ｓ、２Ｈ）、７．１６（ｄｄ、Ｊ＝８．４、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．８７（ｍ、２Ｈ）、６．１４（ｓ、１Ｈ）、５．６１（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．５７（ｄ、Ｊ＝１６．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．２８（ｍ、１Ｈ）、４．０４（ｍ、４Ｈ）、３．７６（ｍ、１Ｈ）、３．７５（ｓ、３Ｈ）、３．６１（ｓ、３Ｈ）、２．８９（ｍ、２Ｈ）、２．６０（ｍ、２Ｈ）、２．３８（ｍ、２Ｈ）、１．９４（ｓ、３Ｈ）、０．６５（ｄ、Ｊ＝６，６Ｈｚ、３Ｈ）。

【０３６８】

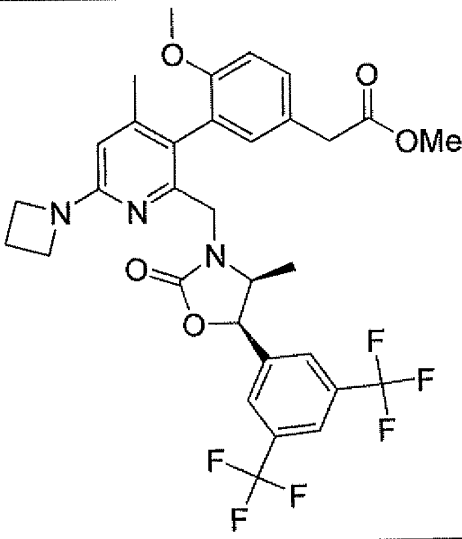
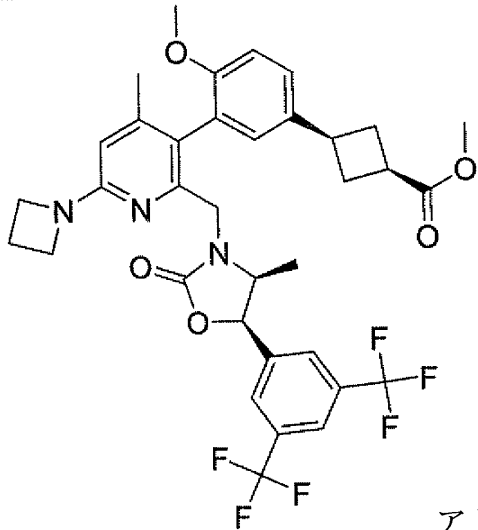
市販の材料または合成について上記で説明した中間体から実施例３９について記載の方法と類似の方法を用いて下記の化合物（表１２）を合成した。

【０３６９】

表１２

【０３７０】

【表 1 4】

実施例	分子構造	LCMS (M+H) ⁺
40		652.2
41	 アトロプ異性体A	692.31

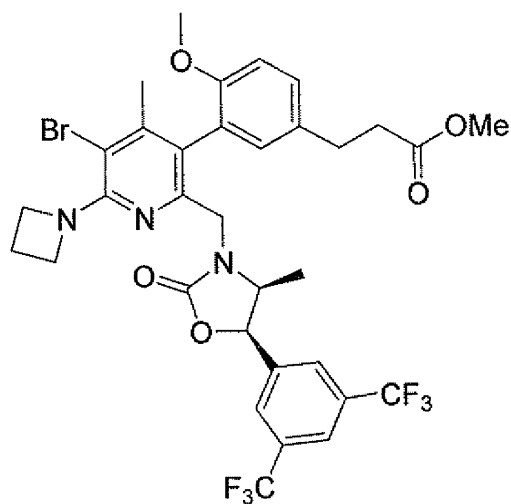
10

20

30

42	アトロプ異性体B	692.31	10
43	アトロプ異性体A	692.32	20
44	アトロプ異性体B	692.30	30

【化 7 0】



10

3- {3- [6-アゼチジン-1-イル-2- ({ (4 S, 5 R) -5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル} メチル) -5-ブロモ-4-メチルピリジン-3-イル] -4-メトキシフェニル} プロパン酸メチル

乾燥機乾燥したフラスコに、窒素下に3- {3- [6-アゼチジン-1-イル-2- ({ (4 S, 5 R) -5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル} メチル) -4-メチルピリジン-3-イル] -4-メトキシフェニル} プロパン酸メチル (アトロプ異性体A) (19.1 mg、0.029 mmol) およびCH₂Cl₂ (1 mL) を入れた。溶液を冷却して-10℃とし、N-ブロモコハク酸イミド (5.1 mg、0.029 mmol) を加えた。反応液を-10℃で15分間攪拌し、シリカゲルカラムに直接乗せ、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (0%から100%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して、3- {3- [6-アゼチジン-1-イル-2- ({ (4 S, 5 R) -5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル} メチル) -5-ブロモ-4-メチルピリジン-3-イル] -4-メトキシフェニル} プロパン酸メチルを得た。LCMS=744.4および746.4 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.85 (s, 1H)、7.71 (s, 2H)、7.20 (dd, J=8.4 Hz, J=2.0 Hz, 1H)、6.88 (m, 2H)、5.65 (d, J=8.7 Hz, 1H)、4.50 (d, J=16.4 Hz, 1H)、4.41 (m, 2H)、4.32 (m, 1H)、4.18 (m, 2H)、3.69 (s, 3H)、3.67 (m, 1H)、3.66 (s, 3H)、2.91 (t, J=7.5 Hz, 2H)、2.62 (t, J=7.6 Hz, 2H)、2.29 (m, 2H)、2.02 (s, 3H)、0.62 (d, J=6.6 Hz, 3H)。

20

30

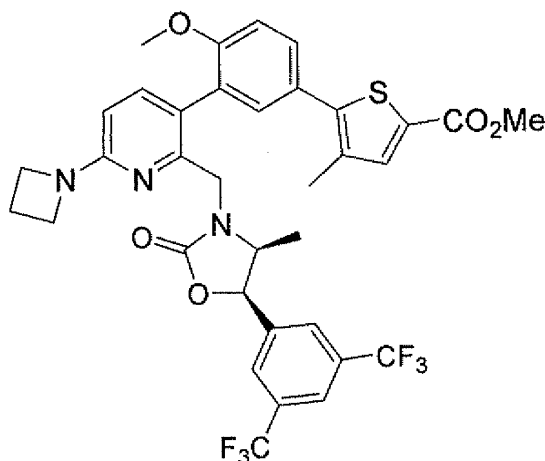
【0372】

実施例 46

【0373】

40

【化 7 1】



10

5- { 3- [6-アゼチジン-1-イル-2- ({ (4S, 5R) - 5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル } メチル) ピリジン-3-イル] - 4-メトキシフェニル } - 4-メチルチオフエン-2-カルボン酸メチル

(4S, 5R) - 3- ({ 6-アゼチジン-1-イル-3- [5- (5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル) - 2-メトキシフェニル] ピリジン-2-イル } メチル) - 5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (27mg, 0.040mmol) および 5-ブロモ-4-メチル-2-チオフエンカルボン酸メチル (18.74mg, 0.080mmol) の THF (0.5mL) 中溶液を 25℃ で N₂ によって脱気した。1N K₂CO₃ (0.5mL) を加え、次に 1, 1-ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロライド (2.60mg, 3.99μmol) を加え、反応液を 25℃ で N₂ 下に終夜高撹拌した。反応液を水で希釈し、EtOAc で抽出した (3回)。合わせた抽出液を脱水し (Na₂SO₄)、減圧下に濃縮して、粗生成物を得た。これを分取 TLC (20×20、1000μm、ヘキサン/EtOAc (70/30)) によって精製して、5- { 3- [6-アゼチジン-1-イル-2- ({ (4S, 5R) - 5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル } メチル) ピリジン-3-イル] - 4-メトキシフェニル } - 4-メチルチオフエン-2-カルボン酸メチルを得た。LCMS 計算値 = 719.2、実測値 = 720.2 (M+H)⁺。1H NMR (500MHz, CDCl₃) : δ 7.86 (s, 1H) ; 7.73 (s, br, 2H) ; 7.62 (s, 1H) ; 7.47 (d, J = 8.6Hz, 1H) ; 7.35 (d, J = 8.6Hz, 1H) ; 7.33-7.23 (m, 1H) ; 7.03 (d, J = 8.6Hz, 1H) ; 6.31 (d, J = 8.3Hz, 1H) ; 5.74-5.31 (m, 1H) ; 4.87 (d, J = 16.2Hz, 1H) ; 4.24 (s, br, 1H) ; 4.23-3.97 (m, 5H) ; 3.88 (s, 3H) ; 3.87 (s, 3H) ; 2.47-2.41 (m, 2H) ; 2.33 (s, 3H) ; 0.75-0.53 (m, 3H)。

20

30

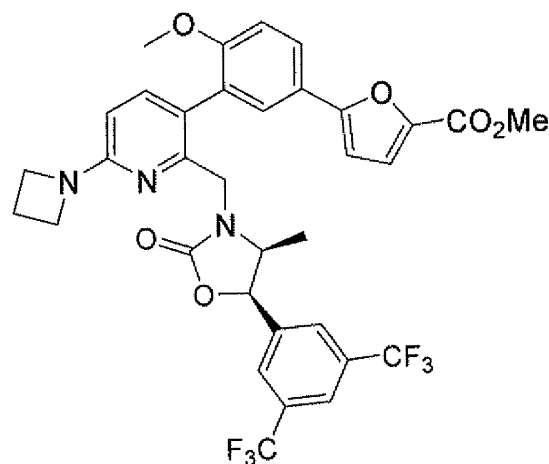
40

【0374】

実施例 47

【0375】

【化 7 2】



10

5- (3- [6-アゼチジン-1-イル-2- ({ (4S, 5R) -5- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] -4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル} メチル) ピリジン-3-イル] -4-メトキシフェニル} -2-フロ酸メチル

(4S, 5R) -3- { [6-アゼチジン-1-イル-3- (5-ヨード-2-メトキシフェニル) ピリジン-2-イル] メチル} -5- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] -4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (20mg、0.029mmol) および [5- (メトキシカルボニル) -2-フリル] ボロン酸 (14.75mg、0.087mmol) のTHF (0.5mL) 中溶液を25℃でN₂によって脱気した。1N K₂CO₃ (0.5mL) を加え、次に1, 1-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロライド (1.885mg、2.89μmol) を加え、反応液を25℃でN₂下に終夜高撹拌した。反応液を水で希釈し、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた抽出液を脱水し(Na₂SO₄)、減圧下に濃縮して、粗生成物を得た。これを分取TLC (20×20、1000μm、ヘキサン/EtOAc (70/30)) によって精製して、5- {3- [6-アゼチジン-1-イル-2- ({ (4S, 5R) -5- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] -4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル} メチル) ピリジン-3-イル] -4-メトキシフェニル} -2-フロ酸メチルを得た。LCMS計算値=689.2、実測値=690.2 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz、CDCl₃) : δ 7.85 (s、1H) ; 7.81-7.55 (m、4H) ; 7.37 (d、J=8.3Hz、1H) ; 7.24 (d、J=3.7Hz、1H) ; 7.02 (d、J=8.6Hz、1H) ; 6.66 (s、1H) ; 6.31 (d、J=8.3Hz、1H) ; 5.74-5.36 (m、1H) ; 4.84 (d、J=16.1Hz、1H) ; 4.25 (s、1H) ; 4.18-4.01 (m、5H) ; 3.90 (s、3H) ; 3.87 (s、3H) ; 2.48-2.39 (m、2H) ; 0.75-0.59 (m、1H)。

20

30

【0376】

40

市販の材料または合成について上記で説明した中間体から実施例46および47に記載の方法と類似の方法を用いて下記の化合物(表13)を合成した。

【0377】

表13

【0378】

【表 1 5】

実施例	構造	LCMS (M+H) ⁺
48	 <chem>COc1ccc(cc1Cc2cc(C(=O)OC)sc2)C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=CC=C4)C5(C)OC(=O)N5Cc6nc(C7CCNC7)c(C8=CC=C(C=C8)OC)c6</chem>	706.2
49	 <chem>COc1ccc(cc1Cc2cc(C(=O)OC)s2)C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=CC=C4)C5(C)OC(=O)N5Cc6nc(C7CCNC7)c(C8=CC=C(C=C8)OC)c6</chem>	706.3
50	 <chem>COc1ccc(cc1Cc2cc(C(=O)OC)c(C)c2)C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=CC=C4)C5(C)OC(=O)N5Cc6nc(Br)c(C7CCNC7)c(C8=CC=C(C=C8)OC)c6</chem>	798.2

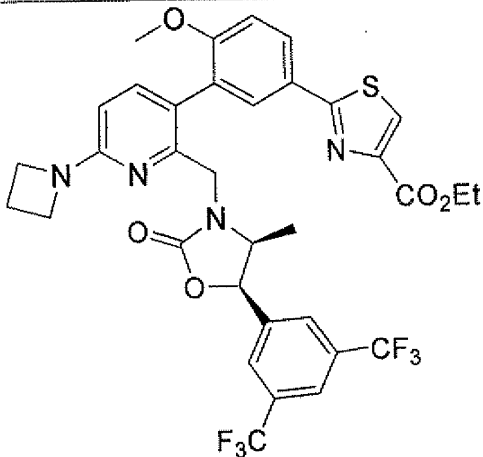
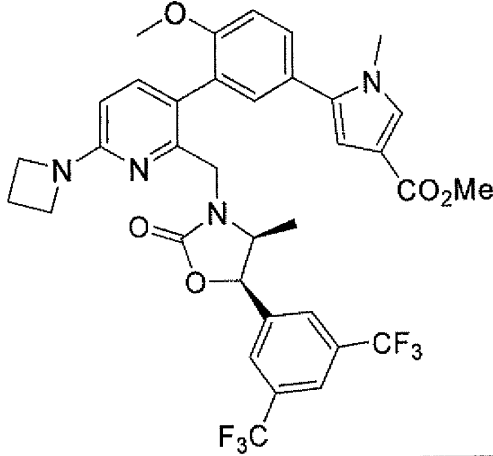
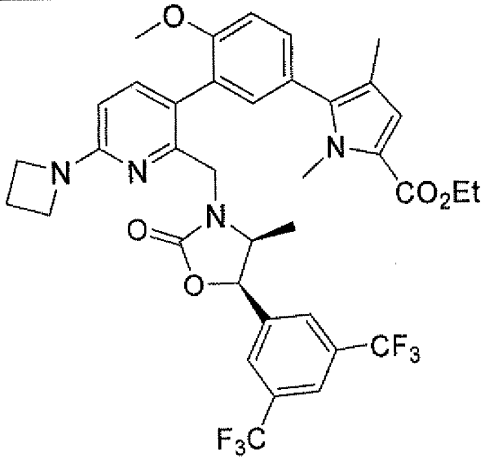
10

20

30

40

51		720.3
52		734.4
53		690.2

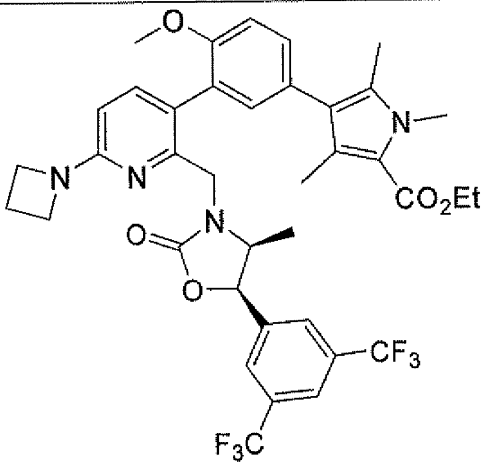
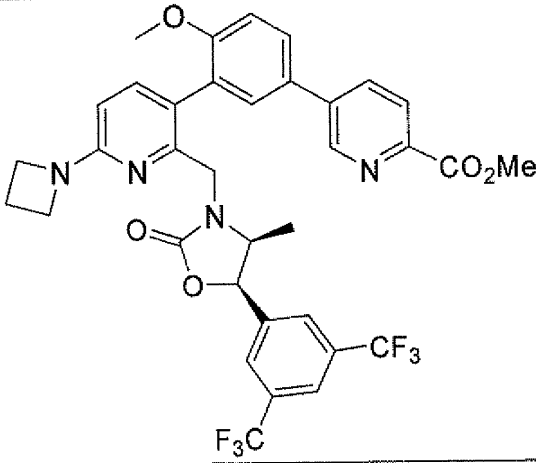
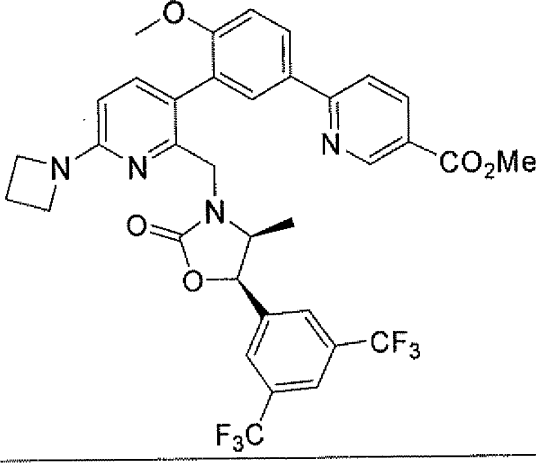
54		721.2
55		703.3
56		731.4

10

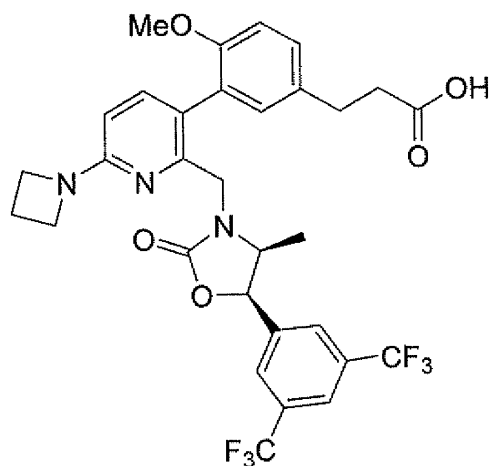
20

30

40

57	 <chem>CC1(C)OC(=O)N1C(C)C2=CC=C(C=C2C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)C4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F</chem>	745.4
58	 <chem>CC1(C)OC(=O)N1C(C)C2=CC=C(C=C2C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)C4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F</chem>	701.3
59	 <chem>CC1(C)OC(=O)N1C(C)C2=CC=C(C=C2C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)C4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F</chem>	701.3

【化 7 3】



10

3- { 3- [6-アゼチジン-1-イル-2- ({ (4S, 5R) - 5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル } メチル) ピリジン-3-イル] - 4-メトキシフェニル } プロパン酸

3- { 3- [6-アゼチジン-1-イル-2- ({ (4S, 5R) - 5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル } メチル) ピリジン-3-イル] - 4-メトキシフェニル } プロパン酸メチル (93 mg、0.143 mmol) をジオキサン (2 mL) および水 (0.5 mL) に溶かした。溶液を高撹拌しながら、1 M 水酸化リチウム (0.285 mL、0.285 mmol) を滴下した。反応液を室温で1時間撹拌し、酢酸 (0.020 mL、0.357 mmol) で反応停止した。反応液を酢酸エチル (15 mL) で希釈し、水 (10 mL で2回) およびブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をジクロロメタン (2 mL) およびヘプタン (2 mL) に再溶解させ、再度濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (0% から100% 酢酸エチル/ヘキサン) による残留物の精製によって、3- { 3- [6-アゼチジン-1-イル-2- ({ (4S, 5R) - 5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル } メチル) ピリジン-3-イル] - 4-メトキシフェニル } プロパン酸を得た。

20

30

【0380】

LCMS = 638.2 (M+H)⁺。 ¹H NMR (CDCl₃、500 MHz) δ 7.85 (s、1H)、7.72 (s、2H)、7.30 (d、J=8.7 Hz、1H)、7.17 (dd、J=8.4、2.2 Hz、1H)、7.00 (bs、1H)、6.87 (d、J=8.4 Hz、1H)、6.27 (d、J=8.3 Hz、1H)、5.61 (bs、1H)、4.8-4.4 (m、2H)、4.07 (m、4H)、3.85 (m、1H)、3.75 (s、3H)、2.92 (m、2H)、2.64 (m、2H)、2.41 (m、2H)、0.75-0.58 (m、3H)。

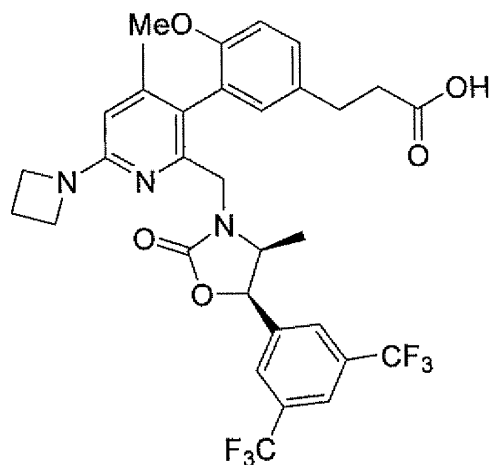
【0381】

実施例 61

【0382】

40

【化 7 4】



10

3- { 3- [6-アゼチジン-1-イル-2- ({ (4S, 5R) - 5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル } メチル) - 4-メチルピリジン-3-イル] - 4-メトキシフェニル } プロパン酸

3- { 3- [6-アゼチジン-1-イル-2- ({ (4S, 5R) - 5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル } メチル) - 4-メチルピリジン-3-イル] - 4-メトキシフェニル } プロパン酸メチル (アトロプ異性体A) (450mg, 0.676mmol) をジオキサン (8mL) および水 (2mL) に溶かした。反応液を高撹拌しながら、1M水酸化リチウム (1.352mL, 1.352mmol) を滴下した。反応液を室温で1時間撹拌し、酢酸 (0.097mL, 1.690mmol) で反応停止した。反応液を酢酸エチル (50mL) で希釈し、水 (25mLで2回) およびブライン (25mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をジクロロメタン (3mL) およびヘプタン (3mL) に再溶解し、再度濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (0%から100%酢酸エチル/ヘキサン) による残留物の精製によって、3- { 3- [6-アゼチジン-1-イル-2- ({ (4S, 5R) - 5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル } メチル) - 4-メチルピリジン-3-イル] - 4-メトキシフェニル } プロパン酸を単一のアトロプ異性体として得た。LCMS = 652.5 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.85 (s, 1H)、7.74 (s, 2H)、7.20 (dd, J=8.2, 2.2Hz, 1H)、6.96 (bs, 1H)、6.89 (d, J=8.5Hz, 1H)、6.15 (s, 1H)、5.76 (d, J=8.5Hz, 1H)、4.70-4.50 (m, 2H)、4.08 (m, 4H)、3.70 (s, 3H)、3.67 (m, 1H)、2.94 (m, 2H)、2.70 (m, 1H)、2.58 (m, 1H)、2.41 (m, 2H)、1.95 (s, 3H)、0.67 (d, J=6.7Hz, 3H)。

20

30

40

【0383】

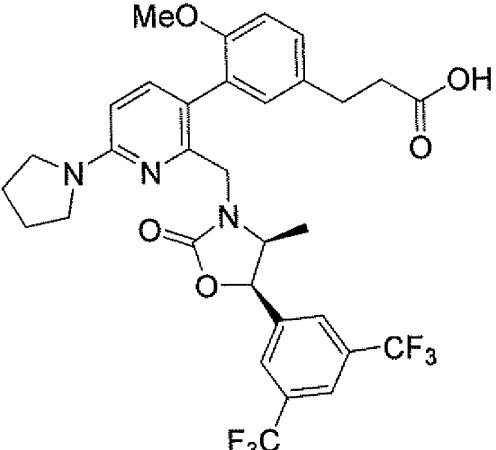
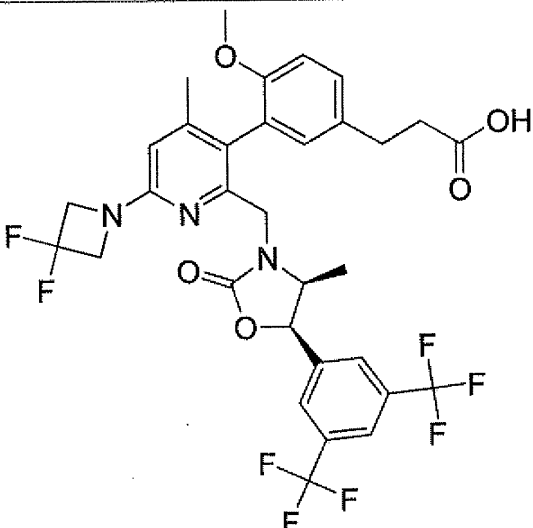
市販の材料または合成について上記で説明した中間体から実施例60および61に記載の方法と類似の方法を用いて下記の化合物 (表14) を合成した。

【0384】

表 14

【0385】

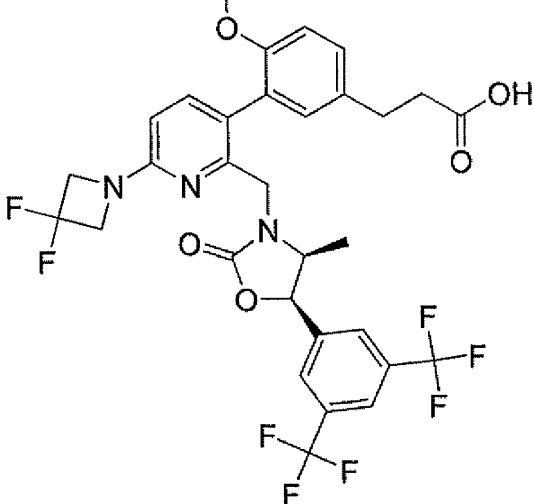
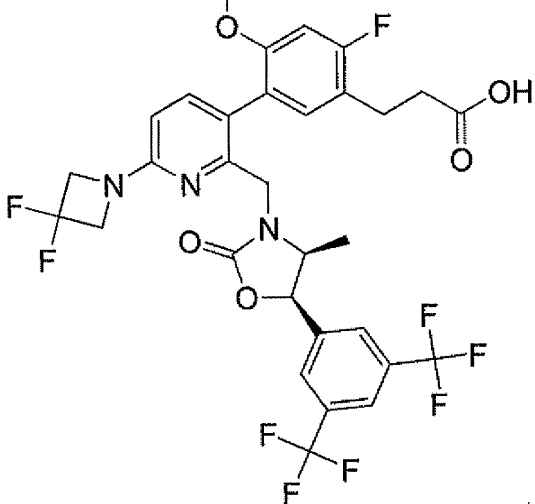
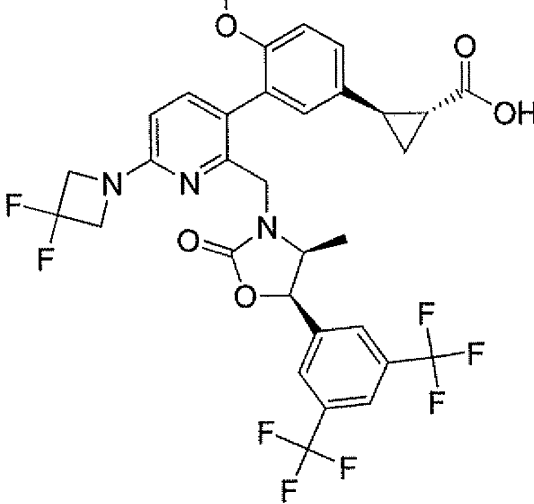
【表 1 6】

実施例	分子構造	LCMS (M+H) ⁺
62	 Chemical structure of compound 62: A pyridine ring substituted with a methoxy group (MeO) at the 4-position, a 3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-dioxolane-2-carbonyl group at the 2-position, and a 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-dioxolane-2-carbonyl group at the 3-position. The pyridine ring is also substituted with a 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-dioxolane-2-carbonyl group at the 5-position. The pyridine ring is also substituted with a 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-dioxolane-2-carbonyl group at the 6-position.	652.2
63	 Chemical structure of compound 63: A pyridine ring substituted with a methoxy group (MeO) at the 4-position, a 3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-dioxolane-2-carbonyl group at the 2-position, and a 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-dioxolane-2-carbonyl group at the 3-position. The pyridine ring is also substituted with a 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-dioxolane-2-carbonyl group at the 5-position. The pyridine ring is also substituted with a 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-dioxolane-2-carbonyl group at the 6-position.	688.3

10

20

30

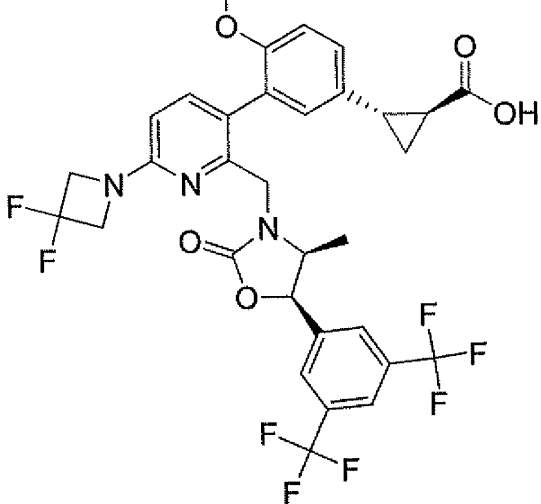
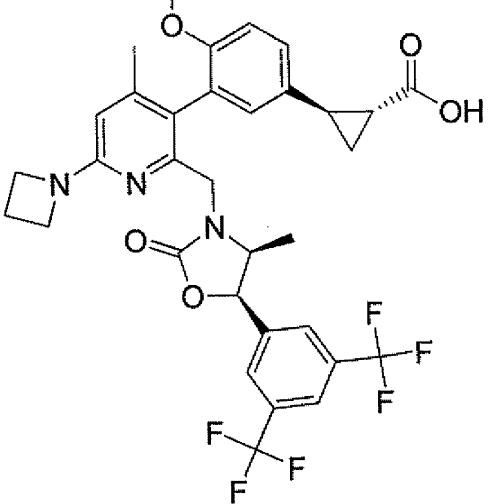
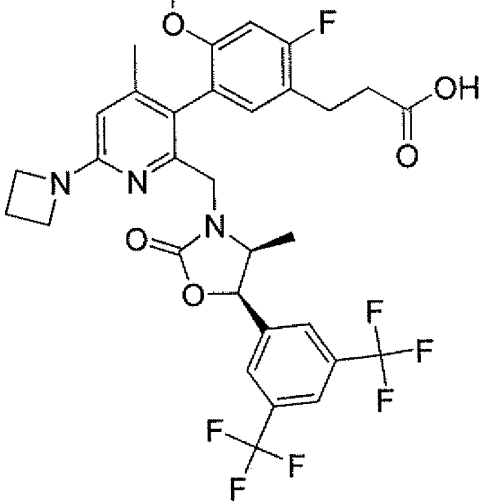
64	 Chemical structure of compound 64: A pyridine ring substituted with a 2,2-difluoroethyl group at the 4-position, a (2S,3S)-3-(4,4,4-trifluorophenyl)-2-methyl-1,3-dioxolane-5-carboxylate group at the 3-position, and a 4-methoxy-3-(3-oxopropyl)phenyl group at the 2-position.	674.1
65	 Chemical structure of compound 65: A pyridine ring substituted with a 2,2-difluoroethyl group at the 4-position, a (2S,3S)-3-(4,4,4-trifluorophenyl)-2-methyl-1,3-dioxolane-5-carboxylate group at the 3-position, and a 4-methoxy-2-fluoro-3-(3-oxopropyl)phenyl group at the 2-position.	692.3
66	 Chemical structure of compound 66: A pyridine ring substituted with a 2,2-difluoroethyl group at the 4-position, a (2S,3S)-3-(4,4,4-trifluorophenyl)-2-methyl-1,3-dioxolane-5-carboxylate group at the 3-position, and a 4-methoxy-3-(cyclopropylmethyl)-3-oxopropyl group at the 2-position.	686.1

10

20

30

40

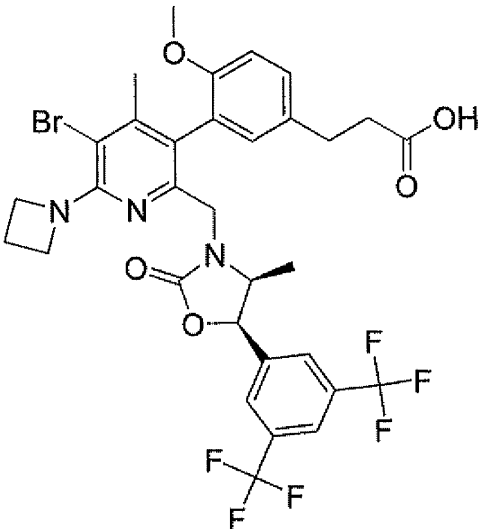
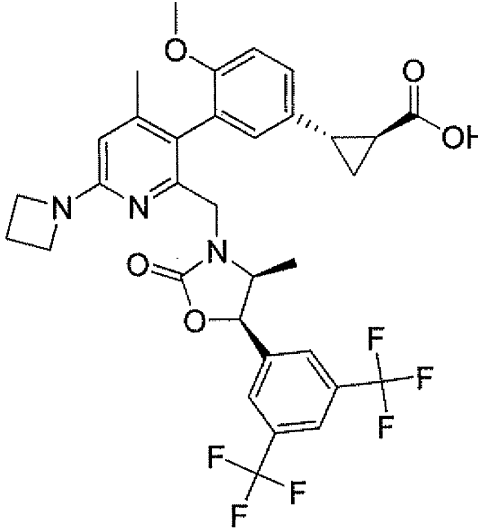
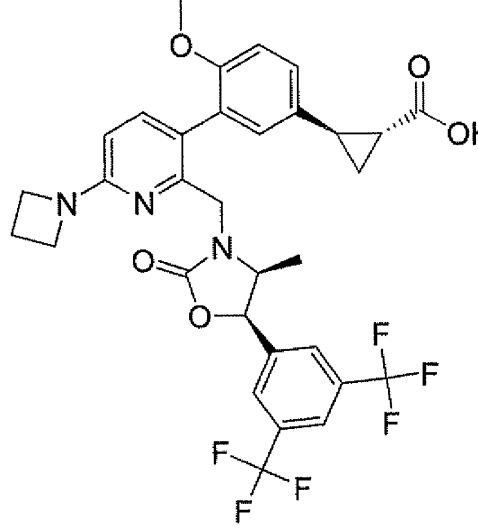
67		686.2
68		664.2
69		670.2

10

20

30

40

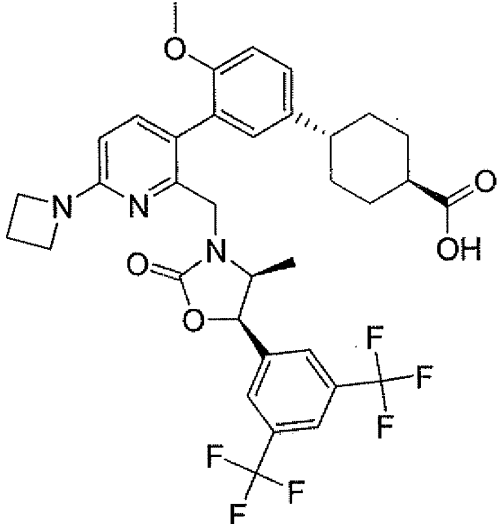
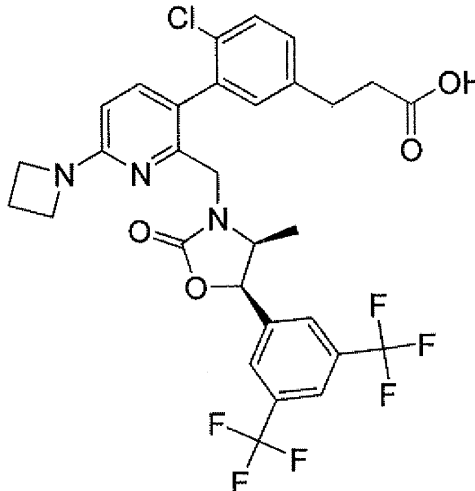
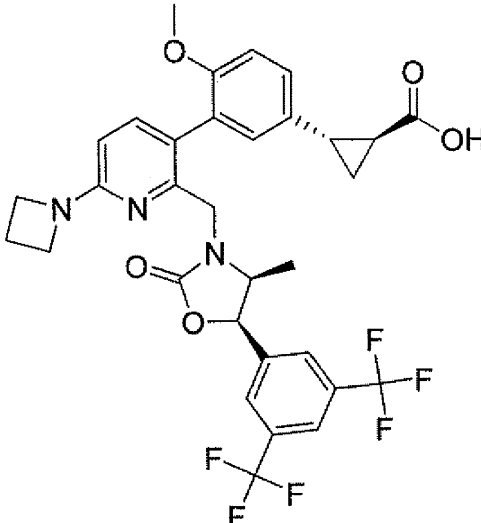
70	 Chemical structure of compound 70: A pyridine ring substituted with a bromine atom (Br), a methoxy group (OCH₃), and a 3-(4,4,4-trifluorophenyl)-2-methyl-1,3-dioxol-5-ylmethyl group. The pyridine ring is also substituted with a 4-(2-oxo-3-(4,4,4-trifluorophenyl)-2-methyl-1,3-dioxol-5-yl)butanoic acid group.	730.3, 732.3
71	 Chemical structure of compound 71: A pyridine ring substituted with a methoxy group (OCH₃) and a 3-(4,4,4-trifluorophenyl)-2-methyl-1,3-dioxol-5-ylmethyl group. The pyridine ring is also substituted with a 4-(2-oxo-3-(4,4,4-trifluorophenyl)-2-methyl-1,3-dioxol-5-yl)butanoic acid group.	664.3
72	 Chemical structure of compound 72: A pyridine ring substituted with a methoxy group (OCH₃) and a 3-(4,4,4-trifluorophenyl)-2-methyl-1,3-dioxol-5-ylmethyl group. The pyridine ring is also substituted with a 4-(2-oxo-3-(4,4,4-trifluorophenyl)-2-methyl-1,3-dioxol-5-yl)butanoic acid group.	650.2

10

20

30

40

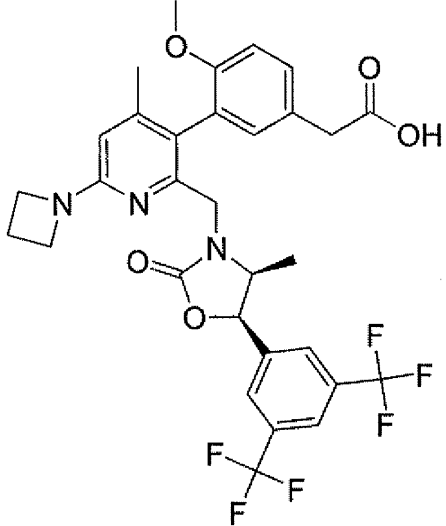
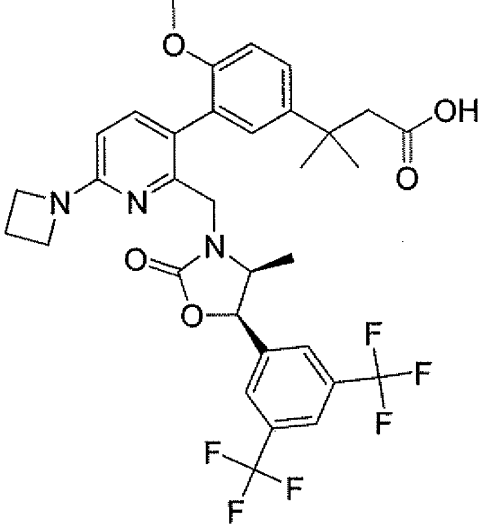
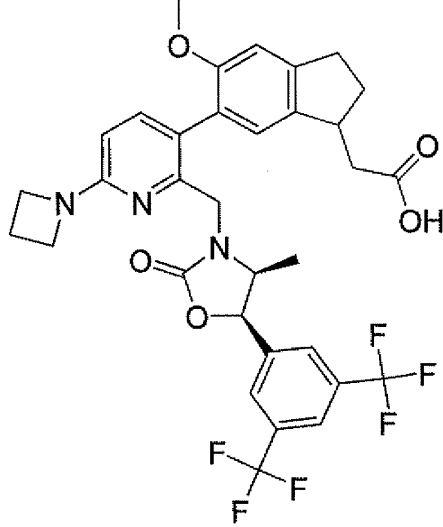
73		692.2
74		642.1
75		650.2

10

20

30

40

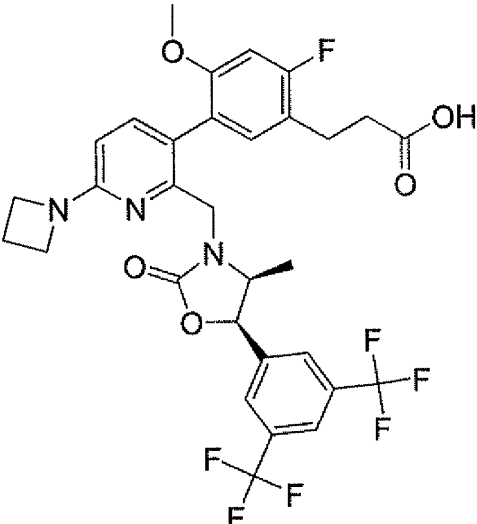
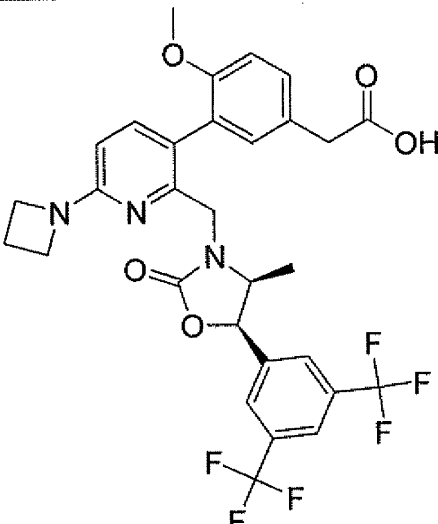
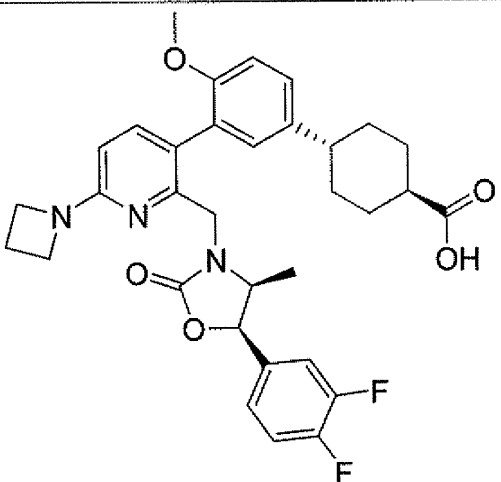
76	 <chem>COc1ccc(cc1C(=O)O)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=CC(=C3)C4(C)OC(=O)N4Cc5cc6c(cc5)nc(cc6N7CCCC7)cc5C(=O)O</chem>	638.2
77	 <chem>CC(C)(C)C(C(=O)O)C1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C3(C)OC(=O)N3Cc4cc5c(cc4)nc(cc5N6CCCC6)cc4C(=O)O</chem>	666.2
78	 <chem>COc1ccc2c(c1)C(=O)OCC2C3=CC=C(C=C3)C4(C)OC(=O)N4Cc5cc6c(cc5)nc(cc6N7CCCC7)cc5C(=O)O</chem>	664.2

10

20

30

40

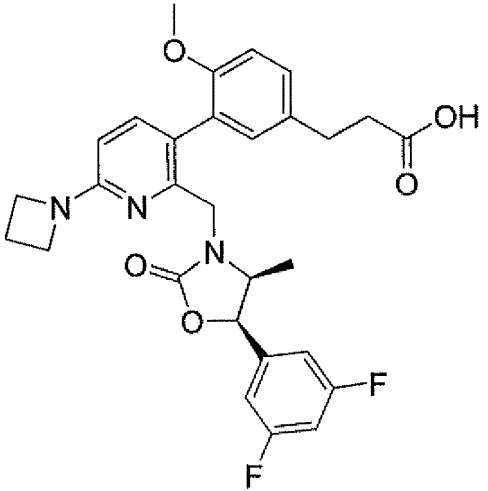
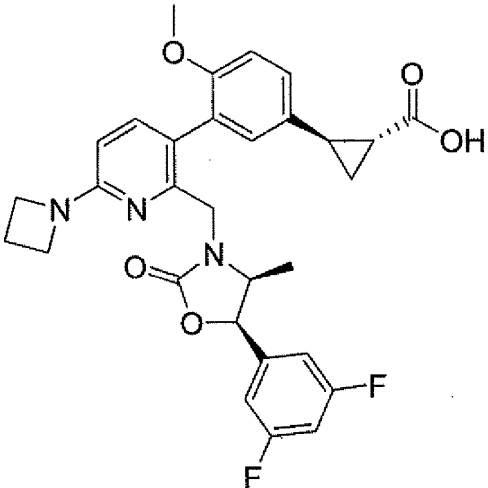
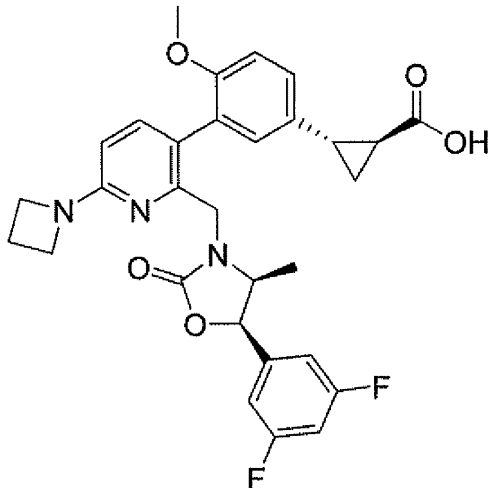
79		656.2
80		624.1
81		592.2

10

20

30

40

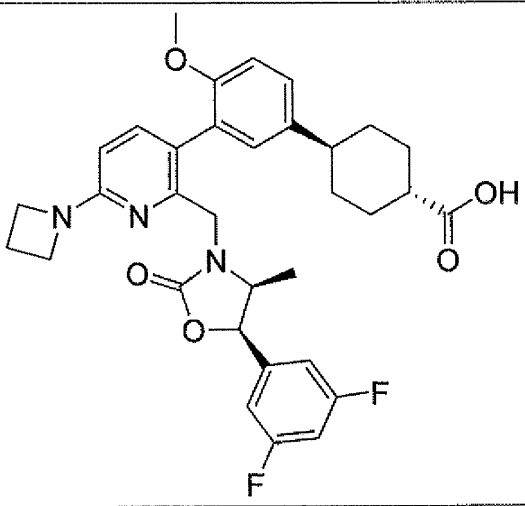
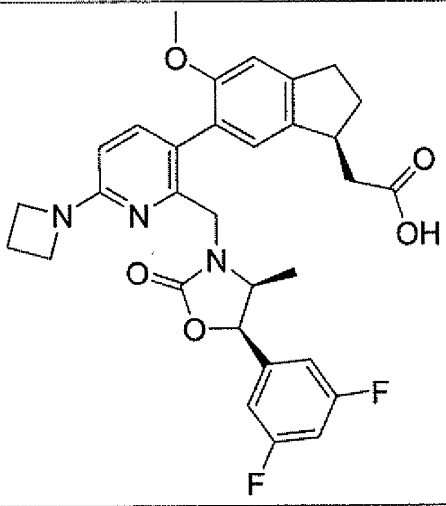
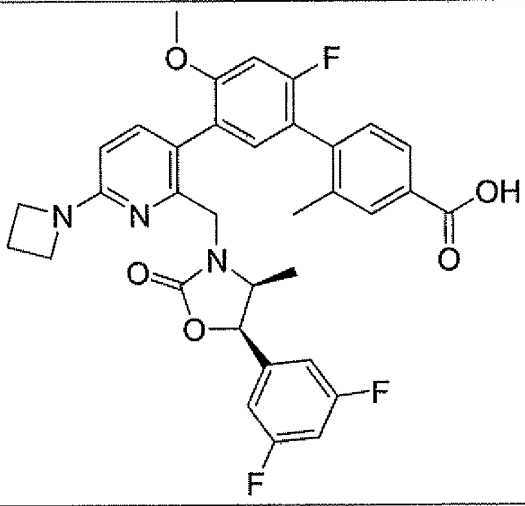
82		538.2
83		550.0
84		550.0

10

20

30

40

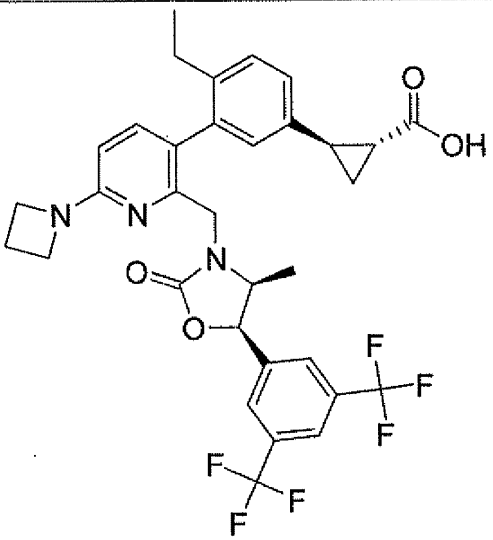
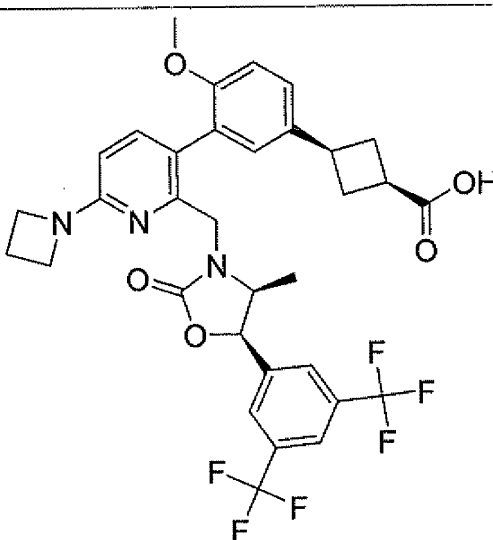
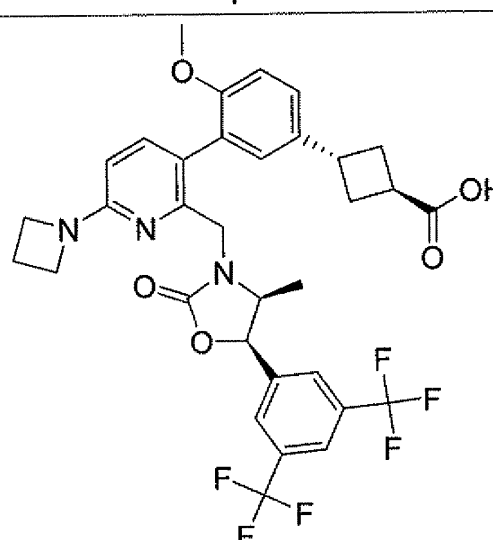
85		592.2
86		564.2
87		618.1

10

20

30

40

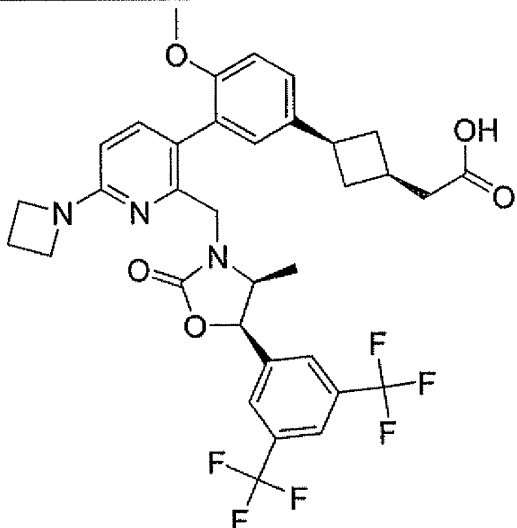
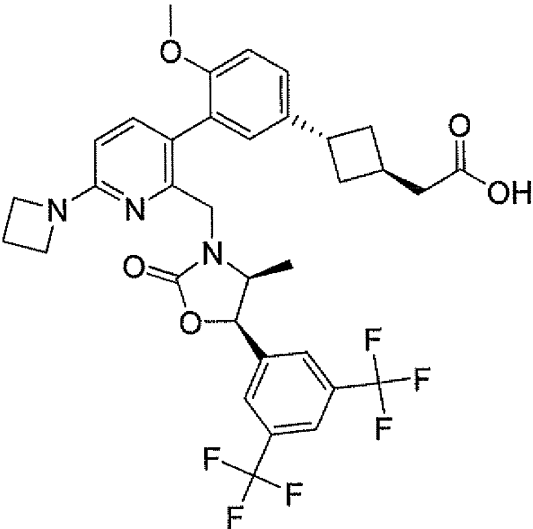
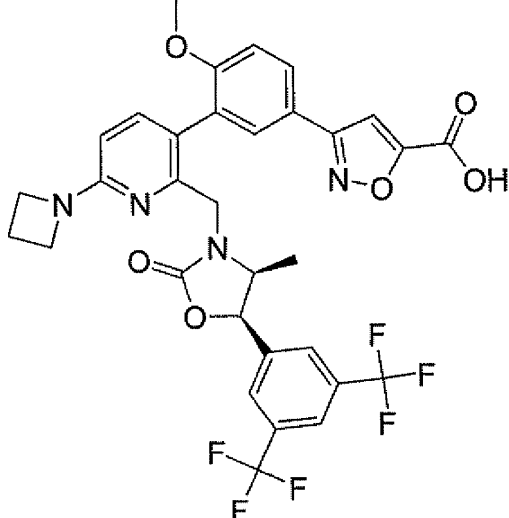
88		648.5
89		664.2
90		664.2

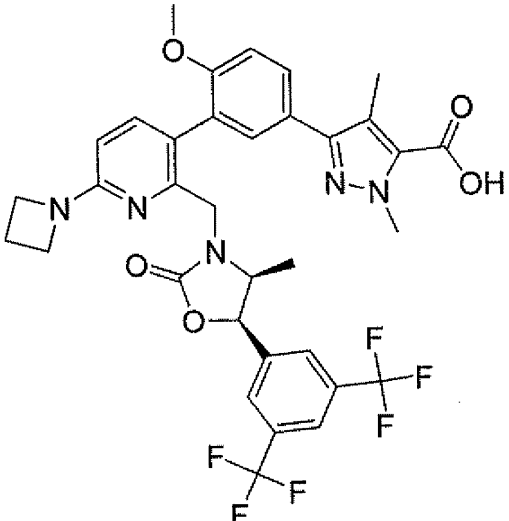
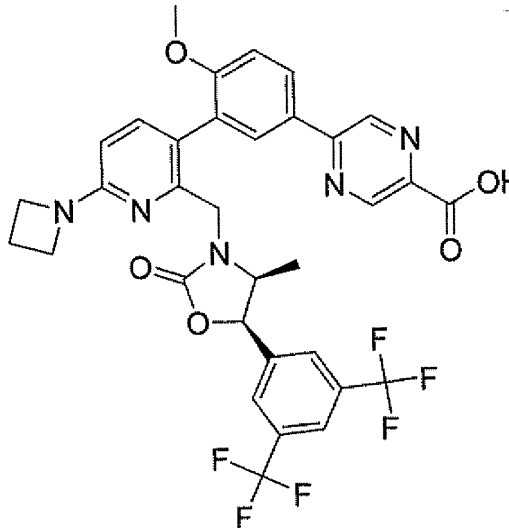
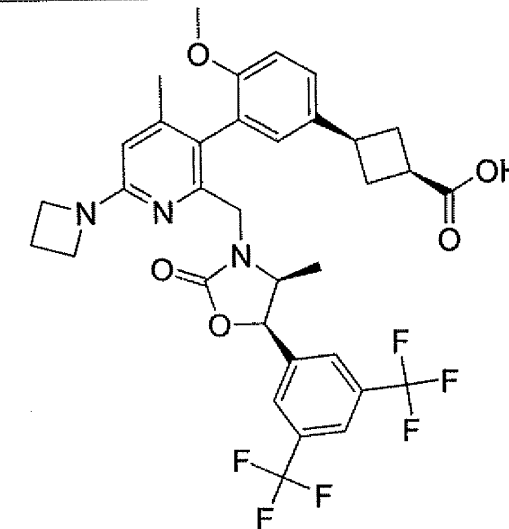
10

20

30

40

91		678.3	10
92		678.3	20
93		677.2	30
			40

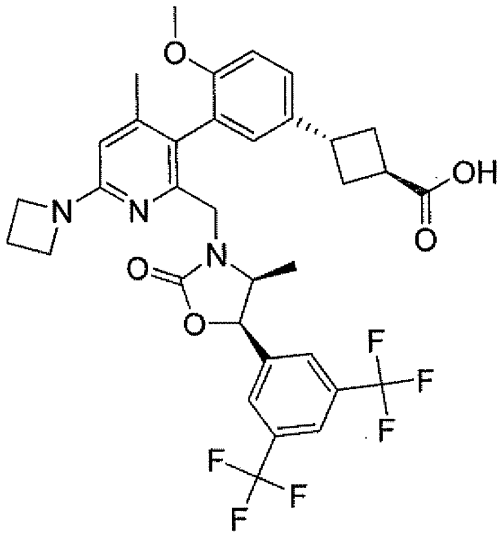
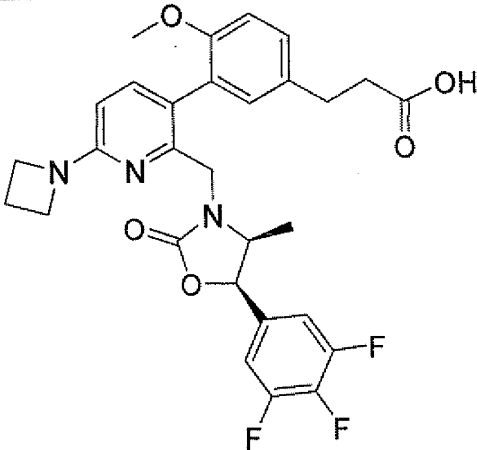
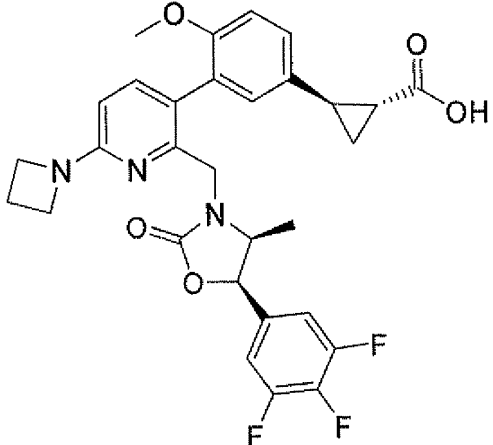
94		704.3
95		688.3
96		678.3

10

20

30

40

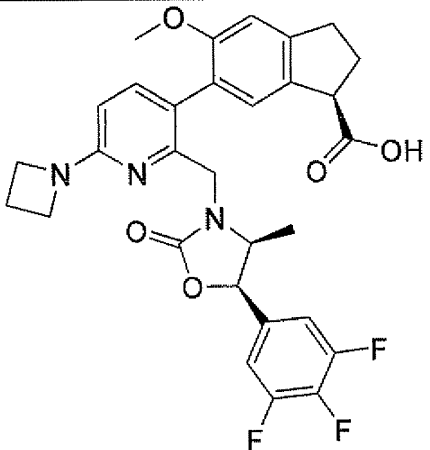
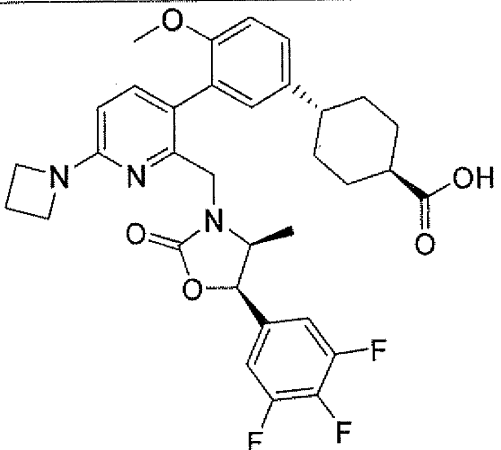
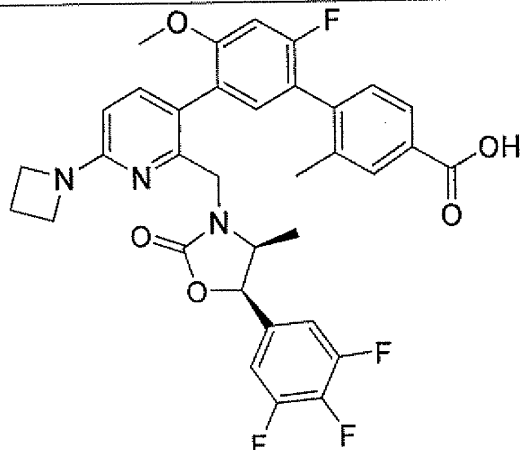
97		678.3
98		556.0
99		368.1

10

20

30

40

100		582.1
101		610.2
102		636.1

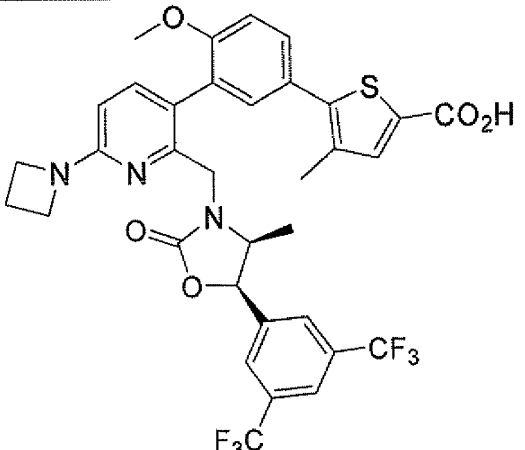
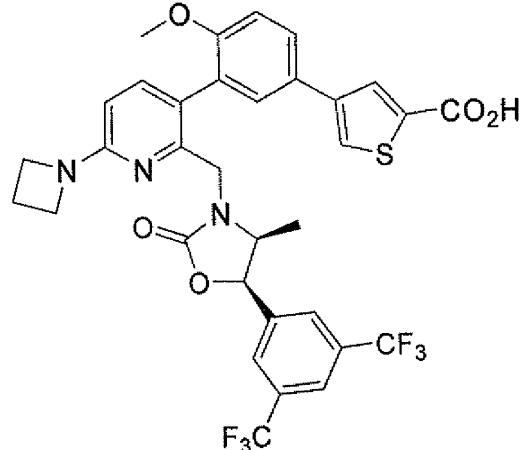
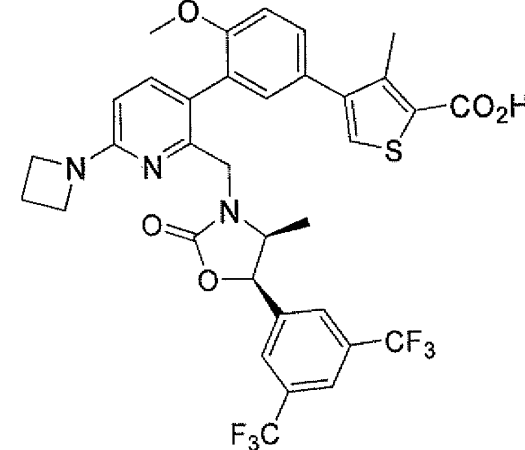
10

20

30

40

103		682.2
104		682.3
105		692.1

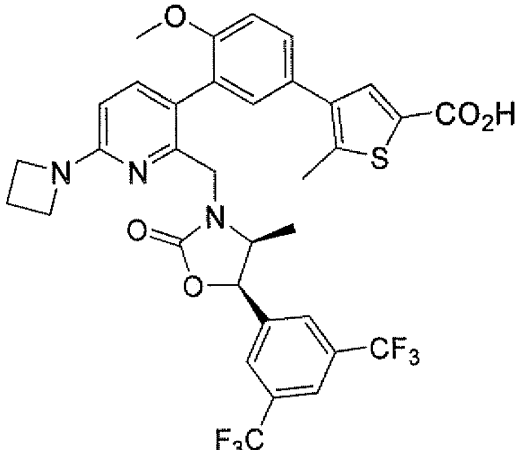
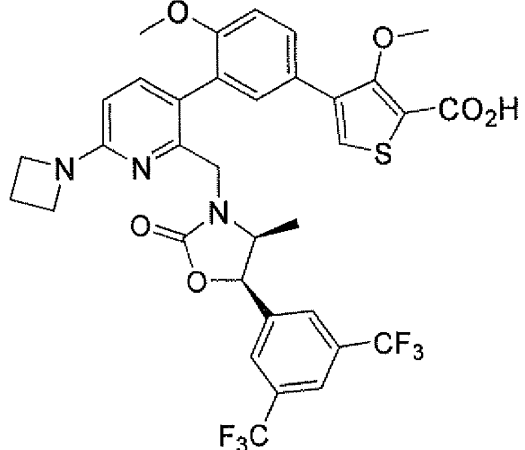
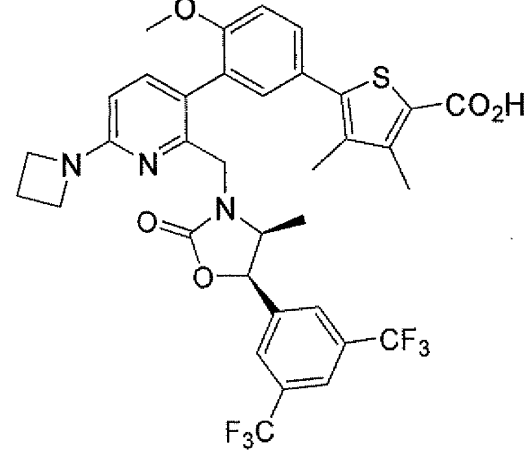
106	 <chem>COc1ccc(cc1C2=CC=CC=C2C(=O)N(C2)C3=CC=CC=C3C(=O)O)C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C(=O)O</chem>	706.3
107	 <chem>COc1ccc(cc1C2=CC=CC=C2C(=O)N(C2)C3=CC=CC=C3C(=O)O)C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C(=O)O</chem>	692.2
108	 <chem>COc1ccc(cc1C2=CC=CC=C2C(=O)N(C2)C3=CC=CC=C3C(=O)O)C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C(=O)O</chem>	706.3

10

20

30

40

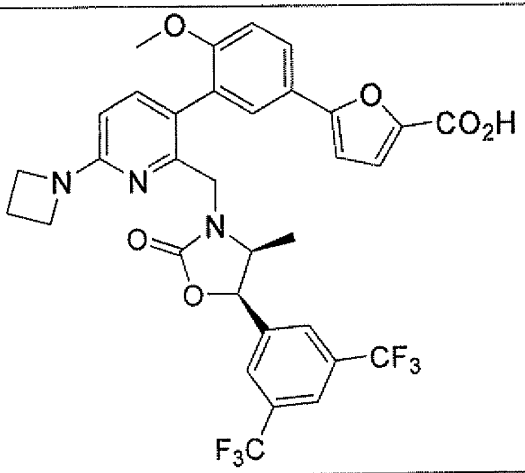
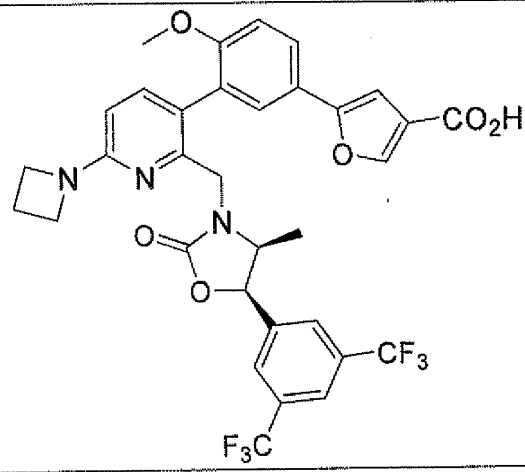
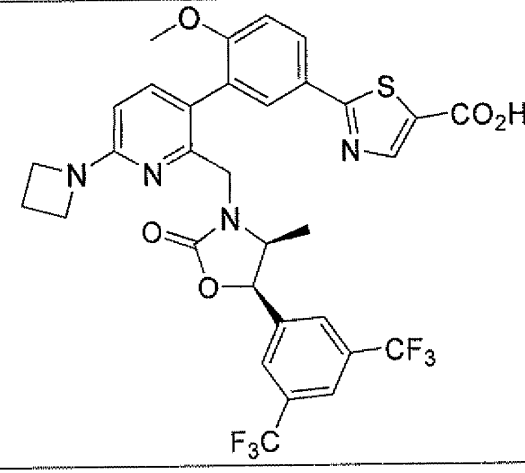
109	 <chem>COc1ccc(cc1C2=CC=CC=C2C(=O)O)C3=CC=CC=C3N(C4CC4)C5=CC=CC=C5C(F)(F)F</chem>	706.3
110	 <chem>COc1ccc(cc1C2=CC=CC=C2C(=O)O)C3=CC=CC=C3N(C4CC4)C5=CC=CC=C5C(F)(F)F</chem>	722.3
111	 <chem>COc1ccc(cc1C2=CC=CC=C2C(=O)O)C3=CC=CC=C3N(C4CC4)C5=CC=CC=C5C(F)(F)F</chem>	720.3

10

20

30

40

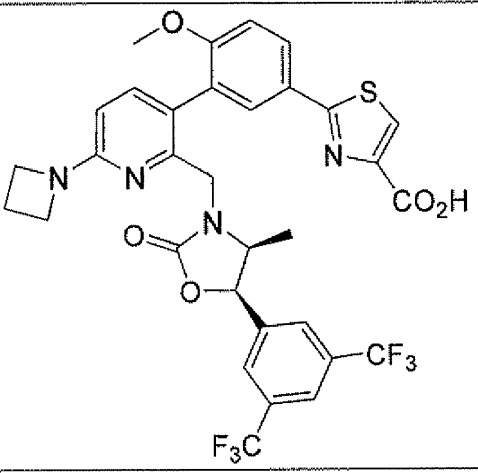
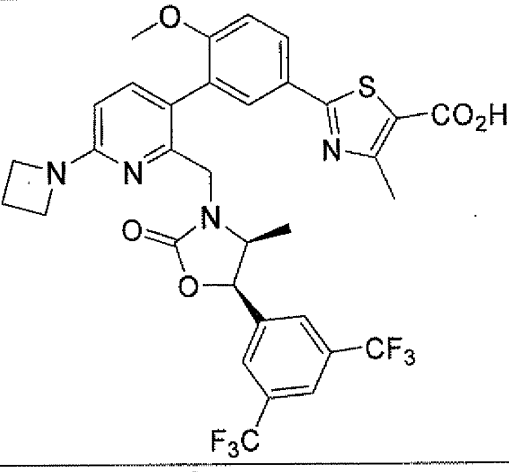
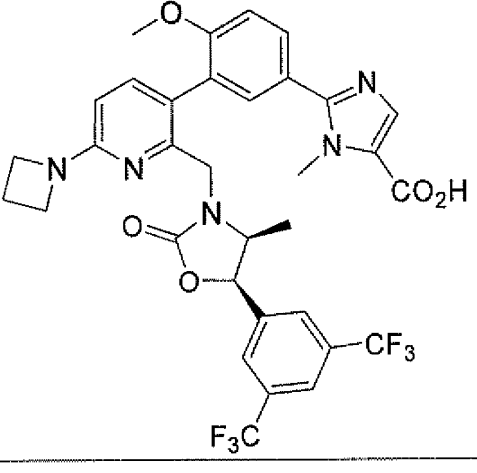
112	 <chem>COc1ccc(cc1Cc2ccn(c2)N3CCCC3)C(=O)N[C@H](C)[C@@H](c4cc(C(F)(F)F)cc(C(F)(F)F)c4)O5C(=O)OC5Cc6ccc(OC)cc6c7ccoc7C(=O)O</chem>	676.2
113	 <chem>COc1ccc(cc1Cc2ccn(c2)N3CCCC3)C(=O)N[C@H](C)[C@@H](c4cc(C(F)(F)F)cc(C(F)(F)F)c4)O5C(=O)OC5Cc6ccc(OC)cc6c7cc(C(=O)O)oc7</chem>	676.2
114	 <chem>COc1ccc(cc1Cc2ccn(c2)N3CCCC3)C(=O)N[C@H](C)[C@@H](c4cc(C(F)(F)F)cc(C(F)(F)F)c4)O5C(=O)OC5Cc6ccc(OC)cc6c7cc(C(=O)O)sn7</chem>	693.3

10

20

30

40

115	 <chem>COc1ccc(cc1C2=CC=C(C=C2)N3C(=O)OCC3[C@H](C)[C@@H](c4ccc(C(F)(F)F)cc4)C5OC(=O)N5C6=CC=CC=C6N7C8CCNCC8=C7)C9=CC=CC=C9N=C(C=C9)C(=O)O</chem>	693.1
116	 <chem>COc1ccc(cc1C2=CC=C(C=C2)N3C(=O)OCC3[C@H](C)[C@@H](c4ccc(C(F)(F)F)cc4)C5OC(=O)N5C6=CC=CC=C6N7C8CCNCC8=C7)C9=CC=CC=C9N=C(C=C9)C(=O)O</chem>	707.3
117	 <chem>COc1ccc(cc1C2=CC=C(C=C2)N3C(=O)OCC3[C@H](C)[C@@H](c4ccc(C(F)(F)F)cc4)C5OC(=O)N5C6=CC=CC=C6N7C8CCNCC8=C7)C9=CC=CC=C9N=C(C=C9)C(=O)O</chem>	690.3

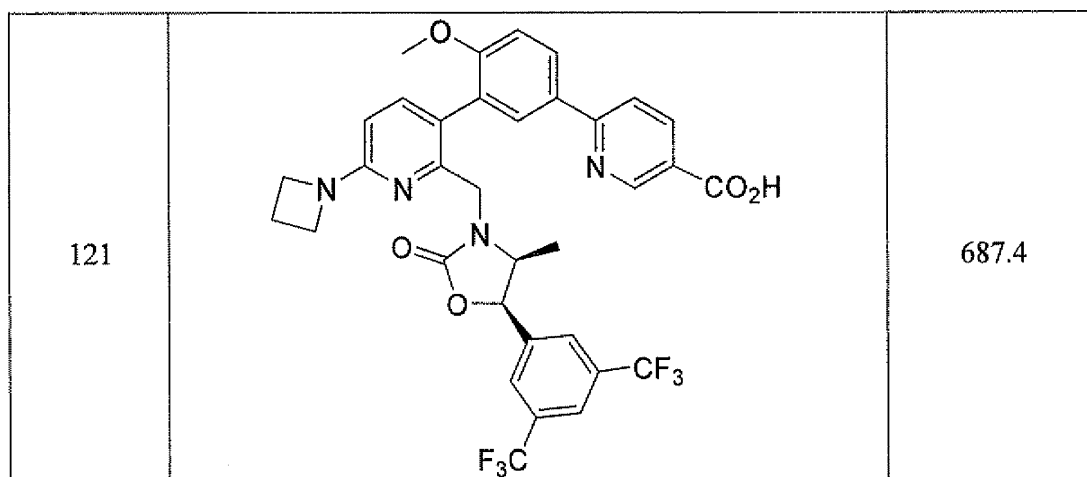
10

20

30

40

40

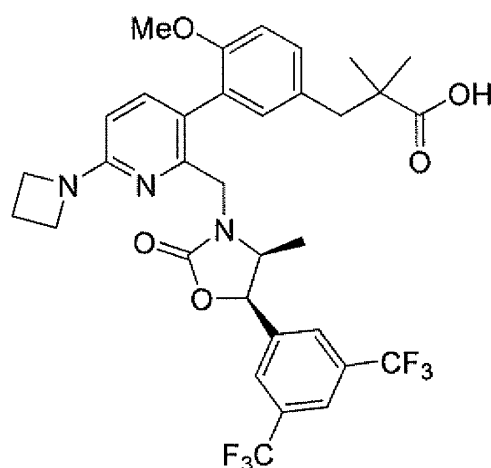


10

実施例 1 2 2

【0 3 8 6】

【化 7 5】



20

30

3- { 3- [6-アゼチジン-1-イル-2- ({ (4S, 5R) - 5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル } メチル) ピリジン-3-イル] - 4-メトキシフェニル } - 2, 2-ジメチルプロパン酸

3- { 3- [6-アゼチジン-1-イル-2- ({ (4S, 5R) - 5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル } メチル) ピリジン-3-イル] - 4-メトキシフェニル } - 2, 2-ジメチルプロパン酸 *tert*-ブチル (48 mg, 0.067 mmol) をジクロロメタン (1 mL) に溶かした。TFA (0.1 mL, 1.298 mmol) を加え、反応液を室温で4時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物をメタノール (1 mL) に溶かした。4 M KOH (0.333 mL, 1.330 mmol) を加え、反応液を室温で10分間攪拌した。次に、酢酸 (0.076 mL, 1.330 mmol) を加えた。反応液を酢酸エチル (10 mL) で希釈し、水 (8 mL で2回) およびブライン (8 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をPTLC (50%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して、3- { 3- [6-アゼチジン-1-イル-2- ({ (4S, 5R) - 5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル } メチル) ピリジン-3-イル] - 4-メトキシフェニル } - 2, 2-ジメチルプロパン酸を得た。LCMS = 666.2 (M+H)⁺。 ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.85 (s, 1H)、7.74 (s, 2H)、

40

50

7. 29 (d、J=7. 6 Hz、1H)、7. 12 (dd、J=8. 3、2. 2 Hz、1H)、7. 10-6. 90 (m、1H)、6. 85 (d、J=8. 5 Hz、1H)、6. 25 (d、J=8. 2 Hz、1H)、5. 80-5. 55 (m、1H)、4. 76 (m、2H)、4. 20-3. 80 (m、5H)、3. 73 (s、3H)、2. 82 (m、2H)、2. 42 (bs、2H)、1. 35-1. 15 (m、6H)、0. 75-0. 58 (m、3H)。

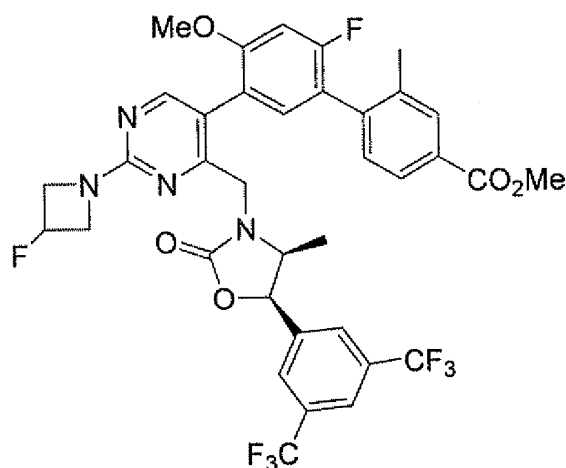
【0387】

実施例 123

【0388】

【化76】

10



20

5'-[4-({(4S, 5R)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}メチル)-2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-2'-フルオロ-4'-メトキシ-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル

中間体49 (50 mg、0. 09 mmol)、中間体50 (45 mg、0. 112 mmol)、 K_2CO_3 (27. 3 mg、0. 197 mmol) および触媒量のPd (PPh₃)₄の混合物を水/EtOH/トルエン(1:2:4) (7 mL) 中で混合した。混合物を80℃で1時間攪拌した。混合物を冷却し、溶媒を除去した。水(5 mL)を加え、混合物をジクロロメタンで抽出した(5 mLで3回)。合わせた有機分画をブライン(5 mL)で洗浄し、脱水し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下に溶媒留去した。残留物をEtOAc/ヘキサン(2:8)で溶離を行うシリカゲルBiotage 40Sでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を黄色ガム状物として得た。¹H NMR (CDCl₃、500 MHz) δ 8. 18 (s、1H)、7. 99 (s、1H)、7. 92 (d、J=8. 5 Hz、1H)、7. 91 (s、1H)、7. 75 (s、2H)、7. 31 (d、J=8. 0 Hz、1H)、7. 06 (d、J=8. 0 Hz、1H)、6. 83 (d、J=11. 0 Hz、1H)、5. 66 (m、1H)、5. 54 (m、1/2 H)、5. 42 (m、1/2 H)、4. 79 (m、1H)、4. 28-4. 56 (m、5 H)、3. 96 (s、3H)、3. 88 (s、3H)、2. 31 (s、3H)、0. 78 (m、3H)。

30

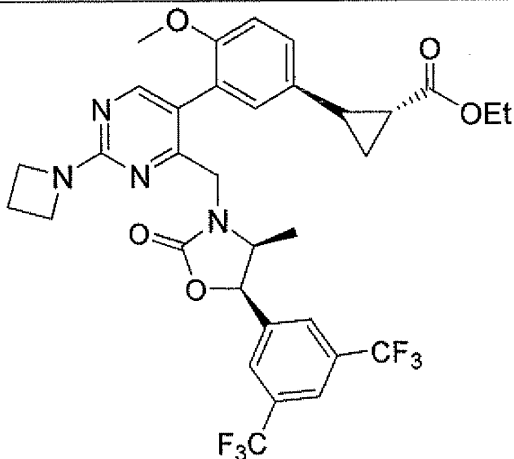
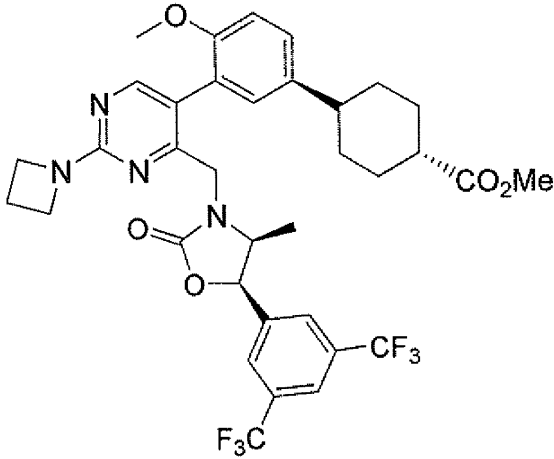
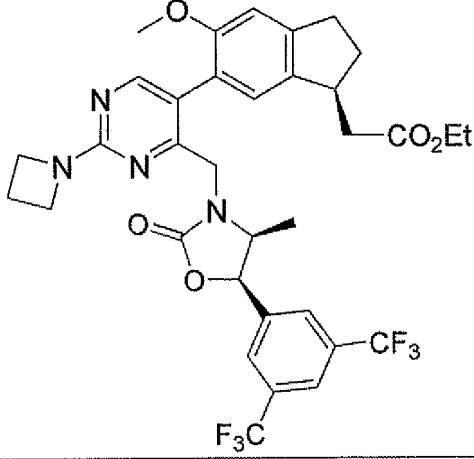
40

【0389】

市販の材料または合成について上記で説明した中間体から実施例123に記載の方法と類似の方法を用いて下記の化合物(表1)を合成した。

【0390】

【表 1 7】

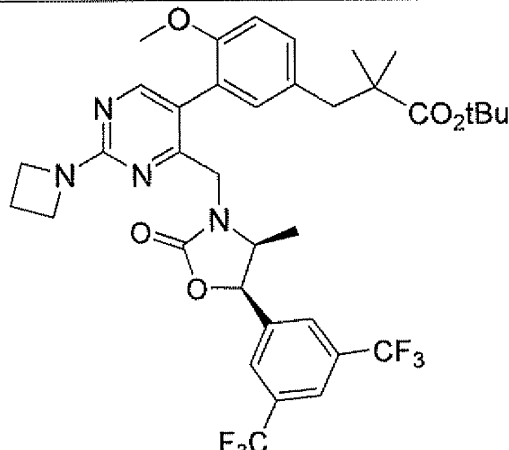
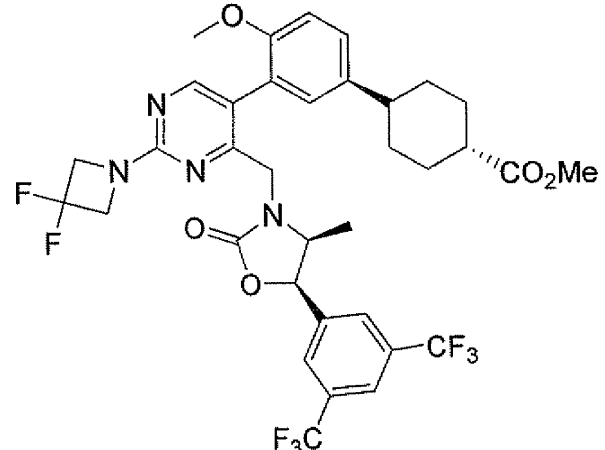
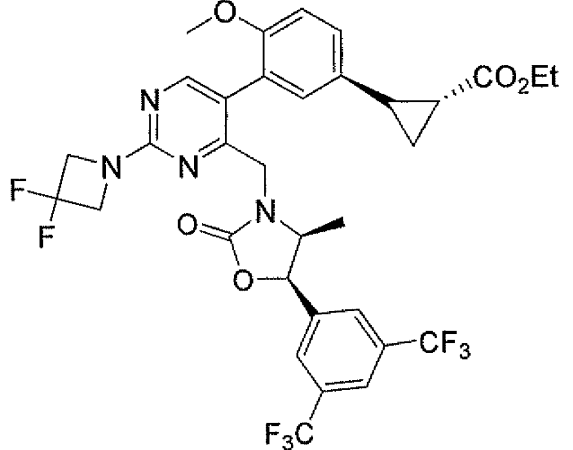
表 1 5		
実施例	分子構造	LCMS (M+H) ⁺
124		679.2
125		707.3
126		693.2

10

20

30

40

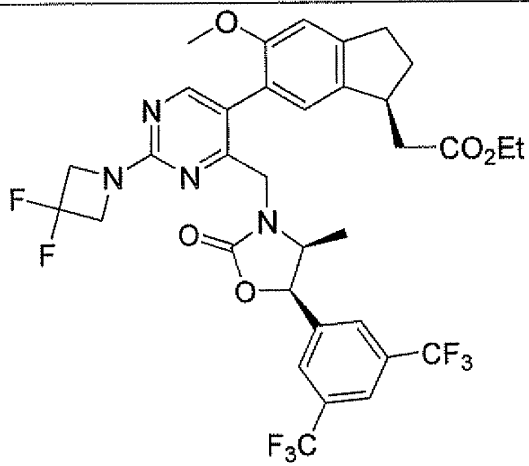
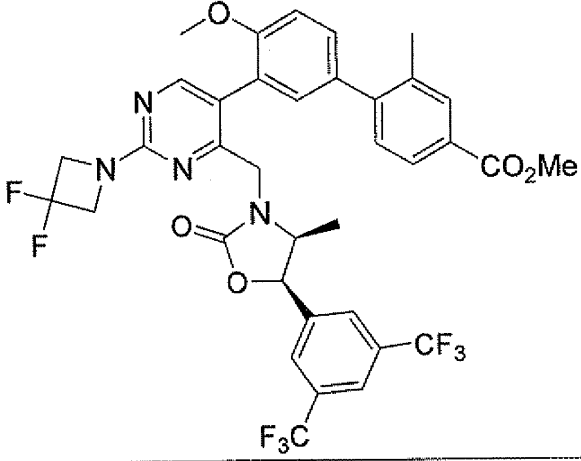
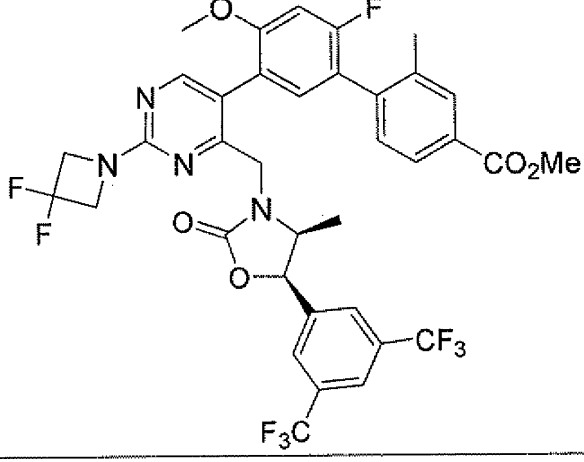
127	 <chem>CC1(C)CC(C(=O)OC(C)(C)C)C1Cc2nc3c(ncn3C4C(F)(F)C=CC=C4)c5ccc(OC)cc5C6=CC=CC=C6C(F)(F)C</chem>	723.4
128	 <chem>COC(=O)C1CCC(CC1)Cc2ccc(OC)cc2C3=CC=CC=C3C(F)(F)C4C(F)(F)C=CC=C4C5C(F)(F)C=CC=C5C6=CC=CC=C6C(F)(F)C</chem>	743.3
129	 <chem>CCOC(=O)C1CC1Cc2ccc(OC)cc2C3=CC=CC=C3C(F)(F)C4C(F)(F)C=CC=C4C5C(F)(F)C=CC=C5C6=CC=CC=C6C(F)(F)C</chem>	715.2

10

20

30

40

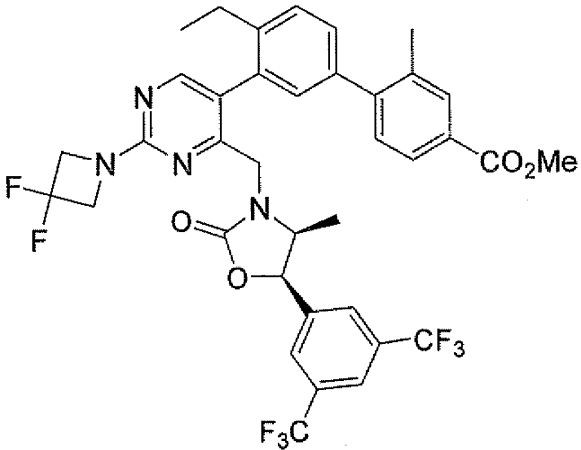
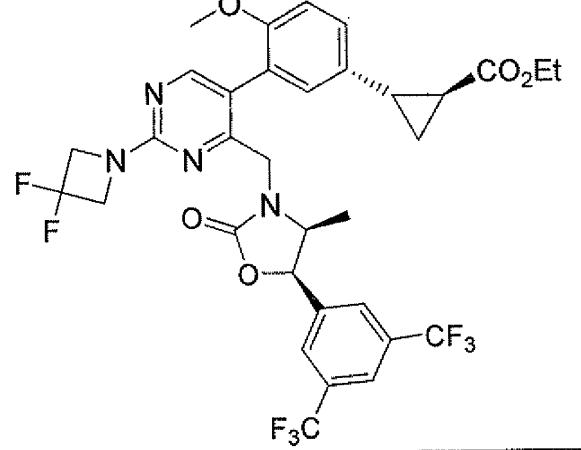
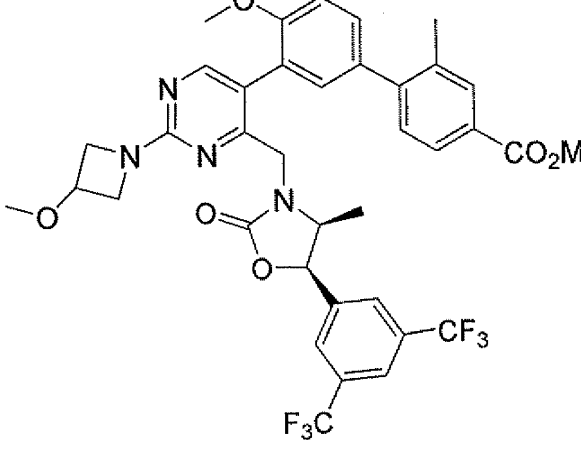
130	 <chem>CCOC(=O)C[C@H]1Cc2cc(OC)ccc2N1Cc3nc(NC4C(F)FCC4)c5cc6c(cc35)C[C@H](C)O[C@H]6c7cc(F)(F)cc7</chem>	729.3
131	 <chem>CCOC(=O)C[C@H]1Cc2cc(OC)ccc2N1Cc3nc(NC4C(F)FCC4)c5cc6c(cc35)C[C@H](C)O[C@H]6c7cc(F)(F)cc7</chem>	751.3
132	 <chem>CCOC(=O)C[C@H]1Cc2cc(OC)c(F)cc2N1Cc3nc(NC4C(F)FCC4)c5cc6c(cc35)C[C@H](C)O[C@H]6c7cc(F)(F)cc7</chem>	769.3

10

20

30

40

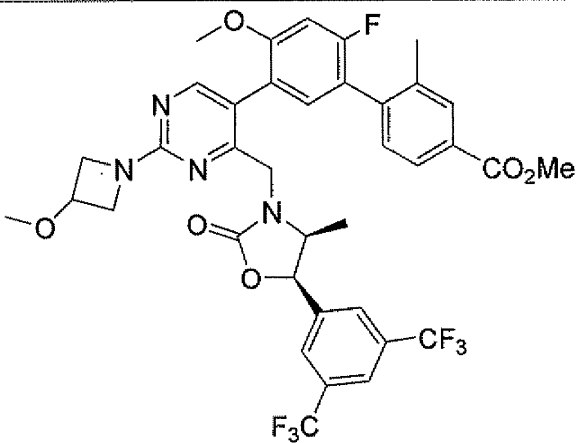
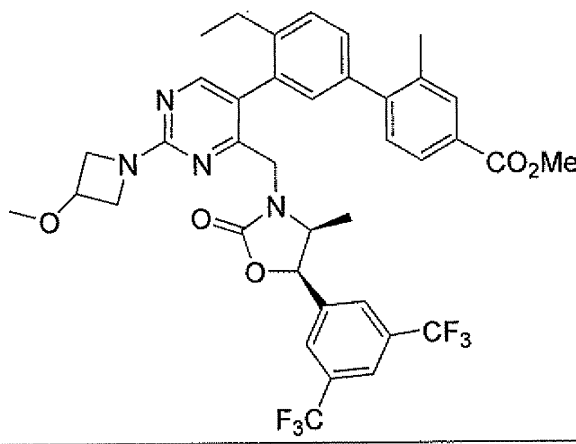
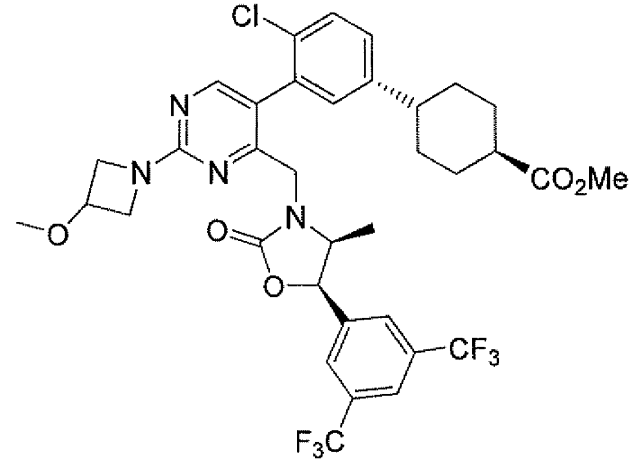
133	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CC=C(C=C2)C(=O)OC)C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=CC=C4)C(F)(F)F</chem>	749.4
134	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CC=C(C=C2)C(=O)OC)C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=CC=C4)C(F)(F)F</chem>	715.4
135	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CC=C(C=C2)C(=O)OC)C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=CC=C4)C(F)(F)F</chem>	745.4

10

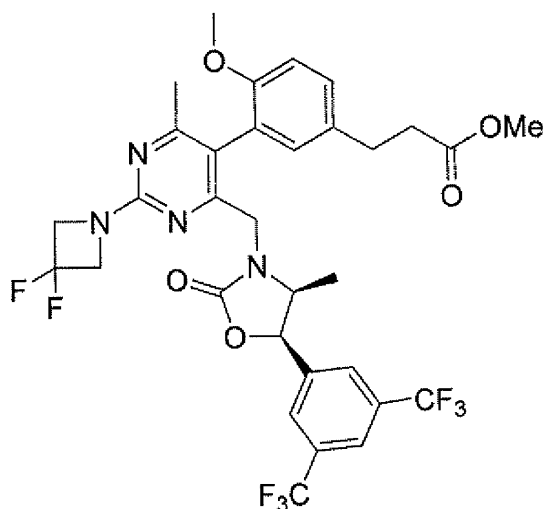
20

30

40

136		763.4
137		743.4
138		741.4

【化 77】



10

3 - { 3 - [4 - ({ (4 S , 5 R) - 5 - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル } メチル) - 2 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル] - 4 - メトキシフェニル } プロパン酸メチル

20

段階 A : 3 - { 3 - [4 - ({ (4 S , 5 R) - 5 - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル } メチル) - 6 - メチル - 2 - (メチルスルファニル)ピリミジン - 5 - イル] - 4 - メトキシフェニル } プロパン酸メチル

中間体 44 (140 mg、0.28 mmol)、中間体 2 (120 mg、0.375 mmol)、 K_2CO_3 (85 mg、0.616 mmol) およびカップリング反応用の触媒量のジョンソン・マッセイ触媒の含水 THF 混合液 (5 mL) 中混合物をマイクロ波下に 140℃ で 1 時間攪拌した。溶媒を除去した。水を加えた。混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。残留物を EtOAc / ヘキサン (2 : 8) で溶離を行うシリカゲル Biotage 40S のカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を無色固体として得た。LCMS = 658.3 (M+H)⁺。

30

【0392】

段階 B : 3 - { 3 - [4 - ({ (4 S , 5 R) - 5 - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル } メチル) - 2 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - イル] - 4 - メトキシフェニル } プロパン酸メチル

段階 A からの標題化合物 (20 mg、0.030 mmol) および mCPBA (10.50 mg、0.061 mmol) の CH_2Cl_2 (2 mL) 中混合物を室温で 1 時間攪拌した。TLC は SM がいないことを示した。混合物を CH_2Cl_2 (10 mL) で希釈し、 $Na_2S_2O_3$ および Na_2HCO_3 で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。溶媒を除去した。残留物、3,3-ジフルオロアゼチジン (19.70 mg、0.152 mmol) および Et_3N (3.08 mg、0.030 mmol) の THF 中混合物をマイクロ波下に 140℃ で 4 時間加熱した。溶媒を除去し、標題化合物を、溶離液として EtOAc / ヘキサン (2 / 8) を用いて分取 TLC プレートによって精製して白色固体として得た。LCMS = 703.4 (M+H)⁺。最終化合物は、2 種類の分離可能なアトロプ異性体の混合物であり、それらは EtOH / ヘプタンを溶離液として用いるキラル OD カラムによって分離することができた。

40

【0393】

アトロプ異性体 A (先に溶出した分画) のデータ :

50

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.90 (s, 1H)、7.75 (s, 2H)、7.24 (dd, $J=8.5$, 2.5 Hz, 1H)、6.94 (d, $J=2.5$ Hz, 1H)、6.92 (d, $J=8.5$ Hz, 1H)、5.70 (d, $J=8.5$ Hz, 1H)、4.53 (m, 6H)、4.39 (m, 1H)、3.74 (s, 3H)、3.69 (s, 3H)、2.95 (t, $J=8.0$ Hz, 2H)、2.66 (t, $J=8.0$ Hz, 2H)、2.14 (s, 3H)、0.68 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。

【0394】

アトロプ異性体B (後で溶出した分画) のデータ:

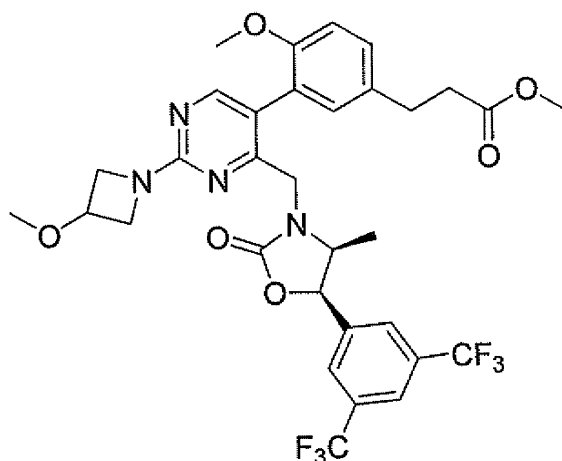
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.89 (s, 1H)、7.75 (s, 2H)、7.23 (dd, $J=8.5$, 2.5 Hz, 1H)、6.94 (d, $J=8.5$ Hz, 1H)、6.90 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)、5.66 (d, $J=8.5$ Hz, 1H)、4.53 (m, 6H)、4.30 (m, 1H)、3.79 (s, 3H)、3.64 (s, 3H)、2.93 (t, $J=7.5$ Hz, 2H)、2.63 (t, $J=7.5$ Hz, 2H)、2.15 (s, 3H)、0.68 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。

【0395】

実施例140

【0396】

【化78】



3- {3- [4- ({ (4S, 5R) - 5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル} メチル) - 2- (3-メトキシアゼチジン-1-イル) ピリミジン-5-イル] - 4-メトキシフェニル} プロパン酸メチル

段階A: 3- {3- [4- ({ (4S, 5R) - 5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル} メチル) - 2- (メチルスルファニル) ピリミジン-5-イル] - 4-メトキシフェニル} プロパン酸メチル

(4S, 5R) - 5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 3- { [5-ブromo-2- (メチルスルファニル) ピリミジン-4-イル] メチル} - 4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (中間体45) (307mg, 0.579mmol)、3- [4-メトキシ-3- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] プロパン酸メチル (中間体2) (185mg, 0.579mmol)、1, 1-ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロライド (39.4mg, 0.058mmol)、炭酸カリウム (0.724mL, 1.447mmol) およびTHF (5mL) をuw容器中で密閉し、140℃で20分間マイクロ波照射した。反応粗取得物を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、EtOAc/ヘキサン (40%酢酸エチル (体積比)) で展開を行う分取TLC (シリカゲル) によって精製して褐色固体を標題化合物として得た。LCMS計算値=643.16; 実測値=644

. 17 (M+H)⁺。

【0397】

段階B：3- {3- [4- ({ (4S, 5R) -5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル} メチル) -2- (メチルスルホニル) ピリミジン-5-イル] -4-メトキシフェニル} プロパン酸メチル

段階Aからの3- {3- [4- ({ (4S, 5R) -5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル} メチル) -2- (メチルスルファニル) ピリミジン-5-イル] -4-メトキシフェニル} プロパン酸メチル (311mg、0.483mmol) をDCM (8mL) に溶かした。この溶液に、クロロ過安息香酸 (250mg、1.450mmol) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。粗混合物を減圧下に溶媒留去した。ポット残留物を分取HPLC (逆相、SunFire Prep C18 OBD 5μm 19×150mm) で溶離を行うアセトニトリル/水+0.05% HCOOH (10分以内に30%から100%有機成分、2分間100%に保持、20mL/分) によって精製して、無色ガラス状物を標題化合物として得た。LCMS計算値=675.15; 実測値=676.15 (M+H)⁺。

10

【0398】

段階C：3- {3- [4- ({ (4S, 5R) -5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル} メチル) -2- (3-メトキシアゼチジン-1-イル) ピリミジン-5-イル] -4-メトキシフェニル} プロパン酸メチル

20

3- {3- [4- ({ (4S, 5R) -5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル} メチル) -2- (メチルスルホニル) ピリミジン-5-イル] -4-メトキシフェニル} プロパン酸メチル (66mg、0.098mmol) およびトリエチルアミン (0.068mL、0.488mmol) のTHF (1mL) 中混合物を室温で攪拌しながら、それに3-メトキシアゼチジン塩酸塩 (60.4mg、0.488mmol) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。黄色反応粗取得物を減圧下に濃縮した。得られたポット残留物を、アセトニトリル/水+0.05% HCOOH (10分以内に20%から100%有機成分、2分間100%に保持、20mL/分) で溶離を行う分取HPLC (逆相、SunFire Prep C18 OBD 5μm 19×150mm) によって精製して、無色ガラス状物を標題化合物として得た。LCMS計算値=682.22; 実測値=683.27 (M+H)⁺。¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.12 (s, 1H)、7.86 (s, 1H)、7.73 (s, 2H)、7.20 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H)、6.97 (d, J=1.5Hz, 1H)、6.88 (d, J=8.5Hz, 1H)、5.59 (brd, J=8.0Hz, 1H)、4.73 (brd, J=17Hz, 1H)、4.41-4.32 (m, 3H)、4.28 (brs, 1H)、4.11-4.03 (m, 2H)、3.91 (brs, 1H)、3.77 (s, 3H)、3.64 (s, 3H)、3.37 (s, 3H)、2.92 (t, J=7.5Hz, 2H)、2.62 (t, J=7.5Hz, 2H)、0.66 (brs, 3H)。

30

40

【0399】

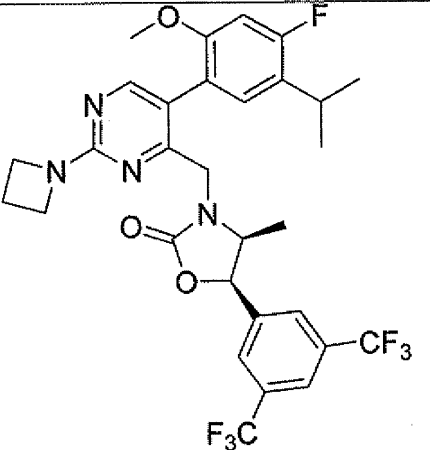
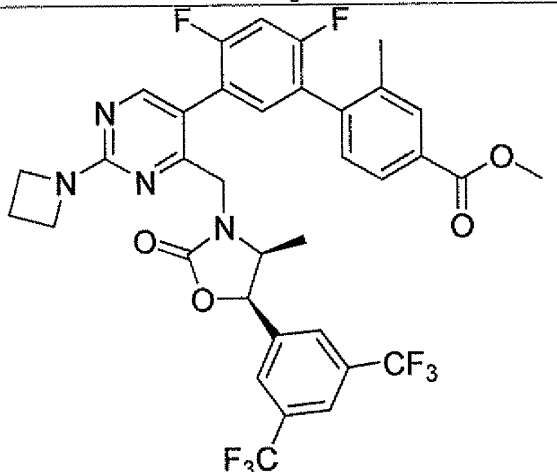
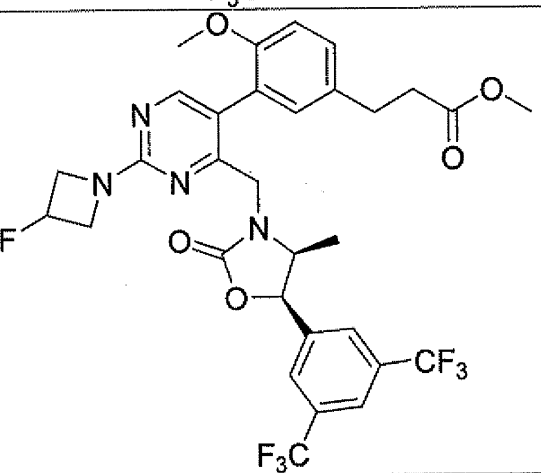
市販の材料または合成について上記で説明した中間体から実施例139および140に記載の方法と類似の方法を用いて下記の化合物 (表16) を合成した。

【0400】

表16

【0401】

【表 18】

実施例	分子構造	LCMS (M+H) ⁺
141		627.4
142		721.3
143		671.3

10

20

30

40

50

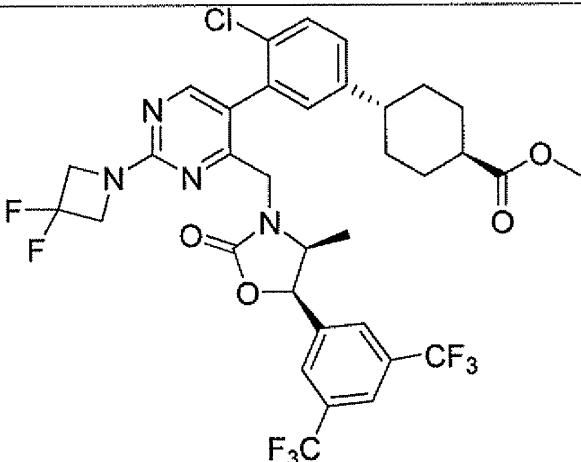
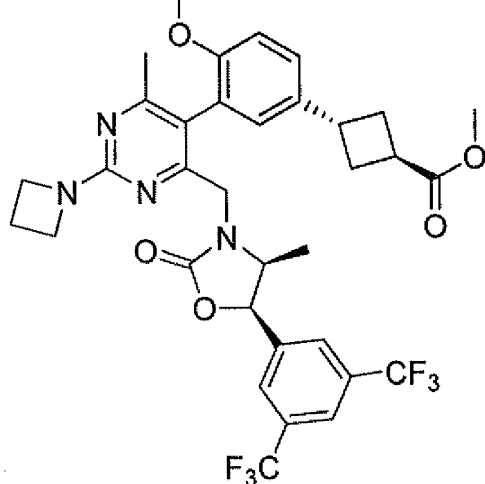
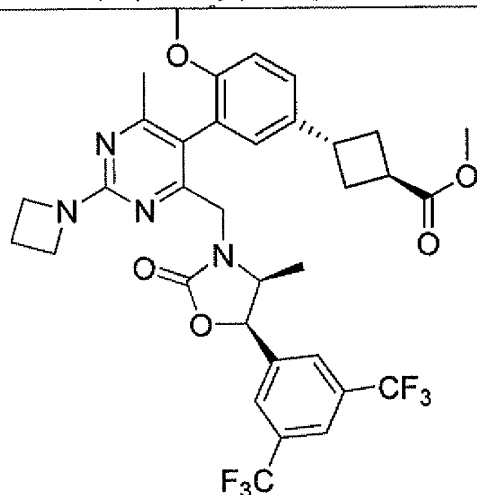
144	 <chem>COC(=O)CCc1ccc(OC)cc1C2=CN(C3CC(F)(F)C3)N=C2C4C(C)OC(=O)N4Cc5ccc(C(F)(F)F)cc5</chem>	689.2
145	 <chem>COC(=O)CC(C)(C)c1ccc(OC)cc1C2=CN(C3CC(F)(F)C3)N=C2C4C(C)OC(=O)N4Cc5ccc(C(F)(F)F)cc5</chem>	681.2
146	 <chem>COC(=O)C1CCC(CC1)C2=CC(=CC=C2)C(=C3C(=CC=C3)C(=O)N3C4C(C)OC(=O)N4Cc5ccc(C(F)(F)F)cc5)N3</chem>	711.2

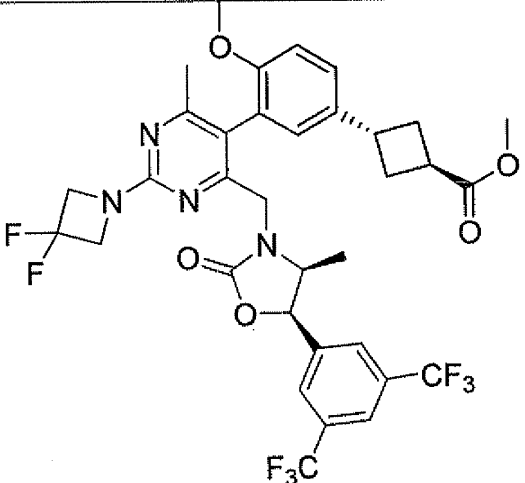
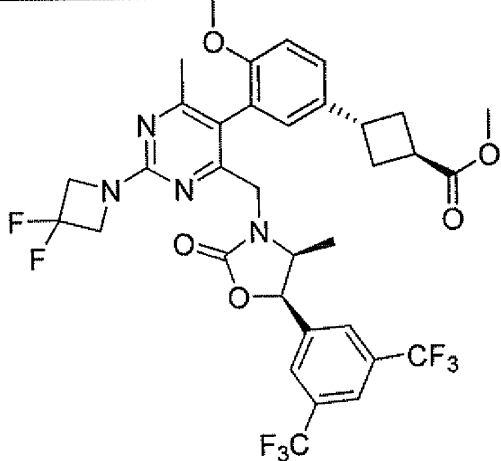
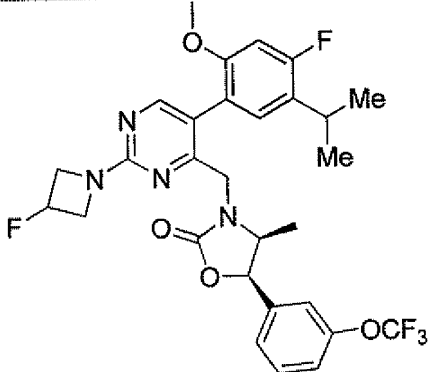
10

20

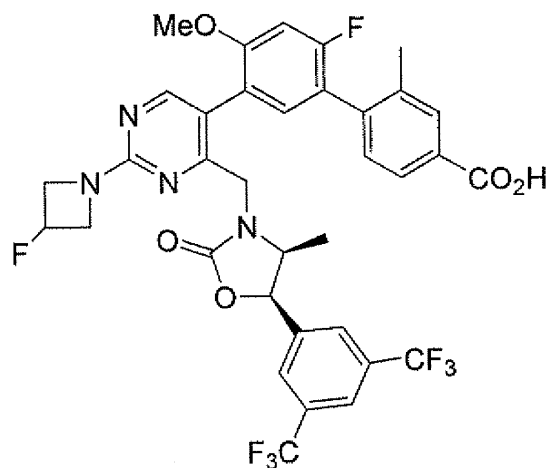
30

40

147	 747.2	10
148	 アトロプ異性体 A 693.4	20
149	 アトロプ異性体 B 693.4	30 40

150	 アトロプ異性体 A	729.4	10
151	 アトロプ異性体 B	729.5	20
151(a)	 SPA = 417.3 nM	593.4	30

【化 7 9】



10

5'-[4-({(4S, 5R)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}メチル)-2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-2'-フルオロ-4'-メトキシ-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸

実施例 123 (10 mg、0.013 mmol) および LiOH (3.2 mg、0.13 mmol) のジオキサン水溶液 (2 mL) 中混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を除去した。1N HCl 数滴および CH₃CN (5 mL) を加えた。標題化合物を逆相 HPLC によって精製して無色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃、500 MHz) δ 8.26 (s、1H)、8.04 (s、1H)、7.97 (d、J=8 Hz、1H)、7.92 (s、1H)、7.76 (s、2H)、7.34 (d、J=8 Hz、1H)、7.08 (d、J=8 Hz、1H)、6.85 (d、J=11 Hz、1H)、5.70 (d、J=8.0 Hz、1H)、5.55 (m、0.5H)、5.44 (m、0.5H)、4.80 (m、2H)、4.56 (m、2H)、4.38 (m、2H)、4.14 (m、1H)、3.89 (s、3H)、1H)、2.33 (s、3H)、0.75 (m、3H)。LCMS = 737.4 (M+H)⁺。

20

【0403】

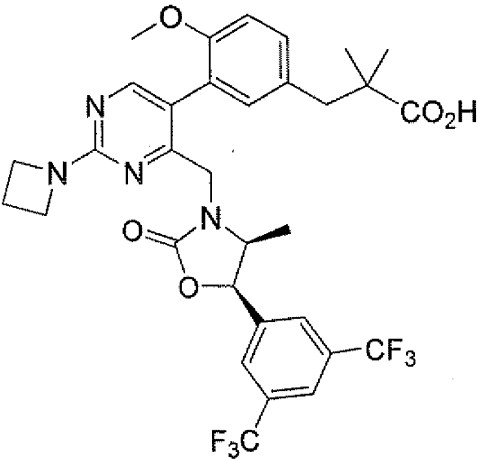
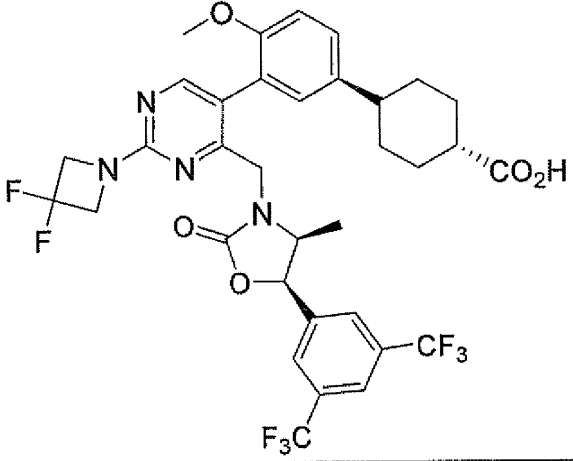
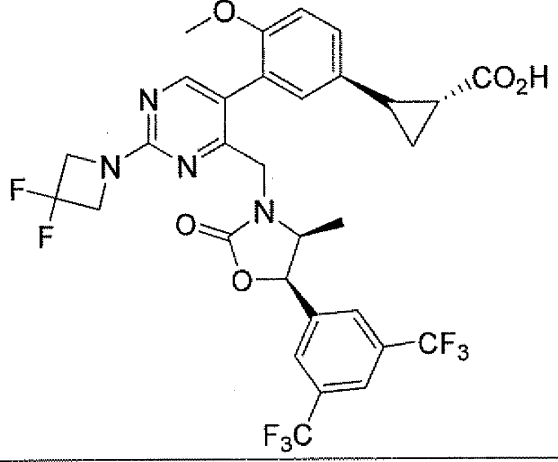
30

市販の材料または合成について上記で説明した中間体から実施例 152 に記載の方法と類似の方法を用いて下記の化合物 (表 17) を合成した。

【0404】

表 17

【0405】

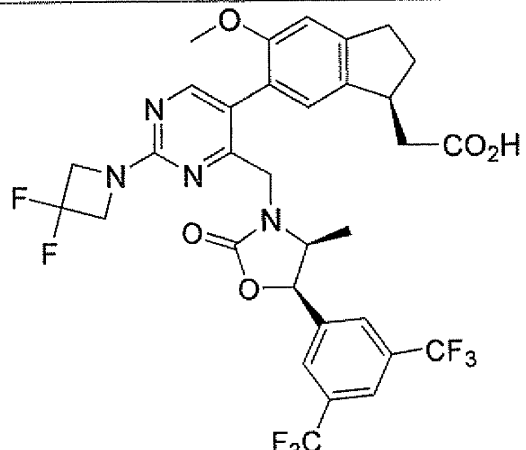
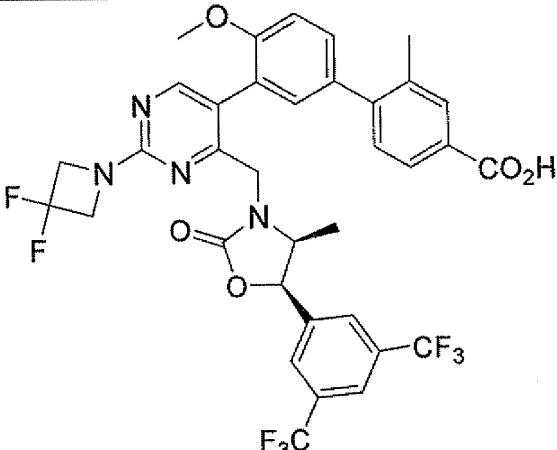
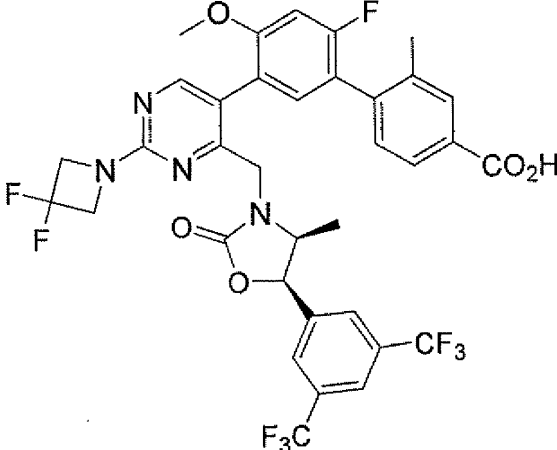
156	 <chem>CC1(C)C(C(C1)C2=CC(=CC=C2)C(F)(F)F)OC(=O)N(Cc3nc(N4CC4)c5cc(OC)ccc5C6C(C)(C)C(C)C(=O)O)cn3</chem>	667.3
157	 <chem>CC1(C)C(C(C1)C2=CC(=CC=C2)C(F)(F)F)OC(=O)N(Cc3nc(N4CC(F)F4)c5cc(OC)ccc5C6C(C)(C)C(C)C(=O)O)cn3</chem>	729.3
158	 <chem>CC1(C)C(C(C1)C2=CC(=CC=C2)C(F)(F)F)OC(=O)N(Cc3nc(N4CC(F)F4)c5cc(OC)ccc5C6C(C)(C)C(C)C(=O)O)cn3</chem>	687.2

10

20

30

40

159		701.3
160		737.3
161		755.3

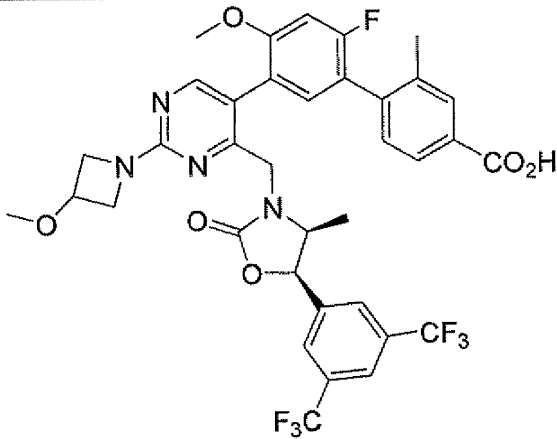
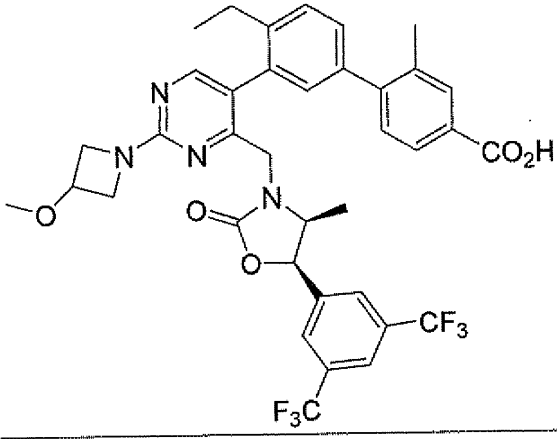
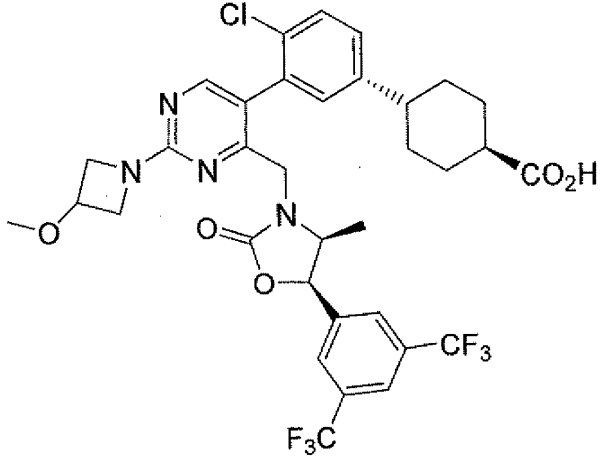
10

20

30

40

162		735.3
163		687.2
164		731.4

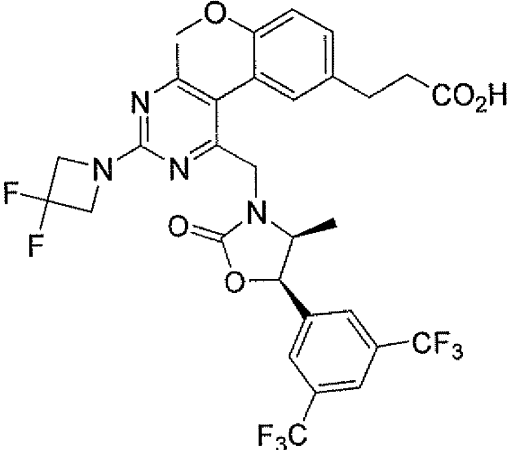
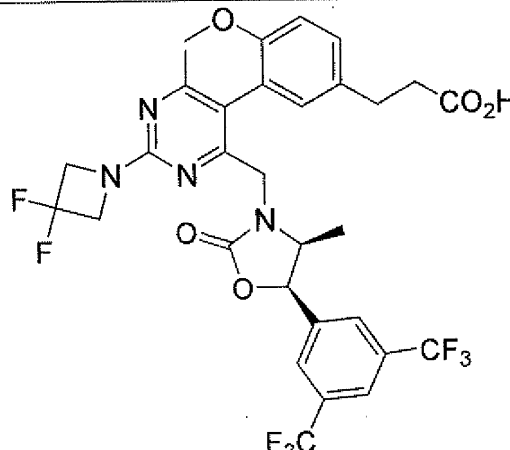
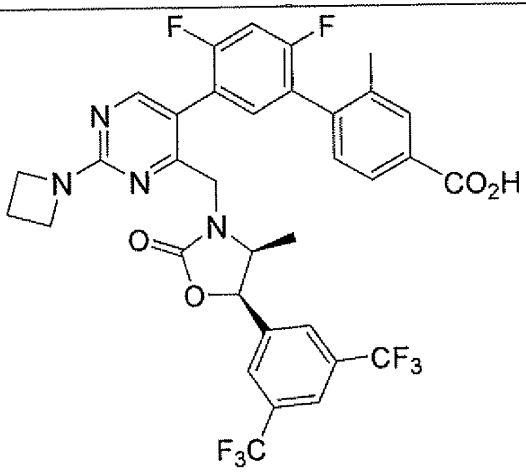
165		749.4
166		729.4
167		727.4

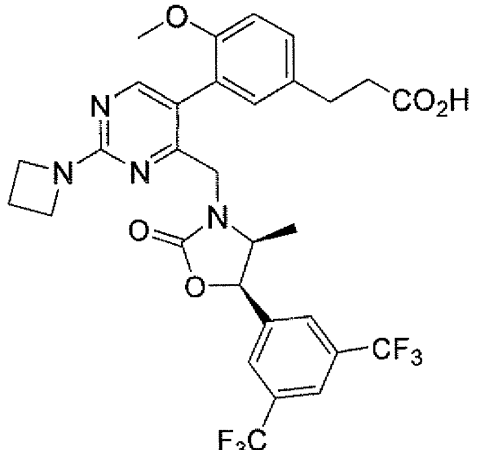
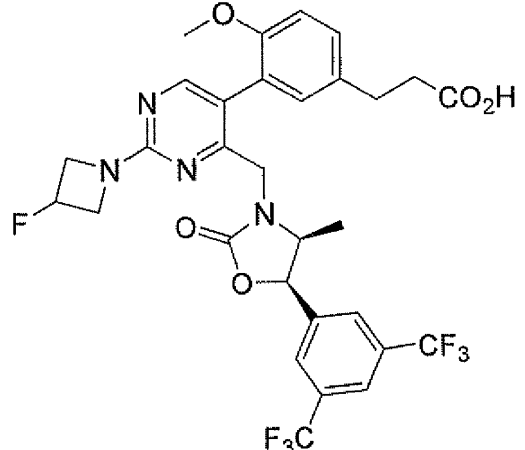
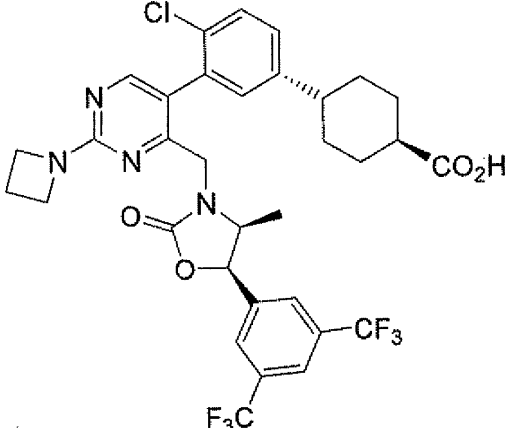
10

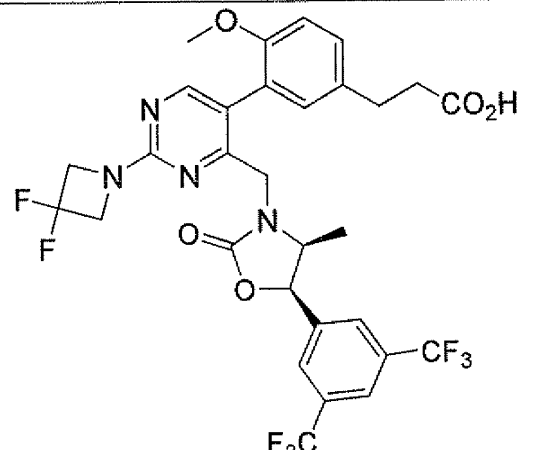
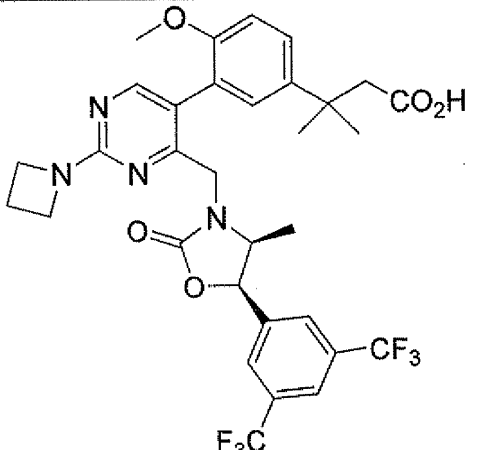
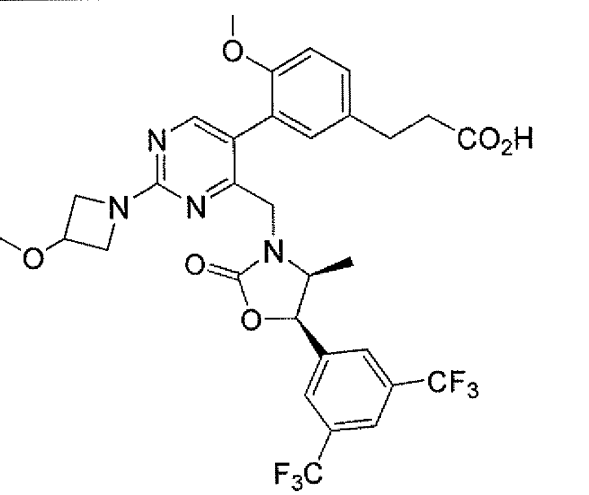
20

30

40

168	 アトロプ異性体 A	689.4	10
169	 アトロプ異性体 B	689.4	20
170		707.2	30 40

171	 <chem>COc1ccc(cc1)CCC(=O)O</chem> <chem>CN1C(=O)OC[C@H]1C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F</chem> <chem>CN1C(=O)OC[C@H]1C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F</chem> <chem>CN1C(=O)OC[C@H]1C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F</chem>	639.3	10
172	 <chem>COc1ccc(cc1)CCC(=O)O</chem> <chem>CN1C(=O)OC[C@H]1C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F</chem> <chem>CN1C(=O)OC[C@H]1C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F</chem> <chem>CN1C(=O)OC[C@H]1C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F</chem>	657.2	20
173	 <chem>Clc1ccc(cc1)[C@H]2CCCCC2C(=O)O</chem> <chem>CN1C(=O)OC[C@H]1C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F</chem> <chem>CN1C(=O)OC[C@H]1C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F</chem> <chem>CN1C(=O)OC[C@H]1C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F</chem>	697.2	30

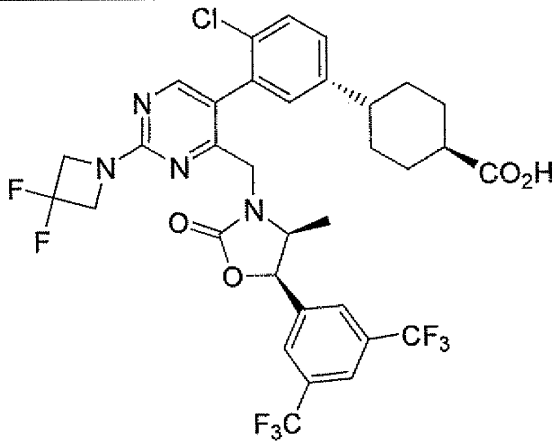
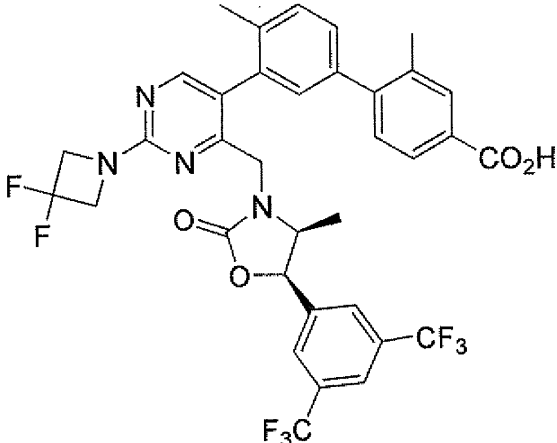
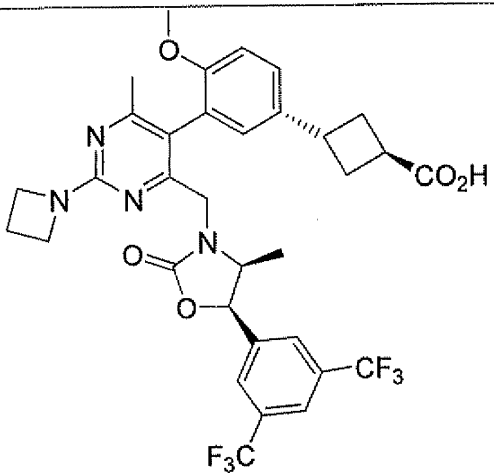
174		675.2
175		667.3
176		669.2

10

20

30

40

177	 <chem>Clc1ccc(cc1)[C@H]2CCCC[C@H]2CNc3nc(N4CC(F)(F)C4)c5nc(CN6C(=O)OC([C@H]6C)c7ccc(C(F)(F)F)cc7)c53</chem>	733.2
178	 <chem>Cc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)CNc3nc(N4CC(F)(F)C4)c5nc(CN6C(=O)OC([C@H]6C)c7ccc(C(F)(F)F)cc7)c53</chem>	721.4
179	 <chem>COc1ccc(cc1)[C@H]2CCC[C@H]2CNc3nc(N4CC(F)(F)C4)c5nc(CN6C(=O)OC([C@H]6C)c7ccc(C(F)(F)F)cc7)c53</chem> アトロプ異性体 A	679.3

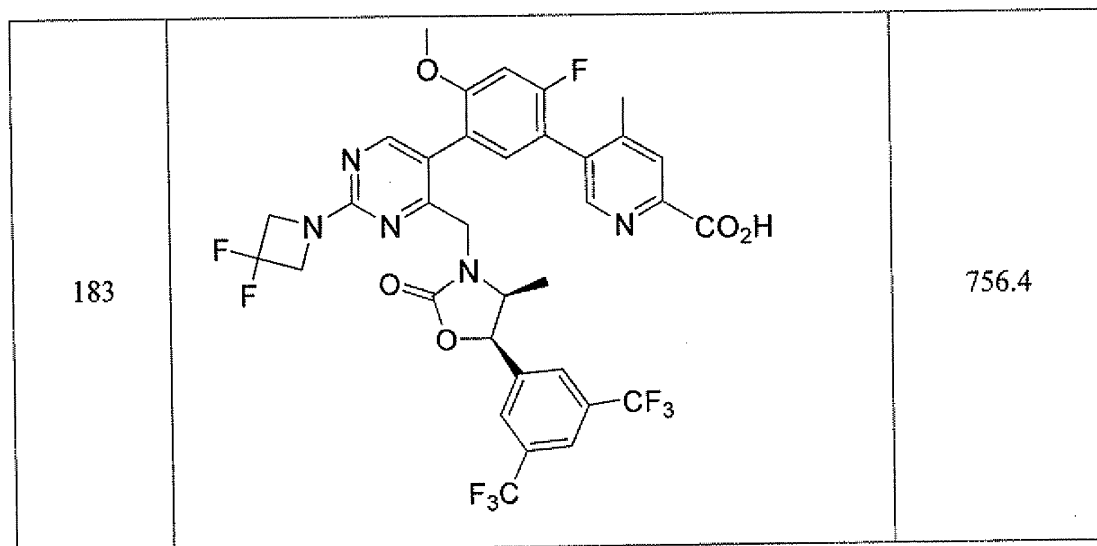
10

20

30

40

40



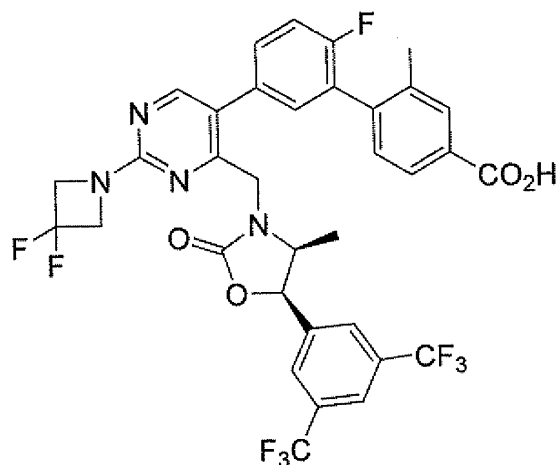
10

実施例 184

【0406】

【化80】

20



30

5'-[4-({(4S, 5R)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}メチル)-2-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-2'-フルオロ-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸

段階A：(4S, 5R)-3-{[5-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]メチル}-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

40

中間体45 (2.0 g、3.77 mmol)、3-アミノ-4-フルオロフェニルボロン酸 (0.92 g、5.94 mmol)、 Na_2CO_3 (0.88 g、8.3 mmol) および触媒量のPd(PPh_3)₄のトルエン/EtOH/水(4:2:1)(28 mL)混合液中の混合物を80℃で1時間攪拌した。混合物を冷却し、溶媒を除去した。水(5 mL)を加え、混合物をジクロロメタンで抽出した(5 mLで3回)。合わせた有機分画をブライン(5 mL)で洗浄し、脱水し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下に溶媒留去した。残留物をEtOAc/イソヘキサンで溶離を行うシリカゲルBiotage 40 Mでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を黄色ガム状物として得た。¹H NMR(CDCl_3 、500 MHz) δ 8.42 (s、1H)、7.91 (s、1H)、7.77 (s、2H)、7.10 (dd、J=11、8 Hz、1H)、6.7

50

7 (dd、 $J=8.5$ 、 2.5 Hz、1H)、6.64 (m、1H)、5.72 (d、 $J=8.5$ Hz、1H)、4.98 (d、 $J=17.5$ Hz、1H)、4.40 (m、1H)、4.10 (d、 $J=17.5$ Hz、1H)、2.64 (s、3H)、0.74 (d、 $J=6.5$ Hz、3H)。LCMS=561.5 (M+H)⁺。

【0407】

段階B：(4S, 5R) - 5 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - { [5 - (4-フルオロ-3-ヨードフェニル) - 2 - (メチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]メチル} - 4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

段階Aからの標題化合物 (2.1 g、3.75 mmol)、亜硝酸n-ペンチル (0.66 g、5.62 mmol) および I₂ (1.24 g、4.87 mmol) のクロロホルム (20 mL) 中混合物を 80℃で1時間攪拌した。混合物を冷却し、溶媒を CH₂Cl₂ で希釈した。混合物を Na₂S₂O₃ (5 mL)、そしてブライン (5 mL) で洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下に溶媒留去した。残留物を EtOAc/ヘキサン (10/90) で溶離を行うシリカゲル Biotage 40Mでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を黄色ガム状物として得た。¹H NMR (CDCl₃、500 MHz) δ 8.41 (s、1H)、7.92 (s、1H)、7.78 (s、2H)、7.77 (m、1H)、7.35 (m、1H)、7.22 (m、1H)、5.76 (d、 $J=8.5$ Hz、1H)、4.91 (d、 $J=17$ Hz、1H)、4.45 (m、1H)、4.06 (d、 $J=17.5$ Hz、1H)、2.64 (s、3H)、0.76 (d、 $J=7$ Hz、3H)。LCMS=672.1 (M+H)⁺。

【0408】

段階C：5' - [4 - ({ (4S, 5R) - 5 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}メチル) - 2 - (メチルスルファニル)ピリミジン-5-イル] - 2'-フルオロ-2-メチルビフェニル-5-カルボン酸メチル

段階Bからの標題化合物 (400 mg、0.596 mmol)、3-メチル-4-(4, 5, 5-テトラメチル-1-3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル (247 mg、0.894 mmol)、Na₂CO₃ (139 mg、1.31 mmol) および触媒量の Pd (PPh₃)₄ の混合物を水/EtOH/トルエン (1:2:4) (7 mL) 中で混合した。混合物を 80℃で1時間攪拌した。混合物を冷却し、溶媒を除去した。水 (5 mL) を加え、混合物をジクロロメタンで抽出した (5 mLで3回)。合わせた有機分画をブライン (5 mL) で洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下に溶媒留去した。残留物を EtOAc/ヘキサン (2:8) で溶離を行うシリカゲル Biotage 40Sでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を黄色ガム状物として得た。¹H NMR (CDCl₃、500 MHz) δ 8.47 (s、1H)、8.02 (s、1H)、7.96 (d、 $J=8$ Hz、1H)、7.92 (s、1H)、7.78 (s、2H)、7.33 (m、4H)、5.76 (d、 $J=8.0$ Hz、1H)、4.98 (d、 $J=17$ Hz、1H)、4.46 (m、1H)、4.13 (d、 $J=17$ Hz、1H)、3.97 (s、3H)、2.65 (s、3H)、2.33 (s、3H)、0.78 (d、 $J=6.5$ Hz、3H)。

【0409】

段階D：5' - [4 - ({ (4S, 5R) - 5 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}メチル) - 2 - (メチルスルホニル)ピリミジン-5-イル] - 2'-フルオロ-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸

段階Cからの標題化合物 (150 mg、0.216 mmol) および LiOH (51.8 mg、2.16 mmol) の混合物をジオキサンおよび水中にて終夜攪拌した。溶媒を除去し、水を加えた。1N HCl 数滴を加えた。有機取得物を EtOAc で抽出した (10 mLで3回)。合わせた EtOAc 層を Na₂SO₄ で脱水した。溶媒を除去した。残留物を 25℃で CH₂Cl₂ (5 mL) に溶かし、mCPBA (82 mg、0.476

mmol)を加えた。溶液を25℃で3時間攪拌した。溶液を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。残留物を逆相HPLCによって精製して、標題化合物を無色固体として得た。LCMS=712.6 (M+H)⁺。

【0410】

段階E：5'-[4-({(4S, 5R)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}メチル)-2-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-2'-フルオロ-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸

段階Dからの標題化合物(22mg、0.031mmol)、3, 3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩(20mg、0.155mmol)および Et_3N (31.3mg、0.309mmol)のTHF(5mL)中混合物を60℃で終夜攪拌した。溶媒を除去した。残留物をアセトニトリル/水+0.1%TFAで溶離を行う分取HPLC逆相(C-18)によって精製して、標題化合物を無色固体として得た。¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ 8.34 (s, 1H)、8.08 (s, 1H)、8.02 (d, J=8 Hz, 1H)、7.93 (s, 1H)、7.77 (s, 2H)、7.17-7.42 (m, 4H)、5.72 (d, J=8.0 Hz, 1H)、4.90 (d, J=17 Hz, 1H)、4.55 (m, 4H)、4.40 (m, 1H)、4.08 (d, J=17 Hz, 1H)、2.35 (s, 3H)、0.77 (d, J=7 Hz, 3H)。LCMS=725.3 (M+H)⁺。

【0411】

市販の材料または合成について上記で説明した中間体から実施例184に記載の方法と類似の方法を用いて下記の化合物(表18)を合成した。場合により、段階Eを段階Dの前に行うことができ、段階Eはマイクロ波装置にてより高い温度(100℃以下)で行うことができる。

【0412】

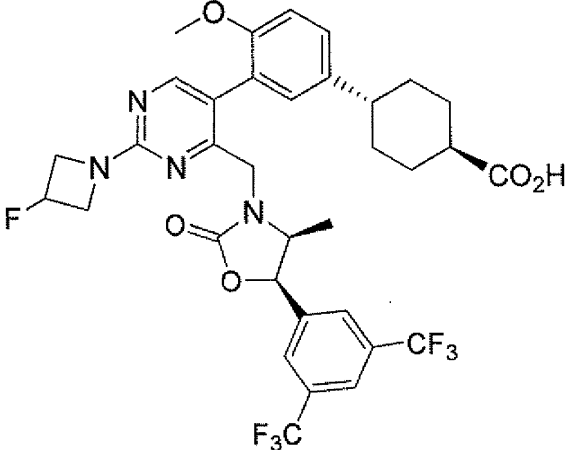
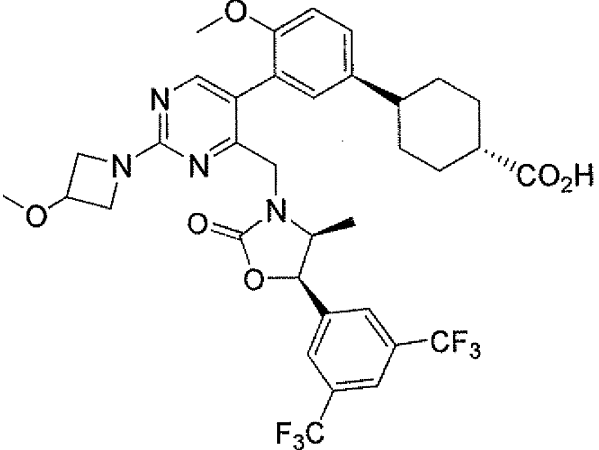
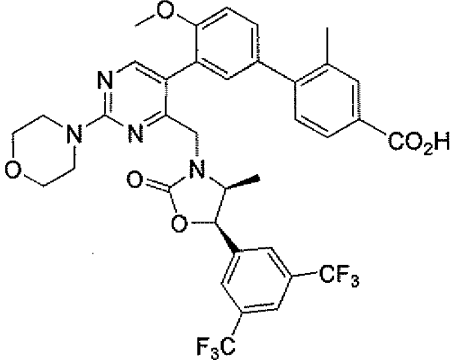
表18

【0413】

10

20

【表 2 0】

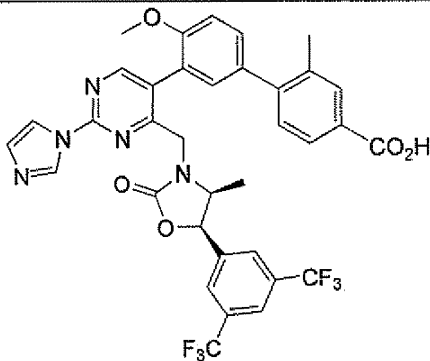
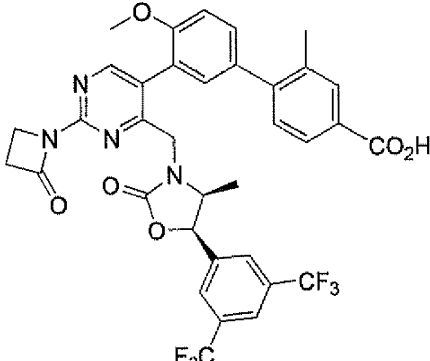
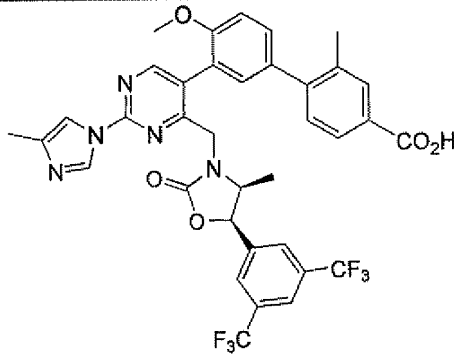
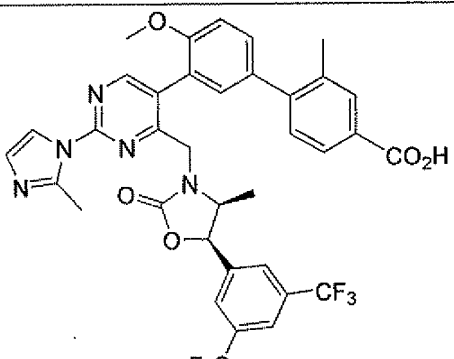
実施例	分子構造	LCMS (M+H) ⁺
185		711.3
186		723.3
186(a)	 SPA=15.8 nM	731.5

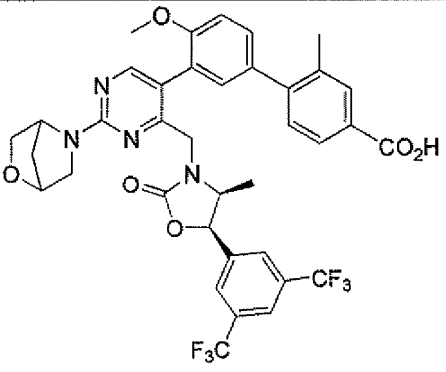
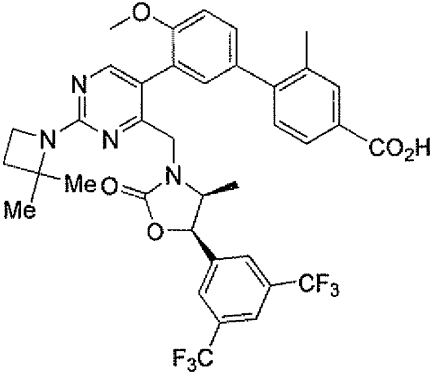
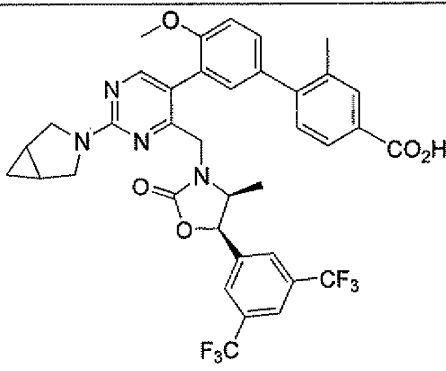
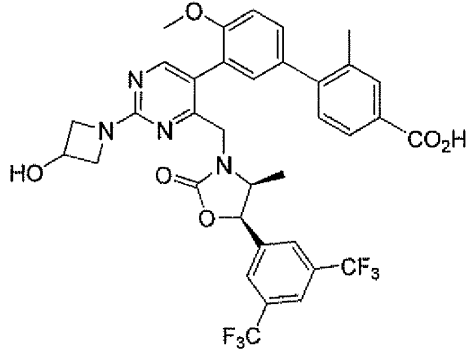
10

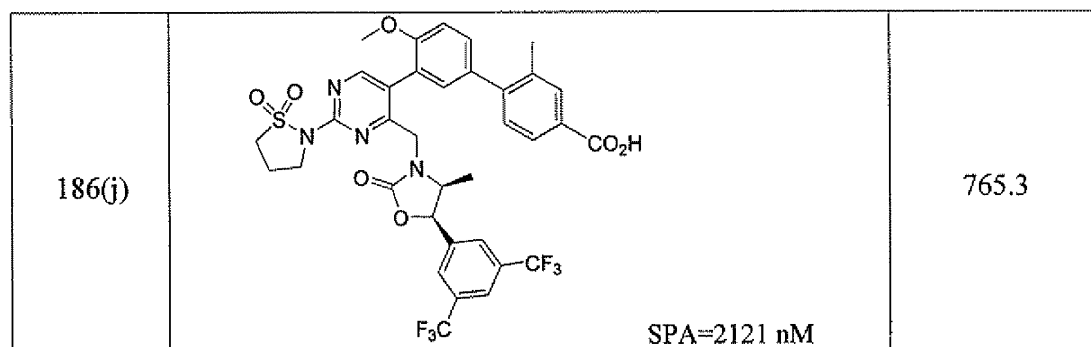
20

30

40

186(b)	 SPA=8.8 nM	712.2	10
186(c)	 SPA=24.5 nM	715.3	20
186(d)	 SPA=331 nM	726.2	30
186(e)	 SPA=15.6 nM	726.2	40

186(f)	 SPA=68.7 nM	743.3	10
186(g)	 SPA=10.9 nM	729.3	20
186(h)	 SPA=55.6 nM	727.3	30
186(i)	 SPA=224 nM	717.3	40

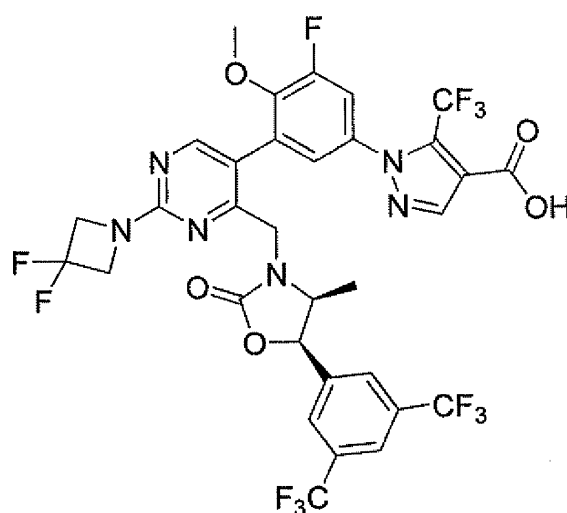


10

実施例 187

【0414】

【化81】



20

1 - (3 - [4 - ({ (4S, 5R) - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル } メチル) - 2 - (3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 5 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル} - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

30

段階A：3 - {3 - [4 - ({ (4S, 5R) - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル } メチル) - 2 - (メチルスルファニル) ピリミジン - 5 - イル] - 4 - メトキシフェニル} プロパン酸メチル

[4 - ({ (4S, 5R) - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル } メチル) - 2 - (メチルスルファニル) ピリミジン - 5 - イル] ボロン酸 (中間体57) (200mg、0.404mmol)、1 - (3 - フルオロ - 5 - ヨード - 4 - メトキシフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (段階C、中間体56) (185mg、0.404mmol)、炭酸カリウム (0.404mL、0.808mmol)、1, 1 - ビス (ジ - tert - ブチルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロライド (27.5mg、0.040mmol) およびTHF (5mL) をマイクロ波容器中で密閉し、120℃で30分間マイクロ波照射した。揮発分を減圧下に除去した。得られたポット残留物をアセトニトリル/水+0.1%TFA (10分以内で30%から100%有機成分、次に100%として2分、20mL/分) で溶離を行う分取HPLC (逆相、Waters SunFire PrepC18 OBD 5μm 19×150mm)

40

50

によって精製した。関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去し、暗色固体を得た。この暗色固体をEtOAc／ヘキサン（30%酢酸エチル（体積%））で展開を行う分取TLC（シリカゲル）によってさらに精製して、標題化合物を無色固体泡状物として得た。LCMS計算値＝781.14；実測値＝782.25（M+H）⁺。

【0415】

段階B：1－{3－[4－（{（4S，5R）－5－[3，5－ビス（トリフルオロメチル）フェニル]－4－メチル－2－オキソ－1，3－オキサゾリジン－3－イル}メチル－2－（メチルスルファニル）ピリミジン－5－イル]－5－フルオロ－4－メトキシフェニル}－5－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－カルボン酸

水酸化リチウム・1水和物（7.57mg、0.180mmol）の水（1mL）中溶液を3－{3－[4－（{（4S，5R）－5－[3，5－ビス（トリフルオロメチル）フェニル]－4－メチル－2－オキソ－1，3－オキサゾリジン－3－イル}メチル）－2－（メチルスルファニル）ピリミジン－5－イル]－4－メトキシフェニル}プロパン酸メチル（47mg、0.060mmol）の1，4－ジオキサン（1mL）中溶液に室温で加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌した。LCMS追跡によって、反応完了が示された。混合物が濁るまで粗取得液にHCl（1N）を加えた。この濁りをMeCNを加えることで溶解させた。得られた溶液をアセトニトリル／水＋0.05%HCOOH（10分以内で30%から100%有機成分、2分間100%に保持、20mL／分）で溶離を行う分取HPLC（逆相、Kromasil（登録商標）100－5C18、100×21.1mm）によって精製した。関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して、白色固体を標題化合物として得た。LCMS計算値＝753.11；実測値＝754.19（M+H）⁺。

【0416】

段階C：1－{3－[4－（{（4S，5R）－5－[3，5－ビス（トリフルオロメチル）フェニル]－4－メチル－2－オキソ－1，3－オキサゾリジン－3－イル}メチル）－2－（メチルスルホニル）ピリミジン－5－イル]－5－フルオロ－4－メトキシフェニル}－5－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－カルボン酸

1－{3－[4－（{（4S，5R）－5－[3，5－ビス（トリフルオロメチル）フェニル]－4－メチル－2－オキソ－1，3－オキサゾリジン－3－イル}メチル）－2－（メチルスルファニル）ピリミジン－5－イル]－5－フルオロ－4－メトキシフェニル}－5－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－カルボン酸（38mg、0.050mmol）、mCPBA（26.1mg、0.151mmol）およびDCM（1mL）を室温で2時間攪拌した。LCMS対、性によって反応完了が示された。揮発分を減圧下に除去した。得られた残留物をアセトニトリル／水＋0.05%HCOOH（10分以内に30%から100%有機成分、2分間100%に保持、20mL／分）で溶離を行う分取HPLC（逆相、Kromasil（登録商標）100－5C18、100×21.1mm）によって精製した。関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して、白色固体を標題化合物として得た。LCMS計算値＝785.10；実測値＝786.22（M+H）⁺。

【0417】

段階4；1－（3－[4－（{（4S，5R）－5－[3，5－ビス（トリフルオロメチル）フェニル]－4－メチル－2－オキソ－1，3－オキサゾリジン－3－イル}メチル）－2－（3，3－ジフルオロアゼチジン－1－イル）ピリミジン－5－イル]－5－フルオロ－4－メトキシフェニル}－5－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－カルボン酸

1－{3－[4－（{（4S，5R）－5－[3，5－ビス（トリフルオロメチル）フェニル]－4－メチル－2－オキソ－1，3－オキサゾリジン－3－イル}メチル－2－（メチルスルホニル）ピリミジン－5－イル]－5－フルオロ－4－メトキシフェニル}－5－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－カルボン酸（32mg、0.041mmol）、3，3－ジフルオロアゼチジン塩酸塩（21.11mg、0.163m

10

20

30

40

50

mol)、トリエチルアミン(0.057mL、0.407mmol)およびTHF(1mL)をuw容器中で密閉し、120℃で20分間マイクロ波照射した。粗混合物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、Biotage SNAPカートリッジ、シリカゲル、KP-Sil、50gカートリッジ)によって精製した。カラムをEtOAc/ヘキサン混合物(0%から40%)によって溶離した。関連する分画を合わせ、溶媒留去して、白色固体ガラス状物を標題化合物として得た。

【0418】

LCMS計算値=798.15;実測値=799.32(M+L)⁺。¹H-NMR(CDCl₃、500MHz)δ8.25(s、1H)、8.16(s、1H)、7.89(s、1H)、7.75(s、2H)、7.20(dd、J=11.3、2.0Hz、1H)、7.11(s、1H)、5.66(d、J=8.0Hz、1H)、4.77(d、J=17.0Hz、1H)、4.54(m、4H)、4.25(m、1H)、4.05(brs、1H)、3.951(s、1.5H)、3.946(s、1.5H)、0.72(s、1.5H)、0.72(s、1.5H)。

10

【0419】

市販の材料または合成について上記で説明した中間体から実施例187に記載の方法と類似の方法を用いて下記の化合物(表19)を合成した。

【0420】

表19

【0421】

20

【表21】

実施例	分子構造	LCMS (M+H) ⁺
188		776.26

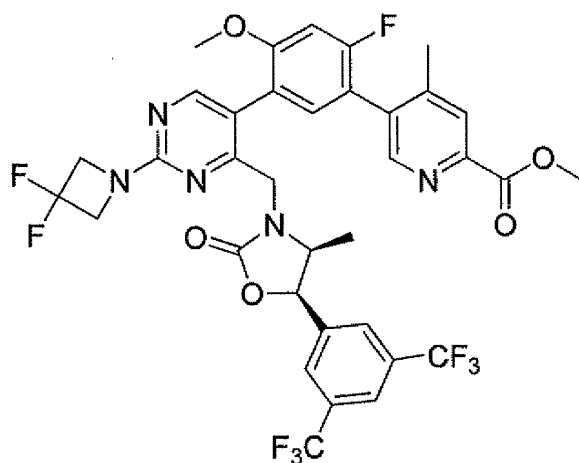
30

189		776.30
190		810.30
191		781.34

实施例 1 9 2
【0 4 2 2】

【 0 4 2 2 】

【化 8 2】



10

5- {5- [4- ({ (4S, 5R) -5- [3-5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル} メチル) -2- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) ピリミジン-5-イル] -2-フルオロ-4-メトキシフェニル) -4-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル

段階A: (4S, 5R) -5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -3- { [5-ブロモ-2- (メチルスルホニル) ピリミジン-4-イル] メチル} -4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

20

(4S, 5R) -5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -3- { [5-ブロモ-2- (メチルスルファニル) ピリミジン-4-イル] メチル} -4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (中間体45) (1. 2544 g、2. 366 mmol) および3-クロロ過安息香酸 (1. 225 g、7. 10 mmol) を室温で終夜にわたりCH₂Cl₂ (20 mL) 中で混合した。粗取得液をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、Isolute Flash Si; 100 g プレパックカートリッジ) によって精製した。カラムをEtOAc/ヘキサン混合物 (0% から60%) によって溶離して、無色固体を標題化合物としてを得た。LCMS 計算値= 560. 98; 実測値= 564. 04。

30

【0423】

段階B: (4S, 5R) -5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -3- { [5-ブロモ-2- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-イル] メチル} -4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

段階Aからの (4S, 5R) -5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -3- { [5-ブロモ-2- (メチルスルホニル) ピリミジン-4-イル] メチル} -4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1. 4428 g、2. 57 mmol)、3, 3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩 (0. 997 g、7. 70 mmol)、トリエチルアミン (1. 788 mL、12. 83 mmol) およびTHF (25 mL) を63℃油浴で終夜加熱した。反応粗取得液をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、Isolute Flash Si; 100 g プレパックカートリッジ) によって精製した。カラムをによって溶離しEtOAc/ヘキサン混合物 (0% から40%)。関連する分画を合わせ、溶媒留去して、明黄色固体泡状物を標題化合物として得た。LCMS 計算値= 574. 03; 実測値= 575. 09 (M+H)⁺。

40

【0424】

段階C: (4S, 5R) -5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -3- { [2- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) -5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリミジン-4-イル] メチル} -4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

段階Bからの (4S, 5R) -5- [3, 5-ビス (フルオロメチル) フェニル] -3

50

ー { [5-ブromo-2-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル]メチル}-4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (574.7 mg、0.999 mmol)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(ii)ジクロライド・ジクロロメタン錯体 (82 mg、0.100 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (304 mg、1.199 mmol)、酢酸カリウム (147 mg、1.499 mmol)、1, 4-ジオキサン (2.220 mL) および DMSO (7.770 mL) をuw容器中で密閉し、140℃で20分間マイクロ波照射した。LCMSで、原料の完全な消費と所望の生成物および他の不純物/副生成物の生成が示された。揮発分を減圧下に除去した。得られたポット残留物を分取HPLC (逆相、Waters SunFire PrepC18 OBD 5 μm 19×150 mm) で溶離を行うアセトニトリル/水+0.05% HCOOH (10分以内で30%から100%有機成分、2分間100%の保持、20 mL/分) によって精製した。関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して、暗色固体ガラス状物を標題化合物 (約40%純度) および他の不純物/副生成物の混合物として得た。それを下記の段階に精製せずに用いた。LCMS計算値=622.20; 実測値=623.28 (M+H)⁺。

【0425】

段階D: 5-{5-[4-({(4S, 5R)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}メチル)-2-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-2-フルオロ-4-メトキシフェニル}-4-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル

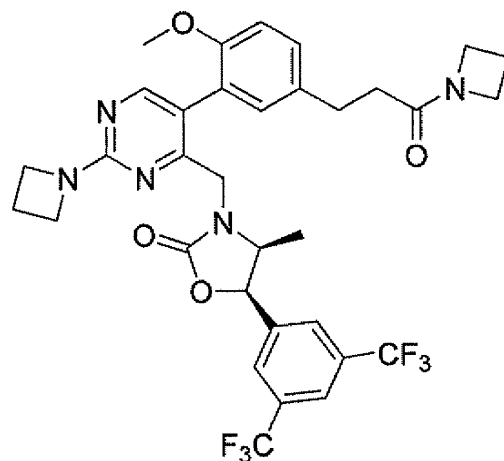
段階Cからの(4S, 5R)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{[2-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-4-イル]メチル}-4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (83 mg、0.133 mmol)、中間体58 (40 mg、0.100 mmol)、炭酸カリウム (0.138 mL、0.277 mmol)、1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロライド (5 mg、7.36 μmol) およびテトラヒドロフラン (1.5 mL) をマイクロ波容器中で密閉し、140℃で25分間マイクロ波照射した。揮発分を減圧下に除去した。得られたポット残留物をアセトニトリル/水+0.05% HCOOH (10分以内で30%から100%有機成分、2分間100%の保持、20 mL/分) で溶離を行う分取HPLC (逆相、Waters SunFire PrepC 18 OBD 5 μm 19×50 mm) によって精製した。関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して、褐色ガラス状物を標題化合物のギ酸塩として得た。LCMS計算値=769.19; 実測値=770.35 (M+H)⁺。

【0426】

実施例193

【0427】

【化 8 3】



10

アゼチジン 3- { 3- [4- ({ (4 S, 5 R) - 5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル } メチル) - 2- (アゼチジン-1-イル) ピリミジン-5-イル] - 4-メトキシフェニル } プロパンアミド

実施例 140 段階 B からの 3- { 3- [4- ({ (4 S, 5 R) - 5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル } メチル) - 2- (メチルスルホニル) ピリミジン-5-イル] - 4-メトキシフェニル } プロパン酸メチル (50 mg、0.074 mmol)、アゼチジン (21.1 mg、0.37 mmol) の THF (5 mL) 中混合物を 25℃ で終夜攪拌した。溶媒を除去した。残留物を、EtOAc / ヘキサン (2 / 8) で溶離を行うシリカゲル Biotage 40S のカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を黄色ガム状物として得た。¹H NMR (CDCl₃、500 MHz) δ 8.13 (s、1H)、7.90 (s、1H)、7.77 (s、2H)、7.41 (d、J = 8 Hz、1H)、7.02 (d、J = 2 Hz、1H)、6.91 (d、J = 8 Hz、1H)、5.65 (d、J = 8.5 Hz、1H)、4.74 (m、1H)、4.38 (m、1H)、4.24 (m、4H)、3.80-4.08 (m、5H)、3.81 (s、3H)、2.94 (t、J = 7.5 Hz、2H)、2.45 (m、2H)、2.38 (t、J = 7.5 Hz、1H)、2.24 (m、2H)、0.71 (d、J = 6.5 Hz、3H)。LCMS = 678.7 (M+H)⁺。

20

30

【0428】

市販の材料または合成について上記で説明した中間体から、既報の方法と類似の方法を用いて、下記の化合物 (表 20) を合成した。

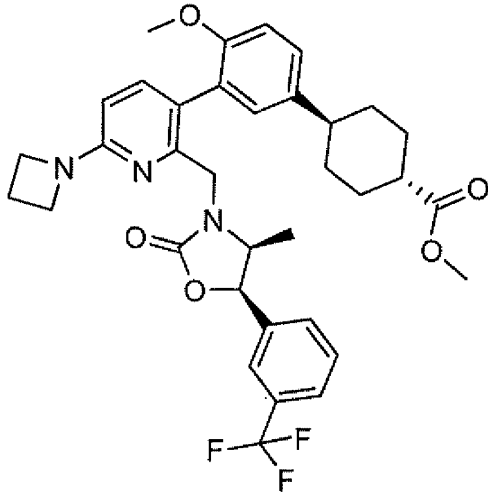
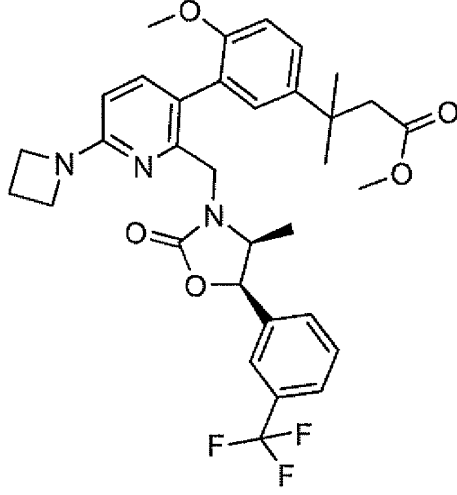
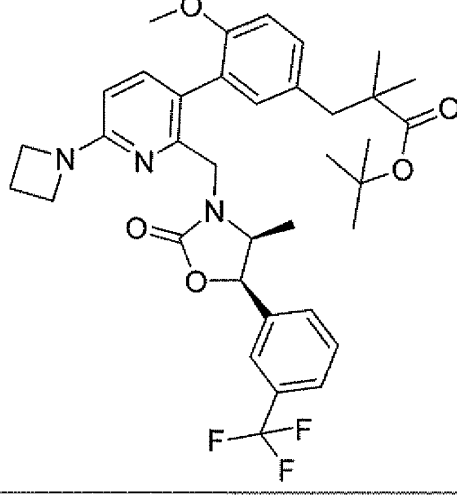
【0429】

表 20

【0430】

40

【表 2 2】

実施例	分子構造	LCMS (M+H) ⁺
194		638.2
195		612.3
196		654.3

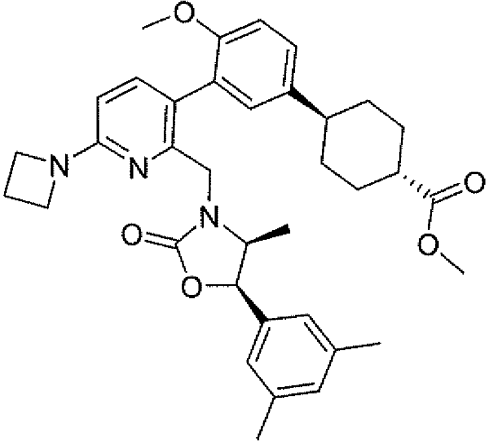
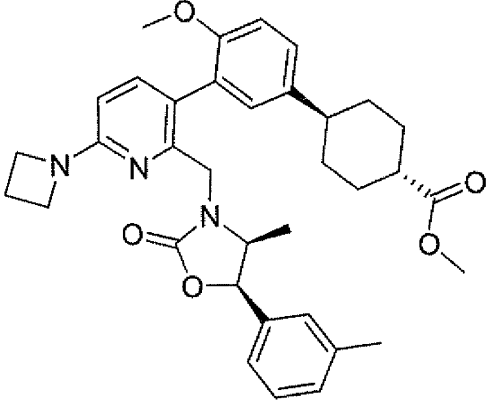
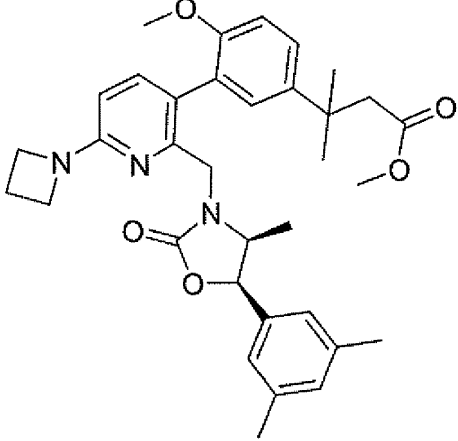
10

20

30

40

[illegible]

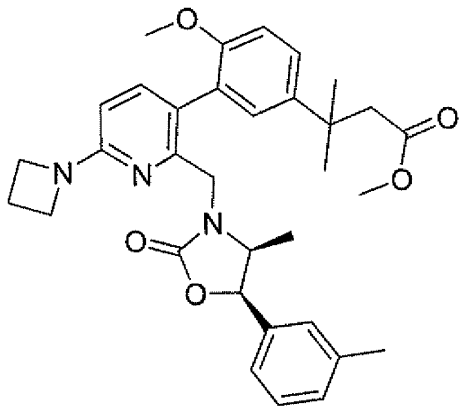
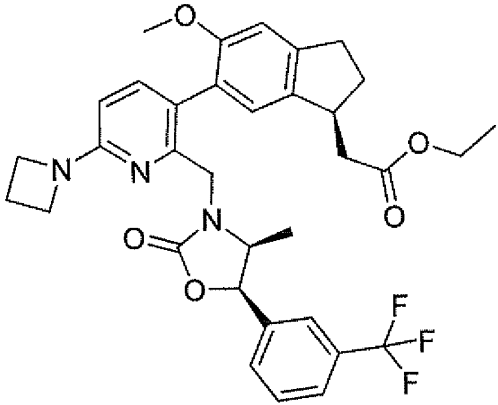
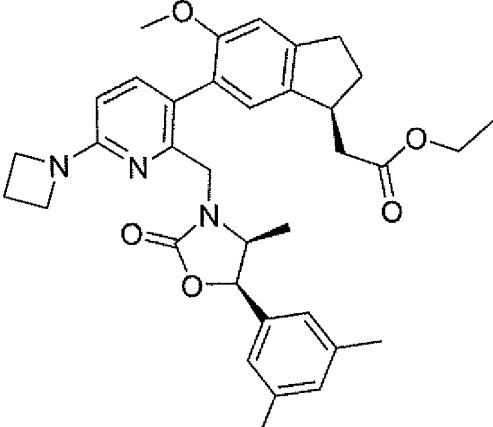
200		598.3
201		584.4
202		572.3

10

20

30

40

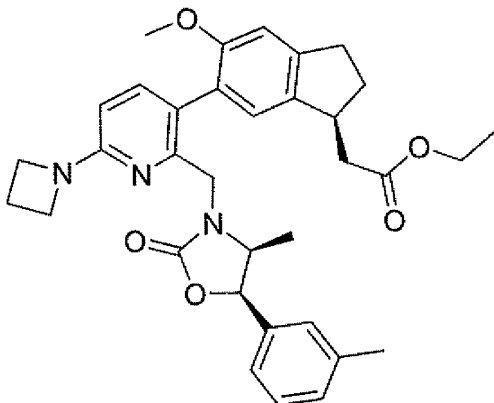
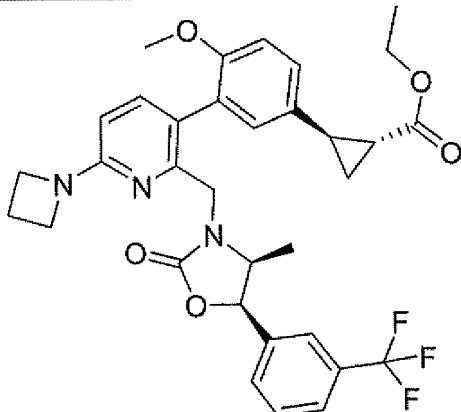
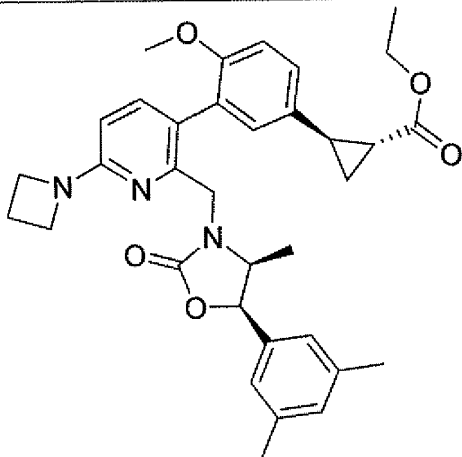
203		558.3
204		624.2
205		584.3

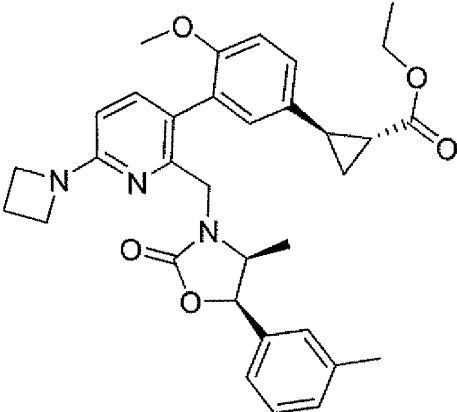
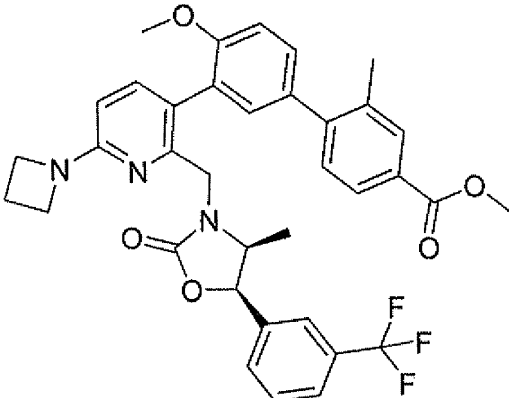
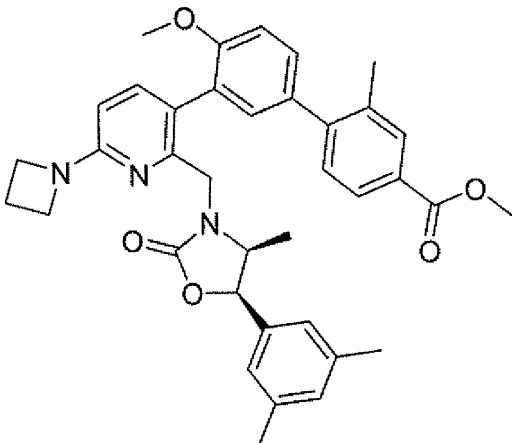
10

20

30

40

206		570.4
207		610.2
208		570.4

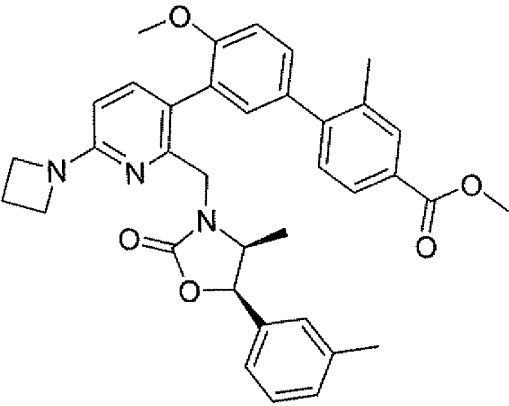
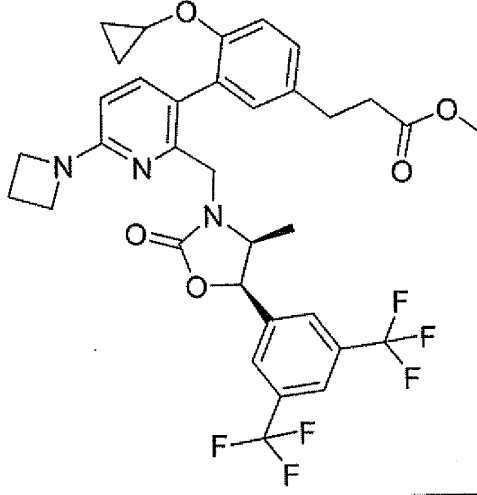
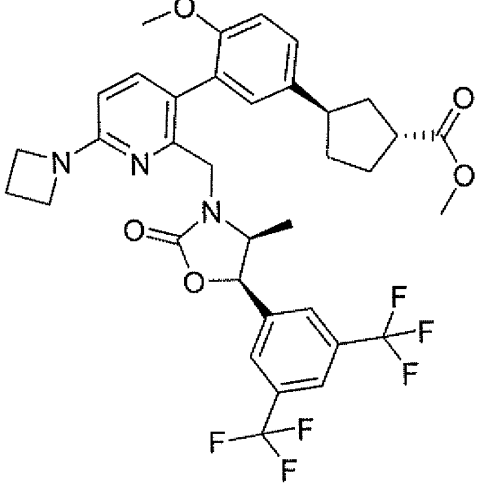
209		556.2
210		646.3
211		606.3

10

20

30

40

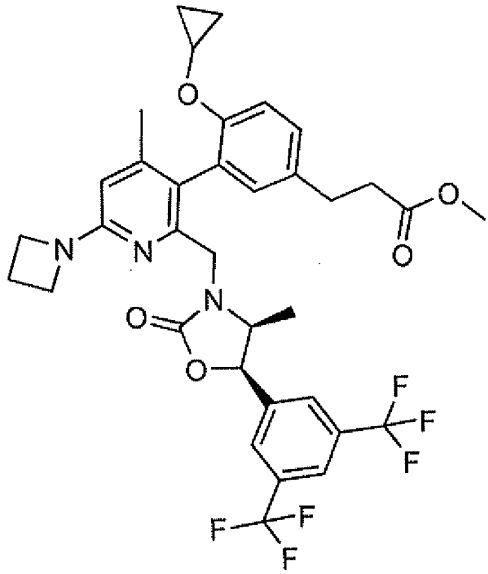
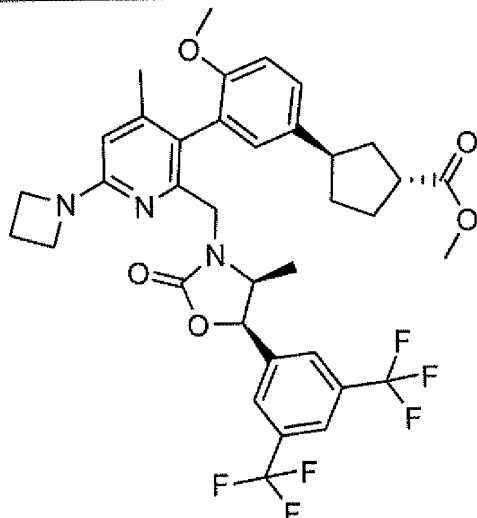
212		592.3
213		678.4
214	 シクロペンチルでトランス/ラセミ体	692.4

10

20

30

40

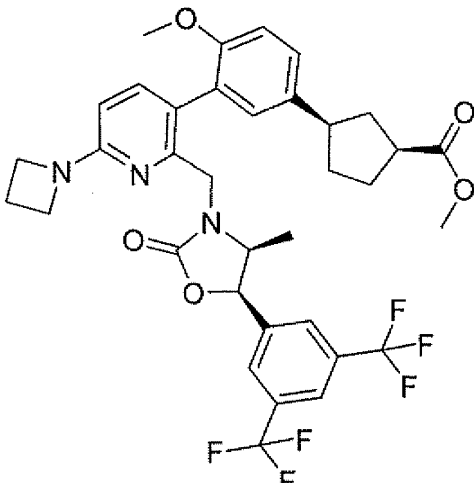
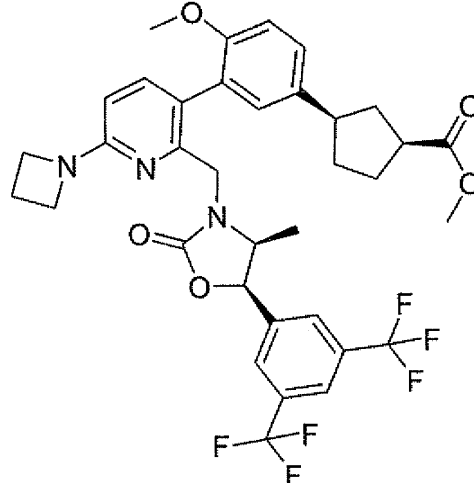
215	 Chemical structure of compound 215: A pyridine ring substituted with a cyclobutyl group at position 4, a methyl group at position 3, and a (2-((4,4,4-trifluorophenyl)oxy)-2-methylpropanoyl) group at position 2. The pyridine ring is also substituted with a (2-((4,4,4-trifluorophenyl)oxy)-2-methylpropanoyl) group at position 6. The pyridine ring is also substituted with a (2-((4,4,4-trifluorophenyl)oxy)-2-methylpropanoyl) group at position 2.	692.4
216	 Chemical structure of compound 216: A pyridine ring substituted with a cyclobutyl group at position 4, a methyl group at position 3, and a (2-((4,4,4-trifluorophenyl)oxy)-2-methylpropanoyl) group at position 2. The pyridine ring is also substituted with a (2-((4,4,4-trifluorophenyl)oxy)-2-methylpropanoyl) group at position 6. The pyridine ring is also substituted with a (2-((4,4,4-trifluorophenyl)oxy)-2-methylpropanoyl) group at position 2. シクロペンチルでトランス/ラセミ体；アトロプ異性体の混合物	706.4

10

20

30

40

217	 シクロペンチルでシス、エナンチオマー 1	692.4	10
218	 シクロペンチルでシス、エナンチオマー 2	692.4	30

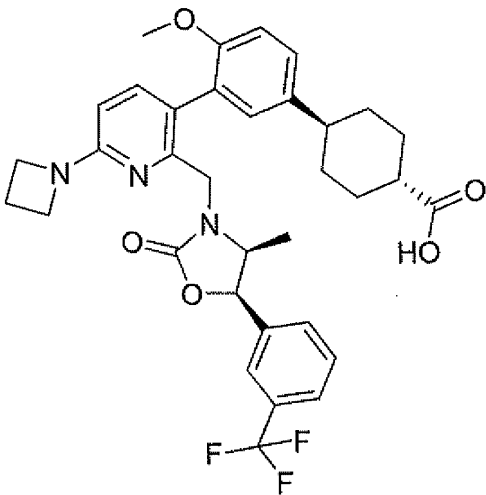
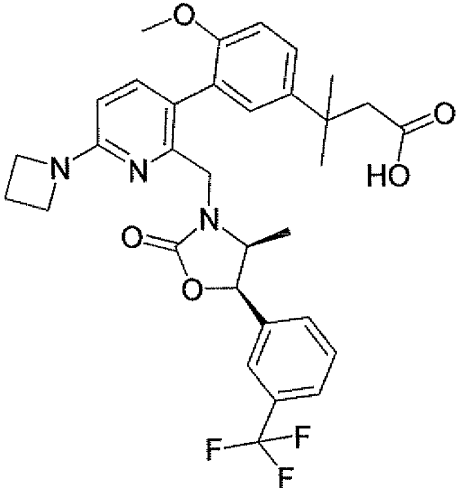
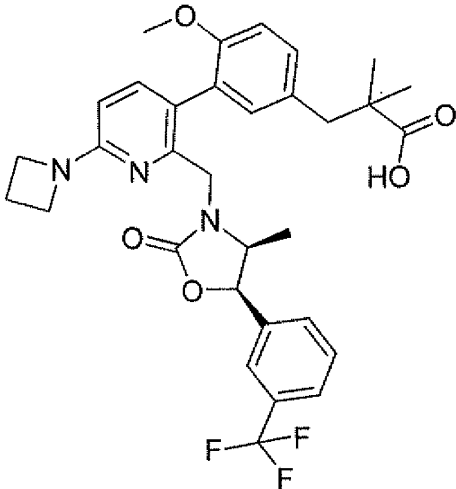
市販の材料または合成について上記で説明した中間体からについて記載の方法と類似の方法を用いて実施例 60 および 61 下記の化合物（表 21）を合成した。

【 0 4 3 1 】

表 2 1

【 0 4 3 2 】

【表 2 3】

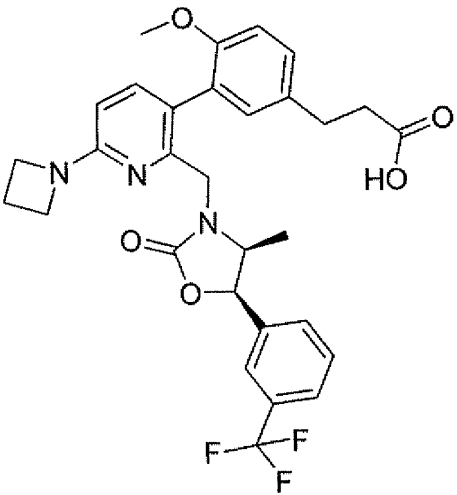
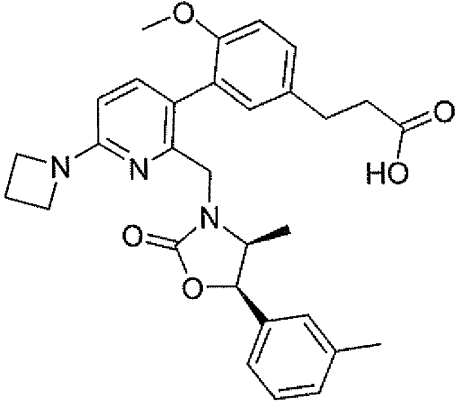
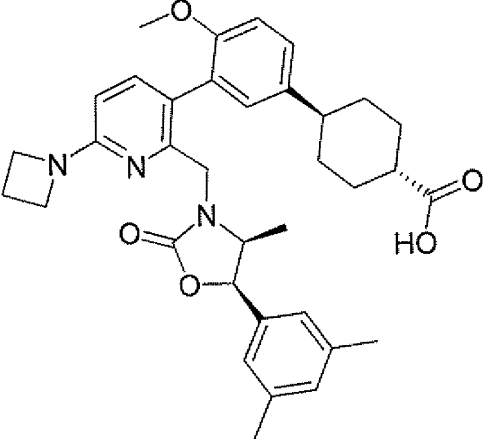
実施例	分子構造	LCMS (M+H) ⁺
219		624.2
220		598.2
221		598.2

10

20

30

40

222		570.2
223		516.2
224		584.3

10

20

30

40

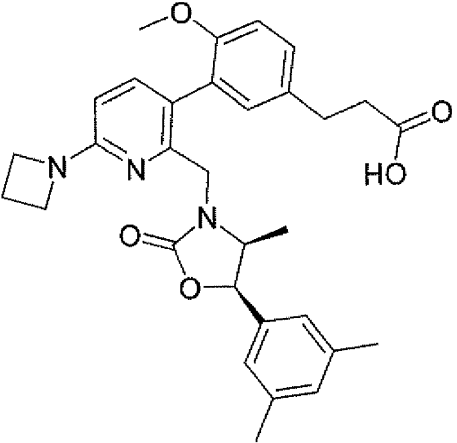
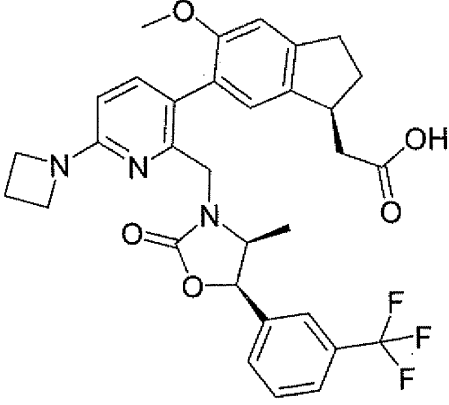
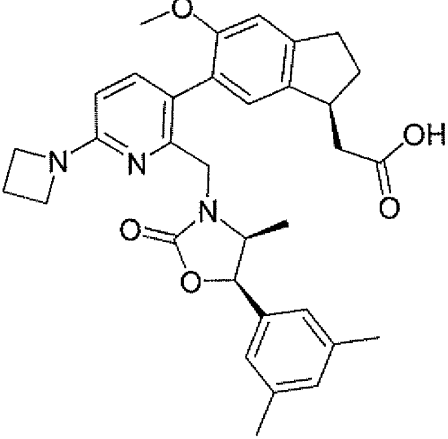
225		570.3
226		558.3
227		558.3

10

20

30

40

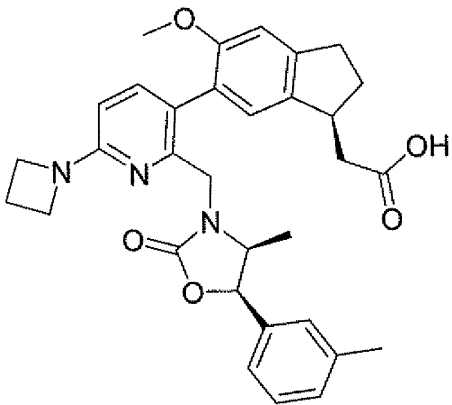
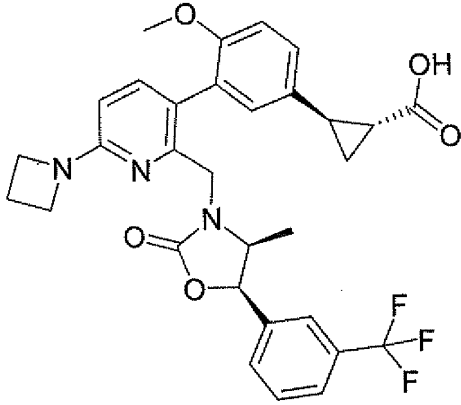
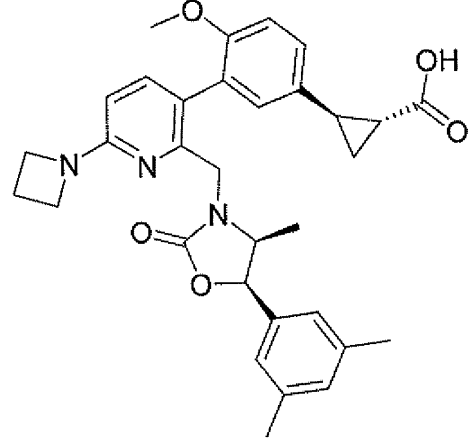
228		530.2
229		596.4
230		556.3

10

20

30

40

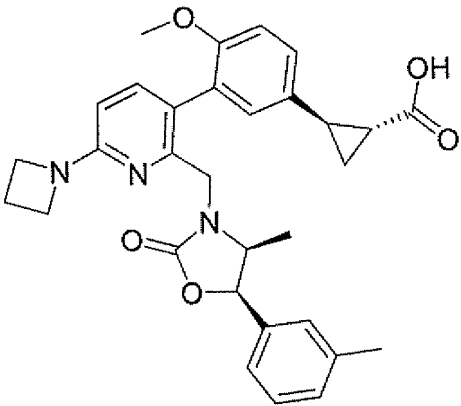
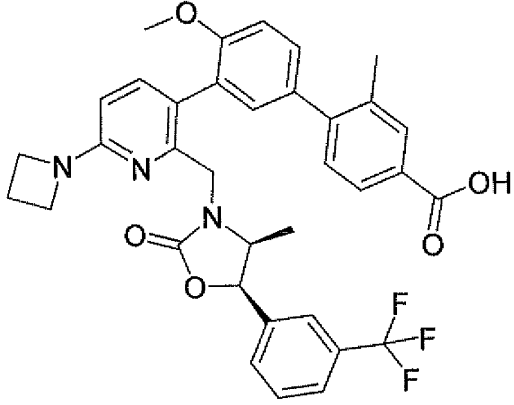
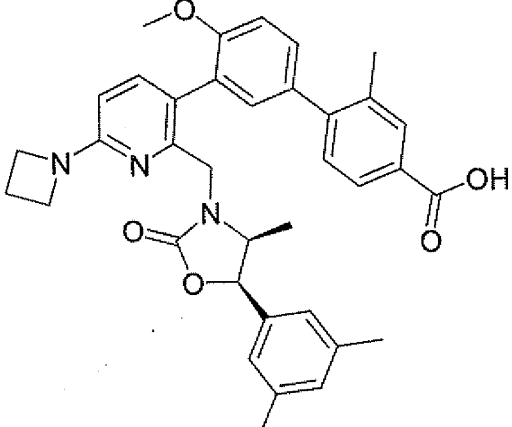
231		542.3
232		582.2
233		542.2

10

20

30

40

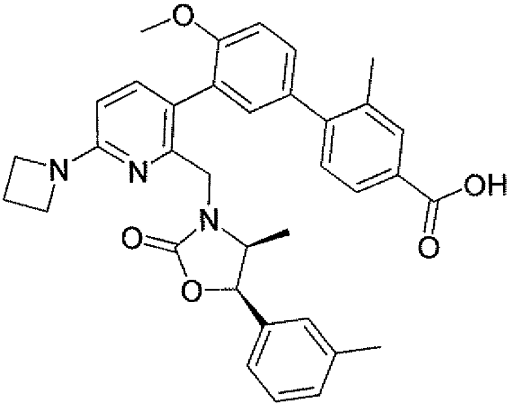
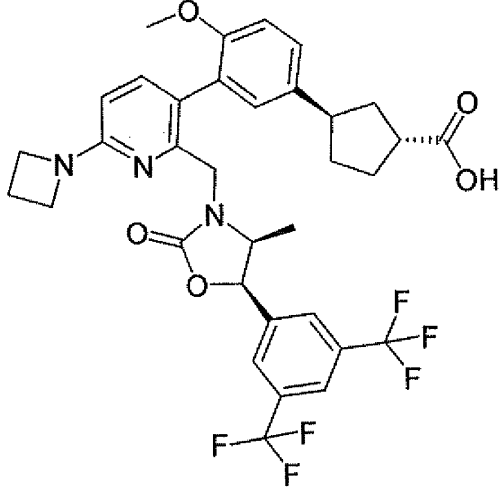
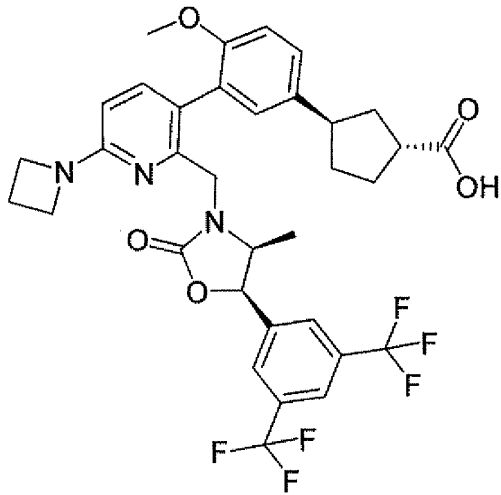
234		528.5
235		632.3
236		592.3

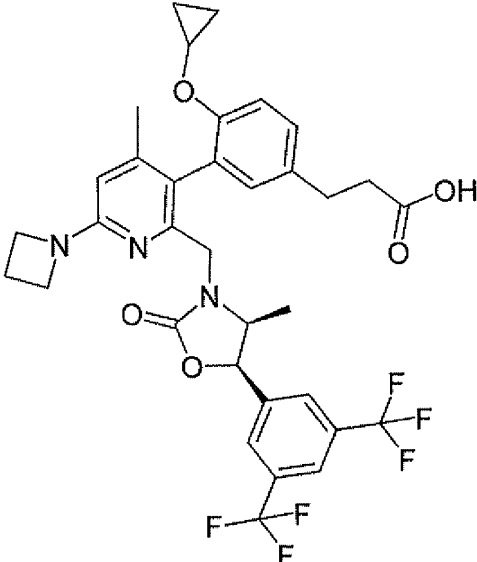
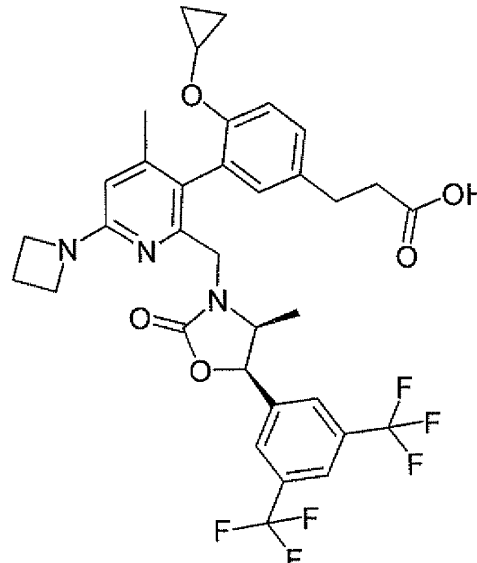
10

20

30

40

237		578.3	10
238	 シクロペンチルでトランス、エナンチオマーA	678.3	20
239	 シクロペンチルでトランス、エナンチオマーB	678.3	30 40

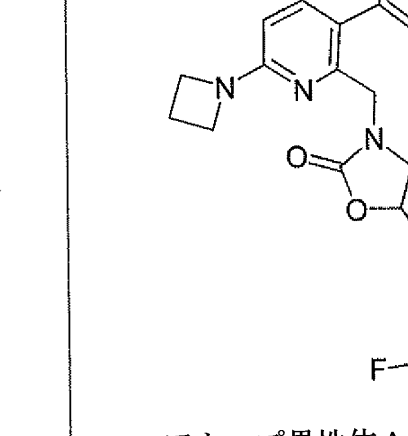
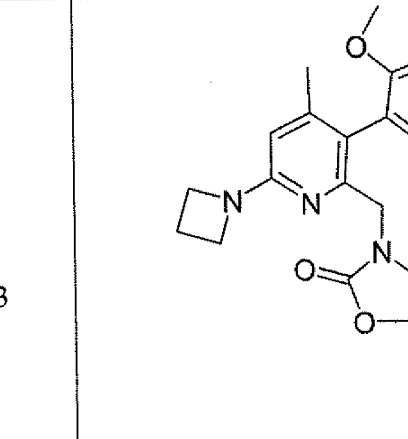
240	 Chemical structure of Atropine isomer A. It features a tropane bicyclic core (8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane) linked via an ester bond to a 2-methyl-4-(3-(4-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,2,2-trifluorophenyl)butyryl)phenyl group. The tropane nitrogen is substituted with a cyclobutyl group. The tropane ring also has a methyl group at the 3-position and a 2,2,2-trifluoroethyl group at the 1-position.	678.4
241	 Chemical structure of Atropine isomer B. It is identical to isomer A, but the stereochemistry at the chiral center (C-2) is different, resulting in a different spatial arrangement of the substituents.	678.4

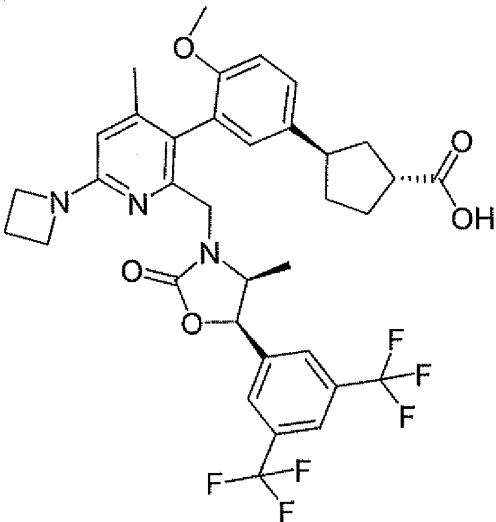
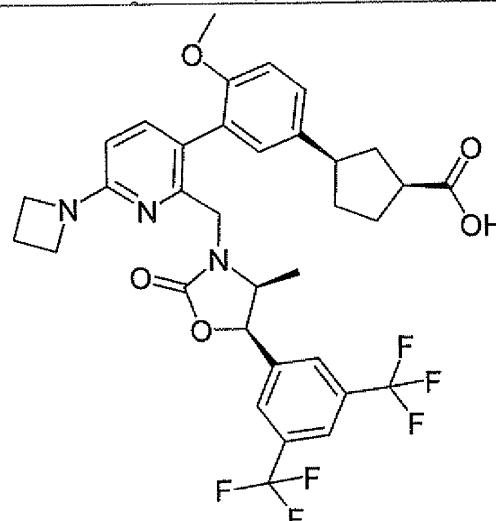
10

20

30

40

242	 アトロプ異性体A、エナンチオマー 1	692.4
243	 アトロプ異性体A、エナンチオマー 1	692.4

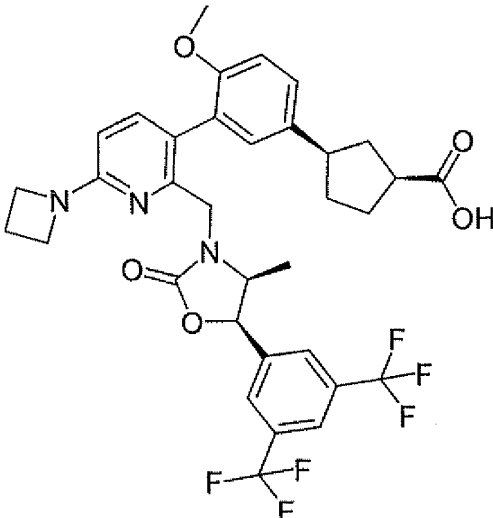
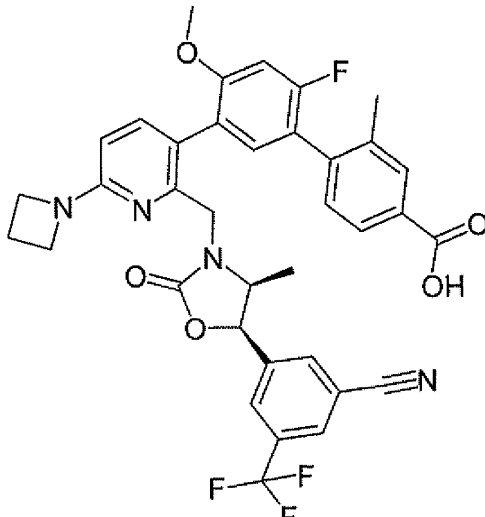
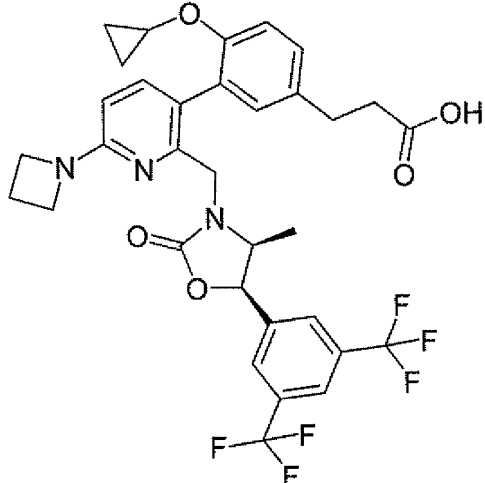
244	 アトロプ異性体B、エナンチオマー1	692.4
245	 シクロペンチルでシス、エナンチオマー1	678.3

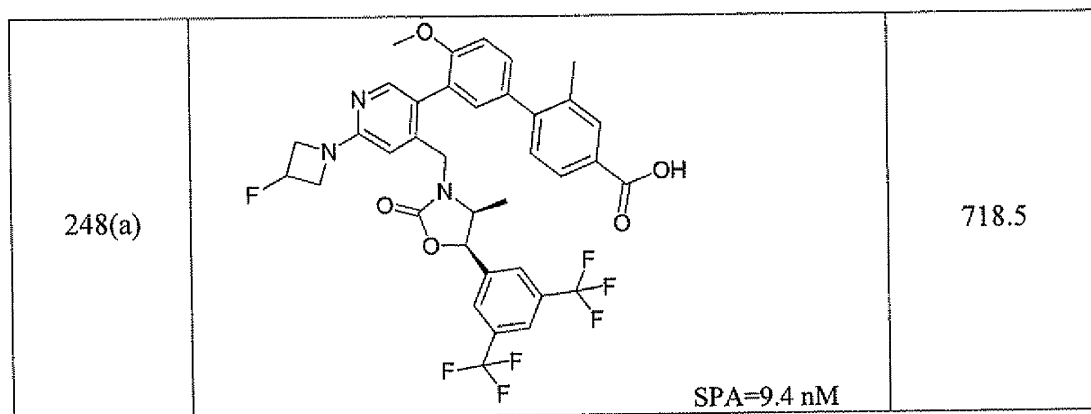
10

20

30

40

246	 シクロペンチルでシス、エナンチオマー 2	678.3	10
247		675.4	20
248		664.3	40

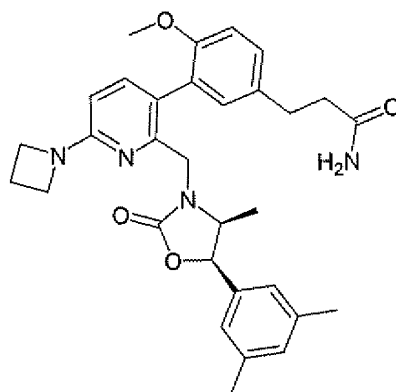


10

実施例 249

【0433】

【化84】



20

3-[3-(6-アゼチジン-1-イル-2-{[(4S, 5R)-5-(3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-イル)-4-メトキシフェニル]プロパンアミド

30

3-[3-(6-アゼチジン-1-イル-2-{[(4S, 5R)-5-(3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-イル)-4-メトキシフェニル]プロパン酸(実施例228)(8mg、0.014mmol)のDCM(2mL)中溶液に、オキサリルクロライド(2M DCM中溶液)(100μL、0.200mmol)およびDMF 1滴を加えた。溶液を30分間攪拌し、濃縮し、THF(2mL)に溶かし、水酸化アンモニウム(50μL、0.360mmol)を加え、終夜攪拌した。混合物をTFA 50μLで酸性とし、濃縮し、MeOHに溶かし、濾過し、RP HPLCによって精製して、標題化合物を得た。質量スペクトラム(ESI)529.5。¹H NMR(500MHz、CD₃OD): δ 7.31(d、J=8.3Hz、1H); 7.20(dd、J=8.4、2.3Hz、1H); 7.02(s、1H); 6.96(s、2H); 6.83(s、2H); 6.35(d、J=8.4Hz、1H); 5.40(d、J=8.5Hz、1H); 4.80-4.48(m、1H); 4.24-3.64(m、2H); 4.05(t、J=7.4Hz、4H); 3.75(s、3H); 2.88(m、2H); 2.48(m、3H); 2.41(m、2H); 2.28(s、6H); 0.59(m、3H)。

40

【0434】

市販の材料または合成について上記で説明した中間体から実施例249について記載の方法と類似の方法を用いて下記の化合物(表22)を合成した。

【0435】

50

表 2 2
 【 0 4 3 6 】
 【表 2 4】

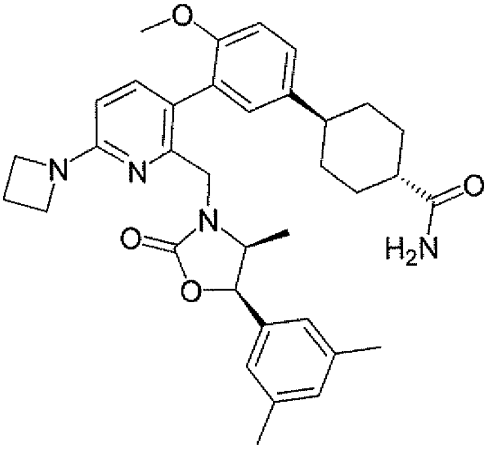
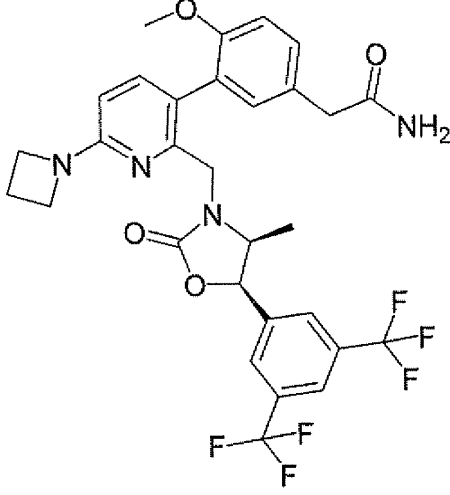
実施例	分子構造	LCMS (M+H) ⁺
250		541.5
251		623.5
252		581.4

10

20

30

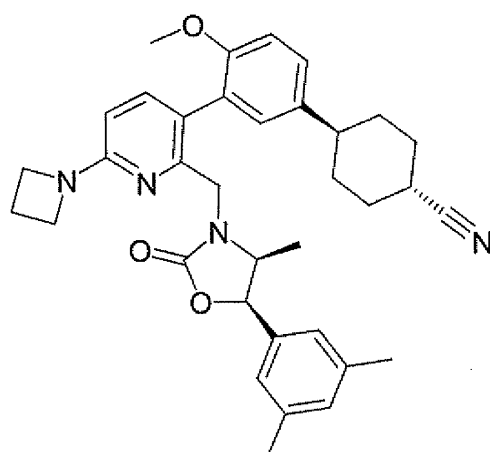
40

253		583.4
254		623.3

実施例 255

【0437】

【化85】



トランス-4-[3-(6-アゼチジン-1-イル-2-{[(4S, 5R)-5-(3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-イル)-4-メトキシフェニル]シクロヘキサンカルボニトリル

トランス-4-[3-(6-アゼチジン-1-イル-2-{[(4S, 5R)-5-(3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-

10

20

30

40

50

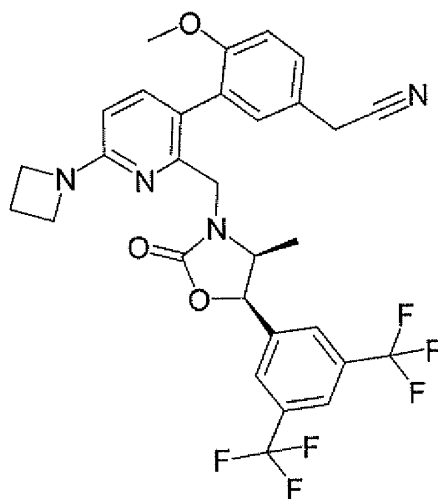
イル}メチル}ピリジン-3-イル)-4-メトキシフェニル]シクロヘキサンカルボキサミド(実施例253)(21mg、0.036mmol)およびシアヌクロライド(13.29mg、0.072mmol)のDMF(2mL)中溶液を室温で窒素下に攪拌した。30分後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去した。粗取得物を流量20mL/分で8分間かけての10%から100%のMeCN(0.1%TFA)/水(0.1%TFA)、100%で1分保持の勾配で溶離を行うKromasil(登録商標)-5C18 21.2×100mmカラムでのRP HPLCによって精製して、標題化合物をTFA塩として得た。質量スペクトラム(ESI)565.3(M+1)。¹H NMR(500MHz、CD₃OD)：(アトロプ異性体)δ7.69(d、J=8.9Hz、1H)；7.31(m、1H)；7.13-7.02(m、2H)；6.97(s、1H)；6.79(d、J=8.9Hz、1H)；6.75(s、2H)；5.14(dd、J=7.7、33.1Hz、1H)；4.65(m、1H)；4.38(t、J=7.7Hz、4H)；4.26(dd、J=16.1、61.4Hz、1H)；3.78(d、J=8.5Hz、3H)；3.59(m、1H)；2.67-2.53(m、4H)；2.27(s、6H)；2.18(d、J=11.2Hz、2H)；1.95-1.84(m、2H)；1.69(q、J=12.6Hz、2H)；1.51(q、J=12.5Hz、2H)；0.41(d、J=6.6Hz、3H)。

【0438】

実施例256

【0439】

【化86】



{3-[6-アゼチジン-1-イル-2-({(4S, 5R)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}メチル)ピリジン-3-イル]-4-メトキシフェニル}アセトニトリル

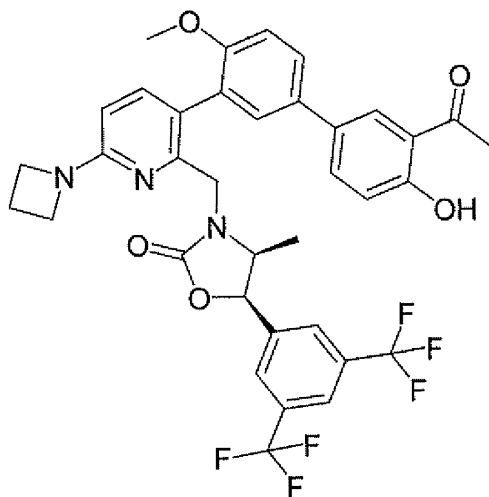
実施例255について記載の方法と類似の方法を用いて、2-{3-[6-アゼチジン-1-イル-2-({(4S, 5R)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}メチル)ピリジン-3-イル]-4-メトキシフェニル}アセトアミド(実施例254)から標題化合物を合成した。質量スペクトラム(ESI)605.2(M+1)。¹H NMR(500MHz、CD₃OD)：δ7.97(s、1H)；7.87(s、2H)；7.50(d、J=8.6Hz、1H)；7.39(d、J=8.5Hz、1H)；7.22(s、1H)；7.10(d、J=8.3Hz、1H)；6.57(d、J=8.6Hz、1H)；5.67(m、1H)；4.68(d、J=16.0Hz、1H)；4.20(t、J=7.7Hz、4H)；4.07(m、2H)；3.86(s、2H)；3.81(s、3H)；2.49(m、2H)；0.56(m、3H)。

【0440】

実施例 257

【0441】

【化87】



(4S, 5R) - 3 - { [3 - (3' - アセチル - 4' - ヒドロキシ - 4 - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 6 - アゼチジン - 1 - イルピリジン - 2 - イル] メチル } - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 1 - オキサゾリン - 2 - オン

段階A : (4S, 5R) - 3 - ({ 3 - [3' - アセチル - 4' - (ベンジルオキシ) - 4 - メトキシビフェニル - 3 - イル] - 6 - アゼチジン - 1 - イルピリジン - 2 - イル } メチル) - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリン - 2 - オン

1 - (5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシフェニル) エタノン (505mg、2.348mmol) および炭酸セシウム (1339mg、4.11mmol) のDMF (5mL) 中混合物に、臭化ベンジル (0.351mL、2.94mmol) を加え、得られた混合物を終夜撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水で2回、次にブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去した。残留物をEtOAc／ヘキサンで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、てを得た。1 - [2 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモフェニル] エタノン709mg、そのうちの703mg (2.304mmol) を1, 4 - ジオキサン (2mL) / DMSO (10mL) 中のBISPI (731mg、2.88mmol)、PdCl₂ (dppf) (202mg、0.276mmol) および酢酸カリウム (452mg、4.61mmol) と合わせた。混合物を80℃で終夜加熱した。固体をシリカ層で濾過し、EtOAcで洗浄した。水を加え、濾液をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を、EtOAc／ヘキサンで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、1 - [2 - (ベンジルオキシ) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] エタノン634mgを得た。1 - [2 - (ベンジルオキシ) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] エタノン64mg (0.182mmol)、(4S, 5R) - 3 - { [6 - アゼチジン - 1 - イル - 3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 - イル] メチル } - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリン - 2 - オン (実施例27) 63mg (0.105mmol)、炭酸カリウム (1M水溶液) (0.400mL、0.400mmol) および1, 1' - ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロライド (15mg、0.023mmol) の1, 4 - ジオキサン (1.5mL) 中混合物をマイクロ波により4時間にわたって120℃で加熱し、120℃の油浴に移して終夜経過させた。混合物をシリカ層で濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液を濃縮し、EtOAc／ヘキサンで溶離を行

10

20

30

40

50

うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。質量スペクトラム (ESI) 790.6 (M+1)。

【0442】

段階B: (4S, 5R) - 3 - { [3 - (3' - アセチル - 4' - ヒドロキシ - 4 - メトキシビフェニル - 3 - イル) - 6 - アゼチジン - 1 - イルピリジン - 2 - イル] メチル } - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

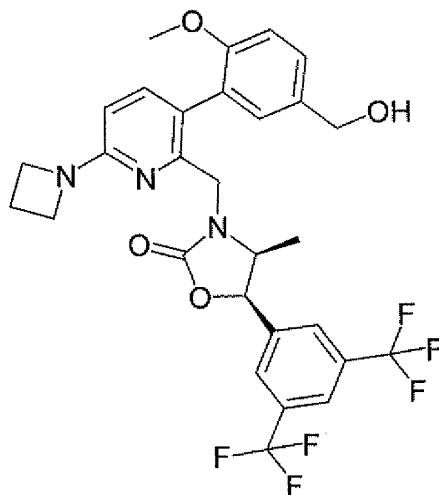
(4S, 5R) - 3 - ({3 - [3' - アセチル - 4' - (ベンジルオキシ) - 4 - メトキシビフェニル - 3 - イル] - 6 - アゼチジン - 1 - イルピリジン - 2 - イル} メチル) - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (実施例257段階A) (42mg, 0.053mmol) および 10% Pd/C (20mg, 0.053mmol) の EtOAc (2mL) 中混合物を脱気し、風船を用いて H₂ を流した。混合物を室温で H₂ 下に6時間攪拌し、窒素を流し、濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液を濃縮し、残留物を3:2ヘキサン/EtOAcで溶離を行うTLCによって精製して、標題化合物を得た。質量スペクトラム (ESI) 700.2 (M+1)。¹H NMR (500MHz, CD₃OD): (アトロプ異性体) δ 8.05 (s, 1H); 7.96 (s, 1H); 7.91 - 7.70 (m, 3H); 7.61 (dd, J = 2.3, 8.7Hz, 1H); 7.49 - 7.36 (m, 2H); 7.13 (d, J = 8.2Hz, 1H); 6.98 (d, J = 8.7Hz, 1H); 6.38 (d, J = 8.5Hz, 1H); 5.70 (brd, J = 75.7Hz, 1H); 4.69 (m, 1H); 4.43 - 3.73 (m, 9H); 2.68 (s, 3H); 2.42 (m, 2H); 0.65 (brd, J = 37.5Hz, 3H)。

【0443】

実施例258

【0444】

【化88】



(4S, 5R) - 3 - ({6 - アゼチジン - 1 - イル - 3 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メトキシフェニル] ピリジン - 2 - イル} メチル) - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

段階A: [4 - メトキシ - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] メタノール

(3 - ヨード - 4 - メトキシフェニル) メタノール (4.0g, 15.15mmol)、BISPIN (4.81g, 18.94mmol)、PdCl₂(dppi) (1.330g, 1.818mmol) および酢酸カリウム (2.97g, 30.3mmol) の 1, 4 - ジオキサン (10mL) / DMSO (50mL) 中混合物を 80℃ で終夜加熱した。固体をシリカ層で濾過し、EtOAcで洗浄した。水を濾液に加え、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃

縮した。残留物をEtOAc／ヘキサンで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得て、それをそれ以上精製せずに用いた。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : δ 7.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H) ; 7.40 (dd, J = 2.3, 8.5 Hz, 1H) ; 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 4.51 (s, 2H) ; 3.79 (s, 3H) ; 1.33 (s, 12H) ; 1.23 (s, 6H) ; 1.19 (s, 12H)。

【0445】

段階B : (4S, 5R) - 3 - ({ 6 - アゼチジン - 1 - イル - 3 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メトキシフェニル] ピリジン - 2 - イル } メチル) - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

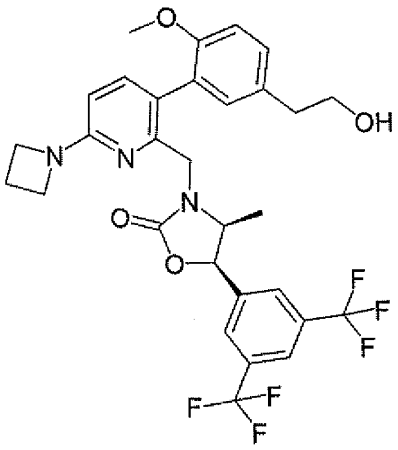
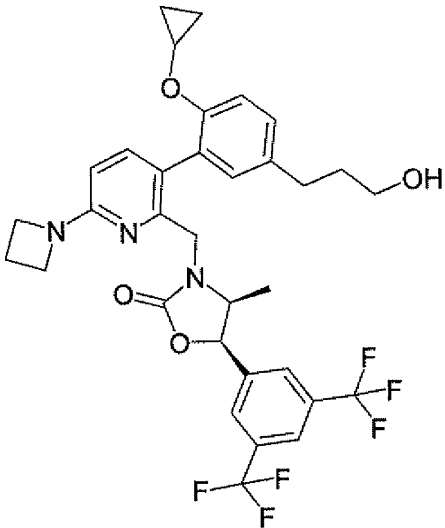
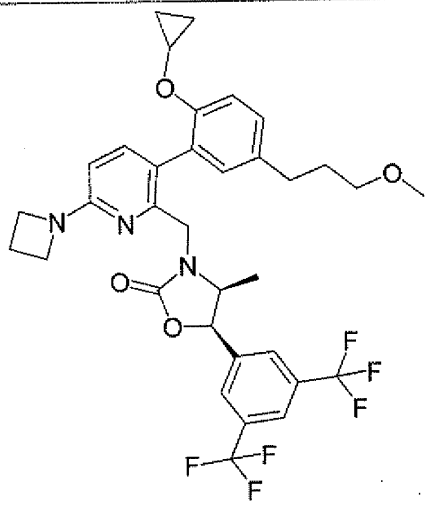
(4S, 5R) - 3 - [(6 - アゼチジン - 1 - イル - 3 - ブロモピリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (中間体 35) (943 mg, 1.752 mmol)、[4 - メトキシ - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] メタノール (実施例 258、段階 A) (555 mg, 2.102 mmol)、炭酸カリウム (1 M 水溶液) (4 mL, 4.00 mmol)、および 1, 1' - ビス (ジー t - ブチルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロライド (114 mg, 0.175 mmol) の THF (12 mL) 中混合物を 60 °C でマイクロ波下に 1 時間攪拌した。[4 - メトキシ - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] メタノール 125 mg を加え、加熱をさらに 30 分間続けた。反応混合物をシリカ層で濾過し、EtOAc で洗浄し、濃縮した。残留物を EtOAc／ヘキサンで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。RP HPLC を用いる 2 回目の精製によって、純粋な標題化合物を得た。質量スペクトラム (ESI) 596.3 (M+1)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : δ 7.96 (s, 1H) ; 7.88 (s, 2H) ; 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H) ; 7.16 (s, 1H) ; 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H) ; 6.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H) ; 5.72 (m, 1H) ; 4.65 (d, J = 16.3 Hz, 1H) ; 4.55 (s, 2H) ; 4.23 (s, 1H) ; 4.05 (t, J = 7.3 Hz, 4H) ; 3.90 (brs, 1H) ; 3.77 (s, 2H) ; 2.43 - 2.36 (m, 2H) ; 0.60 (s, 3H)。

【0446】

市販の材料または合成について上記で説明した中間体から実施例 258 について記載の方法と類似の方法を用いて下記の化合物 (表 23) を合成した。

【0447】

【表 2 5】

表 2 3		
実施例	分子構造	LCMS (M+H) ⁺
259		610.3
260		650.4
261		664.4

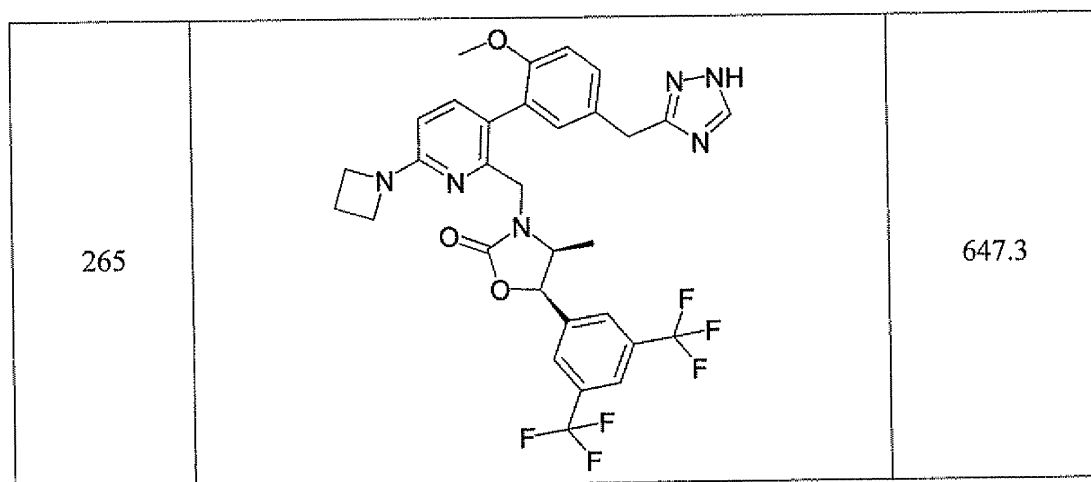
10

20

30

40

262	Chemical structure of diastereomer A: A pyridine ring substituted with a cyclobutyl group at the 3-position and a (4-methoxyphenyl)(cyclopentyl)methyl group at the 4-position. The pyridine ring is connected via a methylene group to the nitrogen of a 5-membered cyclic carbamate. The carbamate ring has a methyl group at the 2-position and a (4,4,4-trifluorophenyl)methyl group at the 4-position. The cyclopentyl group is attached to the 4-methoxyphenyl ring. ジアステレオマーA、ラセミ体	650.3	10
263	Chemical structure of diastereomer B: Similar to diastereomer A, but the cyclopentyl group is attached to the 4-methoxyphenyl ring at a different position, resulting in a different diastereomer. ジアステレオマーB、ラセミ体	650.4	20
264	Chemical structure of diastereomer C: Similar to diastereomer A, but the cyclopentyl group is replaced by a 3-hydroxypropyl group, which is attached to the 4-methoxyphenyl ring. ジアステレオマーC、ラセミ体	624.2	30

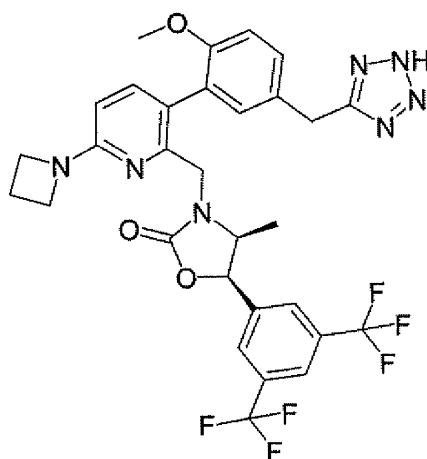


10

実施例 266

【0448】

【化89】



20

(4S, 5R) - 3 - ({ 6 - アゼチジン - 1 - イル - 3 - [2 - メトキシ - 5 - (2 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) フェニル] ピリジン - 2 - イル } メチル) - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

30

6 - アゼチジン - 1 - イル - 2 - ({ (4 S, 5 R) - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル } メチル) - 3 - [5 - (シアノメチル) - 2 - メトキシフェニル] ピリジニウム・トリフルオロ酢酸塩 (実施例 256) (15 mg、0.021 mmol)、トリエチルアミン塩酸塩 (15 mg、0.109 mmol) およびアジ化ナトリウム (30 mg、0.461 mmol) の NMP (2 mL) 中混合物を 150 °C で窒素下に 3 日間攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去した。残留物を RP HPLC によって精製して、標題化合物を得た。質量スペクトラム (ESI) 648.3 (M+1)。¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) : δ 7.97 (s、1H) ; 7.88 (s、2H) ; 7.30 (d、J = 8.4 Hz、1H) ; 7.26 (m、1H) ; 7.08 (s、1H) ; 7.01 (d、J = 8.5 Hz、1H) ; 6.34 (d、J = 8.4 Hz、1H) ; 5.70 (m、1H) ; 4.62 (d、J = 14.3 Hz、1H) ; 4.25 ([3/4] 2H) ; 4.20 (s、1H) ; 4.04 (t、J = 7.4 Hz、4H) ; 3.86 (br s、1H) ; 3.77 (s、3H) ; 2.43 - 2.36 (m、2H) ; 0.59 (m、3H)。

40

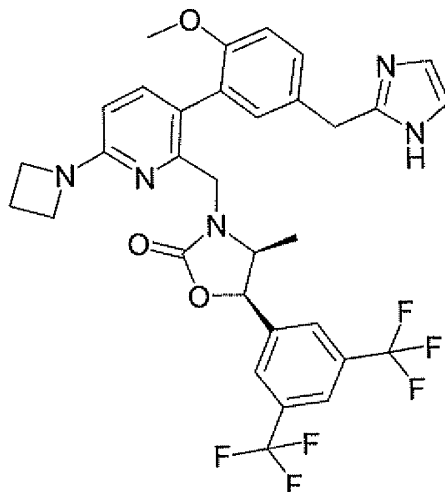
50

【0449】

実施例 267

【0450】

【化90】



10

(4S, 5R) - 3 - ({ 6 - アゼチジン - 1 - イル - 3 - [5 - (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - 2 - メトキシフェニル] ピリジン - 2 - イル } メチル) - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

20

(4S, 5R) - 3 - ({ 6 - アゼチジン - 1 - イル - 3 - [5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メトキシフェニル] ピリジン - 2 - イル } メチル) - 5 - [3 J 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (実施例 259) (32 mg, 0.052 mmol) の DCM (2 mL) 中溶液にデスマーチンベルヨージナン (24.49 mg, 0.058 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 40 分間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去した。残留物 (32 mg, 0.053 mmol) を MeOH (1 mL) に溶かし、0℃で窒素下にグリオキサール (20 μL, 0.175 mmol)、次にアンモニア (7 M MeOH 中溶液) (60 μL, 0.42 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 2.5 時間攪拌し、RP HPLC によって精製し、EtOAc に溶かし、2 M NaOH と次にブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。それを MeCN / 水から凍結乾燥して、標題化合物を得た。質量スペクトラム (ESI) 646.2 (M+1)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : δ 7.97 (s, 1H) ; 7.86 (s, 2H) ; 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H) ; 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H) ; 7.02 (s, 1H) ; 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H) ; 6.87 (s, 2H) ; 6.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H) ; 5.64 (m, 1H) ; 4.62 (d, J = 15.8 Hz, 1H) ; 4.18 (s, 1H) ; 4.06 - 3.66 (m, 10H) ; 2.40 (p, J = 7.4 Hz, 2H) ; 0.57 (br s, 3H)。

30

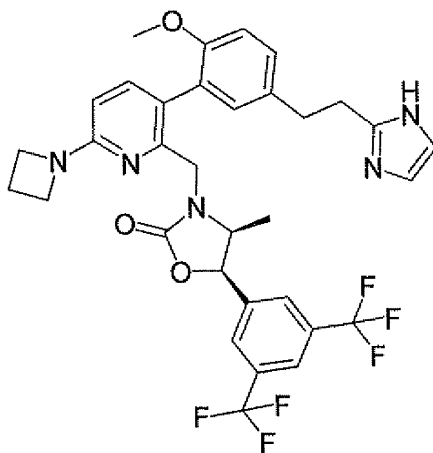
40

【0451】

実施例 268

【0452】

【化 9 1】



10

(4S, 5R) - 3 - [(6 - アゼチジン - 1 - イル - 3 - { 5 - [2 - (1 H - イミ
ダゾール - 2 - イル) エチル] - 2 - メトキシフェニル } ピリジン - 2 - イル) メチル]
- 5 - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 1 , 3 - オキサ
ゾリジン - 2 - オン

実施例 2 6 7 に記載の方法と類似の方法を用いて、(4S, 5R) - 3 - ({ 6 - アゼ
チジン - 1 - イル - 3 - [5 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メトキシフェニル] ピ
リジン - 2 - イル } メチル) - 5 - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -
4 - メチル - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (実施例 2 6 4) から標題化合物を合成
した。質量スペクトラム (E S I) 6 6 0 . 3 (M + 1) 。 ¹ H NMR (5 0 0 M H z
、 C D ₃ O D) : δ 7 . 9 7 (s 、 1 H) ; 7 . 8 9 (s 、 2 H) ; 7 . 2 4 (d 、 J =
8 . 3 H z 、 1 H) ; 7 . 1 1 (d d 、 J = 8 . 4 、 2 . 3 H z 、 1 H) ; 6 . 9 2 (d
、 J = 8 . 4 H z 、 1 H) ; 6 . 8 6 (s 、 2 H) ; 6 . 3 3 (d 、 J = 8 . 3 H z 、 1
H) ; 5 . 7 6 (d 、 J = 8 . 5 H z 、 1 H) ; 4 . 5 7 (m 、 1 H) ; 4 . 2 5 (m 、
1 H) ; 4 . 0 4 (t 、 J = 7 . 4 H z 、 4 H) ; 3 . 8 9 (s 、 1 H) ; 3 . 7 3 (s
、 3 H) ; 2 . 9 6 (s 、 4 H) ; 2 . 4 0 (p 、 J = 7 . 4 H z 、 2 H) ; 0 . 6 0 (s
、 3 H) 。

20

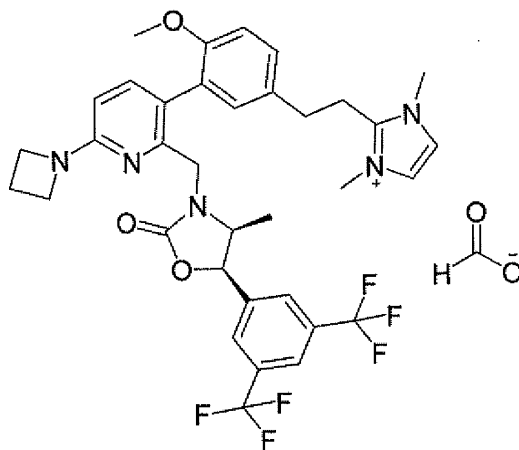
30

【 0 4 5 3 】

実施例 2 6 9

【 0 4 5 4 】

【化 9 2】



40

ギ酸 2 - (2 - { 3 - [6 - アゼチジン - 1 - イル - 2 - ({ (4 S , 5 R) - 5 - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 2 - オキサゾ - 1 , 3 - オ
キサゾリジン - 3 - イル } メチル) ピリジン - 3 - イル] - 4 - メトキシフェニル } エチ

50

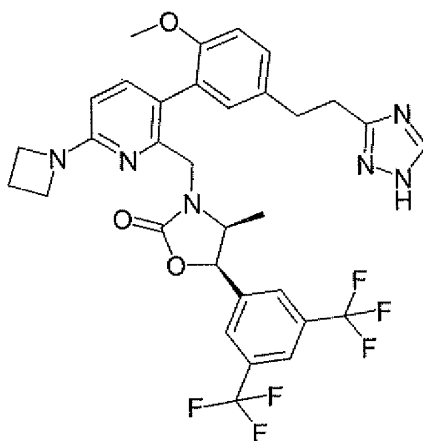
ル) - 1, 3-ジメチル-1H-イミダゾール-3-イウム

(4S, 5R) - 3 - [(6-アゼチジン-1-イル-3 - {5 - [(2 - (1H-イミダゾール-2-イル) エチル) - 2-メトキシフェニル} ピリジン-2-イル) メチル] - 5 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] - 4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (実施例268) (19mg, 0.029mmol) のTHF (2mL) 中溶液に室温で窒素下に、NaHMDs (1M THF中溶液) (0.027mL, 0.027mmol) と次にヨウ化メチル (3.60μL, 0.058mmol) を滴下し、得られた混合物を室温で攪拌した。45分の時点で、ヨウ化メチル1滴を加え、終夜攪拌した。ジクロロメタンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次にブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去した。残留物を流量20mL/分で8分間かけて10%から100%のMeCN (0.05% HCOOH) / 水 (0.05% HCOOH)、100%で1分保持の勾配で溶離を行うSunFire-5C18

OBD 19×150mmカラムを用いるRP HPLCによって精製した。生成物をMeCN/水から凍結乾燥して、標題化合物を得た。質量スペクトラム (ESI) 688.4 (M+1)。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) : δ 8.45 (s, 1H) ; 7.99 (s, 1H) ; 7.91 (s, 2H) ; 7.43 (s, 2B) ; 7.22 (d, J=8.3Hz, 1H) ; 7.11 (d, J=8.8Hz, 1H) ; 6.99 (d, J=8.4Hz, 1H) ; 6.86 (s, 1H) ; 6.33 (d, J=8.4Hz, 1H) ; 5.83 (m, 1H) ; 4.72-3.69 (m, 3H) ; 4.04 (s, 4H) ; 3.76 (s, 3H) ; 3.63 (s, 6H) ; 3.36 (t, J=7.0Hz, 2H) ; 3.02 (m, 2H) ; 2.41 (t, J=7.6Hz, 2H) ; 0.71 (s, 3H) 。

【0455】

実施例270



(4S, 5R) - 3 - [(6-アゼチジン-1-イル-3 - {2-メトキシ-5 - [2 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) エチル] フェニル} ピリジン-2-イル) メチル] - 5 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] - 4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

3 - {3 - [6-アゼチジン-1-イル-2 - ({ (4S, 5R) - 5 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] - 4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル} メチル) ピリジン-3-イル] - 4-メトキシフェニル} プロパン酸 (実施例60) (66mg, 0.14mmol) のDCM (4mL) 中溶液にオキサリクロライド (2M DCM中溶液) (0.259mL, 0.518mmol) およびDMF1滴を加えた。溶液を20分間攪拌し、濃縮し、THF (3mL) に溶かし、水酸化アンモニウム (0.144mL, 1.035mmol) を加え、終夜攪拌した。粗取得物を濃縮し、MeOHに溶かし、濾過し、RP HPLCによって精製して、3 - {3 - [6-アゼチジン-1-イル-2 - ({ (4S, 5R) - 5 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチ

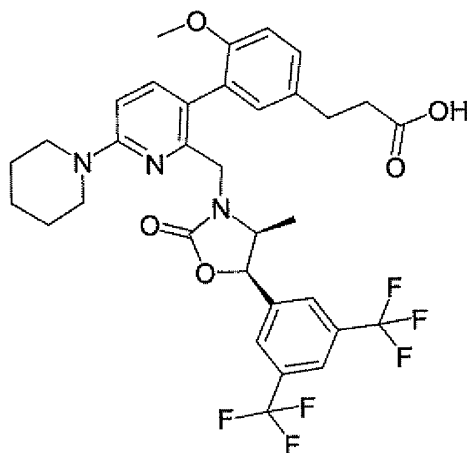
ル) フェニル] - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル} メチル) ピリジン - 3 - イル] - 4 - メトキシフェニル} プロパンアミド 38 mg (0.060 mmol) を得た。これを N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1 mL、7.50 mmol) と合わせ、120℃で40分間加熱した。反応混合物を濃縮し、AcOH (1 mL)、ヒドラジン水和物 (7.26 μL、0.119 mmol) を加え、90℃で1.5時間加熱した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を反応混合物に加え、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去した。残留物を TLC および RP HPLC によって精製し、MeCN/水から凍結乾燥して、標題化合物を得た。質量スペクトラム (ESI) 66.3 (M+1)。¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) : δ 8.07 (br s、1H) ; 7.97 (s、1H) ; 7.89 (s、2H) ; 7.25 (d、J = 8.3 Hz、1H) ; 7.14 (d、J = 8.4 Hz、1H) ; 6.94 (d、J = 8.4 Hz、1H) ; 6.89 (s、1H) ; 6.34 (d、J = 8.3 Hz、1H) ; 5.76 (s、1H) ; 4.57 (m、1H) ; 4.24 (m、1H) ; 4.05 (t、J = 7.4 Hz、4H) ; 3.92 (m、1H) ; 3.73 (s、3H) ; 3.03 (d、J = 14.7 Hz、4H) ; 2.45 - 2.37 (m、2H) ; 0.60 (s、3H)。

【0456】

実施例 271

【0457】

【化94】



3 - {3 - [2 - ({ (4S, 5R) - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル} メチル) - 6 - ピペリジン - 1 - イルピリジン - 3 - イル] - 4 - メトキシフェニル} プロパン酸

(4S, 5R) - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - [(3 - ブロモ - 6 - クロロピリジン - 2 - イル) メチル] - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (中間体 32) (500 mg、0.966 mmol)、3 - [4 - メトキシ - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] プロパン酸メチル (中間体 2) (370 mg、1.107 mmol)、炭酸カリウム (1 M 水溶液) (3 mL、3.00 mmol)、および 1, 1' - ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロライド (94 mg、0.145 mmol) の THF (5 mL) 中混合物を室温で窒素下に終夜攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去した。残留物を、EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、3 - {3 - [2 - ({ (4S, 5R) - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル} メチル) - 6 - クロロピリジン - 3 - イル] - 4 - メトキシフェニル} プロパン酸エチル 582 mg を得た。このエステル 29

4 mg (0.456 mmol) を THF (2 mL) / EtOH (0.5 mL) 中の LiOH (1 M 水溶液) (1 mL、1.000 mmol) と合わせ、室温で窒素下に終夜撹拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して、3- {3- [2- ({ (4S, 5R) - 5- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル} メチル) - 6-ピペリジン-1-イルピリジン-3-イル] - 4-メトキシフェニル} プロパン酸 267 mg を得て、そのうちの 30 mg を銅 (スパーテル先端部分の量) およびピペリジン (5 mL、50.5 mmol) と合わせ、封管中にて 150 °C で 5 時間で加熱した。反応液を濃縮し、RP HPLC によって精製して、標題化合物を得た。質量スペクトラム (ESI) 666.2 (M+1)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) (アトロプ異性体) δ 7.96 (s, 1H); 7.88 (s, 2H); 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.20 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H); 7.02 (s, 1H); 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 5.76 (brs, 1H); 4.60 (brs, 1H); 3.49-4.34 (m, 9H); 2.87 (t, J = 7.1 Hz, 2H); 2.57 (brs, 2H); 1.61-1.73 (m, 6H); 0.56 (brs, 3H)。

10

【0458】

市販の材料または合成について上記で説明した中間体から実施例 60 および 61 について記載の方法と類似の方法を用いて下記の化合物 (表 24) を合成した。

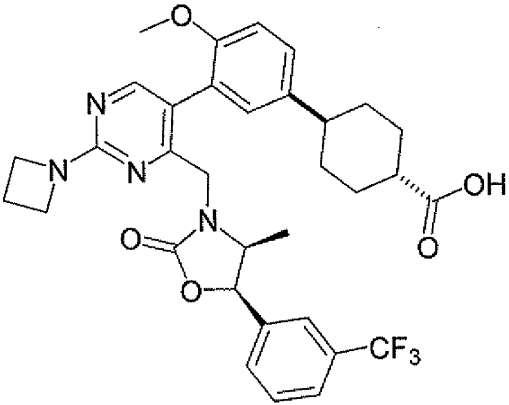
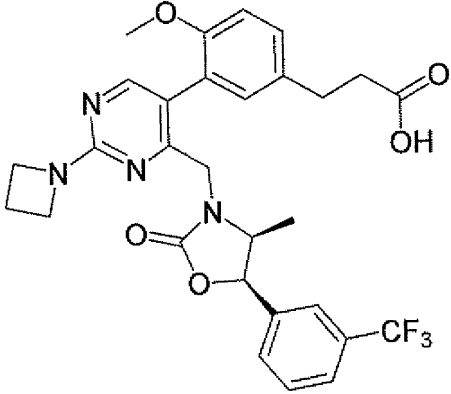
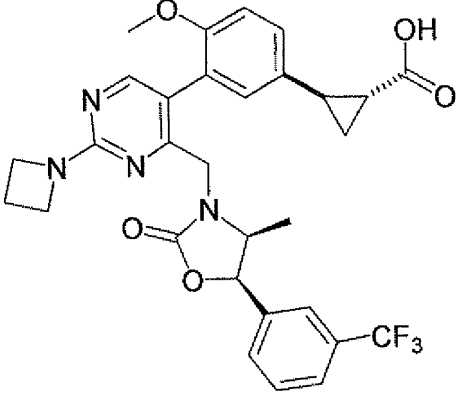
20

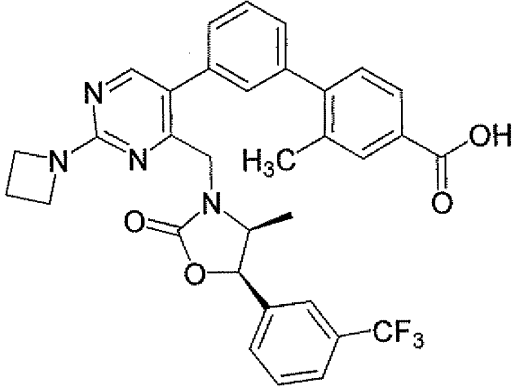
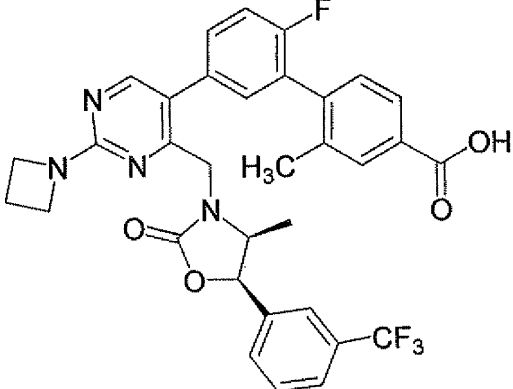
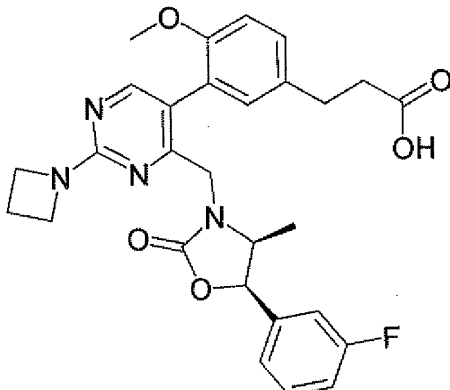
【0459】

表 24

【0460】

【表 2 6】

実施例	分子構造	LCMS (M+H) ⁺
272		625.2
273		571.2
274		583.1

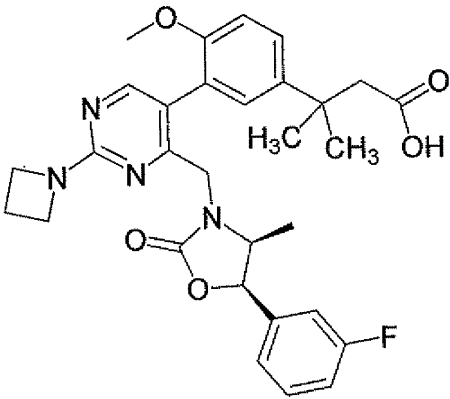
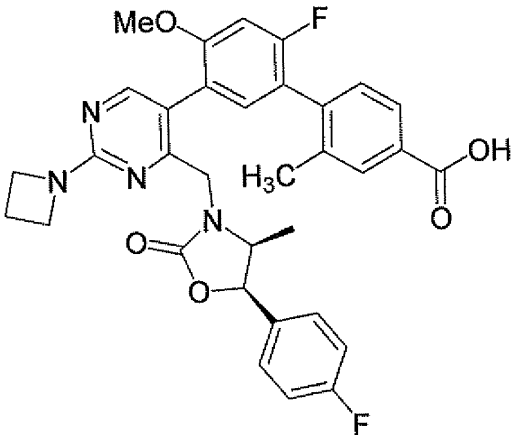
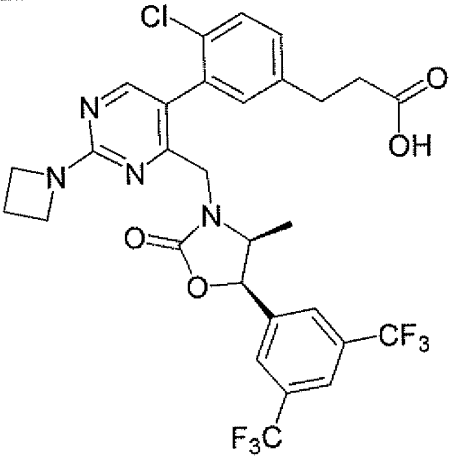
275		603.2
276		621.2
277		521.3

10

20

30

40

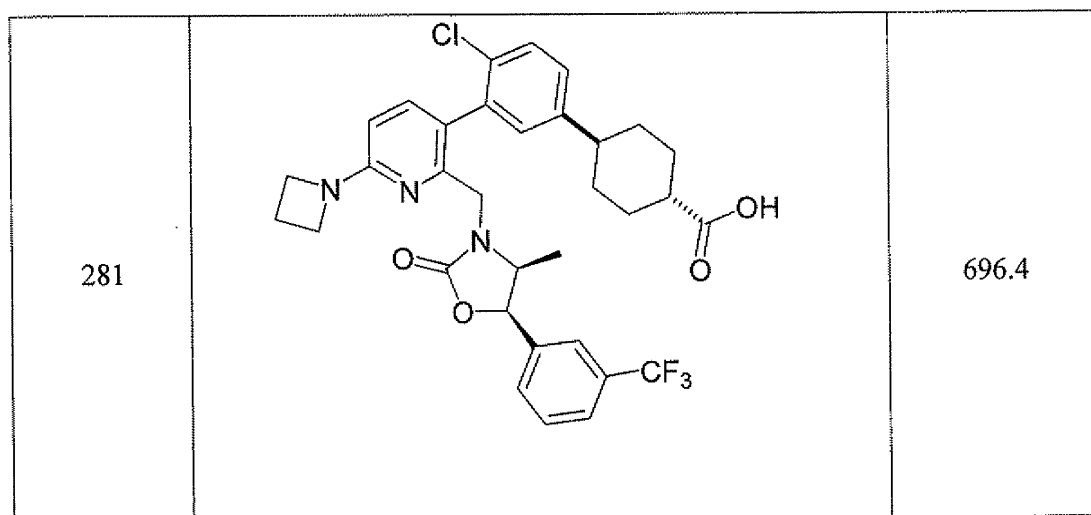
278	 Chemical structure of compound 278: A pyrimidine ring substituted with a cyclobutyl group at position 2, a 4-methoxyphenyl group at position 4, and a (2-methyl-4-(4-fluorophenyl)-1,3-dioxol-5-yl)methyl group at position 6. The 4-methoxyphenyl group is further substituted with a 2-methyl-3-oxopropyl group at the para position.	549.3
279	 Chemical structure of compound 279: A pyrimidine ring substituted with a cyclobutyl group at position 2, a 4-methoxy-3-fluorophenyl group at position 4, and a (2-methyl-4-(4-fluorophenyl)-1,3-dioxol-5-yl)methyl group at position 6. The 4-methoxy-3-fluorophenyl group is further substituted with a 4-methyl-3-oxopropyl group at the para position.	601.2
280	 Chemical structure of compound 280: A pyrimidine ring substituted with a cyclobutyl group at position 2, a 4-chlorophenyl group at position 4, and a (2-methyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-dioxol-5-yl)methyl group at position 6. The 4-chlorophenyl group is further substituted with a 3-oxopropyl group at the para position.	643.1

10

20

30

40

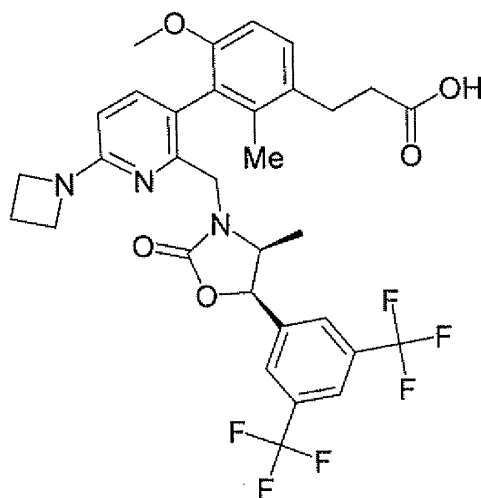


10

実施例 282

【0461】

【化95】



20

30

3 - { 3 - [6 - (アゼチジン-1-イル) - 2 - ({ (4S, 5R) - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル } メチル) ピリジン - 3 - イル] - 4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル } プロパン酸

段階A：(4S, 5R) - 3 - { [6 - (アゼチジン-1-イル-3 - (-4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル] メチル } - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

中間体32 (1140mg、2.118mmol) のDMA (2.35mL) 中溶液にビス (ピナコラト) ジボロン (807mg、3.18mmol)、酢酸カリウム (416mg、4.24mmol)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2, 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル (606mg、1.271mmol) および酢酸パラジウム (II) (95mg、0.424mmol) を加えた。混合物を昇温させて85℃として15時間経過させた。混合物を希釈し、シリカゲル層で濾過し (酢酸エチルで溶離)、減圧下に濃縮した。残留物をそれ以上精製せずに次に用いた。

【0462】

段階B：(2E) - 3 - { 3 - [6 - (アゼチジン-1-イル) - 2 - ({ (4S, 5R) - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル } メチル) ピリジン - 3 - イル] - 4 - メトキシ -

40

50

2-メチルフェニル) プロブ-2-エン酸メチル

中間体89 (171 mg、0.292 mmol) のジオキサン (3961 μ L) および水 (990 μ L) 中溶液に、(4S, 5R)-3-{[6-(アゼチジン-1-イル)-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル]メチル}-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (207 mg、0.584 mmol)、炭酸カリウム (81 mg、0.584 mmol)、および1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロライド (38.1 mg、0.058 mmol) を加えた。混合物を昇温させて85℃として1時間経過させた。混合物を希釈し、シリカゲル層で濾過し(酢酸エチルで溶離)、減圧下に濃縮した。残留物を0%酢酸エチル/ヘキサン(1 CV)と次に50%酢酸エチル/ヘキサンまでの勾配(7 CVかけて)で溶離を行うBiotage 65iカラムでのカラムクロマトグラフィーによって精製して所望の生成物を得た。質量スペクトラム(ESI) 664.3 (M+1)。

10

【0463】

段階C: 3-{3-[6-(アゼチジン-1-イル)-2-({ (4S, 5R)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}メチル)ピリジン-3-イル]-4-メトキシ-2-メチルフェニル}プロパン酸

(2E)-3-{3-[6-(アゼチジン-1-イル)-2-({ (4S, 5R)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}メチル)ピリジン-3-イル]-4-メトキシ-2-メチルフェニル}プロブ-2-エン酸メチル (118 mg、0.178 mmol) のメタノール (2371 μ L) 中溶液にパラジウム/炭素(10%) (59 mg、0.178 mmol) を加えた。この混合物を水素ガス風船下に置き、真空によって3回パージし、45℃で1.5時間攪拌した。LC/MSで、所望の生成物への完全な変換が示された。混合物を希釈し、セライト(登録商標)層で濾過した。残留物を濃縮して所望の生成物をアトロプ異性体の53/47混合物として得た。この混合物(98 mg、0.147 mmol) のジオキサン (1996 μ L) および水 (499 μ L) 中溶液に、水酸化リチウム (35.3 mg、1.472 mmol) を加えた。反応液を、反応完了まで室温で5時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、逆相HPLC (C-18カラム、0%から90%アセトニトリル/水) で精製した。純粋なアトロプ異性体の混合物をキラルSFC (Chiralcel AD-Hカラム、10% EtOH/CO₂) で分離した。両方のアトロプ異性体を得た。アトロプ異性体A: 質量スペクトラム(ESI) 652.3 (M+1)。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) (アトロプ異性体) δ 7.85 (s、1H)、7.73 (s、2H)、7.19 (d、J=8.4 Hz、1H)、7.17 (d、J=8.4 Hz、1H)、6.75 (d、J=8.4 Hz、1H)、6.32 (d、J=8.4 Hz、1H)、5.69 (d、J=8.7 Hz、1H)、4.55 (m、1H)、4.43 (d、J=15.8 Hz、1H)、4.10 (m、4H)、3.72 (m、1H)、3.65 (s、3H)、2.97 (m、2H)、2.64 (t、J=7.6 Hz、2H)、2.44 (t、J=7.2 Hz、2H)、2.00 (s、3H)、0.71 (d、J=6.6 Hz、3H)。アトロプ異性体B: 質量スペクトラム(ESI) 652.3 (M+1)。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) (アトロプ異性体) δ 7.84 (s、1H)、7.68 (s、2H)、7.20 (d、J=7.9 Hz、1H)、7.16 (d、J=8.5 Hz、1H)、6.77 (d、J=8.5 Hz、1H)、6.32 (d、J=7.6 Hz、1H)、5.51 (d、J=8.0 Hz、1H)、4.62 (d、J=15.9 Hz、1H)、4.22 (m、1H)、4.09 (m、4H)、3.73 (m、1H)、2.95 (m、2H)、2.64 (t、J=7.5 Hz、2H)、2.43 (t、J=7.2 Hz、2H)、2.02 (s、3H)、0.68 (d、J=6.3 Hz、3H)。

20

30

40

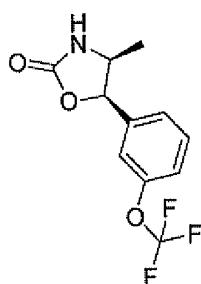
【0464】

中間体92

50

【0465】

【化96】

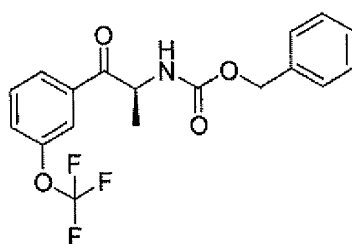


10

(4S, 5R)-4-メチル-5-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【0466】

【化97】



20

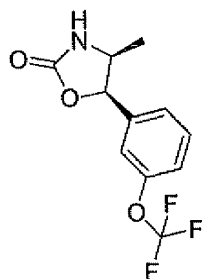
段階1：ベンジル{(2S)-1-オキソ-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン-2-イル}カーバメート

市販のベンジル{(2S)-1-[メトキシ(メチル)アミノ]-1-オキソプロパン-2-イル}カーバメート(5.52g、20.75mmol)および1-ブロモ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(5g、20.75mmol)のTHF(100mL)中溶液を氷/メタノール/ドライアイス冷却浴で冷却しながら、それに窒素下に、温度を-35℃から-15℃に維持しながら(液浸温度プローブでモニタリング)イソプロピルマグネシウムクロライド(20.75mL、41.5mmol)を滴下した。添加後、反応液を低温下で攪拌し、終夜にて昇温させて環境温度とした。反応粗取得液を冷却して-20℃とし、砕いた氷およびHCl(1N、氷浴冷)の混合物を攪拌したものにゆっくり入れて反応停止した。得られた混合物をブラインで後処理し、酢酸エチルで抽出し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去した。ポット残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、Biotage SNAPカートリッジ、シリカゲル、KP-Sil、100gカートリッジ)によって精製した。カラムを酢酸エチル/ヘキサン混合物(0%から40%酢酸エチル)によって溶離した。関連する分画を合わせ、減圧下に濃縮して、無色油状物3.9824gを標題化合物として得た。LCMS計算値=367.1；実測値=390.00(M+Na)⁺。

30

【0467】

【化98】



40

段階2：(4S, 5R)-4-メチル-5-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン

50

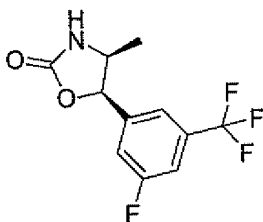
ベンジル { (2S) - 1 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] プロパン - 2 - イル } カーバメート (3.98 g、10.84 mmol) のエタノール (100 mL) 中溶液を冷却し (ドライアイス / アセトン浴)、それに水素化リチウムトリ tert - ブトキシアルミニウム (13.78 g、54.2 mmol) を加えた。LCMS で、反応が 10 分以内に完了したことが示された。HCl (1N) によって反応停止した。粗混合物を酢酸エチルで希釈し、セライト (登録商標) 521 床 (緩やかな濾過) で濾過した。揮発分を濾液から減圧下に除去した。得られたポット残留物を炭酸水素ナトリウム水溶液 / ブラインで後処理し、酢酸エチルで抽出し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、溶媒留去して、白色固体を得た。この固体を THF (100 mL) / メタノール (50 mL) 混合液中にて水酸化カリウム (7.22 mL、54.2 mmol) とともに室温で 2 時間撹拌した。LCMS で反応完了が示された。HCl (1N) を加えて反応混合物を酸性とした。揮発分を減圧下に除去した。ポット残留物をブラインで後処理し、酢酸エチルで抽出し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、溶媒留去して、暗色混合物を得た。得られた粗混合物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、Biotage 65i カートリッジ) によって精製した。カラムを酢酸エチル / ヘキサン混合物 (0% から 100% 酢酸エチル) によって溶離した。関連する分画を合わせ、溶媒留去して、白色固体 1.4170 g を標題化合物として得た。LCMS 計算値 = 261.06; 実測値 = 260.21 (M-1)⁻。

【0468】

中間体 93

【0469】

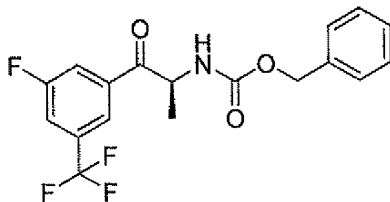
【化99】



(4S, 5R) - 5 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【0470】

【化100】



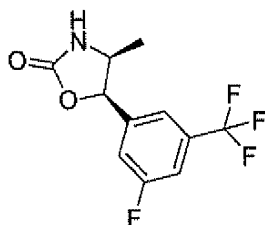
段階 1: ベンジル { (2S) - 1 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 - オキソプロパン - 1 - イル } カーバメート

市販のベンジル { (2S) - 1 - [メトキシ (メチル) アミノ] - 1 - オキソプロパン - 2 - イル } カーバメート (5.48 g、20.58 mmol) および 3 - ブロモ - 5 - フルオロベンゾトリフルオリド (5 g、20.58 mmol) の THF (52 mL) 中溶液に -30 °C で、窒素下に イソプロピルマグネシウムクロライド (20.58 mL、41.2 mmol) を滴下した。冷却浴を外し、反応を終夜熟成させて環境温度とした。粗取得物を冷却して -20 °C とし、次に HCl (1N、氷浴冷) を加えた。得られた混合物をブラインで後処理し、酢酸エチルで抽出し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、溶媒留去した。ポット残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、Biotage 65i

カートリッジ)によって精製した。カラムを酢酸エチル／ヘキサン混合物(0%から40%酢酸エチル)によって溶離した。関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して、黄色油状物5.4655gを標題化合物として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、500MHz) δ 8.03(s、1H)、7.86(d、 $J=8.5\text{Hz}$ 、1H)、7.57(d、 $J=8\text{Hz}$ 、1H)、7.38–7.30(m、5H)、5.7(d、 $J=7.5\text{Hz}$ 、1H)、5.3(p s 5重線、 $J=7.5\text{Hz}$ 、1H)、1.45(d、 $J=7\text{Hz}$ 、3H)。

【0471】

【化101】



10

段階2：(4S, 5R)-5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]
]-4-メチル-1,3-オキサゾリジン-2-オン

ベンジル{(2S)-1-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキソプロパン-2-イル}カーバメート(5.4655g、14.80mmol)のエタノール(100mL)中溶液を冷却し(ドライアイス／アセトン浴)、それに水素化リチウムトリ-tert-ブトキシアルミニウム(18.27mL、74.0mmol)を加えた。LCMSで、反応が10分以内に完結したことが示された。HCl(1N)によって反応停止した。粗混合物を酢酸エチルで希釈し、セライト(登録商標)521床で濾過した(ゆっくり濾過)。揮発分を減圧下に濾液から除去した。得られたポット残留物を炭酸水素ナトリウム水溶液／ブラインで後処理し、酢酸エチルで抽出し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、溶媒留去して、白色固体を得た。この固体をTHF(100mL)／メタノール(50mL)混合液中にて水酸化カリウム(10mL、75mmol)とともに室温で2時間攪拌した。LCMSで反応完結が示された。HCl(1N)を加えて反応混合物を酸性とした。揮発分を減圧下に除去した。ポット残留物をブラインで後処理し、酢酸エチルで抽出し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、溶媒留去して、暗色混合物を得た。得られた混合物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、Biotage 65iカートリッジ)によって精製した。カラムを酢酸エチル／ヘキサン混合物(0%から100%酢酸エチル)によって溶離した。関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して、白色固体2.6765gを標題化合物として得た。LCMS計算値=263.06；実測値=262.11($\text{M}-1$) $^-$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、500MHz) δ 7.36(s、1H)、7.34(d、 $J=8.5\text{Hz}$ 、1H)、7.27(d、 $J=9\text{Hz}$ 、1H)、5.8(d、 $J=7.5\text{Hz}$ 、2H)、4.3(p s 5重線、 $J=6.9\text{Hz}$ 、1H)、0.85(d、 $J=6.5\text{Hz}$ 、3H)。

【0472】

実施例283

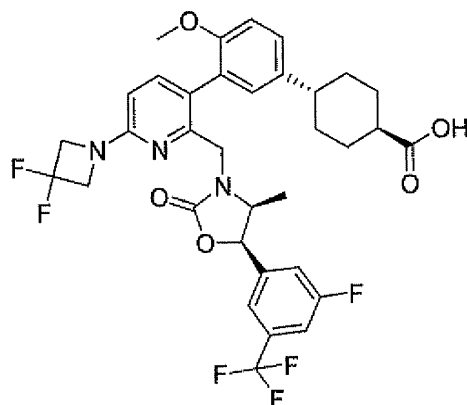
【0473】

20

30

40

【化 1 0 2】

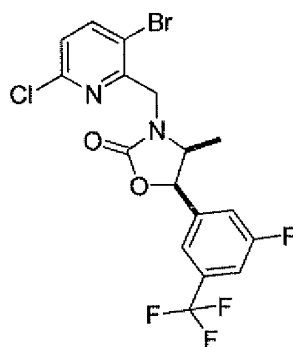


10

トランス-4- { 3 - [6 - (3 , 3 -ジフルオロアゼチジン-1-イル) - 2 - ({ (4 S , 5 R) - 5 - [3 -フルオロ-5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 -メチル-2-オキソ-1 , 3 -オキサゾリジン-3-イル} メチル) ピリジン-3-イル] - 4-メトキシフェニル} シクロヘキサンカルボン酸

【 0 4 7 4】

【化 1 0 3】



20

段階 1 : (4 S , 5 R) - 3 - [(3 -ブロモ-6-クロロピリジン-2-イル) メチル] - 5 - [3 -フルオロ-5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 -メチル-1 , 3 -オキサゾリジン-2-オン

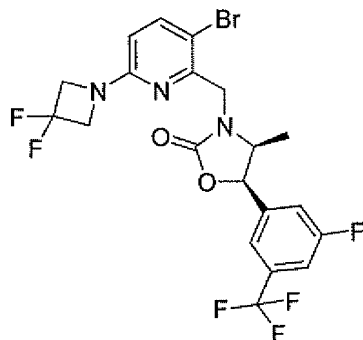
30

(4 S , 5 R) - 5 - [3 -フルオロ-5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 -メチル-1 , 3 -オキサゾリジン-2-オン (中間体 9 3) (5 0 0 0 m g 、 1 9 . 0 0 m m o l) の T H F (1 0 0 m L) 中混合物を冷却し (氷/メタノール浴)、それに水素化ナトリウム (9 1 2 m g 、 2 2 . 8 0 m m o l) を全量一気に加えた。得られた混合物を冷却下に (氷浴) 1 . 5 時間攪拌し、次に 3 -ブロモ-2 - (プロモメチル) - 6 -クロロピリジン (中間体 3 0) (5 9 6 3 m g 、 2 0 . 9 0 m m o l) を加えた。反応混合物を 3 時間以内にゆっくり昇温させて環境温度とした。反応液を冷却し (氷浴)、H C l (1 N 水溶液) によって反応停止した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去して油状物を得た。この油状物をフラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ 、 B i o t a g e 6 5 i カートリッジ) によって精製した。カラムを酢酸エチル/ヘキサン混合物 (0 % から 4 0 % 酢酸エチル) によって溶離した。関連する分画を合わせ、減圧下に濃縮して、明琥珀色ガム状物 8 . 2 5 2 2 g を標題化合物として得た。L C M S 計算値 = 4 6 5 . 9 7 ; 実測値 = 4 6 8 . 9 1 。

40

【 0 4 7 5】

【化 104】



10

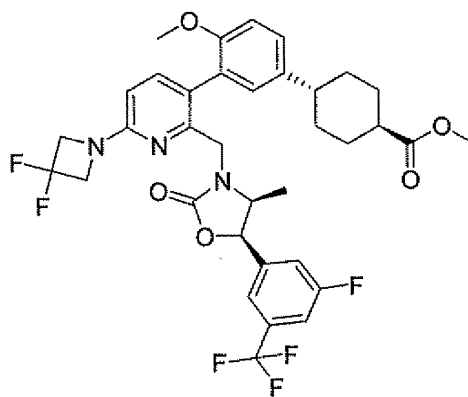
段階 2：(4S, 5R) - 3 - { [3 - ブロモ - 6 - (3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル] メチル } - 5 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

(4S, 5R) - 3 - [(3 - ブロモ - 6 - クロロピリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (1. 0721 g、2. 293 mmol)、3, 3 - ジフルオロアゼチジン塩酸塩 (1. 336 g、10. 32 mmol)、トリエチルアミン (3. 20 mL、22. 93 mmol) および THF (10 mL) をマイクロ波容器中で密閉し、150℃で8時間マイクロ波照射した。揮発分を減圧下に除去した。得られたポット残留物をブライン / 酢酸エチルで後処理した。合わせた抽出液を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、溶媒留去して、暗色混合物を得た。この暗色混合物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、Biotage SNAP カートリッジ、シリカゲル、KP-Sil、100 g カートリッジ) によって精製した。カラムを酢酸エチル / ヘキサン混合物 (0% から 40% 酢酸エチル) によって溶離した。関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して、明琥珀色ガラス状物 530. 8 mg を標題化合物として得た。LCMS 計算値 = 523. 03 ; 実測値 = 525. 99。

20

【0476】

【化 105】



30

段階 3：トランス - 4 - { 3 - [6 - (3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) - 2 - ({ (4S, 5R) - 5 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル } メチル) ピリジン - 3 - イル] - 4 - メトキシフェニル } シクロヘキサンカルボン酸メチル

(4S, 5R) - 3 - { [3 - ブロモ - 6 - (3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル] メチル } - 5 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (530. 8 mg、1. 012 mmol)、1, 1' - ビス (ジーtert - ブチルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロライド (66. 0 mg、0. 101 mmol)、炭酸カリウム (1. 519 m

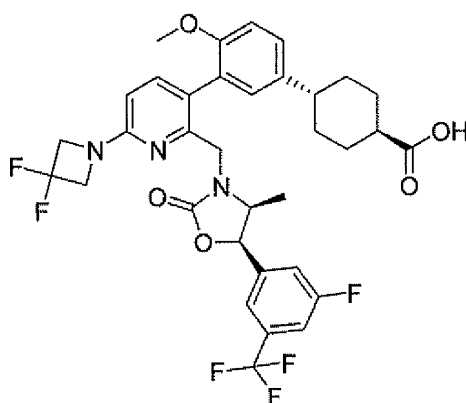
40

50

L、3.04 mmol)、トランス-4-[4-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]シクロヘキサンカルボン酸メチル(中間体7)(436 mg、1.164 mmol)およびTHF(6 mL)を反応容器中で密閉し、90℃の油浴に4時間入れた。LCMSは原料の完全消費および所望の生成物の生成を示した。揮発分を減圧下に除去した。得られたポット残留物をブライン/酢酸エチルで後処理した。合わせた抽出液をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、溶媒留去して、暗色混合物を得た。この混合物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、Biotage SNAPカートリッジ、シリカゲル、KP-Sil、100 gカートリッジ)によって精製した。カラムを酢酸エチル/ヘキサン混合物(0%から40%)によって溶離した。関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して、褐色固体泡状物507 mgを標題化合物として得た。LCMS計算値=691.25;実測値=692.49(M+1)⁺。

【0477】

【化106】



段階4:トランス-4-{3-[6-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-({(4S,5R)-5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メチル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル}メチル)ピリジン-3-イル]-4-メトキシフェニル}シクロヘキサンカルボン酸

水酸化リチウム・1水和物(154 mg、3.67 mmol)の水(4 mL)中溶液を、トランス-4-{3-[6-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-({(4S,5R)-5-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メチル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル}メチル)ピリジン-3-イル]-4-メトキシフェニル}シクロヘキサンカルボン酸メチル(507 mg、0.733 mmol)の1,4-ジオキサン(6 mL)中溶液に室温で加え、終夜攪拌した。得られた粗取得液に、混合物が濁るまでHCl(1N水溶液)を加えた。この濁りを、アセトニトリルの添加によって溶解させた。この透明溶液をアセトニトリル/水+0.05% HCOOH(10分以内に30%から100%有機、2分間100%の保持、20 mL/分)で溶離を行う分取HPLC(逆相、Waters SunFire PrepC18 OBD 5 μm 19×150 mm)によって精製した。関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去し、無色ガラス状物を得た。このガラス状物をアセトニトリル/水混合物に再溶解し、終夜凍結乾燥させて、羽毛状白色固体430.5 mgを標題化合物として得た。LCMS計算値=677.23;実測値=678.44(M+1)⁺。¹H-NMR(CD₃OD、500 MHz) δ 7.47-7.42(m, 2H)、7.40(d, J=8.5 Hz, 1H)、7.34(brd, J=8.5 Hz, 1H)、7.22(dd, J=8.5、2.5 Hz, 1H)、7.06-6.94(brm, 2H)、6.54(d, J=8.5 Hz, 1H)、5.71-5.58(brm, 1H)、4.68-4.53(brm, 1H)、4.39(d, J=12.5 Hz, 2H)、4.36(d, J=12 Hz, 2H)、4.28-4.18(brs, 0.5H)、4.16-4.02(brm, 1H)、3.96-3.86(brm, 0.5H)、3.74(s, 3H)、2.50(s, 1H

)、2.32 (s, 1H)、2.11–2.04 (m, 2H)、1.96–1.88 (br m, 2H)、1.60–1.44 (m, 4H)、0.65 (br s, 1.6H)、0.54 (br s, 1.4H)。

【0478】

上記の方法に類似の方法を用いて、下記の化合物(表25)を合成した。

【0479】

表25

【0480】

【表27】

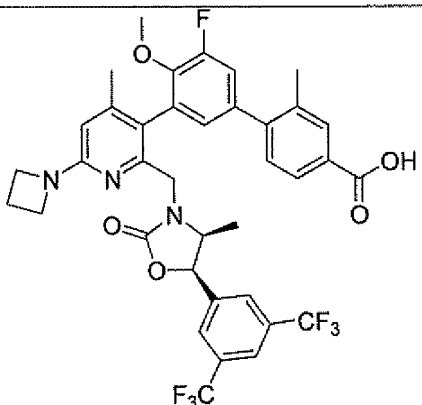
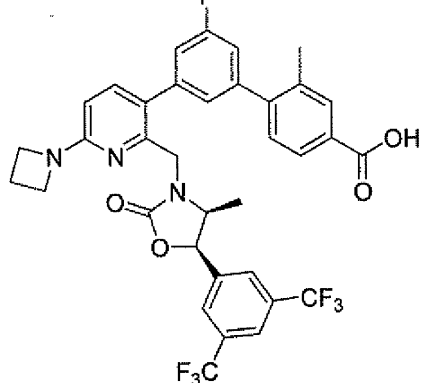
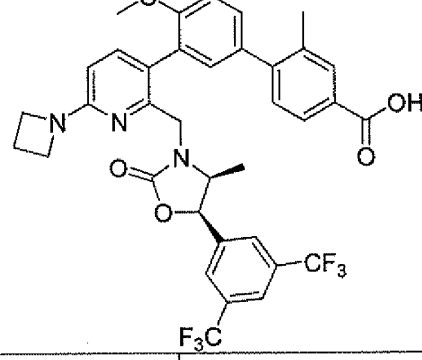
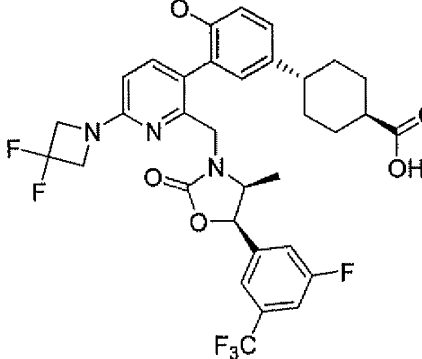
実施例	分子構造	LCMS (M+1) ⁺
284		731.38
285		758.32
286		799.32

10

20

30

40

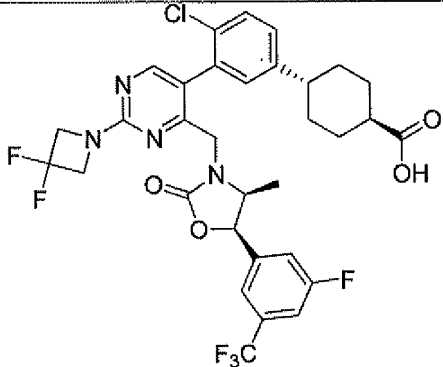
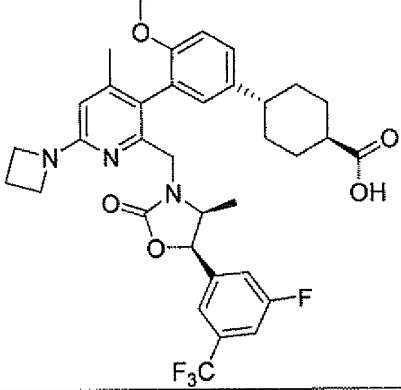
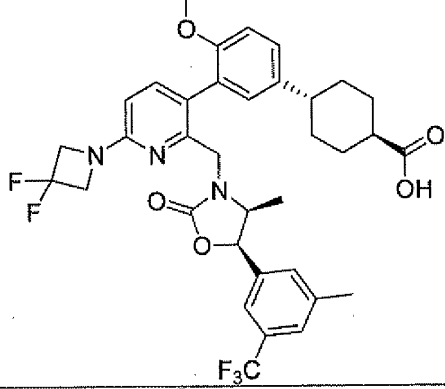
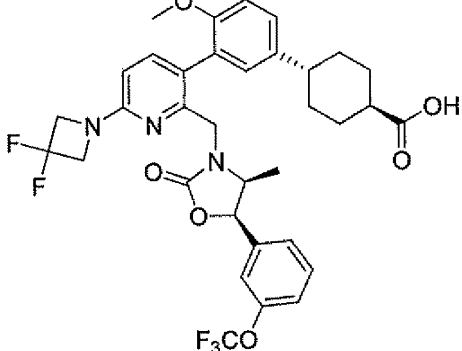
287		732.32
288		688.39
289		700.42
290		678.48

10

20

30

40

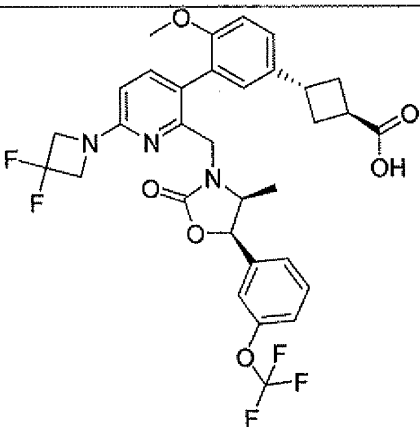
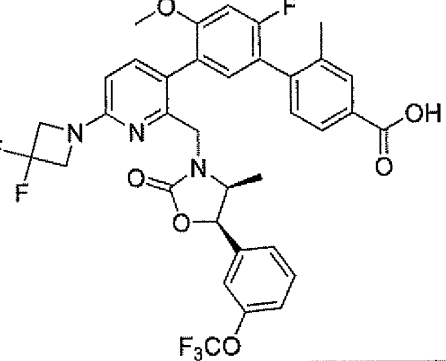
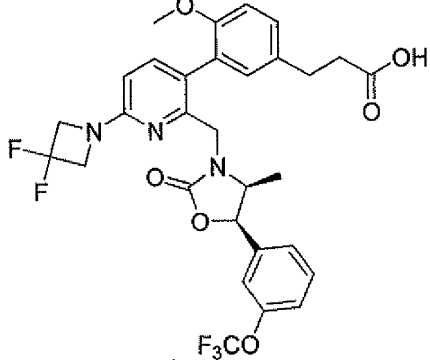
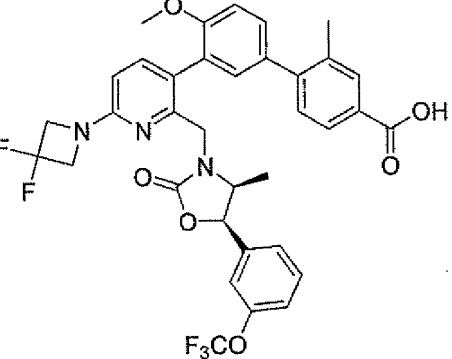
291	 Chemical structure of compound 291: A pyrimidine ring substituted with a 2,2-difluoroethyl group at position 2, a 4-chlorophenyl group at position 4, and a (1-methyl-4-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl)methyl group at position 6. The 4-chlorophenyl group is further substituted with a cyclohexylmethyl group at the para position. The cyclohexylmethyl group is substituted with a carboxylic acid group.	683.36
292	 Chemical structure of compound 292: A pyrimidine ring substituted with a 2,2-difluoroethyl group at position 2, a 4-methoxyphenyl group at position 4, and a (1-methyl-4-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl)methyl group at position 6. The 4-methoxyphenyl group is further substituted with a cyclohexylmethyl group at the para position. The cyclohexylmethyl group is substituted with a carboxylic acid group.	656.43
293	 Chemical structure of compound 293: A pyrimidine ring substituted with a 2,2-difluoroethyl group at position 2, a 4-methoxyphenyl group at position 4, and a (1-methyl-4-(4-methyl-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl)methyl group at position 6. The 4-methoxyphenyl group is further substituted with a cyclohexylmethyl group at the para position. The cyclohexylmethyl group is substituted with a carboxylic acid group.	674.45
294	 Chemical structure of compound 294: A pyrimidine ring substituted with a 2,2-difluoroethyl group at position 2, a 4-methoxyphenyl group at position 4, and a (1-methyl-4-phenyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl)methyl group at position 6. The 4-methoxyphenyl group is further substituted with a cyclohexylmethyl group at the para position. The cyclohexylmethyl group is substituted with a carboxylic acid group.	676.39

10

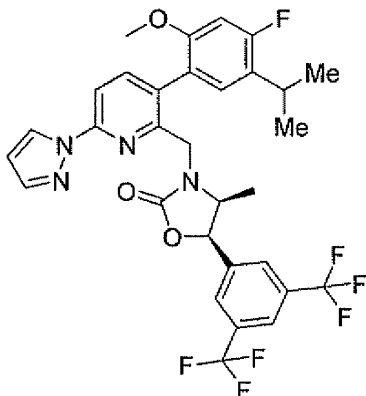
20

30

40

295		648.41
296		702.43
297		622.38
298		668.43

【化 107】



10

(4S, 5R) - 5 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ({ 3 - [4-フルオロ-2-メトキシ-5-(プロパン-2-イル)フェニル] - 6 - (1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2-イル } メチル) - 4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

段階1: (4S, 5R) - 5 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ({ 6-クロロ-3 - [4-フルオロ-2-メトキシ-5-(プロパン-2-イル)フェニル]ピリジン-2-イル } メチル) - 4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

20

(4S, 5R) - 5 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - [(3-ブロモ-6-クロロピリジン-2-イル)メチル] - 4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (中間体32) (460mg, 0.889mmol) のTHF (10mL) 中溶液に、炭酸カリウム (2M水溶液、1.3mL, 2.67mmol)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロライドジクロロメタン錯体 (57.9mg, 0.089mmol) および (4-フルオロ-5-イソプロピル-2-メトキシフェニル)ボロン酸 (中間体59) (283mg, 1.33mmol) を加えた。反応液を窒素で脱気し、32℃で16時間加熱した。反応液をブラインに投入し、酢酸エチルで抽出した (10mLで2回)。合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、(4S, 5R) - 5 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ({ 6-クロロ-3 - [4-フルオロ-2-メトキシ-5-(プロパン-2-イル)フェニル]ピリジン-2-イル } メチル) - 4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (419.4mg, 0.693mmol) を得た。LCMS計算値=605.1; 実測値=605.1。

30

【0482】

段階2: (4S, 5R) - 5 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ({ 6-クロロ-3 - [4-フルオロ-2-メトキシ-5-(プロパン-2-イル)フェニル]ピリジン-2-イル } メチル) - 4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

40

(4S, 5R) - 5 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ({ 6-クロロ-3 - [4-フルオロ-2-メトキシ-5-(プロパン-2-イル)フェニル]ピリジン-2-イル } メチル) - 4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オンクロライド (40mg, 0.066mmol) およびピラゾール (5.40mg, 0.079mmol) を2から5mLマイクロ波バイアル中でジオキサン (0.7mL) に溶かした。炭酸セシウム (43.1mg, 0.132mmol) およびヨウ化銅(I) (12.6mg, 0.066mmol) を加え、混合物を脱気した。N, N-ジメチルエチレンジアミン (23.3mg, 0.264mmol) を加えてから、系を密閉し、加熱 (熱的に) て110℃として終夜経過させた。反応液を冷却し、セライト (登録商標) で濾過し (酢酸エチル洗浄)、濾液を濃縮し、逆相HPLCによって精製して、(4S, 5R) - 5 - [

50

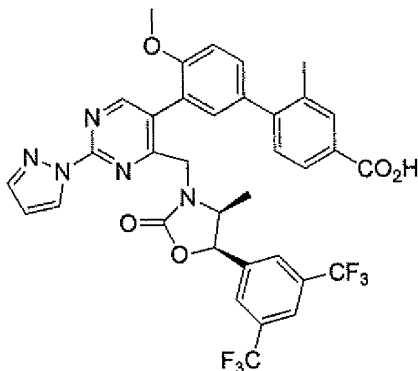
3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - ({ 6-クロロ-3-4-フルオロ-2-メトキシ-5-(プロパン-2-イル)フェニル]ピリジン-2-イル}メチル) - 4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (5.5 mg、8.64 μ mol) を得た。¹H NMR (CD₃OD、500 MHz) δ 8.63 (s、1H)、7.99 (s、1H)、7.93 (m、3H)、7.79 (s、1H)、7.75 (d、J=8.2 Hz、1H)、7.17 (br s、1H)、6.88 (d、J=12.3 Hz、1H)、6.57 (s、1H)、5.84 (m、1H)、4.85 (m、1H)、4.21 (m、2H)、3.81 (s、3H)、3.21 (m、1H)、1.29 (m、6H)、0.64 (d、J=41.1 Hz、3H)。SPA=55.8 nM。

【0483】

実施例300

【0484】

【化108】



3'-[4-({ (4S, 5R) - 5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}メチル) - 2-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-5-イル] - 4'-メトキシ-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸

段階1: (4S, 5R) - 5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - { [3-ブロモ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2-イル]メチル} - 4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(4S, 5R) - 5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - [(3-ブロモ-6-クロロピリジン-2-イル)メチル] - 4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (中間体32、198 mg、0.382 mmol) にピラゾール (450 mg、6.61 mmol) およびトルエンスルホン酸 (20 mg、0.116 mmol) を加えた。混合物をマイクロ波照射によって加熱して180℃として30分間経過させた。反応液を酢酸エチルおよび水酸化ナトリウム水溶液 (1M) で希釈した。有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、(4S, 5R) - 5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - { [3-ブロモ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2-イル]メチル} - 4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (173 mg、0.316 mmol) を得た。LCMS計算値=549.0/551.0、実測値=549.0/551.0。

【0485】

段階2: 3'-[2-({ (4S, 5R) - 5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}メチル) - 6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル] - 4'-メトキシ-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル

(4S, 5R) - 5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - { [3-ブロモ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2-イル]メチル} - 4-メ

チル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (100 mg、0.182 mmol) の THF (0.91 mL) 中溶液に、4'-メトキシ-2-メチル-3'-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ビフェニル-4-カルボン酸メチル (84 mg、0.218 mmol)、1, 1'-ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロライド (17.8 mg、0.027 mmol) および炭酸カリウム (2 M 水溶液、0.273 mL、0.546 mmol) を加えた。系に窒素を流し、キャップを施し、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を水 (2 回)、ブラインで洗浄し、脱水し (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。粗取得物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、3'-[2-({ (4S, 5R) -5-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル} メチル) -6-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-3-イル] -4'-メトキシ-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル (91.4 mg、0.126 mmol) を得た。LCMS 計算値 = 725.2、実測値 = 725.3。

【0486】

段階 3: 3'-[4-({ (4S, 5R) -5-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル} メチル) -6-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-3-イル] -4'-メトキシ-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸

3'-[2-({ (4S, 5R) -5-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル} メチル) -6-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-3-イル] -4'-メトキシ-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル (91.4 mg、0.126 mmol) のジオキサン (2 mL) 中溶液に、水酸化リチウム (0.5 M、1.0 mL、0.505 mmol) を加えた。系を加熱して 40 °C とし、1.5 時間攪拌した。反応液を冷却して室温とし、反応液に TFA (100 μ L) を加えてから、揮発分を除去した。粗取得物を逆相 HPLC によって精製して、3'-[4-({ (4S, 5R) -5-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル} メチル) -2-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-5-イル] -4'-メトキシ-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸 (86.1 mg、0.104 mmol) を得た。LCMS 計算値 = 711.2、実測値 = 711.2。 ^1H NMR (CD_3OD 、500 MHz) δ 8.62 (s、1H)、7.88 (m、8H)、7.34 (m、4H)、6.56 (s、1H)、5.81 (m、1H)、4.84 (m、1H)、4.24 (m、2H)、3.90 (brs、3H)、3.36 (brs、3H)、0.67 (d、J = 3.3、5 Hz、3H)。RTA = 14.8 nM。

【0487】

上記の方法と類似の方法を用いて、下記の化合物 (表 26) を合成した。

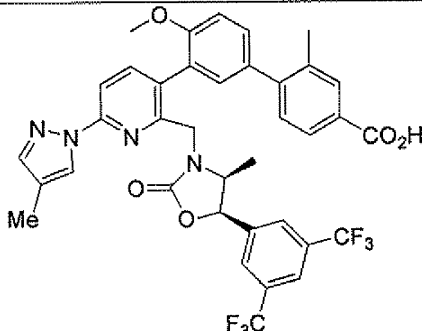
【0488】

表 26

【0489】

【表 28】

実施例	分子構造	LCMS (M+1) ⁺

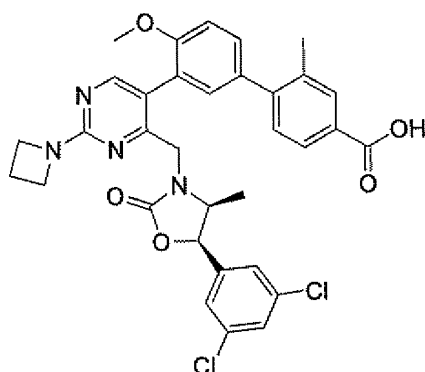
301	 SPA=260 nM	725.2

10

実施例 302

【0490】

【化109】



20

3'-[2-(アゼチジン-1-イル)-4-{[(4S, 5R)-5-(3-ジクロロフェニル)-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-5-イル]-4'-メトキシ-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸

段階1：4'-メトキシ-2-メチル-3'-[2-(メチルスルファニル)-4-{[(メチルスルホニル)オキシ]メチル}ピリミジン-5-イル]ビフェニル-4-カルボン酸メチル

30

3'-[4-(ヒドロキシメチル)-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-5-イル]-4'-メトキシ-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル(中間体90、5.0g、12.18mmol)のDCM(40.6mL)中溶液に、TEA(2.55mL、18.27mmol)を加えた。系を窒素雰囲気下に氷浴で冷却し、メタンサルホニクロライド(1.14mL、14.62mmol)を加えた。反応液を0℃で1時間攪拌し、DCMで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮乾固させてから、カラムクロマトグラフィーによる精製を行った。4'-メトキシ-2-メチル-3'-[2-(メチルスルファニル)-4-{[(メチルスルホニル)オキシ]メチル}ピリミジン-5-イル]ビフェニル-4-カルボン酸メチル(5.67g、11.61mmol)。LCMS計算値=489.1；実測値=489.1。

40

【0491】

段階2：3'-[4-{[(4S, 5R)-5-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]メチル}-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-5-イル]-4'-メトキシ-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル

(4S, 5R)-5-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(中間体XX(表18参照)、202mg、0.821mmol)のTHF(6mL)中溶液に0℃で、水素化ナトリウム(60重量%、37.3mg、0.9

50

33 mmol)を加えた。反応液を0℃で1時間攪拌し、4'-メトキシ-2-メチル-3'-[2-(メチルスルファニル)-4-{[(メチルスルホニル)オキシ]メチル}ピリミジン-5-イル]ビフェニル-4-カルボン酸メチル(364 mg、0.746 mmol)のTHF(500 μL)中溶液を加えた。反応液を昇温させて室温として終夜経過させた。反応液を冷却して0℃とし、HCl(1 N、373 μL)で反応停止し、反応液を飽和NaHCO₃水溶液および酢酸エチルに投入した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、3'-[4-{[(4S, 5R)-5-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]メチル}-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-5-イル]-4'-メトキシ-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル(295 mg、0.462 mmol)を得た。LCMS計算値=638.1;実測値=638.2。

【0492】

段階3: 3'-[4-{[(4S, 5R)-5-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]メチル}-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-5-イル]-4'-メトキシ-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル

3'-[4-{[(4S, 5R)-5-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]メチル}-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-5-イル]-4'-メトキシ-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル(294 mg、0.46 mmol)のDCM(5 mL)中溶液に0℃で、m-クロロ過安息香酸(319 mg、1.381 mmol)を加えた。反応液を昇温させて室温とし、DCMおよび飽和チオ硫酸ナトリウム溶液で希釈した。有機層を飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、脱水し(Na₂SO₄)、濃縮してから、カラムクロマトグラフィーによる精製を行って、3'-[4-{[(4S, 5R)-5-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]メチル}-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-5-イル]-4'-メトキシ-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル(292 mg、0.435 mmol)を得た。LCMS計算値=670.2;実測値=670.2。

【0493】

段階4: 3'-[2-(アゼチジン-1-イル)-4-{[(4S, 5R)-5-(3-ジクロロフェニル)-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-5-イル]-4'-メトキシ-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル

3'-[4-{[(4S, 5R)-5-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]メチル}-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-5-イル]-4'-メトキシ-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル(81 mg、0.121 mmol)のTHF(1.6 mL)中溶液に、アゼチジン(40.7 μL、0.604 mmol)を加えた。反応液について100℃で15分間マイクロ波照射を行った。反応液を濃縮し、酢酸エチルに溶かし、水(2回)、ブラインで洗浄し、脱水し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗反応液をカラムクロマトグラフィーによって精製して、3'-[2-(アゼチジン-1-イル)-4-{[(4S, 5R)-5-(3-ジクロロフェニル)-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-5-イル]-4'-メトキシ-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル(78 mg、0.121 mmol)を得た。LCMS計算値=647.2;実測値=647.4。

【0494】

段階5: 3'-[2-(アゼチジン-1-イル)-4-{[(4S, 5R)-5-(3-ジクロロフェニル)-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-5-イル]-4'-メトキシ-2-メチルビフェニル-4-カルボ

ン酸

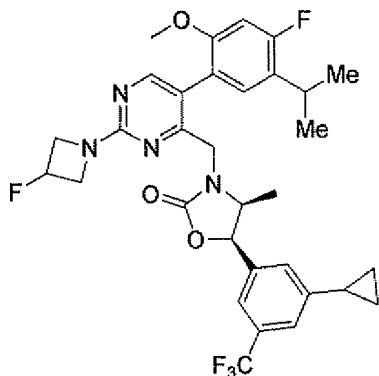
3'-[2-(アゼチジン-1-イル)-4-{[(4S, 5R)-5-(3-ジクロロフェニル)-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-5-イル]-4'-メトキシ-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル(78 mg、0.121 mmol)のジオキサン(2.4 mL)中溶液に、LiOH(0.5 M、1.2 mL、0.605 mmol)を加えた。反応液を加熱して60℃として1時間経過させてから、冷却し、TFAで酸性とした。揮発分を除去し、粗取得物を逆相HPLCによって精製して、3'-[2-(アゼチジン-1-イル)-4-{[(4S, 5R)-5-(3-ジクロロフェニル)-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-5-イル]-4'-メトキシ-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸(70 mg、0.110 mmol)を得た。LCMS計算値=633.2、実測値=633.3。¹H NMR(CDCl₃、500 MHz) δ 8.19 (s、1H)、7.98 (m、2H)、7.33 (m、3H)、7.15 (m、3H)、7.04 (d、J=8.6 Hz、1H)、5.42 (br s、1H)、4.75 (br s、1H)、4.23 (m、5H)、4.01 (br s、1H)、3.87 (s、3H)、2.43 (m、2H)、2.36 (s、3H)、0.73 (s、3H)。RTA=4.43 nM。

【 0 4 9 5 】

实施例 303

【 0 4 9 6 】

【化 1 1 0】


$$\frac{(4\text{ S}, 5\text{ R}) - 5 - [3 - \text{シクロプロピル} - 5 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ フェニル}]}{-3 - (\{2 - (3 - \text{フルオロアゼチジン} - 1 - \text{イル}) - 5 - [4 - \text{フルオロ} - 2 - \text{メトキシ} - 5 - (\text{プロパン} - 2 - \text{イル}) \text{ フェニル}] \text{ ピリミジン} - 4 - \text{イル}\} \text{ メチル} - 4 - \text{メチル} - 1, 3 - \text{オキサゾリジン} - 2 - \text{オン})}$$

段階 1：メタンスルホン酸 {5-(4-フルオロ-2-メトキシ-5-(プロパン-2-イル)フェニル)-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-イル}メチル

{5-[4-フルオロ-2-メトキシ-5-(プロパン-2-イル)フェニル]-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-イル}メタノール(中間体91、3.22g、10.0mmol)のDCM(40mL)中溶液に、TEA(2.79mL、20.0mmol)を加えた。系を窒素雰囲気下に氷浴で冷却し、メタンスルホンクロライド(1.09mL、14.0mmol)を加えた。反応液を0℃で30分間攪拌し、DCMで希釈した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮乾固させてから、カラムクロマトグラフィーによる精製を行った。メタンスルホン酸{5-[4-フルオロ-2-メトキシ-5-(プロパン-2-イル)フェニル]-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-イル}メチル(3.39g、8.46mmol)。LCMS計算値=401.1;実測値=401.2。

【 0 4 9 7 】

段階 2 : (4 S, 5 R) - 5 - [3 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル]

－ 3 － ({ 5 － [4 －フルオロ－ 2 －メトキシ－ 5 － (プロパン－ 2 －イル) フェニル]
－ 2 － (メチルスルファニル) ピリミジン－ 4 －イル} メチル) － 4 －メチル－ 1, 3 －
オキサゾリジン－ 2 －オン

(4 S, 5 R)－ 5 － [3－プロモ－ 5 － (トリフルオロメチル) フェニル] － 4－メチル－ 1, 3－オキサゾリジン－ 2－オン (中間体 6 7 (c) － (表 8)、1 4 5 m g、0. 4 4 7 m m o l) の T H F (4 m L) 中溶液に 0℃で、水素化ナトリウム (6 0 重量 %、2 3. 3 m g、0. 5 8 2 m m o l) を加えた。反応液を 0℃で 1 時間攪拌し、メタンスルホン酸 { 5 － [4 －フルオロ－ 2 －メトキシ－ 5 － (プロパン－ 2 －イル) フェニル] － 2 － (メチルスルファニル) ピリミジン－ 4 －イル} メチル (1 8 8 m g、0. 4 7 0 m m o l) の T H F (5 0 0 μ L) 中溶液を加えた。反応液を昇温させて室温とし、室温で 6 時間攪拌した。H C l (1 N) で反応停止し、反応液を飽和 N a H C O₃ 水溶液および酢酸エチルに投入した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し (N a₂ S O₄)、濾過し、濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、(4 S, 5 R)－ 5 － [3－プロモ－ 5 － (トリフルオロメチル) フェニル] － 3－ ({ 5 － [4 －フルオロ－ 2 －メトキシ－ 5 － (プロパン－ 2 －イル) フェニル] － 2 － (メチルスルファニル) ピリミジン－ 4 －イル} メチル) － 4－メチル－ 1, 3－オキサゾリジン－ 2－オン (1 9 0 m g、0. 3 0 2 m m o l) を得た。L C M S 計算値 = 6 2 8. 1 / 6 3 0. 1 ; 実測値 = 6 2 8. 2 / 6 3 0. 2。

【 0 4 9 8 】

段階 3 : (4 S, 5 R) － 5 － [3－プロモ－ 5 － (トリフルオロメチル) フェニル]
－ 3 － ({ 5 － [4 －フルオロ－ 2 －メトキシ－ 5 － (プロパン－ 2 －イル) フェニル]
－ 2 － (メチルスルホニル) ピリミジン－ 4 －イル} メチル) － 4 －メチル－ 1, 3－オ
キサゾリジン－ 2 －オン

(4 S, 5 R)－ 5 － [3－プロモ－ 5 － (トリフルオロメチル) フェニル] － 3－ ({ 5 － [4 －フルオロ－ 2 －メトキシ－ 5 － (プロパン－ 2 －イル) フェニル] － 2 － (メチルスルホニル) ピリミジン－ 4 －イル} メチル) － 4－メチル－ 1, 3－オキサゾリジン－ 2－オンの水 (0. 7 5 m L) およびアセトニトリル (1. 5 m L) 中溶液に、オキソン (登録商標) 酸化剤 (0. 3 9 g、0. 6 3 4 m m o l) を室温に加えた。反応液を終夜攪拌し、酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を 1 0 % チオ硫酸ナトリウムおよびブラインで洗浄してから、硫酸ナトリウムでの脱水、濾過および濃縮を行った。粗取得物をそれ以上精製せずに次に用いた (1 9 0 m g、0. 2 8 8 m m o l)。L C M S 計算値 = 6 6 2. 1、実測値 = 6 6 2. 3。

【 0 4 9 9 】

段階 4 : (4 S, 5 R) － 5 － [3－プロモ－ 5 － (トリフルオロメチル) フェニル]
－ 3 － ({ 2 － (3－フルオロアゼチジン－ 1 －イル) － 5 － [4 －フルオロ－ 2 －メト
キシ－ 5 － (プロパン－ 2 －イル) フェニル] ピリミジン－ 4 －イル} メチル) － 4－メ
チル－ 1, 3－オキサゾリジン－ 2 －オン

(4 S, 5 R)－ 5 － [3－プロモ－ 5 － (トリフルオロメチル) フェニル] － 3－ ({ 5 － [4 －フルオロ－ 2 －メトキシ－ 5 － (プロパン－ 2 －イル) フェニル] － 2 － (メチルスルホニル) ピリミジン－ 4 －イル} メチル) － 4－メチル－ 1, 3－オキサゾリジン－ 2－オン (1 7 5 m g、0. 2 6 5 m m o l) の T H F (1 m L) 中溶液に、T E A (0. 3 6 9 m L、2. 6 5 m m o l) および 3－フルオロアゼチジン (2 3 6 m g、2. 1 2 0 m m o l) を加えた。反応液にキャップを施し、マイクロ波照射によって 1 0 0℃で 1 0 分間加熱した。反応液を E t O A c で希釈し、飽和 N a H C O₃ 水溶液、水およびブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮してから、カラムクロマトグラフィーによる精製によって、(4 S, 5 R)－ 5 － [3－プロモ－ 5 － (トリフルオロメチル) フェニル] － 3－ ({ 2 － (3－フルオロアゼチジン－ 1 －イル) － 5 － [4 －フルオロ－ 2 －メトキシ－ 5 － (プロパン－ 2 －イル) フェニル] ピリミジン－ 4 －イル} メチル) － 4－メチル－ 1, 3－オキサゾリジン－ 2－オン (1 6 0 m g、0. 2 4 4 m m o l) を得た。L C M S 計算値 = 6 5 5. 2 / 6 5 7. 2、実測値 =

10

20

30

40

50

655.4/657.4。

【0500】

段階5：(4S, 5R)-5-[3-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-({2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-5-[4-フルオロ-2-メトキシ-5-(プロパン-2-イル)フェニル]ピリミジン-4-イル}メチル-4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(4S, 5R)-5-[3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-({2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-5-[4-フルオロ-2-メトキシ-5-(プロパン-2-イル)フェニル]ピリミジン-4-イル}メチル)-4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (0.031g, 0.047mmol) のジオキサン (0.5mL) 中溶液に、リン酸三カリウム (0.071mL, 0.142mmol)、シクロプロピルボロン酸 (6.10mg, 0.071mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (5.47mg, 4.74μmol) を加えた。系に窒素を流し、密閉してから、140℃でマイクロ波照射によって30分間加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水およびブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮し、粗取得物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、(4S, 5R)-5-[3-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-({2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-5-[4-フルオロ-2-メトキシ-5-(プロパン-2-イル)フェニル]ピリミジン-4-イル}メチル-4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (13.3mg, 0.022mmol) を白色固体として得た。LCMS計算値=617.3、実測値=617.5。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.15 (s, 1H)、7.29 (d, J=7.5Hz, 2H)、7.19 (s, 1H)、7.01 (d, J=8.5Hz, 1H)、6.69 (d, J=12Hz, 1H)、5.54-5.33 (br m, 2H)、4.74 (d, J=17Hz, 1H)、4.50 (m, 2H)、4.33 (m, 3H)、4.16-4.15 (br m, 1H)、3.97-3.94 (br m, 1H)、3.79 (s, 3H)、3.25-3.19 (m, 1H)、1.31-1.26 (m, 6H)、1.07 (m, 2H)、0.76 (m, 2H)、0.69 (m, 3H)。RTA=98nM。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/06
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 K	31/497	(2006.01)	A 6 1 K	31/497
A 6 1 K	31/444	(2006.01)	A 6 1 K	31/444
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 K	31/4545	(2006.01)	A 6 1 K	31/4545
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377

(74)代理人 100114188

弁理士 小野 誠

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 230105223

弁護士 城山 康文

(72)発明者 ルー, ジーゲン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 チェン, イーヘン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 スミス, キヤメロン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 リー, ホーン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 トンプソン, クリストファー・エフ

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02115-5727、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・33

(72)発明者 スウエイイス, ラムジー

アメリカ合衆国、イリノイ・60044、レイク・ブラフ、プレイスター・アベニュー・1012

(72)発明者 シンクレア, ピーター

アメリカ合衆国、ペンシルベニア・18902・ドイルスタウン、リッジトップ・ロード・4638

(72)発明者 カラシ, フロリダ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ハント, ジュリアンヌ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

- (72)発明者 アダムソン, サマンサ・イー
アメリカ合衆国、バージニア・22903、シャーロットビル、シー・ビラ・テラス・1520
- (72)発明者 ドーン, グイジエン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 オンデイカ, デブラ・エル
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 チエン, シャオシア
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 スン, ワンイー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 バチアル, ペトウル
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 ジャオ, ケイク
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 特表2009-522291 (JP, A)
特表2009-522290 (JP, A)
特表2008-505120 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D401/00-421/14
C07D487/00-491/22
A61K 31/33- 33/44
A61P 1/00- 43/00
A61K 45/00
CAplus/REGISTRY (STN)