

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-526748

(P2017-526748A)

(43) 公表日 平成29年9月14日 (2017.9.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 8 Q	4 C 0 6 5
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 C S P	4 C 0 7 2
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	C 0 7 D 519/00 3 0 1	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	4 C 0 8 6
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 44 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2017-530959 (P2017-530959)
 (86) (22) 出願日 平成27年8月25日 (2015.8.25)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年4月17日 (2017.4.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/046648
 (87) 国際公開番号 W02016/033009
 (87) 国際公開日 平成28年3月3日 (2016.3.3)
 (31) 優先権主張番号 62/042,300
 (32) 優先日 平成26年8月27日 (2014.8.27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

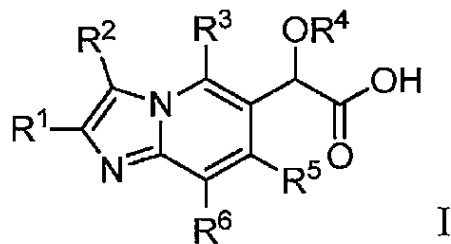
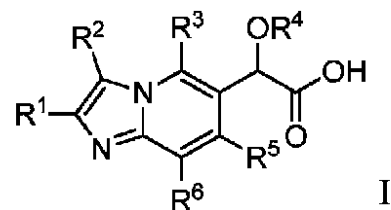
(71) 出願人 517065013
 ヴィーブ ヘルスケア ユーケー (ナンバ
 ー5) リミテッド
 イギリス国 ティーダブリュ8 9ジーエ
 ス ミドルセックス, プレントフォード,
 グレート ウェスト ロード 980
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔
 (74) 代理人 100118773
 弁理士 藤田 節
 (74) 代理人 100122389
 弁理士 新井 栄一
 (74) 代理人 100111741
 弁理士 田中 夏夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒト免疫不全ウイルス複製の阻害剤として使用するためのイミダゾ [1, 2-A] ピリジン誘導体

(57) 【要約】

本開示は、一般に、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染の治療のための、式Iの化合物、それを含む組成物、及び方法に関する。本開示は、HIVの新規阻害剤、そのような化合物を含有する医薬組成物、及びHIV感染の治療にこれらの化合物を使用するための方法に関する。



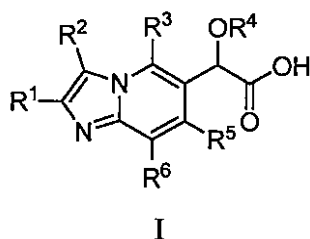
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



10

(式中、

R¹は、1個のAr¹置換基で置換されており、さらにハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、及びアルケニルオキシから選択される0～3個の置換基で置換されているフェニルであり；

R²は、水素又はアルキルであり；

R³は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、又はホモモルホリニルであり、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニルオキシ、及びフェニルから選択される0～3個の置換基で置換されているか；

20

あるいは、R³は、シクロアルキル、シクロアルケニル、フェニル、クロマニル、オキサジニル、又はジヒドロピラノキノリニルであり、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニルオキシ、及びフェニルから選択される0～3個の置換基で置換されており；

R⁴は、アルキル又はハロアルキルであり；

R⁵は、水素又はアルキルであり；

R⁶は、水素又はアルキルであり；

30

Ar¹は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、又はテトラゾリルであり、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニルオキシ、及びベンジルオキシから選択される0～3個の置換基で置換されている)

の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R¹が、1個のAr¹置換基で置換されているフェニルであり；

R²が、水素であり；

40

R³が、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニルオキシ、及びフェニルから選択される0～3個の置換基で置換されているピペリジニルであるか；

あるいは、R³が、フェニル、クロマニル、又はジヒドロピラノキノリニルであり、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニルオキシ、及びフェニルから選択される0～3個の置換基で置換されており；

R⁴が、アルキルであり；

R⁵が、アルキルであり；

50

R⁶が、水素であり；

Ar¹が、フェニル又はピラゾリルであり、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニルオキシ、及びベンジルオキシから選択される0～3個の置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

R¹が、1個のAr¹置換基で置換されているフェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R²が、水素であり、R⁴が、アルキルであり、R⁵が、アルキルであり、R⁶が、水素である、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項5】

R³が、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニルオキシ、及びフェニルから選択される0～3個の置換基で置換されているピペリジニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

R³が、フェニル、クロマニル、又はジヒドロピラノキノリニルであり、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニルオキシ、及びフェニルから選択される0～3個の置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項7】

Ar¹が、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、又はピラジニルであり、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニルオキシ、及びベンジルオキシから選択される0～3個の置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

Ar¹が、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニルオキシ、及びベンジルオキシから選択される0～3個の置換基で置換されているフェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

Ar¹が、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、又はテトラゾリルであり、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニルオキシ、及びベンジルオキシから選択される0～3個の置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項10】

Ar¹が、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニルオキシ、及びベンジルオキシから選択される0～3個の置換基で置換されているピラゾリルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

治療量の請求項1に記載の化合物及び薬学的に許容される担体を含む、HIV感染を治療するために有用な組成物。

40

【請求項12】

治療上有効な量の、ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIV融合阻害剤、HIV付着阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV発芽又は成熟阻害剤、及びHIVインテグラーゼ阻害剤からなる群から選択されるAIDS又はHIV感染の治療のために使用される少なくとも1つの他の薬剤、並びに薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項11に記載の組成物。

【請求項13】

治療上有効な量の請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を、それを必

50

要とする患者に投与するステップを含む、HIV感染を治療する方法。

【請求項14】

治療上有効な量の、ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIV融合阻害剤、HIV付着阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV発芽又は成熟阻害剤、及びHIVインテグラーゼ阻害剤からなる群から選択されるAIDS又はHIV感染の治療のために使用される少なくとも1つの他の薬剤を投与するステップをさらに含む、請求項13に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

関連出願の相互参照

本出願は、2014年8月27日に出願された米国仮特許出願第62/042,300号の優先権を主張し、その開示の全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

本開示は、一般に、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染の治療のための、化合物、組成物及び方法に関する。本開示は、HIVの新規阻害剤、そのような化合物を含有する医薬組成物、及びHIV感染の治療にこれらの化合物を使用するための方法に関する。

【0003】

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)は、免疫系の破壊及び生命を脅かす日和見感染と闘う能力のないことにより特徴づけられる致死性の疾患である、後天性免疫不全症候群(AIDS)の原因となる病因学的因子として同定されている。最近の統計学では、世界中で3530万人もの人々が、そのウイルスに感染していることが示されている(UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2013)。すでに感染している多数の個人に加えて、ウイルスは拡散し続けている。2012年からの概算値より、その年だけで340万人に近い新たな感染者が指摘されている。同年には、およそ160万人のHIV及びAIDSに関連した死亡者が出た。

20

【0004】

最近では、感染と闘うために利用可能な多数の抗ウイルス剤が存在する。これらの薬物は、それらが標的とするウイルスタンパク質、又はそれらの作用機序に基づいて分類分けすることができる。特に、サキナビル(saquinavir)、インジナビル(indinavir)、リトナビル(ritonavir)、ネルフィナビル(nelfinavir)、アタザナビル(atazanavir)、ダルナビル(darunavir)、アンブレナビル(amprenavir)、ホスアンブレナビル(fosamprenavir)、ロピナビル(lopinavir)及びチプラナビル(tipranavir)は、HIVにより発現されるアスパルチルプロテアーゼの競合的阻害剤である。ジドブジン(zidovudine)、ジダノシン(didanosine)、スタブジン(stavudine)、ラミブジン(lamivudine)、ザルシタビン(zalcitabine)、エムトリシタビン(emtricitabine)、テノフォビル(tenofovir)及びアバカビル(abacavir)は、ウイルスのcDNA合成を停止する基質擬態として作用するヌクレオシド(ヌクレオチド)系逆転写酵素阻害剤である。非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤である、ネビラピン(nevirapine)、デラビルジン(delavirdine)、エファビレンツ(efavirenz)及びエトラビリン(etravirine)は、非競合的(又は不競合的)機構を介して、ウイルスのcDNA合成を阻害する。エンフビルチド(Enfuvirtide)及びマラビロク(maraviroc)は、宿主細胞へのウイルスの侵入を阻害する。HIVインテグラーゼ阻害剤、ラルテグラビル(raltegravir)(MK-0518、Isentress(登録商標))も、治療を受けた患者での使用について認可され、この分類の阻害剤が、様々な分類のHIV阻害剤を含有する組合せレジメンの一部として非常に有効であることは明らかである。

30

40

【0005】

単独で使用されると、これらの薬物は、ウイルス複製を減少させる上で有効である。しかしながら、ウイルスは単剤療法として使用される全ての既知の薬剤に対する抵抗性をたやすく生じるので、その効果は一時的なものでしかない。一方で、組合せ療法は、幾人かの患者において、ウイルスの減少及び抵抗性発現の抑制の両方で非常に有効であることが

50

立証されている。組合せ療法が広く利用可能である米国では、HIV関連死の数は、劇的に下がった(Palella, F. J.; Delany, K. M.; Moorman, A. C.; Loveless, M. O.; Furher, J.; Satten, G. A.; Aschman, D. J.; Holmberg, S. D. N. Engl. J. Med. 1998、338、853～860)。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2013

【非特許文献2】Palella, F. J.; Delany, K. M.; Moorman, A. C.; Loveless, M. O.; Furher, J.; Satten, G. A.; Aschman, D. J.; Holmberg, S. D. N. Engl. J. Med. 1998、338、853～860

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

不運にも、全ての患者に応答性があるわけではなく、多数がこの療法に失敗する。実際に、当初の試験は、およそ30～50%の患者が、抑制的組合せにおける少なくとも1つの薬物で、最終的に失敗することを示唆している。ほとんどの症例における治療の失敗は、ウイルス抵抗性の発現により引き起こされる。ウイルス抵抗性は、ウイルスポリメラーゼに関連する比較的高いウイルス突然変異率と組み合わせられる、感染の経過におけるHIV-1の複製率と、HIV感染した個人の、彼らに処方された薬物の摂取における順守性の欠如とによって、順次引き起こされる。明らかに、好ましくは現在認可されている薬物にすでに抵抗性のあるウイルスに対して活性を有する、新たな抗ウイルス剤の必要性が存在する。他の重要な因子としては、多くの現在認可されている薬物よりも、改善された安全でいっそう好都合な投与レジメンが挙げられる。

20

【0008】

HIV複製を阻害する化合物が開示されている。WO2012033735、WO2013123148、WO2013134113、及びWO20140028384を参照されたい。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、技術的利点を提供し、例えば、それらの化合物は、新規であり、HIVの治療に有用である。さらに、それらの化合物は、例えば、作用、結合、阻害効率、標的選択性、溶解性、安全性プロファイル、又は生物学的利用能の内の1つ以上のそれらの機構に関して、薬学的使用のための利点を提供する。

30

【発明を実施するための形態】

【0010】

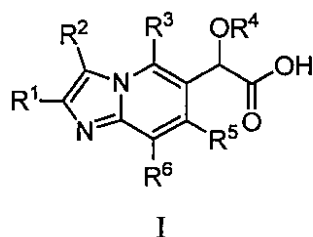
本発明は、式Iの化合物(薬学的に許容される塩を含む)、それらの医薬組成物、及びHIVインテグラーゼを阻害し、HIV又はAIDSに感染したものを治療する際のそれらの使用を含む。

【0011】

発明の一態様は、式I

40

【化1】



(式中、

R¹は、Ar¹置換基で置換されており、さらにハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、

50

アルコキシ、ハロアルコキシ、及びアルケニルオキシから選択される0~3個の置換基で置換されているフェニルであり；

R^2 は、水素又はアルキルであり；

R^3 は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、又はホモモルホリニルであり、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニルオキシ、及びフェニルから選択される0~3個の置換基で置換されているか；

あるいは、 R^3 は、シクロアルキル、シクロアルケニル、フェニル、クロマニル、オキサジニル、又はジヒドロピラノキノリニルであり、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニルオキシ、及びフェニルから選択される0~3個の置換基で置換されており；

R^4 は、アルキル又はハロアルキルであり；

R^5 は、水素又はアルキルであり；

R^6 は、水素又はアルキルであり；

Ar^1 は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、又はテトラゾリルであり、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニルオキシ、及びベンジルオキシから選択される0~3個の置換基で置換されている)

の化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【0012】

本発明の別の態様は、式I

(式中、

R^1 は、 Ar^1 置換基で置換されているフェニルであり；

R^2 は、水素であり；

R^3 は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニルオキシ、及びフェニルから選択される0~3個の置換基で置換されているピペリジニルであるか；

あるいは、 R^3 は、フェニル、クロマニル、又はジヒドロピラノキノリニルであり、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニルオキシ、及びフェニルから選択される0~3個の置換基で置換されており；

R^4 は、アルキルであり；

R^5 は、アルキルであり；

R^6 は、水素であり；

Ar^1 は、フェニル又はピラゾリルであり、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニルオキシ、及びベンジルオキシから選択される0~3個の置換基で置換されている)

の化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【0013】

本発明の別の態様は、式I

(式中、 R^1 は、 Ar^1 置換基で置換されているフェニルである)

の化合物である。

【0014】

本発明の別の態様は、式I

(式中、 R^2 は、水素であり、 R^4 は、アルキルであり、 R^5 は、アルキルであり、 R^6 は、水素

である)
の化合物である。

【 0 0 1 5 】

本発明の別の態様は、式I
(式中、 R^3 は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニルオキシ、及びフェニルから選択される0~3個の置換基で置換されているピペリジニルである)
の化合物である。

10

【 0 0 1 6 】

本発明の別の態様は、式I
(式中、 R^3 は、フェニル、クロマニル、又はジヒドロピラノキノリニルであり、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニルオキシ、及びフェニルから選択される0~3個の置換基で置換されている)
の化合物である。

20

【 0 0 1 7 】

本発明の別の態様は、式I
(式中、 Ar^1 は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、又はピラジニルであり、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニルオキシ、及びベンジルオキシから選択される0~3個の置換基で置換されている)
の化合物である。

30

【 0 0 1 8 】

本発明の別の態様は、式I
(式中、 Ar^1 は、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニルオキシ、及びベンジルオキシから選択される0~3個の置換基で置換されているフェニルである)
の化合物である。

【 0 0 1 9 】

本発明の別の態様は、式I
(式中、 Ar^1 は、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、又はテトラゾリルであり、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニルオキシ、及びベンジルオキシから選択される0~3個の置換基で置換されている)
の化合物である。

40

【 0 0 2 0 】

本発明の別の態様は、式I
(式中、 Ar^1 は、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニルオキシ、及びベンジルオキシから選択される0~3個の置換基で置換されているピラゾリルである)
の化合物である。

【 0 0 2 1 】

式Iの化合物については、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び Ar^1 を含む、可変置換基 (variable substituent) の任意の例の範囲は、可変置換基の任意の他の例の範囲で独立に使用することができる。それ自体、本発明は、様々な態様の組合せを含む。

【 0 0 2 2 】

他に特に規定がなければ、これらの用語は、以下の意味を有する。「アルキル」は、1個~6個の炭素からなる直鎖又は分岐鎖アルキル基を意味する。「アルケニル」は、少な

50

くとも1つの二重結合を有する2個～6個の炭素からなる直鎖又は分岐鎖アルキル基を意味する。「アルキレン」は、1個～6個の炭素からなる直鎖又は分岐鎖二価アルキル基を意味する。「アルケニレン」は、少なくとも1つの二重結合を有する2個～6個の炭素からなる直鎖又は分岐鎖二価アルケン基を意味する。「シクロアルキル」は、3個～7個の炭素からなる単環系を意味する。「ヒドロキシアルキル」、「アルコキシ」及び置換されているアルキル部分を有する他の用語には、アルキル部分について1個～6個の炭素原子からなる直鎖及び分岐鎖異性体が含まれる。「ハロ」には、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードが含まれる。「ハロ」には、ハロで定義された置換基、例えば、「ハロアルキル」及び「ハロアルコキシ」、「ハロフェニル」、「ハロフェノキシ」において、置換されているモノハロから置換されているパーハロまでの、全てのハロゲン化異性体が含まれる。「アリーール」には、炭素環式及び複素環式の芳香族置換基が含まれる。多環系(例えば、二環式環系)上の可変位置で結合するように化学的に描かれることにより示される置換基は、その置換基が付加するように描かれる環に結合することが意図される。括弧及び複数の括弧でくくられた用語は、当業者に結合の関連性を明確にすることが意図される。例えば、((R)アルキル)などの用語は、置換基Rでさらに置換されているアルキル置換基を意味する。記載される構造は、当業者に理解される物理的に安定な化合物を包含することが意図される。

10

【0023】

本発明は、化合物の全ての薬学的に許容される塩の形態を含む。薬学的に許容される塩は、対イオンが化合物の生理活性又は毒性にほとんど寄与しないものであり、それ自体が薬理学的等価物として機能する。これらの塩は、市販の試薬を使用する一般的な有機の技術により製造することができる。いくつかの陰イオン性塩形態としては、酢酸塩、アシストレート(acistrate)、ベシル酸塩、臭化物、塩化物、クエン酸塩、フマル酸塩、グルクロン酸塩(glucouurate)、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩(hydroiodide)、ヨウ化物、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル化物、及びキシナホ酸塩(xinofoate)が挙げられる。いくつかの陽イオン性塩形態としては、アンモニウム、アルミニウム、ベンザチン、ビスマス、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、リチウム、マグネシウム、メグルミン、4-フェニルシクロヘキシルアミン、ピペラジン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン(tromethamine)、及び亜鉛の塩の形態が挙げられる。

20

30

【0024】

本発明の化合物のいくつかは、立体異性体の形態で存在する。本発明は、エナンチオマー及びジアステレオマーを含む、化合物の全ての立体異性体の形態を含む。立体異性体を製造し、分離する方法は、当技術分野で知られている。本発明は、化合物の全ての互変異性体の形態を含む。本発明は、アトロプ異性体及び回転異性体を含む。

【0025】

本発明は、本化合物に存在する原子の全ての同位体を含むことが意図される。同位体は、同じ原子番号を有するが、異なる質量数を有する原子を含む。一般的な非限定的例では、水素の同位体としては、重水素及び三重水素が挙げられる。炭素の同位体としては¹³C及び¹⁴Cが挙げられる。本発明の同位体で標識された化合物は、別の方法で使用される標識されていない試薬の代わりに、適切な同位体で標識されている試薬を使用して、一般に当業者に知られた従来の技術により、又は本明細書に記載されるものと類似のプロセスにより調製することができる。このような化合物は、例えば生物活性を決定する際の標準及び試薬として、様々な潜在的用途を有し得る。安定な同位体の場合には、このような化合物は、生物学的、薬理的、又は薬物動態学的な特性を好都合に修飾する潜在的能力を有し得る。

40

【0026】

生物学的方法

HIV複製の阻害。NL4-3由来のnef遺伝子のセクションが、ウミシイタケルシフェラーゼ(Renilla Luciferase)遺伝子で変換されている組み換えNL-RLucウイルスを構築した。2つ

50

のプラスミド、pNLRLuc及びpVSVenvの同時形質導入(コトランスフェクション)により、NL-RLucウイルスを調製した。pNLRLucは、PvuII部位でpUC18中にクローニングされているNL-RLuc DNAを含有する一方で、pVSVenvは、LTRプロモーターに連結されているVSV Gタンパク質についての遺伝子を含有する。製造業者により、Invitrogen(Carlsbad, CA)製のLipofectAMINE PLUSキットを使用して、293T細胞においてpNLRLucのpVSVenvに対する比が1:3で、トランスフェクションを行い、発生した偽型ウイルスを、MT-2細胞中で力価した。感受性分析については、力価されたウイルスを使用して、化合物の存在下でMT-2細胞を感染させて、5日のインキュベーションの後、細胞を処理し、発現したルシフェラーゼの量によりウイルス増殖について定量した。これにより、ウイルス増殖の程度、その結果として試験化合物の抗ウイルス活性を定量する簡便で容易な方法が提供される。Promega(Madison, WI)製のDual Luciferaseキットを使用して、ルシフェラーゼを定量した。

10

【 0 0 2 7 】

化合物に対するウイルスの感受性は、化合物の段階希釈の存在下でのインキュベーションにより決定された。50%有効濃度(EC_{50})を、半有効方程式(median effect equation)の指数形式を使用して計算した(ここで、 $(Fa)=1/[1+(ED_{50}/\text{薬物濃度})^m]$ である)(Johnson VA、Byington RT. Infectivity Assay. In Techniques in HIV Research. ed. Aldovini A、Walker BD. 71~76. New York: Stockton Press.1990)。化合物の抗ウイルス活性を、3つの血清条件、10%FBS、15mg/mlヒト血清アルブミン/10%FBS、又は40%ヒト血清/5%FBS下で評価し、少なくとも2つの実験からの結果を、 EC_{50} 値を計算するために使用した。結果を、表1に示す。Aに相当する活性は、 $EC_{50} \leq 100\text{nM}$ を示す化合物を指す一方で、B及びCは、 EC_{50} が、100nM~1 μM (B)、又は>1 μM (C)を示す化合物を意味する。

20

【 0 0 2 8 】

【表 1】

表1

実施例	EC ₅₀ μM
1	0.051
2	0.032
3	0.026
4	0.021
5	0.029
6	0.021
7	0.006
8	0.022
9	0.006
10	0.007
11	0.021
12	0.019
13	0.398
14	0.020
15	0.175
16	0.004
17	0.159
18	0.007
19	0.095

10

20

30

【0029】

医薬組成物及び使用の方法

本発明の化合物は、HIV複製を阻害する。したがって、本発明の別の態様は、ヒト患者におけるHIV感染を治療する方法であって、治療上有効な量の式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体と共に投与するステップを含む、前記方法である。

【0030】

本発明の別の態様は、AIDS又はHIV感染の治療のための薬物の製造における式Iの化合物の使用である。

40

【0031】

本発明の別の態様は、ヒト患者におけるHIV感染を治療する方法であって、治療上有効な量の式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩を、治療上有効な量の、ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIV融合阻害剤、HIV侵入阻害剤、HIV付着阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、薬物動態学的増強剤、及びこれらの薬剤の組合せからなる群から選択されるAIDS又はHIV感染の治療のために使用される少なくとも1つの他の薬剤と共に、投与するステップを含む、前記方法である。

【0032】

50

本発明の別の態様は、薬剤が、ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤である方法である。本発明の別の態様は、ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤が、アバカビル、ジダノシン、エムトリシタビン(emtricitabine)、ラミブジン、スタブジン、テノフォビル、ザルシタビン、及びジドブジンからなる群から選択される方法である。

【0033】

本発明の別の態様は、薬剤が、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤である方法である。本発明の別の態様は、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤が、デラビルジン、エファビレンツ、エトラビリン(etrivirine)、ネビラピン、及びリルピビリン(rilpivirine)からなる群から選択される方法である。

【0034】

本発明の別の態様は、薬剤が、HIVプロテアーゼ阻害剤である方法である。本発明の別の態様は、HIVプロテアーゼ阻害剤が、アンブレナビル、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンブレナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、及びチプラナビルからなる群から選択される方法である。

【0035】

本発明の別の態様は、薬剤が、HIV融合阻害剤である方法である。本発明の別の態様は、HIV融合阻害剤が、エンフビルチド又はT-1249である方法である。

【0036】

本発明の別の態様は、薬剤がHIV侵入阻害剤である方法である。本発明の別の態様は、HIV侵入阻害剤が、マラビロクである方法である。

【0037】

本発明の別の態様は、薬剤が、HIVインテグラーゼ阻害剤である方法である。本発明の別の態様は、HIVインテグラーゼ阻害剤が、ドルテグラビル(dolutegravir)、エルビテグラビル(elvitegravir)、又はラルテグラビル(raltegravir)である方法である。

【0038】

本発明の別の態様は、薬剤が、HIV付着阻害剤である方法である。

【0039】

本発明の別の態様は、薬剤が、HIV発芽(budding)又は成熟阻害剤である方法である。

【0040】

本発明の別の態様は、治療上有効な量の式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩を、ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIV融合阻害剤、HIV付着阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV発芽又は成熟阻害剤、及びHIVインテグラーゼ阻害剤からなる群から選択されるAIDS又はHIV感染の治療のために使用される少なくとも1つの他の薬剤、並びに薬学的に許容される担体と共に含む医薬組成物である。

【0041】

本発明の別の態様は、薬剤が、ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤である組成物である。

【0042】

本発明の別の態様は、治療上有効な量の、ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIV融合阻害剤、HIV侵入阻害剤、HIV付着阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、薬物動態学的増強剤、及びこれらの薬剤の組合せからなる群から選択されるAIDS又はHIV感染の治療のために使用される少なくとも1つの他の薬剤を有する医薬組成物である。

【0043】

本発明の別の態様は、薬剤が、ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤である医薬組成物である。本発明の別の態様は、ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤が、アバカビル、ジダノシン、エムトリシタビン(emtricitabine)、ラミブジン、スタブジン、テノフォビル、ザルシタビン、及びジドブジンからなる群から選択される方法である。

【0044】

10

20

30

40

50

本発明の別の態様は、薬剤が、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤である医薬組成物である。本発明の別の態様は、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤が、デラビルジン、エファビレンツ、エトラビルン(etrivirine)、ネビラピン、及びリルピビルン(rilpivirine)からなる群から選択される方法である。

【0045】

本発明の別の態様は、薬剤が、HIVプロテアーゼ阻害剤である医薬組成物である。本発明の別の態様は、HIVプロテアーゼ阻害剤が、アンブレナビル、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンブレナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、及びチプラナビルからなる群から選択される方法である。

【0046】

本発明の別の態様は、薬剤が、HIV融合阻害剤である医薬組成物である。本発明の別の態様は、HIV融合阻害剤が、エンフビルチド又はT-1249である方法である。

【0047】

本発明の別の態様は、薬剤が、HIV侵入阻害剤である医薬組成物である。本発明の別の態様は、HIV侵入阻害剤が、マラビロクである方法である。

【0048】

本発明の別の態様は、薬剤がHIVインテグラーゼ阻害剤である医薬組成物である。本発明の別の態様は、HIVインテグラーゼ阻害剤が、ドルテグラビル、エルビテグラビル、又はラルテグラビルである方法である。

【0049】

本発明の別の態様は、薬剤が、HIV付着阻害剤である医薬組成物である。

【0050】

本発明の別の態様は、薬剤が、HIV発芽又は成熟阻害剤である医薬組成物である。

【0051】

式Iの化合物と、少なくとも1つの抗HIV剤の投与に関する、「組合せ」、「同時投与」、「同時発生」及び類似の用語は、成分が、AIDS及びHIV感染の分野での当業者により理解される通りの組合せ抗レトロウイルス療法又は強力な抗レトロウイルス療法(highly active antiretroviral therapy)(HAART)の一部であることを意味する。

【0052】

「治療上有効な」は、AIDS及びHIV感染の分野での当業者により理解される通りの意味のある患者の利益を提供するために必要な薬剤の量を意味する。一般に、治療の目標は、ウイルス負荷の抑制、免疫機能の修復及び保存、生活の質の改善、及びHIV関連の罹患率及び死亡率の減少である。

【0053】

「患者」は、AIDS及びHIV感染の分野での当業者により理解される通りの、HIVウイルスに感染し、療法に適する人を意味する。

【0054】

「治療」、「療法」、「レジメン」、「HIV感染」、「ARC」、「AIDS」及び関連の用語は、AIDS及びHIV感染の分野での当業者により理解される通りに使用される。

【0055】

本発明の化合物は、一般に、治療上有効な量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体からなる医薬組成物として得られ、従来の賦形剤を含有し得る。治療上有効な量は、意味のある患者の利益を提供するために必要とされる量である。薬学的に許容される担体は、許容される安全性プロファイルを有する従来知られる担体である。組成物は、カプセル剤、錠剤、ロゼンジ(losenge)剤、及び散剤、並びに液体懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤(elixer)、及び液剤を含む、全ての一般的な固体及び液体の形態を包含する。組成物は、一般的な製剤技術を使用して調製され、従来の賦形剤(結合剤及び湿潤剤など)及びビヒクル(水及びアルコールなど)は、一般に組成物のために使用される。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、第17版、Mack Publishing Company、Easton、PA (1985)を参照されたい。

10

20

30

40

50

【0056】

固体組成物は、通常、投与単位で製剤され、1回の投与量当たり約1～1000mgの活性成分を提供する組成物が好ましい。いくつかの投与量の例は、1mg、10mg、100mg、250mg、500mg、及び1000mgである。一般に、他の抗レトロウイルス剤は、臨床的に使用されるその分類の薬剤と類似の単位範囲に存在する。典型的に、これは、0.25～1000mg/単位である。

【0057】

液体組成物は、通常、投与単位範囲にある。一般に、液体組成物は、1～100mg/mLの単位投与範囲にある。いくつかの投与量の例は、1mg/mL、10mg/mL、25mg/mL、50mg/mL、及び100mg/mLである。一般に、他の抗レトロウイルス剤は、臨床的に使用されるその分類の薬剤と類似の単位範囲で存在する。典型的に、これは、1～100mg/mLである。

10

【0058】

本発明は、全ての従来の投与方法を包含し、経口及び非経口の方法が好ましい。一般に、投与レジメンは、臨床的に使用される他の抗レトロウイルス剤に類似する。典型的に、1日の投与量は、1日1～100mg/kg体重である。一般に、より多くの化合物が、経口で必要であり、非経口では少ない。しかしながら、特定の投与レジメンは、確実な医療上の判断を使用して、医師により決定される。

【0059】

本発明はまた、化合物が、組合せ療法で与えられる方法も包含する。すなわち、化合物は、AIDS及びHIV感染を治療する上で有用な他の薬剤と、別々に使用する以外に、一緒に使用できる。これらの薬剤のいくつかとしては、HIV付着阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV細胞融合阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIVヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、HIV非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、発芽及び成熟阻害剤、免疫調節剤、及び抗感染剤が挙げられる。これらの組合せ方法では、式Iの化合物は、一般に、他の薬剤と一緒に1日1～100mg/kg体重の1日の投与量で与えられる。他の薬剤は、一般に、治療上使用される量で与えられる。しかしながら、特定の投与レジメンは、確実な医療上の判断を使用して医師により決定される。

20

【実施例】

【0060】

合成方法

本発明の化合物は、以下のスキーム及び特定の実施形態のセクションにおける方法を含む、当技術分野で知られる種々の方法により調製することができる。合成スキームで示される構造番号付け及び可変基番号付けは、特許請求の範囲又は本明細書の残りの部分での構造又は可変基の番号付けから区別され、混同されるべきではない。スキームにおける可変基は、本発明の化合物のいくつかを調製する方法を例示することのみを意図する。本開示は、前述の説明例に限定されず、例は、全ての点で、限定的ではなく例示的とみなすべきであり、前述の例よりむしろ添付の特許請求の範囲を参照すべきであり、したがって、特許請求の範囲と等価の意味及び範囲に入る全ての変法が含まれることが意図される。

30

【0061】

スキーム及び実施例で使用される略語は、一般に、当技術分野で使用される慣例に従う。明細書及び実施例で使用される化学的な略語は、以下の通り定義される：「KHMDS」はカリウムビス(トリメチルシリル)アミド；「DMF」はN,N-ジメチルホルムアミド；「HATU」はO-(t-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート；「MeOH」はメタノール；「Ar」はアリール；「TFA」はトリフルオロ酢酸；「DMSO」はジメチルスルホキシド；「h」は時間；「rt」は室温又は滞留時間(文脈により決定される)；「min」は分；「EtOAc」は酢酸エチル；「THF」はテトラヒドロフラン；「Et₂O」はジエチルエーテル；「DMAP」は4-ジメチルアミノピリジン；「DCE」は1,2-ジクロロエタン；「ACN」はアセトニトリル；「DME」は1,2-ジメトキシエタン；「HOBt」は1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物；及び「DIEA」はジイソプロピルエチルアミンである。

40

【0062】

本明細書で 사용되는場合、略語は、以下の通り定義される：「1x」は1回、「2x」は

50

2回、「3×」は3回、「°」は摂氏度、「eq」は当量又は複数の当量、「g」はグラム又は複数のグラム、「mg」はミリグラム又は複数のミリグラム、「L」はリットル又は複数のリットル、「mL」はミリリットル又は複数のミリリットル、「μL」はマイクロリットル又は複数のマイクロリットル、「N」は規定、「M」はモル濃度、「mmol」はミリモル又は複数のミリモル、「atm」は気圧、「psi」は平方インチ当たりのポンド、「conc.」は濃縮、「sat」又は「sat'd」は飽和、「MW」は分子量、「mp」は融点、「ee」はエナンチオマー過剰率、「MS」又は「Mass Spec」は質量分析法、「ESI」はエレクトロスプレーイオン化質量分析、「HR」は高解像度、「HRMS」は高解像度質量分析、「LCMS」は液体クロマトグラフィー質量分析、「HPLC」は高速液体クロマトグラフィー、「RP HPLC」は逆相HPLC、「TLC」又は「tlc」は薄層クロマトグラフィー、「NMR」は核磁気共鳴分光法、「¹H」はプロトン、「δ」はデルタ、「s」は一重項、「d」は二重項、「t」は三重項、「q」は四重項、「m」は多重項、「br」は幅広、「Hz」はヘルツ、及び「R」、「S」、「E」、及び「Z」は、当業者によく知られた立体化学的記号である。

10

【0063】

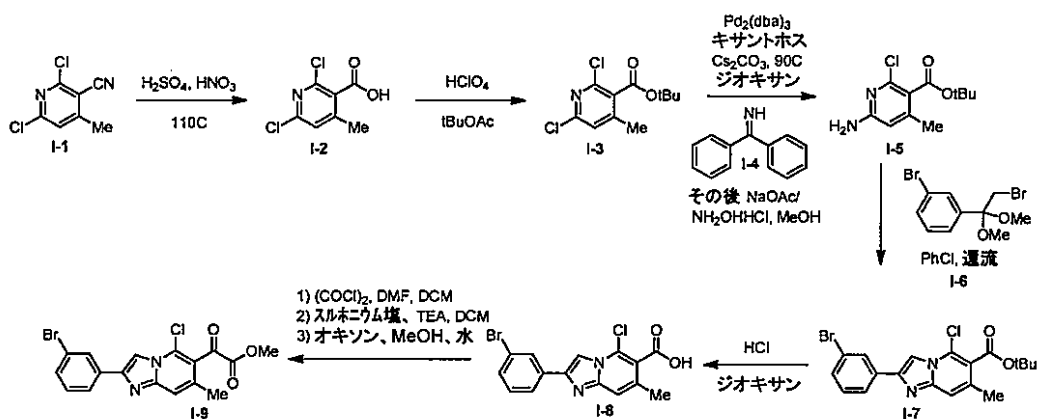
本発明のいくつかの化合物は、スキームI~IIIに従い、適切に置換されている複素環I-1から合成することができる。ニトリルI-1の酸を介在する加水分解によって、カルボン酸I-2を生成し、それを、酢酸tet-ブチル及び過塩素酸を使用してエステル化して、エステルI-3を得た。イミンI-4とI-3のパラジウムを介在するカップリング、続いてヒドロキシルアミン及び酢酸アンモニウムを使用するベンゾフェノンの開裂により、アミノピリジンI-5を得た。I-5とピオミド(beomide)I-6の縮合により、二環式化合物I-7を生成し、それを、HCl-ジオキサンで処理することによりカルボン酸I-8に変換する。カルボン酸を、Bodeらの方法(J. Am. Chem. Soc. 2008、130、4253~4255)に従うことにより、ケトエステルI-9に変換した。

20

【0064】

【化2】

スキームI



30

【0065】

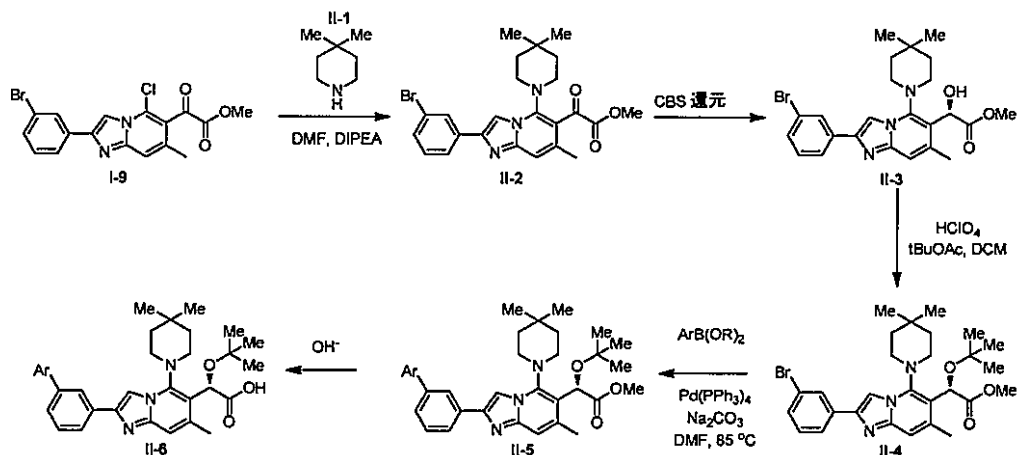
ケトエステルI-9へのピペリジンII-1の添加により、中間体II-2を生成し、これを、触媒的キラルルイス酸の存在下で、公知条件を使用して、キラルアルコールII-3に還元する。アルコールII-3を、限定されないが、イソブチレン及び過塩素酸を含む、公知の条件により、中間体II-4に変換する。中間体II-4を、文献で公知の条件を使用して、適切なアリール誘導体とカップリングすることにより、中間体化合物II-5に変換する。中間体のけん化により、所望のカルボン酸II-6を生成した。

40

【0066】

【化3】

スキームII



10

【0067】

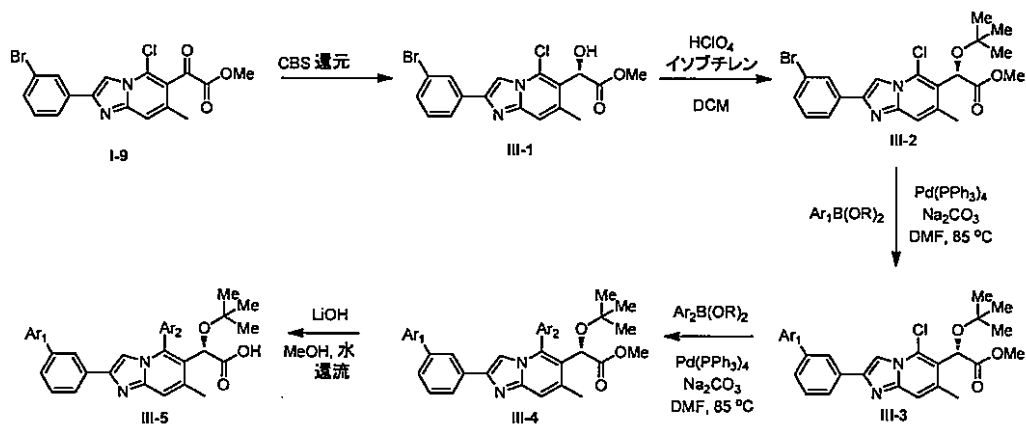
ケトエステル中間体I-9を、触媒的キラルルイス酸の存在下で、公知の条件を使用して、キラルアルコールIII-1に還元する。中間体III-1を、限定されないが、イソブチレン及び過塩素酸を含む、公知の条件により、中間体III-2に変換する。中間体III-2を、文献で公知の条件を使用することにより、アリールボロネート誘導体の繰り返しのカップリング (iterative coupling) により、中間体III-4に転換する。エステルIII-4のけん化により、最終のカルボン酸III-5を生成した。

20

【0068】

【化4】

スキームIII



30

【0069】

本明細書に記載される化合物を、適切な溶媒系を使用するシリカゲルカラムでの順相カラムクロマトグラフィーにより、当業者に既知の方法により精製した。この実験セクションで記載される分取HPLC精製を、移動相A:9:1のH₂O/アセトニトリルと10mMのNH₄OAc及び移動相B:A:9:1のアセトニトリル/H₂Oと10mMのNH₄OAc、又は移動相A:95:5のH₂O/MeOHと20mMのNH₄OAc及び移動相B:95:5のMeOH/H₂Oと20mMのNH₄OAcのいずれかを使用して、C18分取カラム(5 μm)での勾配(グラジエント)溶離(溶出)により実施した。

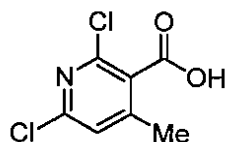
40

【0070】

中間体1

【0071】

【化5】



2,6-ジクロロ-4-メチルニコチン酸: 米国特許第6,677,352号(2004)における手順に従い、市販の2,6-ジクロロ-4-メチルニコチノニトリルから調製した。

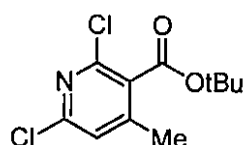
【0072】

中間体2

10

【0073】

【化6】



tert-ブチル2,6-ジクロロ-4-メチルニコチネート: 酢酸tert-ブチル(24mL)中の2,6-ジクロロ-4-メチルニコチン酸(1.00g、4.85mmol、1当量)の溶液に、70%過塩素酸(0.88mL、14.56mmol、3当量)を添加した。1時間後、反応物を、DCMで希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液で注意しながら洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空で濃縮して、生成物(1.21g、95%)を、淡黄色の油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.15 (s, 1H), 2.37 (d, J = 0.5 Hz, 3H), 1.62 (s, 9H); LCMS (ESI, M+1): 262.1。

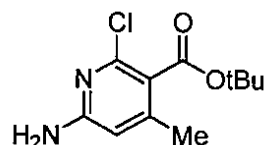
20

【0074】

中間体3

【0075】

【化7】



30

tert-ブチル6-アミノ-2-クロロ-4-メチルニコチネート: tert-ブチル2,6-ジクロロ-4-メチルニコチネート(10.5g、40.1mmol、1当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.84g、2.01mmol、0.05当量)、キサントホス(2.32g、4.01mmol、0.1当量)、及び Cs_2CO_3 を、ジオキサン(10分間それに窒素を通気することにより脱酸素化された)中にスラリー化した。ベンゾフェノンイミン(8.0mL、48.1mmol、1.2当量)を添加し、混合物を、90℃で、1時間加熱した。周囲温度への冷却により、反応物を、EtOAcで希釈し、水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空で濃縮した。粗生成物を、MeOH(200mL)に溶解し、NaOAc(9.87、120mmol、当量)及び塩酸ヒドロキシルアミン(5.57g、80mmol、2当量)を添加した。30分後、反応物を、1NのNaOHに添加し、DCM(×2)で抽出した。合わせたDCM抽出物を、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(0~30%EtOAc/hex)により精製して、tert-ブチル6-アミノ-2-クロロ-4-メチルニコチネート(7.5g、77%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 6.22 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.58 (br. s., 2H), 2.27 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.60 (s, 9H); LCMS (ESI, M+1): 243.1。

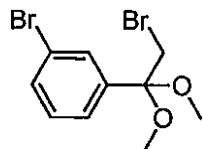
40

【0076】

中間体4

【0077】

【化 8】



1-ブromo-3-(2-ブromo-1,1-ジメトキシエチル)ベンゼン:MeOH(200ml)中の2-ブromo-1-(3-ブromoフェニル)エタノン(48.23g、174mmol)の溶液を、トリメチルオルトホルメート(57.5mL)及びpTsOH(1.650g、8.68mmol)で処理し、2.5時間、窒素下で還流加熱した(75℃油浴)。混合物を冷却し、粘性油状物になるまで濃縮し、Et₂O(250mL)で希釈し、2.0MのK₂CO₃水溶液(100mL)で洗浄し、その後ブラインで洗浄した。有機層を乾燥(MgSO₄)させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、生成物(56.43g、174mmol、収率100%)を、流動性の黄色の油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.69 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 7.9, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.43 (dq, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.24 (s, 6H)。¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 141.0, 131.5, 130.6, 129.6, 125.9, 122.3, 100.8, 49.5, 35.0。LCMS (M+H-MeOH) = 291.97。

10

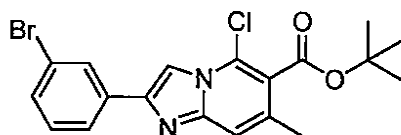
【0078】

中間体5

【0079】

【化 9】

20



tert-ブチル2-(3-ブromoフェニル)-5-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシレート:クロロベンゼン(300ml)を仕込んだフラスコを、還流まで加熱し(140℃油浴)、これに、逐次、油状物としての1-ブromo-3-(2-ブromo-1,1-ジメトキシエチル)ベンゼン(56.05g、173mmol)と、粉末としてのtert-ブチル6-アミノ-2-クロロ-4-メチルニコチネート(33.91g、140mmol)とを添加して、両方を追加のクロロベンゼン(総量70mL)で洗い流して移動を促進させた。反応物を、還流まで戻し、90分間加熱し、その後冷却して、激しく攪拌したEt₂O(1500mL)にゆっくりと注いだ。得られた懸濁物を、15分間攪拌し、その後、固形物を真空ろ過により収集して、生成物(47g、111mmol、収率64.4%)を褐色の粉末状固形物として得た。3gの生成物のサンプルを、最初に、バイオタージ(biotage)(80gのSiO₂、0%(3CV)、0~60%(15CV)、60%(2CV)の、ヘキサン中のEtOAc)により精製し、その後、熱いアセトニトリルから再結晶化して、スペクトル用の高純度のサンプルを得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.14 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.89 (dq, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 8.0, 2.0, 1.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.65 (s, 9H)。¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 164.3, 145.6, 145.2, 135.3, 133.6, 131.3, 130.3, 129.2, 124.7, 123.9, 123.0, 121.7, 115.4, 107.6, 83.9, 28.1, 19.9。LCMS (M+H) = 421.3。

30

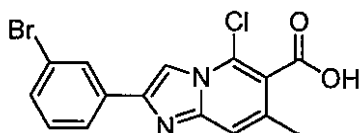
40

【0080】

中間体6

【0081】

【化 10】



50

2-(3-ブロモフェニル)-5-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸・HCl塩: ジオキサン(800ml)中の4.0NのHCl中のtert-ブチル2-(3-ブロモフェニル)-5-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシレート(35.5g、84mmol)の懸濁物を、48時間撹拌した。反応物を、濃厚ペーストに濃縮し、その後、残留物を、アセトニトリルで摩砕し、真空ろ過により固形物を収集し、少量のアセトニトリルで数回洗浄した。新たなアセトニトリルで残留物を再懸濁し、20分間撹拌し、その後、ろ過して固形物を収集した。固形物を、ロータリーエバポレーターによりEt₂Oから1回乾燥させて、生成物(23.3g、58.0mmol、収率68.8%)を、オフホワイトの粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.90 (s, 1H), 8.35 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 0.9 Hz, 3H)。¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) 165.9, 143.1, 132.6, 131.7, 129.2, 125.6, 125.1, 125.1, 124.3, 123.0, 113.2, 110.9, 66.8, 20.0。LCMS (M+H) = 367.1

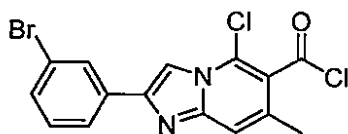
10

【0082】

中間体7

【0083】

【化11】



20

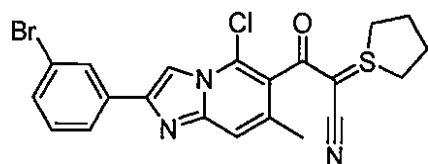
2-(3-ブロモフェニル)-5-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニルクロリド: 乾燥ジクロロメタン(600ml)中の2-(3-ブロモフェニル)-5-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸、HCl塩(22.03g、60.3mmol)の懸濁物を、オキサリルクロリド(13ml、149mmol)、続いてDMF(1.5mL)で処理した。懸濁物を3.5時間撹拌し、その後、減圧下で濃縮して、酸塩化物を、茶色の粉末状固形物として得て、これを、その後、以下のステップで直ぐに使用した。

【0084】

中間体8

【0085】

【化12】



30

3-[2-(3-ブロモフェニル)-5-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-3-オキソ-2-[(1E)-1,4-チオラン-1-イリデン]プロパンニトリル: ジクロロメタン(600ml)中の2-(3-ブロモフェニル)-5-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニルクロリド(23.16g、60.3mmol)の撹拌溶液を、1-(シアノメチル)テトラヒドロ-1H-チオフェン-1-イウムプロミド(18.82g、90mmol、参照: J. Am. Chem. Soc. 2008、130、4253)、続いてHunigの塩基(31.6ml、181mmol)で処理した。反応物を、室温で16時間撹拌し、その後、混合物を、重炭酸ナトリウム飽和溶液(2×200mL)で洗浄し、合わせた水層を、逆抽出(2×50mL)した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、減圧下で体積が減少するまで濃縮した。濃縮溶液を、パイオタージ(330gのSiO₂、10%(3CV)、10~100%(10CV)、100%(2CV)の、ヘキサン中のEtOAc、その後0%(2CV)、0~10%(10CV)、10%(2CV)の、CH₂Cl₂中のMeOH)により精製した。生成物画分を貯留し、減圧下で濃縮し、生成物(24.6g、51.8mmol、収率86%)を、茶色のガラス状固形物として得た。この物質を、以下のステップにおいて現状のまま使用した。別個に、少量のカラム精製生成物のサンプルを、最小限のアセトニトリル中に溶解し、その後、およそ4倍体積のEt₂Oでさらに希釈した。10分後、得られた結晶を

40

50

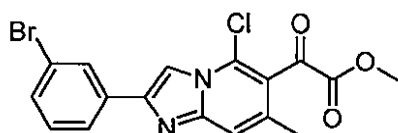
、真空ろ過により収集し、Et₂Oで洗浄して、スペクトル用の高純度サンプルを得た。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 8.14 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 3.62 - 3.52 (m, 4H), 2.78 - 2.67 (m, 2H), 2.42 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.26 - 2.14 (m, 2H)。LCMS (M+H) = 476.1。

【 0 0 8 6 】

中間体9

【 0 0 8 7 】

【 化 1 3 】



10

メチル2-(2-(3-ブロモフェニル)-5-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-オキソアセテート:無水MeOH(660ml)中の3-[2-(3-ブロモフェニル)-5-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-3-オキソ-2-[(1E)-1⁴-チオラン-1-イリデン]プロパンニトリル(18.92g、39.8mmol)及びオキソン(39.2g、63.8mmol)の懸濁物を加熱し(75 油浴)、攪拌し、空気に曝した。追加のオキソン(12.25g、19.92mmol)を、5時間及び7.5時間の各々の後に、それぞれ添加した。温度を下げ(40)、反応物を、16時間攪拌し、その後再度加温し(80)、20時間攪拌した。ろ過により固形物を除去し、ろ液を濃縮した。残留物を、EtOAc中に溶解し、水で洗浄した。有機層を乾燥(MgSO₄)させ、少量の体積まで濃縮した。固形物を収集し、ろ液をさらに濃縮して、第2の固形物生成物を得たところ、両方とも類似の純度であり、合わせることで、所望の生成物(9g、22.08mmol、収率55.4%)を、黄色の粉末状固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); LCMS (ESI, M+1): 409.0。

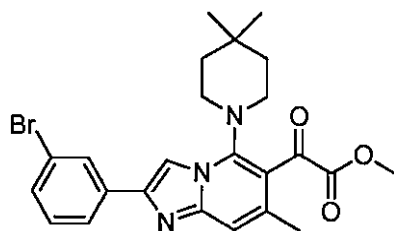
20

【 0 0 8 8 】

中間体10

【 0 0 8 9 】

【 化 1 4 】



メチル2-(2-(3-ブロモフェニル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-オキソアセテート:DMF(20mL)中のメチル2-(2-(3-ブロモフェニル)-5-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-オキソアセテート(1.97g、4.11mmol)の攪拌溶液に、室温で、4,4-ジメチルピペリジン(0.558g、4.93mmol)、続いてDIEA(2.152ml、12.32mmol)を添加した。得られた暗色の反応混合物を、2時間攪拌し、エーテル(150mL)で希釈し、水(5×25mL)、ブライン(25mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、ろ過し、濃縮し、10%、20%、及び30%のEtOAc/Hex、それぞれ1リットル(1-lit)を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物(1.66g、3.43mmol、収率83%)を、黄色の固形物として得た。所望の生成物は、20~30%EtOAc/Hexで生じた。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.14 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.91 (qd, J = 0.8, 7.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 0.3 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 1.1, 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.52 (br. s., 2H), 2.98 (br. s., 2H), 2.37 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.

40

50

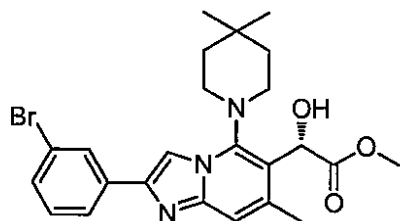
51-1.57 (m, 4H), 1.15 (br. s., 3H), 1.08 (br. s., 3H)。LCMS (M+H) = 486.1。

【 0 0 9 0 】

中間体11

【 0 0 9 1 】

【 化 1 5 】



10

(S)-メチル2-(2-(3-ブロモフェニル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-ヒドロキシアセテート:無水トルエン(30ml)中のメチル2-(2-(3-ブロモフェニル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-オキソアセテート(1.58g、3.26mmol)の溶液を、(R)-1-メチル-3,3-ジフェニルヘキサヒドロピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロール(0.362g、1.305mmol)で処理し、その混合物を冷却し(-40℃、ドライアイス/アセトニトリル)、トルエン中の50%カテコールポラン(1.119ml、4.57mmol)の溶液を、滴下で添加した。反応混合物を、30分間攪拌し、その後-15℃までゆっくりと加温し、90分間攪拌した。混合物を、EtOAc(75mL)及びNa₂CO₃飽和水溶液(75mL)で希釈した。混合物を、30分間激しく攪拌し、有機相を、飽和Na₂CO₃(5×75mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、ろ過して、濃縮した。生成物を、以下のステップにおいて、現状のままで使用した。この生成物を、以下のステップにおける未反応の出発物質として部分的に取り出し、高品質分析スペクトル用には、精製物質を使用した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.11 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.46 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 5.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.65 - 3.53 (m, 2H), 3.02 (dt, J = 11.9, 4.0 Hz, 1H), 2.90 (dt, J = 11.6, 4.0 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.77 - 1.66 (m, 2H), 1.58 - 1.47 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.09 (s, 3H)。¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 174.3, 146.8, 143.7, 142.2, 136.8, 135.9, 130.8, 130.2, 129.0, 124.6, 122.9, 120.6, 115.8, 106.6, 68.2, 52.9, 45.3, 44.6, 38.5, 38.4, 30.6, 28.3, 25.6, 20.1。LCMS (M+H) = 488.1。

20

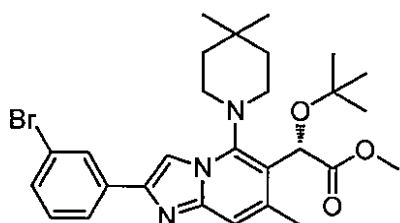
30

【 0 0 9 2 】

中間体12

【 0 0 9 3 】

【 化 1 6 】



40

(S)-メチル2-(2-(3-ブロモフェニル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート:CH₂Cl₂(100mL)中の(S)-メチル2-(2-(3-ブロモフェニル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-ヒドロキシアセテート(1.050g、2.159mmol)の溶液を、70%HC1O₄水溶液(0.204mL、2.375mmol)で処理し、冷却し(0℃氷浴)、その後、5分間イソブチレンガスを吹き込んだ。反応物を密閉し、30分間冷却しながら攪拌し、その後、16時間かけて攪拌しながら室温まで加温させた。反応物をNa₂CO₃飽和水溶液(50mL)でクエンチし、10

50

分間攪拌した。層を分離し、有機層を乾燥(MgSO₄)させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、パイオタージ(80gのSiO₂、10%(3CV)、0~60%(15CV)、60%(2CV)の、ヘキサン中のEtOAc)により精製した。生成物画分を貯留し、減圧下で濃縮し、Et₂Oから2回乾燥させた後、生成物(1.05g、1.935mmol、収率90%)を、白色のガラス状固形物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.11 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.88 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.70 - 3.63 (m, 1H), 3.55 (td, J = 11.6, 2.6 Hz, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.46 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.76 - 1.64 (m, 2H), 1.57 - 1.46 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.19 (s, 3H), 1.10 (s, 3H)。¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 173.3, 147.0, 143.6, 141.0, 137.9, 136.3, 130.7, 130.2, 128.9, 124.6, 122.9, 122.2, 115.9, 106.7, 75.8, 69.1, 52.3, 45.3, 44.0, 39.3, 38.7, 32.0, 28.5, 28.1, 24.7, 20.7。LCMS (M+H) = 544.2。

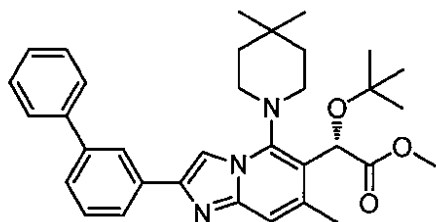
10

【0094】

中間体13

【0095】

【化17】



20

(S)-メチル2-(2-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート:DMF(1.0ml)中の(S)-メチル2-(2-(3-プロモフェニル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.0515g、0.095mmol)、フェニルボロン酸(0.023g、0.190mmol)、及び2.0MのNa₂CO₃水溶液(0.142ml、0.285mmol)の溶液に、5分間窒素を吹き込み、その後、Pd(Ph₃P)₄(7.68mg、6.65μmol)で処理し、さらに2分間吹き込んだ。フラスコを密閉し、2時間加熱した(85℃油浴)。反応物を冷却し、水(3mL)で希釈し、1.0NのHCl(1mL)で処理し、Et₂O(2×10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、残留物をパイオタージ(12gのSiO₂、0%(3CV)、0~60%(15CV)、60%(2CV)の、ヘキサン中のEtOAc)により精製した。生成物画分を貯留し、減圧下で濃縮し、生成物(0.030g、0.056mmol、収率58.6%)を、透明な膜として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.19 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 2H), 7.73 - 7.68 (m, 2H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 4H), 3.58 (td, J = 11.7, 2.5 Hz, 1H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.46 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.10 (s, 3H)。¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 173.4, 147.0, 145.1, 141.7, 141.2, 141.0, 137.5, 134.6, 129.0, 128.7, 127.3, 127.3, 126.7, 125.1, 124.9, 121.9, 115.9, 106.5, 75.7, 69.1, 52.2, 45.2, 43.9, 39.2, 38.7, 32.1, 28.5, 28.1, 24.6, 20.6。LCMS (M+H) = 540.4。

30

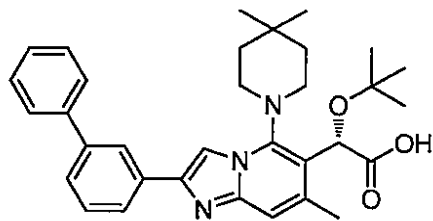
40

【0096】

[実施例1]

【0097】

【化 1 8】



(S)-2-(2-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸:MeOH(0.5mL)及びTHF(0.5mL)中の(S)-メチル2-(2-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.030g、0.056mmol)の溶液を、1.0MのLiOH水溶液(0.30mL、0.300mmol)で処理し、混合物を2時間加熱(85℃加熱ブロック)した。反応物を冷却し、ろ過し(0.45µmシリンジチップフィルター)、分取HPLCにより精製した。生成物画分を貯留し、濃縮し、残りの水層を、EtOAc(3×15mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥(MgSO₄)させ、ろ過し、減圧下で濃縮し、Et₂Oから1回乾燥させた後に、生成物(0.022g、0.042mmol、収率74.9%)を、白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.16 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.89 (dt, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 2H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 6.01 (br. s., 1H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.59 (td, J = 11.9, 2.3 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.53 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.49 - 1.41 (m, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.16 (s, 3H), 1.07 (s, 3H)。¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 172.5, 147.0, 145.1, 142.0, 141.8, 141.1, 134.2, 129.1, 128.7, 127.4, 127.3, 126.9, 125.2, 125.1, 115.9, 106.7, 69.2, 45.8, 43.8, 38.7, 32.5, 28.4, 28.3, 24.2, 20.7。LCMS (M+H) = 526.4。

10

20

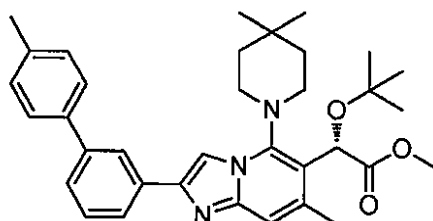
【0098】

中間体14

【0099】

【化 1 9】

30



(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチル-2-(4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート:DMF(1.0ml)中の(S)-メチル2-(2-(3-プロモフェニル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.0514g、0.095mmol)、p-トリルボロン酸(0.026g、0.189mmol)、及び2.0MのNa₂CO₃水溶液(0.142ml、0.284mmol)の溶液に、5分間窒素を吹き込み、その後、Pd(Ph₃P)₄(7.66mg、6.63µmol)で処理し、さらに2分間吹き込んだ。フラスコを密閉し、2時間加熱(85℃加熱ブロック)し、その後冷却した。反応物を、水(3mL)で希釈し、1.0NのHCl(1mL)で処理し、Et₂O(2×10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、濃縮し、残留物をパイオタージ(12gのSiO₂、0%(3CV)、0~60%(15CV)、60%(2CV)の、ヘキサン中のEtOAc)により精製した。生成物画分を貯留し、減圧下で濃縮して、生成物(0.047g、0.085mmol、収率90%)を、透明な膜として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.17 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.89 (dt, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H),

40

50

7.33 - 7.27 (m, 3H), 6.08 (s, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 4H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.46 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.57 - 1.46 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.10 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (126MHz, CDCl_3) 173.4, 146.9, 145.1, 141.7, 141.0, 138.3, 137.6, 137.1, 134.5, 129.4, 129.0, 127.2, 126.6, 124.9, 124.8, 122.0, 115.9, 106.6, 75.8, 69.1, 52.3, 45.2, 43.9, 39.3, 38.8, 32.1, 28.5, 28.2, 24.6, 21.2, 20.7。LCMS ($M+H$) = 554.3。

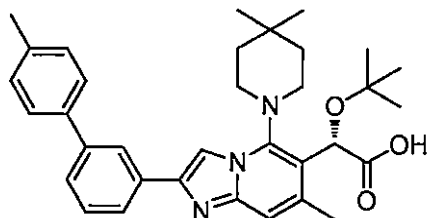
【0100】

[実施例2]

【0101】

10

【化20】



(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチル-2-(4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)酢酸:EtOH(2mL)中の(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチル-2-(4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート(0.047g、0.085mmol)の溶液を、水酸化リチウム-水和物(0.019g、0.453mmol)で処理し、加熱(85°C加熱ブロック)し、1時間撹拌した。反応物を、MeOH(1mL)で処理し、3.5時間加熱し、その後冷却し、ろ過(0.45 μm シリンジチップフィルター)し、ろ液を、分取LCMSにより精製した。生成物画分を合わせ、遠心蒸発法により乾燥させて、生成物(0.0381g、0.071mmol、収率83%)を、オフホワイトの固形物として得た。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 5.93 (br. s., 1H), 3.77 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.56 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.84 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.72 - 1.57 (m, 2H), 1.55 - 1.39 (m, 2H), 1.19 (s, 12H), 1.04 (s, 3H)。LCMS ($M+H$) = 540.4。

20

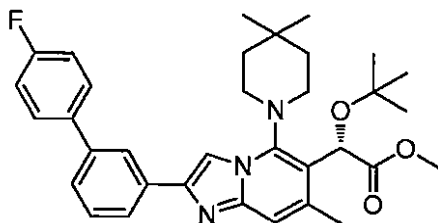
30

【0102】

中間体15

【0103】

【化21】



40

(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート:D MF(1.0ml)中の(S)-メチル2-(2-(3-プロモフェニル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.0512g、0.094mmol)、(4-フルオロフェニル)ボロン酸(0.026g、0.189mmol)、及び2.0Mの Na_2CO_3 水溶液(0.142ml、0.283mmol)の溶液に、5分間窒素を吹き込み、その後、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (7.63mg、6

50

.61 μmol) で処理し、2分間吹き込んだ。フラスコを密閉し、2時間加熱(85 加熱ブロック)し、その後冷却した。反応物を、水(3mL)で希釈し、1.0NのHCl(1mL)で処理し、Et₂O(2 × 10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、乾燥(MgSO₄)させ、濃縮し、残留物を、バイオタージ(12gのSiO₂、0%(3CV)、0~60%(15CV)、60%(2CV)の、ヘキサン中のEtOAc)により精製した。生成物画分を貯留し、減圧下で濃縮し、生成物(0.0273g、0.049mmol、収率51.9%)を、透明な膜として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.18 - 8.15 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.53 - 7.50 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 3.73 - 3.66 (m, 4H), 3.58 (td, J = 11.7, 2.5 Hz, 1H), 3.14 (dt, J = 11.9, 3.3 Hz, 1H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.46 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.10 (s, 3H)。¹³C NMR (126MHz, CDCl₃) 173.4, 163.5, 161.6, 147.0, 145.0, 141.0, 140.8, 137.6, 137.3, 137.3, 134.7, 129.1, 129.0, 128.9, 126.5, 125.0, 124.8, 122.0, 115.9, 115.6, 115.5, 106.6, 75.8, 69.1, 52.3, 45.2, 43.9, 39.3, 38.7, 32.1, 28.5, 28.1, 24.6, 20.7。LCMS (M+H) = 558.3。

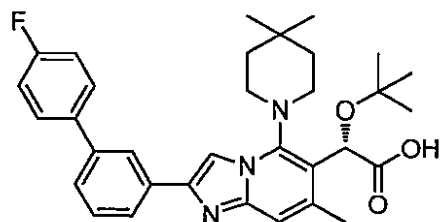
10

【 0 1 0 4 】

[実施例3]

【 0 1 0 5 】

【 化 2 2 】



20

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)酢酸:MeOH(1.5mL)中の(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート(0.032g、0.057mmol)の溶液を、水酸化リチウム水和物(0.0162g、0.386mmol)で処理し、2時間加熱(85 加熱ブロック)し、冷却し、ろ過(0.45 μm シリンジチップフィルター)した。ろ液を、分取LCMSにより精製し、生成物画分を合わせ、遠心蒸発法により乾燥させて、所望の生成物(0.0283g、0.052mmol、収率91%)を、オフホワイトの固形物として得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 8.20 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 3.03 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.53 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 1.83 - 1.70 (m, 2H), 1.59 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H), 1.21 (s, 3H), 1.10 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) 175.7, 163.9, 161.4, 145.8, 145.8, 142.7, 142.6, 141.3, 141.3, 140.7, 140.7, 137.1, 137.1, 133.0, 129.1, 128.6, 128.5, 126.5, 124.8, 124.5, 124.3, 115.3, 115.1, 113.0, 107.1, 75.4, 69.5, 45.4, 43.9, 43.7, 39.1, 38.6, 30.8, 28.1, 27.2, 23.9, 19.8。LCMS (M+H) = 544.3。

30

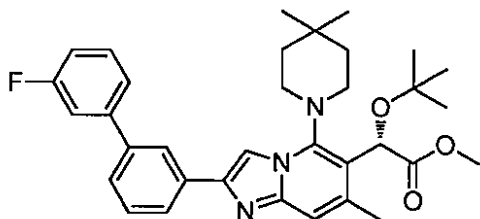
40

【 0 1 0 6 】

中間体16

【 0 1 0 7 】

【化 2 3】



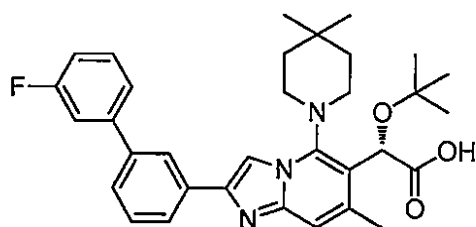
(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2-(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート:DMF(1.0ml)中の(S)-メチル2-(2-(3-プロモフェニル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.0532g、0.098mmol)、(3-フルオロフェニル)ボロン酸(0.032g、0.229mmol)、及び2.0MのNa₂CO₃水溶液(0.150ml、0.300mmol)の溶液に、5分間窒素を吹き込み、その後、Pd(Ph₃P)₄(0.0102g、8.83 μmol)で処理し、さらに2分間吹き込んだ。フラスコを密閉し、2時間加熱(85 加熱ブロック)し、その後、反応物を冷却し、水(3mL)で希釈し、1.0NのHCl(1mL)で処理し、Et₂O(2×10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、残留物を、バイオタージ(12gのSiO₂、0%(3CV)、0~60%(15CV)、60%(2CV)の、ヘキサン中のEtOAc)により精製した。生成物画分を貯留し、減圧下で濃縮し、生成物(0.037g、0.066mmol、収率67.7%)を、透明な膜として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.21 - 8.17 (m, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.76 - 3.67 (m, 4H), 3.58 (td, J = 11.6, 2.5 Hz, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.95 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 2H), 1.28 - 1.25 (m, 9H), 1.19 (s, 3H), 1.10 (s, 3H)。¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 173.3, 164.1, 162.2, 147.0, 144.8, 143.5, 143.4, 141.0, 140.5, 140.5, 137.6, 134.8, 130.1, 130.1, 129.1, 126.5, 125.6, 124.8, 123.0, 123.0, 122.0, 115.9, 114.3, 114.1, 114.1, 114.0, 106.5, 75.8, 69.1, 52.2, 45.2, 43.9, 39.2, 38.7, 32.0, 28.5, 28.1, 24.6, 20.6。LCMS (M+H) = 558.3。

【 0 1 0 8 】

[実施例4]

【 0 1 0 9 】

【化 2 4】



(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2-(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)酢酸:MeOH(1.5mL)中の(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2-(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート(0.037g、0.066mmol)の溶液を、水酸化リチウム水和物(0.021g、0.500mmol)で処理し、2時間加熱(85 °C加熱ブロック)した。反応物を冷却し、ろ過(0.45 μmシリンジチップフィルター)し、分取LCMSにより精製した。生成物画分を合わせ、遠心蒸発法により乾燥させて、所望の生成物(0.0394g、0.069mmol、収率70.3%)を、オフホワイトの固形物として得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 9.11 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.93 - 8.87 (m, 1H), 8.45 - 8.29 (m, 5H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.33 (br. s., 1H), 4.48 (br, 2H), 4.33 - 4.21 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.48 - 2.28 (m, 3H), 2.

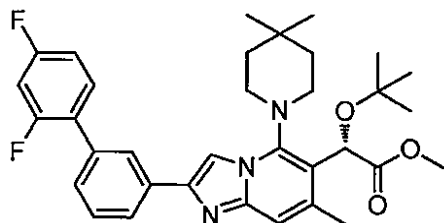
20 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (s, 9H), 1.84 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) 183.5, 182.5, 173.5, 171.1, 155.5, 152.6, 152.5, 152.4, 149.4, 148.8, 148.7, 148.1, 144.7, 140.5, 140.4, 138.8, 135.5, 135.2, 134.7, 133.5, 132.6, 132.6, 123.9, 123.7, 123.3, 123.0, 116.6, 83.7, 80.5, 54.7, 53.2, 38.1, 37.7, 32.1, 30.3. LCMS ($\text{M}+\text{H}$) = 544.3.

【 0 1 1 0 】

中間体17

【 0 1 1 1 】

【 化 2 5 】



10

(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(2-(2',4'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート:DMF(1.5ml)中の(S)-メチル2-(2-(3-プロモフェニル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.0532 g, 0.098mmol)、(2,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸(0.031g, 0.196mmol)、及び2.0Mの Na_2CO_3 水溶液(0.147ml, 0.294mmol)の溶液に、5分間窒素を吹き込み、その後、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (7.93mg, 6.86 μmol)で処理し、さらに2分間吹き込んだ。フラスコを密閉し、2時間加熱(85 加熱ブロック)し、その後冷却し、水(3mL)で希釈し、1.0NのHCl(1mL)で処理し、 Et_2O (2 \times 10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、残留物を、バイオタージ(12gの SiO_2 、0%(3CV)、0~60%(15CV)、60%(2CV)の、ヘキサン中のEtOAc)により精製した。生成物画分を貯留し、減圧下で濃縮して、生成物を得て、これを、その後、以下のステップで直ぐに使用した。LCMS($\text{M}+\text{H}$)=576.3.

20

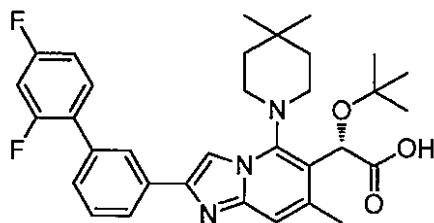
【 0 1 1 2 】

[実施例5]

30

【 0 1 1 3 】

【 化 2 6 】



(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(2-(2',4'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)酢酸:MeOH(1.5mL)中の(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(2-(2',4'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート(0.056g, 0.098mmol)の溶液を、水酸化リチウム水和物(0.032g, 0.763mmol)で処理し、2時間加熱(85 加熱ブロック)した。反応物を冷却し、その後、ろ過(0.45 μm シリンジチップフィルター)し、分取LCMSにより精製した。生成物画分を合わせ、遠心蒸発法により乾燥させて、生成物(0.0376g, 0.067mmol、収率68.3%)を、淡灰色の固形物として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) 8.15 - 8.06 (m, 2H), 7.95 (dt, $J = 7.6$, 1.5 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.54 - 3.49 (m, 1H)

40

50

, 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.53 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 1.58 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.50 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.25 (s, 9H), 1.19 (s, 3H), 1.09 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) 178.7, 177.4, 165.3, 165.2, 162.9, 162.7, 162.6, 162.5, 160.2, 160.0, 147.9, 147.8, 144.5, 144.4, 142.4, 142.3, 142.0, 137.0, 135.1, 133.3, 133.2, 133.2, 133.1, 130.2, 129.8, 129.8, 127.7, 127.7, 126.7, 114.6, 113.0, 112.9, 112.8, 112.7, 108.4, 105.6, 105.3, 105.0, 76.5, 71.8, 46.9, 45.4, 45.3, 40.7, 40.3, 32.2, 29.6, 28.8, 25.6, 22.3, 21.4. LCMS ($M+H$) = 562.3.

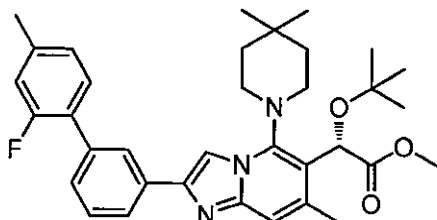
【 0 1 1 4 】

中間体18

【 0 1 1 5 】

10

【 化 2 7 】



(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2-(2'-フルオロ-4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート:DMF(1.0ml)中の(S)-メチル2-(2-(3-プロモフェニル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.0532g、0.098mmol)、(2-フルオロ-4-メチルフェニル)ボロン酸(0.030g、0.196mmol)、及び2.0Mの Na_2CO_3 水溶液(0.147ml、0.294mmol)の溶液に、5分間窒素を吹き込み、その後、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (7.93mg、6.86 μmol)で処理し、さらに2分間吹き込んだ。フラスコを密閉し、2時間加熱(85 °C加熱ブロック)し、その後冷却した。反応物を、水(3mL)で希釈し、1.0NのHCl(1mL)で処理し、 Et_2O (2 × 10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、残留物を、パイオタージ(12gの SiO_2 、0%(3CV)、0 ~ 60%(15CV)、60%(2CV)の、ヘキサン中のEtOAc)により精製した。生成物画分を貯留し、減圧下で濃縮し、黄色の膜として得た。LCMS($M+H$)=572.3。

20

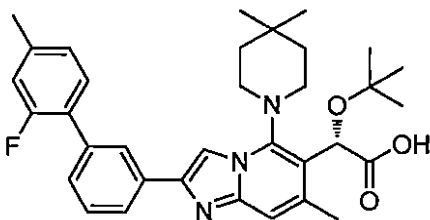
30

【 0 1 1 6 】

[実施例6]

【 0 1 1 7 】

【 化 2 8 】



40

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2-(2'-フルオロ-4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)酢酸:MeOH(1.5mL)中の(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2-(2'-フルオロ-4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート(0.056g、0.098mmol)の溶液を、水酸化リチウム水和物(0.036g、0.858mmol)で処理し、2時間加熱(85 °C加熱ブロック)し、冷却し、ろ過(0.45 μm シリンジックアップフィルター)した。ろ液を、分取LCMSにより精製し、生成物画分を合わせ、遠心蒸発法により乾燥させて、所望の生成物(0.0463g、0.083mmol、収率85%)を、オフホワイトの固形物として得た。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.26 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08

50

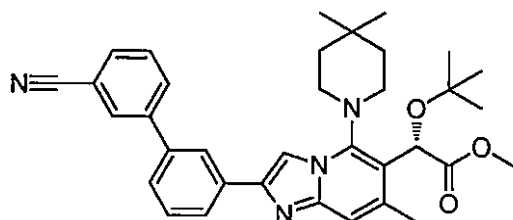
(d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.56 - 7.41 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 5.91 (br. s., 1H), 3.74 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.53 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.38 (d, $J = 4.4$ Hz, 6H), 1.70 - 1.55 (m, 2H), 1.50 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.43 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.25 - 1.11 (m, 12H), 1.03 (s, 3H)。LCMS (M+H) = 558.4。

【 0 1 1 8 】

中間体19

【 0 1 1 9 】

【 化 2 9 】



10

(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(2-(3'-シアノ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート:DMF (1.0ml)中の(S)-メチル2-(2-(3-プロモフェニル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.0532g、0.098mmol)、(3-シアノフェニル)ボロン酸(0.029g、0.196mmol)、及び2.0Mの Na_2CO_3 水溶液(0.147ml、0.294mmol)の溶液に、5分間窒素を吹き込み、その後、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (7.93mg、6.86 μmol)で処理し、さらに2分間吹き込んだ。フラスコを密閉し、2時間加熱(85 加熱ブロック)し、その後、冷却し、水(3mL)で希釈し、1.0NのHCl(1mL)で処理し、 Et_2O (2 \times 10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、残留物を、バイオタージ(12gの SiO_2 、0%(3CV)、0~60%(15CV)、60%(2CV)の、ヘキサン中の EtOAc)により精製した。生成物画分を貯留し、減圧下で濃縮して、生成物(0.033g、0.058mmol、収率59.6%)を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.21 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.99 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.95 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.66 (dt, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 4H), 3.58 (td, $J = 11.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.15 (dt, $J = 11.9, 3.4$ Hz, 1H), 2.95 (dt, $J = 11.7, 3.3$ Hz, 1H), 2.47 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.79 - 1.66 (m, 2H), 1.59 - 1.46 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.19 (s, 3H), 1.10 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) 173.4, 147.0, 144.5, 142.4, 141.1, 139.5, 137.8, 135.1, 131.7, 130.9, 130.8, 129.5, 129.4, 126.5, 126.0, 124.8, 122.1, 118.9, 115.9, 112.9, 106.7, 75.8, 69.1, 52.3, 45.3, 43.9, 39.2, 38.7, 32.0, 28.5, 28.1, 24.6, 20.7。LCMS (M+H) = 565.3。

20

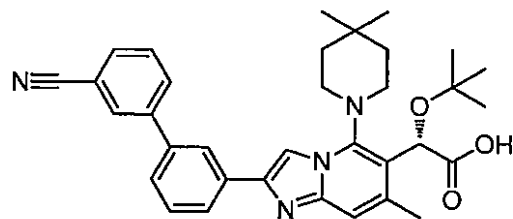
30

【 0 1 2 0 】

[実施例7]

【 0 1 2 1 】

【 化 3 0 】



(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(2-(3'-シアノ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)酢酸:MeOH(1.5mL)中の(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(2-(3'-シアノ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-(4,4-ジ

40

50

メチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート(0.033 g、0.058mmol)の溶液を、水酸化リチウム-水和物(0.012g、0.292mmol)で処理し、2時間加熱(85 加熱ブロック)した。反応物を冷却し、その後、ろ過(0.45 μ mシリンジチップフィルター)し、分取LCMSにより精製した。生成物画分を合わせ、遠心蒸発法により乾燥させて、所望の生成物(0.0192g、0.033mmol、収率57.3%)を、淡灰色の固形物として得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 8.27 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 1H), 7.98 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.74 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.61 (td, J = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 3.02 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.53 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.76 (qd, J = 12.1, 4.4 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H), 1.21 (s, 3H), 1.09 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) 177.5, 147.7, 147.6, 144.3, 144.2, 143.7, 142.7, 142.0, 140.9, 135.2, 132.9, 132.2, 131.8, 131.3, 130.9, 128.0, 127.3, 126.0, 126.0, 119.9, 114.7, 114.2, 108.8, 76.9, 71.1, 46.9, 45.4, 40.6, 40.2, 32.5, 29.7, 28.7, 25.3, 21.3。LCMS (M+H) = 551.4。

10

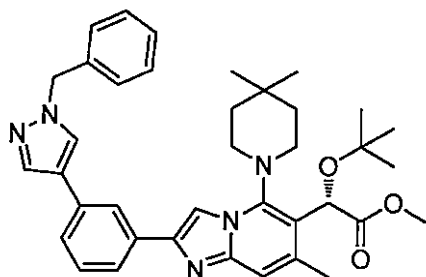
【 0 1 2 2 】

中間体20

【 0 1 2 3 】

【 化 3 1 】

20



(S)-メチル2-(2-(3-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート:DMF(1.5ml)中の(S)-メチル2-(2-(3-プロモフェニル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.053 g、0.098mmol)、(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸(0.039g、0.195mmol)、及び2.0MのNa₂CO₃水溶液(0.147ml、0.293mmol)の溶液に、5分間窒素を吹き込み、その後、Pd(Ph₃P)₄(7.90mg、6.84 μ mol)で処理し、さらに2分間吹き込んだ。フラスコを密閉し、2時間加熱(85 油浴)し、その後、冷却し、水(3mL)で希釈し、1.0NのHCl(1mL)で処理し、Et₂O(2 \times 10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、残留物を、バイオタージ(12gのSiO₂、0%(3CV)、0~60%(15CV)、60%(2CV)の、ヘキサン中のEtOAc)により精製した。生成物画分を貯留し、減圧下で濃縮して、生成物(0.011g、0.018mmol、収率18.17%)を、透明な黄色の油状物として得た。LCMS(M+H)=620.4。

30

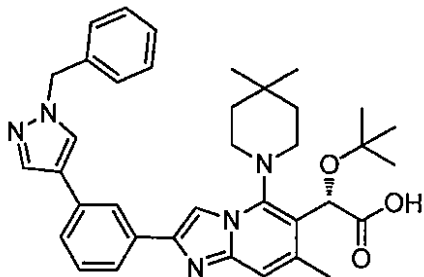
【 0 1 2 4 】

40

[実施例8]

【 0 1 2 5 】

【化 3 2】



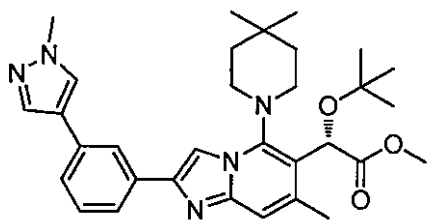
(S)-2-(2-(3-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸:MeOH(1.5mL)中の(S)-メチル2-(2-(3-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.011g、0.018mmol)の溶液を、水酸化リチウム水和物(7.5mg、0.177mmol)で処理し、2.5時間加熱(85 加熱ブロック)しながら、撹拌した。反応物を冷却し、ろ過(0.45 μ シリンジチップフィルター)し、ろ液を、分取LCMSにより精製した。生成物画分を合わせ、遠心蒸発法により乾燥させて、(S)-2-(2-(3-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸(0.008g、0.013mmol、収率74.4%)を、淡灰色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.21 - 8.13 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 6H), 6.01 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.84 - 3.71 (m, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 3.38 (br. s., 1H), 3.04 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.59 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.22 (s, 3H), 1.10 (s, 3H)。LCMS (M+H) = 606.4。

【 0 1 2 6】

中間体21

【 0 1 2 7】

【化 3 3】



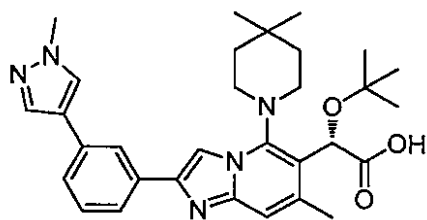
(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチル-2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート:DMF(1.5mL)中の(S)-メチル2-(2-(3-ブロモフェニル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.050g、0.092mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.080g、0.384mmol)、及び2.0MのNa₂CO₃水溶液(0.230mL、0.461mmol)の溶液に、5分間窒素を吹き込み、その後、Pd(Ph₃P)₄(7.46mg、6.45 μ mol)で処理し、さらに2分間吹き込んだ。フラスコを密閉し、2時間加熱(85 油浴)した。LCMS(088-01):トレースのSMは、大きな生成物ピークを残す。反応物を冷却し、水(3mL)で希釈し、1.0NのHCl(1mL)で処理し、Et₂O(2 \times 10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、残留物を、バイオタージュ(12gのSiO₂、0%(3CV)、0~60%(15CV)、60%(2CV)の、ヘキサン中のEtOAc)により精製した。生成物画分を貯留し、減圧下で濃縮して、残余のトリフェニルホスフィンオキシドの混入した生成物(0.048g)を、透明な膜として得た。LCMS(M+H)=544.4。

【 0 1 2 8】

[実施例9]

【0129】

【化34】



10

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチル-2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)酢酸:MeOH(1.5mL)中の(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチル-2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート(0.048g、0.088mmol)の溶液を、水酸化リチウム水和物(0.027g、0.643mmol)で処理し、2.5時間攪拌し、その後、冷却し、ろ過(0.45μmシリンジチップフィルター)した。粗混合物を、分取LCMSにより精製し、生成物画分を合わせ、遠心蒸発法により乾燥させて、所望の生成物(0.0375g、0.071mmol、収率80%)を、オフホワイトの固形物として得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 8.15 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 3.62 (td, J = 11.5, 2.5 Hz, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.07 - 3.00 (m, 1H), 2.53 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.59 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H), 1.22 (s, 3H), 1.10 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) 177.3, 147.2, 147.1, 144.1, 144.0, 142.8, 142.5, 137.7, 134.7, 134.3, 130.6, 129.5, 126.5, 126.2, 125.4, 124.4, 124.2, 114.3, 108.6, 77.0, 71.1, 46.9, 45.4, 45.3, 40.6, 40.2, 39.2, 32.4, 29.7, 28.7, 25.4, 21.3。LCMS (M+H) = 530.3。

20

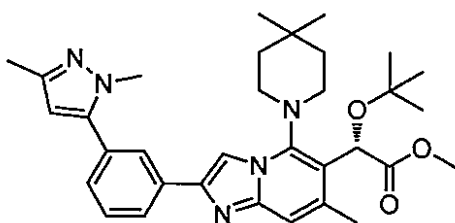
【0130】

中間体22

30

【0131】

【化35】



(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(2-(3-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート:DMF(1.5ml)中の(S)-メチル2-(2-(3-プロモフェニル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.067g、0.124mmol)、(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)ボロン酸(0.070g、0.500mmol)、及び2.0MのNa₂CO₃水溶液(0.247ml、0.494mmol)の溶液に、5分間窒素を吹き込み、その後、Pd(Ph₃P)₄(9.99mg、8.65μmol)で処理し、さらに2分間吹き込んだ。フラスコを密閉し、2時間加熱(85℃油浴)し、その後、冷却し、水(3mL)で希釈し、1.0NのHCl(1mL)で処理し、Et₂O(2×10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、残留物を、バイオタージ(12gのSiO₂、0%(3CV)、0~100%(15CV)、1000%(2CV)の、ヘキサン中のEtOAc)により精製した。生成物画分を貯留し、減圧下で濃縮して、生成物を透明な膜として得た。LCMS(M+H)=

40

50

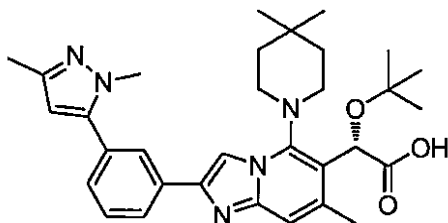
558.3。

【 0 1 3 2 】

[実施例10]

【 0 1 3 3 】

【化 3 6 】



10

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(2-(3-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)酢酸:MeOH(1.5mL)中の(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(2-(3-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート(0.069g、0.124mmol)の溶液を、水酸化リチウム水和物(0.026g、0.620mmol)で処理し、2時間加熱(85 加熱ブロック)しながら撹拌した。反応物を冷却し、ろ過(0.45 μmシリンジチップフィルター)し、分取LCMSにより精製した。生成物画分を合わせ、遠心蒸発法により乾燥させて、所望の生成物(0.0598g、0.110mmol、収率89%)を、オフホワイトの固形物として得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 8.08 (s, 1H), 8.05 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 - 3.69 (m, 2H), 3.67 - 3.48 (m, 2H), 3.16 - 2.98 (m, 1H), 2.53 (d, J = 0.9 Hz, 3 H), 2.28 (s, 3H), 1.58 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.24 (s, 9H), 1.19 (s, 3H), 1.09 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) 178.6, 177.8, 147.1, 146.4, 144.4, 142.6, 140.2, 140.0, 134.0, 130.5, 128.5, 127.3, 125.5, 125.4, 125.3, 112.8, 106.6, 104.9, 74.4, 70.7, 45.0, 43.5, 43.4, 38.8, 38.5, 35.5, 27.8, 27.0, 22.5, 19.7, 11.5。LCMS (M+H) = 544.4。

20

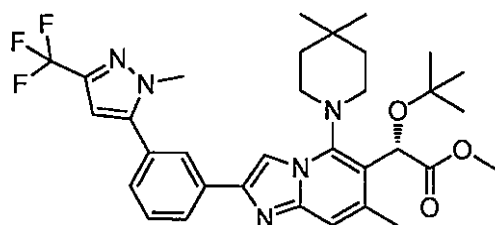
【 0 1 3 4 】

30

中間体23

【 0 1 3 5 】

【化 3 7 】



40

(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチル-2-(3-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート:DMF(1.5ml)中の(S)-メチル2-(2-(3-ブロモフェニル)-5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.051g、0.094mmol)、(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ボロン酸(0.036g、0.188mmol)、及び2.0MのNa₂CO₃水溶液(0.141ml、0.282mmol)の溶液に、5分間窒素を吹き込み、その後、Pd(Ph₃P)₄(7.60mg、6.58 μmol)で処理し、さらに2分間吹き込んだ。フラスコを密閉し、2時間加熱(85 油浴)し、その後冷却した。反応物を、パイオタージ(12gのSiO₂、0%(3CV)、0~100%(15CV)、100%(2CV)の、ヘキサン中のEtOAc)により精製した。生成物画分を貯留し、減圧下で濃縮して、生成物及び残余の

50

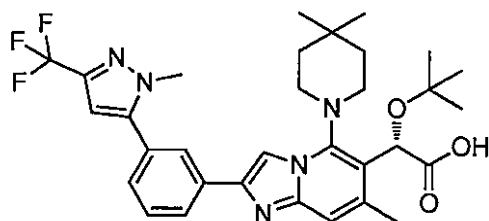
DMFを得た。LCMS(M+H)=612.3。

【 0 1 3 6 】

[実施例11]

【 0 1 3 7 】

【化 3 8 】



10

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチル-2-(3-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)酢酸:MeOH(2mL)中の(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-7-メチル-2-(3-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート(0.057g、0.094mmol)の溶液を、水酸化リチウム-水和物(0.024g、0.572mmol)で処理し、混合物を16時間加熱(85 加熱ブロック)した。反応物を、追加の水酸化リチウム-水和物(0.104g、2.48mmol)で処理し、3.5時間撹拌し、その後冷却し、ろ過(0.45 μmシリンジチップフィルター)した。ろ液を、分取LCMSにより精製し、生成物画分を合わせ、遠心蒸発法により乾燥させて、所望の生成物(0.0476g、0.076mmol、収率80%)を、淡灰色の固形物として得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 8.19 (s, 1H), 8.14 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.08 (dt, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (dt, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.62 (td, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 3.04 - 2.97 (m, 1H), 2.52 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.83 - 1.70 (m, 2H), 1.58 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.21 (s, 3H), 1.09 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) 147.9, 146.8, 144.1, 142.9, 142.7, 142.4, 141.7, 135.3, 131.3, 130.7, 129.8, 128.3, 127.8, 125.6, 124.3, 121.7, 115.0, 109.1, 105.6, 105.5, 77.1, 70.8, 46.9, 45.4, 45.3, 40.6, 40.2, 38.7, 32.6, 29.6, 28.7, 25.2, 21.2。LCMS (M+H) = 598.3。

20

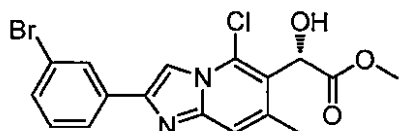
30

【 0 1 3 8 】

中間体24

【 0 1 3 9 】

【化 3 9 】



40

(S)-メチル2-(2-(3-ブロモフェニル)-5-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-ヒドロキシアセテート:無水トルエン(40mL)中のメチル2-(2-(3-ブロモフェニル)-5-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-オキソアセテート(1.67g、4.10 mmol)及び(R)-1-メチル-3,3-ジフェニルヘキサヒドロピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロール(0.227g、0.819mmol)の茶色の撹拌溶液に、-45 で15分かけて50%カテコールボラン(1.316ml、6.15mmol)を滴下で添加した。反応混合物を、-10 にゆっくり加温しながら3時間撹拌した。その後、EtOAc(150mL)で希釈し、飽和Na₂CO₃で、各回(5×25mL)10分間激しく撹拌することにより洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、ろ過し、濃縮し、EtOAcを使用してシリカゲル(2'×5')のプラグを通してろ過し、濃縮して、粗生成物(1.36g、3.32mmol、収率81%)を、淡紫色の固形物として得て、それを、次のステップでさらなる精製なしに使用した

50

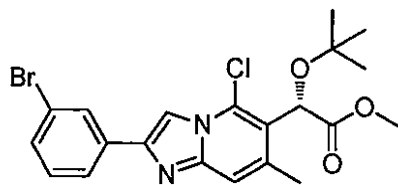
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.15 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 7.91 (qd, $J = 0.9$, 7.7 Hz, 1H), 7.50 (ddd, $J = 1.1$, 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (br. s., 1H), 2.46 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H). LCMS ($M+H$) = 411.0.

【0140】

中間体25

【0141】

【化40】



10

(S)-メチル2-(2-(3-ブロモフェニル)-5-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート:DCM(150mL、HPLCグレード)中の(S)-メチル2-(2-(3-ブロモフェニル)-5-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-ヒドロキシアセテート(1.35g、3.30mmol)及び70% HClO_4 (0.312mL、3.62mmol)の攪拌溶液を、氷水浴中で冷却し、イソブチレンを、10分間反応混合物に通気することにより飽和させた。1時間後、冷浴を取り除いて、得られた褐色のスラリー/不透明な反応混合物を、室温で15時間攪拌した。均質な茶色の溶液を、飽和 Na_2CO_3 (10mL)で洗浄し、乾燥(MgSO_4)させ、ろ過し、濃縮し、10%、20%及び30%のEtOAc/Hex、続いて10%のMeOH/EtOAcを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、生成物(1.1163g、2.397mmol、収率72.7%)を、白色の固形物として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.15 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (qd, $J = 0.9$, 7.7 Hz, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.50 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.28 (s, 9H). LCMS ($M+H$) = 467.1.

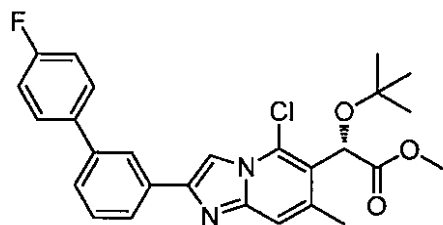
20

【0142】

中間体26

【0143】

【化41】



30

(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-クロロ-2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート:DMF(1.0mL)中の(S)-メチル2-(2-(3-ブロモフェニル)-5-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.066g、0.142mmol)、(4'-フルオロフェニル)ボロン酸(0.024g、0.172mmol)、及び2.0Mの Na_2CO_3 水溶液(0.213mL、0.425mmol)の溶液に、5分間窒素を吹き込み、その後、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.011g、9.92 μmol)で処理し、さらに2分間吹き込んだ。フラスコを密閉し、2時間加熱(85 加熱ブロック)し、その後、冷却し、反応物を、水(3mL)で希釈し、1.0NのHCl(1mL)で処理し、 Et_2O (2 \times 10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、乾燥(MgSO_4)させ、濃縮し、残留物を、パイオタージ(12gの SiO_2 、0%(3CV)、0~60%(15CV)、60%(2CV)の、ヘキサン中のEtOAc)により精製した。生成物画分を貯留し、減圧下で濃縮して、透明な膜を得た。残留物を、分取HPLCによりさらに精製し、生成物画分を貯留し、減圧下で濃縮し、生成物(0.035g、0.073mmol、収率51.4%)を、透明な膜として得た。 ^1H NMR (

40

50

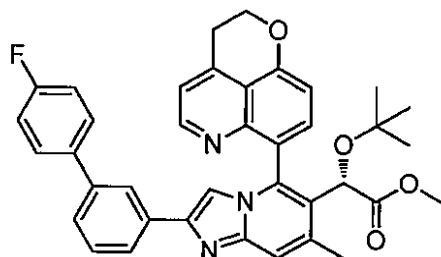
500 MHz, CDCl_3) 8.19 - 8.14 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (dt, $J = 6.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 5.66 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.50 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 1.27 (s, 9H)。LCMS ($M+H$) = 481.2。

【 0 1 4 4 】

中間体27

【 0 1 4 5 】

【 化 4 2 】



10

(2S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート:DMF(2mL)中の(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-クロロ-2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート(0.067g、0.139mmol)、(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)ボロン酸(0.060g、0.279mmol;参照:WO2009062285)、及び2Mの Na_2CO_3 (0.209mL、0.418mmol)の混合物を、10分間脱気した。その後、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.016g、0.014mmol)を添加し、5分間脱気し、バイオタージのマイクロウェーブを使用して、120 で、3時間加熱した。混合物を冷却し、分取HPLCにより精製して、生成物(0.04675g、0.076mmol、収率54.5%)を、淡茶色の固形物として得た。LCMS($M+H$)=616.2。

20

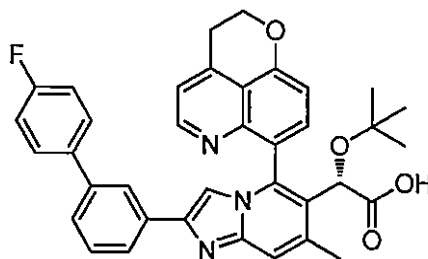
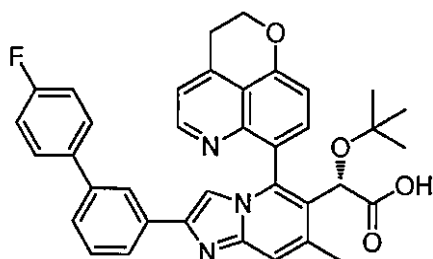
【 0 1 4 6 】

[実施例12及び13]

【 0 1 4 7 】

【 化 4 3 】

30



(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)酢酸・TFA:9:1のMeOH/ H_2O (2mL)中の(2S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート(0.037g、0.060mmol)及びLiOH(0.014g、0.601mmol)の混合物を、3時間還流し、その後、冷却し、分取HPLCにより精製して、2つのアトロプ異性体化合物を得た。

40

【 0 1 4 8 】

実施例12:第1の溶出アトロプ異性体(0.0303g、0.042mmol、収率70.4%)、茶色の固形物。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.77 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.58 (td, $J=1.3, 7.7$ Hz, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.43 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.12-7.19 (m,

50

2H), 6.92 (s, 1H), 5.01 (br. s., 1H), 4.64-4.77 (m, 2H), 3.43-3.54 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 0.93 (br. s., 9H)。LCMS (M+H) = 602.2。

【 0 1 4 9 】

実施例13: 第2の溶出アトロプ異性体(0.0045g、6.29 μ mol、収率10.46%)、白色の固形物。
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.65 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.14 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.65 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.35-3.45 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 0.83 (s, 9H)。LCMS (M+H) = 602.3。

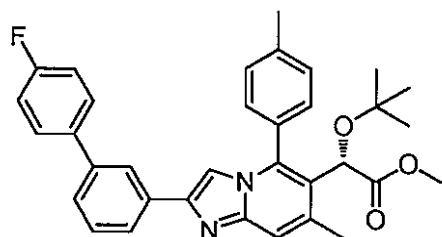
【 0 1 5 0 】

10

中間体28

【 0 1 5 1 】

【 化 4 4 】



20

(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-メチル-5-(p-トリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート:DMF(1.5mL)中の(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-クロロ-2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート(0.035g、0.073mmol)及びp-トリルボロン酸(0.020g、0.146mmol)の溶液を、2.0Mの Na_2CO_3 水溶液(0.109mL、0.218mmol)で処理した。混合物に、5分間、 N_2 流を吹き込み、その後、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (5.89mg、5.09 μ mol)で処理し、2分間吹き込み、さらに密閉し、1時間加熱(85 加熱ブロック)した。反応物を、追加の $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (5.89mg、5.09 μ mol)で処理し、3分間吹き込み、その後、1時間加熱(120 マイクロ波)した。反応物を、水(2mL)で希釈し、 Et_2O (2 \times 5mL)で抽出した。合わせた抽出物を、乾燥(MgSO_4)させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、バイオタージ(12gの SiO_2 、0 % (3CV)、0 ~ 80% (15CV)、80% (2CV)の、ヘキサン中の EtOAc)により精製した。生成物画分を貯留し、減圧下で濃縮し、生成物(0.0103g、0.019mmol、収率26.4%)を得た。LCMS(M+H)=537.3。

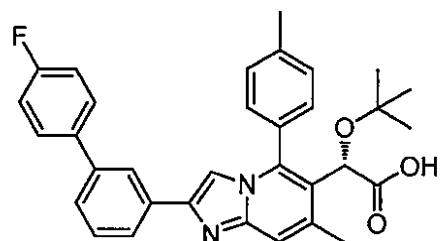
30

【 0 1 5 2 】

[実施例14]

【 0 1 5 3 】

【 化 4 5 】



40

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-メチル-5-(p-トリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)酢酸:MeOH(1.5mL)中の(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-メチル-5-(p-トリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート(0.0103g、0.019mmol)の溶液を、水酸化リチウム一水和物(4.03mg、0.096mmol)で処理し、2時間加熱(85 加熱ブロック)しながら撹拌した。粗反応物を、分取LCMSにより精製し、生成物画分を合わせ、遠心蒸発法により乾燥させ

50

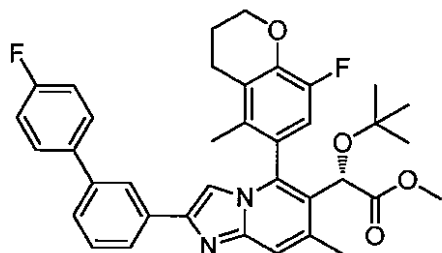
て、所望の生成物(0.0068g、0.013mmol、収率67.8%)を、オフホワイトの固形物として得た。LCMS(M+H)=523.2。

【 0 1 5 4 】

中間体29

【 0 1 5 5 】

【 化 4 6 】



10

(2S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(8-フルオロ-5-メチルクロマン-6-イル)-2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート:ジオキサン(0.8ml)及び水(0.200ml)中の(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-クロロ-2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート(0.042g、0.087mmol)、(8-フルオロ-5-メチルクロマン-6-イル)ボロン酸(0.028g、0.131mmol;参照:WO2009062285)、酢酸パラジウム(II)(1.961mg、8.73 μ mol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル(S-phos、6.1mg、0.015mmol)、及びリン酸三カリウム(0.056g、0.262mmol)の溶液に、5分間窒素ガスを吹き込み、その後、密閉し、5時間加熱(65 加熱ブロック)し、その後冷却した。混合物を、水(5mL)で希釈し、Et₂O(2 \times 5mL)で抽出し、合わせた抽出物を乾燥(MgSO₄)させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、パイオタージ(12gのSiO₂、20%(3CV)、20~100%(15CV)、100%(2CV)の、ヘキサン中のEtOAc)により精製した。生成物画分を貯留し、減圧下で濃縮し、所望の生成物(0.023g、0.038mmol、収率43.1%)を、黄色の膜として得た。LCMS(M+H)=611.3。

20

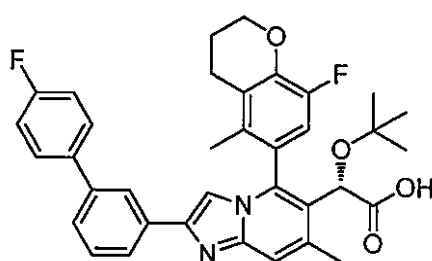
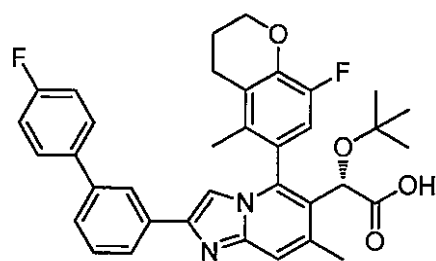
【 0 1 5 6 】

[実施例15及び16]

【 0 1 5 7 】

【 化 4 7 】

30



(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(8-フルオロ-5-メチルクロマン-6-イル)-2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)酢酸:メタノール(1.5mL)中の(2S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(8-フルオロ-5-メチルクロマン-6-イル)-2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート(0.023g、0.038mmol)の溶液を、水酸化リチウム一水和物(0.016g、0.377mmol)で処理し、反応物を、3時間加熱(85 加熱ブロック)しながら撹拌した。反応混合物を、分取LCMSにより精製し、2つのアトロプ異性体化合物を得た。

40

【 0 1 5 8 】

実施例15:第1の溶出アトロプ異性体(0.0036g、6.03 μ mol、収率16.02%)、茶色の固形物。LCMS(M+H)=597.3。

【 0 1 5 9 】

50

実施例16: 第2の溶出アトロプ異性体(0.0082g、0.014mmol、収率36.5%)、茶色の固形物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8.08 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.16 (s, 9H)。LCMS (M+H) = 597.3。

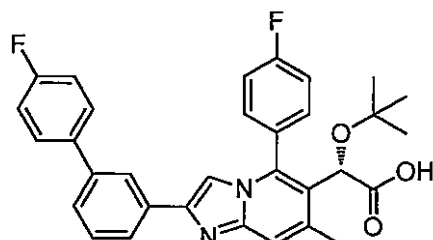
【 0 1 6 0 】

[実施例17]

【 0 1 6 1 】

【化 4 8 】

10



(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)酢酸: この物質を、前述の実施例の調製物から副生成物として単離し、生成物(0.0044g、8.36 μmol、収率22.19%)を、茶色の固形物として得た。LCMS(M+H)=527.2。

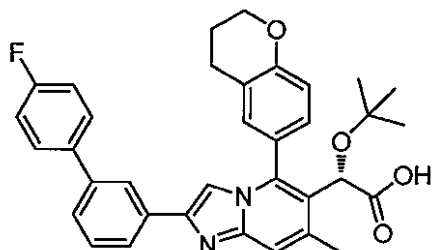
20

【 0 1 6 2 】

[実施例18]

【 0 1 6 3 】

【化 4 9 】



30

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(クロマン-6-イル)-2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)酢酸: (S)-メチル2-(2-(3-プロモフェニル)-5-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.075g、0.16mmol)、クロマン-6-イルボロン酸(0.056g、0.31mmol)、Cs₂CO₃(0.102g、0.312mmol)、PdOAc₂(3.5mg、0.016mmol)、及び2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル(SPhos)(0.013g、0.031mmol)を密閉反応容器中で混合した。乾燥混合物を真空にし、N₂(3×)を充填した。その後、固形物を、DMF(2mL)/水(0.2mL)の混合物中に溶解し、80℃に加熱した。混合物を、この温度で2時間撹拌した。混合物をEtOAcで希釈し、NH₄Cl飽和水溶液で洗浄した。層を分離し、水層を、EtOAc(2×10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄により乾燥させ、ろ過し、濃縮して、黄色の油状物を得た。この油状物を、セライトに吸着させ、その後、12CVにわたる、ヘキサン中0~75%のEtOAcのグラジエントで溶離するシリカゲルで精製して、(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(クロマン-6-イル)-2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート(22mg、0.038mmol、収率24%)を準純粋(semi-pure)な黄色の油状物として得た。LCMS(M+H): 579。

40

【 0 1 6 4 】

LiOH(0.95mg、0.040mmol)を、MeOH(2mL)及び水(0.2mL)の10:1混合物中の(S)-メチル2-(

50

tert-ブトキシ)-2-(5-(クロマン-6-イル)-2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート(23mg、0.040mmol)の攪拌溶液に添加した。混合物を、75℃に加熱した。無色透明な溶液を、この温度で3時間攪拌した。溶液を水性混合物に濃縮した。固形物を、NH₄Cl飽和水溶液を添加して中和した。混合物を、EtOAcで希釈した。層を分離し、水層を、EtOAc(2×10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、水で洗浄し、Na₂SO₄により乾燥させ、ろ過し、濃縮して、白色の固形物を得た。この固形物を、以下の条件で分取HPLCにより精製した:カラム:XBridge C18、19×200mm、5μm粒子;移動相A:5:95アセトニトリル:水と10mM酢酸アンモニウム;移動相B:95:5アセトニトリル:水と10mM酢酸アンモニウム;グラジエント:70分にわたる30~70%のB、その後100%のBで5分間保持;流量:20mL/分。所望の生成物を含む画分を合わせ、遠心蒸発法により乾燥させて、(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(クロマン-6-イル)-2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)酢酸(6.7mg、0.011mmol、30%)を、白色の固形物として得た。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.15 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.91 (t, J=6.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.24 (m, 6H), 7.00 (t, J=6.6 Hz, 1H), 4.88 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.50 (br. m., J=7.0 Hz, 2H), 2.92 - 2.68 (m, 2H), 2.43 (br. s., 3H), 1.99 (br. m., 2H), 0.90 (s, 9H)。LCMS (M+H): 467。

10

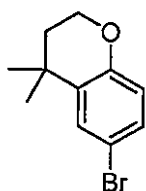
【0165】

中間体30

【0166】

20

【化50】



6-ブロモ-4,4-ジメチルクロマン:ジメチル亜鉛(9.69ml、9.69mmol)を、-30℃で、DCM(8.81ml)中のTiCl₄(9.69ml、9.69mmol)の攪拌溶液に添加した。反応混合物を、20分間攪拌した。DCM(3mL)中の6-ブロモクロマン-4-オン(1g、4.40mmol)を、反応混合物に滴下で添加した。その後、混合物を、室温で16時間攪拌した。混合物を、氷に注ぎ、Et₂Oで抽出し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機相を濃縮し、セライトに吸着させ、シリカゲル(バイオタージ、EtOAc/ヘキサングラジエント)で精製して、6-ブロモ-4,4-ジメチルクロマン(883mg、3.66mmol、収率83%)を、白色の固形物として得た。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.35 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.54 (s, 2H), 1.33 (s, 6H)。

30

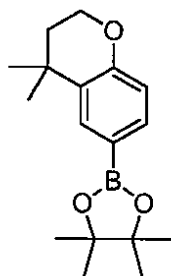
【0167】

中間体31

【0168】

【化51】

40



2-(4,4-ジメチルクロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン:6-ブロモ-4,4-ジメチルクロマン(883mg、3.66mmol)、B₂Pin₂(1.02g、4.03mmol)、PdCl₂(d

50

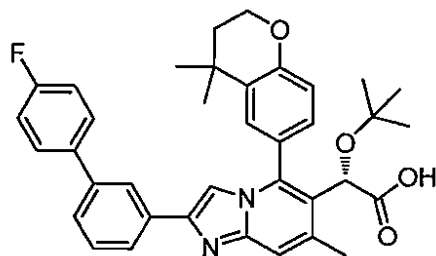
ppf)(134mg、0.183mmol)、酢酸カリウム(7.08g、11.0mmol)を、室温で、1,4-ジオキサン(1.83E+04 μ l)において、混合し、脱気し、N₂で再充填し(back filled)、95 に加温した。反応物を、この温度で3時間撹拌させた。反応物を濃縮し、セライトに吸着させ、シリカゲル(バイオタージ、EtOAc/ヘキサングラジエント)で精製して、所望の生成物2-(4,4-ジメチルクロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1.16g、4.03mmol、収率110%)を、白色の固形物として得た。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.73 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 2H), 1.87 - 1.82 (m, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.34 (s, 12H)。LCMS (M+H): 289。

【0169】

[実施例19]

【0170】

【化52】



(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4,4-ジメチルクロマン-6-イル)-2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)酢酸:(S)-メチル2-(2-(3-プロモフェニル)-5-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.075g、0.160mmol)、2-(4,4-ジメチルクロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.090g、0.31mmol)、Cs₂CO₃(0.102g、0.312mmol)、Pd(OAc)₂(3.5mg、0.016mmol)、及び2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル(SPhos)(0.013g、0.031mmol)を、密閉反応容器中で混合した。乾燥混合物を真空にし、N₂(3×)を充填した。その後、固形物を、DMF(2mL)/水(0.2mL)の混合物中に溶解し、80 に加熱した。混合物を、この温度で2時間撹拌した。混合物を、EtOAcで希釈し、NH₄Cl飽和水溶液で洗浄した。層を分離し、水層を、EtOAc(2×10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブレインで洗浄し、Na₂SO₄により乾燥させ、ろ過し、濃縮して、黄色の油状物を得た。この油状物を、セライトに吸着させ、その後、12CVにわたる、ヘキサノン0~75%のEtOAcのグラジエントで溶離するシリカゲルカラムに通して、(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4,4-ジメチルクロマン-6-イル)-2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート(25mg、0.041mmol、収率26%)を、準純粋な黄色の油状物として得た。LCMS(M+H):607。

【0171】

LiOH(0.99mg、0.041mmol)を、MeOH(2mL)及び水(0.2mL)の10:1混合物中の(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4,4-ジメチルクロマン-6-イル)-2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)アセテート(25mg、0.041mmol)の撹拌溶液に添加した。混合物を、75 に加熱した。無色透明な溶液を、この温度で3時間撹拌した。溶液を、水性混合物に濃縮した。固形物を、NH₄Cl飽和水溶液を添加して中和した。混合物を、EtOAcで希釈した。層を分離し、水層を、EtOAc(2×10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、Na₂SO₄により乾燥させ、ろ過し、濃縮して、白色の固形物を得た。この固形物を、以下の条件で分取HPLCにより精製した:カラム:XBridge C18、19×200mm、5 μ m粒子;移動相A:5:95アセトニトリル:水と10mM酢酸アンモニウム;移動相B:95:5アセトニトリル:水と10mM酢酸アンモニウム;グラジエント:30分にわたる35~75%のB、その後100%のBで5分間保持;流量:20mL/分。所望の生成物を含有する画分を合わせ、遠心蒸発法により乾燥させて、(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4,4-ジメチルクロマン-6-イル)-2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-

イル)酢酸(9.6mg、0.016mmol、39%)を、白色の固形物として、回転異性体(rotomer)/アトロプ異性体の混合物として得た。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.17 (s, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 1H), 7.80 - 7.67 (m, 3H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.53 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 3H), 7.28 (t, J=8.8 Hz, 2H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.44 (br. m., 2H), 2.43 (s, 3H), 1.91 - 1.81 (m, 2H), 1.38 (s, 1H), 1.30 (d, J=3.3 Hz, 4H), 1.21 (s, 1H), 0.90 - 0.77 (m, 9H)。LCMS (M+H): 593。

【 0 1 7 2 】

本開示が、前述の例示の実施例に限定されないこと、及びそれが、その必須の特質から逸脱することなく他の特定の形態で具現化され得ることは、当業者に明らかである。したがって、実施例は、全ての点で例示的であって、限定的ではないことが望ましく、前述の実施例より、むしろ添付の特許請求の範囲が参照されるべきであり、したがって、特許請求の範囲と等価な意味及び範囲に入る全ての変更は、本発明に含まれることが意図される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2015/046648

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 C07D519/00 A61K31/437 A61P31/18
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	WO 2014/164409 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 9 October 2014 (2014-10-09) claims 1-15 -----	1-14
Y	WO 2010/130034 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; YOAKIM CHRISTIANE [CA]; BAILEY MURRAY D) 18 November 2010 (2010-11-18) claims 1,15; table 4 -----	1-14
A	WO 2013/134113 A1 (PENDRI ANNAPURNA [US] ET AL) 12 September 2013 (2013-09-12) claims 1,14; example 35 -----	1-14

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

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 October 2015

Date of mailing of the international search report

27/10/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2

NL - 2280 HV Rijswijk

Tel. (+31-70) 340-2040

Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Johnson, Claire

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/046648

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014164409	A1	09-10-2014	NONE
WO 2010130034	A1	18-11-2010	AP 2925 A 31-05-2014
		AR 076775 A1 06-07-2011	
		AU 2010246853 A1 10-11-2011	
		CA 2762036 A1 18-11-2010	
		CN 102459183 A 16-05-2012	
		CO 6460772 A2 15-06-2012	
		EA 201101620 A1 30-05-2012	
		EC SP11011506 A 30-03-2012	
		EP 2429993 A1 21-03-2012	
		JP 5755220 B2 29-07-2015	
		JP 2012526728 A 01-11-2012	
		KR 20140014399 A 06-02-2014	
		MA 33275 B1 02-05-2012	
		NZ 596236 A 31-01-2014	
		PE 06592012 A1 14-06-2012	
		SG 175331 A1 28-11-2011	
		TW 201105663 A 16-02-2011	
		US 2010292227 A1 18-11-2010	
		US 2013203747 A1 08-08-2013	
		UY 32628 A 31-12-2010	
		WO 2010130034 A1 18-11-2010	
WO 2013134113	A1	12-09-2013	EP 2822949 A1 14-01-2015
		US 2013231331 A1 05-09-2013	
		WO 2013134113 A1 12-09-2013	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 K 45/00	
		A 6 1 P 43/00	1 1 1
		A 6 1 P 43/00	1 2 1

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

(74)代理人 100169971
弁理士 菊田 尚子

(74)代理人 100201950
弁理士 岩田 純

(72)発明者 ナイドゥ, ビー . ナラシムフル
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州, ウォーリングフォード, リサーチ パークウェイ
5, ブリストル - マイヤーズ スクイブ カンパニー

(72)発明者 コノリー, ティモシー ビー .
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州, ウォーリングフォード, リサーチ パークウェイ
5, ブリストル - マイヤーズ スクイブ カンパニー

(72)発明者 イーストマン, カイル ジェイ .
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州, ウォーリングフォード, リサーチ パークウェイ
5, ブリストル - マイヤーズ スクイブ カンパニー

(72)発明者 ピース, ケビン
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州, ウォーリングフォード, リサーチ パークウェイ
5, ブリストル - マイヤーズ スクイブ カンパニー

F ターム(参考) 4C065 AA03 BB06 CC01 DD02 EE02 HH02 HH03 HH04 JJ08 KK02
KK03 LL01 PP03 PP09 PP13 PP18
4C072 MM02 UU01
4C084 AA19 MA16 MA23 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA55 NA05
NA14 ZC201 ZC202 ZC551 ZC552 ZC751 ZC752
4C086 AA01 AA02 CB05 CB22 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZC20
ZC55 ZC75