

(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2018-520162

(P2018-520162A)

(43) 公表日 平成30年7月26日 (2018.7.26)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 213/74 (2006.01)	C 0 7 D 213/74 C S P	4 C 0 5 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 6 3
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 65 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2018-500587 (P2018-500587)
 (86) (22) 出願日 平成28年7月6日 (2016.7.6)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年2月26日 (2018.2.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2016/054049
 (87) 国際公開番号 W02017/006261
 (87) 国際公開日 平成29年1月12日 (2017.1.12)
 (31) 優先権主張番号 62/188,852
 (32) 優先日 平成27年7月6日 (2015.7.6)
 (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 110002572
 特許業務法人平木国際特許事務所
 (72) 発明者 キヤドウ, ジョン エフ.
 アメリカ合衆国 06492 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

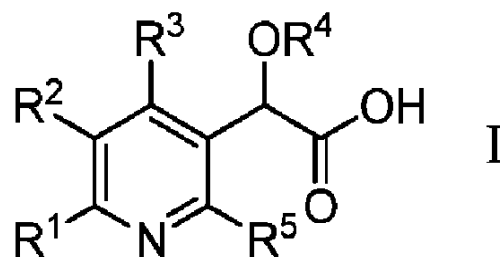
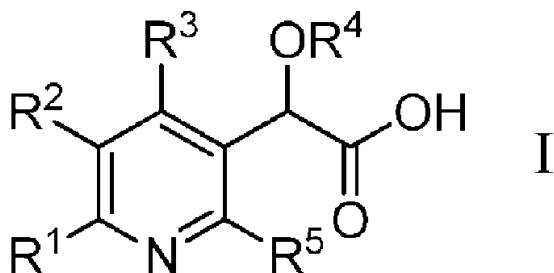
最終頁に続く

(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のピリジン-3-イル酢酸誘導体

(57) 【要約】

式Iの化合物(薬学的に許容される塩を含む)、該化合物を含む医薬組成物、該化合物を製造する方法、並びにHIVインテグラーゼの阻害及びHIV又はAIDSに感染したものの治療におけるその使用が開示される。

【化1】



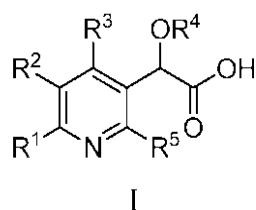
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



10

(式中、

R¹は、水素又はアルキルから選択され；R²は、((R⁶O)CR⁹R¹⁰)フェニル、((R⁶S)CR⁹R¹⁰)フェニル又は(((R⁶)(R⁷)N)CR⁹R¹⁰)フェニルから選択され；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から選択され、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロアルコキシから選択される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から選択され；

20

R⁵は、アルキルであり；R⁶は、アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、(R⁸)C_{1~3}アルキル又は(Ar¹)C_{0~3}アルキルから選択され；R⁷は、水素、アルキル、(フラニル)アルキル、アルコキシ、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、(フェノキシ)メチルカルボニル、アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、(R⁸)カルボニル、(Ar²)カルボニル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル又はメシチレンスルホニルから選択され；或いは、N(R⁶)(R⁷)は一緒になってテトラヒドロイソキノリニルであり；R⁸は、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、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から選択され；

30

R⁹は、水素又はアルキルから選択され；R¹⁰は、水素又はアルキルから選択され；或いは、R⁹及びR¹⁰は、それらが結合している炭素と一緒にシクロアルキルであり；Ar¹は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、カルボキシ、及びアルコキシカルボニルから選択される0～3個の置換基で置換されている単環式ヘテロアリアル又はフェニルであり；Ar²は、フェニル、フラニル又はチエニルから選択され、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコキシから選択される0～3個の置換基で置換されている)

40

の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R¹は、アルキルであり、R²は、(((R⁶)(R⁷)N)CR⁹R¹⁰)フェニルであり、R³は、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、又はハロアルコ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ペリジニルであり、R⁹は、水素であり、R¹⁰は、水素であり、Ar¹は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、カルボキシ、及びアルコキシカルボニルから選択される0～3個の置換基で置換されているフェニルであ

50

る、
請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^6 は、 $(Ar^1)C_1 \sim 3$ アルキルであり、

R^8 は、アミノ、アルキルアミノ、又はジアルキルアミノである、

請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R^2 は、 $((R^6O)CR^9R^{10})$ フェニル又は $((R^6S)CR^9R^{10})$ フェニルである、

請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

R^2 は、 $((R^6)(R^7)N)CR^9R^{10})$ フェニルである、

請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

R^6 は、 $(Ar^1)C_0 \sim 3$ アルキルであり、

R^7 は、水素、アルキル、(フラニル)アルキル、アルコキシ、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、(フェノキシ)メチルカルボニル、アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、 (R^8) カルボニル、 (Ar^2) カルボニル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、又はメシチレンスルホニルであり、

R^9 及び R^{10} は、水素である、

請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

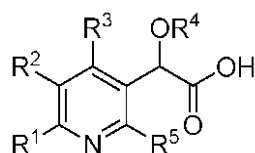
R^9 及び R^{10} は、水素である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

式I

【化2】



I

(式中、

R^1 は、水素又はアルキルから選択され；

R^2 は、 $((R^6O)CR^9R^{10})$ フェニル又は $((R^6S)CR^9R^{10})$ フェニルから選択され；

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から選択され、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、又はハロアルコキシから選択される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から選択され；

R^5 は、アルキルであり；

R^6 は、アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、 $(R^8)C_1 \sim 3$ アルキル、又は $(Ar^1)C_0 \sim 3$ アルキルから選択され；

R^7 は、水素、アルキル、(フラニル)アルキル、アルコキシ、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、(フェノキシ)メチルカルボニル、アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、 (R^8) カルボニル、 (Ar^2) カルボニル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、又はメシチレンスルホニルから選択され；

或いは、 $N(R^6)(R^7)$ は一緒になってテトラヒドロイソキノリニルであり；

R^8 は、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、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

ホモホルホルニルから選択され；

R^9 は、水素又はアルキルから選択され；

R^{10} は、水素又はアルキルから選択され；

或いは、 R^9 及び R^{10} は、それらが結合している炭素と一緒にシクロアルキルであり；

Ar^1 は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、カルボキシ、及びアルコキシカルボニルから選択される0～3個の置換基で置換されている単環式ヘテロアリール又はフェニルであり；

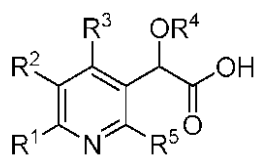
Ar^2 は、フェニル、フラニル、又はチエニルから選択され、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコキシから選択される0～3個の置換基で置換されている)

の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

式 I

【化 3】



I

(式中、

R^1 は、水素又はアルキルから選択され；

R^2 は、(((R^6)(R^7)N)CR⁹ R^{10})フェニルであり；

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、ホルホルニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、又はホモホルホルニルから選択され、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、又はハロアルコキシから選択される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から選択され；

R^5 は、アルキルであり；

R^6 は、(Ar^1)C_{0~3}アルキルであり；

R^7 は、水素、アルキル、(フラニル)アルキル、アルコキシ、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、(フェノキシ)メチルカルボニル、アルコキシカルボニル、ベンジロキシカルボニル、(R^8)カルボニル、(Ar^2)カルボニル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、又はメシチレンスルホニルであり；

R^9 及び R^{10} は、水素であり、

R^8 は、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホルホルニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、又はホモホルホルニルから選択され；

R^9 は、水素又はアルキルから選択され；

R^{10} は、水素又はアルキルから選択され；

或いは、 R^9 及び R^{10} は、それらが結合している炭素と一緒にシクロアルキルであり；

Ar^1 は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、カルボキシ、及びアルコキシカルボニルから選択される0～3個の置換基で置換されている単環式ヘテロアリール又はフェニルであり；

Ar^2 は、フェニル、フラニル、又はチエニルから選択され、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコ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 10】

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。

【請求項 1 1】

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結合阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV出芽又は成熟阻害剤、及びHIVインテグラーゼ阻害剤から選択されるAIDS又はHIV感染の治療のために使用される少なくとも1種の他の薬剤、並びに薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項10に記載の組成物。

【請求項 1 2】

他の薬剤が、ドルテグラビルである、請求項11に記載の組成物。

【請求項 1 3】

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 1 4】

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結合阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV出芽又は成熟阻害剤、及びHIVインテグラーゼ阻害剤から選択されるAIDS又はHIV感染の治療のために使用される少なくとも1種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。

【請求項 1 5】

他の薬剤が、ドルテグラビルである、請求項14に記載の方法。

【請求項 1 6】

他の薬剤が、請求項1に記載の化合物の前、同時に、又は後に患者に投与される、請求項15に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2015年7月6日に出願された米国仮特許出願第62/188,852号の優先権を主張する。

【0002】

本発明は、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。より具体的には、本発明は、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。本発明は、また以下に記載される化合物の製造方法にも関する。

【背景技術】

【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、世界中で概算3530万人の人々が、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 HIV/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。2013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。

【0004】

HIVに感染した個人の現在の療法は、承認された抗レトロウイルス剤の組み合わせからなる。単一薬剤として、又は多剤混合薬若しくは1日1回1錠処方(後者の2つは2~4種の承認された薬剤を含有する)のいずれかとして、現在、2ダース超の薬物がHIV感染用に承認されている。これらの薬剤は、ウイルス酵素又はウイルス複製サイクル中のウイルスタンパク質の機能のいずれかを標的とする、多種多様な部類に属する。従って、薬剤は、ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤(NRTI)、非ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤(NNRTI)、プロテア

10

20

30

40

50

ーゼ阻害剤(PI)、インテグラーゼ阻害剤(INI)又は侵入阻害剤(その1つのマラビロクは、宿主CCR5タンパク質を標的とし、その他のエンフビルチドは、ウイルスgp160タンパク質のgp41領域を標的とするペプチドである)のいずれかに分類される。さらに、抗ウイルス活性のない薬物動態学的増強剤(すなわち、商品名TYBOST(商標)(コビススタット)錠剤としてGilead Sciences, Inc.から入手可能なコビススタット)は、最近、増強の利益を受け得る特定の抗レトロウイルス剤(ARV)と組み合わせた使用が承認された。

【0005】

併用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)。

10

【0006】

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、抑制的組み合わ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

20

【0007】

HIV複製を阻害する化合物が開示されている。例えば以下の特許出願:W02007131350、W02009062285、W02009062288、W02009062289、W02009062308、W02010130034、W02010130842、W02011015641、W02011076765、W02012033735、W02013123148、W02013134113、W02014164467、W02014159959及びW02015126726を参照されたい。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】W02007131350

30

【特許文献2】W02009062285

【特許文献3】W02009062288

【特許文献4】W02009062289

【特許文献5】W02009062308

【特許文献6】W02010130034

【特許文献7】W02010130842

【特許文献8】W02011015641

【特許文献9】W02011076765

【特許文献10】W02012033735

【特許文献11】W02013123148

40

【特許文献12】W02013134113

【特許文献13】W02014164467

【特許文献14】W02014159959

【特許文献15】W02015126726

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】UNAIDS: Report on the Global HIV/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

50

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

新規であり、HIVの治療に有用であるさらなる化合物が当該分野において必要とされている。さらに、それらの化合物は、望ましくは、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し得る。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、式Iの化合物(その薬学的に許容される塩を含む)及び医薬組成物、並びにHIVの阻害、及びHIV又はAIDSに感染したものの治療におけるその使用を包含する。

10

【0012】

本発明により、新規であり、HIVの治療に有用である化合物を提供することができる。さらに、本化合物は、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し得る。

【0013】

本発明は、また本発明の化合物(その薬学的に許容される塩を含む)並びに薬学的に許容される担体、賦形剤及び/又は希釈剤を含む医薬組成物を提供する。

【0014】

さらに、本発明は、治療上有効な量の本発明の化合物を患者に投与するステップを含む、HIV感染を治療する方法を提供する。

20

【0015】

さらに、本発明は、HIVインテグラーゼを阻害する方法を提供する。

【0016】

また、本発明に従って、本発明の化合物の製造方法も提供される。

【0017】

本発明は、これら、並びに以降に記載される他の重要な目的を対象とする。

【発明を実施するための形態】

【0018】

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。

30

【0019】

「アルキル」は、1~10個の炭素、好ましくは1~6個の炭素からなる直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素を意味する。

【0020】

「アルケニル」は、少なくとも1つの二重結合を有し、場合によって0~3個のハロ又はアルコキシ基で置換されている、2~10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。

【0021】

「アルキニル」は、少なくとも1つの三重結合を有し、場合によって0~3個のハロ又はアルコキシ基で置換されている、2~10個の炭素、好ましくは2~6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。

40

【0022】

「アリール」は、縮合及び/又は結合し、その少なくとも1つ又は組み合わせが芳香族である、1~3個の環からなる炭素環式基を意味する。存在する場合、非芳香族炭素環式部分は、 $C_3 \sim C_7$ アルキル基からなる。芳香族基の例としては、特に限定されずに、インダニル、インデニル、ナフチル、フェニル、テトラヒドロナフチル及びシクロプロピルフェニルが挙げられる。アリール基は、該基中の任意の置換可能な炭素原子を介して親構造に結合できる。

【0023】

50

「アリールアルキル」は、1～2個のアリール基に結合し、アルキル部分を介して親構造に結合しているC₁～C₅アルキル基である。例としては、特に限定されずに、-(CH₂)_nPh(n=1～5)、-CH(CH₃)Ph、-CH(Ph)₂が挙げられる。

【0024】

「アリールオキシ」は、酸素によって親構造に結合しているアリール基である。

【0025】

「シクロアルキル」は、3～7個の炭素からなる単環系を意味する。

【0026】

「ハロ」には、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードが含まれる。

【0027】

「ハロアルキル」及び「ハロアルコキシ」には、モノハロからパーハロまでの、全てのハロゲン化異性体が含まれる。

【0028】

「ヘテロアリール」は、以下に定義する複素環式基のサブセットであり、その少なくとも1つ又は組み合わせが芳香族であり、芳香族基が酸素、窒素又は硫黄の群から選択される少なくとも1つの原子を含有する、1～3個の環からなる。

【0029】

「ヘテロシクリル」又は「複素環式」は、炭素、並びに酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される少なくとも1つの他の原子からなる1～3個の環の環式基を意味する。該環は、直接結合又はスピロ結合を介して、架橋、縮合及び/又は結合し得、その1つ又は組み合わせは芳香族であってもよい。例としては、特に限定されずに、アザインドール、アザインドリン、アゼチジン、ベンゾイミダゾール、ベンゾジオキサソリル、ベンゾイソチアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、カルバゾール、クロマン、ジハロベンゾジオキサソリル、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロ-ベンゾ[1,4]オキサジン、1,3-ジヒドロベンゾ[c]チオフェン、2,2-ジオキシド、2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール、1,1-ジオキシド、3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン及びその位置異性変形体、6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン及びその位置異性変形体、フラニルフェニル、イミダゾール、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、インダゾール、インドール、インドリン、イソキノリン、イソキノリノン、イソチアゾリジン、1,1-ジオキシド、モルホリン、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、オキサジアゾール-フェニル、オキサゾール、フェニルアゼチジン、フェニルインダゾール、フェニルペリジン、フェニルピペリジン、フェニルオキサゾール、フェニルピロリジン、ペリジン、ピリジン、ピリジニルフェニル、ピリジニルピロリジン、ピリミジン、ピリミジニルフェニル、ピラゾール-フェニル、ピロリジン、ピロリジン-2-オン、1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン及びその位置異性変形体、ピロール、5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン及びその位置異性変形体、キナゾリン、キノリン、キノキサリン、テトラヒドロイソキノリン、1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン、テトラヒドロキノリン、4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン、1,2,5-チアジアゾリジン、1,1-ジオキシド、チオフェン、チオフェニルフェニル、トリアゾール、又はトリアズロンが挙げられる。他に特に規定がなければ、複素環式基は該基中の任意の適当な原子を介して親構造に結合し、安定な化合物をもたらし得る。

【0030】

記載される複素環式基の例のサブセットには、位置異性体が包含されることが理解される。例えば、「アザインドール」は、以下の位置異性体:1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン、1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン、1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン及び1H-ピロロ[3,2-b]ピリジンのいずれかを指す。さらに、本明細書における表記「位置異性変形体」、例えば、「5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン及びその位置異性変形体」は、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、7H-ピロロ[2,3-c]ピリダジン、1H-ピロロ[2,3-d]ピリダジン、5H-ピロロ[3,2-c]ピリダジン及び5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジンも包含する。同様に、6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン及びその位置異性変形体は、6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン及び6,7-ジヒ

10

20

30

40

50

ドロ-5H-ピロロ[2,3-c]ピリダジンを包含する。「位置異性変形体」の表記の欠如は、特許請求の範囲の範囲を記載される例のみに決して制限しないこともまた理解される。

【0031】

「ヘテロシクリルアルキル」は、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基を介して親構造に結合しているヘテロシクリル部分である。例としては、特に限定されずに、 $-(CH_2)_n-R^Z$ 又は $-CH(CH_3)-(R^Z)$ (式中、 $n=1 \sim 5$ であり、 R^Z は、ベンゾイミダゾール、イミダゾール、インダゾール、イソオキサゾール、フェニルピラゾール、ピリジン、キノリン、チアゾール、トリアゾール、トリアゾロン、オキサジアゾールから選択される)が挙げられる。

【0032】

炭化水素部分を含む用語(例えばアルコキシ)には、指定された数の炭素原子を有する炭化水素部分についての直鎖及び分岐鎖異性体が含まれる。

10

【0033】

結合及び位置的結合関係は、有機化学の当業者が理解するように安定しているものである。

【0034】

括弧及び複数の括弧でくくられた用語は、当業者に結合関係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。

【0035】

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、当業者に結合関係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。

20

【0036】

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、「組み合わせ」、「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み合わせ抗レトロウイルス療法又は高活性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。

【0037】

「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、患者に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。

30

【0038】

「患者」は、HIVウイルスに感染した人を意味する。

【0039】

「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。

【0040】

本明細書に具体的に説明されていない用語は、当該技術分野において一般的に理解され、認められている意味を有するものとする。

40

【0041】

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(glucouronate)、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、

50

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。

【0042】

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。

10

【0043】

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 ^{13}C 及び ^{14}C 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。

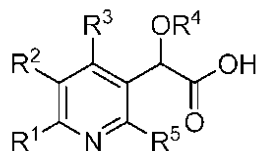
20

【0044】

本発明の一態様において、式I

【0045】

【化1】



I

30

(式中、

R¹は、水素又はアルキルから選択され;

R²は、((R⁶O)CR⁹R¹⁰)フェニル、((R⁶S)CR⁹R¹⁰)フェニル又は(((R⁶)(R⁷)N)CR⁹R¹⁰)フェニルから選択され;

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から選択され、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロアルコキシから選択される0~3個の置換基で置換されており;

40

R⁴は、アルキル又はハロアルキルから選択され;

R⁵は、アルキルであり;

R⁶は、アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、(R⁸)C_{1~3}アルキル又は(Ar¹)C_{0~3}アルキルから選択され;

R⁷は、水素、アルキル、(フラニル)アルキル、アルコキシ、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、(フェノキシ)メチルカルボニル、アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、(R⁸)カルボニル、(Ar²)カルボニル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル又はメシチレンスルホニルから選択され;

或いは、N(R⁶)(R⁷)は一緒になってテトラヒドロイソキノリニルであり;

R⁸は、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、ピ

50

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から選択され;

R^9 は、水素又はアルキルから選択され;

R^{10} は、水素又はアルキルから選択され;

或いは、 R^9 及び R^{10} は、それらが結合している炭素と一緒にシクロアルキルであり;

Ar^1 は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、カルボキシ、及びアルコキシカルボニルから選択される0~3個の置換基で置換されている単環式ヘテロアリール又はフェニルであり;

Ar^2 は、フェニル、フラニル又はチエニルから選択され、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコ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が提供される。

【0046】

具体的な式Iの化合物について、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 Ar^1 及び Ar^2 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、様々な態様の組み合わせを含む。

【0047】

本発明の一態様において、 R^1 は、アルキルであり、 R^2 は、 $((R^6)(R^7)N)CR^9R^{10}$ フェニルであり、 R^3 は、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、又はハロアルコ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ペリジニルであり、 R^9 は、水素であり、 R^{10} は、水素であり、 Ar^1 は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、カルボキシ、及びアルコキシカルボニルから選択される0~3個の置換基で置換されているフェニルである。

【0048】

本発明の一態様において、 R^6 は、 $(Ar^1)C_{1\sim3}$ アルキルであり、 R^8 は、アミノ、アルキルアミノ、又はジアルキルアミノである。

【0049】

本発明の一態様において、 R^2 は、 $((R^6O)CR^9R^{10})$ フェニル又は $((R^6S)CR^9R^{10})$ フェニルである。

【0050】

本発明の一態様において、 R^2 は、 $((R^6)(R^7)N)CR^9R^{10}$ フェニルである。

【0051】

本発明の一態様において、

R^6 は、 $(Ar^1)C_{0\sim3}$ アルキルであり;

R^7 は、水素、アルキル、(フラニル)アルキル、アルコキシ、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、(フェノキシ)メチルカルボニル、アルコキシカルボニル、ベンジロキシカルボニル、 (R^8) カルボニル、 (Ar^2) カルボニル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、又はメシチレンスルホニルであり;

R^9 及び R^{10} は、水素である。

【0052】

本発明の一態様において、 R^9 及び R^{10} は、水素である。

【0053】

本発明の一態様において、式I

【0054】

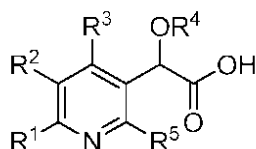
10

20

30

40

【化 2】



I

(式中、

R¹は、水素又はアルキルから選択され;R²は、((R⁶O)CR⁹R¹⁰)フェニル又は((R⁶S)CR⁹R¹⁰)フェニルから選択され;

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から選択され、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、又はハロアルコキシから選択される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から選択され;R⁵は、アルキルであり;

R⁶は、アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、(R⁸)C_{1~3}アルキル、又は(Ar¹)C_{0~3}アルキルから選択され;

R⁷は、水素、アルキル、(フラニル)アルキル、アルコキシ、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、(フェノキシ)メチルカルボニル、アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、(R⁸)カルボニル、(Ar²)カルボニル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、又はメシチレンスルホニルから選択され;

或いは、N(R⁶)(R⁷)は一緒になってテトラヒドロイソキノリニルであり;

R⁸は、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、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から選択され;

R⁹は、水素又はアルキルから選択され;R¹⁰は、水素又はアルキルから選択され;

或いは、R⁹及びR¹⁰は、それらが結合している炭素と一緒に一つになってシクロアルキルであり;

Ar¹は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、カルボキシ、及びアルコキシカルボニルから選択される0~3個の置換基で置換されている単環式ヘテロアリール又はフェニルであり;

Ar²は、フェニル、フラニル、又はチエニルから選択され、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコキシから選択される0~3個の置換基で置換されている)

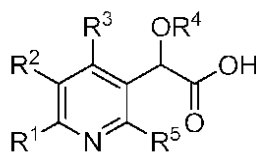
の化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0055】

本発明の一態様において、式I

【0056】

【化 3】



I

(式中、

R¹は、水素又はアルキルから選択され;R²は、(((R⁶)(R⁷)N)CR⁹R¹⁰)フェニルであり;

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から選択され、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、又はハロアルコキシから選択される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から選択され；

R⁵は、アルキルであり；

R⁶は、(Ar¹)C_{0~3}アルキルであり；

R⁷は、水素、アルキル、(フラニル)アルキル、アルコキシ、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、(フェノキシ)メチルカルボニル、アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、(R⁸)カルボニル、(Ar²)カルボニル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、又はメシチレンスルホニルであり；

10

R⁹及びR¹⁰は、水素であり、

R⁸は、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、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から選択され；

R⁹は、水素又はアルキルから選択され；

R¹⁰は、水素又はアルキルから選択され；

或いは、R⁹及びR¹⁰は、それらが結合している炭素と一緒にシクロアルキルであり；

Ar¹は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、カルボキシ、及びアルコキシカルボニルから選択される0～3個の置換基で置換されている単環式ヘテロアリアル又はフェニルであり；

20

Ar²は、フェニル、フラニル、又はチエニルから選択され、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコ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が提供される。

【0057】

本発明の一態様において、治療量の式I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が提供される。本発明の一態様において、該組成物は、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結合阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV出芽又は成熟阻害剤、及びHIVインテグラーゼ阻害剤から選択されるAIDS又はHIV感染の治療のために使用される少なくとも1種の他の薬剤、並びに薬学的に許容される担体をさらに含む。本発明の一態様において、他の薬剤は、ドルテグラビルである、

30

【0058】

本発明の一態様において、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それを必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が提供される。本発明の一態様において、該方法は、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結合阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV出芽又は成熟阻害剤、及びHIVインテグラーゼ阻害剤から選択されるAIDS又はHIV感染の治療のために使用される少なくとも1種の他の薬剤を投与するステップをさらに含む。本発明の一態様において、他の薬剤は、ドルテグラビルである。本発明の一態様において、他の薬剤は、式Iの化合物の前、同時に、又は後に患者に投与される。

40

【0059】

本発明に従って好ましい化合物として以下のものが挙げられる：

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-フルオロ-3-メチルベンジル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸；

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(4-(モルホリノメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)酢酸；

(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-フルオロ

50

ベンジル)((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチル
ピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-フルオロ
ベンジル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-フルオロ
フェネチル)(メチル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-(((3,3-ジメチルブチル)アミノ)メチル)フェニル)-4-
(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-フルオロ
ベンジル)(メチル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-メトキシ
フェネチル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((2-メトキシ
フェネチル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-フルオロ
ベンジル)(メトキシ)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-フルオロ
フェネチル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-(((3,4-ジクロロベンジル)アミノ)メチル)フェニル)-
4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-(((2-シクロヘキシルエチル)アミノ)メチル)フェニル
)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(5-(4-(((ベンジルアミノ)メチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル
)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-(((4-クロロベンジル)アミノ)メチル)フェニル)-4-(4
,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(4-
(((4-メチルベンジル)アミノ)メチル)フェニル)ピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-(((シクロヘキシルメチル)アミノ)メチル)フェニル)-
4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-(メトキシ
カルボニル)ベンジル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-4-(((4-(5-(tert-ブトキシ(カルボキシ)メチル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル
)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)ベンジル)アミノ)メチル)安息香酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオ
ロベンジル)シクロペンタンカルボキサミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-
イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオ
ロベンジル)ベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオ
ロベンジル)プロピオンアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオ
ロベンジル)イソブチルアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオ
ロベンジル)アセトアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオ
ロベンジル)ピバルアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオ
ロベンジル)-2-メトキシベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)
酢酸;

10

20

30

40

50

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((2-フルオロ-N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((4-フルオロ-N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)-2,5-ジメチルフラン-3-カルボキサミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)-2-フェノキシアセトアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(5-(4-((((ベンジルオキシ)カルボニル)(4-フルオロベンジル)アミノ)メチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((4-フルオロベンジル)(メトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((エトキシカルボニル)(4-フルオロベンジル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)メチルスルホンアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)ピロリジン-1-カルボキサミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)フェニルスルホンアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)-3-メトキシベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)シクロプロパンカルボキサミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((3-フルオロ-N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)シクロブタンカルボキサミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)-2-メチルベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

10

20

30

40

50

酸；

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)チオフェン-2-カルボキサミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸；

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)-4-メトキシベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸；

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸；

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)-2,4,6-トリメチルフェニルスルホンアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸；

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸；

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(4-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)フェニル)ピリジン-3-イル)酢酸；

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-(tert-ブトキシメチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸；

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-((4-クロロ-3-メチルフェノキシ)メチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸；

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-フルオロベンジル)オキシ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸；

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-フルオロベンジル)チオ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸；及び

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-((3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸

並びにその薬学的に許容される塩。

【0060】

本明細書に記載される本発明の化合物は、典型的には、医薬組成物として投与できる。これらの組成物は、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及び薬学的に許容される担体からなり、従来の賦形剤及び/又は希釈剤を含有し得る。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、ロゼンジ剤、及び散剤、並びに液体懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤、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、利用可能な製剤技術、並びに一般に組成物のために使用される賦形剤(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)を使用して調製される。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、第17版、Mack Publishing Company、Easton、PA (1985)を参照されたい。

【0061】

通常、投与単位で製剤される固体組成物、及び1回の投与量当たり約1~1000ミリグラム(「mg」)の活性成分を提供する組成物が一般的である。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、約0.25~1000mg/単位である。

【0062】

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ミリリットル当たり約1~100ミリグラム(「mg/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

10

20

30

40

50

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、約1~100mg/mLである。

【0063】

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日体重1キログラム当たり約1~100ミリグラム(「mg/kg」)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。

【0064】

本発明の化合物はHIVに対する活性を有する。従って、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、賦形剤及び/又は希釈剤と一緒に投与することを含む、方法である。

【0065】

本発明はまた、化合物が併用療法にて投与される方法を包含する。すなわち、化合物は、AIDS及びHIV感染の治療に有用な他の薬剤と、一緒に、ただし別々に使用できる。化合物はまた、この化合物と1種以上の他の薬剤が多剤混合薬(FDC)中に物理的に一緒に存在する併用療法にも使用できる。これらの薬剤のいくつかとして、HIV結合阻害剤、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、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、出芽及び成熟阻害剤、HIVカプシド阻害剤、抗感染薬、及び例えばPD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、抗体等の免疫調節剤が挙げられる。これらの併用方法において、式Iの化合物は、1日約1~100 mg/kg体重の日用量で他の薬剤と一緒に投与されるのが一般的である。他の薬剤は、一般に、治療上使用される量で投与される。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。

【0066】

ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤の例としては、アバカビル、ジダノシン、エムトリシタビン、ラミブジン、スタブジン、テノホビル、ザルシタビン、及びジドブジンが挙げられる。

【0067】

非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤の例としては、デラビルジン、エファビレンツ、エトラビルン、ネビラピン、及びリルピビルンが挙げられる。

【0068】

HIVプロテアーゼ阻害剤の例としては、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が挙げられる。

【0069】

HIV融合阻害剤の例としては、エンフビルチド又はT-1249が挙げられる。

【0070】

HIV侵入阻害剤の例としては、マラビロクが挙げられる。

【0071】

HIVインテグラーゼ阻害剤の例としては、ドルテグラビル、エルビテグラビル、又はラルテグラビルが挙げられる。

【0072】

HIV結合阻害剤の例としては、ホステムサビルが挙げられる。

【0073】

HIV成熟阻害剤の例は、以下の構造を有するBMS-955176である。

【0074】

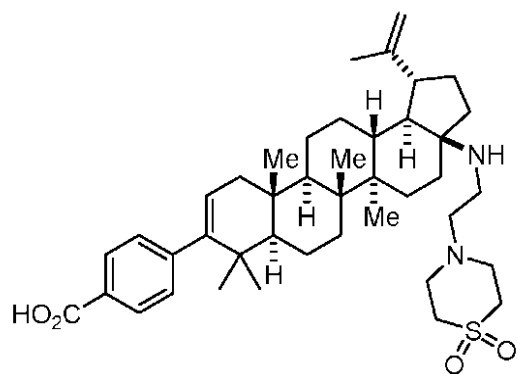
10

20

30

40

【化 4】



10

【 0 0 7 5】

従って、上記に記載されるように、式Iの化合物と、AIDSの治療に有用な1種以上の薬剤との組み合わせが本明細書にて検討される。例えば、本発明の化合物は、以下の非限定的な表に列挙されるもの等の、有効量のAIDS抗ウイルス薬、免疫調節剤、抗感染薬又はワクチンと組み合わせて、曝露前及び/又は曝露後の時期に効果的に投与できる。

【 0 0 7 6】

【表 1】

抗ウイルス薬			
薬物の名称	製造会社	適応症	
リルピビリン	Tibotec	HIV 感染、AIDS、ARC (非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤)	10
COMPLERA(登録商標)	Gilead	HIV 感染、AIDS、ARC; エムトリシタビン、リルピビリン、及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩との組み合わせ	
097	Hoechst/Bayer	HIV 感染、AIDS、ARC (非ヌクレオシド逆転写酵素(RT)阻害剤)	20
アンプレナビル 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	HIV 感染、AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤)	
アバカビル(1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	HIV 感染、AIDS、ARC (RT 阻害剤)	
アセマンナン	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC	
アシクロビル AD-439 AD-519	Burroughs Wellcome Tanox Biosystems Tanox Biosystems	HIV 感染、AIDS、ARC HIV 感染、AIDS、ARC HIV 感染、AIDS、ARC	30
アデホビルジピボキシシル AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	HIV 感染 ARC、PGL HIV 陽性、AIDS	
アルファインターフェロン	Glaxo Wellcome	カポジ肉腫、HIV(レトロビルと併用)	
アンサマイシン LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC	
pH 不安定性の異常なアルファインターフェロンを中和する抗体	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	AIDS、ARC	40
AR177 ベータ-フルオロ-ddA	Aronex Pharm Nat'l Cancer Institute	HIV 感染、AIDS、ARC AIDS 関連疾患	

CI-1012 シドホビル	Warner-Lambert Gilead Science	HIV-1 感染 CMV 網膜炎、ヘルペス、パピ ローマウイルス HIV 感染 CMV 網膜炎	
カードラン硫酸 サイトメガロウイルス免疫グロ ブリン サイトベン	AJI Pharma USA MedImmune Syntex	失明の危険(Sight threatening) CMV 末梢 CMV 網膜炎	10
ガンシクロビル			
ダルナビル	Tibotec- J & J	HIV 感染、AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤)	
デラビルジン	Pharmacia-Upjohn	HIV 感染、AIDS、ARC (RT 阻害剤)	
デキストラン硫酸 ddC ジデオキシシチジン	上野製薬株式会社(大阪、日 本) Hoffman-La Roche	AIDS、ARC、HIV 陽性 無症候性 HIV 感染、AIDS、ARC	20
ddI ジデオキシイノシン	Bristol-Myers Squibb	HIV 感染、AIDS、ARC; AZT/d4T との併用	
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	HIV 感染、AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤)	
エファビレンツ (DMP266、SUSTIVA(登録商 標)) (-)-6-クロロ-4-(S)-シクロプロ ピルエチニル-4(S)-トリフルオ ロ-メチル-1,4-ジヒドロ-2H- 3,1-ベンゾオキサジン-2-オ ン、STOCRINE EL10	Bristol Myers Squibb Elan Corp. PLC (Gainesville, GA)	HIV 感染、AIDS、ARC(非ヌク レオシド RT 阻害剤)	30
エトラビルン	Tibotec/ J & J	HIV 感染、AIDS、ARC (非ヌクレオシド逆転写酵素阻 害剤)	40
ファムシクロビル GS 840	Smith Kline Gilead	帯状疱疹、 単純ヘルペス HIV 感染、AIDS、ARC (逆転写酵素阻害剤)	

HBV097	Hoechst Marion Roussel	HIV 感染、AIDS、ARC (非ヌクレオシド逆転写酵素阻 害剤)	
ヒペリシン 組換えヒトインターフェロンベ ータ	VIMRx Pharm. Triton Biosciences (Alameda, CA)	HIV 感染、AIDS、ARC AIDS、カポジ肉腫、ARC	
インターフェロンアルファ-n3 インジナビル	Interferon Sciences Merck	ARC、AIDS HIV 感染、AIDS、ARC、無症 候性 HIV 陽性、AZT/ddI/ddC とも併用	10
ISIS 2922 KNI-272 ラミブジン、3TC	ISIS Pharmaceuticals Nat'l Cancer Institute Glaxo Wellcome	CMV 網膜炎 HIV 関連疾患 HIV 感染、AIDS、ARC (逆転写酵素阻害剤); AZT も 伴う	
ロブカビル ネルフィナビル	Bristol-Myers Squibb Agouron Pharmaceuticals	CMV 感染 HIV 感染、AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤)	20
ネビラピン	Boehringer Ingelheim	HIV 感染、AIDS、ARC (RT 阻害剤)	
ノバブレン(Novapren)	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	HIV 阻害剤	
ペプチド T オクタペプチド配列	Peninsula Labs (Belmont, CA)	AIDS	30
ホスホノギ酸三ナトリウム (Trisodium Phosphonoformate)	Astra Pharm. Products, Inc.	CMV 網膜炎、HIV 感染、他の CMV 感染	
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	HIV 感染、AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤)	40
プロブコール RBC-CD4	Vyrex Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	HIV 感染、AIDS HIV 感染、AIDS、ARC	
リトナビル	Abbott	HIV 感染、AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤)	

サキナビル	Hoffmann-LaRoche	HIV 感染、AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤)	
スタブジン、d4T ジデヒドロデオキシ-チミジン	Bristol-Myers Squibb	HIV 感染、AIDS、ARC	
チプラナビル	Boehringer Ingelheim	HIV 感染、AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤)	10
バラシクロビル	Glaxo Wellcome	性器 HSV 及び CMV 感染	
Virazole リバビリン	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	無症候性 HIV 陽性、LAS、 ARC	
VX-478 ザルシタビン	Vertex Hoffmann-LaRoche	HIV 感染、AIDS、ARC HIV 感染、AIDS、ARC、AZT を 伴う	20
ジドブジン、AZT	Glaxo Wellcome	HIV 感染、AIDS、ARC、カボジ 肉腫、他の療法との併用	
テノホビルジソプロキシルフマ ル酸塩(VIREAD(登録商標))	Gilead	HIV 感染、AIDS、 (逆転写酵素阻害剤)	
EMTRIVA(登録商標) (エムトリシタビン) (FTC)	Gilead	HIV 感染、AIDS、 (逆転写酵素阻害剤)	30
COMBIVIR(登録商標)	GSK	HIV 感染、AIDS、 (逆転写酵素阻害剤)	
アバカビルコハク酸塩 (又は ZIAGEN(登録商標))	GSK	HIV 感染、AIDS、 (逆転写酵素阻害剤)	
REYATAZ(登録商標) (又はアタザナビル)	Bristol-Myers Squibb	HIV 感染 AIDS、プロテアーゼ阻害剤	40
FUZEON(登録商標) (エンフビルチド又は T-20)	Roche / Trimeris	HIV 感染 AIDS、ウイルス融合阻害剤	
LEXIVA(登録商標) (又はホスアンプレナビルカル シウム)	GSK/Vertex	HIV 感染 AIDS、ウイルスプロテアーゼ阻 害剤	
SELZENTRY(商標) マラビロク; (UK 427857)	Pfizer	HIV 感染 AIDS、(CCR5 アンタゴニスト、 開発中)	

TRIZIVIR(登録商標)	GSK	HIV 感染 AIDs、(3つの薬物の併用)	
Sch-417690 (ビクリビロック)	Schering-Plough	HIV 感染 AIDs、(CCR5 アンタゴニスト、 開発中)	
TAK-652	武田薬品工業株式会社	HIV 感染 AIDs、(CCR5 アンタゴニスト、 開発中)	
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/小野薬品工業株式会社	HIV 感染 AIDs、(CCR5 アンタゴニスト、 開発中)	10
インテグラーゼ阻害剤 MK-0518 ラルテグラビル	Merck	HIV 感染 AIDs	
TRUVADA(登録商標)	Gilead	テノホビルジソプロキシルフマル酸塩(VIREAD(登録商標))及び EMTRIVA(登録商標)(エムトリシタビン)の併用	20
インテグラーゼ阻害剤 GS917/JTK-303 エルビテグラビル	Gilead/日本たばこ産業株式会社	HIV 感染 AIDs 開発中	
3つの薬物の併用 ATRIPLA(登録商標)	Gilead/Bristol-Myers Squibb	テノホビルジソプロキシルフマル酸塩(VIREAD(登録商標))、EMTRIVA(登録商標)(エムトリシタビン)及び SUSTIVA(登録商標)(エファビレンツ)の併用	30
FESTINAVIR(登録商標)	Oncolys BioPharma	HIV 感染 AIDs 開発中	
CMX-157 ヌクレオチドテノホビルの脂質 コンジュゲート	Chimerix	HIV 感染 AIDs	40
GSK1349572 インテグラーゼ阻害剤 TIVICAY(登録商標) ドルテグラビル	GSK	HIV 感染 AIDs	

免疫調節剤			
薬物の名称	製造会社	適応症	
AS-101	Wyeth-Ayerst	AIDS	
ブロピリミン	Pharmacia Upjohn	進行性 AIDS	
アセマンナン	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	AIDS、ARC	
CL246,738	Wyeth Lederle Labs	AIDS、カポジ肉腫	
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	CD4+細胞との HIV 融合を遮断	10
ガンマインターフェロン	Genentech	ARC、TNF(腫瘍壊死因子)との併用	
顆粒球マクロファージコロニー刺激因子	Genetics Institute Sandoz	AIDS	
顆粒球マクロファージコロニー刺激因子	Hoechst-Roussel Immunex	AIDS	
顆粒球マクロファージコロニー刺激因子	Schering-Plough	AIDS、AZT との併用	
HIV コア粒子免疫賦活剤	Rorer	血清陽性 HIV	20
IL-2 インターロイキン-2	Cetus	AIDS、AZT との併用	
IL-2 インターロイキン-2	Hoffman-LaRoche Immunex	AIDS、ARC、HIV、AZT との併用	
IL-2 インターロイキン-2 (アルデスロイキン)	Chiron	AIDS、CD4 細胞数の増加	30
免疫グロブリン静脈内 (ヒト)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	小児 AIDS、AZT との併用	
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS、カポジ肉腫、ARC、PGL	40
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS、カポジ肉腫、ARC、PGL	
イムチオールジエチルジチオカルバメート	Merieux Institute	AIDS、ARC	

アルファ-2 インターフェロン	Schering Plough	カポジ肉腫 AZT を伴う、AIDS	
メチオニン-エンケファリン	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	AIDS、ARC	
MTP-PE ムラミルトリペプチド	Ciba-Geigy Corp.	カポジ肉腫	
顆粒球コロニー刺激因子 Remune rCD4 組換え可溶性ヒト CD4	Amgen Immune Response Corp. Genentech	AIDS、AZT との併用 免疫療法薬 AIDS、ARC	10
rCD4-IgG ハイブリッド		AIDS、ARC	
組換え可溶性ヒト CD4	Biogen	AIDS、ARC	20
インターフェロン アルファ 2a	Hoffman-La Roche	カポジ肉腫 AIDS、ARC、AZT との併用	
SK&F106528 可溶性 T4	Smith Kline	HIV 感染	
チモペンチン	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	HIV 感染	30
腫瘍壊死因子; TNF	Genentech	ARC、ガンマインターフェロンと の併用	
抗感染薬			
薬物の名称 プリマキンを伴うクリンダマイシ ン フルコナゾール	製造会社 Pharmacia Upjohn Pfizer	適応症 PCP クリプトコッカス性髄膜炎、カン ジダ症 口腔カンジダ症の予防	40
パステル剤 ニスタチンパステル剤	Squibb Corp.		
Ornidyl エフロルニチン	Merrell Dow	PCP	

イセチオン酸ペンタミジン(IM & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	PCP 治療	
トリメトプリム		抗菌薬	
トリメトプリム/サルファ		抗菌薬	
ピリトレキシム	Burroughs Wellcome	PCP 治療	
吸入用イセチオン酸ペンタミジン	Fisons Corporation	PCP 予防	
スピラマイシン	Rhone-Poulenc diarrhea	クリプトスポリジウム	10
イトラコナゾール-R51211	Janssen-Pharm.	ヒストプラズマ症、クリプトコッカス性髄膜炎	
トリメトレキセート	Warner-Lambert	PCP	
ダウノルビシン	NeXstar, Sequus	カボジ肉腫	
組換えヒトエリスロポエチン	Ortho Pharm. Corp.	AZT 療法に関連する重篤な貧血	
組換えヒト成長ホルモン	Serono	AIDS 関連消耗、悪液質	
酢酸メゲストロール	Bristol-Myers Squibb	AIDS に関連する食欲不振の治療	
テストステロン	Alza, Smith Kline	AIDS 関連消耗	20
完全経腸栄養	Norwich Eaton Pharmaceuticals	AIDS に関連する下痢及び吸収不良	

【0077】

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。

【0078】

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。

【0079】

本明細書で使用される特定の他の略語は、以下の通り定義される：「1×」は1回、「2×」は2回、「3×」は3回、「°C」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.」

30

40

50

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「 α 」、「 β 」、「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。

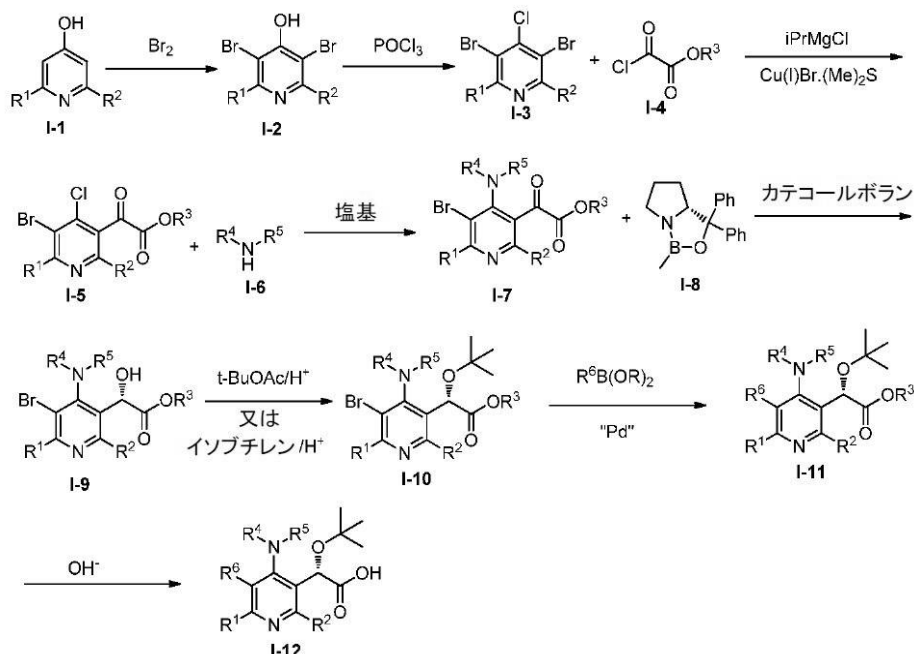
【0080】

一部の化合物は、スキームIに従って適切に置換された複素環I-1から合成し得る。化合物I-1及びI-6は、市販されているか、又は当技術分野で周知の反応によって合成される。臭素による化合物I-1の処理はジブロモ中間体I-2を与え、これを POCl_3 と反応させることによってクロロピリジンI-3に変換した。中間体I-3を、当業者に周知の条件(例えば、I-3を、触媒の臭化銅(I)ジメチルスルフィド錯体の存在下でグリニャール試薬と反応させ、その後アルキル2-クロロ-2-オキソアセテートI-4と反応させる)を用いて、ケトエステルI-5に好都合に変換した。アミンI-6を有機塩基(例えばHunig塩基)の存在下で中間体I-5と結合させ、中間体I-7を与えた。キラルなLewis酸(例えばI-8)が媒介する、ケトエステルI-7のカテコールボランによる還元は、キラルなアルコールI-9を与えた。アルコールI-9の、周知条件(例えば、限定するものではないが、イソブチレンと過塩素酸)による第三級ブチル化は、中間体I-10を与えた。中間体I-10を、当技術分野で周知の条件(例えば、限定するものではないが、中間体I-10と $\text{R}^6\text{B}(\text{OR})_2$ 間の鈴木カップリング)を用いて、中間体I-11へ好都合に変換した。当技術分野で周知のボロン酸塩又はボロン酸カップリング試薬は、市販されているか、又は当業者に周知の反応によって調製される。当業者に周知の条件を用いることによる中間体I-11の加水分解は、カルボン酸I-12を与えた。

【0081】

【化5】

スキーム I



【0082】

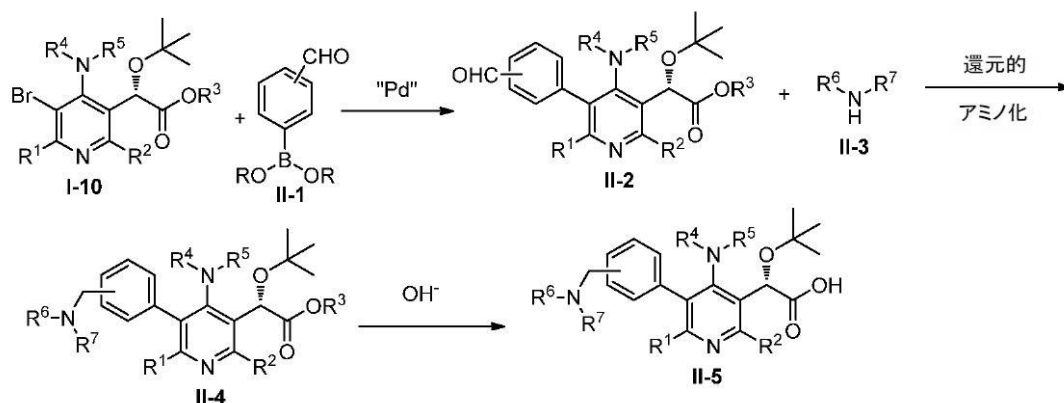
中間体I-10は、当技術分野で周知の条件(例えば、限定するものではないが、中間体I-10とボロン酸誘導体II-1間の鈴木カップリング)を用いて、中間体II-2へ好都合に変換した。ボロン酸誘導体II-1は、当技術分野で周知であり、市販されているか、又は当技術分野で周知の反応によって合成される。アルデヒドII-2及びアミンII-3を、当技術分野で周知

の還元的アルキル化条件(例えば、限定するものではないが、 $\text{NaCNBH}_4/\text{ZnCl}_2$)を用いてカップリングして、中間体II-4を与えた。文献において周知の条件を用いることによる中間体II-4の加水分解は、カルボン酸II-5を与えた。

【0083】

【化6】

スキーム II



10

【0084】

本明細書中に記載される化合物は、当業者に周知の方法により、記載される適切な溶媒系を用いたシリカゲルカラム上の順相カラムクロマトグラフィーによって精製した。本明細書の実験節において言及される分取HPLC精製は、以下の移動相：移動相A：9：1の H_2O /アセトニトリルと10mMの NH_4OAc 及び移動相B：A：9：1のアセトニトリル/ H_2O と：10mMの NH_4OAc ；又は、移動相A：9：1の H_2O /アセトニトリルと0.1%のTFA及び移動相B：A：9：1のアセトニトリル/ H_2O と：0.1%のTFA；又は、移動相A：水と20mMの NH_4OAc 及び移動相B：95：5の $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ と20mMの NH_4OAc を用いる、Sunfire Prep C18 ODBカラム(5 μm ；19若しくは30 $\times$ 100mm)又はWaters Xbridgeカラム(5 μm ；19若しくは30 $\times$ 100mm)のいずれかの上の勾配溶出により実施した。

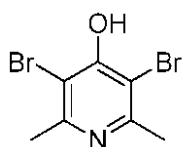
20

【実施例】

【0085】

30

【化7】



【0086】

3,5-ジブromo-2,6-ジメチルピリジン-4-オール：

機械的スターラー、付加漏斗及びコンデンサーを備えた3首RBフラスコに、2,6-ジメチルピリジン-4-オール(100g、812mmol)、 CH_2Cl_2 (1000mL)及び MeOH (120mL)を入れた。得られた薄茶色又は褐色の溶液に、 tert-BuNH_2 (176mL、1665mmol)を添加し、5～10℃に維持した水浴(氷水)中で冷却し、 Br_2 (84mL、1624mmol)を70分かけて滴下添加した。添加が完了した後、冷浴を外し、室温で1.5時間攪拌した。次いで、淡オレンジ色のスラリーを濾過し、濾過ケーキをエーテル(250mL)で洗浄して乾燥させ、3,5-ジブromo-2,6-ジメチルピリジン-4-オール臭化水素酸塩(280.75g、776mmol、96%収率)を白色固体として得て、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (br. s., 1H)、2.41 (s, 6H)。LCMS(M+H) = 281.9。

40

【0087】

代替法：

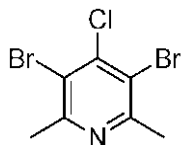
臭素(72.8mL、1.4mol)を、機械的に攪拌されている2,6-ジメチルピリジン-4-オール(87

50

g、706mmol)及び 4-メチルモルホリン(156mL、1.4mol)のジクロロメタン(1L)及びメタノール(100mL)中冷(氷水浴)溶液に、付加漏斗を介して60分かけて添加し、その後室温で2時間攪拌した。LCMSによるモニタリングに基づいて、さらなる臭素(〜15mL)を添加した。生成物を濾過し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥して3,5-ジブromo-2,6-ジメチルピリジン-4-オール 176.8g (88%)を得た。

【0088】

【化8】



10

【0089】

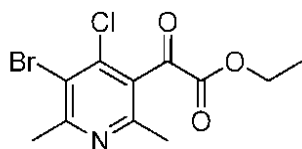
3,5-ジブromo-4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン:

トリエチルアミン(28.8mL、206mmol)を3,5-ジブromo-2,6-ジメチルピリジン-4-オール(58g、206mmol)及びオキシ塩化リン(57.7mL、619mmol)のクロロホルム(450mL)中窒素パージ溶液に添加し、室温で1時間、次いで80℃で3時間攪拌した。反応を加熱から外し、直ぐにハウス真空(house vacuum)下で濃縮し、次いで高真空下で濃縮した。外観はクリーム色の固体で、これをトルエン(2×100mL)で共沸混合し、水(200g)で10分間処理し、NaHCO₃(粉末)、さらに1N NaOH溶液で注意深く中和し、DCM(2×400mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(MgSO₄)、濃縮し、ベージュ色の固体を得て、これをヘキサンで洗浄し、高真空下で乾燥して3,5-ジブromo-4-クロロ-2,6-ジメチル-ピリジン52.74g(85.1%)を得た。ヘキサンの濃縮により、3.5gの純度の低い生成物を得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 2.59 (s, 6H)。LCMS(M+H) = 300.0。

20

【0090】

【化9】



30

【0091】

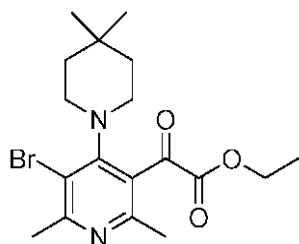
エチル2-(5-ブromo-4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-オキソアセテート:

3,5-ジブromo-4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン(14.94g、49.9mmol)及びCu(I)Br Me₂S(0.513g、2.495mmol)のTHF(50mL)中攪拌混合物に、2M iPrMgCl/THF(26.2mL、52.4mmol)を-30℃で5分かけて滴下添加した。次いで、得られたスラリーを30分かけて-10℃に温め、30分攪拌した。均一な茶色の反応混合物を、エチル2-クロロ-2-オキソアセテート(6.14mL、54.9mmol、溶液を通してN₂を泡立てることによって5分間脱気した)のTHF(50mL)中溶液にカニューレを介して急速に移し、-30℃で維持した。得られた反応混合物を0℃に温めながら攪拌した(1.5時間)。次いで、Et₂O(200mL)にとり、1:1飽和Na₂CO₃/1M NH₄Cl(3×50mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過して濃縮し、茶色の粘性油状物を得た。2.5、5及び7.5%のEtOAc/Hexを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより、エチル2-(5-ブromo-4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-オキソアセテート(14.37g、44.8mmol、90%収率)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 4.42 (q, J=7.0 Hz, 2H)、2.76 (s, 3H)、2.46 (s, 3H)、1.41 (t, J=7.2 Hz, 3H)。LCMS(M+H) = 322.1。

40

【0092】

【化 1 0】



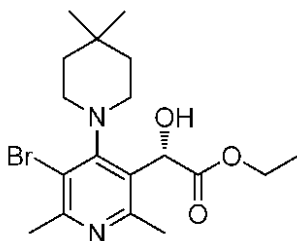
【0093】

エチル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-オキソアセテート： 10

4,4-ジメチルピペリジン(1.245g、11.00mmol)及びDIEA(3.49mL、20.00mmol)の無水CH₃CN(40mL)中溶液に、エチル2-(5-ブromo-4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-オキソアセテート(3.21g、10mmol)を室温で添加した。得られた混合物を、予め80℃に加熱した油浴に入れた。22時間後、反応混合物を濃縮し、それぞれ1リットルの2.5%、5%、7.5%及び10%のEtOAc/Hexを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製し、エチル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-オキソアセテート(2.846g、7.16mmol、71.6%収率)を黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 4.37 (q, J=7.1 Hz, 2H)、3.67-2.75 (br.s., 4H)、2.71 (s, 3H)、2.44 (s, 3H)、1.42 (t, J=7.1 Hz, 3H)、1.38 (t, J=5.6 Hz, 4H)、1.00 (s, 6H)。LCMS(M+H) = 399.4。 20

【0094】

【化 1 1】



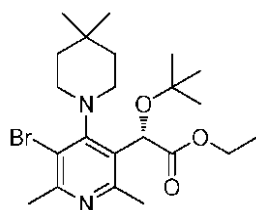
【0095】

(S)-エチル2-(5-ブromo-4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセテート： 30

-35℃のエチル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-オキソアセテート(2.25g、5.66mmol)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(0.314g、1.133mmol)のトルエン(30mL)中攪拌黄色溶液に、50%カテコールボラン(1.819mL、8.49mmol)を10分かけて滴下添加した。反応混合物を1時間かけて-15℃にゆっくりと温め、その後-15℃に2時間置いた。次いで、EtOAc(100mL)で希釈し、飽和Na₂CO₃(4 x 25mL)で激しく攪拌することによって洗浄し、水層を分離した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、10、20及び25%のEtOAc/Hexを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、約10%の(S)-エチル2-(5-ブromo-4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセテートが混入した所望の(S)-エチル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセテート(2.2596g、5.66mmol、100%収率)を得た。さらなる精製を行わずに次のステップで使用した。¹H NMR (500MHz、CDCl₃) δ 5.71 (d, J=7.3 Hz, 1H)、5.54 (d, J=7.4 Hz, 1H)、4.29 (dq, J=10.8, 7.1 Hz, 1H)、4.16 (dq, J=10.8, 7.1 Hz, 1H)、3.94 - 3.83 (m, 2H)、2.71 (d, J=11.9 Hz, 1H)、2.67 (s, 3H)、2.59 (s, 3H)、2.54 (d, J=12.0 Hz, 1H)、1.71 (td, J=12.7, 4.7 Hz, 1H)、1.62 (td, J=13.0, 4.7 Hz, 1H)、1.42 (dd, J=13.1, 2.2 Hz, 1H)、1.37 (dd, J=12.9, 2.4 Hz, 1H)、1.25 (t, J=7.1 Hz, 3H)、1.09 (s, 3H)、1.04 (s, 3H)。LCMS(M+H) = 401.3。 40 50

【0096】

【化12】



【0097】

10

(S)-エチル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート：

(S)-エチル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセテート(2.45g、6.14mmol)及び70% HClO_4 (1.054mL、12.27mmol)の CH_2Cl_2 (100mL)中攪拌氷冷黄色混合物を、反応混合物を通して泡立てることによってイソブチレンガスで飽和した(10分間)。2時間後、冷浴を外し、濁った反応混合物を室温で2時間攪拌した。LCMSは、この時点では生成物対出発物質4：1を示した。このため、室温にてイソブチレンで飽和し(5分間)、さらに24時間攪拌した。次いで、飽和 Na_2CO_3 (30mL)で中和し、有機層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (25mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(MgSO_4)、濾過し、濃縮し、5、10、15、20及び40%のEtOAc/hexを用いるフラッシュクロマト

20

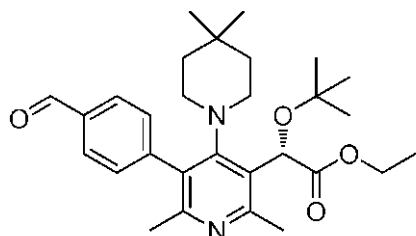
トグラフィーにより精製し、(S)-エチル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(2.3074g、5.07mmol、83%収率)を黄色の油状物として得た： ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) δ 6.19 (br. s., 1H)、4.17-4.24 (m, 1H)、4.08-4.14 (m, 1H)、4.04 (dt, $J=2.5$, 12.1 Hz, 1H)、3.51 (dt, $J=2.5$, 12.1 Hz, 1H)、2.85-2.91 (m, 1H)、2.64 (s, 3H)、2.57-2.62 (m, 1H)、2.55 (s, 3H)、1.55-1.66 (m, 2H)、1.41-1.46 (m, 1H)、1.32-1.37 (m, 1H)、1.21 (s, 9H)、1.20 (t, $J=7.2$ Hz, 2H)、1.08 (s, 3H)、1.03 (s, 3H)。LCMS(M+H) = 457.4。さらに、(S)-エチル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセテート(0.3g、0.751mmol、12.24%収率)を、淡黄色のペーストとして

30

得た：LCMS(M+H) = 401.3。

【0098】

【化13】



【0099】

40

(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-ホルミルフェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート：

(S)-エチル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.505g、1.109mmol)、(4-ホルミルフェニル)ボロン酸(0.333g、2.218mmol)及び2M Na_2CO_3 (1.663mL、3.33mmol)のDMF(10mL)中混合物を10分間脱気した。次いで、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.064g、0.055mmol)を添加し、5分間脱気し、予め110℃に加熱した油浴に入れた。2時間後、冷却し、エーテル(50mL)で希釈し、水(4×10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、濾過し、濃縮し、20、30及び40%のEtOAc/Hexを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-ホルミルフェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イ

50

ル)アセテート(0.426g、0.886mmol、80%収率)を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 10.13 (s, 1H), 8.00 (dt, J=1.4, 8.6 Hz, 2H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.38 (dd, J=1.3, 7.6 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.24-4.31 (m, 1H), 4.16-4.24 (m, 1H), 3.26 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.85 (t, J=12.1 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.26-2.33 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.94 (t, J=11.4 Hz, 1H), 1.56 (dt, J=3.6, 12.9 Hz, 1H), 1.32-1.42 (m, 1H), 1.28 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.21 (s, 9H), 1.02-1.08 (m, 1H), 0.90 (br. s., 3H), 0.60 (s, 3H)。LCMS(M+H) 481.3。

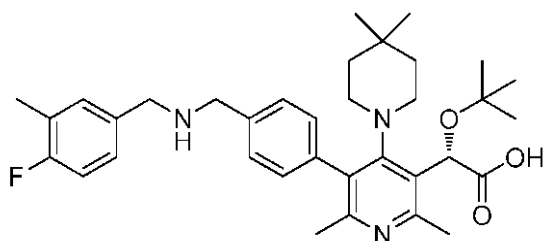
【0100】

実施例1

【化14】

10

実施例1



【0101】

20

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-フルオロ-3-メチルベンジル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸:

(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-ホルミルフェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート(0.062g、0.052mmol)及び(4-フルオロ-3-メチルフェニル)メタンアミン(0.043g、0.310mmol)のMeOH(5mL)中攪拌溶液に、ZnCl₂(7.03mg、0.052mmol)及びNaCNBH₄(6.49mg、0.103mmol)のMeOH(1mL)中混合物を室温にて1回で添加した。2時間後、EtOAc(25mL)で希釈し、水(2×5mL)、ブライン(5mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過して濃縮し、粗(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-フルオロ-3-メチルベンジル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテートを得て、精製を行うことなく次のステップで使

30

用した。LCMS(M+H) = 604.5。

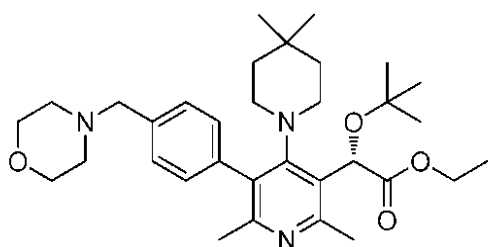
【0102】

上記の粗エステル及びLiOH(0.012g、0.516mmol)の9:1 EtOH/H₂O(2mL)中溶液を、3.5時間加熱還流した。次いで、冷却し、分取HPLCにより精製し、(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-フルオロ-3-メチルベンジル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸・NH₄OAc(0.0225g、0.034mmol、66.8%収率)を白色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 7.44(t, J=8.5 Hz, 2H)、7.26(dd, J=1.6、7.7 Hz, 1H)、7.19(dd, J=1.7, 7.3 Hz, 1H)、7.11-7.16(m, 2H)、6.99(t, J=8.5 Hz, 1H)、5.96(br. s., 1H)、3.92(s, 2H)、3.79(s, 2H)、2.71-2.97(m, 9H)、2.67(s, 3H)、2.30(d, J=1.6 Hz, 3H)、2.23(s, 3H)、2.10(s, 3H)、1.26-1.35(m, 4H)、1.25(s, 9H)、0.74(br. s., 6H)。LCMS(M+H) = 576.5。

40

【0103】

【化15】



50

【0104】

(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(4-(モルホリノメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)アセテート：

(S)-エチル2-(5-プロモ-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.02g、0.044mmol)、(4-(モルホリノメチル)フェニル)ボロン酸(0.019g、0.088mmol)及び2M Na_2CO_3 (0.055mL、0.110mmol)のDMF(1mL)中混合物を3分間脱気した。次いで、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (5.07mg、4.39 μmol)を1分間脱気し、予め90℃に加熱した油浴に入れた。9時間後、冷却し、分取HPLCにより精製し、(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(4-(モルホリノメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)アセテート(0.0114g、0.021mmol、47.0%収率)を茶色の固体として得た。LCMS(M+H) = 552.5。

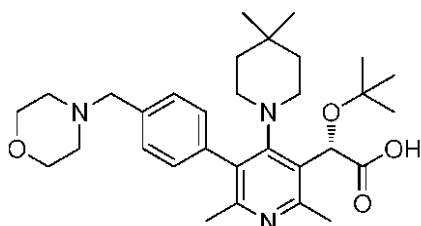
10

【0105】

実施例2

【化16】

実施例2



20

【0106】

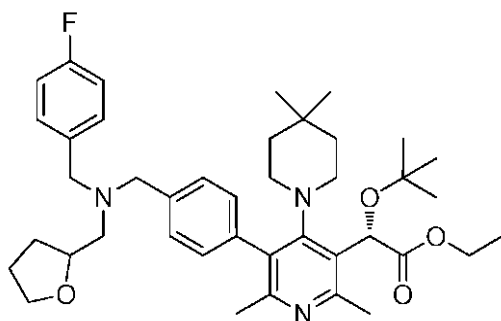
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(4-(モルホリノメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)酢酸：

(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(4-(モルホリノメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)アセテート(0.0114g、0.021mmol)及び1M NaOH (0.207mL、0.207mmol)のEtOH(1mL)中溶液を6時間還流した。次いで、冷却し、分取HPLCにより精製し、(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(4-(モルホリノメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)酢酸(0.0095g、0.018mmol、88%収率)を固体として得た。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.43(d, $J=7.7$ Hz, 1H)、7.38 (d, $J=7.7$ Hz, 1H)、7.29 (d, $J=7.7$ Hz, 1H)、7.11 (d, $J=7.3$ Hz, 1H)、5.87 (br. s., 1H)、3.60 - 3.49 (m, 6H)、3.22(d, $J=12.1$ Hz, 1H)、2.79 (t, $J=11.9$ Hz, 1H)、2.45 (s, 3H)、2.37 (br. s., 4H)、2.17 (d, $J=11.4$ Hz, 1H)、2.07 (s, 3H)、1.82(t, $J=11.9$ Hz, 1H)、1.52 - 1.42(m, 1H)、1.19 - 1.14(m, 1H)、1.13(s, 9H)、0.96 (d, $J=11.7$ Hz, 1H)、0.83(s, 3H)、0.52(s, 3H)。LCMS(M+H) = 524.20。

30

【0107】

【化17】



40

【0108】

(2S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-フルオロベンジル)((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメ

50

チルピリジン-3-イル)アセテート：

5mLのRBフラスコに、(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-ホルミルフェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート(0.02g、0.042mmol)、N-(4-フルオロベンジル)-1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メタンアミン、HCl(0.020g、0.083mmol)、NaCNBH₄(5.23mg、0.083mmol)及びZnCl₂(2.84mg、0.021mmol)を入れ、MeOH(1mL)及び一滴のEt₃Nを添加した。得られた透明な反応混合物を室温で24時間撹拌した。LCMSはこの時点で、反応の完了を示した。EtOAc(25mL)で希釈し、飽和Na₂CO₃(5mL)、水(5mL)、ブライン(5mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過して濃縮し、(2S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((4-フルオロベンジル)((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテートをペーストとして得て、精製を行うことなく次のステップでを使用した。LCMS(M+H) = 674.8。

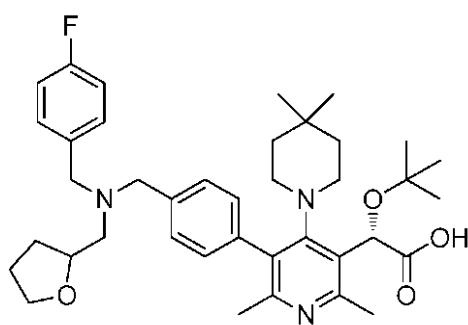
10

【0109】

実施例3

【化18】

実施例3



20

【0110】

(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((4-フルオロベンジル)((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸：

30

(2S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((4-フルオロベンジル)((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート(0.028g、0.042mmol)及び1M NaOH(0.210mL、0.210mmol)のEtOH中溶液を、8時間還流した。次いで、冷却し、分取HPLCにより精製し、(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((4-フルオロベンジル)((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸(0.0177g、0.027mmol、65.3%収率)を固体且つジアステレオマーの混合物として得た。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.48 - 7.34(m, 4H)、7.29 - 7.25 (m, 1H)、7.13(t, J=8.6 Hz, 2H)、7.09 (t, J=5.9 Hz, 1H)、5.75 (s, 1H)、4.01 (quin, J=6.1 Hz, 1H)、3.75 (dd, J=13.6, 5.5 Hz, 1H)、3.66 (s, 1H)、3.62 - 3.55 (m, 2H)、3.52(dd, J=13.9, 4.8Hz, 1H)、3.44 -3.37 (m, 1H)、2.81 - 2.73(m, 1H)、2.53 - 2.40 (m, 2H)、2.44(s, 3H)、2.19 - 2.12(m, 1H)、2.05 (s, 1.5H)、2.04(s, 1.5H)、1.88 - 1.78 (m, 2H)、1.75- 1.64(m, 2H)、1.50 - 1.33(m, 2H)、1.24(d, J=8.4 Hz, 1H)、1.11 (s, 9H)、0.86 (br. s., 1H)、0.77 (br. s., 3H)、0.42(br. s., 3H)。ピペリジンの2Hは解像されなかった。LCMS(M+H) = 646.25。

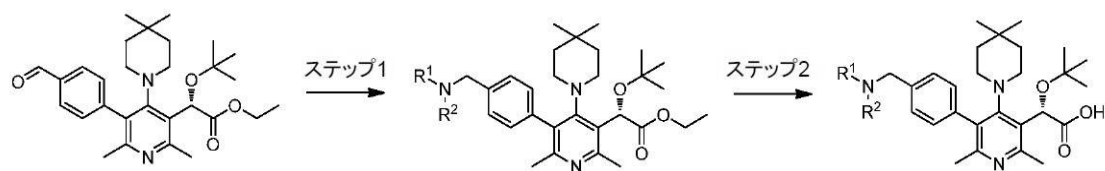
40

【0111】

(S)-エチル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテートからの、(S)-2-(5-(4-(N-置換アミノメチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸の合成：

50

【化 1 9】



【 0 1 1 2 】

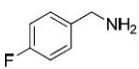
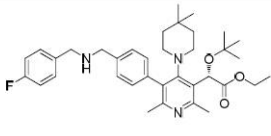
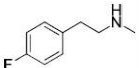
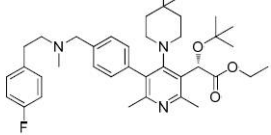
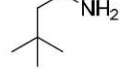
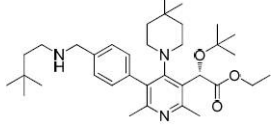
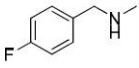
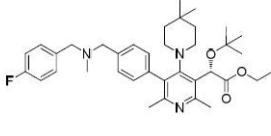
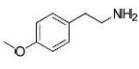
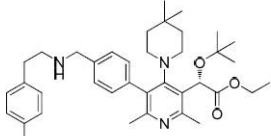
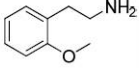
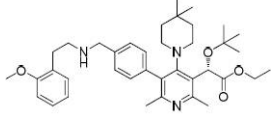
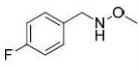
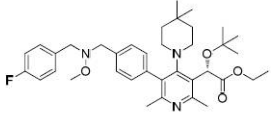
ステップ1：一般的方法：

ZnCl₂ (0.5当量) 及びNaCNBH₃ (2当量) を、(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-ホルミルフェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート (1当量) 及びアミン (1当量) のメタノール中溶液に添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。所望のエステルを、分取HPLC系により単離した。

10

【 0 1 1 3 】

【表 2】

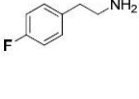
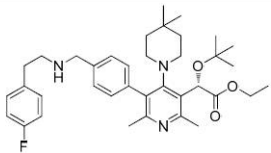
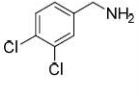
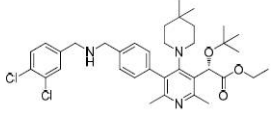
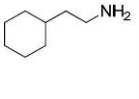
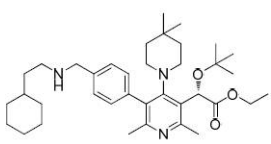
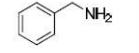
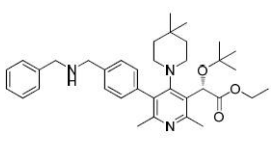
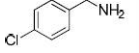
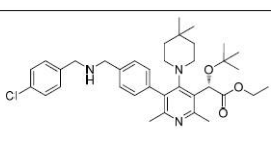
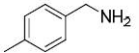
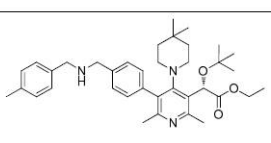
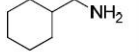
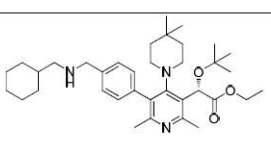
名称	HNR ¹ R ²	構造	LCMS (M+H)
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-フルオロベンジル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			590.4
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-フルオロフェネチル)(メチル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			618.3
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-(((3,3-ジメチルブチル)アミノ)メチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			566.5
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-フルオロベンジル)(メチル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			604.3
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-メトキシフェネチル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			616.4
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((2-メトキシフェネチル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			616.4
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-フルオロベンジル)(メトキシ)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			620.3

10

20

30

40

名称	HNR ¹ R ²	構造	LCMS (M+H)
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(((4-フルオロフェネチル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			604.3
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-(((3,4-ジクロロベンジル)アミノ)メチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			640.2
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-(((2-シクロヘキシルエチル)アミノ)メチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			592.5
(S)-エチル 2-(5-(4-((ベンジルアミノ)メチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート			572.3
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-(((4-クロロベンジル)アミノ)メチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			606.3
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(4-(((4-メチルベンジル)アミノ)メチル)フェニル)ピリジン-3-イル)アセテート			586.4
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-(((シクロヘキシルメチル)アミノ)メチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			578.3

10

20

30

40

【0114】

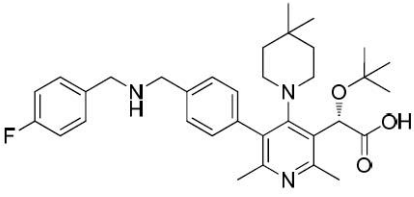
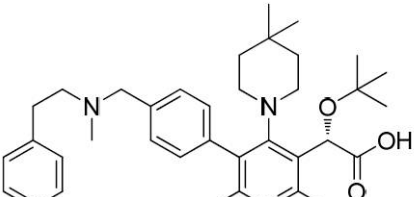
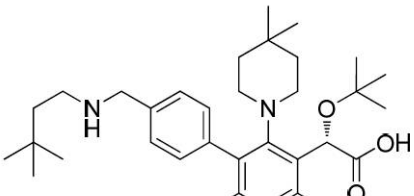
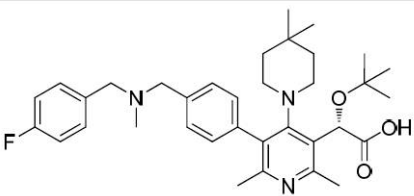
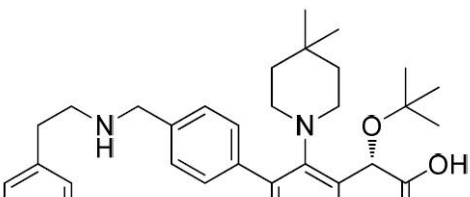
ステップ2：一般的方法：

NaOH(3当量)を、ステップ1で得られたエステル(1当量)のEtOH又はMeOH及び水(体積比1：1)中溶液に添加した。反応を85℃で1～2時間加熱した。所望の酸を、分取HPLC系により単離した。

50

【 0 1 1 5 】

【 表 3 】

名称	構造	LCMS (M+H)
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-フルオロベンジル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 4	562.2
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-フルオロフェネチル)(メチル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 5	590.3
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-(((3,3-ジメチルブチル)アミノ)メチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 6	538.5
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-フルオロベンジル)(メチル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 7	576.3
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-メトキシフェネチル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 8	588.4

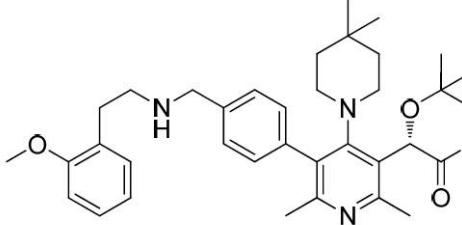
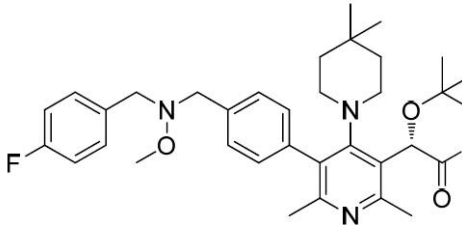
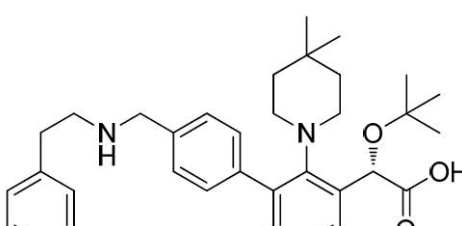
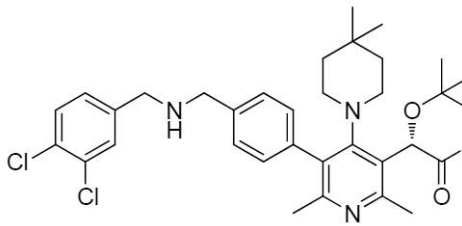
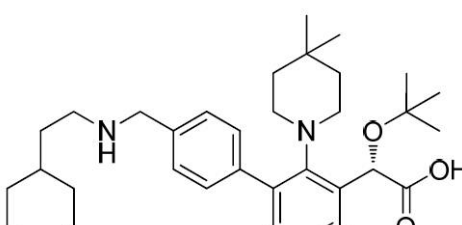
10

20

30

40

50

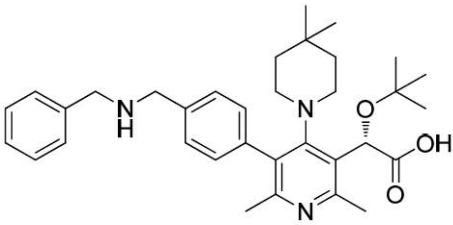
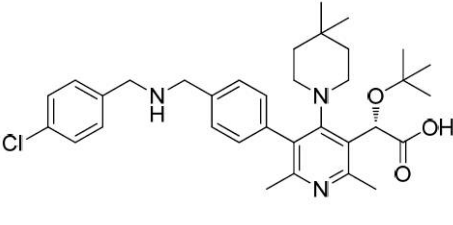
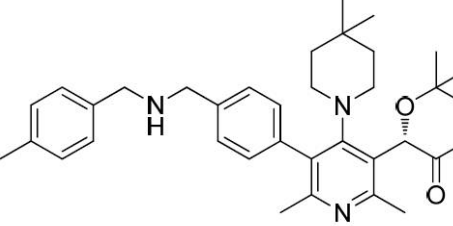
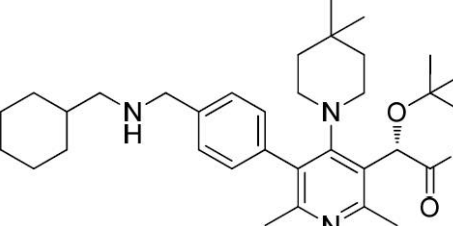
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((2-メトキシフェネチル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 9	588.4
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-フルオロベンジル)(メトキシ)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 10	592.3
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-フルオロフェネチル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 11	576.3
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-(((3,4-ジクロロベンジル)アミノ)メチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 12	612.2
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-(((2-シクロヘキシルエチル)アミノ)メチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 13	564.3

10

20

30

40

(S)-2-(5-(4-((ベンジルアミノ)メチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸	 14	544.5
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-(((4-クロロベンジル)アミノ)メチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 15	578.3
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(4-(((4-メチルベンジル)アミノ)メチル)フェニル)ピリジン-3-イル)酢酸	 16	558.2
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-(((シクロヘキシルメチル)アミノ)メチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 17	550.3

10

20

30

【0116】

実施例7についての¹HNMR:

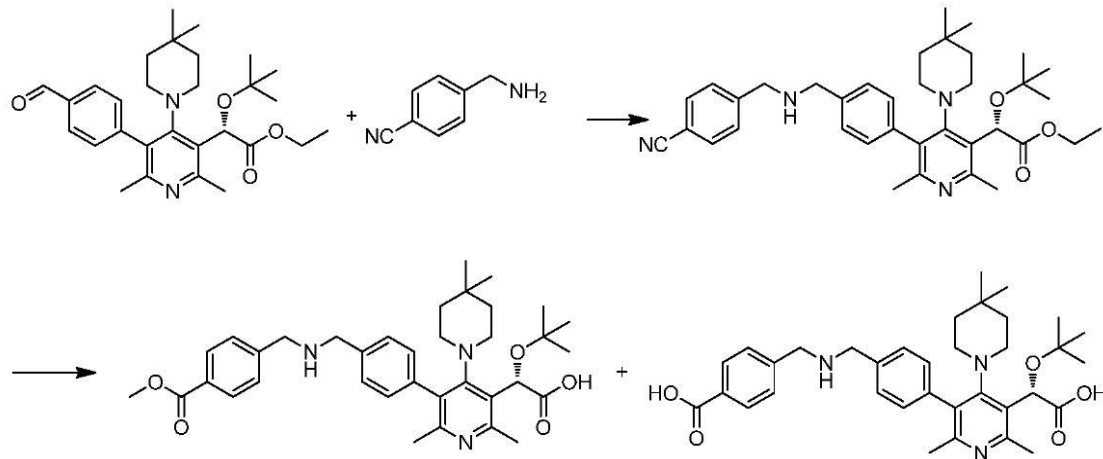
¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) δ 7.78 - 7.26 (m, 8H)、5.70 (s, 1H)、4.45 (m, 4H)、2.84 - 2.78 (m, 10H)、2.61 (s, 3H)、1.37 - 1.25 (m, 13H)、0.84 (s, 6H)。

40

【0117】

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-(メトキシカルボニル)ベンジル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸、及び (S)-4-(((4-(5-(tert-ブトキシ(カルボキシ)メチル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)ベンジル)アミノ)メチル)安息香酸の合成:

【化 2 0】



10

【 0 1 1 8】

ステップ1:

ZnCl₂ (1.79mg) 及び NaCHBH₃ (3.29mg) を、(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-ホルミルフェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート (12.6mg) 及び 4-(アミノメチル)ベンゾニトリル (3.46mg) のメタノール (2mL) 中溶液に添加した。混合物を室温で48時間攪拌した後、生成物を分取HPLCにより単離した。LCMS M

20

S (M+H): 597.3。

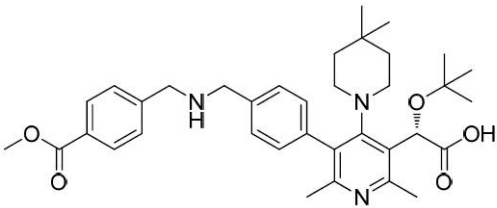
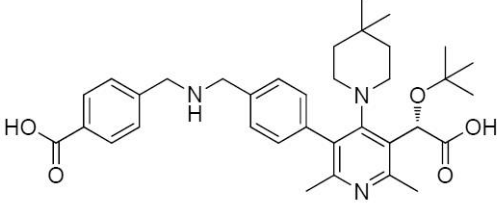
【 0 1 1 9】

ステップ2:

NaOH (3.02mg) を、(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-(((4-シアノベンジル)アミノ)メチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート (15mg) のメタノール (2mL) 及び水 (0.2mL) 中溶液に添加した。反応混合物を85℃で1時間加熱した後、生成物を分取HPLCにより単離した。

【 0 1 2 0】

【表 4】

名称	構造	LCMS (M+H)
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-(メトキシカルボニル)ベンジル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸		602.4
(S)-4-(((4-(5-(tert-ブトキシ(カルボキシ)メチル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)ベンジル)アミノ)メチル)安息香酸		588.2

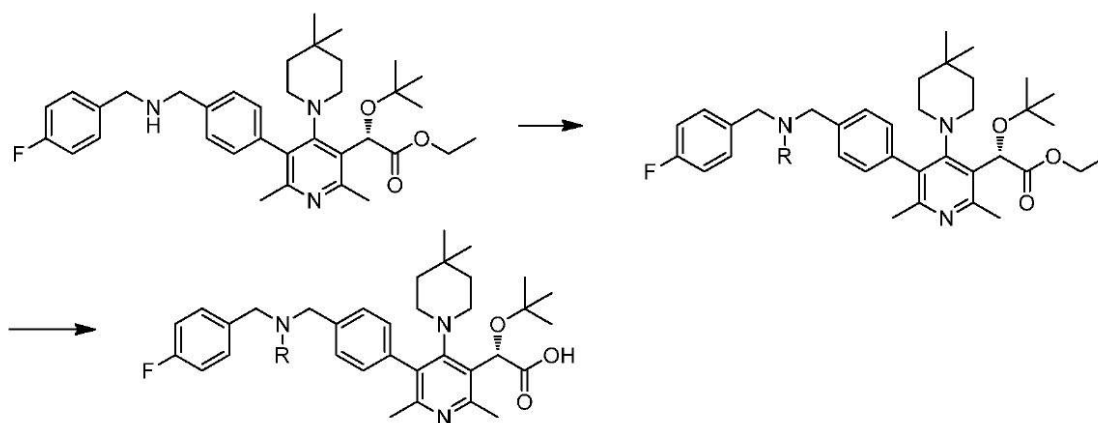
10

20

【0121】

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-フルオロベンジル)置換アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸の合成：

【化 2 1】



30

【0122】

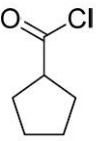
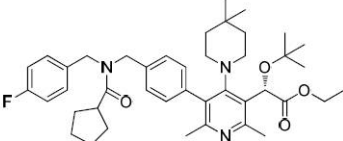
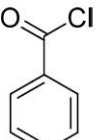
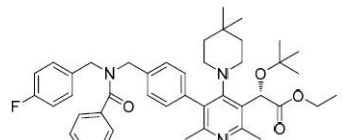
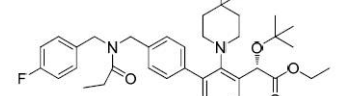
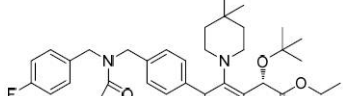
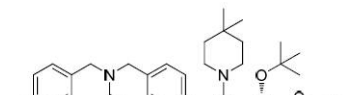
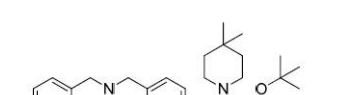
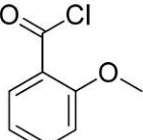
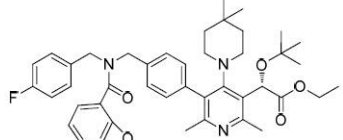
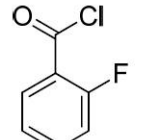
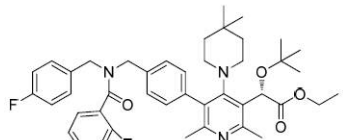
ステップ1：一般的方法：

iPr₂NEt (2当量) 及び電子求核剤 (1当量) を、(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-フルオロベンジル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート (1当量) のTHF中溶液に添加した。反応を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、粗生成物を得て、これをそのまま使用するか、又は分取HPLCにより単離して使用した。

40

【0123】

【表 5】

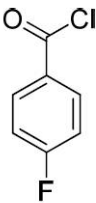
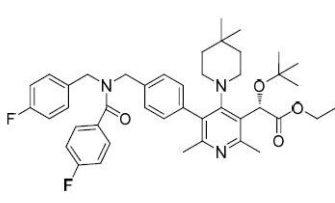
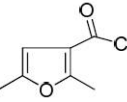
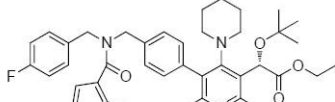
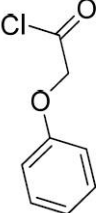
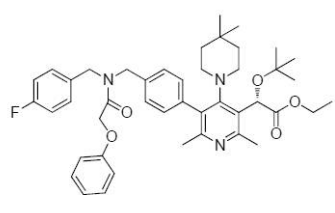
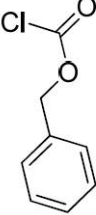
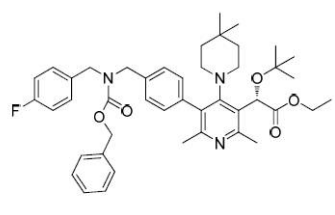
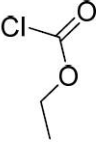
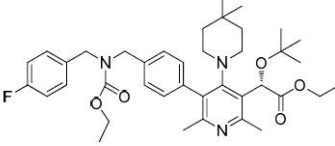
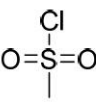
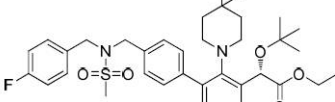
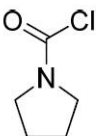
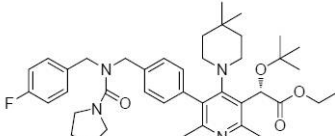
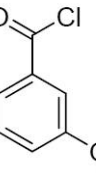
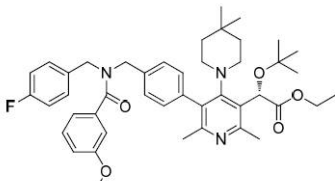
名称	求電子剤	構造	LCMS (M+H)
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)シクロペンタンカルボキサミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			686.5
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			694.5
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)プロピオンアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			646.5
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)イソブチルアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			660.5
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)アセトアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			632.5
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)ヒパルアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			674.6
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)-2-メトキシベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			724.6
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((2-フルオロ-N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			712.5

10

20

30

40

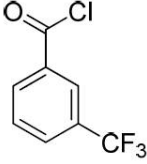
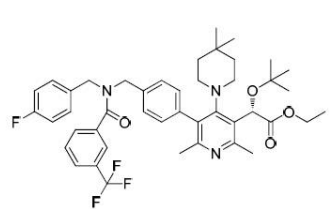
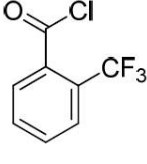
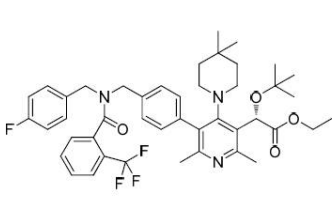
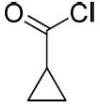
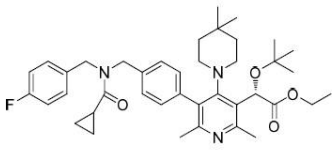
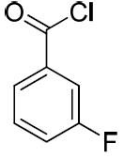
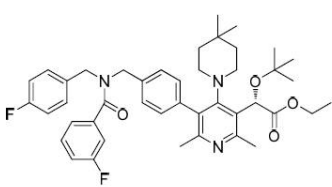
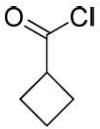
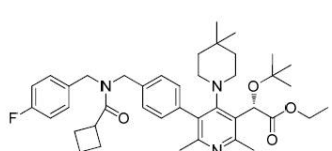
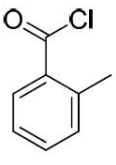
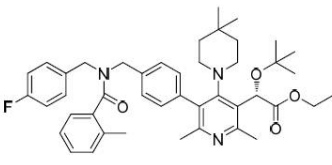
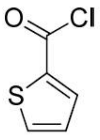
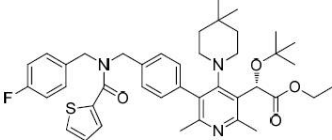
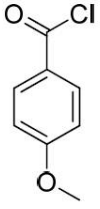
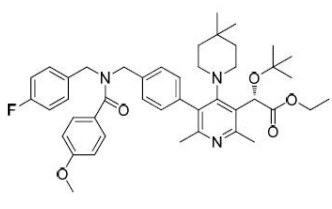
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((4-フルオロ-N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			712.5
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)-2,5-ジメチルフラン-3-カルボキサミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			712.5
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)-2-フェノキシアセトアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			724.6
(S)-エチル 2-(5-(4-(((ベンジルオキシ)カルボニル)(4-フルオロベンジル)アミノ)メチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート			724.5
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((エトキシカルボニル)(4-フルオロベンジル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			662.5
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)メチルスルホンアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			668.4
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)ピロリジン-1-カルボキサミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			687.5
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)-3-メトキシベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			724.5

10

20

30

40

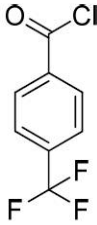
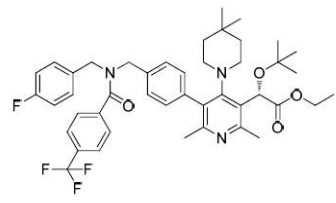
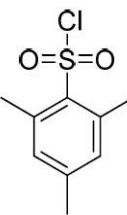
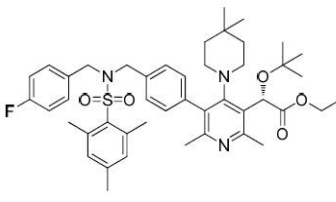
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			762.5
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			762.5
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)シクロプロパンカルボキサミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			658.6
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((3-フルオロ-N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			712.6
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)シクロブタンカルボキサミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			672.6
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)-2-メチルベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			708.5
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)チオフェン-2-カルボキサミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			700.5
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)-4-メトキシベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			724.6

10

20

30

40

(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			762.5
(S)-エチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)-2,4,6-トリメチルフェニルスルホンアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート			772.5

10

【0124】

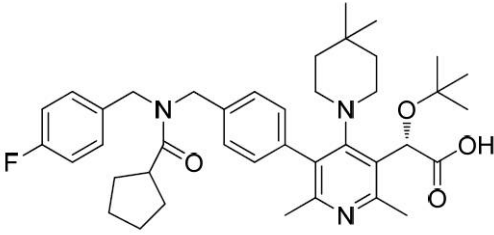
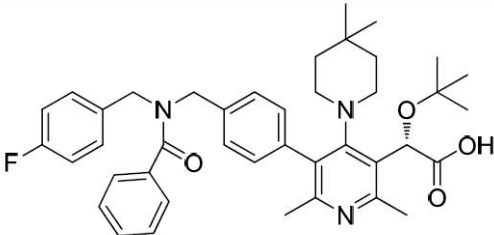
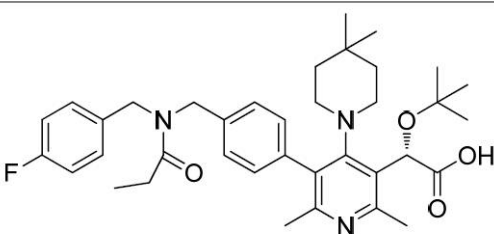
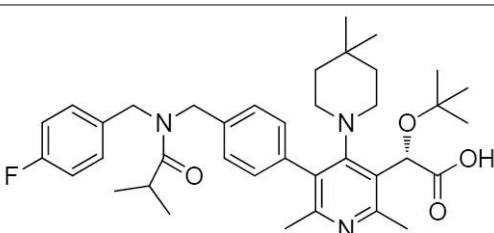
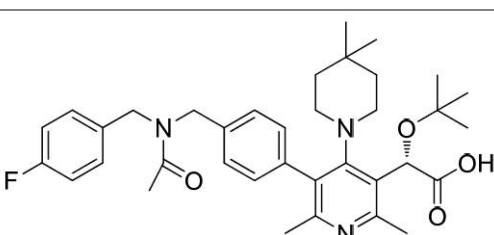
ステップ2：一般的方法：

NaOH(3当量)を、ステップ1で得られたエステル(1当量)のEtOH又はMeOH及び水(体積比1：1)中溶液に添加した。反応を85℃で1～2時間加熱した。所望の酸を、分取HPLC系により単離した。

【0125】

20

【表 6】

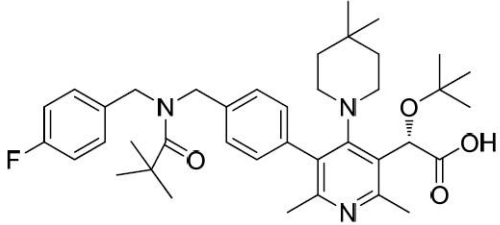
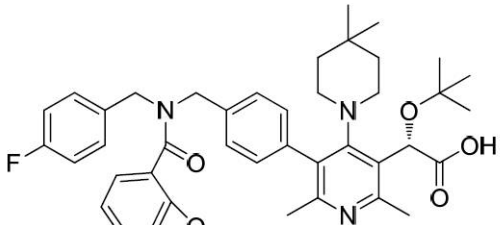
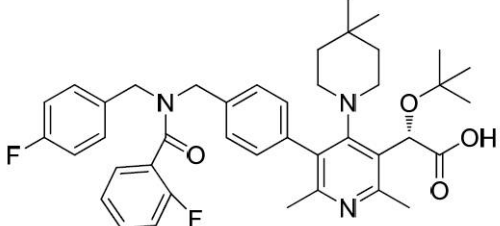
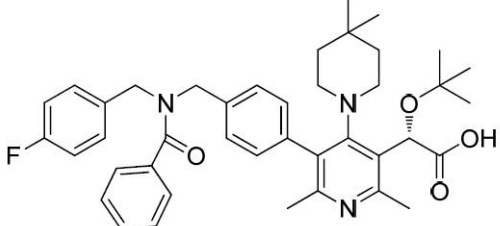
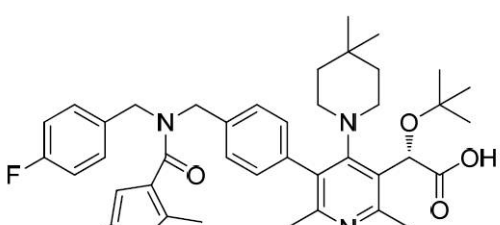
名称	構造	LCMS (M+H)
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)シクロペンタンカルボキサミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 20	658.5
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 21	666.4
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)プロピオンアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 22	618.4
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)イソブチルアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 23	632.4
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)アセトアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 24	604.4

10

20

30

40

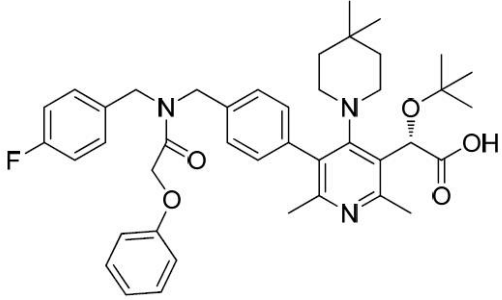
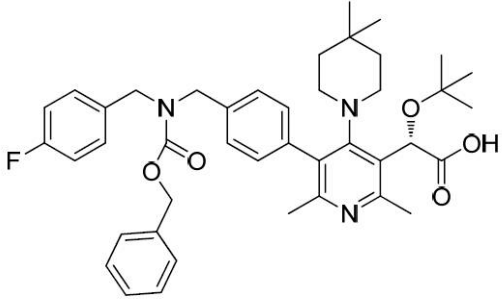
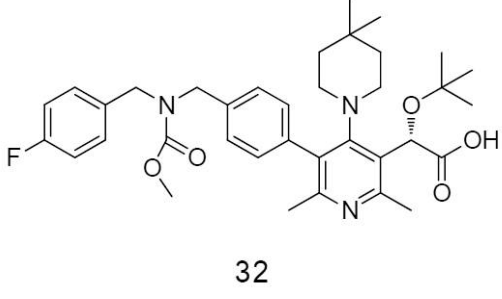
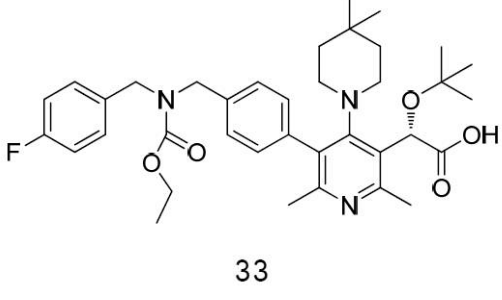
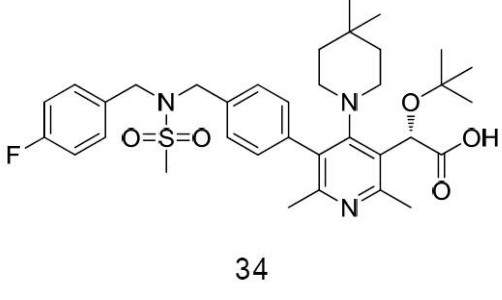
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)ピパルアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 25	646.4
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)-2-メトキシベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 26	696.5
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((2-フルオロ-N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 27	684.4
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((4-フルオロ-N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 28	684.4
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)-2,5-ジメチルフラン-3-カルボキサミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 29	684.4

10

20

30

40

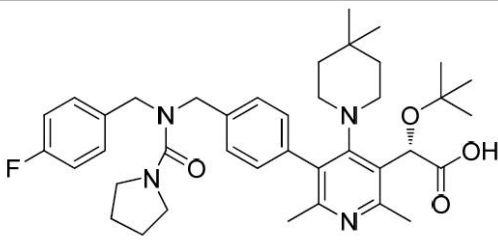
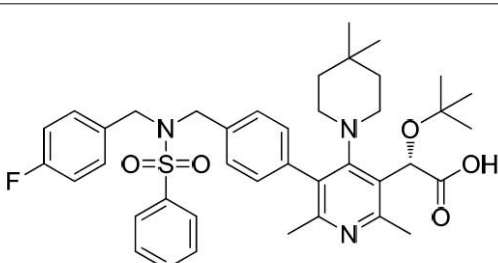
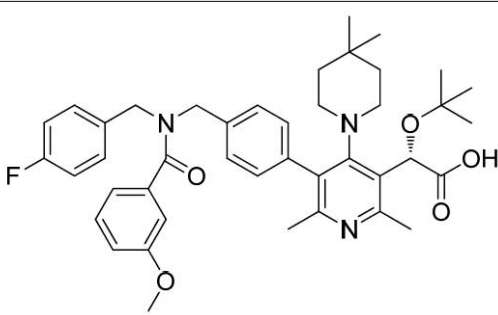
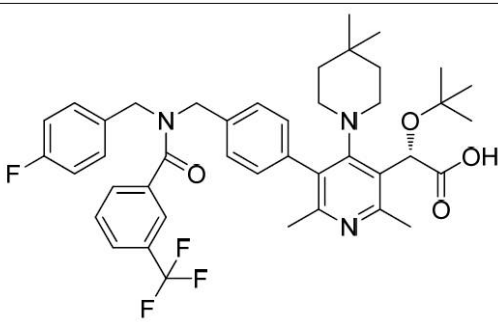
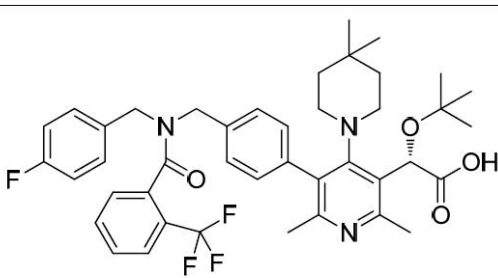
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)-2-フェノキシアセトアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 30	696.4
(S)-2-(5-(4-(((ベンジロキシ)カルボニル)(4-フルオロベンジル)アミノ)メチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸	 31	696.4
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-フルオロベンジル)(メトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 32	620.4
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((エトキシカルボニル)(4-フルオロベンジル)アミノ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 33	634.5
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)メチルスルホンアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 34	640.4

10

20

30

40

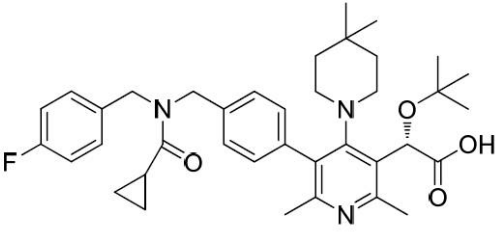
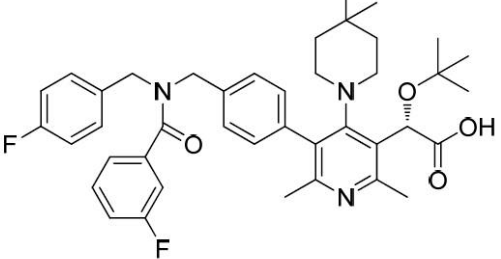
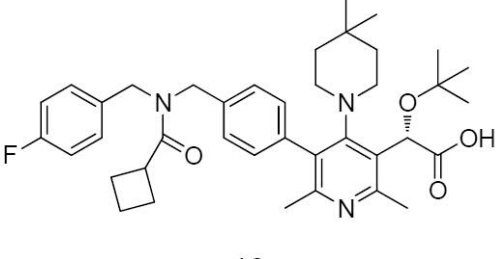
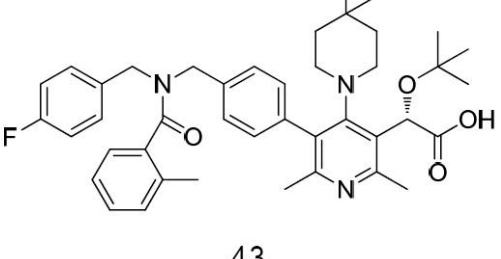
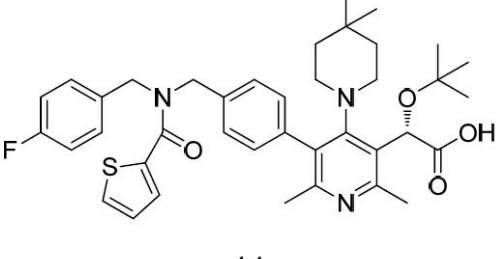
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)ピロリジン-1-カルボキサミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 35	659.5
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)フェニルスルホンアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 36	702.4
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)-3-メトキシベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 37	696.5
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 38	734.6
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 39	734.5

10

20

30

40

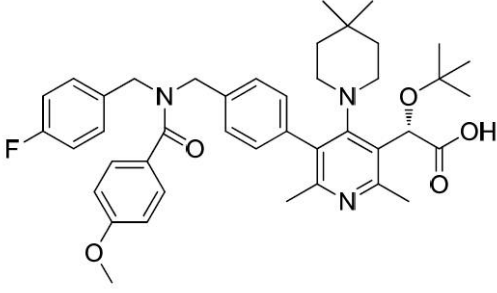
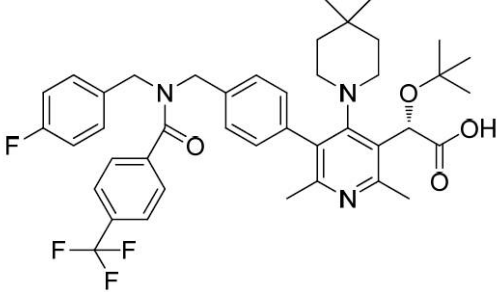
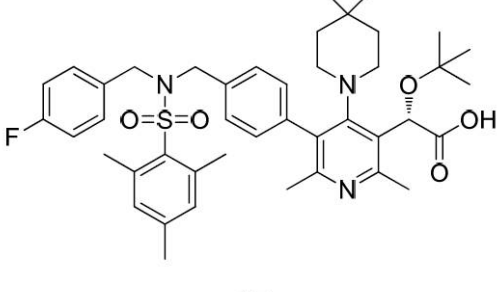
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)シクロプロパンカルボキサミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 40	630.4
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((3-フルオロ-N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 41	684.4
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)シクロブタンカルボキサミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 42	644.4
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)-2-メチルベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 43	680.6
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)チオフェン-2-カルボキサミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 44	672.5

10

20

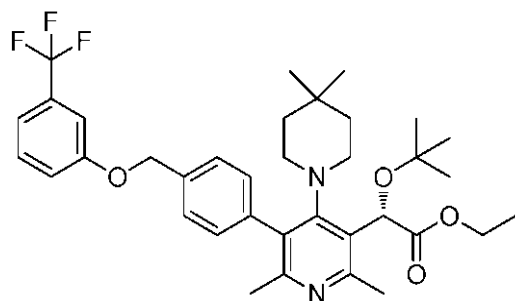
30

40

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)-4-メトキシベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 45	696.6
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 46	734.4
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((N-(4-フルオロベンジル)-2,4,6-トリメチルフェニルスルホンアミド)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸	 47	744.5

【 0 1 2 6 】

【 化 2 2 】



【 0 1 2 7 】

(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(4-((3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)フェニル)ピリジン-3-イル)アセテート

：
(S)-エチル2-(5-ブロモ-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.0313g、0.069mmol)、(4-((3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)フェニル)ボロン酸(0.031g、0.103mmol)及び2M Na₂CO₃(0.086mL、0.172mmol)のDMF(2mL)中混合物を10分間脱気した。次いで、Pd(Ph₃P)₄(7.94mg、6.87 μmo

10

20

30

40

50

1)を添加し、5分間脱気し、予め110℃に加熱した油浴に入れた。2時間後、冷却し、分取HPLCにより精製し、(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(4-((3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)フェニル)ピリジン-3-イル)アセテート(0.025g、0.040mmol、58.0%収率)を白色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 7.50-7.55 (m, 2H)、7.40-7.45 (m, 1H)、7.33(dd, J=1.5, 7.8Hz, 1H)、7.24-7.28 (m, 2H)、7.22(dd, J=1.5, 7.8Hz, 1H)、7.16-7.20 (m, 1H)、6.07 (s, 1H)、5.22(s, 2H)、4.27 (qd, J=7.1, 10.7 Hz, 1H)、4.18 (qd, J=7.1, 10.7 Hz, 1H)、3.21 (d, J=11.2 Hz, 1H)、2.86 (t, J=12.0 Hz, 1H)、2.62(s, 3H)、2.24-2.31 (m, 1H)、2.21 (s, 3H)、1.97 (t, J=11.5Hz, 1H)、1.50-1.57 (m, 1H)、1.32-1.39 (m, 1H)、1.27 (t, J=7.1 Hz, 3H)、1.21 (s, 9H)、1.14-1.20 (m, 1H)、1.04(d, J=12.8Hz, 1H)、0.89 (s, 3H)、0.56 (s, 3H)。LCMS(M+H) = 627.4。

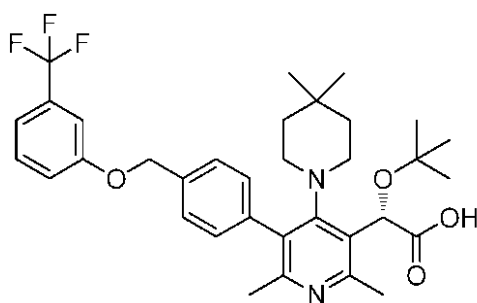
10

【0128】

実施例48

【化23】

実施例48



20

【0129】

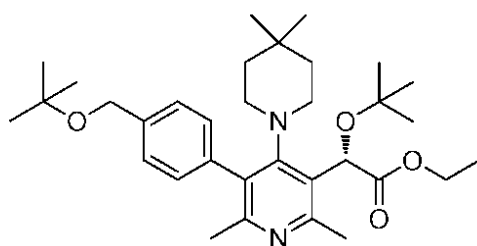
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(4-((3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)フェニル)ピリジン-3-イル)酢酸：

(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(4-((3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)フェニル)ピリジン-3-イル)アセテート(0.023g、0.037mmol)及びLiOH(8.79mg、0.367mmol)の9：1 EtOH/H₂O(2mL)中混合物を3時間還流した。次いで、冷却し、精製して(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(4-((3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)フェニル)ピリジン-3-イル)酢酸(0.0196g、0.033mmol、89%収率)を固体として得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 7.53(t, J=5.8Hz, 2H)、7.39-7.45 (m, 1H)、7.29-7.33(m, 1H)、7.24-7.28 (m, 2H)、7.15-7.21 (m, 2H)、5.82(br. s., 1H)、5.21 (s, 2H)、2.73(s, 3H)、2.25 (s, 3H)、1.25~1.41 (m, 4H)、1.23(s, 9H)、0.84(m, 6H)。ピペリジンの4Hは解像されなかった。LCMS(M+H) = 599.47。

30

【0130】

【化24】



40

【0131】

(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-(tert-ブトキシメチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート：

50

(S)-エチル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.0475g、0.104mmol)、(4-(tert-ブトキシメチル)フェニル)ボロン酸(0.033g、0.156mmol)及び2M Na₂CO₃(0.130mL、0.261mmol)のDMF(2mL)中混合物を10分間脱気した。次いで、Pd(Ph₃P)₄(0.012g、10.43 μmol)を添加し、5分間脱気し、予め110℃に加熱した油浴に入れた。2時間後、冷却し、分取HPLCにより精製し、(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-(tert-ブトキシメチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート(0.021g、0.039mmol、37.4%収率)を白色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 7.40-7.45 (m, 2H)、7.23(dd, J=1.6、7.9 Hz, 1H)、7.11-7.15 (dd, J=1.6、7.9 Hz, 1H)、6.08 (s, 1H)、4.56 (s, 2H)、4.26 (qd, J=7.1, 10.7 Hz, 1H)、4.18 (qd, J=7.1, 10.7 Hz, 1H)、3.20 (d, J=12.0 Hz, 1H)、2.88 (t, J=12.0 Hz, 1H)、2.61 (s, 3H)、2.26 (d, J=11.8Hz, 1H)、2.19 (s, 3H)、2.00 (t, J=11.6 Hz, 1H)、1.55 (dt, J=4.0, 12.5 Hz, 1H)、1.32-1.39 (m, 1H)、1.34(s, 9H)、1.26 (t, J=7.1 Hz, 3H)、1.21 (s, 9H)、1.16-1.20 (m, 1H)、1.05 (d, J=12.5 Hz, 1H)、0.89 (s, 3H)、0.62(s, 3H)。LCMS(M+H) = 539.5。

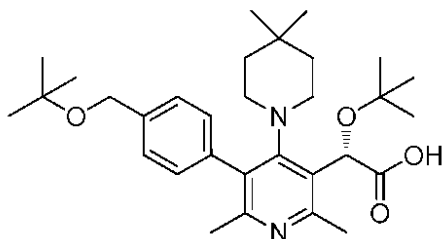
10

【0132】

実施例49

【化25】

実施例 49



20

【0133】

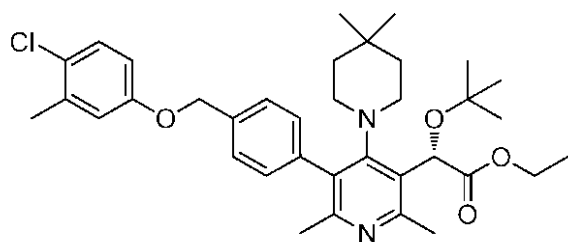
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-(tert-ブトキシメチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸：

(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-(tert-ブトキシメチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート(0.021g、0.039mmol)及びLiOH(9.33mg、0.390mmol)の9：1 EtOH/H₂O(2mL)中混合物を3時間還流した。次いで、冷却し、分取HPLCにより精製し、(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-(tert-ブトキシメチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸(0.0172g、0.034mmol、86%収率)を薄茶色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 7.42(t, J=7.2 Hz, 2H)、7.20 (d, J=7.8Hz, 1H)、7.04(d, J=7.8Hz, 1H)、5.65 (br. s., 1H)、4.54(s, 2H)、2.81 (s, 3H)、2.26 (s, 3H)、1.32(s, 9H)、1.22-1.30 (m, 4H)、1.20 (s, 9H)、0.75 (br. s., 6H)。ピペリジンの4Hは解像されなかった。LCMS(M+H) = 511.4。

30

【0134】

【化26】



40

【0135】

(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-((4-クロロ-3-メチルフェノキシ)メチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート

50

ル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート：

(S)-エチル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.0423g、0.093mmol)、(4-((4-クロロ-3-メチルフェノキシ)メチル)フェニル)ボロン酸(0.039g、0.139mmol)及び2M Na₂CO₃(0.116mL、0.232mmol)のDMF(2mL)中混合物を10分間脱気した。次いで、Pd(Ph₃P)₄(10.73mg、9.29μmol)を添加し、5分間脱気し、予め110℃に加熱した油浴に入れた。2時間後、冷却し、分取HPLCにより精製し、(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-((4-クロロ-3-メチルフェノキシ)メチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート(0.033g、0.054mmol、58.5%収率)を白色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 7.47-7.52(m, 2H)、7.29-7.32(m, 1H)、7.24(d, J=8.8Hz, 1H)、7.18-7.22(m, 1H)、6.91 (d, J=2.5 Hz, 1H)、6.76-6.79 (m, 1H)、6.07 (s, 1H)、5.14(s, 2H)、4.23-4.31 (m, 1H)、4.18 (qd, J=7.1, 10.9 Hz, 1H)、3.20 (d, J=12.3 Hz, 1H)、2.85 (t, J=12.1 Hz, 1H)、2.62(s, 3H)、2.37 (s, 3H)、2.27 (d, J=11.4 Hz, 1H)、2.21 (s, 3H)、1.97 (t, J=11.4 Hz, 1H)、1.50-1.59 (m, 1H)、1.31-1.38 (m, 1H)、1.27 (t, J=7.1 Hz, 3H)、1.21 (s, 9H)、1.15-1.20 (m, 1H)、1.04(d, J=12.9 Hz, 1H)、0.90 (s, 3H)、0.58 (s, 3H)。LCMS(M+H) = 607.4。

10

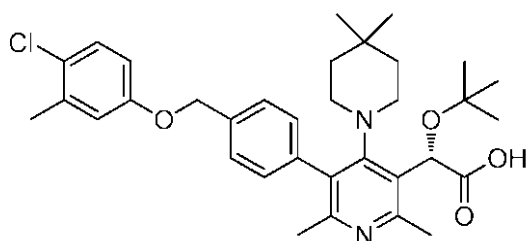
【0136】

実施例50

【化27】

実施例 50

20



【0137】

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-((4-クロロ-3-メチルフェノキシ)メチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸：

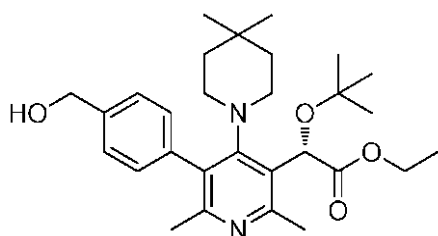
30

(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-((4-クロロ-3-メチルフェノキシ)メチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート(0.03g、0.049mmol)及びLiOH(0.012g、0.494mmol)の9：1 EtOH/H₂O(2mL)中混合物を3時間還流した。次いで、冷却し、分取HPLCにより精製し、(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-((4-クロロ-3-メチルフェノキシ)メチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸・0.33 NH₄OAc(0.026g、0.043mmol、87%収率)を白色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 7.51 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.28-7.32(m, 1H)、7.24(d, J=8.8Hz, 1H)、7.11-7.15 (m, 1H)、6.90 (d, J=2.7 Hz, 1H)、6.76 (dd, J=3.0, 8.7 Hz, 1H)、5.72(br. s., 1H)、5.13(s, 2H)、2.79 (s, 3H)、2.36 (s, 3H)、2.29 (s, 3H)、1.24-1.37 (m, 4H)、1.23(s, 9H)、0.74(br. s., 6H)。ピペリジンの4Hは解像されなかった。LCMS(M+H) = 579.4。

40

【0138】

【化28】



50

【0139】

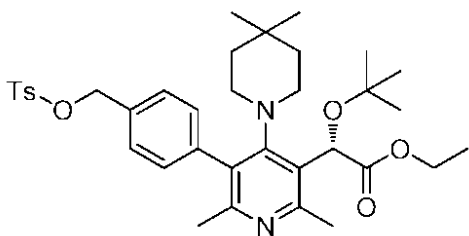
(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート：

Pd(PPh₃)₄ (0.051g) 及び K₂CO₃ (0.121g) を、(S)-エチル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート (0.200g) 及び (4-(ヒドロキシメチル)フェニル)ボロン酸 (0.073g) のジオキサン (6mL) 及び水 (0.7mL) 中溶液に窒素雰囲気下で添加し、密閉し、110℃で4時間加熱した。冷却後、溶媒を真空下で除去して残渣を得、これを分取HPLCにより精製して(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテートを得た。LCMS(M+H)：483.4。

10

【0140】

【化29】



【0141】

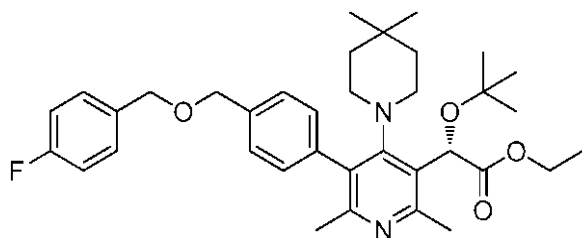
(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(4-((トシルオキシ)メチル)フェニル)ピリジン-3-イル)アセテート：

NaH (3.98mg) を、(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート (0.040g) のTHF (1.5mL) 中溶液に0℃で添加した。反応を室温で1時間攪拌し、次いで、4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド (0.024g) を添加した。得られた混合物を室温で18時間攪拌した。真空下での溶媒の除去後、粗生成物を以下の反応においてそのまま使用した。LCMS (M+H)：637.4。

20

【0142】

【化30】



30

【0143】

(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-フルオロベンジル)オキシ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート：

NaH (0.377mg) を、(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(4-((トシルオキシ)メチル)フェニル)ピリジン-3-イル)アセテート (0.010g) 及び (4-フルオロフェニル)メタノール (3.96mg) のTHF (1mL) 中溶液に添加した。反応を室温で1時間攪拌した。真空下での溶媒の除去後、粗生成物を以下の反応においてそのまま使用した。LCMS(M+H)：591.4。

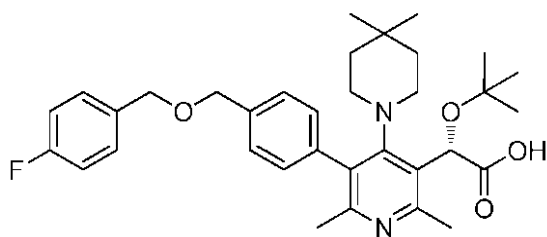
40

【0144】

実施例51

【化 3 1】

実施例 51



【0145】

10

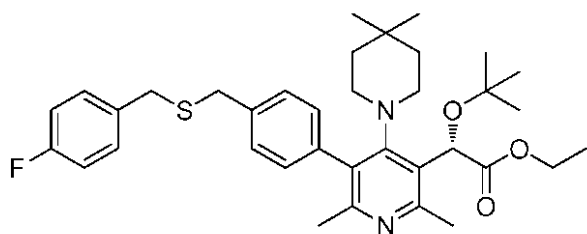
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((4-フルオロベンジル)オキシ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸:

NaOH(2.031mg)を、(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((4-フルオロベンジル)オキシ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート(0.010g)のメタノール(0.5mL)及び水(0.5mL)中溶液に添加した。反応を室温で20時間攪拌した。次いで、溶媒を真空下で除去して残渣を得、これを分取HPLCにより精製して(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((4-フルオロベンジル)オキシ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸を得た。LCMS(M+H): 563.4。

【0146】

20

【化 3 2】



【0147】

30

(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((4-フルオロベンジル)チオ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート:

(4-フルオロフェニル)メタンチオール(6.70mg)及びNaH(1.507mg)を、(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(4-((トシルオキシ)メチル)フェニル)ピリジン-3-イル)アセテート(0.020g)のTHF(1mL)中溶液に添加した。反応を室温で1時間攪拌し、その後反応を1N HCl(5mL)及び氷によってクエンチした。この水溶液をEtOAc(4×5mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥した。ろ過後、溶液を真空下で濃縮して残渣を得、これを分取HPLCにより精製して(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-((4-フルオロベンジル)チオ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテートを得た。LCMS(M+H): 607.4。

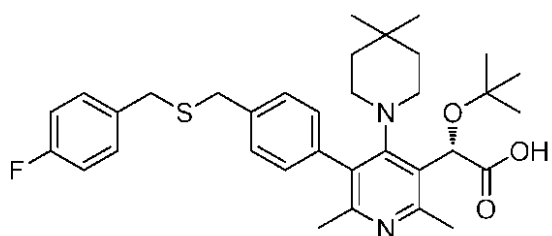
【0148】

40

実施例 52

【化 3 3】

実施例 52



50

【0149】

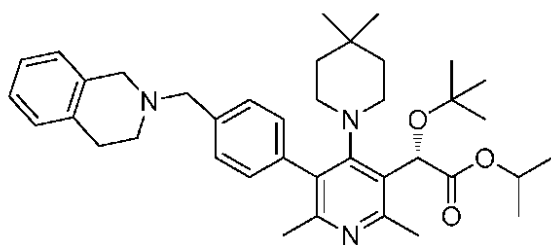
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-フルオロベンジル)チオ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸:

NaOH(4.94mg)を、(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-フルオロベンジル)チオ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート(0.025g)のメタノール(1mL)及び水(0.5mL)中溶液に添加した。反応を室温で16時間攪拌した。次いで、溶媒を真空下で除去して残渣を得、これを分取HPLCにより精製して(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(4-(((4-フルオロベンジル)チオ)メチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸を得た。LCMS(M+H): 579.3。

10

【0150】

【化34】



【0151】

(S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-((3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート:

20

Pd(PPh₃)₄(8.37mg)及びCs₂CO₃(0.047g)を、(S)-イソプロピル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.034g)及び2-(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)ベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(0.030g)のジオキササン(1mL)及び水(0.3mL)中溶液に添加し、密閉して、105℃で3時間加熱した。冷却後、溶媒を真空下で除去して残渣を得、これを分取HPLCにより精製して、(S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-((3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテートを得た。LCMS(M+H): 612.5。

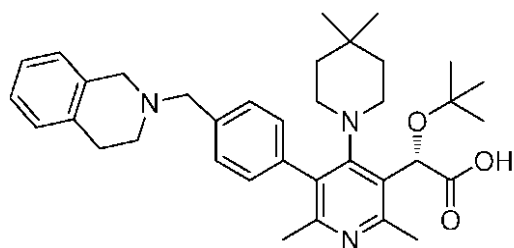
30

【0152】

実施例53

【化35】

実施例 53



40

【0153】

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-((3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸:

NaOH(0.018g)を、(S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-((3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート(0.028g)のメタノール(1.2mL)及び水(0.3mL)中溶液に添加し、密閉して、80℃で3時間加熱した。冷却後、溶媒を真空下で除去して残渣を得、これ

50

を分取HPLCにより精製して(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(4-((3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メチル)フェニル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸を得た。LCMS(M+H) : 570.4。

【0154】

生物学的方法

HIV複製の阻害：NL4-3由来のnef遺伝子片がRenillaルシフェラーゼ遺伝子と置換されている組換えNL-RLucプロウイルスクローンを構築した。このウイルスは完全に感染性であり、細胞培養物中で複数サイクルの複製を受け得る。さらに、発光レポーターは、ウイルス増殖の程度を定量し、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ためのシンプル且つ簡単な方法を提供する。プラスミドpNLRLucは、pUC18のPvuII部位にクローン化されたプロウイルス性NL-RLuc DNAを含む。NL-RLucウイルスは、プラスミドpNLRLucによる293T細胞のトランスフェクションによって調製された。トランスフェクションは、Invitrogen(Carlsbad, CA)製のLipofectAMINE PLUSキットを製造者に従って使用して実施し、産生されたウイルスをMT-2細胞中で滴定した。感受性分析のため、滴定されたウイルスを化合物の存在下で用いてMT-2細胞を感染させ、5日間のインキュベーション後に細胞を処理し、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。アッセイ培地は、10%熱不活性化ウシ胎仔血清(FBS)、100単位/mLペニシリンG/100単位/mLストレプトマイシン、10mM HEPESバッファー(pH7.55)及び2mM L-グルタミンが添加されたRPMI 1640であった。少なくとも2つの実験から得られた結果を用いて、EC₅₀値を計算した。Promega(Madison, WI)製のDual Luciferaseキットを用いてルシフェラーゼを定量した。化合物に対するウイルスの感受性は、化合物の連続希釈の存在下、インキュベーションにより決定した。50%有効濃度(EC₅₀)は指数形式の半有効濃度式、 $(Fa) = 1/[1+(ED_{50}/\text{薬物濃度})^m]$ (Johnson VA, Byington RT. Infectivity Assay. Techniques in HIV Research, Aldovini A, Walker BD編の71-76. New York: Stockton Press.1990)を用いて計算した。結果は表1に示される。Aに相当する活性はEC₅₀ ≤ 100nMを有する化合物を意味し、B及びCは、100nM ~ 1 μMのEC₅₀を有する化合物(B)又は>1 μMのEC₅₀を有する化合物(C)を示す。

【0155】

10

20

【表 7】

表 1.

実施例	活性	EC ₅₀ μM
1	A	0.013
2	B	0.113
3	A	
4	A	
5	A	
6	B	
7	A	
8	A	0.09
9	A	
10	A	
11	A	
12	A	
13	B	
14	A	
15	A	
16	A	
17	B	
18	B	0.228
19	C	2.073
20	A	
21	A	
22	A	
23	A	
24	A	
25	A	
26	A	
27	A	0.008
28	A	

10

20

30

40

実施例	活性	EC ₅₀ μM
29	A	
30	B	0.118
31	A	
32	A	
33	A	
34	A	
35	A	
36	A	
37	A	
38	A	
39	A	
40	A	
41	A	0.015
42	A	
43	A	
44	A	
45	A	
46	A	0.016
47	ND	ND
48	A	
49	A	
50	A	
51	C	
52	A	
53	A	0.076

ND = 検出されず

【0156】

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

10

20

30

40

50

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/IB2016/054049

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/14 C07D405/14 C07D401/04 C07D409/14 A61K31/44
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

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, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2010/292227 A1 (YOAKIM CHRISTIANE [CA] ET AL) 18 November 2010 (2010-11-18) claims 1, 12	1-16
A	----- WO 2013/012649 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC [US]; DE LA ROSA MARTHA ALICIA [US]; JOHNS BRIAN A) 24 January 2013 (2013-01-24) claims 1, 70	1-16
A	----- WO 2014/164409 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 9 October 2014 (2014-10-09) claims 1, 14	1-16
A,P	----- WO 2015/126726 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 27 August 2015 (2015-08-27) claims 1, 13	1-16

☐ 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 September 2016

Date of mailing of the international search report

21/09/2016

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

Bakboord, Joan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2016/054049

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2010292227 A1	18-11-2010	AP 2925 A AR 076775 A1 AU 2010246853 A1 BR P11010644 A2 CA 2762036 A1 CN 102459183 A CO 6460772 A2 EA 201101620 A1 EC SP11011506 A EP 2429993 A1 JP 5755220 B2 JP 2012526728 A KR 20140014399 A MA 33275 B1 NZ 596236 A PE 06592012 A1 SG 175331 A1 TW 201105663 A US 2010292227 A1 US 2013203747 A1 UY 32628 A WO 2010130034 A1	31-05-2014 06-07-2011 10-11-2011 15-03-2016 18-11-2010 16-05-2012 15-06-2012 30-05-2012 30-03-2012 21-03-2012 29-07-2015 01-11-2012 06-02-2014 02-05-2012 31-01-2014 14-06-2012 28-11-2011 16-02-2011 18-11-2010 08-08-2013 31-12-2010 18-11-2010
WO 2013012649 A1	24-01-2013	AR 087184 A1 EP 2731436 A1 JP 2014522858 A TW 201317237 A US 2013018049 A1 UY 34201 A WO 2013012649 A1	26-02-2014 21-05-2014 08-09-2014 01-05-2013 17-01-2013 28-02-2013 24-01-2013
WO 2014164409 A1	09-10-2014	CN 105008358 A EP 2970273 A1 JP 2016512507 A US 2016000771 A1 WO 2014164409 A1	28-10-2015 20-01-2016 28-04-2016 07-01-2016 09-10-2014
WO 2015126726 A1	27-08-2015	TW 201613885 A US 2015232463 A1 WO 2015126726 A1	16-04-2016 20-08-2015 27-08-2015

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 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/5365 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/5365	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
	C 0 7 D 409/14	

(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

(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

(72)発明者 ワン, タオ
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

(72)発明者 イン, ジウエイ
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

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA03 BA05 BA06 CA03 CA06 CA08 CA16 CA21 CA27
CA33 CB01 CB02 CB03 CB04 CB07 CB08 CB11 CB15 CB16
CB19 DA52 DB01 DB02
4C063 AA03 BB09 CC73 CC75 CC92 DD12 EE01
4C084 AA19 NA05 NA14 ZB331 ZB332 ZC201 ZC202 ZC412 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC30 BC73 CB22 GA02 GA07 GA08
GA12 GA16 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 NA05 NA14 ZB33
ZC20 ZC75