

(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2019-515003

(P2019-515003A)

(43) 公表日 令和1年6月6日 (2019. 6. 6)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 401/04	4 C O 6 3
C O 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14 C S P	4 C O 8 4
C O 7 D 405/14 (2006.01)	C O 7 D 405/14	4 C O 8 6
C O 7 D 409/14 (2006.01)	C O 7 D 409/14	
C O 7 D 413/14 (2006.01)	C O 7 D 413/14	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 92 頁) 最終頁に続く		

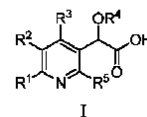
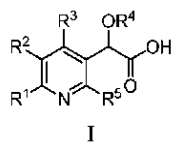
(21) 出願番号	特願2018-559369 (P2018-559369)	(71) 出願人	517065013
(86) (22) 出願日	平成29年5月9日 (2017. 5. 9)		ヴィーブ ヘルスケア ユーケー (ナンバ
(85) 翻訳文提出日	平成31年1月8日 (2019. 1. 8)		ー5) リミテッド
(86) 国際出願番号	PCT/IB2017/052701		イギリス国 ティーダブリュ8 9ジーエ
(87) 国際公開番号	W02017/195113		ス ミドルセックス, プレントフォード,
(87) 国際公開日	平成29年11月16日 (2017. 11. 16)		グレート ウェスト ロード 980
(31) 優先権主張番号	62/334, 718	(74) 代理人	110002572
(32) 優先日	平成28年5月11日 (2016. 5. 11)		特許業務法人平木国際特許事務所
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	キャドウ, 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】

【化1】



薬学的に許容される塩を含めて、式Iの化合物、本化合物を含む医薬組成物、本化合物の製造方法並びにHIVインテグラーゼの阻害及びHIV又はAIDSに感染したものの処置におけるそれらの使用、が開示されている。(I)

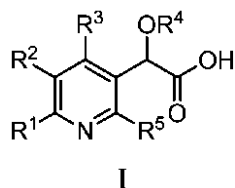
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



I

10

[式中:]

R¹は、水素、アルキル、シクロアルキル、又はヒドロキシアルキルから選択され、

R²は、インダニル、テトラヒドロナフタリニル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソインドリノニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾロニル、クロマニル、キノリニル、キノリノニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリノニル、ジヒドロベンゾジオキシニル又はベンゾオキサジニル、から選択され、且つ0~1個のR⁶置換基及びまた0~3個のハロ若しくはアルキル置換基で置換されており、又はR²は、ヒドロキシジヒドロキノリノニル若しくはビス-ハロベンジルジオキソテトラヒドロキノリニルから選択され、

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、且つシアノ、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)アルキル、((Ar¹)O)アルキル、(Ar¹)アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、(Ar¹)O、(Ar¹)SO₂、(Ar¹)CO、カルボキシ、又はAr¹から選択され、ここで、Ar¹は、フェニル、ピリジニル、又はチアゾリルから選択され、且つシアノ、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]

30

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R²が、インダニル、テトラヒドロナフタリニル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソインドリノニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾロニル、クロマニル、キノリニル、キノリノニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリノニル、ジヒドロベンゾジオキシニル又はベンゾオキサジニル、から選択され、且つ0~1個のR⁶置換基及び0~3個のハロ又はアルキル置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

R²が、0~1個のR⁶置換基及び0~3個のハロ又はアルキル置換基で置換されているクロマニルから選択される、請求項2に記載の化合物。

40

【請求項 4】

R²が1個のR⁶置換基及び0~3個のハロ又はアルキル置換基を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項 5】

R³は、シアノ、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ピペリジニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 6】

R⁶が、(Ar¹)アルキル、((Ar¹)O)アルキル、又は(Ar¹)アルケニルから選択される、請求

50

項1に記載の化合物。

【請求項 7】

R⁶が、ヒドロキシ、アルコキシ、(Ar¹)O、(Ar¹)SO₂、(Ar¹)CO、又はカルボキシから選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項 8】

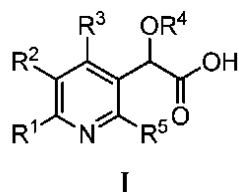
R⁶が、フェニル、ピリジニル、又はチアゾリルから選択され、且つシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコキシから選択される0～3個の置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項 9】

式 I

10

【化 2】



【式中、

R¹は、水素、アルキル、シクロアルキル、又はヒドロキシアルキルから選択され、
R²は、インダニル、テトラヒドロナフタリニル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソインドリノニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾイミダゾニル、クロマニル、キノリニル、キノリノニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリノニル、ジヒドロベンゾジオキシニル又はベンゾオキサジニル、から選択され、且つ0～1個のR⁶置換基及び0～3個のハロ又はアルキル置換基で置換されており、

20

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、且つシアノ、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、

30

R⁶は、(Ar¹)アルキル、((Ar¹)O)アルキル、(Ar¹)アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、(Ar¹)O、(Ar¹)SO₂、(Ar¹)CO、カルボキシ、又はAr¹から選択され、ここで、Ar¹は、フェニル、ピリジニル、又はチアゾリルから選択され、且つシアノ、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】

R²が、テトラヒドロナフタリニル、イソインドリニル、イソインドリノニル、クロマニル、キノリニル、キノリノニル、イソキノリニル及びテトラヒドロイソキノリノニルから選択され、且つ0～1個のR⁶置換基及び0～3個のハロ又はアルキル置換基で置換されている、請求項9に記載の化合物。

40

【請求項 11】

R²が、0～1個のR⁶置換基及び0～3個のハロ又はアルキル置換基で置換されているクロマニルである、請求項10に記載の化合物。

【請求項 12】

R²が、1個のR⁶置換基及び0～3個のハロ又はアルキル置換基を有する、請求項9に記載の化合物。

【請求項 13】

R³が、シアノ、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ピペリジニルである、請求項9に記載の化合

50

物。

【請求項 1 4】

R⁶が、(Ar¹)アルキル、((Ar¹)O)アルキル、又は(Ar¹)アルケニルから選択される、請求項9に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R⁶が、ヒドロキシ、アルコキシ、(Ar¹)O、(Ar¹)SO₂、(Ar¹)CO、又はカルボキシから選択される、請求項9に記載の化合物。

【請求項 1 6】

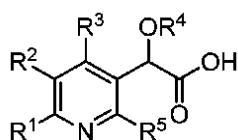
R⁶が、フェニル、ピリジニル、又はチアゾリルから選択され、且つシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコキシから選択される0～3個の置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項 1 7】

式 I

【化 3】



I

[式中:]

20

R¹は、水素、アルキル、シクロアルキル、又はヒドロキシアルキルから選択され、

R²は、ヒドロキシジヒドロキノリノニル又はビス-ハロベンジルジオキソテトラヒドロキノリニルから選択され、

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、且つシアノ、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)アルキル、((Ar¹)O)アルキル、(Ar¹)アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、(Ar¹)O、(Ar¹)SO₂、(Ar¹)CO、カルボキシ、又はAr¹から選択され、ここで、Ar¹は、フェニル、ピリジニル、又はチアゾリルから選択され、且つシアノ、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]

30

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 8】

R²が、1個のR⁶置換基及び0～3個のハロ又はアルキル置換基を有する、請求項17に記載の化合物。

【請求項 1 9】

R³が、シアノ、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ピペリジニルである、請求項17に記載の化合物。

40

【請求項 2 0】

R⁶が、(Ar¹)アルキル、((Ar¹)O)アルキル、又は(Ar¹)アルケニルから選択される、請求項17に記載の化合物。

【請求項 2 1】

R⁶が、ヒドロキシ、アルコキシ、(Ar¹)O、(Ar¹)SO₂、(Ar¹)CO、又はカルボキシから選択される、請求項17に記載の化合物。

【請求項 2 2】

R⁶が、フェニル、ピリジニル、又はチアゾリルから選択され、且つシアノ、ハロ、アル

50

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、請求項17に記載の化合物。

【請求項23】

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感染を処置するのに有用な組成物。

【請求項24】

ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIV融合阻害剤、HIV付着阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV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感染の処置に使用される少なくとも1種の他の薬剤の治療有効量、並びに薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項23に記載の組成物。

10

【請求項25】

他の薬剤はドルテグラビルである、請求項24に記載の組成物。

【請求項26】

必要のある患者に、治療有効量の請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む、HIV感染を処置する方法。

【請求項27】

ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIV融合阻害剤、HIV付着阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV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感染の処置に使用される少なくとも1種の他の薬剤の治療有効量を投与するステップをさらに含む、請求項26に記載の方法。

20

【請求項28】

他の薬剤はドルテグラビルである、請求項27に記載の方法。

【請求項29】

他の薬剤は請求項1に記載の化合物に先立って、これと同時に、又はこれに続いて患者に投与される、請求項27に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

本発明は、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染の処置のための化合物、組成物及び方法に関する。より詳細には、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感染の処置におけるこれらの化合物の使用法を提供する。本発明はまた、後述する化合物の製造方法にも関する。

【背景技術】

【0002】

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)は、免疫系が破壊されること及び生命を脅かす日和見感染を撃退することができないことを特徴とする致死性の疾患である、後天性免疫不全症候群(AIDS)の原因となる病原体であると判明している。最近の統計では、世界中で推定3530万人もの人々が、そのウイルスに感染していることが示されている(UNAIDS: Report on the Global HIV/AIDS Epidemic, 2013)。すでに感染している多数の個体に加えて、ウイルスは拡散し続けている。2013年からの概算値は、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、HIV及びAIDSに関連したおよそ160万人の死亡者が出た。

40

【0003】

HIV感染個体に対する現在の治療法は、承認抗レトロウイルス剤の組合せからなる。24を超える薬物が、単剤として又は合剤(fixed dose combination)として若しくは単回錠剤レジメンとしてのいずれかで、HIV感染に対して現在承認されているが、後者の二剤は2～4の承認薬剤を含有する。これらの薬剤は、幾つかの異なるクラスに属するが、ウイルス複製サイクル時のウイルス酵素又はウイルスタンパク質の機能のいずれかを標的とする。したがって、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

50

阻害剤(NNRTI)、プロテアーゼ阻害剤(PI)、インテグラーゼ阻害剤(INI)、侵入阻害剤(一方のマラビロクは宿主CCR5タンパク質を標的とし、他方のエンフュービルタイドは、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)のいずれかとして分類される。加えて、抗ウイルス活性を有さない薬物動態エンハンサーが、すなわち、コピシタット、商品名TYBOST(商標)(コピシタット)錠剤の商品名でGilead Sciences, Inc.から入手可能であり、ブースティングの利点を受けることが可能な特定の抗レトロウイルス剤(ARV)との組合せでの使用が最近承認された。

【0004】

米国において、組合せ治療は広く利用可能であり、HIVに関連した死者数は劇的に減少した(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

【0005】

残念なことに、全ての患者が応答する訳ではなく、この療法に多くが失敗している。実際に、当初の試験では、およそ30~50%の患者が、抑制的組合せにおける少なくとも1つの薬物に最終的に失敗することが示唆されている。ほとんどの症例における治療の失敗は、ウイルスの抵抗性の出現により引き起こされる。ウイルスの抵抗性は、ウイルスポリメラーゼに関係する比較的高いウイルス変異率とあいまった、感染経過中のHIV-1の複製速度によって、及びHIV感染個体による処方薬の服用遵守の欠落によって、引き起こされる。明らかに、新規抗ウイルス剤には、好ましくは現在の承認薬物にすでに耐性であるウイルスに対して活性を有するものが必要である。他の重要な要素としては、改善された安全性及び多くの現在の承認薬物よりも利便性のある用法が挙げられる。

20

【0006】

HIV複製を阻害する化合物が開示されている。例えば、以下の特許出願を参照されたい：WO2007131350、WO2009062285、WO2009062288、WO2009062289、WO2009062308、WO201013034、WO2010130842、WO2011015641、WO2011076765、WO2012033735、WO2013123148、WO2013134113、WO2014164467、WO2014159959、及びWO2015126726。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

当技術分野において現在必要とされるものは、新規であり且つHIVの処置において有用であるさらなる化合物である。さらに、このような化合物は、例えば、それらの作用機序、結合、阻害効力、標的選択性、溶解性、安全性プロファイル、又はバイオアベイラビリティのうちの1つ以上に関して医薬的使用に有利性を提供し得ることが望ましい。このような化合物を利用する新しい製剤及び処置方法も必要である。

30

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、それらの薬学的に許容される塩を含めて式Iの化合物、さらに医薬組成物、並びにHIVの阻害及びHIV又はAIDSに感染したものの処置におけるそれらの使用を包含する。

40

【0009】

本発明によって、新規であり且つHIVの処置において有用である化合物を提供することが今後可能である。さらに、本発明の化合物は、例えば、それらの作用機序、結合、阻害効力、標的選択性、溶解性、安全性プロファイル、又はバイオアベイラビリティのうちの1つ以上に関して医薬的使用に有利性を提供し得る。

【0010】

本発明はまた、それらの薬学的に許容される塩を含めて、本発明の化合物、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も提供する。

【0011】

加えて、本発明は、治療有効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

50

感染の処置方法を提供する。

【0012】

また、本発明による、本発明の化合物の製造方法も提供される。

【0013】

本発明は、これら並びに、後述するその他の重要な目標を対象とする。

【発明を実施するための形態】

【0014】

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。

【0015】

「アルキル」とは、1~10個の炭素、好ましくは1~6個の炭素で構成される直鎖又は分枝鎖飽和炭化水素を意味する。

10

【0016】

「アルケニル」とは、少なくとも1つの二重結合を有し且つ0~3個のハロ基又はアルコキシ基で任意選択で置換されている、2~10個の炭素で構成される直鎖又は分枝鎖アルキル基を意味する。

【0017】

「アルキニル」とは、少なくとも1つの三重結合を含有し且つ0~3個のハロ基又はアルコキシ基で任意選択で置換されている、2~10個の炭素、好ましくは2~6個の炭素で構成される直鎖又は分枝鎖アルキル基を意味する。

【0018】

20

「アリール」とは、融合しているか及び/又は結合しているか並びにその少なくとも1つ又は組合せが芳香族である1~3環で構成される炭素環式基を意味する。非芳香族炭素環式部分は、存在するとき、 $C_3 \sim C_7$ アルキル基で構成されることになる。芳香族基の例としては、それらに限定されないが、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、この基中の置換可能な任意の炭素原子を介して親構造に結合することができる。

【0019】

「アリールアルキル」とは、1~2個のアリール基に結合し且つアルキル基部分を介して親構造に連結している $C_1 \sim C_5$ アルキル基である。例としては、それらに限定されないが、 $n=1 \sim 5$ である $-(CH_2)_nPh$ 、 $-CH(CH_3)Ph$ 、 $-CH(Ph)_2$ が挙げられる。

30

【0020】

「アリールオキシ」とは酸素により親構造に結合しているアリール基である。

【0021】

「シクロアルキル」とは、3~7個の炭素で構成される単環式環系を意味する。

【0022】

「ハロ」には、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードが含まれる。

【0023】

「ハロアルキル」及び「ハロアルコキシ」には、モノハロからペルハロ(perhalo)までの全てのハロゲン化異性体が含まれる。

【0024】

40

「ヘテロアリール」とは、以下に定義する複素環式基のサブセットであり、1~3環で構成され、この場合、その少なくとも1つ又は組合せが芳香族であり、当該芳香族基が酸素、窒素又は硫黄から選択される少なくとも1個の原子を含有する。

【0025】

「ヘテロシクリル又は複素環式」とは、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つの他の原子で構成される1~3個の環の環式基を意味する。当該環は、それらの1つ又はそれらの組合せが芳香族であるという選択肢とともに、直接の結合又はスピロ結合を介して架橋、融合及び/又は結合することができる。例としては、それらに限定されないが、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、ベンゾジオキサリル(bezodioxolyl)、ベンゾイソチアゾール、ベンゾチアゾール、

50

ベンゾチアジアゾール、ベンゾチオフエン、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]チオフエン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体変異体、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体変異体、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、フェニルアズチジン(phenylaztidine)、フェニルインダゾール、フェニルピペリジン、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、ピペリジン、ピリジン、ピリジニルフェニル、ピリジニルピロリジン(pyridinylpyrrolidine)、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体変異体、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体変異体、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、チオフエン、チオフエニルフェニル、トリアゾール又はトリアゾロンである。特に明記しない限り、複素環式基は、安定な化合物をもたらす、当該基中の適切な任意の原子を介して親構造に結合することができる。

10

20

【0026】

留意されたい複素環式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」とは、以下の位置異性体のいずれかを指す: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]ピリジンである。加えて、例えば、「5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン及びその位置異性体変異体」におけるような「位置異性体変異体」表記はまた、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]ピリミジンを包含することになる。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体変異体は、6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン及び6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-c]ピリダジンを包含することになる。「位置異性体変異体」表記を欠いていても、本特許請求の範囲の範囲を記載された例のみにいかようにも限定するものではないということも理解されよう。

30

【0027】

「ヘテロシクリルアルキル」とは、 $C_1 \sim C_5$ 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、それらに限定されないが、 $-(CH_2)_n-R^Z$ 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。

【0028】

炭化水素部分(例えばアルコキシ)をともなう用語には、示された数の炭素原子を有する炭化水素部分について直鎖及び分枝鎖異性体が含まれる。

40

【0029】

結合及び位置的結合関係は、有機化学の当業者によって理解される通り、安定である。

【0030】

括弧でくくられた用語(Parenthetical term)、及び複数の括弧でくくられた用語(multiparenthetical term)は、当業者に対して結合関係を明確化するように意図されている。例えば、((R)アルキル)のような用語は、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。

【0031】

複素環系(例えば二環式環系)上の様々な位置で結合するように化学的に描かれることに

50

より図示されている置換基は、その置換基が付加するように描かれる環に結合すると意図されている。括弧でくくられた用語、及び複数の括弧でくくられた用語は、当業者に対して結合関係を明確化するように意図されている。例えば、((R)アルキル)のような用語は、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。

【0032】

式Iの化合物を少なくとも1種の抗HIV剤とともに投与することをいう「組合せ」、「同時投与」、「併用」及び類似の用語は、AIDS及びHIV感染の分野における当業者によって理解される通り、構成成分が組合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(「HAART」)の一部であることを意味する。

【0033】

「治療上有効」とは、AIDS及びHIV感染の分野における当業者によって理解されている通り、患者に効果をもたらすのに必要とされる薬剤の量を意味する。一般に、処置の目標は、ウイルス量の抑制、免疫機能の回復及び保存、生活の質の改善、並びにHIV関連の罹患率及び死亡率の低下である。

【0034】

「患者」とは、HIVウイルスに感染したヒトを意味する。

【0035】

「処置」、「療法」、「レジメン」、「HIV感染」、「ARC」、「AIDS」、及び関連用語は、AIDS及びHIV感染の分野における当業者によって理解されている通り使用される。

【0036】

本明細書において特記されていない用語は、通常当技術分野で理解され及び受け入れられる意味を有するものとする。

【0037】

本発明は、本発明の化合物の薬学的に許容される全ての塩形態を含む。薬学的に許容される塩とは、対イオンが化合物の生理学的活性又は毒性に顕著に寄与せず、したがって薬理学的等価物として機能する。これらの塩は、市販の試薬を用いる通常の有機化学的技法に従って製造することができる。一部のアニ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、塩化物塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコウロン酸塩(glucouronate)、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヨウ化物塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシレート、硝酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシレート、及びキシナホ酸塩(xinofoate)が挙げられる。一部のカチオン性塩の形態としては、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、及び亜鉛が挙げられる。

【0038】

本発明の一部の化合物は、立体異性体形態で存在する。本発明は、エナンチオマー及びジアステレオマーを含めて化合物の全ての立体異性体形態を含む。立体異性体を製造及び分離する方法は、当技術分野において知られている。本発明は化合物の全ての互変異性体形態を含む。本発明はアトロプ異性体及び回転異性体を含む。

【0039】

本発明は本発明の化合物中に存在する原子の全ての同位体を含むものとする。同位体は、同じ原子番号を有するが、質量数の異なる原子を含む。一般的な例によれば、限定されないが、水素の同位体は重水素及びトリチウムを含む。炭素の同位体は ^{13}C 及び ^{14}C を含む。同位体標識した本発明の化合物は、一般に、当業者に知られる従来技法により又は本明細書に記載のものに類似の方法により、普通に用いられる非標識の試薬の代わりに適当な同位体標識した試薬を使用して、調製することができる。このような化合物は、例えば生物学的活性を決定する際の標準物質及び試薬として、多様な潜在的用途を有することができる。安定同位体の場合、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改変する可能性を有することができる。

10

20

30

40

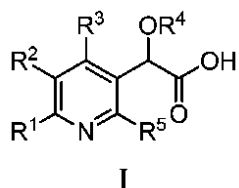
50

【 0 0 4 0 】

本発明の一態様では、式I:

【 0 0 4 1 】

【 化 1 】



I

10

[式中:]

R¹は、水素、アルキル、シクロアルキル、又はヒドロキシアルキルから選択され、

R²は、インダニル、テトラヒドロナフタリニル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソインドリノニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾロニル、クロマニル、キノリニル、キノリノニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリノニル、ジヒドロベンゾジオキシニル又はベンゾオキサジニル、から選択され、且つ0~1個のR⁶置換基及びまた0~3個のハロ若しくはアルキル置換基で置換されており、又はR²は、ヒドロキシジヒドロキノリノニル若しくはビス-ハロベンジルジオキソテトラヒドロキノリニルから選択され、

20

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、且つシアノ、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)アルキル、((Ar¹)O)アルキル、(Ar¹)アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、(Ar¹)O、(Ar¹)SO₂、(Ar¹)CO、カルボキシ、又はAr¹から選択され、ここで、Ar¹は、フェニル、ピリジニル、又はチアゾリルから選択され、且つシアノ、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]

30

の化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【 0 0 4 2 】

式Iの特定の化合物について、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びAr¹を含めて、可変置換基の任意の例の範囲は、可変置換基の他の任意の例の範囲とは独立して使用することができる。したがって、本発明は様々な態様の組合せを含む。

【 0 0 4 3 】

本発明の一態様では、R²は、インダニル、テトラヒドロナフタリニル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソインドリノニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾロニル、クロマニル、キノリニル、キノリノニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリノニル、ジヒドロベンゾジオキシニル又はベンゾオキサジニル、から選択され、且つ0~1個のR⁶置換基及び0~3個のハロ又はアルキル置換基で置換されている。本発明の一態様では、R²は、0~1個のR⁶置換基及び0~3個のハロ又はアルキル置換基で置換されているクロマニルから選択される。本発明の一態様では、R²は、1個のR⁶置換基及び0~3個のハロ又はアルキル置換基を有する。本発明の一態様では、R³は、シアノ、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ピペリジニルである。本発明の一態様では、R⁶は、(Ar¹)アルキル、((Ar¹)O)アルキル、又は(Ar¹)アルケニルから選択される。本発明の一態様では、R⁶は、ヒドロキシ、アルコキシ、(Ar¹)O、(Ar¹)SO₂、(Ar¹)CO、又はカルボキシから選択される。本発明の一態様では、R⁶は、フェニル、ピリジニル、又はチアゾリルから選択され、且つシアノ、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

40

50

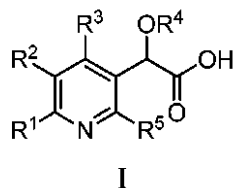
から選択される0～3個の置換基で置換されている。

【0044】

本発明の一態様では、式I:

【0045】

【化2】



10

[式中、

R¹は、水素、アルキル、シクロアルキル、又はヒドロキシアルキルから選択され、

R²は、インダニル、テトラヒドロナフタリニル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソインドリノニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾロニル、クロマニル、キノリニル、キノリノニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリノニル、ジヒドロベンゾジオキシニル又はベンゾキサジニルから選択され、且つ0～1個のR⁶置換基及び0～3個のハロ又はアルキル置換基で置換されており、

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、且つシアノ、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)アルキル、((Ar¹)O)アルキル、(Ar¹)アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、(Ar¹)O、(Ar¹)SO₂、(Ar¹)CO、カルボキシ、又はAr¹から選択され、ここで、Ar¹は、フェニル、ピリジニル、又はチアゾリルから選択され、且つシアノ、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]

20

の化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供される。

30

【0046】

本発明の一態様では、R²は、テトラヒドロナフタリニル、イソインドリニル、イソインドリノニル、クロマニル、キノリニル、キノリノニル、イソキノリニル及びテトラヒドロイソキノリノニルから選択され、且つ0～1個のR⁶置換基及び0～3個のハロ又はアルキル置換基で置換されている。本発明の一態様で、R²は0～1個のR⁶置換基及び0～3個のハロ又はアルキル置換基で置換されているクロマニルである。本発明の一態様では、R²は、1個のR⁶置換基及び0～3個のハロ又はアルキル置換基を有する。本発明の一態様では、R³は、シアノ、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ピペリジニルである。本発明の一態様では、R⁶は、(Ar¹)アルキル、((Ar¹)O)アルキル、又は(Ar¹)アルケニルから選択される。本発明の一態様では、R⁶は、ヒドロキシ、アルコキシ、(Ar¹)O、(Ar¹)SO₂、(Ar¹)CO、又はカルボキシから選択される。本発明の一態様では、R⁶は、フェニル、ピリジニル、又はチアゾリルから選択され、且つシアノ、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。

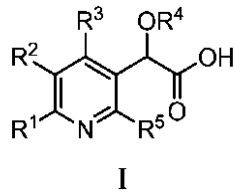
40

【0047】

本発明の一態様では、式I:

【0048】

【化 3】



〔式中、

R¹は、水素、アルキル、シクロアルキル、又はヒドロキシアルキルから選択され、

R²は、ヒドロキシジヒドロキノリノニル又はビス-ハロベンジルジオキソテトラヒドロキノリノニルから選択され、

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、且つシアノ、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)アルキル、((Ar¹)O)アルキル、(Ar¹)アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、(Ar¹)O、(Ar¹)SO₂、(Ar¹)CO、カルボキシ、又はAr¹から選択され、ここで、Ar¹は、フェニル、ピリジニル、又はチアゾリルから選択され、且つシアノ、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。

【0049】

本発明の一態様では、R²は、1個のR⁶置換基及び0～3個のハロ又はアルキル置換基を有する。本発明の一態様では、R³は、シアノ、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ピペリジニルである。本発明の一態様では、R⁶は、(Ar¹)アルキル、((Ar¹)O)アルキル、又は(Ar¹)アルケニルから選択される。本発明の一態様では、R⁶は、ヒドロキシ、アルコキシ、(Ar¹)O、(Ar¹)SO₂、(Ar¹)CO、又はカルボキシから選択される。本発明の一態様では、R⁶は、フェニル、ピリジニル、又はチアゾリルから選択され、且つシアノ、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。

【0050】

本発明の一態様では、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感染を処置するのに有用な組成物が提供される。本発明の一態様では、組成物は、ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIV融合阻害剤、HIV付着阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV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感染の処置に使用される少なくとも1種の他の薬剤の治療有効量、並びに薬学的に許容される担体をさらに含む。本発明の一態様では、他の薬剤はドルテグラビルである。

【0051】

本発明の一態様では、その必要のある患者に、治療有効量の式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む、HIV感染を処置する方法が提供される。本発明の一態様では、方法は、ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIV融合阻害剤、HIV付着阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV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感染の処置に使用される少なくとも1種の他の薬剤の治療有効量を投与するステップをさらに含む。本発明の一態様では、他の薬剤はドルテグラビルである。本発明の一態様では、他の薬剤は式Iの化合物に先立って、これと同時に、又はこれに続いて患者に投与される。

【 0 0 5 2 】

本発明による好ましい化合物としては以下が挙げられる：

- (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(イソキノリン-7-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-(キノリン-3-イル)ピリジン-3-イル)酢酸；
- (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシ-6-イル)-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-(1H-インドール-6-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-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-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)-5-(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)ベンゾ[b]チオフエン-2-カルボン酸；
- (2S)-2-(5-(ベンゾフラン-3-イル)-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)-2,6-ジメチル-5-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)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-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)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-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)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-(1-オキソイソインドリン-5-イル)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-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-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-(2-(4-フルオロベンジル)-1-オキソイソインドリン-5-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-(2-(4-フルオロベンジル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-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-(1-オキソ-2-(チアゾール-2-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)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)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸；
- (S)-2-(5-(3,3-ビス(4-フルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-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)オキシ)-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-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-(1-オキソ-2-(チアゾール-4-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)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-(2-((4-メチルチアゾール-5-イル)メチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)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-(2-(4-フルオロベン

10

20

30

40

50

ジル)イソインドリン-5-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-(2-(4-フルオロベン
 ゾイル)イソインドリン-5-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-(2-((4-エトキシフェ
 ニル)スルホニル)イソインドリン-5-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-(2-((4-メトキシフェ
 ニル)スルホニル)イソインドリン-5-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-(6-(4-フルオロベン
 ジリデン)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2,6-ジメチルピリジン-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-(6-(4-フルオロベン
 ジル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2,6-ジメチルピリジン-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-(6-(4-フルオロフェ
 ノキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-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-((S)-2-(3,4-ジフルオロベンジル)クロマン-6-イル)-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-((R)-2-(3,4-ジフルオロベンジル)クロマン-6-イル)-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-((S)-2-(2-フルオロ-
 4-メチルベンジル)クロマン-6-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-((R)-2-(2-フルオロ-
 4-メチルベンジル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;
 (S)-2-(5-((S)-2-ベンジルクロマン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-6-(ヒ
 ドロキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸;
 (S)-2-(5-((S)-2-ベンジルクロマン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-6-(ヒ
 ドロキシメチル)-2-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-((S)-2-(4-フルオロ
 ベンジル)クロマン-6-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-((R)-2-(4-フルオロ
 ベンジル)クロマン-6-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-((S)-2-(4-フルオロ
 ベンジル)クロマン-6-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-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-((R)-2-(4-フルオロ
 ベンジル)クロマン-6-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-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-((R)-2-(4-フルオロ
 ベンジル)-2-メチルクロマン-6-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-((S)-2-(4-フルオロ
 ベンジル)-2-メチルクロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-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-(2-((2-フルオロフ
 ェノキシ)メチル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;
 (2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-((2,3-ジフルオロフェノキシ)メチル)クロマン-6-イル
)-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;
 (2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロフェ
 ニル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-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-(2-(4-フルオロフェ
 ニル)クロマン-6-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-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)-2,6-ジメチル-5-(2-(6
 -メチルピリジン-2-イル)クロマン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸;及び
 (2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-6-(ヒドロキシメチル)
 -2-メチル-5-(2-(6-メチルピリジン-2-イル)クロマン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸

10

20

30

40

50

又はそれらの薬学的に許容される塩。

【0053】

本明細書に記載の本発明の化合物は、医薬組成物として通常は投与することができる。これらの化合物は、治療有効量の式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で構成されるとともに、従来の賦形剤及び/又は希釈剤を含有してもよい。治療有効量とは、意味のある患者効果を提供するのに必要な量である。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。組成物には、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、及び液剤を含めて、全ての通常の固体形態及び液体形態が包含される。組成物は、利用可能な製剤技法、並びに組成物に一般に使用される賦形剤(例えば結合剤及び湿潤剤)及びビヒクル(例えば水及びアルコール)を使用して製造される。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、17版、Mack Publishing Company、Easton、PA(1985)を参照されたい。

10

【0054】

投与単位で通常製剤される固体組成物、及び用量あたり有効成分を約1~1000ミリグラム(「mg」)供給する組成物が、典型的である。用量の一部の例としては、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クラスの薬剤と類似の単位範囲に存在する。通常は、これは約0.25~1000mg/単位である。

20

【0055】

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、約1~100ミリグラム毎ミリリットル(「mg/mL」)の単位用量範囲にある。用量の一部の例としては、1mg/mL、10mg/mL、25mg/mL、50mg/mL、及び100mg/mLである。一般に、他の抗レトロウイルス剤は、臨床的に使用されるそのクラスの薬剤と類似の単位範囲に存在する。通常は、これは約1~100mg/mLである。

【0056】

本発明は、従来の全て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、用法は、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。通常は、1日用量は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、より少ない化合物が非経口で必要である。しかしながら、特定の用法は妥当な医療上の判断を使用して医師により決定される。

30

【0057】

本発明の化合物はHIVに対して活性を有することが望ましい。したがって、本発明の別の態様は、薬学的に許容される担体、賦形剤及び/又は希釈剤とともに、治療有効量の式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む、ヒト患者においてHIV感染を処置する方法である。

【0058】

本発明はまた、本発明の化合物が、組合せ療法で与えられる方法も包含する。すなわち、化合物は、AIDS及びHIV感染を処置する上で有用な他の薬剤と併せて、しかしそれとは別に、使用できる。化合物はまた、化合物と1種以上の他の薬剤とが合剤(FDC)中に物理的に一緒に存在している、組合せ療法で使用できる。このような薬剤の一部として、HIV付着阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV細胞融合阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIVヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、HIV非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、出芽及び成熟阻害剤、HIVキャプシド阻害剤、抗感染剤、及び例えばPD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、抗体等などの免疫調節剤、が挙げられる。これらの組合せ方法では、式Iの化合物は、一般に、他の薬剤と併せて1日当たり約1~100mg/kg体重の1日用量で与えられる。他の薬剤は、治療に使用される量で与えられることになる。しかしながら、特定の用法は妥当な医療上の判断を使用して医師により決定される。

40

【0059】

ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤の例として、アバカビル、ジダノシン、エムトリシ

50

タビン(emtricitabine)、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。

【 0 0 6 0 】

非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤の例として、デラビルジン、エファビレンツ、エトラビリン(etravirine)、ネビラビン、及びリルピビリン(rilpivirine)が挙げられる。

【 0 0 6 1 】

HIVプロテアーゼ阻害剤の例として、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。

【 0 0 6 2 】

HIV融合阻害剤の例はエンフビルチド又はT-1249である。

【 0 0 6 3 】

HIV侵入阻害剤がマラビロクである。

【 0 0 6 4 】

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

【 0 0 6 5 】

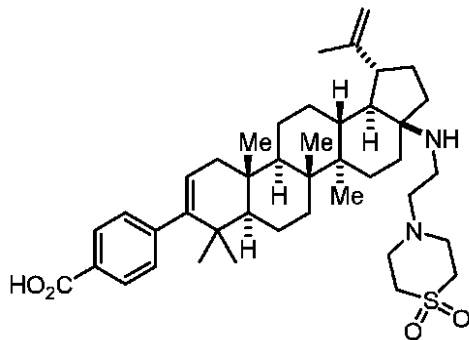
HIV付着阻害剤の例はホステムサビル(fostemsavir)である。

【 0 0 6 6 】

HIV成熟阻害剤の例はBMS-955176であり、以下の構造

【 0 0 6 7 】

【 化 4 】



を有する。

【 0 0 6 8 】

したがって、上に記載のように、本明細書で企画されているのは、AIDS処置に有用な1種以上の薬剤と一緒に式Iの化合物を組み合わせることである。例えば、本発明の化合物は、曝露前の時期及び/又は曝露後の時期のいずれにせよ、有効量のAIDS抗ウイルス剤、免疫調節剤、抗感染剤、又はワクチン、例えば以下の非限定的表：

【 0 0 6 9 】

10

20

30

【表 1】

抗ウイルス剤

薬物名	製造業者	指示	
リルピビリン(Rilpivirine)	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 ソプロキシルフマレートと組 合せ	20
097	Hoechst/Bayer	HIV感染、 AIDS、ARC (非ヌクレオシド逆転写酵素 (RT)阻害剤)	30
アンプレナビル(Amprenavir) 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 (Abacavir)(1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	HIV感染、 AIDS、ARC (RT阻害剤)	40
アセマンナン(Acemannan)	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC	

アシクロビル(Acyclovir)	Burroughs Wellcome	HIV感染、AIDS、 ARC	
AD-439	Tanox Biosystems	HIV感染、AIDS、 ARC	
AD-519	Tanox Biosystems	HIV感染、AIDS、 ARC	10
アデホビルジピボキシル (Adefovir dipivoxil) AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	HIV感染 ARC、PGL HIV陽性、AIDS	20
アルファインターフェロン (Alpha Interferon)	Glaxo Wellcome	カポジ肉腫、 レトロビルと組合せでHIV	
アンサマイシン(Ansamycin) LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC	30
pH不安定アルファ異常イン ターフェロンを中和する抗体 (Antibody which Neutralizes pH Labile alpha aberrant Interferon)	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	AIDS、ARC	40
AR177	Aronex Pharm	HIV感染、AIDS、 ARC	
ベータ-フルオロ-ddA(Beta- fluoro-ddA)	Nat'l Cancer Institute	AIDS関連疾患	

CI-1012	Warner-Lambert	HIV-1 感染	
シドフォビル(Cidofovir)	Gilead Science	CMV網膜炎、 ヘルペス、パピローマウイルス	
硫酸カードラン(Curdlan sulfate)	AJI Pharma USA	HIV感染	10
サイトメガロウイルス免疫グロブリン(Cytomegalovirus Immune globin)	MedImmune	CMV網膜炎	
サイトベン(Cytovene)	Syntex	失明の恐れ	20
ガンシクロビル(Ganciclovir)		CMV 周辺部CMV網膜炎	
ダルナビル(Darunavir)	Tibotec- J & J	HIV感染、AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤)	30
デルアビルジン(Delaviridine)	Pharmacia-Upjohn	HIV感染、 AIDS、ARC (RT阻害剤)	
硫酸デキストラン(Dextran Sulfate)	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	AIDS、ARC、HIV 陽性無症候	40
ddC ジデオキシシチジン (Dideoxycytidine)	Hoffman-La Roche	HIV感染、AIDS、 ARC	

ddI ジデオキシイノシン (Dideoxyinosine)	Bristol-Myers Squibb	HIV感染、AIDS、 ARC; AZT/d4Tと組合せ	
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	HIV感染、 AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤)	10
エファビレンツ(Efavirenz) (DMP 266、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-ベンゾキサジン -2-オン、ストックリン((-)6- Chloro-4-(S)- cyclopropylethynyl-4(S)- trifluoro-methyl-1,4- dihydro-2H-3,1- benzoxazin-2-one, STOCRINE)	Bristol Myers Squibb	HIV感染、 AIDS、ARC (非ヌクレオシドRT阻害剤)	20
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	HIV感染	30
エトラビルン(Etravirine)	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 (Famciclovir)	Smith Kline	帯状疱疹、 単純ヘルペス	

GS 840	Gilead	HIV感染、 AIDS、ARC (逆転写酵素阻害剤)	
HBY097	Hoechst Marion Roussel	HIV感染、 AIDS、ARC (非ヌクレオシド逆転写酵素 阻害剤)	10
ヒペリシン(Hypericin)	VIMRx Pharm.	HIV感染、AIDS、 ARC	
ヒトインターフェロンベータ組 換え体(Recombinant Human Interferon Beta)	Triton Biosciences (Alameda, CA)	AIDS、カボジ肉腫、ARC	20
インターフェロンアルファ- n3(Interferon alfa-n3)	Interferon Sciences	ARC、AIDS	
インジナビル(Indinavir)	Merck	HIV感染、AIDS、 ARC、無症候性HIV陽性、ま たAZT/ddI/ddCと組合せて	30
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	CMV網膜炎	
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	HIV関連疾患	40
ラミブジン(Lamivudine), 3TC	Glaxo Wellcome	HIV感染、 AIDS、ARC (逆転写酵素阻害剤); また AZTと組み合わせで	

ロブカビル(Lobucavir)	Bristol-Myers Squibb	CMV感染	
ネルフィナビル(Nelfinavir)	Agouron Pharmaceuticals	HIV感染、 AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤)	10
ネビラピン(Nevirapine)	Boeheringer Ingleheim	HIV感染、 AIDS、ARC (RT阻害剤)	
ノバプレン(Novapren)	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	HIV阻害剤	20
ペプチドT オクタペプチド 配列(Peptide T Octapeptide Sequence)	Peninsula Labs (Belmont, CA)	AIDS	
トリソディウムホスホノホルメ ート(Trisodium Phosphonoformate)	Astra Pharm. Products, Inc.	CMV網膜炎、HIV感染、他の CMV感染	30
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(Probucol)	Vyrex	HIV感染、AIDS	
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	HIV感染、 AIDS、ARC	

リトナビル(Ritonavir)	Abbott	HIV感染、 AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤)	
サキナビル(Saquinavir)	Hoffmann- LaRoche	HIV感染、 AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤)	10
スタブジン(Stavudine); d4T ジデヒドロデオキシチミジン (Didehydrodeoxy- Thymidine)	Bristol-Myers Squibb	HIV感染、AIDS、 ARC	20
チプラナビル(Tipranavir)	Boehringer Ingelheim	HIV感染、AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤)	
バラシクロビル(Valaciclovir)	Glaxo Wellcome	陰部HSV&CMV感染	
ビラゾール(Virazole) リバビリン(Ribavirin)	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	無症候性HIV 陽性、LAS、ARC	30
VX-478	Vertex	HIV感染、AIDS、 ARC	
ザルシタビン(Zalcitabine)	Hoffmann-LaRoche	HIV感染、AIDS、 ARC、AZTと	40
ジドブジン(Zidovudine); AZT	Glaxo Wellcome	HIV感染、AIDS、 ARC、カポジ肉腫、他の療法 と組合せ	

テノホビルジソプロキシル、 フマル酸塩(Tenofovir disoproxil, fumarate salt)(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 (Emtricitabine))(FTC)	Gilead	HIV感染、 AIDS、 (逆転写酵素阻害剤)	10
COMBIVIR(登録商標)	GSK	HIV感染、 AIDS、 (逆転写酵素阻害剤)	20
コハク酸アバカビル (Abacavir succinate) (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 (atazanavir))	Bristol-Myers Squibb	HIV感染 AIDs、プロテアーゼ阻害剤	30
FUZEON(登録商標) (エンフビルチド(Enfuvirtide) 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(Fosamprenavir calcium))	GSK/Vertex	HIV感染 AIDs、ウイルスプロテアーゼ 阻害剤	40
SELZENTRY(商標)			

マラビロク(Maraviroc)、(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種薬品の組合せ)	10
Sch-417690(ビクリビロク (vicriviroc))	Schering-Plough	HIV感染 AIDs、(CCR5アンタゴニスト、 開発中)	
TAK-652	Takeda	HIV感染 AIDs、(CCR5アンタゴニスト、 開発中)	20
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	HIV感染 AIDs、(CCR5アンタゴニスト、 開発中)	
インテグラーゼ阻害剤 MK-0518 ラルテグラビル(Raltegravir)	Merck	HIV感染 AIDs	30
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)の組合せ	40
インテグラーゼ阻害剤 (Integrase Inhibitor) GS917/JTK-303 エルビテグラビル	Gilead/Japan Tobacco	HIV感染 AIDs 開発中	

(Elvitegravir)

3種薬品の組合せ(Triple drug combination) 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)の組合せ	10
--	-----------------------------	--	----

FESTINAVIR(登録商標)	Oncolys BioPharma	HIV感染 AIDs 開発中	20
------------------	-------------------	----------------------	----

CMX-157 ヌクレオチドテノホビルの脂質複合体(Lipid conjugate of nucleotide tenofovir)	Chimerix	HIV感染 AIDs	30
---	----------	---------------	----

GSK1349572 インテグラーゼ阻害剤 TIVICAY(登録商標) ドルテグラビル(dolutegravir)	GSK	HIV感染 AIDs	30
--	-----	---------------	----

免疫調節剤

40

薬物名	製造業者	指示
AS-101	Wyeth-Ayerst	AIDS
プロピリミン(Bropiramine)	Pharmacia Upjohn	進行AIDS

アセマンナン(Acemannan)	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融合ブロッック	10
ガンマイインターフェロン (Gamma Interferon)	Genentech	ARC、TNF(腫瘍壊死因子)と 組合せで	
顆粒球マクロファージコロニ ー刺激因子(Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor)	Genetics Institute Sandoz	AIDS	20
顆粒球マクロファージコロニ ー刺激因子	Hoechst-Roussel Immunex	AIDS	30
顆粒球マクロファージコロニ ー刺激因子	Schering-Plough	AIDS、 AZTと組合せ	
HIVコア粒子免疫刺激剤 (HIV Core Particle Immunostimulant)	Rorer	血清陽性HIV	40
IL-2 インターロイキン- 2(Interleukin-2)	Cetus	AIDS、AZTと組合せで	

IL-2 インターロイキン-2	Hoffman-LaRoche Immunex	AIDS、ARC、HIV、AZTと組 合せて	
IL-2 インターロイキン-2 (アルデスロイキン (aldeslukin))	Chiron	AIDS、CD4細胞カウントの上 昇	10
免疫グロブリン静注(Immune Globulin Intravenous) (ヒト)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	小児AIDS、AZTと組合せて	
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS、カポジ肉腫、ARC、 PGL	20
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(Imuthiol Diethyl Dithio Carbamate)	Merieux Institute	AIDS、ARC	30
アルファ-2 インターフェロン(Alpha-2 Interferon)	Schering Plough	カポジ肉腫 w/AZT、AIDS	
メチオニン-エンケファリン (Methionine-Enkephalin)	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	AIDS、ARC	40
MTP-PE ムラミルトリペプチド (Muramyl-Tripeptide)	Ciba-Geigy Corp.	カポジ肉腫	

顆粒球コロニー刺激因子 (Granulocyte Colony Stimulating Factor)	Amgen	AIDS、AZTと組合せて	
リムューン(Remune)	Immune Response Corp.	免疫療法	10
rCD4 可溶性ヒトCD4組換え体 (Recombinant Soluble Human CD4)	Genentech	AIDS、ARC	
rCD4-IgG ハイブリッド(hybrids)		AIDS、ARC	20
可溶性ヒトCD4組換え体	Biogen	AIDS、ARC	
インターフェロン アルファ2a	Hoffman-La Roche	カポジ肉腫 AIDS、ARC、AZTと組合せて	30
SK&F106528 可溶性T4(Soluble T4)	Smith Kline	HIV感染	
チモペンチン(Thymopentin)	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	HIV感染	40
腫瘍壊死因子(Tumor Necrosis Factor)、TNF	Genentech	ARC、ガンマインターフェロン と組合せて	

抗感染剤

薬物名	製造業者	指示	
プリマキンとのクリンダマイシン(Clindamycin with Primaquine)	Pharmacia Upjohn	PCP	10
フルコナゾール(Fluconazole)	Pfizer	クリプトコッカス髄膜炎、カンジダ症	
トローチ(Pastille) ナスタチントローチ (Nystatin Pastille)	Squibb Corp.	口腔カンジダ症の予防	20
Ornidyl エフロルニチン(Eflornithine)	Merrell Dow	PCP	
ペンタミジンイセチオネート (Pentamidine Isethionate)(IM&IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	PCP処置	30
トリメトプリム(Trimethoprim)		抗菌	
トリメトプリム/スルファ (Trimethoprim/sulfa)		抗菌	
ピリトレキシム(Piritrexim)	Burroughs Wellcome	PCP処置	40
吸入用ペンタミジンイセチオネート(Pentamidine Isethionate for Inhalation)	Fisons Corporation	PCP予防	
スピラマイシン(Spiramycin)	Rhone-Poulenc	クリプトスポリジウム性下痢	50

イトラコナゾール R51211(Intraconazole- R51211)	Janssen-Pharm.	ヒストプラズマ症、 クリプトコッカス髄膜炎	
トリメトレキサート (Trimetrexate)	Warner-Lambert	PCP	10
ダウノルビシン (Daunorubicin)	NeXstar, Sequus	カポジ肉腫	
ヒトエリスロポイエチン組換 え体(Recombinant Human Erythropoietin)	Ortho Pharm. Corp.	AZT療法と関連した重症貧 血	20
ヒト成長ホルモン組換え体 (Recombinant Human Growth Hormone)	Serono	AIDS関連消耗症、悪液質	
酢酸メゲストロール (Megestrol Acetate)	Bristol-Myers Squibb	AIDSに伴う食欲不振の処置	30
テストステロン (Testosterone)	Alza, Smith Kline	AIDS関連消耗症	
完全経腸栄養療法(Total Enteral Nutrition)	Norwich Eaton Pharmaceuticals	AIDSに関連した下痢及び吸 収不良	40

にあるものと組合せで、効果的に投与することができる。

【 0 0 7 0 】

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めて、当技術分野で知られる種々の方法により製造することができる。合成スキームにおいて示す構造番号付け及び可変要素の番号付けは、特許請求の範囲又は明細書の他の部分における構造番号付け又は可変要素の番号付けとは異なり、これらと混同してはならない。スキームにおける可変要素は、本発明の化合物の一部をどのように製造するかを単に説明するためのものである。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包含されるものとする。

【0071】

スキーム及び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」は室温又は保持時間(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。

10

【0072】

本明細書で使用される、ある特定の他の略語は、以下の通り定義される：「1x」は1回、「2x」は2回、「3x」は3回、「°」は摂氏度、「eq」は当量又は複数の当量、「g」はグラム又は複数のグラム、「mg」はミリグラム又は複数のミリグラム、「L」はリットル又は複数のリットル、「mL」はミリリットル又は複数のミリリットル、「μL」はマイクロリットル又は複数のマイクロリットル、「N」は規定、「M」はモル濃度、「mmol」はミリモル又は複数のミリモル、「atm」は気圧、「psi」は1平方インチ当たりのポンド、「conc.」は濃縮、「sat」又は「sat'd」は飽和、「MW」は分子量、「mp」は融点、「ee」は鏡像体過剰率、「MS」又は「Mass Spec」は質量分析、「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」は核磁気共鳴スペクトル、「¹H」はプロトン、「Δ」はデルタ、「s」は一重項、「d」は二重項、「t」は三重項、「q」は四重項、「m」は多重項、「br」は幅広、「Hz」はヘルツ、及び「R」、「S」、「E」、及び「Z」は、当業者によく知られた立体化学的記号である。

20

30

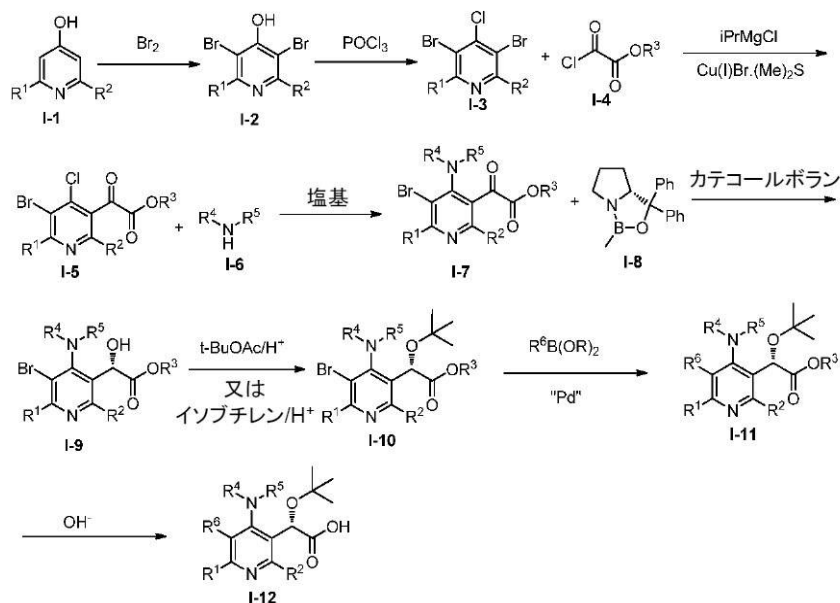
【0073】

本発明の一部の化合物は、スキームI

【0074】

【化 5】

スキームI



10

で概略した方法によって調製することができる。

20

【実施例】

【0075】

以下の実施例は、例示のみの目的で提供されており、本発明の範囲を限定するものと解釈してはならない。

【0076】

本発明の化合物は、様々な態様に従い、例えば、以下に続く具体例に従い製造することができる。実施例に示されている構造番号付け及び可変要素の番号付けは、特許請求の範囲又は明細書の他の部分における構造番号付け又は可変要素の番号付けとは異なり、これらと混同してはならない。実施例における可変要素は、本発明の一部の化合物をどのように製造するかを単に説明するためのものである。

30

【0077】

本明細書に記載の化合物は、記載されている適切な溶媒系を使用するシリカゲルカラムでの順相カラムクロマトグラフィーにより、当業者によく知られた方法によって精製した。この実験セクションに記載される分取用HPLC精製を、Sunfire Prep C18 ODBカラム(5 μ m、19又は30 \times 100mm)又はWaters Xbridge C18カラム(5 μ M、19 \times 200又は30 \times 100mm)又はWater Atlantis(5 μ m、19又は30 \times 100mm)のいずれかでの勾配溶出で、以下の移動相を使用して実施した。移動相A: 10mMのNH₄OAcを含む9:1のH₂O/アセトニトリル及び移動相B:A: 10mMのNH₄OAcを含む9:1のアセトニトリル/H₂O、又は移動相A: 0.1%のTFAを含む9:1のH₂O/アセトニトリル及び移動相B:A: 0.1%のTFAを含む9:1のアセトニトリル/H₂O、又は移動相A: 20mMのNH₄OAcを含む水/MeOH(9:1)及び移動相B: 20mMのNH₄OAcを含む95:5のMeOH/H₂O、又は移動相A: 0.1%のTFAを含む水/MeOH(9:1)及び移動相B: 0.1%TFAを含む95:5のMeOH/H₂O、又は移動相A: 10mMの酢酸アンモニウムを含む5:95のアセトニトリル:水、移動相B: 10mMの酢酸アンモニウムを含む95:5のアセトニトリル:水。

40

【0078】

液体クロマトグラフィー(LC)データは全て、SPD-10AV又はSPD-20A UV-Vis検出器を使用するShimadzu LC-10AS又はLC-20AS液体クロマトグラフで記録し、質量分析(MS)データは、エレクトロスプレーモードでLC用Micromass Platformによって決定した。

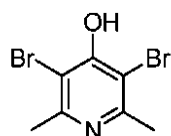
【0079】

分取用HPLCにより精製した化合物をメタノール(1.2mL)又はDMFに希釈し、Shimadzu LC-8A又はLC-10A自動分取用HPLCシステムを使用して精製した。

50

【 0 0 8 0 】

【 化 6 】



【 0 0 8 1 】

3,5-ジブロモ-2,6-ジメチルピリジン-4-オール:機械式スターラー、滴下ロート及び冷却器を備えた三ツ口R.B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)を投入する。生成する明褐色又は黄褐色溶液にtert-BuNH₂(176ml、1665mmol)を添加し、5~10 (氷水)の間に維持した水浴中で冷却し、70分かけてBr₂(84ml、1624mmol)を滴下添加した。添加完了後に、冷浴を取り除いて室温で1.5時間攪拌した。次いで、明橙色スラリーをろ過し、ろ過ケーキをエーテル(250mL)で洗浄し、乾燥して白色固形物として、3,5-ジブロモ-2,6-ジメチルピリジン-4-オール、臭化水素酸塩(280.75g、776mmol、収率96%)が得られ、これはさらなる精製をせずに次のステップで使

10

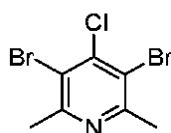
【 0 0 8 2 】

代替手順:ジクロロメタン(1L)及びメタノール(100mL)中に2,6-ジメチルピリジン-4-オール(87g、706mmol)及び4-メチルモルホリン(156mL、1.4mol)を含む機械的に攪拌した冷却(氷水浴)溶液に、臭素(72.8mL、1.4mol)を滴下ロートを介して60分かけて添加し、次いで室温で2時間攪拌した。追加の臭素(およそ15mL)をLCMSによるモニタリングに基づいて添加した。生成物をろ過し、エーテルで洗浄し、真空中で乾燥して3,5-ジブロモ-2,6-ジメチルピリジン-4-オール176.8g(88%)を得た。

20

【 0 0 8 3 】

【 化 7 】



30

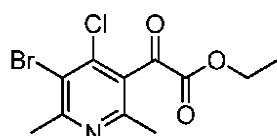
【 0 0 8 4 】

3,5-ジブロモ-4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン:クロロホルム(450mL)中に3,5-ジブロモ-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)を含む窒素でパージした溶液に、トリエチルアミン(28.8mL、206mmol)を添加し、室温で1時間、次いで80 で3時間攪拌した。反応物を加熱から取り出し、ハウスバキューム(house vacuum)中で、次いで高真空中で即座に濃縮した。外観は着色クリーム状固形物であり、これはトルエン(2×100mL)と共沸混合し、氷(200g)で10分間処理し、NaHCO₃(粉末)及び1NのNaOH溶液で注意深く中和し、DCM(2×400mL)で抽出した。合わせた橙色層を脱水し(MgSO₄)、濃縮し、ページュの固形物が得られ、これをヘキサンで洗浄し、高真空中で乾燥して、3,5-ジブロモ-4-クロロ-2,6-ジメチル-ピリジン52.74g(85.1%)を得た。ヘキシサンを濃縮して純度の低い生成物3.5gを得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 2.59 (s, 6H). LCMS (M+H) = 300.0.

40

【 0 0 8 5 】

【 化 8 】



【 0 0 8 6 】

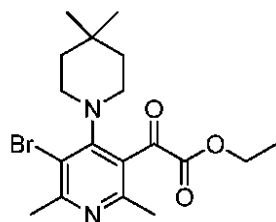
50

エチル2-(5-ブロモ-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: THF(50mL)中に3,5-ジブロモ-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)を含む攪拌混合物に、2M iPrMgCl/THF(26.2ml、52.4mmol)を-30℃で5分かけて滴下添加した。次いで、生成するスラリーを30分かけて-10℃に温め、30分間攪拌した。-30℃に維持したTHF(50mL)中にエチル2-クロロ-2-オキソアセテート(6.14ml、54.9mmol、溶液を通してN₂をバブリングすることにより5分間脱気した)を含む溶液に、均一な褐色反応混合物をカニューレを通して迅速に移した。0℃に温めながら、生成する反応混合物を攪拌した(1.5時間)。次いで、Et₂O(200mL)に取り、1:1のsat Na₂CO₃/1M NH₄Cl(3×50mL)で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、ろ過し、濃縮して、褐色の粘性油状物を得た。2.5、5及び7.5%EtOAc/Hexを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって、白色固形物としてエチル2-(5-ブロモ-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、収率90%)が得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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.

10

【0087】

【化9】



20

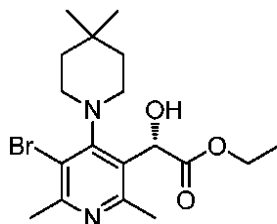
【0088】

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-オキソアセテート: 無水CH₃CN(40mL)中に4,4-ジメチルピペリジン(1.245g、11.00mmol)及びDIEA(3.49ml、20.00mmol)を含む溶液にエチル2-(5-ブロモ-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。生成する混合物を予熱した油浴(80℃)中に置いた。22時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を1-litのそれぞれ2.5、5、7.5及び10%EtOAc/Hexを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、黄色固形物としてエチル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-オキソアセテート(2.846g、7.16mmol、収率71.6%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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.

30

【0089】

【化10】



40

【0090】

(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-ヒドロキシアセテート: トルエン(30mL)中にエチル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-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)を含み、-35℃で攪拌した黄色溶液に、50%カテコールボラン(1.

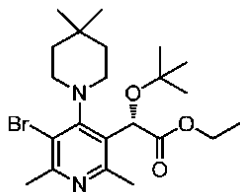
50

819ml、8.49mmol)を10分かけて滴下添加した。反応混合物を-15℃に1時間かけてゆっくりと温め、次いで-15℃で2時間放置した。次いで、EtOAc(100mL)で希釈し、激しく攪拌し且つ水層を分離することによってsat Na₂CO₃(4×25mL)で洗浄した。有機層は脱水し(MgSO₄)、ろ過し、濃縮し、10、20及び25%EtOAc/Hexを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、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、5.66 mmol、収率100%)を得た。さらなる精製をせずに次のステップで使用した。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 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.

10

【0091】

【化11】



20

【0092】

(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: CH₂Cl₂(100mL)中に(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(2.45g、6.14mmol)及び70%HClO₄(1.054ml、12.27mmol)を含む氷冷攪拌黄色混合物を、反応混合物を通してパブリングすることによりイソブチレンガスで飽和させた(10分)。2時間後、冷浴を取り除いて、混濁反応混合物を室温で22時間攪拌した。この時点でLCMSは4:1の生成物対smを示した。そこで、室温でイソブチレンで飽和し(5分)、さらに24時間攪拌した。次いで、sat. Na₂CO₃(30mL)で中和し、有機層を分離させ、水層をCH₂Cl₂(25mL)で抽出した。合わせた有機層を脱水し(MgSO₄)、ろ過し、5、10、15、20及び40%EtOAc/hexを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、黄色油状物として(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、収率83%)を得た:¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

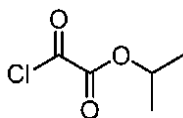
30

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. 及び淡黄色ペーストとして(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(0.3 g、0.751 mmol、収率12.24%): LCMS (M+H) = 401.3.

40

【0093】

【化12】



【0094】

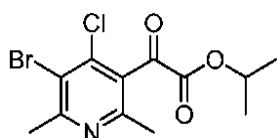
イソプロピル2-クロロ-2-オキソアセテート: プロパン-2-オール(38.2mL、499mmol)を、

50

窒素でパージしたシュウ酸ジクロライド(101g、799mmol)の冷却(0℃)溶液に滴下添加し、反応物を室温で2.5時間攪拌した。次いで、還流冷却器を取り付けて、HClガスが除去されるまで(HClについてはNaHCO₃の飽和溶液によりトラップした)約1時間軽い真空状態を適用した。還流冷却器を取り外し、フラスコにショートパス蒸留ヘッドを取り付けた。過剰の試薬は、ハウスバキューム中で蒸留により除去し(65℃に加熱した油浴)、次いで、温度を85～95℃の間に上昇させ、生成物を蒸留して(注記:およそ5mLの第1次画分は廃棄した)、イソプロピル2-クロロ-2-オキソアセテート52.62g(70%)を用意した。

【0095】

【化13】



10

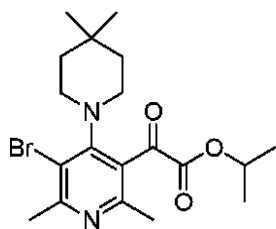
【0096】

イソプロピル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:2Mイソプロピルマグネシウムクロリド(84mL、168mmol)の溶液を、THF(240mL)中に3,5-ブromo-4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン(48g、160mmol)及び臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体(1.65g、8.02mmol)を含む、窒素でパージした冷却(-70℃)溶液に20分かけて滴下添加し、次いでこれを-10℃に60分かけて温めた。THF(160mL)中にイソプロピル2-クロロ-2-オキソアセテート(26.6g、176mmol)を含有する、-60℃に維持した1LのRB-フラスコに、カニューレを通して反応混合物を移し、反応物を-10℃に温めながら追加の2.5時間攪拌した。反応は、エーテル(320mL)中の10%NH₄Cl溶液(80mL)混合物で希釈することで反応停止させた。有機層を160mLのsat'd NaHCO₃/10%NH₄Cl溶液(1:1)で洗浄し、ブラインで洗浄し、脱水した(Na₂SO₄)。粗生成物をISCOシリカゲルカートリッジ330gにチャージし(DCM溶液)、Isolera chromatography stationを使用して勾配溶出し(5～20%EtOAc/ヘキサン)、イソプロピル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40.38g(76%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 5.28-5.21 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.3 Hz, 6H). LCMS (M+H) = 336.04.

20

【0097】

【化14】



30

【0098】

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-オキソアセテート:無水アセトニトリル(15mL)中にイソプロピル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(7.2g、21.52mmol)とDIEA(4.13mL、23.67mmol)を含む攪拌溶液に、アセトニトリル(15mL)中の4,4-ジメチルピペリジン(2.68g、23.67mmol)を添加した。生成する溶液を75℃で予熱した油浴中に置いた。24時間加熱(75～78℃)後、温度を85℃に24時間上昇させた。アセトニトリル(3mL)中にDIEA(3.5mL、20.04mmol)及び4,4-ジメチルピペリジン(0.27g、2.4mmol)を含む別の分量を添加し、85℃で1日間加熱した。反応混合物を、エーテル(100mL)で希釈し、水(100mL)で洗浄し、ブライン(50mL)で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、ろ過し、濃縮し、ISCO120gカートリッジ(EtOAc/hex:0～20%)により精製して、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-オキソアセテート(6.8g、16.53mmol、収率

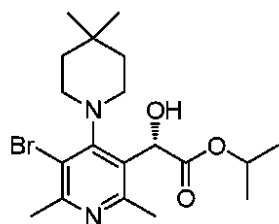
40

50

77%)を得た。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 5.25 - 5.11 (m, 1H), 3.17 (br. s., 4H), 2.71 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.42 - 1.37 (m, 10H), 1.00 (s, 6H). LCMS (M+H) = 413.3.

【 0 0 9 9 】

【 化 1 5 】



10

【 0 1 0 0 】

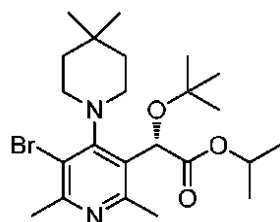
(S)-イソプロピル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセテート:無水トルエン(100mL)中にイソプロピル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-オキソアセテート(7.7g、18.72mmol)及び(R)-1-メチル-3,3-ジフェニルヘキサヒドロピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロール(7.5mL、7.50mmol)を含む黄色溶液に、50%カテコールボラン/トルエン(6mL、28.0mmol)を-50 で5分かけて滴下添加した。次いで、反応混合物を-30 に1時間かけてゆっくりと温め、冷蔵庫(-20)に3日間放置した。次いで、反応混合物を、EtOAc(100mL)及び1M Na₂CO₃20mLで希釈し、30分間激しく攪拌した。水層を分離し、有機層を各回15の間激しく攪拌することによってsat'd Na₂CO₃(2×25mL)で洗浄し、次いで脱水し(MgSO₄)、ろ過し、濃縮し、明紫色ペーストとして粗生成物が得られ、これは0~40%EtOAc/hexを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、無色の濃厚なペーストとして(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-ヒドロキシアセテート(6.7g、15.72mmol、収率84%)を得た。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 5.85 (d, J=5.7 Hz, 1H), 5.59 (d, J=7.4 Hz, 1H), 5.08 (dt, J=2.5, 6.3 Hz, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.73 (td, J=12.8, 4.8 Hz, 1H), 1.65 - 1.59 (m, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 2H), 1.27 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.17 (d, J=6.1 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.04 (s, 3H). LCMS (M+H) = 414.6.

20

30

【 0 1 0 1 】

【 化 1 6 】



40

【 0 1 0 2 】

(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:ジクロロメタン(400mL)中に(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-ヒドロキシアセテート(6.7g、16.21mmol)及び70%HClO₄(2.2mL、25.6mmol)を含む攪拌した氷冷黄色混合物を、反応混合物を通してバブリングすることによりイソブチレンガスで飽和させた(10分)。反応混合物は濁って、密封チューブに密封され、室温で24時間攪拌した。反応混合物を-10 浴中で再冷却し、追加のイソブチレンでバブリングした(およそ15分)。反応混合物はこの時点で透明な溶液となった。チューブを密封し室温で16時間攪拌した。LCMSはこの時点で反応が不完全であることを示した。そこで、反応混合物を-30 に

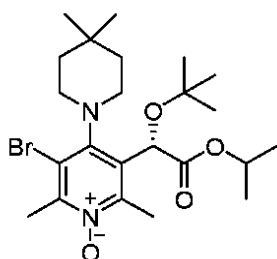
50

冷却し、イソブチレンでバブリングした(およそ15分)。24時間後、反応混合物をsat. Na_2CO_3 (20mL)で中和し、有機層を分離させ、水層を CH_2Cl_2 (25mL)で抽出した。合わせた有機層を脱水し(MgSO_4)、ろ過し、濃縮し、ISCO120gカラム(EtOAc/hex :0~40%)で精製して、粘性油状物として(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(5.43g、9.83mmol、収率60.7%)を得た。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) 6.26 (br. s., 1H), 5.09 - 4.97 (m, 1H), 4.06 (br. s., 1H), 3.51 (br. s., 1H), 2.90 (br. s., 1H), 2.65 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.72 - 1.54 (m, 3H), 1.47 (br. s., 1H), 1.37 (br. s., 1H), 1.23 - 1.20 (m, 12H), 1.15 (d, $J=6.1$ Hz, 3H), 1.09 (br. s., 3H), 1.04 (br. s., 3H). LCMS ($M+H$) = 471.3.

10

【0103】

【化17】



20

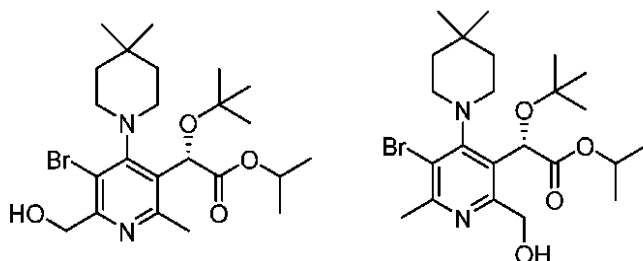
【0104】

(S)-3-ブromo-5-(1-(tert-ブトキシ)-2-イソプロポキシ-2-オキシエチル)-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1-オキシド:DCM(25ml)中に(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(1.81g、3.86mmol)を含む攪拌溶液に、mCPBA(1.296g、5.78mmol)を室温で添加した。2時間後、反応混合物を、sat. Na_2CO_3 (3 x 10mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、ろ過し、濃縮して、淡黄色の泡状物質として(S)-3-ブromo-5-(1-(tert-ブトキシ)-2-イソプロポキシ-2-オキシエチル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン1-オキシド(1.854g、3.82mmol、収率99%)を得、これをさらなる精製をせずに次のステップで使用した。LCMS ($M+H$) = 487.1.

30

【0105】

【化18】



40

無水DCM(20mL)中に(S)-3-ブromo-5-(1-(tert-ブトキシ)-2-イソプロポキシ-2-オキシエチル)-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1-オキシド(1.874g、3.86mmol)を含む攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸無水物(1.090ml、7.72mmol)を室温で添加し、次いで2.5時間還流させた。次いで、MeOH(1mL)及び Et_3N (0.7mL、5mmol)を添加し、30分間攪拌した。次いで、冷却し、sat Na_2CO_3 (10mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、ろ過し、濃縮し、5及び10%の EtOAc/hex を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2つの化合物を得た。

【0106】

(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)-6-(ヒドロキシメ

50

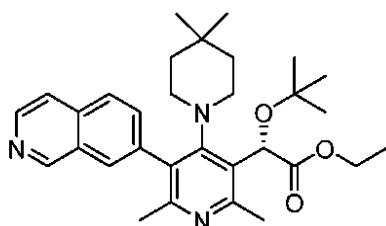
チル)-2-メチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート:時間の経過と共に白色固形物へと変化する粘性の無色の油状物、1.3311g(71%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 6.25 (br. s., 1H), 5.06 (spt, J=6.3 Hz, 1H), 4.75-4.79 (m, 1H), 4.74 - 4.62 (m, 2H), 4.02-4.12 (br. s., 1H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 2.93 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.50 - 1.43 (m, 1H), 1.35-1.40 (m, 1H), 1.23 (d, J=6.2 Hz, 3H), (1.22 (s, 9H), 1.16 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H). LCMS (M+H) = 485.35及び487.2.

【0107】

(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-(ヒドロキシメチル)-6-メチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート:淡黄色ペースト、0.2762g (15%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 6.21 (br. s., 1H), 5.03 (spt, J=6.3 Hz, 1H), 4.95 (d, J=15.1 Hz, 1H), 4.64 (dd, J=15.3, 5.0 Hz, 1H), 4.50 (br. s., 1H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 3.57 (td, J=12.1, 2.5 Hz, 1H), 2.84 (d, J=11.8 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.62 (d, J=11.8 Hz, 1H), 1.66 - 1.55 (m, 2H), 1.47 (dd, J=13.2, 2.0 Hz, 1H), 1.40 - 1.34 (m, 1H), 1.23 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.22 (s, 9H), 1.16 (d, J=6.1 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H). LCMS (M+H) = 485.2及び487.05.

【0108】

【化19】



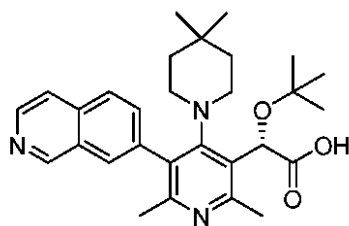
(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(イソキノリン-7-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート:DMF(2mL)中に(S)-エチル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.052g、0.114mmol)、イソキノリン-7-イルボロン酸(0.030g、0.171mmol)及び2M Na₂CO₃(0.143ml、0.285mmol)を含む混合物を10分間脱気した。次いで、Pd(Ph₃P)₄(0.013g、0.011mmol)を添加し、5分間脱気し、100 に予熱した油浴内に置いた。110 で2時間後、冷却し、分取HPLCにより精製して、白色固形物として、(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-(イソキノリン-7-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート(0.015g、0.030mmol、収率26.1%)を得た。¹HNMRは、2つの化合物、おそらくアトロプ異性体の混合物を示している。LCMS (M+H) = 504.5.

【0109】

[実施例1]

【0110】

【化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-(イソキノリン-7-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸:9:1EtOH/H₂O中に(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-(イソキノリン-7-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート(0.015g、0.030mmol)及びLiOH(7.13mg、0.298mmol)を含む混合物

を2.5時間還流させた。次いで、冷却し、分取HPLCにより精製して、白色固形物として(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(イソキノリン-7-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸(0.0105g、0.022mmol、収率74.1%)を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 9.32 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.63 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.75-8.00 (m, 3H), 7.53-7.68 (m, 1H), 6.04 (br. s., 1H), 3.32-3.88 (m, 2H), 2.74-3.10 (m, 2H), 2.67 (s, 1.5H), 2.67 (s, 1.5H), 2.25 (s, 1.5H), 2.21 (s, 1.5H), 1.27 (s, 9H), 0.82 (br. s., 3H), 0.36 (br. s., 3H). ピペリジンの4Hが欠けている。LCMS ($\text{M}+\text{H}$) = 476.5. HNMRは、この化合物は異性体の約1:1混合物であることを示唆している。

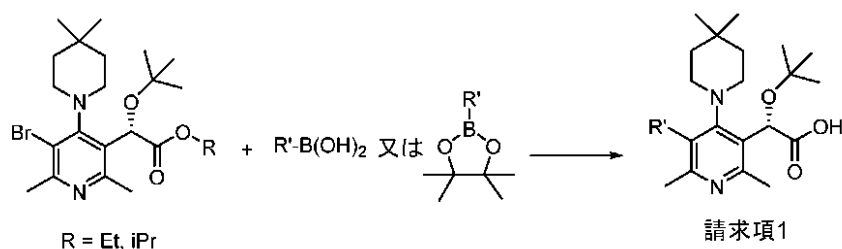
【0111】

(S)-エチル又は(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)アセテートからの本発明の化合物の合成のための一般的手順

10

【0112】

【化21】



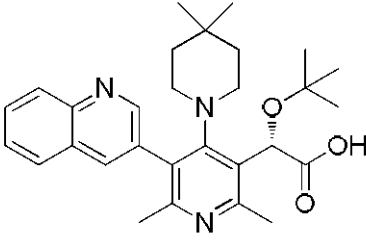
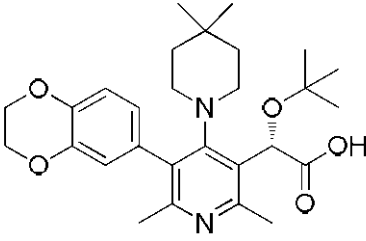
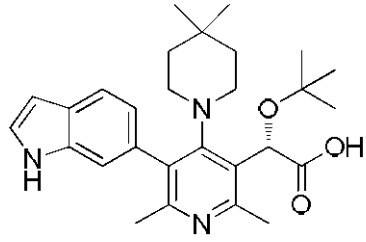
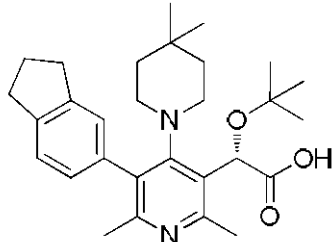
20

1,4-ジオキサン及び水(容量比20:1~1:1)中に(S)-エチル又は(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(1当量)、アリールボロン酸又はエステル(1~5当量)及び Cs_2CO_3 (2~10当量)を含む混合物に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.01~1当量)を添加した。混合物を窒素でフラッシュし、次いで、50~150 で1~48時間加熱した。混合物を水で希釈し、次いでEtOAcで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、濃縮して、粗生成物を得、これをMeOH及び H_2O 又はTHF(20:1~1:1)で希釈し、その後、NaOH又はKOH(0.1~5当量)を添加した。混合物を50~150 で1~48時間加熱した。全ての溶媒を真空下で除去し、残渣を分取HPLCにより精製して、所望の生成物を得た。

30

【0113】

【表 2】

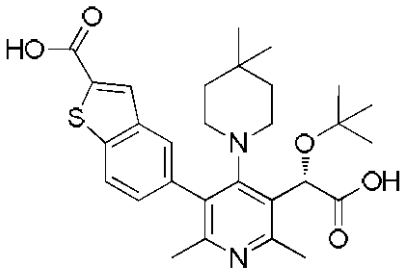
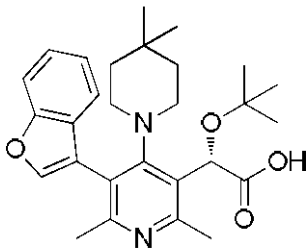
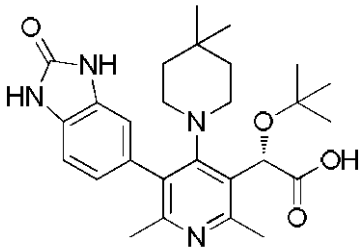
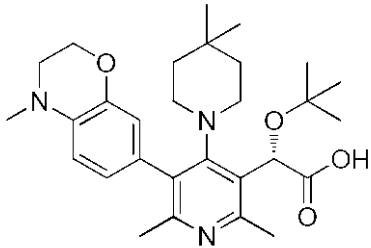
実施例	名称 構造	LCMS (M+H)
2	(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(キノリン-3-イル)ピリジン-3-イル)酢酸 	476.3
3	(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸 	483.3
4	(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(1H-インドール-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸 	464.3
5	(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-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 	465.3

10

20

30

40

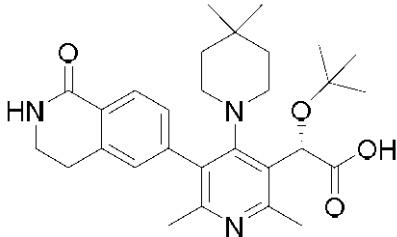
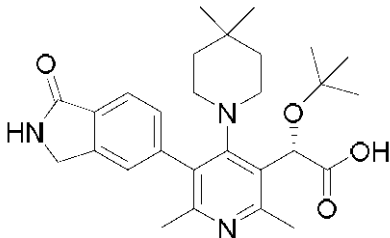
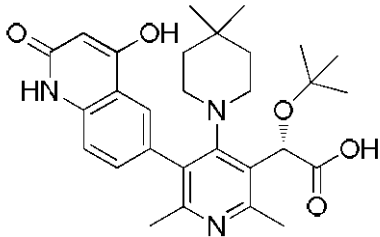
実施例	名称 構造	LCMS (M+H)
6	<p>(S)-5-(5-(tert-ブトキシ(カルボキシ)メチル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸</p> 	525.2
7	<p>(2S)-2-(5-(ベンゾフラン-3-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸</p> 	465.3
8	<p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> 	481.3
9	<p>(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-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> 	496.3

10

20

30

40

実施例	名称 構造	LCMS (M+H)
10	(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-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸 	494.3
11	(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-(1-オキソイソインドリン-5-イル)ピリジン-3-イル)酢酸 	480.2
12	(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-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸 	508.2

10

20

30

40

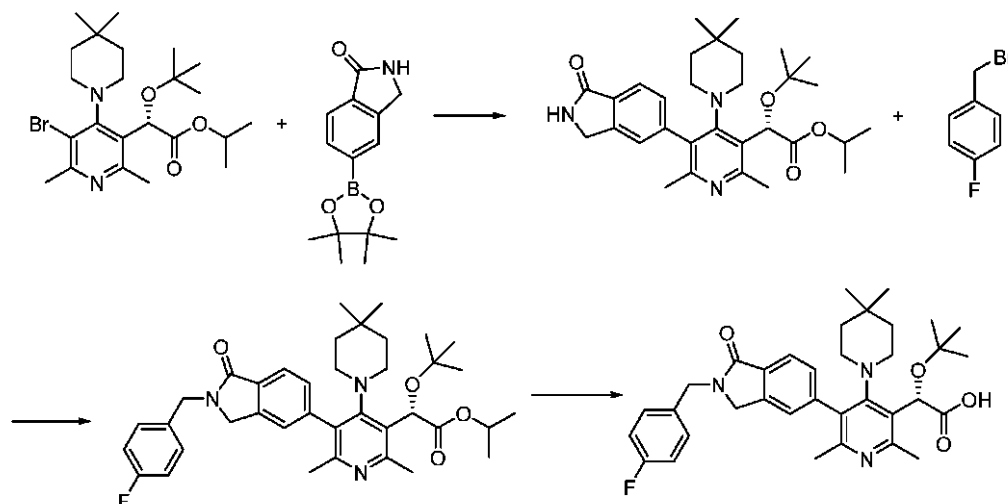
【 0 1 1 4 】

[実施例13]

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロベンジル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸の調製

【 0 1 1 5 】

【化 2 2】



10

20

30

40

ステップ1: 1,4-ジオキサン (2mL) / 水 (0.4mL) 中に (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 (150mg)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-1-オン (124mg) 及び Cs_2CO_3 (208mg) を含む混合物に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (36.9mg) を添加した。混合物を窒素でフラッシュし、次いで 85 ° で 6 時間加熱した。混合物を水で希釈し、次いで EtOAc (2 × 20mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し (20mL)、真空下で濃縮して、残渣を得、これを分取用HPLCシステムにより精製して、(S)-イソプロピル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-(1-オキソイソインドリン-5-イル)ピリジン-3-イル)アセテートを得た。LCMS: (M+H) = 522.3.

【 0 1 1 6】

ステップ2: THF (2mL) 中に (S)-イソプロピル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-(1-オキソイソインドリン-5-イル)ピリジン-3-イル)アセテート (60mg) を含む溶液に、NaH (9.20mg) を 0 ° で添加した。混合物を 0 ° で 30 分間攪拌し、その後、1-(ブromoメチル)-4-フルオロベンゼン (43.5mg) を添加した。混合物を 0 ° で 1 時間攪拌し、次いで、室温で 6 時間攪拌した。MeOH で反応停止させ、EtOAc (10mL) で希釈し、ブライン (10mL) で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を分取用HPLCシステムにより精製して、イソプロピル (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロベンジル)-1-オキソイソインドリン-5-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) = 630.4.

【 0 1 1 7】

ステップ3: MeOH (1mL) / THF (1mL) 中に混合物 (S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロベンジル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート (37mg) を含む溶液に、水酸化ナトリウム (0.587mL、1N) を添加した。混合物を 80 ° で 12 時間攪拌した後、KOH (50mg) 及び 1mL の EtOH を添加した。生成した混合物を 80 ° でもう 4 時間加熱した。混合物を 1N HCl で pH 約 4 に酸性化した。溶媒を真空下で除去して、残渣を得、これを分取用HPLCシステムにより精製して、(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロベンジル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸を得た。LCMS (M+H) = 588.3.

【 0 1 1 8】

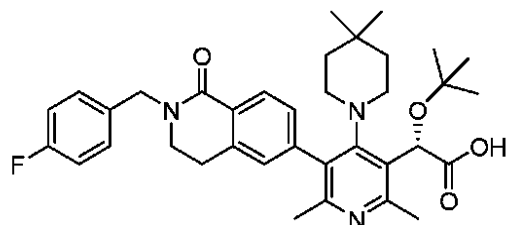
[実施例14]

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロベンジル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸の調製

【 0 1 1 9】

50

【化 2 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-(2-(4-フルオロベンジル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸の調製物を、ステップ1において、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-1-オンの代わりに6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オンを使用することによって、(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロベンジル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸を合成する同じ方法に従い調製した。LCMS (M+H) = 602.4.

10

【 0 1 2 0 】

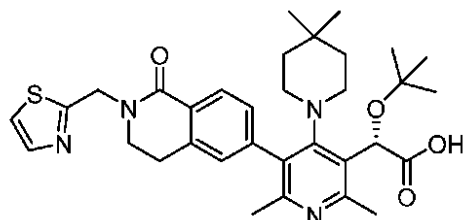
[実施例15]

(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-(1-オキソ-2-(チアゾール-2-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸の調製

20

【 0 1 2 1 】

【化 2 4】



30

(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-(1-オキソ-2-(チアゾール-2-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸の調製物を、ステップ2において、1-(プロモメチル)-4-フルオロベンゼンの代わりに2-(プロモメチル)チアゾールを使用することによって、(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロベンジル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸を合成する同じ方法に従い調製した。LCMS (M+H) = 591.3.

【 0 1 2 2 】

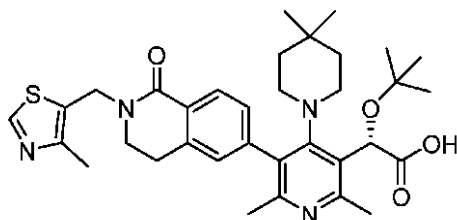
[実施例16]

(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-(2-(4-メチルチアゾール-5-イル)メチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸の調製

40

【 0 1 2 3 】

【化 2 5】



(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-(2-(4-メチルチアゾール-5-イル)メチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸の調製物を、ステップ2において、1-(プロモメチル)-4-フルオロベンゼンの代わりに5-(クロロメチル)-4-メチルチアゾールを使用することによって、(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロベンジル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸を合成する同じ方法に従い調製した。LCMS (M+H) = 605.3.

10

【 0 1 2 4】

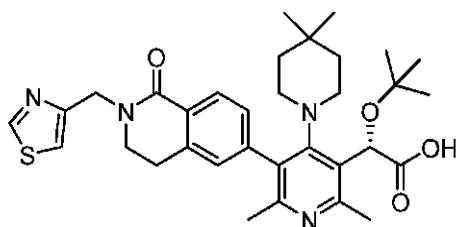
[実施例17]

(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-(1-オキソ-2-(チアゾール-4-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸の調製

20

【 0 1 2 5】

【化 2 6】



(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-(1-オキソ-2-(チアゾール-4-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸の調製物を、ステップ2において、1-(プロモメチル)-4-フルオロベンゼンの代わりに4-(クロロメチル)チアゾールを使用することによって、(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロベンジル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸を合成する同じ方法に従い調製した。LCMS (M+H) = 591.3.

30

【 0 1 2 6】

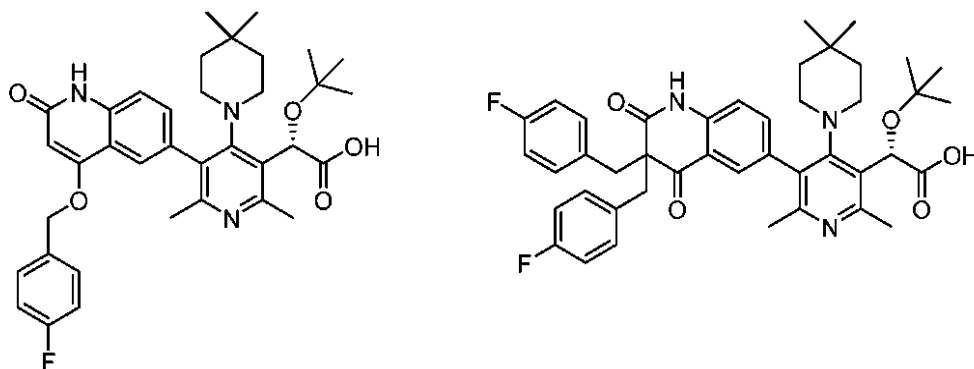
[実施例18]及び[実施例19]

(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)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸、及び、(S)-2-(5-(3,3-ビス(4-フルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-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)酢酸の調製

40

【 0 1 2 7】

【化 2 7】



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)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸及び(S)-2-(5-(3,3-ビス(4-フルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-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)酢酸の調製物を、ステップ1において、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-1-オンの代わりに、(4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)ボロン酸を使用することによって、(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロベンジル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸を合成する同じ方法に従い調製した。(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)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸、LCMS (M+H) = 616.3.(S)-2-(5-(3,3-ビス(4-フルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-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、LCMS (M+H) = 724.4.

20

【 0 1 2 8】

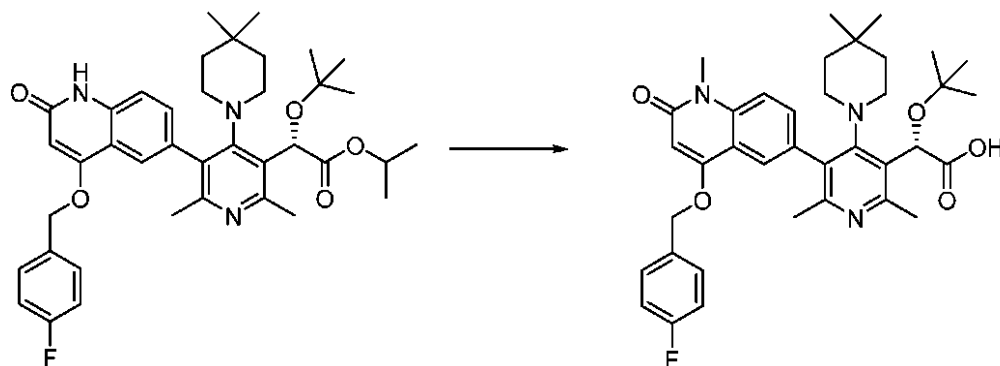
[実施例20]

(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-フルオロベンジル)オキシ)-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸の調製

30

【 0 1 2 9】

【化 2 8】



40

1,4-ジオキササン(3mL)/水(1mL)中に混合物(S)-イソプロピル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)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート(18mg)を含む溶液に、ヨードメタン(3.88mg)及びKOH(12.28mg)を添加した。混合物を80℃で2時間攪拌した後、3mLのEtOH及びKOH(250mg)を添加した。混合物を80℃でもう6時間加熱した。混合物を1N HClでpH約4に酸性化した。溶媒を真空下で除去して、残渣を得、これを分取用HPLCシステムにより精製して、(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)-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-

50

2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸を得た。LCMS (M+H) = 630.3.

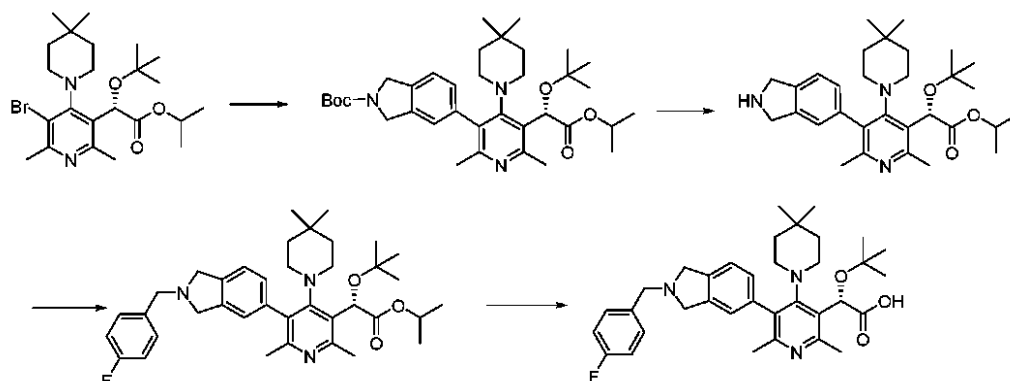
【0130】

[実施例21]

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロベンジル)イソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸の調製

【0131】

【化29】



10

ステップ1: 1,4-ジオキサン (25mL) / 水 (5mL) 中に (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 (280mg)、2-(tert-ブトキシカルボニル)イソインドリン-5-イル)ボロン酸 (157mg) 及び Cs₂CO₃ (389mg) を含む混合物に、Pd(PPh₃)₄ (68.9mg) を添加した。混合物を窒素でフラッシュし、次いで 85 ° で 4 時間加熱した。混合物を水で希釈し、次いで EtOAc (2 × 30mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して、(S)-tert-ブチル5-(5-(1-(tert-ブトキシ)-2-イソプロポキシ-2-オキソエチル)-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)イソインドリン-2-カルボキシレートを得た。LCMS (M+H) = 608.4.

20

【0132】

ステップ2: DCM (2mL) 中に (S)-tert-ブチル5-(5-(1-(tert-ブトキシ)-2-イソプロポキシ-2-オキソエチル)-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)イソインドリン-2-カルボキシレート (280mg) を含む溶液に、TFA (0.5mL) を添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。全ての溶媒を真空下で除去して、(S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(イソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテートを得、これをさらなる精製をせずに次のステップで使用した。LCMS (M+H) = 508.3.

30

【0133】

ステップ3: アセトニトリル (3mL) 中に (S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(イソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート (50mg) を含む溶液に、K₂CO₃ (27.2mg) 及び 4-フルオロベンジルブロミド (27.9mg) を添加した。混合物を室温で 6 時間攪拌した後、水 (10mL) で希釈し、EtOAc (3 × 10mL) で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して、(S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロベンジル)イソインドリン-5-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) = 616.3.

40

【0134】

ステップ4: エタノール (2mL) 中に (S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロベンジル)イソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート (20mg) を含む溶液に、KOH (18.22mg) 及び水 (0.4mL) を添加した。混合物を 85 ° で 6 時間加熱した後、1N HCl 中で pH=4 に酸性化した。全ての溶媒を真空下で除去して残渣を得、これを分取用HPLCシステムにより精製して、(S)-2-(tert-ブ

50

トキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロベンジル)イソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸を得た。LCMS (M+H) = 574.7.

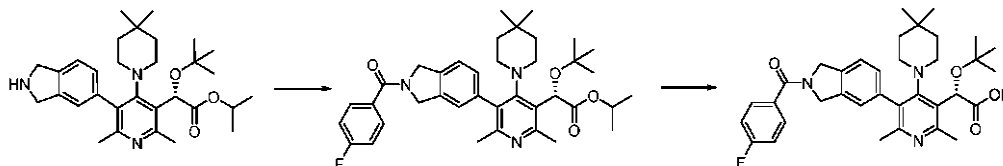
【0135】

[実施例22]

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロベンゾイル)イソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸の調製

【0136】

【化30】



10

ステップ1: DMF (1.5 mL) 中に (S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(イソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート (40 mg) 及び HATU (44.9 mg) を含む溶液に、4-フルオロ安息香酸 (16.56 mg) 及び DIPEA (0.055 mL) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。分取用HPLCシステムを使用することにより所望の生成物を単離した。LCMS (M+H) = 630.4.

【0137】

ステップ2: エタノール (2 mL) 中に (S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロベンゾイル)イソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート (19 mg) を含む溶液に、KOH (16.93 mg) 及び水 (0.4 mL) を添加した。混合物を85 °Cで6時間加熱した。混合物を1N HClでpH=4に酸性化した。全ての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-(2-(4-フルオロベンゾイル)イソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸を得た。LCMS (M+H) = 588.3.

20

【0138】

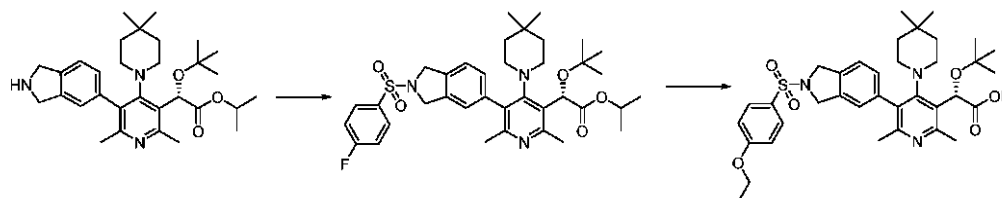
[実施例23]

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-((4-エトキシフェニル)スルホニル)イソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸の調製

30

【0139】

【化31】



ステップ1: CH₂Cl₂ (5 mL) 中に (S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(イソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート (50 mg) を含む溶液に、4-フルオロベンゼン-1-塩化スルホニル (28.7 mg) 及び iPr₂NEt (0.069 mL) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した後、5% NaHCO₃ (10 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、真空下で濃縮して、残渣を得、これを分取用HPLCシステムにより精製した。LCMS (M+H) = 666.3.

40

【0140】

ステップ2: エタノール (2 mL) 中に (S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-((4-フルオロフェニル)スルホニル)イソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート (30 mg) を含む溶液に、KOH (20.22 mg) 及び水 (0.4 mL) を添加した。混合物を85 °Cで6時間加熱した後、1N HClでpH=4に酸性化した。全ての溶媒を真空下で除去して、残渣を得、これを分取用HPLCシステムにより精製した。(S)-

50

2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-((4-エトキシフェニル)スルホニル)イソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸。LCMS (M+H) = 650.3.

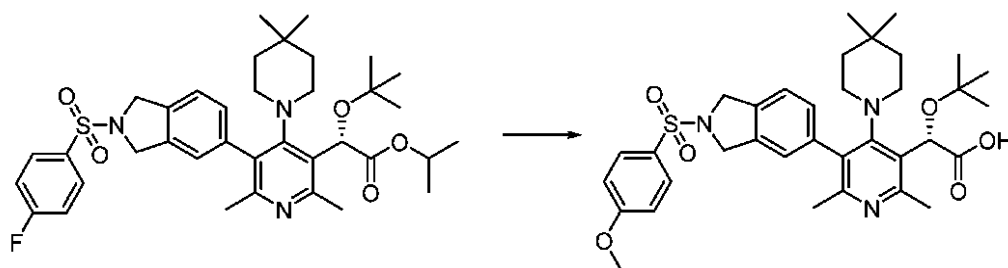
【0141】

[実施例24]

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-((4-メトキシフェニル)スルホニル)イソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸の調製

【0142】

【化32】



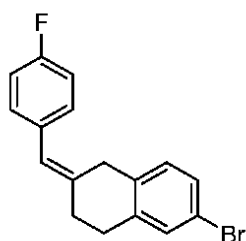
10

MeOH(2mL)中に(S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-((4-フルオロフェニル)スルホニル)イソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート(20mg)を含む溶液に、NaOH(0.2mL)を添加した。混合物を85
で6時間加熱した後、1N HClでpH=4に酸性化した。全ての溶媒を真空下で除去して、残渣
を得、これを分取用HPLCシステムにより精製した(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメ
チルピペリジン-1-イル)-5-(2-((4-メトキシフェニル)スルホニル)イソインドリン-5-イ
ル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸。LCMS (M+H) = 636.2.

20

【0143】

【化33】



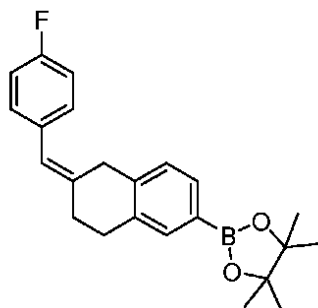
30

(Z)-6-ブromo-2-(4-フルオロベンジリデン)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン:DMSO(25
mL)中に(4-フルオロベンジル)トリフェニルホスホニウム、プロミド塩(1805mg、4.00mmol
)を含む溶液に、60%NaH(160mg、4.00mmol)を添加し、生成した混合物を室温で30分間攪拌
し、50 でさらに30分間攪拌した。DMSO(5mL)中に6-ブromo-3,4-ジヒドロナフタレン-2(1
H)-オン(900mg、4.00mmol)を含む溶液を添加し、混合物を50 で16時間加熱した。次いで
混合物を室温に冷却し、水で反応停止させ、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、乾
燥し(Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮した。残渣をバイオタージ(0~10%EtOAc/ヘキサン)により精
製して、粘性油状物として、(Z)-6-ブromo-2-(4-フルオロベンジリデン)-1,2,3,4-テトラ
ヒドロナフタレン(230mg、0.725mmol、収率18.13%)を得た。¹H NMR (500MHz, CDCl₃)
7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 3H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 6.87 (d, J=8.0 Hz
, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.77 (t, J=8.2 Hz, 2H), 2.19 (t, J=8.1 Hz, 2H
).

40

【0144】

【化 3 4】



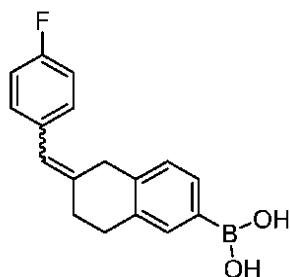
10

2-(6-(4-フルオロベンジリデン)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン:無水1,4-ジオキサン(10mL)中に6-ブromo-2-(4-フルオロベンジリデン)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(230mg、0.725mmol)を含む溶液に、ビス(ピナコラト)ジボラン(221mg、0.870mmol)及び酢酸カリウム(213mg、2.175mmol)を添加し、混合物を15分間脱気した。脱気した溶液に、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加体(59.2mg、0.073mmol)を添加し、脱気をさらに5分間継続し、その後、反応物を90℃で16時間加熱した。この時点でLCMSは反応の完了及び所望の生成物の出現を示した。室温まで冷却後、水(5mL)を添加し、混合物をエチルエーテル(25mL)で抽出し、ブラインで洗浄し(10mL)、乾燥し(Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮した。次いで、粗材料を精製して、0~20%EtOAc/ヘキサンを使用するパイオタージにより、濃厚なペーストとして2-(6-(4-フルオロベンジリデン)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン異性体(130mg、0.357mmol、収率49.2%)の分離できない混合物を得た。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.61 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.21 (dd, J=8.3, 5.6 Hz, 2H), 7.07 - 6.92 (m, 3H), 6.26 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.80 (t, J=8.1 Hz, 2H), 2.21 (t, J=8.1 Hz, 2H), 1.36 (s, 12H). LCMS (M+H) = 365.4.

20

【 0 1 4 5】

【化 3 5】



30

(6-(4-フルオロベンジリデン)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ボロン酸:アセトン(3mL)/水(1.500mL)中に2-(6-(4-フルオロベンジリデン)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(130mg、0.357mmol)を含む溶液に、NaIO₄(305mg、1.428mmol)及びNH₄OAc(110mg、1.428mmol)を添加し、生成した混合物を室温で16時間攪拌した。次いで1N HCl(1mL)を添加し、混合物を1時間攪拌した。次いで混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、ブラインで洗浄し(10mL)、乾燥し(Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮して、オフホワイト色固形物として(6-(4-フルオロベンジリデン)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ボロン酸(80mg、0.284mmol、収率79%)を得た。LCMS (M+H) = 283.4.これをそのまま次のステップで使用した。

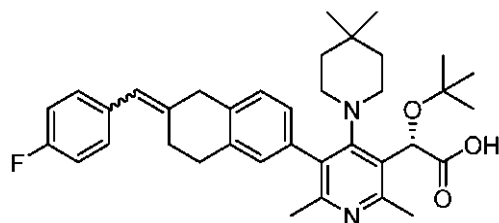
40

【 0 1 4 6】

[実施例25]

【 0 1 4 7】

【化 3 6】



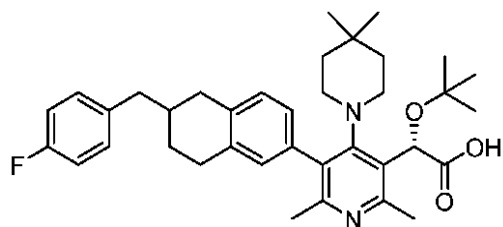
(S,E)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(6-(4-フルオロベンジリデン)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸: 1,4-ジオキサン(3mL)中に(S)-イソプロピル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(90mg、0.192mmol)、(Z)-(6-(4-フルオロベンジリデン)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ボロン酸(81mg、0.288mmol)及び2M Na₂CO₃(0.240mL、0.479mmol)を含む混合物を10分間脱気した。次いでPd(Ph₃P)₄(11.08mg、9.59 μmol)を添加し、5分間脱気し、90 で予熱した油浴中に置いた。16時間後、冷却し、エーテル(50mL)で希釈し、水(10mL)、ブライン(25mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮した。次いで、残渣を、80 で3時間、エタノール(2mL)中の1N NaOH(0.959mL、0.959mmol)で処理した。次いで混合物を冷却し、分取用HPLCにより精製して、白色固形物として(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(6-(4-フルオロベンジリデン)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸(60mg、0.097mmol、収率50.8%)を得た。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.31 (br. s., 2H), 7.19 - 7.01 (m, 3H), 6.95 - 6.80 (m, 1H), 6.33 (d, J=6.2 Hz, 1H), 5.85 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.52 (br. s., 2H), 3.37 - 3.18 (m, 3H), 2.88 - 2.68 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.95 - 1.79 (m, 1H), 1.48 (br. s., 1H), 1.33 - 1.23 (m, 1H), 1.18 (br. s., 1H), 1.12 (s, 9H), 1.05 - 0.95 (m, 1H), 0.84 (br. s., 3H), 0.64 - 0.54 (m, 3H). LCMS (M+H) = 585.7.

【 0 1 4 8】

[実施例26]

【 0 1 4 9】

【化 3 7】

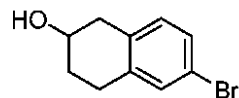


(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(6-(4-フルオロベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸: MeOH(2mL)中に(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(6-(4-フルオロベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸(60mg、0.103mmol)を含む溶液に、10%Pd-C(10.92mg、10.26 μmol)を添加し、生成した混合物をバルーン水素雰囲気下で16時間攪拌した。次いで混合物を、セライトのパッドを介してろ過し、分取用HPLCにより精製して、ジアステレオマーの分離できない混合物として、(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(6-(4-フルオロベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸(25mg、0.043mmol、収率41.5%)を得た。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.33 - 7.20 (m, 2H), 7.18 - 7.06 (m, 3H), 7.04 - 6.93 (m, 1H), 6.85 (br. s., 1H), 5.87 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.36 (br. s., 1H), 3.31 (br. s., 1H), 3.25 (br. s., 1H),

2.84 (br. s., 1H), 2.79 (br. s., 2H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.47 (br. s., 2H), 2.43 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.90 (d, $J=18.0$ Hz, 2H), 1.55 - 1.34 (m, 2H), 1.24 (br. s., 2H), 1.13 (s, 9H), 1.00 (br. s., 1H), 0.84 (br. s., 3H), 0.60 (d, $J=9.9$ Hz, 3H). LCMS ($M+H$) = 587.2.

【 0 1 5 0 】

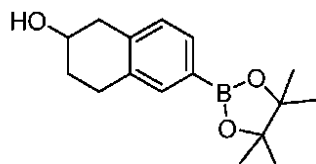
【 化 3 8 】



6-ブromo-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-オール:メタノール(20mL)/THF(6mL)中に6-ブromo-3,4-ジヒドロナフタレン-2(1H)-オン(1g、4.44mmol)を含む溶液に、 NaBH_4 (0.504g、13.33mmol)を添加し、生成した混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をパイオタージ(5~100%)EtOAc/ヘキサン)により精製して、オフホワイト色固形物として6-ブromo-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-オール(700mg、3.08mmol、収率69.4%)を得た。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) 7.28 - 7.22 (m, 2H), 6.97 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.19 (dt, $J=7.6, 3.8$ Hz, 1H), 3.05 (dd, $J=16.4, 4.7$ Hz, 1H), 2.96 (dt, $J=17.2, 5.9$ Hz, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.73 (dd, $J=16.4, 7.6$ Hz, 1H), 2.11 - 1.98 (m, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 1H), 1.60 (d, $J=3.9$ Hz, 1H).

【 0 1 5 1 】

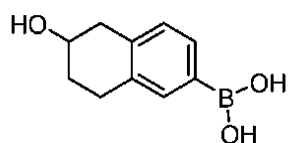
【 化 3 9 】



6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-オール:無水1,4-ジオキサン(15mL)中に6-ブromo-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-オール(800mg、3.52mmol)を含む溶液に、ビス(ピナコラト)ジボラン(1073mg、4.23mmol)及び酢酸カリウム(1037mg、10.57mmol)を添加し、混合物を15分間脱気した。脱気した溶液に $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 付加体(288mg、0.352mmol)を添加し、脱気をさらに5分間継続し、その後、反応物を90℃で16時間加熱した。室温まで冷却後、水(5mL)を添加し、混合物をエチルエーテル(25mL)で抽出し、ブラインで洗浄し(10mL)、乾燥し(Na_2SO_4)、ろ過し、濃縮した。次いで、粗材料を10~80%EtOAc/ヘキサンを使用するパイオタージにより精製して、白色固形物として6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-オールを得た。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.12 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 3.13 (dd, $J=16.6, 4.7$ Hz, 1H), 3.05 - 2.93 (m, 1H), 2.93 - 2.74 (m, 2H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.89 - 1.78 (m, 1H), 1.36 (s, 12H).

【 0 1 5 2 】

【 化 4 0 】

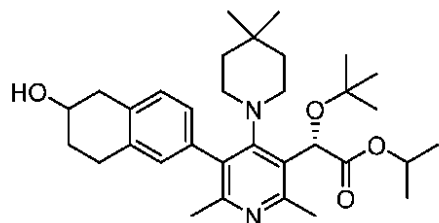


(6-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ボロン酸:アセトン(12mL)/水(6.00mL)中に6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-オール(430mg、1.568mmol)を含む溶液に、 NaIO_4 (1342mg、6.27mmol)及び NH_4OAc (484mg、6.27mmol)を添加し、生成した混合物を室温で16時間攪拌した。1N HCl(1mL)を添加し、混合物を1時間攪拌した。次いで混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、ブ

イン(10mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、ろ過し、濃縮して、オフホワイト色固形物として(6-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ボロン酸を得た。これをそのまま次のステップで使用した。 ^1H NMR (500MHz, メタノール- d_4) 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 4.06 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 3.05 (dd, $J=16.5$, 4.5 Hz, 1H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.72 (dd, $J=16.4$, 8.0 Hz, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 1H).

【 0 1 5 3 】

【 化 4 1 】



10

(2S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(6-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート:1,4-ジオキサン(10mL)中に(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(350mg、0.746mmol)、(6-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ボロン酸(215mg、1.118mmol)及び2M Na_2CO_3 (0.932mL、1.864mmol)を含む混合物を10分間脱気した。次いでPd(Ph_3P) $_4$ (43.1mg、0.037mmol)を添加し、5分間脱気し、90 で予熱した油浴中に置いた。16時間後、冷却し、エーテル(50mL)で希釈し、水(10mL)で洗浄し、ブライン(25mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、ろ過し、濃縮した。次いで残渣を、バイオタージ(5~70%EtOAc/ヘキサン)により精製して、オフホワイト色固形物として(2S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(6-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート(270mg、0.503mmol、収率67.5%)を得た。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) 7.19 - 7.11 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.92 (br. s., 1H), 6.06 (br. s., 1H), 5.10 (dq, $J=11.7$, 5.9 Hz, 1H), 4.25 (br. s., 1H), 3.28 - 3.13 (m, 2H), 3.08 - 2.96 (m, 1H), 2.95 - 2.81 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.25 (s, 2H), 2.22 (d, $J=3.6$ Hz, 2H), 2.17 - 2.02 (m, 2H), 1.96 - 1.79 (m, 2H), 1.63 (br. s., 1H), 1.60 - 1.50 (m, 1H), 1.42 - 1.32 (m, 1H), 1.28 - 1.22 (m, 6H), 1.20 (d, $J=4.4$ Hz, 9H), 0.91 (s, 3H), 0.64 (br. s., 3H). LCMS ($\text{M}+\text{H}$) = 537.4.

20

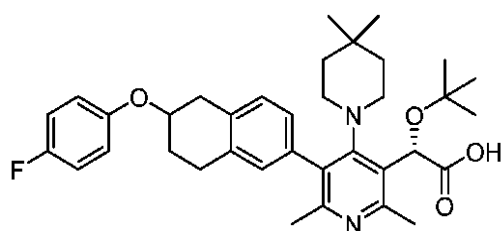
30

【 0 1 5 4 】

[実施例27]

【 0 1 5 5 】

【 化 4 2 】



40

(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(6-(4-フルオロフェノキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸:THF(2mL)中に(2S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(6-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート(50mg、0.093mmol)、4-フルオロフェノール(20.89mg、0.186mmol)

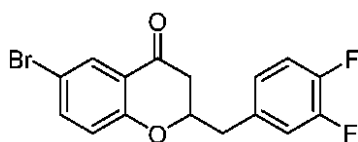
50

及び Ph_3P (48.9mg、0.186mmol)を含む攪拌溶液に、THF(0.5mL)中のアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル(42.9mg、0.186mmol)を0 で添加し、生成した混合物を室温で16時間攪拌した。次いで混合物を濃縮し、エタノール(1mL)中の10N NaOH(0.093mL、0.932mmol)で、80 で5時間処理した。次いで混合物を冷却し、HPLCにより精製して、ジアステレオマーの分離できない混合物として(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(6-(4-フルオロフェノキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸(3.4mg、5.77 μmol 、収率6.20%)を得た。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.24 - 7.09 (m, 3H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 6.89 - 6.75 (m, 1H), 5.64 (br. s., 1H), 4.90 (br. s., 1H), 3.63 (br. s., 1H), 3.24 - 3.11 (m, 1H), 2.93 (d, $J=17.6$ Hz, 2H), 2.87 - 2.74 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (s, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.81 (t, $J=12.3$ Hz, 1H), 1.49 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 1.40 - 1.22 (m, 1H), 1.17 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 1.10 (s, 9H), 0.99 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 0.85 (br. s., 3H), 0.71 - 0.55 (m, 3H). LCMS ($M+H$) = 589.2.

10

【 0 1 5 6 】

【 化 4 3 】



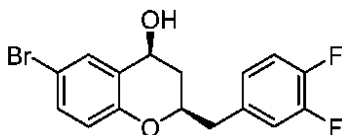
6-ブromo-2-(3,4-ジフルオロベンジル)クロマン-4-オン:トルエン(10mL)中に1-(5-ブromo-2-ヒドロキシフェニル)エタノール(0.876g、4.08mmol)を含む混合物に、酢酸(0.350mL、6.11mmol)及びピロリジン(0.337mL、4.08mmol)を添加した。次いでこれを室温で10分間攪拌し、次いで2-(3,4-ジフルオロフェニル)アセトアルデヒド(0.7g、4.48mmol)を添加した。混合物を70 に30時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。混合物をジエチルエーテル及び1Nの水性NaOHで希釈した。相を分離し、有機物をさらに多量の水で洗浄した。合わせた有機相を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を10%EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、黄色固形物として6-ブromo-2-(3,4-ジフルオロベンジル)クロマン-4-オン(300mg、0.849mmol、収率20.84%)を得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 8.00 (s, 1H), 7.57 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 2H), 7.00 (br. s., 1H), 6.90 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.74 - 4.58 (m, 1H), 3.20 - 2.99 (m, 2H), 2.73 - 2.67 (m, 2H).

20

30

【 0 1 5 7 】

【 化 4 4 】

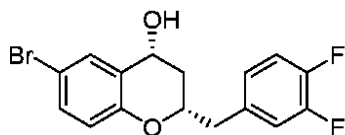


(2R,4S)-6-ブromo-2-(3,4-ジフルオロベンジル)クロマン-4-オール:MeOH(10mL)中に6-ブromo-2-(3,4-ジフルオロベンジル)クロマン-4-オン(300mg、0.849mmol)を含む混合物に、 NaBH_4 (32.1mg、0.849mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。次いでこれを水で反応停止させ、EtOAcで抽出した。有機物を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮して、白色固形物を得た。異性体を、 CO_2 中10%MeOH、150bar(流速70.0mL/分、20分間)で溶出するchiralcel OJ-H分取用カラム(30 \times 250mm、5 μm)を備えたSFCにより分離して、2つの異性体を単離した。最初のピークは $\text{RT}=12.08$ 分であった。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.59 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 7.21 - 7.08 (m, 2H), 7.01 (br. s., 1H), 6.71 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.99 - 4.86 (m, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 1H), 3.13 - 2.92 (m, 2H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 2H).

40

【 0 1 5 8 】

【化 4 5】

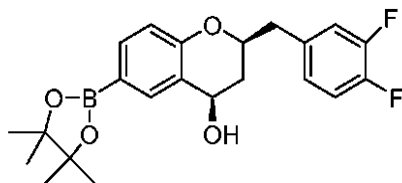


(2S,4R)-6-ブromo-2-(3,4-ジフルオロベンジル)クロマン-4-オール:MeOH(10mL)中に6-ブromo-2-(3,4-ジフルオロベンジル)クロマン-4-オン(300mg、0.849mmol)を含む混合物に、NaBH₄(32.1mg、0.849mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。次いでこれを水で反応停止させ、EtOAcで抽出した。有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、白色固形物を得た。異性体を、CO₂中10%MeOH、150bar(流速70.0mL/分、20分間)で溶出するchiralcel OJ-H分取用カラム(30×250mm、5μm)を備えたSFCカラムにより分離して、2つの異性体を単離した。第2のピークはRT=15.51分であった。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.59 (s, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 2H), 7.00 (br. s., 1H), 6.70 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.90 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.32 (dt, J=11.4, 5.8 Hz, 1H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 2.29 (dd, J=13.0, 6.1 Hz, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 2H).

10

【 0 1 5 9】

【化 4 6】



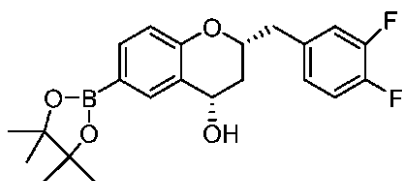
20

(2S,4R)-2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オール:ジオキサン(3mL)中に(2S,4R)-6-ブromo-2-(3,4-ジフルオロベンジル)クロマン-4-オール(100mg、0.282mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(107mg、0.422mmol)、酢酸カリウム(83mg、0.845mmol)を含む混合物を3回脱気し、次いでN₂を充填した。次いで1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(ii)ジクロリドジクロロメタン錯体(22.99mg、0.028mmol)を添加し、90℃で16時間加熱した。次いでこれを水で反応停止させ、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。次いで、残渣を、50%EtOAc/ヘキサンで溶出するパイオタージュにより精製して、白色固形物として(2S,4R)-2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オール(100mg、収率88%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.92 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 2H), 7.04 - 6.95 (m, 1H), 6.86 - 6.77 (m, 1H), 5.04 - 4.84 (m, 1H), 4.45 - 4.29 (m, 1H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 3.02 - 2.88 (m, 1H), 2.31 (ddd, J=13.1, 6.2, 2.0 Hz, 1H), 1.90 - 1.69 (m, 2H), 1.35 (s, 12H).

30

【 0 1 6 0】

【化 4 7】



40

(2R,4S)-2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オール:ジオキサン(3mL)中に(2R,4S)-6-ブromo-2-(3,4-ジフルオロベンジル)クロマン-4-オール(100mg、0.282mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(107mg、0.422mmol)及び酢酸カリウム(83mg、0.845

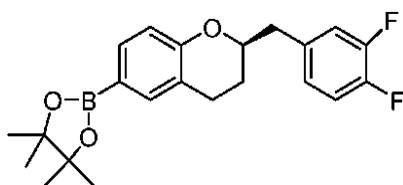
50

mmol)を含む混合物を3回脱気し、次いでN₂を充填した。次いで、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(22.99mg、0.028mmol)を添加し、90℃で16時間加熱した。次いでこれを水で反応停止させ、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。次いでこれを、50%EtOAc/ヘキサンで溶出するパイオタージにより精製して、白色固形物として(2R,4S)-2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オール(90mg、収率79%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.92 (s, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 7.06 - 6.95 (m, 1H), 6.86 - 6.77 (m, 1H), 5.05 - 4.86 (m, 1H), 4.36 (dtd, J=10.7, 6.3, 2.0 Hz, 1H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 3.02 - 2.90 (m, 1H), 2.30 (ddd, J=13.1, 6.1, 2.1 Hz, 1H), 1.93 - 1.70 (m, 2H), 1.35 (s, 12H).

10

【0161】

【化48】



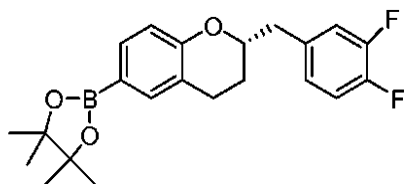
(R)-2-(2-(3,4-ジフルオロベンジル)クロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン:DCM(2mL)中に(2S,4R)-2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オール(90mg、0.224mmol)を含む混合物に、トリエチルシラン(0.286mL、1.790mmol)及びTFA(0.552mL、7.16mmol)を添加し、室温で3時間攪拌した。次いでこれをEtOAcで希釈し、NaHCO₃で洗浄し、水で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、油状物を得、これを10%EtOAc/ヘキサンで溶出するパイオタージにより精製して、白色固形物として(R)-2-(2-(3,4-ジフルオロベンジル)クロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(60mg、0.155mmol、収率69.4%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.19 - 7.06 (m, 2H), 7.04 - 6.95 (m, 1H), 6.81 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 1H), 3.05 (dd, J=14.1, 6.7 Hz, 1H), 2.93 - 2.71 (m, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.81 - 1.64 (m, 1H), 1.35 (s, 12H).

20

30

【0162】

【化49】

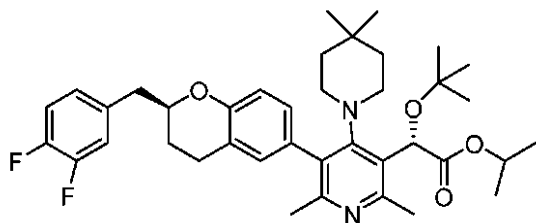


(S)-2-(2-(3,4-ジフルオロベンジル)クロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン:DCM(10mL)中に(2R,4S)-2-(4-フルオロベンジル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オール(140mg、0.364mmol)を含む混合物に、トリエチルシラン(0.466mL、2.91mmol)、TFA(0.898mL、11.66mmol)を添加し、室温で3時間攪拌した。これをEtOAcで希釈し、NaHCO₃及び水で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、白色固形物として(S)-2-(2-(4-フルオロベンジル)クロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(100mg、0.272mmol、収率74.5%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.64 - 7.50 (m, 2H), 7.25 (dd, J=8.7, 5.3 Hz, 2H), 7.05 - 6.96 (m, 2H), 6.81 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.29 - 4.14 (m, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 1H), 2.94 - 2.76 (m, 3H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.39 - 1.31 (m, 12H).

40

【0163】

【化 5 0】



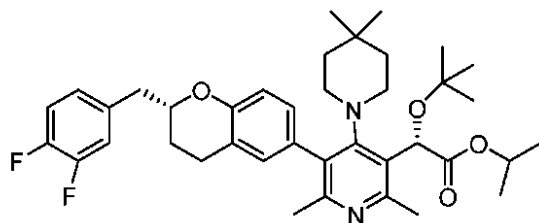
(S)-イソプロピル2-tert-ブトキシ-2-(5-((S)-2-(3,4-ジフルオロベンジル)クロマン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート: ジオキサン(3mL)及び水(0.3mL)中に(R)-2-(2-(3,4-ジフルオロベンジル)クロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(42.8mg、0.111mmol)、(S)-イソプロピル2-(5-プロモ-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(40mg、0.085mmol)、リン酸カリウム(136mg、0.639mmol)を含む混合物を3回、真空にし、N₂を充填した。次いで、Pd(Ph₃P)₄(19.69mg、0.017mmol)を添加し、85℃で16時間加熱した。次いでこれをEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、50mgの油状物を得、次いでこれを、25%EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージにより精製して、白色固形物として(S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-((S)-2-(3,4-ジフルオロベンジル)クロマン-6-イル)-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(25mg、0.039mmol、収率45.2%)を単離した。LCMS (M+H) = 649.4.

10

20

【0164】

【化 5 1】



30

(S)-イソプロピル2-tert-ブトキシ-2-(5-((R)-2-(3,4-ジフルオロベンジル)クロマン-6-イル)-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: ジオキサン(3mL)及び水(0.3mL)中に(S)-2-(2-(3,4-ジフルオロベンジル)クロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(42.8mg、0.111mmol)、(S)-イソプロピル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(40mg、0.085mmol)及びリン酸カリウム(136mg、0.639mmol)を含む混合物を3回、真空にし、N₂を充填した。次いでこれにPd(Ph₃P)₄(19.69mg、0.017mmol)を添加し、85℃で16時間加熱した。次いでこれをEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、50mgの油状物を得、次いでこれを、白色固形物として25%EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージにより精製して、(S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-((R)-2-(3,4-ジフルオロベンジル)クロマン-6-イル)-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(25mg、0.039mmol、収率45.2%)を単離した。LCMS (M+H) = 649.5.

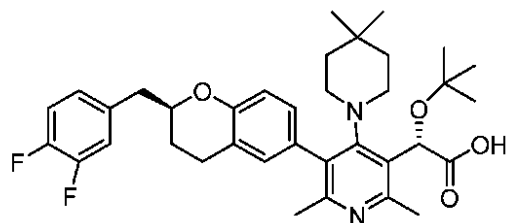
40

【0165】

[実施例28]

【0166】

【化 5 2】



(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-((S)-2-(3,4-ジフルオロベンジル)クロマン-6-イル)-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:エタノール(2mL)、水(.2mL)中に(S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-((S)-2-(3,4-ジフルオロベンジル)クロマン-6-イル)-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(25mg、0.039mmol)、KOH(2.162mg、0.039mmol)を含む混合物を16時間還流させた。次いでこれをろ過し、分取用HPLCにより精製して、白色固形物として(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-((S)-2-(3,4-ジフルオロベンジル)クロマン-6-イル)-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(10.5mg、0.017mmol、収率44.9%)を得た。LCMS (M+H) = 607.5.

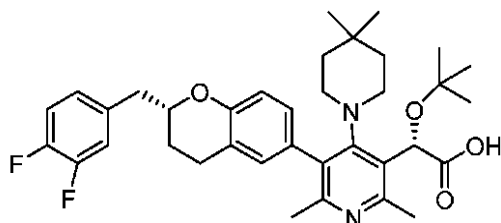
10

【 0 1 6 7 】

[実施例29]

【化 5 3】

20

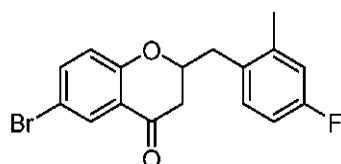


(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-((R)-2-(3,4-ジフルオロベンジル)クロマン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸:エタノール(2mL)及び水(0.2mL)中に(S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-((R)-2-(3,4-ジフルオロベンジル)クロマン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート(25mg、0.039mmol)、KOH(2.162mg、0.039mmol)を含む混合物を16時間還流させた。次いでこれをろ過し、pre HPLCにより精製して、白色固形物として(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-((R)-2-(3,4-ジフルオロベンジル)クロマン-6-イル)-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(19.3mg、0.032mmol、収率83%)を得た。LCMS (M+H) = 607.2.

30

【 0 1 6 8 】

【化 5 4】



40

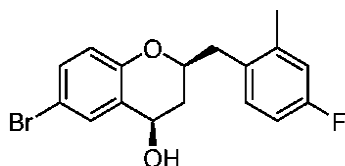
6-ブromo-2-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)クロマン-4-オン:トルエン(10mL)中に1-(5-ブromo-2-ヒドロキシフェニル)エタノン(1.413g、6.57mmol)を含む混合物に、酢酸(0.564mL、9.86mmol)、ピロリジン(0.543mL、6.57mmol)を添加した。次いでこれを室温で10分間攪拌し、次いで、2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)アセトアルデヒド(1g、6.57mmol)を添加した。混合物を70℃で30時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。混合物をEtOAc及び1Nの水性NaOHで希釈した。相を分離し、有機物をより多量の水で洗浄した。合わせた有機相を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、濃縮した。濃縮物を10%EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、6-ブromo-2-(4-フルオロ

50

-2-メチルベンジル)クロマン-4-オン(150mg、0.430mmol、収率6.54%)を単離した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.08 - 7.90 (m, 1H), 7.56 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 1H), 6.96 - 6.82 (m, 3H), 4.74 - 4.52 (m, 1H), 3.21 (dd, J=14.4, 6.8 Hz, 1H), 3.03 (dd, J=14.3, 6.2 Hz, 1H), 2.80 - 2.60 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).

【0169】

【化55】



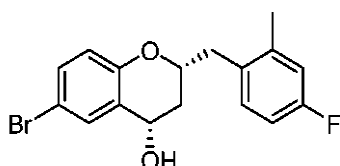
10

(2S,4R)-6-ブromo-2-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)クロマン-4-オール:MeOH(3mL)中に6-ブromo-2-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)クロマン-4-オン(150mg、0.430mmol)及びNaBH₄(16.25mg、0.430mmol)を含む混合物を室温で1時間攪拌した。次いでこれをNH₄Clで反応停止させ、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。異性体を、CO₂中10%MeOH、150bar(流速70.0mL/分、20分間)で溶出するchiralcel OJ-H分取用カラム(30×250mm、5μm)を備えたSFCにより分離して、1つの白色固形物として異性体を単離する。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.59 (dd, J=2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.18 (dd, J=8.3, 5.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.81 (m, 2H), 6.69 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.93 - 4.82 (m, 1H), 4.30 (dtd, J=11.3, 6.5, 1.8 Hz, 1H), 3.14 (dd, J=14.2, 6.4 Hz, 1H), 2.93 (dd, J=14.2, 6.6 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (ddd, J=13.0, 6.2, 1.8 Hz, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 2H).

20

【0170】

【化56】



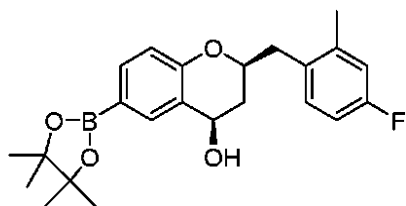
30

(2R,4S)-6-ブromo-2-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)クロマン-4-オール: MeOH(3mL)中に6-ブromo-2-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)クロマン-4-オン(150mg、0.430mmol)及びNaBH₄(16.25mg、0.430mmol)を含む混合物を室温で1時間攪拌した。次いでこれをNH₄Clで反応停止させ、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。異性体を、CO₂中10%MeOH、150bar(流速70.0mL/分、20分間)で溶出するchiralcel OJ-H分取用カラム(30×250mm、5μm)を備えたSFCにより分離して、白色固形物として異性体を2つ単離した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.59 (s, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 1H), 6.98 - 6.84 (m, 2H), 6.69 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.95 - 4.77 (m, 1H), 4.30 (dt, J=12.2, 6.1 Hz, 1H), 3.14 (dd, J=13.9, 6.6 Hz, 1H), 2.93 (dd, J=14.3, 6.7 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (dd, J=13.3, 5.7 Hz, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 3H).

40

【0171】

【化57】



(2S,4R)-2-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オール:ジオキササン(3mL)中に4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(76mg、0.299mmol)、(2S,4R)-6-ブromo-2-(4-

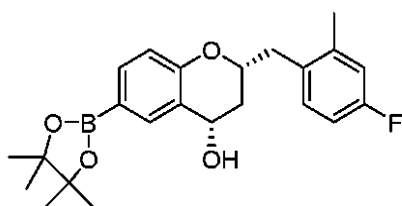
50

フルオロ-2-メチルベンジル)クロマン-4-オール(70mg、0.199mmol)、酢酸カリウム(58.7mg、0.598mmol)を含む混合物を3回脱気し、次いでN₂を充填した。次いで、これに1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(16.28mg、0.020mmol)を添加し、90℃で16時間加熱した。次いでこれを水で反応停止させ、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。次いでこれを50%EtOAc/ヘキサンで溶出するパイオタージにより精製して、白色固形物として(2S,4R)-2-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オール(70mg、0.176mmol、収率88%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.93 (s, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.80 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.91 (dd, J=10.0, 6.1 Hz, 1H), 4.33 (dtd, J=11.0, 6.6, 2.0 Hz, 1H), 3.16 (dd, J=13.9, 6.4 Hz, 1H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (ddd, J=13.0, 6.1, 2.0 Hz, 1H), 1.82 (dt, J=12.9, 10.7 Hz, 2H), 1.35 (s, 12H).

10

【0172】

【化58】



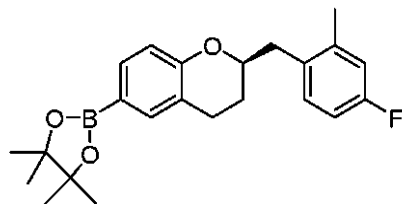
20

(2R,4S)-2-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オール:ジオキサン(3mL)中に4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(76mg、0.299mmol)、(2R,4S)-6-ブromo-2-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)クロマン-4-オール(70mg、0.199mmol)、酢酸カリウム(58.7mg、0.598mmol)を含む混合物を3回脱気し、次いでN₂を充填した。次いで1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(16.28mg、0.020mmol)を添加し、90℃で16時間加熱した。次いでこれを水で反応停止させ、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。次いでこれを、50%EtOAc/ヘキサンで溶出するパイオタージにより精製して、白色固形物として(2R,4S)-2-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オール(70mg、88%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.00 - 7.89 (m, 1H), 7.64 (dd, J=8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.3, 5.9 Hz, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 2H), 6.83 - 6.76 (m, 1H), 4.91 (dt, J=10.0, 6.9 Hz, 1H), 4.33 (dtd, J=11.0, 6.6, 2.0 Hz, 1H), 3.30 - 3.07 (m, 1H), 3.02 - 2.83 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (ddd, J=13.1, 6.2, 2.0 Hz, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.35 (s, 12H).

30

【0173】

【化59】



40

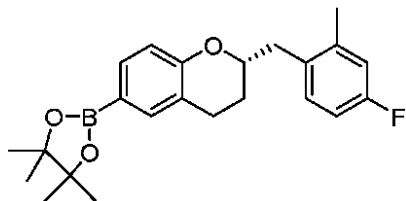
(R)-2-(2-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)クロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン:DCM(2mL)中に(2S,4R)-2-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オール(70mg、0.176mmol)、トリエチルシラン(0.225mL、1.406mmol)、TFA(0.433mL、5.62mmol)を含む混合物を室温で3時間攪拌した。次いでこれをEtOAcで希釈し、NaHCO₃、水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、白色固形物として(R)-2-(2-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)クロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(50mg、0.131mmol、収率74.4

50

%)を得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.67 - 7.50 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 6.98 - 6.65 (m, 3H), 4.21 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J=14.2, 6.4$ Hz, 1H), 2.91 - 2.66 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.02 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 1.88 - 1.67 (m, 1H), 1.44 - 1.22 (m, 12H).

【 0 1 7 4 】

【 化 6 0 】



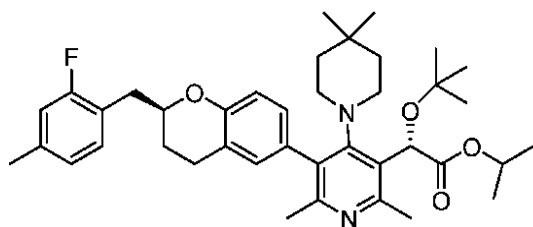
10

(S)-2-(2-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)クロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン:DCM(2mL)中に(2R,4S)-2-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オール(70mg、0.174mmol)、トリエチルシラン(0.222mL、1.392mmol)、TFA(0.429mL、5.57mmol)を含む混合物を室温で3時間攪拌した。次いでこれをEtOAcで希釈し、 NaHCO_3 で洗浄し、水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮して、白色固形物として(S)-2-(2-(3,4-ジフルオロベンジル)クロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(50mg、0.129mmol、収率74.4%)を得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.77 - 7.47 (m, 2H), 7.27 - 7.12 (m, 1H), 6.98 - 6.70 (m, 3H), 4.52 - 4.05 (m, 1H), 3.28 - 3.02 (m, 1H), 3.01 - 2.72 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.13 - 1.91 (m, 1H), 1.90 - 1.65 (m, 1H), 1.35 (s, 12H).

20

【 0 1 7 5 】

【 化 6 1 】



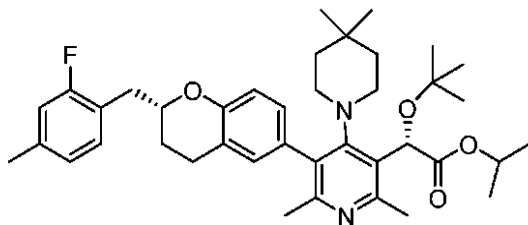
30

(S)-イソプロピル2-tert-ブトキシ-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((S)-2-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート:ジオキサン(3mL)及び水(0.3mL)中に(R)-2-(2-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)クロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(63.5mg、0.166mmol)、(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(60mg、0.128mmol)、リン酸カリウム(203mg、0.959mmol)を含む混合物を3回、真空にし、 N_2 を充填した。次いで、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (29.5mg、0.026mmol)を添加し、85℃で16時間加熱した。次いでこれをEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機物を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮して、50mgの油状物を得、次いでこれを50%EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージにより精製して、白色固形物として(S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((S)-2-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート(31mg、0.048mmol、収率37.6%)を単離した。LCMS (MS+H) = 645.3.

40

【 0 1 7 6 】

【化 6 2】



(S)-イソプロピル2-tert-ブトキシ-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((R)-2-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート: ジオキサン (3mL) 及び水 (0.3mL) 中に (S)-2-(2-(4-フルオロ-2-メチルベンジル)クロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (85mg、0.222mmol)、(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 (80mg、0.170mmol)、リン酸カリウム (271mg、1.278mmol) を含む混合物を3回、真空にし、N₂を充填した。次いでこれを添加し、85 で16時間加熱した。次いでこれをEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、50mgの油状物を得、次いでこれを、50%EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージにより精製して、白色固形物として (S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((R)-2-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート (40mg、0.062mmol、収率36.4%) を単離した。LCMS (M+H) = 645.3.

10

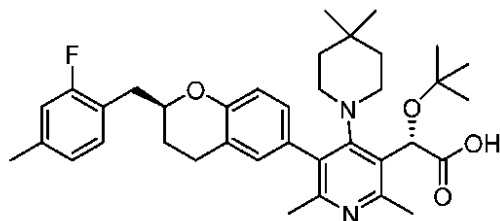
20

【 0 1 7 7】

[実施例30]

【 0 1 7 8】

【化 6 3】



30

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((S)-2-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸: EtOH (2mL) 中に (S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((S)-2-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート (30mg、0.047mmol) 及びNaOH (0.093mL、0.930mmol) を含む混合物を5時間還流させた。次いでこれを室温に冷却し、ろ過し、濃縮した。次いでこれを分取用HPLCにより精製して、白色固形物として (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((S)-2-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸 (13mg、0.020mmol、収率44.0%) を得た。LCMS (M+H) = 603.2.

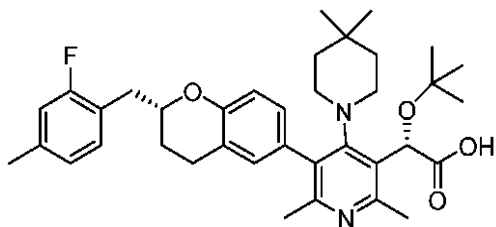
40

【 0 1 7 9】

[実施例31]

【 0 1 8 0】

【化 6 4】

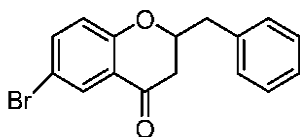


(S)-2-tert-ブトキシ-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((R)-2-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸:EtOH(2mL)中に(S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((R)-2-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート(40mg、0.062mmol)、NaOH(0.062mL、0.620mmol)を含む混合物を5時間還流させた。次いでこれを室温に冷却し、ろ過し、分取用HPLCにより精製して、オフホワイト色固形物として(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((R)-2-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸(12mg、0.020mmol、収率31.5%)を単離した。LCMS (M+H) = 603.2.

10

【 0 1 8 1】

【化 6 5】



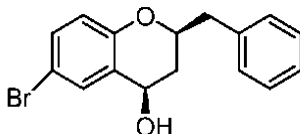
20

2-ベンジル-6-ブロモクロマン-4-オン:CH₂Cl₂(1mL)中に6-プロモ-4H-クロメン-4-オン(200mg、0.889mmol)を含む溶液に、トリメチルシリルトリフルオロメタン-スルホネート(0.209mL、1.155mmol)を室温で添加した。1時間攪拌した後、テトラヒドロフラン(7mL)を添加し、次いで-78℃に冷却した。混合物に、ベンジルマグネシウムブロミド(1.284mL、1.155mmol)を添加した。-78℃で1時間攪拌した後、1Mの水性NH₄Clを添加し、これを室温に温め、室温で2時間攪拌した。次いでこれを水で反応停止させた。次いでこれをエーテルで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、油状物を得、次いでこれを、10% EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージにより精製して、2-ベンジル-6-ブロモクロマン-4-オン(0.86g、2.71mmol、収率30.5%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.00 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.18 (m, 4H), 6.95 - 6.83 (m, 1H), 4.78 - 4.60 (m, 1H), 3.23 (dd, J=14.1, 6.2 Hz, 1H), 3.06 (dd, J=13.9, 6.4 Hz, 1H), 2.73 - 2.66 (m, 2H).

30

【 0 1 8 2】

【化 6 6】



40

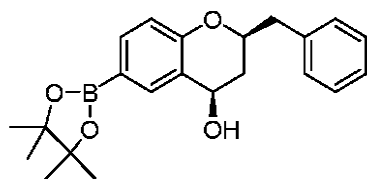
(2S,4R)-2-ベンジル-6-ブロモクロマン-4-オール:MeOH(20mL)中に2-ベンジル-6-ブロモクロマン-4-オン(500mg、1.576mmol)を含む混合物に、NaBH₄(59.6mg、1.576mmol)を0℃で添加し、室温で1時間攪拌した。次いでこれを水で反応停止させ、EtOAcで抽出した。有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、油状物を得、次いでこれを、20%EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージにより精製して、2-ベンジル-6-ブロモクロマン-4-オール(480mg、1.504mmol、収率95%)を得た。異性体を、10%EtOH/90%CO₂で溶出するSFCカラム(chiralcel OJ-H、21×250mm、5μm)で分離して、1つの異性体を(2S,4R)-2-ベンジル-6-ブロモクロマン-4-オールとして得た。LCMS(M+1+Na)=341.0. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.59 (s, 1H), 7.39 - 7.21 (m, 6H), 6.72 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.95 - 4.80 (m, 1H), 4.43 -

50

4.28 (m, 1H), 3.16 (dd, J=13.7, 6.1 Hz, 1H), 2.96 (dd, J=13.7, 6.8 Hz, 1H), 2.31 (dd, J=13.1, 6.0 Hz, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 2H).

【 0 1 8 3 】

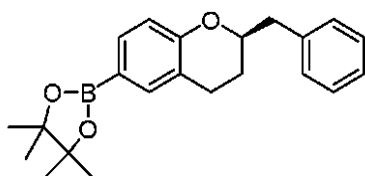
【 化 6 7 】



(2S,4R)-2-ベンジル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オール: ジオキサン(10mL)中に(2S,4R)-2-ベンジル-6-ブromクロマン-4-オール(150mg、0.470mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(179mg、0.705mmol)、酢酸カリウム(138mg、1.410mmol)を含む混合物を3回脱気し、次いでN₂を充填した。次いで、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(ii)ジクロリドジクロロメタン錯体(38.4mg、0.047mmol)を添加し、90 で16時間加熱した。次いでこれを水で反応停止させ、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。次いでこれを、20%EtOAc/ヘキサンで溶出するパイオタージにより精製して、(2S,4R)-2-ベンジル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オール(80mg、0.218mmol、収率46.5%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.93 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 5H), 6.83 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.92 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.38 (dt, J=11.1, 5.7 Hz, 1H), 3.18 (dd, J=13.7, 6.1 Hz, 1H), 2.98 (dd, J=13.6, 6.7 Hz, 1H), 2.33 (dd, J=12.7, 5.9 Hz, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 2H), 1.35 (s, 12H).

【 0 1 8 4 】

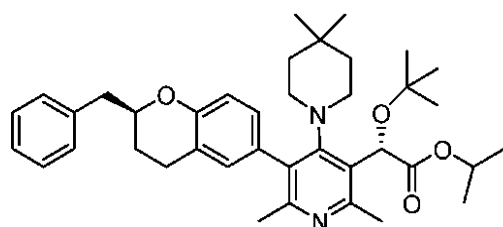
【 化 6 8 】



(R)-2-(2-ベンジルクロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン: CH₂Cl₂(2mL)中に(2S,4R)-2-ベンジル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オール(140mg、0.382mmol)を含む混合物に、トリエチルシラン(0.488mL、3.06mmol)、TFA(0.942mL、12.23mmol)を0 で添加した。次いでこれを0 で0.5時間攪拌し、次いで室温で1時間攪拌した。これをNaHCO₃で反応停止させ、EtOAcで抽出した。有機物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、白色固形物として、(R)-2-(2-ベンジルクロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(90mg、0.257mmol、収率67.2%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 5H), 7.14 - 7.00 (m, 1H), 6.87 - 6.79 (m, 1H), 4.36 - 4.19 (m, 1H), 3.22 - 3.11 (m, 1H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.83 - 2.75 (m, 2H), 2.01 (d, J=13.4 Hz, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.35 (s, 12H).

【 0 1 8 5 】

【 化 6 9 】



10

20

30

40

50

(S)-イソプロピル2-(5-((S)-2-ベンジルクロマン-6-イル)-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:ジオキサン(3mL) 及び水(0.3mL)中に(R)-2-(2-ベンジルクロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(56.0mg、0.160mmol)、(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)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(50mg、0.103mmol)、リン酸カリウム(170mg、0.799mmol)を含む混合物を3回、真空にし、N₂を充填した。次いで、Pd(Ph₃P)₄(24.61mg、0.021mmol)を添加し、85 で16時間加熱した。次いでこれをEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、50mgの油状物を得、次いでこれを、25%EtOAc/ヘキサンで溶出するパイオタージにより精製して、白色固形物として(S)-イソプロピル2-(5-((S)-2-ベンジルクロマン-6-イル)-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(18mg、0.029mmol、収率27.6%)を単離した。LCMS (M+H) = 613.3.

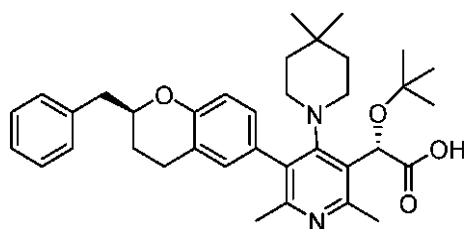
10

【0186】

[実施例32]

【0187】

【化70】



20

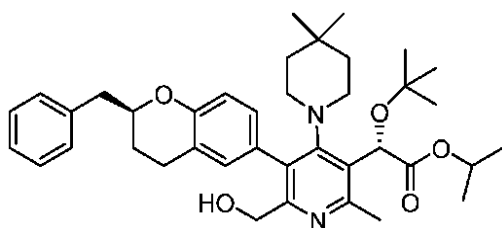
(S)-2-(5-((S)-2-ベンジルクロマン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸:エタノール(2mL)、水(.2mL)中に(S)-イソプロピル2-(5-((S)-2-ベンジルクロマン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(31mg、0.049mmol)、KOH(13.83mg、0.246mmol)を含む混合物を16時間還流させた。次いでこれを室温に冷却し、ろ過し、分取用HPLCにより精製して、白色固形物として(S)-2-(5-((S)-2-ベンジルクロマン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸(25mg、0.043mmol、収率86%)を得た。LCMS (M+H) = 587.5. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.36 - 7.30 (m, 4H), 7.25 (br. s., 1H), 7.00 (d, J=10.6 Hz, 1H), 6.79 - 6.72 (m, 2H), 5.30 (br. s., 1H), 4.38 - 4.06 (m, 3H), 4.02 - 3.86 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 3.12 - 3.00 (m, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.84 - 2.64 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.24 - 2.03 (m, 1H), 1.99 (br. s., 1H), 1.71 (br. s., 1H), 1.51 (br. s., 1H), 1.24 (br. s., 1H), 1.13 (d, J=10.6 Hz, 1H), 1.10 - 1.03 (m, 9H), 0.97 (d, J=9.9 Hz, 1H), 0.84 (s, 3H), 0.73 - 0.61 (m, 3H).

30

【0188】

40

【化71】



(S)-イソプロピル2-(5-((S)-2-ベンジルクロマン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル)-2-tert-ブトキシアセテート

50

: ジオキサン (3mL) 及び水 (0.3mL) 中に (R)-2-(2-ベンジルクロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (54.1mg、0.154mmol)、(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)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート (50mg、0.103mmol)、リン酸カリウム (164mg、0.772mmol) を含む混合物を3回、真空にし、N₂を充填した。次いで、Pd(Ph₃P)₄ (23.80mg、0.021mmol) を添加し、85℃で16時間加熱した。次いでこれをEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、50mgの油状物を得、次いでこれを、50%EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージにより精製して、白色固形物として (S)-2-(5-((S)-2-ベンジルクロマン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート (31mg、0.049mmol、収率47.9%) を単離した。LCMS (M+H) = 629.3.

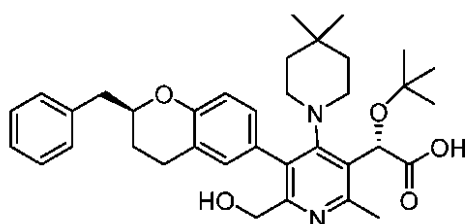
10

【0189】

[実施例33]

【0190】

【化72】



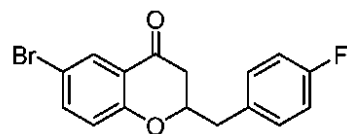
20

(S)-2-(5-((S)-2-ベンジルクロマン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸: エタノール (2mL)、水 (.2mL) 中に (S)-イソプロピル2-(5-((S)-2-ベンジルクロマン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート (31mg、0.049mmol)、KOH (13.83mg、0.246mmol) を含む混合物を16時間還流させた。次いでこれを室温に冷却し、ろ過し、分取用HPLCにより精製して、白色固形物として (S)-2-(5-((S)-2-ベンジルクロマン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸 (25mg、0.043mmol、収率86%) を得た。LCMS (M+H) = 587.5. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.36 - 7.30 (m, 4H), 7.25 (br. s., 1H), 7.00 (d, J=10.6 Hz, 1H), 6.79 - 6.72 (m, 2H), 5.30 (br. s., 1H), 4.38 - 4.06 (m, 3H), 4.02 - 3.86 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 3.12 - 3.00 (m, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.84 - 2.64 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.24 - 2.03 (m, 1H), 1.99 (br. s., 1H), 1.71 (br. s., 1H), 1.51 (br. s., 1H), 1.24 (br. s., 1H), 1.13 (d, J=10.6 Hz, 1H), 1.10 - 1.03 (m, 9H), 0.97 (d, J=9.9 Hz, 1H), 0.84 (s, 3H), 0.73 - 0.61 (m, 3H).

30

【0191】

【化73】



40

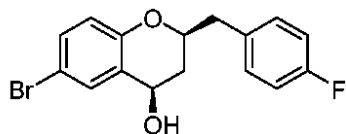
6-ブromo-2-(4-フルオロベンジル)クロマン-4-オン: トルエン (5mL) 中に1-(5-ブromo-2-ヒドロキシフェニル)エタノン (1.3g、6.05mmol) を含む混合物に、酢酸 (0.346mL、6.05mmol) 及びピロリジン (0.500mL、6.05mmol) を添加した。次いでこれを室温で10分間攪拌し、次いで2-(4-フルオロフェニル)アセトアルデヒド (1.002g、7.25mmol) を添加した。混合物を70℃に18時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。混合物をジエチルエーテル及び1Nの水性NaOHで希釈した。相を分離し、有機物をより多量の水で洗浄した。合わせた有機相を乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、濃縮した。濃縮物を10%EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオ

50

タージシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、6-ブロモ-2-(4-フルオロベンジル)クロマン-4-オン(500mg、1.492mmol、収率24.68%)を単離した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.00 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.2, 5.5 Hz, 2H), 7.05 (t, J=8.6 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.71 - 4.60 (m, 1H), 3.22 - 3.13 (m, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.71 - 2.66 (m, 2H).

【 0 1 9 2 】

【 化 7 4 】



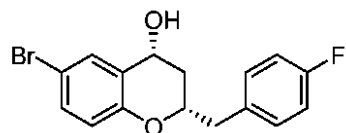
10

(2S,4R)-6-ブロモ-2-(4-フルオロベンジル)クロマン-4-オール:MeOH(10mL)中に6-ブロモ-2-(4-フルオロベンジル)クロマン-4-オン(300mg、0.895mmol)を含む混合物に、NaBH₄(33.9mg、0.895mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。次いでこれをNH₄Clで反応停止させ、EtOAcで抽出した。有機物をMgSO₄で乾燥した、ろ過し、濃縮した。異性体を、10%EtOH/90%CO₂で溶出するSFCカラム(chiralcel OJ-H、21×250mm、5 μm)により分離して、(2R,4S)-6-ブロモ-2-(4-フルオロベンジル)クロマン-4-オール(100mg、0.297mmol、収率33.1%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.59 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 3H), 7.03 (t, J=8.7 Hz, 2H), 6.70 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.97 - 4.80 (m, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 1H), 3.18 - 3.02 (m, 1H), 2.95 (dd, J=13.9, 6.4 Hz, 1H), 2.29 (ddd, J=13.0, 6.3, 1.7 Hz, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 2H).

20

【 0 1 9 3 】

【 化 7 5 】

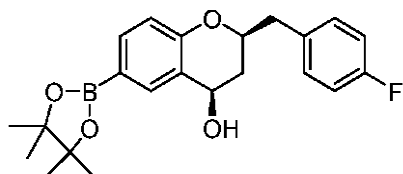


(2S,4R)-6-ブロモ-2-(4-フルオロベンジル)クロマン-4-オール:MeOH(10mL)中に6-ブロモ-2-(4-フルオロベンジル)クロマン-4-オン(300mg、0.895mmol)を含む混合物にNaBH₄(33.9mg、0.895mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。次いでこれをNH₄Clで反応停止させ、EtOAcで抽出した。有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。異性体を、10%EtOH/90%CO₂で溶出するSFCカラム(chiralcel OJ-H、21×250mm、5 μm)で、(2S,4R)-6-ブロモ-2-(4-フルオロベンジル)クロマン-4-オール(100mg、0.297mmol、収率33.1%)へと分離した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.59 (dd, J=2.3, 0.9 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 7.10 - 6.94 (m, 2H), 6.70 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.89 (dd, J=17.1, 7.6 Hz, 1H), 4.32 (dtd, J=11.2, 6.3, 2.0 Hz, 1H), 3.22 - 3.02 (m, 1H), 3.02 - 2.83 (m, 1H), 2.29 (ddd, J=13.0, 6.2, 1.8 Hz, 1H), 1.85 - 1.64 (m, 2H).

30

【 0 1 9 4 】

【 化 7 6 】



40

(2S,4R)-2-(4-フルオロベンジル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オール:ジオキサン(3mL)中に(2S,4R)-6-ブロモ-2-(4-フルオロベンジル)クロマン-4-オール(130mg、0.386mmol)及び酢酸カリウム(114mg、1.157mmol)を含む混合物を3回脱気し、次いでN₂を充填した。次いで、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセンパラジウム(ii)ジクロリドジクロロメタン錯体(31.5mg、0.039mmol)を添加し、90℃で16時間加熱した。次いでこれを水で反応停止させ、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO

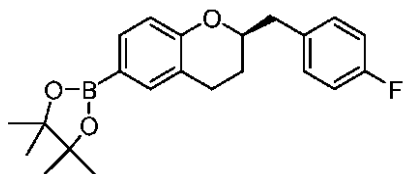
50

4で乾燥し、ろ過し、濃縮した。次いでこれを、50%EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージにより精製して、白色固形物として(2S,4R)-2-(4-フルオロベンジル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オール(140mg、0.364mmol、収率95%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.92 (s, 1H), 7.64 (dd, J=8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 6.85 - 6.77 (m, 1H), 4.98 - 4.86 (m, 1H), 4.35 (dtd, J=11.0, 6.4, 2.0 Hz, 1H), 3.12 (dd, J=13.9, 6.4 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=13.9, 6.1 Hz, 1H), 2.31 (ddd, J=13.1, 6.2, 2.0 Hz, 1H), 1.91 - 1.70 (m, 2H), 1.36 - 1.33 (m, 12H).

【0195】

【化77】

10

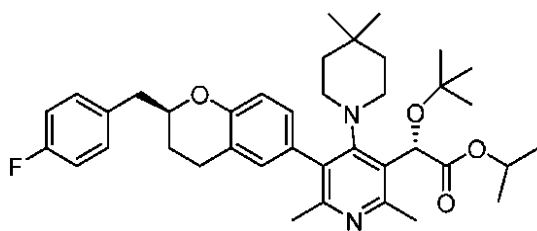


(R)-2-(2-(4-フルオロベンジル)クロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン:DCM(10mL)中に(2S,4R)-2-(4-フルオロベンジル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オール(140mg、0.364mmol)を含む混合物に、トリエチルシラン(0.466mL、2.91mmol)、TFA(0.898mL、11.66mmol)を添加し、室温で3時間攪拌した。次いでこれをEtOAcで希釈し、NaHCO₃で洗浄し、水で洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、白色固形物として(R)-2-(2-(4-フルオロベンジル)クロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(100mg、0.272mmol、収率74.5%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.07 - 6.96 (m, 2H), 6.81 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.22 (t, J=6.4 Hz, 1H), 3.10 (dd, J=13.9, 6.1 Hz, 1H), 2.94 - 2.73 (m, 3H), 2.00 (d, J=13.0 Hz, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.35 (s, 12H.).

【0196】

【化78】

30



(S)-イソプロピル2-tert-ブトキシ-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((S)-2-(4-フルオロベンジル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート:ジオキサン(3mL)及び水(0.3mL)中に(R)-2-(2-(4-フルオロベンジル)クロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(51.0mg、0.138mmol)、(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(50mg、0.107mmol)、リン酸カリウム(170mg、0.799mmol)を含む混合物を真空にし、N₂を3回充填した。次いで、Pd(Ph₃P)₄(24.61mg、0.021mmol)を添加し、85で16時間加熱した。次いでこれをEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、50mgの油状物を得、次いでこれを、25%EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージにより精製して、白色固形物として(S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((S)-2-(4-フルオロベンジル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート(25mg、0.040mmol、収率37.2%)を単離した。LCMS (M+H) = 631.1.

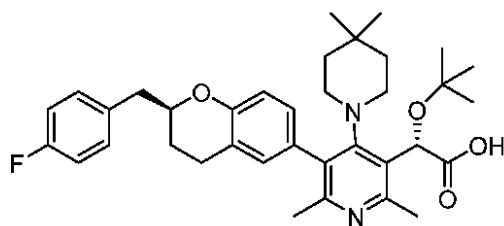
【0197】

50

[実施例34]

【0198】

【化79】



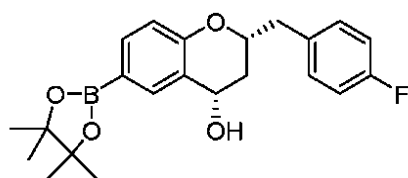
10

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((S)-2-(4-フルオロベンジル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸:EtOH(2mL)及び水(0.2mL)中に(S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((S)-2-(4-フルオロベンジル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート(25mg、0.040mmol)、KOH(2.223mg、0.040mmol)を含む混合物を16時間還流させた。次いでこれを室温に冷却し、ろ過し、分取用HPLCにより精製して、白色固形物として(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((S)-2-(4-フルオロベンジル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸(17.8mg、0.030mmol、収率76%)を単離した。LCMS (M+H) = 589.2.

20

【0199】

【化80】



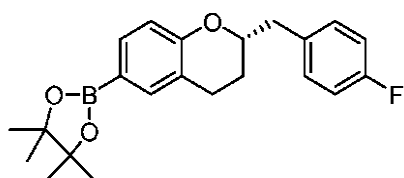
(2R,4S)-2-(4-フルオロベンジル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オール:ジオキサン(3mL)中に(2R,4S)-6-ブromo-2-(4-フルオロベンジル)クロマン-4-オール(130mg、0.386mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(147mg、0.578mmol)を含む混合物を3回脱気し、次いでN₂を充填した。次いで1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(31.5mg、0.039mmol)を添加し、90 で16時間加熱した。次いでこれを水で反応停止させ、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。次いでこれを、50%EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージにより精製して、白色固形物として(2R,4S)-2-(4-フルオロベンジル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オール(90mg、0.234mmol、収率60.8%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.92 (s, 1H), 7.64 (dd, J=8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.05 - 6.99 (m, 2H), 6.82 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.92 (br. s., 1H), 4.35 (dtd, J=10.9, 6.3, 2.0 Hz, 1H), 3.12 (dd, J=13.9, 6.4 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=13.9, 6.4 Hz, 1H), 2.31 (ddd, J=13.1, 6.2, 2.0 Hz, 1H), 1.87 - 1.71 (m, 2H), 1.35 (s, 12H).

30

40

【0200】

【化81】



(S)-2-(2-(4-フルオロベンジル)クロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン:DCM(10mL)中に(2R,4S)-2-(4-フルオロベンジル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル

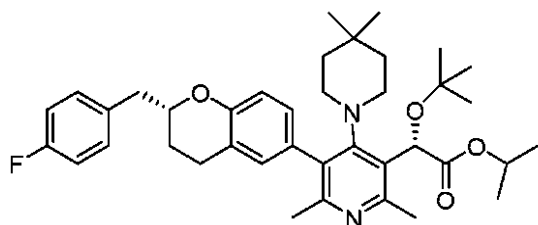
50

-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オール(140mg、0.364mmol)を含む混合物に、トリエチルシラン(0.466mL、2.91mmol)、TFA(0.898mL、11.66mmol)を添加し、室温で3時間攪拌した。次いでこれをEtOAcで希釈し、NaHCO₃、水で洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、白色固形物として(S)-2-(2-(4-フルオロベンジル)クロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(100mg、0.272mmol、収率74.5%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.64 - 7.50 (m, 2H), 7.25 (dd, J=8.7, 5.3 Hz, 2H), 7.05 - 6.96 (m, 2H), 6.81 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.29 - 4.14 (m, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 1H), 2.94 - 2.76 (m, 3H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.39 - 1.31 (m, 12H).

【0201】

【化82】

10



(S)-イソプロピル2-tert-ブトキシ-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((R)-2-(4-フルオロベンジル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート:ジオキサン(3mL)及び水(0.3mL)中に(S)-2-(2-(4-フルオロベンジル)クロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(51.0mg、0.138mmol), (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(50mg、0.107mmol)、リン酸カリウム(170mg、0.799mmol)を含む混合物を3回、真空にし、N₂を充填した。次いで、Pd(Ph₃P)₄(24.61mg、0.021mmol)を添加し、85で16時間加熱した。次いでこれをEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、50mgの油状物を得、次いでこれを、25%EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージにより精製して、白色固形物として(S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((R)-2-(4-フルオロベンジル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート(15mg、0.024mmol、収率22.33%)を単離した。LCMS (M+H) = 631.1.

20

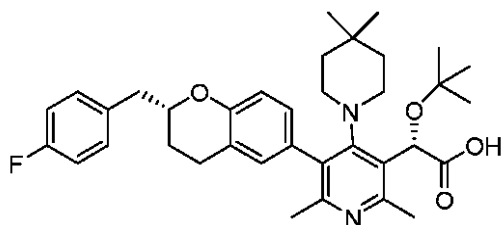
30

【0202】

[実施例35]

【0203】

【化83】



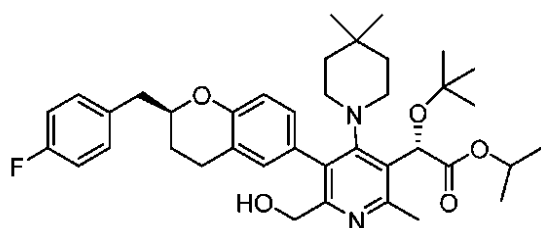
40

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((R)-2-(4-フルオロベンジル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸:エタノール(2mL)及び水(0.2mL)中に(S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((R)-2-(4-フルオロベンジル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート(18mg、0.029mmol)、KOH(8.00mg、0.143mmol)を含む混合物を16時間還流させた。次いでこれを室温に冷却し、ろ過し、分取用HPLCにより精製して、白色固形物として(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((R)-2-(4-フルオロベンジル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸(15mg、0.025mmol、収率89%)を得た。LCMS (M+H) = 587.5.

50

【 0 2 0 4 】

【 化 8 4 】



(S)-イソプロピル2-tert-ブトキシ-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((S)-2-(4-フルオロベンジル)クロマン-6-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル)アセテート: ジオキサン(3mL)、水(0.3mL)中に(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)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(20mg、0.041mmol)、(R)-2-(2-(4-フルオロベンジル)クロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(22.76mg、0.062mmol)、三塩基性リン酸カリウム(65.6mg、0.309mmol)を含む混合物を3回、真空にし、N₂を充填した。次いで、Pd(Ph₃P)₄(9.52mg、8.24 μmol)を添加し、85 °Cで16時間加熱した。次いでこれをEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、40mgの油状物を得、次いでこれを、50%EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージにより精製して、白色固形物として(S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((S)-2-(4-フルオロベンジル)クロマン-6-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル)アセテート(10mg、0.015mmol、収率37.5%)を単離した。LCMS (M+H) = 647.2

10

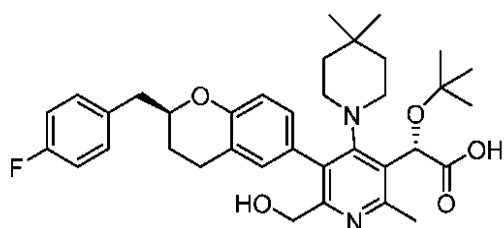
20

【 0 2 0 5 】

[実施例36]

【 0 2 0 6 】

【 化 8 5 】



30

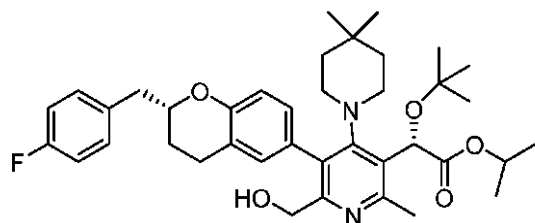
40

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((S)-2-(4-フルオロベンジル)クロマン-6-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル)酢酸: エタノール(2mL)、水(0.2mL)中に(S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((S)-2-(4-フルオロベンジル)クロマン-6-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル)アセテート(10mg、0.015mmol)、KOH(0.867mg、0.015mmol)を含む混合物を85 °Cで16時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、ろ過し、分取用HPLCにより精製して、白色固形物として(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((S)-2-(4-フルオロベンジル)クロマン-6-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル)酢酸(5.8mg、9.59 μmol、収率62.0%)を単離した。LCMS (M+H) = 605.2. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.45 - 7.26 (m, 2H), 7.21 - 7.07 (m, 2H), 7.08 - 6.93 (m, 1H), 6.88 - 6.71 (m, 2H), 5.78 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.34 - 4.13 (m, 2H), 4.07 - 3.96 (m, 1H), 3.07 - 2.88 (m, 2H), 2.87 - 2.69 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.29 - 2.07 (m, 1H), 2.00 (br. s., 1H), 1.76 - 1.62 (m, 1H), 1.49 (br. s., 1H), 1.33 - 1.16 (m, 2H), 1.15 - 1.09 (m, 9H), 1.01 (d, J=13.2 Hz, 1H), 0.85 (br. s., 3H), 0.64 (br. s., 3H).

【 0 2 0 7 】

50

【化 8 6】



(S)-イソプロピル2-tert-ブトキシ-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((R)-2-(4-フルオロベンジル)クロマン-6-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル)アセテート:ジオキサソ(3mL)、水(0.3mL)中に(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)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(20mg、0.041mmol)、(S)-2-(2-(4-フルオロベンジル)クロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(22.76mg、0.062mmol)を含む混合物を3回、真空にし、N₂を充填した。次いで、Pd(Ph₃P)₄(9.52mg、8.24 μmol)を添加し、85℃で16時間加熱した。次いでこれをEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、50mgの油状物を得、次いでこれを、50%EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージにより精製して、白色固形物として(S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((R)-2-(4-フルオロベンジル)クロマン-6-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル)アセテート(10mg、0.015mmol、収率37.5%)を単離した。LCMS (M+H) = 647.2.

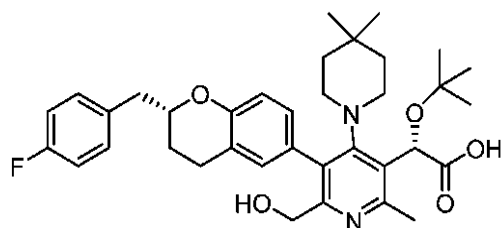
10

20

【 0 2 0 8】

[実施例37]

【化 8 7】



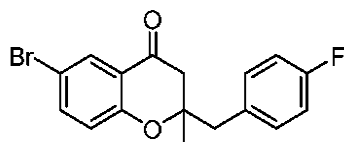
30

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((R)-2-(4-フルオロベンジル)クロマン-6-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル)酢酸:EtOH(2mL)/水(0.2mL)中に(S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((R)-2-(4-フルオロベンジル)クロマン-6-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル)アセテート(10mg、0.015mmol)及びKOH(0.867mg、0.015mmol)を含む混合物を16時間還流させた。次いでこれをろ過し、分取用HPLCにより精製して、白色固形物として(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((R)-2-(4-フルオロベンジル)クロマン-6-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル)酢酸(2.7mg、4.46 μmol、収率28.9%)を単離した。LCMS (M+H) = 605.1. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.43 - 7.29 (m, 2H), 7.15 (t, J=8.6 Hz, 2H), 7.06 - 6.95 (m, 1H), 6.87 - 6.63 (m, 2H), 5.70 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.16 (m, 2H), 4.08 - 3.85 (m, 1H), 3.11 - 2.87 (m, 2H), 2.86 - 2.69 (m, 3H), 2.50 (br. s., 3H), 2.30 - 2.07 (m, 1H), 2.07 - 1.93 (m, 1H), 1.64 (br. s., 1H), 1.50 (br. s., 1H), 1.37 - 1.14 (m, 2H), 1.11 (s, 9H), 1.07 - 0.94 (m, 1H), 0.86 (br. s., 3H), 0.74 - 0.56 (m, 3H).

40

【 0 2 0 9】

【化 8 8】



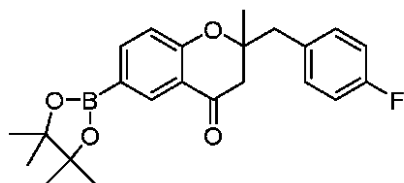
6-ブromo-2-(4-フルオロベンジル)-2-メチルクロマン-4-オン:トルエン(5mL)、1-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-オン(0.849g、5.58mmol)中に1-(5-ブromo-2-ヒドロキシフェニル)エタノン(1g、4.65mmol)を含む混合物に、酢酸(0.266mL、4.65mmol)及びピロリジン(0.385mL、4.65mmol)を添加した。混合物を70℃に18時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。混合物をジエチルエーテル及び1Nの水性NaOHで希釈した。相を分離し、有機物をより多量の水で洗浄した。合わせた有機相を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、濃縮した。残渣を、10%EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、6-ブromo-2-(4-フルオロベンジル)-2-メチルクロマン-4-オン(0.93g、2.66mmol、収率57.3%)を単離した。LCMS (M+H) = 350.8. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.99 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 7.08 - 6.96 (m, 2H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.09 - 2.93 (m, 2H), 2.81 - 2.57 (m, 2H), 1.40 (s, 3H).

10

【 0 2 1 0】

【化 8 9】

20



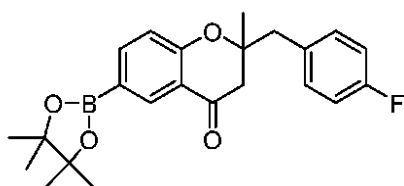
2-(4-フルオロベンジル)-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オン:ジオキサン(3mL)中に6-ブromo-2-(4-フルオロベンジル)-2-メチルクロマン-4-オン(120mg、0.344mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(131mg、0.515mmol)、酢酸カリウム(101mg、1.031mmol)を含む混合物を3回脱気し、次いでN₂で充填した。次いで、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(28.1mg、0.034mmol)を添加し、90℃で16時間加熱した。次いでこれを水で反応停止させ、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。次いでこれを、20%EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージにより精製して、2-(4-フルオロベンジル)-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オン(120mg、0.303mmol、収率88%)を得た。LCMS (M+H) = 396.9. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.38 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.1, 5.6 Hz, 2H), 7.06 - 6.87 (m, 3H), 3.11 - 2.91 (m, 2H), 2.82 - 2.59 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (s, 12H), 1.29 (s, 9H).

30

【 0 2 1 1】

40

【化 9 0】



2-(4-フルオロベンジル)-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オン:ジオキサン(15mL)中に6-ブromo-2-(4-フルオロベンジル)-2-メチルクロマン-4-オン(740mg、2.119mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(807mg、3.18mmol)

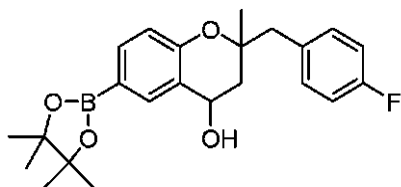
50

、酢酸カリウム(624mg、6.36mmol)を含む混合物を3回脱気し、次いでN₂を充填した。次いで1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(173mg、0.212mmol)を添加し、90℃で16時間加熱した。次いでこれを水で反応停止させ、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。次いでこれを、20%EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージにより精製して、白色固形物として2-(4-フルオロベンジル)-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オン(500mg、1.262mmol、収率59.5%)を得た。LCMS (M+H) = 396.9. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.38 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 7.04 - 6.92 (m, 3H), 3.09 - 2.92 (m, 2H), 2.80 - 2.62 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

10

【0212】

【化91】



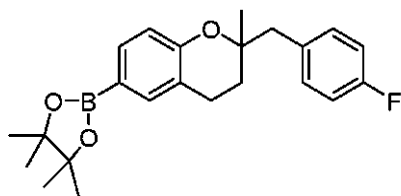
2-(4-フルオロベンジル)-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オール:MeOH(5mL)中に2-(4-フルオロベンジル)-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オン(100mg、0.252mmol)を含む混合物に、NaBH₄(9.55mg、0.252mmol)を0℃で添加し、室温で1時間攪拌した。次いでこれを水で反応停止させ、EtOAcで抽出した。有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、油状物を得、次いでこれを、20%EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージにより精製して、白色固形物として2-(4-フルオロベンジル)-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オール(60mg、0.151mmol、収率59.7%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.93 (s, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.25 (dd, J=7.8, 5.9 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 6.99 (t, J=8.6 Hz, 2H), 6.87 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.02 - 4.87 (m, 1H), 3.08 - 2.75 (m, 2H), 2.25 - 2.10 (m, 1H), 2.00 - 1.75 (m, 2H), 1.36 (d, J=3.7 Hz, 12H), 1.28 (s, 3H).

20

30

【0213】

【化92】

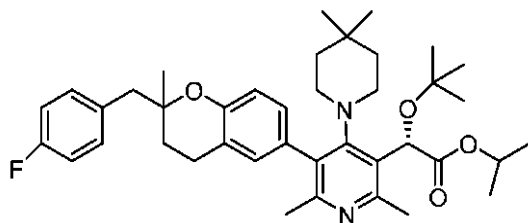


2-(2-(4-フルオロベンジル)-2-メチルクロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン:CH₂Cl₂(2mL)中に2-(4-フルオロベンジル)-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オール(65mg、0.163mmol)を含む混合物に、トリエチルシラン(0.209mL、1.306mmol)を添加し、次いでTFA(0.402mL、5.22mmol)を添加した。次いでこれを室温で1時間攪拌した。次いでこれをEtOAcで希釈し、NaHCO₃で洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、油状物を得、次いでこれを20%EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージにより精製して、2-(2-(4-フルオロベンジル)-2-メチルクロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを得た(50mg、0.131mmol、収率80%)。LCMS (M+H) = 382.9.

40

【0214】

【化 9 3】



(2S)-イソプロピル2-tert-ブトキシ-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロベンジル)-2-メチルクロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート:DMF(2mL)中に(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(50mg、0.107mmol)、2-(2-(4-フルオロベンジル)-2-メチルクロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(61.1mg、0.160mmol)を含む混合物を3回、真空にし、N₂を充填した。次いで、Pd(PH₃)₄(24.61mg、0.021mmol)を添加し、85℃で16時間加熱した。次いでこれをEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、50mgの油状物を得、次いでこれを、25%アセトン/ヘキサンで溶出するバイオタージにより精製して、白色固形物の(2S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロベンジル)-2-メチルクロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート(30mg、0.047mmol、収率43.7%)を単離した。LCMS (M+H) = 645.3.

10

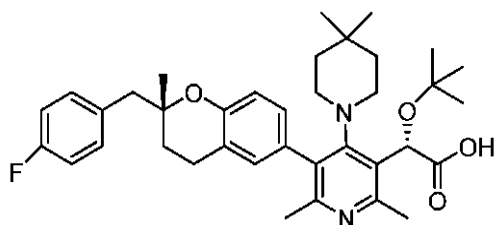
20

【 0 2 1 5 】

[実施例38]

【 0 2 1 6 】

【化 9 4】



30

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((R)-2-(4-フルオロベンジル)-2-メチルクロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸:EtOH(2mL)、水(0.5mL)中に(2S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロベンジル)-2-メチルクロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート(20mg、0.031mmol)、KOH(1.740mg、0.031mmol)を含む混合物を16時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、ろ過し、分取用HPLCにより精製して、白色固形物として(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((R)-2-(4-フルオロベンジル)-2-メチルクロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸(8.9mg、0.015mmol、収率47.6%)を単離した。LCMS (M+H) = 603.2.

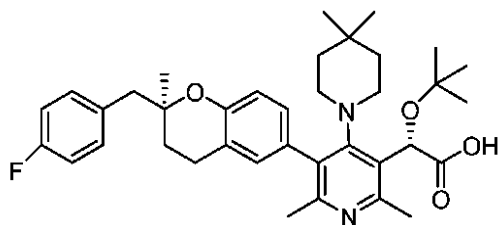
40

【 0 2 1 7 】

[実施例39]

【 0 2 1 8 】

【化 9 5】

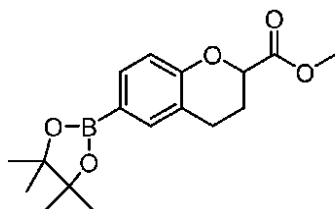


(S)-2-tert-ブトキシ-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((S)-2-(4-フルオロベンジル)-2-メチルクロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸:EtOH(2mL)、水(0.5mL)中に(2S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロベンジル)-2-メチルクロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート(20mg、0.031mmol)、KOH(1.740mg、0.031mmol)を含む混合物を16時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、ろ過し、分取用HPLCにより精製して、白色固形物として(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((S)-2-(4-フルオロベンジル)-2-メチルクロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸(2.3mg、3.82 μ mol、収率12.30%)を単離した。LCMS (M+H) = 603.1.

10

【 0 2 1 9】

【化 9 6】



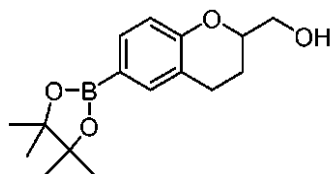
20

メチル6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-2-カルボキシレート:ジオキサン(5mL)中にメチル6-ブロモクロマン-2-カルボキシレート(300mg、1.107mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(422mg、1.660mmol)、酢酸カリウム(326mg、3.32mmol)を含む混合物を3回脱気し、次いでN₂を充填した。次いで、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(90mg、0.111mmol)を添加し、90 で16時間加熱した。次いでこれを水で反応停止させ、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。次いでこれを、20%EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージにより精製して、メチル6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-2-カルボキシレート(350mg、1.100mmol、収率99%)を得た。LCMS (M+H) = 319.0. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.60 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.95 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.78 (dd, J=7.2, 3.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.98 - 2.70 (m, 2H), 2.42 - 2.16 (m, 2H), 1.35 (s, 12H).

30

【 0 2 2 0】

【化 9 7】



40

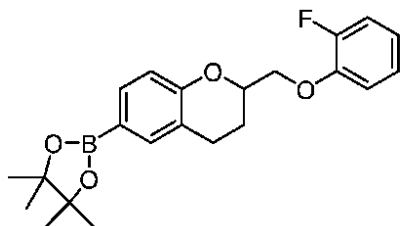
(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-2-イル)メタノール:THF(5mL)中にメチル6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-2-カルボキシレート(160mg、0.503mmol)を含む混合物にLAH(0.603mL、0.603mmol)を0 で添加し、0 で2時間攪拌した。次いでこれをNH₄Clで希釈し、EtOAcで抽出した。有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を、20%EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージにより精製して、(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)

50

クロマン-2-イル)メタノール(100mg、0.345mmol、収率68.5%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.67 - 7.51 (m, 2H), 6.93 - 6.73 (m, 1H), 4.26 - 4.05 (m, 1H), 3.95 - 3.68 (m, 2H), 3.03 - 2.68 (m, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.76 (m, 1H), 1.43 - 1.32 (s, 12H).

【0221】

【化98】



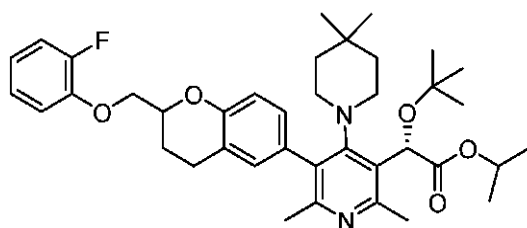
10

2-(2-((2-フルオロフェノキシ)メチル)クロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン:THF(2mL)中に2-フルオロフェノール(15.45mg、0.138mmol)、トリフェニルホスフィン(36.2mg、0.138mmol)を含む混合物に、室温で(Z)-ジイソプロピルジアゼン-1,2-ジカルボキシレート(0.027mL、0.138mmol)を添加し、室温で10分間攪拌し、次いで(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-2-イル)メタノール(20mg、0.069mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。次いでこれを濃縮し、25%EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージにより精製して、無色の油状物として2-(2-((2-フルオロフェノキシ)メチル)クロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(22mg、0.057mmol、収率83%)を得た。LCMS (M+Na)=406.9.

20

【0222】

【化99】



30

(2S)-イソプロピル2-tert-ブトキシ-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-((2-フルオロフェノキシ)メチル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート:ジオキサン(3mL)及び水(0.3mL)中に(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(20mg、0.043mmol)、2-(2-((2-フルオロフェノキシ)メチル)-クロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(21.28mg、0.055mmol)を含む混合物を3回、真空にし、N₂を充填した。次いで、Pd(Ph₃P)₄(9.85mg、8.52μmol)を添加し、85℃で16時間加熱した。次いでこれをEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、50mgの油状物を得、次いでこれを、25%EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージにより精製して、白色固形物として(2S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-((2-フルオロフェノキシ)メチル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート(12mg、0.019mmol、収率43.5%)を単離した。LCMS (M+H) = 647.1.

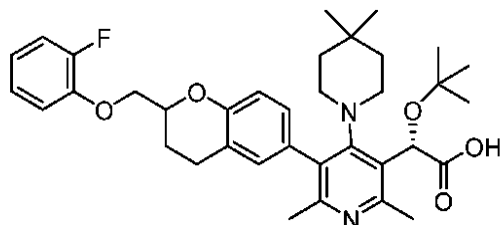
40

【0223】

[実施例40]

【0224】

【化 1 0 0】

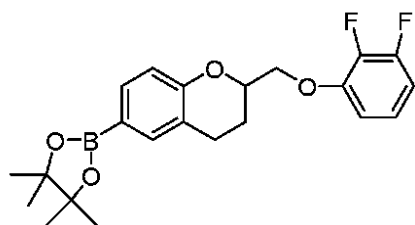


(2S)-2-tert-ブトキシ-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-((2-フルオロフェノキシ)メチル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸:エタノール(2mL)、水(1mL)中に(2S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-((2-フルオロフェノキシ)メチル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート(12mg、0.019mmol)、KOH(1.041mg、0.019mmol)を含む混合物を16時間還流させた。次いでこれをろ過し、分取用HPLCにより精製して、白色固形物として(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-((2-フルオロフェノキシ)メチル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸(8.5mg、0.014mmol、収率76%)を得た。LCMS (M+H) = 605.1.

10

【 0 2 2 5】

【化 1 0 1】



20

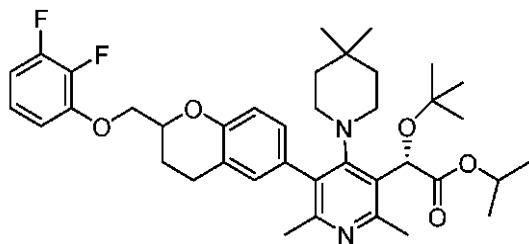
2-(2-((2,3-ジフルオロフェノキシ)メチル)クロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン:THF(2mL)中に2,3-ジフルオロフェノール(53.8mg、0.414mmol)、トリフェニルホスフィン(108mg、0.414mmol)を含む混合物に、室温で(Z)-ジイソプロピルジアゼン-1,2-ジカルボキシレート(0.080mL、0.414mmol)を添加し、室温で10分間攪拌し、次いで(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-2-イル)メタノール(60mg、0.207mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。次いでこれを濃縮し、25%EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージにより精製して、無色の油状物として2-(2-((2,3-ジフルオロフェノキシ)メチル)クロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(60mg、0.149mmol、収率72.1%)を得た。LCMS (M+Na) = 424.8. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.68 - 7.53 (m, 2H), 7.13 - 6.92 (m, 2H), 6.81 - 6.67 (m, 2H), 4.52 - 4.40 (m, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 1H), 3.02 - 2.68 (m, 2H), 2.23 (d, J=13.0 Hz, 1H), 2.05 - 1.89 (m, 1H), 1.36 (s, 12H).

30

【 0 2 2 6】

【化 1 0 2】

40



(2S)-イソプロピル2-tert-ブトキシ-2-(5-(2-((2,3-ジフルオロフェノキシ)メチル)クロマン-6-イル)-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:DMF(2mL)中に(S)-イソプロピル2-(5-プロモ-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)

50

-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(50mg、0.107mmol)、2-(2-((2,3-ジフルオロフェノキシ)メチル)-クロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(55.7mg、0.138mmol)を含む混合物を3回、真空にし、N₂を充填した。次いでPd(Ph₃P)₄(24.61mg、0.021mmol)を添加し、85℃で16時間加熱した。次いで、EtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、30mgの油状物を得、次いでこれを、25%EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージにより精製して、白色固形物として(2S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-((2,3-ジフルオロフェノキシ)メチル)クロマン-6-イル)-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(12mg、0.018mmol、収率16.95%)を単離した。LCMS (M+H) = 665.2.

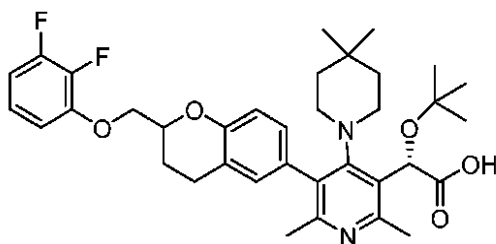
【0227】

10

[実施例41]

【0228】

【化103】



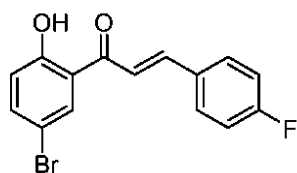
20

(2S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(2-((2,3-ジフルオロフェノキシ)メチル)クロマン-6-イル)-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:エタノール(2mL)及び水(0.2mL)中に(2S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-((2,3-ジフルオロフェノキシ)メチル)クロマン-6-イル)-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(50mg、0.075mmol)、KOH(21.10mg、0.376mmol)を含む混合物を16時間還流させた。次いでこれを精製に供して、白色固形物として(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-((2,3-ジフルオロフェノキシ)メチル)クロマン-6-イル)-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(45mg、0.072mmol、収率96%)を得た。LCMS (M+H) = 623.1.

【0229】

30

【化104】

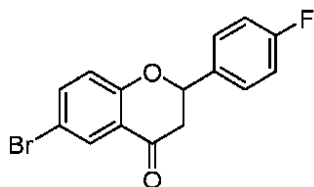


(E)-1-(5-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)プロパ-2-エン-1-オン:NaOH(0.558g、13.95mmol)中に1-(5-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン(1g、4.65mmol)、4-フルオロベンズアルデヒド(0.540mL、5.12mmol)、NaOH(0.558g、13.95mmol)を含む混合物を室温で16時間攪拌した。次いで、黄色のpptが形成されるまで1N HClを添加した。次いでこれをろ過し、水で洗浄した。次いでこれをろ過し、乾燥して、(E)-1-(5-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)プロパ-2-エン-1-オン(1.45g、4.52mmol、収率97%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 12.72 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (d, J=15.7 Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.60 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J=15.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J=8.4 Hz, 2H), 6.97 (d, J=8.8 Hz, 1H).

【0230】

40

【化 1 0 5】

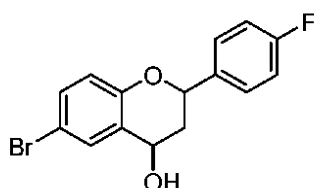


6-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)クロマン-4-オン:EtOH(10mL)中に(E)-1-(5-ブromo-2-ヒドロキシフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)プロパ-2-エン-1-オン(1.45g、4.52mmol)を含む溶液にHCl(0.3mL、9.87mmol)を添加した。生成したオレンジ色のスラリーを16時間還流させた。これを室温に冷却し、次いでろ過した。固形物を水で洗浄して、6-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)クロマン-4-オン(1.4g、4.36mmol、収率97%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.07 (s, 1H), 7.62 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.2, 5.7 Hz, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 6.98 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.48 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.15 - 2.84 (m, 2H). LCMS (M+H) = 322.1.

10

【 0 2 3 1】

【化 1 0 6】



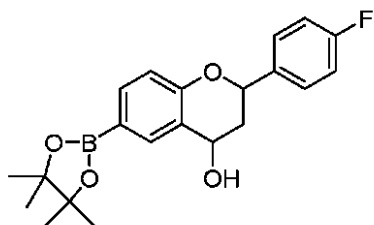
20

6-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)クロマン-4-オール:MeOH(10mL)中に6-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)クロマン-4-オン(400mg、1.246mmol)を含む混合物に、NaBH₄(47.1mg、1.246mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。次いでこれをNH₄Clで反応停止させ、EtOAcで抽出した。有機物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。次いでこれを、20%EtOAc/ヘキサンで溶出するパイオタージにより精製して、6-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)クロマン-4-オール(350mg、1.083mmol、収率87%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.68 (s, 1H), 7.43 (dd, J=7.9, 5.5 Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.12 (t, J=8.4 Hz, 2H), 6.79 (d, J=8.6 Hz, 1H), 5.17 (d, J=11.5 Hz, 1H), 5.15 - 5.06 (m, 1H), 2.52 (dd, J=13.2, 6.1 Hz, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.81 (d, J=8.3 Hz, 1H).

30

【 0 2 3 2】

【化 1 0 7】



40

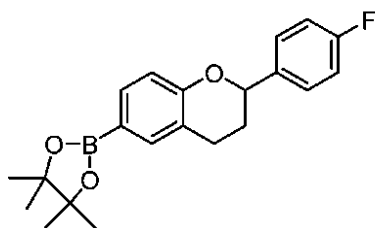
2-(4-フルオロフェニル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オール:ジオキササン(10mL)中に6-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)クロマン-4-オール(350mg、1.083mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(413mg、1.625mmol)、酢酸カリウム(319mg、3.25mmol)を含む混合物を3回脱気し、次いでN₂を充填した。次いで、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(88 mg、0.108mmol)を添加し、85 °で16時間加熱した。次いでこれを水で反応停止させ、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。次いでこれを、50%EtOAc/ヘキサンで溶出するパイオタージにより精製して、2-(4-フルオロフェニル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オール(250mg、62%)を得た。¹H

50

NMR (400MHz, CDCl_3) 8.01 (s, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 2H), 7.11 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.25 - 5.05 (m, 2H), 2.54 (dd, $J=13.2$, 6.1 Hz, 1H), 2.25 - 2.08 (m, 1H), 1.87 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 1.37 (s, 12H).

【0233】

【化108】



10

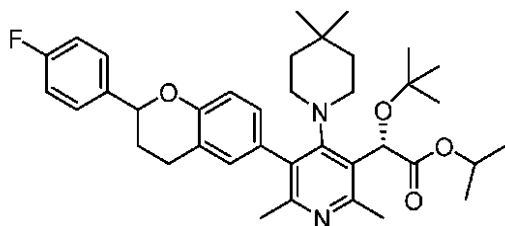
2-(2-(4-フルオロフェニル)クロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン:DCM(10mL)中に2-(4-フルオロフェニル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オール(300mg、0.810mmol)を含む混合物に、トリエチルシラン(1.035mL、6.48mmol)及びTFA(1.998mL、25.9mmol)を添加し、室温で2時間攪拌した。次いでこれをEtOAcで希釈し、 NaHCO_3 で洗浄し、水で洗浄した。有機物を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮して、白色固形物として2-(2-(4-フルオロフェニル)クロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(200mg、0.565mmol、収率69.7%)を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 6.92 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.00 (ddd, $J=16.8$, 10.9, 5.9 Hz, 1H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.23 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.42 - 1.33 (m, 12H).

20

【0234】

【化109】



30

(2S)-イソプロピル2-tert-ブトキシ-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロフェニル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート:ジオキサン(3mL)中に(S)-イソプロピル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(50mg、0.107mmol)、三塩基性リン酸カリウム(170mg、0.799mmol)、2-(2-(4-フルオロフェニル)クロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(56.6mg、0.160mmol)を含む混合物を3回、真空にし、 N_2 を充填した。次いで、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (24.61mg、0.021mmol)を添加し、85 で16時間加熱した。次いでこれをEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機物を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮して、50mgの油状物を得、次いでこれを、25%EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージにより精製して、白色固形物として(2S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロフェニル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート(50mg、0.081mmol、収率76%)を単離した。LCMS ($\text{M}+\text{H}$) = 617.1.

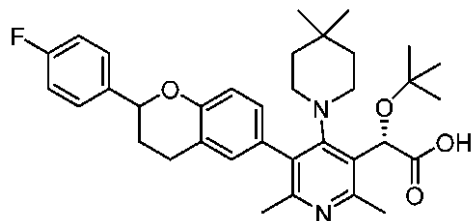
40

【0235】

[実施例42]

【0236】

【化 1 1 0】

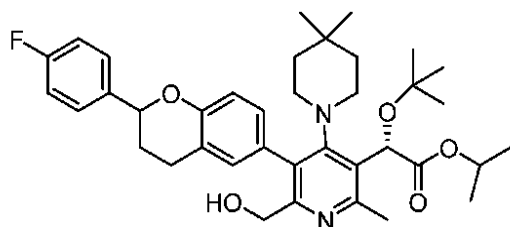


(2S)-2-tert-ブトキシ-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロフェニル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸:EtOH(3mL)、水(0.3mL)中に(2S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロフェニル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)アセテート(50mg、0.081mmol)、KOH(22.74mg、0.405mmol)を含む混合物を16時間還流させた。次いでこれを室温に冷却し分取用HPLCにより精製して、白色固形物として(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロフェニル)クロマン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸(29.7mg、0.052mmol、収率63.7%)を得た。LCMS (M+H) = 575.3.

10

【 0 2 3 7】

【化 1 1 1】



20

(2S)-イソプロピル2-tert-ブトキシ-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロフェニル)クロマン-6-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル)アセテート:ジオキサン(3mL)中に(S)-イソプロピル2-(5-ブロモ-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(50mg、0.103mmol)、三塩基性リン酸カリウム(164mg、0.772mmol)、2-(2-(4-フルオロフェニル)クロマン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(54.7mg、0.154mmol)を含む混合物を3回、真空にし、N₂を充填した。次いで、Pd(Ph₃P)₄(23.80mg、0.021mmol)を添加し、85℃で16時間加熱した。次いでこれをEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、50mgの油状物を得、次いでこれを、25% EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージにより精製して、白色固形物として(2S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロフェニル)クロマン-6-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル)アセテート(50mg、0.079mmol、収率77%)を単離した。LCMS (M+H) = 633.1.

30

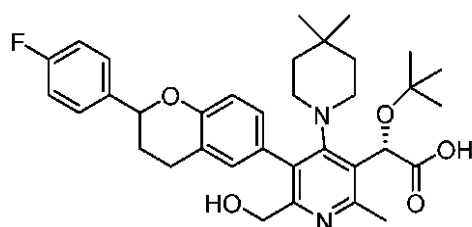
【 0 2 3 8】

40

[実施例43]

【 0 2 3 9】

【化 1 1 2】



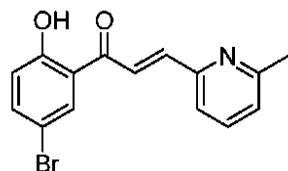
50

(2S)-2-tert-ブトキシ-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロフェニル)クロマン-6-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル)酢酸:EtOH(3mL)、水(0.3mL)中に(2S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロフェニル)-クロマン-6-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル)アセテート(50mg、0.079mmol)、KOH(22.17mg、0.395mmol)を含む混合物を16時間還流させた。次いでこれを室温に冷却し、分取用HPLCにより精製して、白色固形物として、(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-フルオロフェニル)クロマン-6-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル)酢酸(19mg、0.032mmol、収率40.7%)を得た。LCMS (M+1) = 591.3.

【 0 2 4 0 】

10

【 化 1 1 3 】

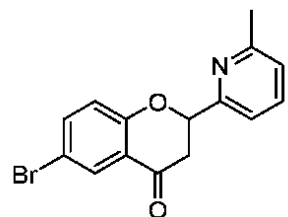


(E)-1-(5-ブromo-2-ヒドロキシフェニル)-3-(6-メチルピリジン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン:EtOH(15mL)中に6-メチル-2-ピリジンカルボキサリド(0.620g、5.12mmol)、1-(5-ブromo-2-ヒドロキシフェニル)エタノン(1g、4.65mmol)及びNaOH(0.558g、13.95mmol)を含む混合物を室温で16時間攪拌した。次いでこれを濃縮し、1N HClを使用してpH=5に調節して、黄色のpptを形成した。次いでこれをろ過し、水で洗浄し、乾燥して、(E)-1-(5-ブromo-2-ヒドロキシフェニル)-3-(6-メチルピリジン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン(1.1g、3.46mmol、収率74.3%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 12.73 (s, 1H), 8.23 - 8.12 (m, 2H), 7.88 (d, J=14.7 Hz, 1H), 7.68 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.6 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H).

20

【 0 2 4 1 】

【 化 1 1 4 】



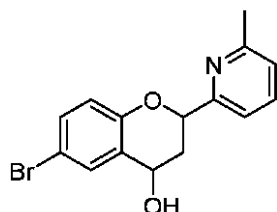
30

6-ブromo-2-(6-メチルピリジン-2-イル)クロマン-4-オン:EtOH(10mL)中に(E)-1-(5-ブromo-2-ヒドロキシフェニル)-3-(6-メチルピリジン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン(1.45g、4.56mmol)を含む溶液に、濃縮HCl(0.3mL、9.87mmol)を添加した。生成したオレンジ色のスラリーを16時間還流させた。次いでこれは濃縮した温度であり、次いでろ過した。固形物を水で洗浄することによって、黄色の固形物として、6-ブromo-2-(6-メチルピリジン-2-イル)クロマン-4-オン(0.45g、1.414mmol、収率31.0%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.05 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 1H), 7.60 (dd, J=8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J=11.7, 3.6 Hz, 1H), 3.28 - 3.08 (m, 2H), 2.59 (s, 3H).

40

【 0 2 4 2 】

【化 1 1 5】

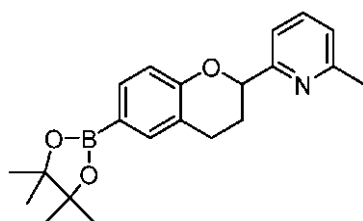


6-ブromo-2-(6-メチルピリジン-2-イル)クロマン-4-オール:MeOH(3mL)中に6-ブromo-2-(6-メチルピリジン-2-イル)クロマン-4-オン(450mg、1.414mmol)を含む混合物に、MeOH(3 mL)を添加し、室温で1時間攪拌した。次いでこれを水で反応停止させ、EtOAcで抽出し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、油状物として6-ブromo-2-(6-メチルピリジン-2-イル)クロマン-4-オール(400mg、1.249mmol、収率88%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.73 - 7.59 (m, 2H), 7.42 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.6 Hz, 1H), 5.49 - 5.39 (m, 1H), 4.98 - 4.87 (m, 1H), 4.69 (d, J=8.1 Hz, 1H), 2.77 (dt, J=14.2, 5.2 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.41 (dt, J=13.9, 6.6 Hz, 1H).

10

【 0 2 4 3】

【化 1 1 6】



20

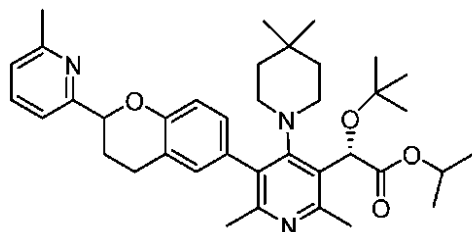
2-メチル-6-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-2-イル)ピリジン:DCM(5mL)中に2-(6-メチルピリジン-2-イル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-4-オール(150mg、0.408mmol)を含む混合物に、トリエチルシラン(0.522mL、3.27mmol)、TFA(1.007mL、13.07mmol)を添加し、室温で16時間攪拌した。次いでNaHCO₃を添加し、pHを8周辺に調節した。次いでこれをEtOAcで抽出した。有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、油状物を得、次いでこれを、0~50%EtOAc/ヘキサンで溶出するパイオタージュにより精製して、白色固形物として、2-メチル-6-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-2-イル)ピリジン(67 mg、0.191mmol、収率46.7%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.65 - 7.57 (m, 3H), 7.34 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.22 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.04 - 2.88 (m, 1H), 2.81 - 2.68 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.44 (d, J=13.2 Hz, 1H), 2.19 - 2.02 (m, 1H), 1.36 (s, 12H).

30

【 0 2 4 4】

【化 1 1 7】

40



(2S)-イソプロピル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-(2-(6-メチルピリジン-2-イル)クロマン-6-イル)ピリジン-3-イル)アセテート:ジオキサン(3mL)、水(0.3mL)中に(S)-イソプロピル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジ

50

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(30mg、0.064mmol)、2-メチル-6-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-2-イル)ピリジン(33.7mg、0.096mmol)を含む混合物を3回、真空にし、N₂を充填した。次いで、Pd(Ph₃P)₄(14.77mg、0.013mmol)を添加し、85℃で16時間加熱した。次いでこれをEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、50mgの油状物を得、次いでこれを、25%EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージにより精製して、白色固形物として(2S)-イソプロピル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-(2-(6-メチルピリジン-2-イル)クロマン-6-イル)ピリジン-3-イル)アセテート(20mg、0.033mmol、収率51.0%)を単離した。LCMS (M+H) = 614.1.

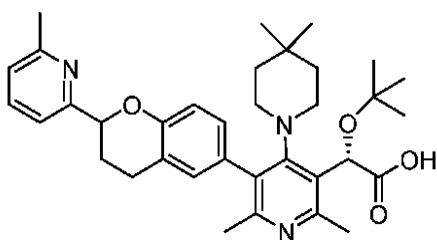
【0245】

10

[実施例44]

【0246】

【化118】



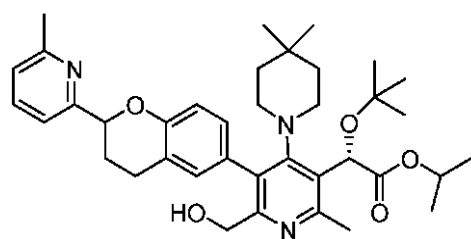
20

(2S)-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-(2-(6-メチルピリジン-2-イル)クロマン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸:エタノール(2mL)中に(2S)-イソプロピル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-(2-(6-メチルピリジン-2-イル)クロマン-6-イル)ピリジン-3-イル)アセテート(35mg、0.057mmol)及びKOH(32.0mg、0.570mmol)を含む混合物を16時間還流させた。これをろ過し、分取用HPLCにより精製して、白色固形物とし(2S)-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-(2-(6-メチルピリジン-2-イル)クロマン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸(19.9mg、0.035mmol、収率61.0%)を得た。LCMS (M+H) = 572.1.

【0247】

30

【化119】



40

(2S)-イソプロピル2-tert-ブトキシ-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-5-(2-(6-メチルピリジン-2-イル)クロマン-6-イル)ピリジン-3-イル)アセテート:ジオキササン(3mL)、水(0.3mL)中に(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)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(30mg、0.062mmol)、2-メチル-6-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-2-イル)ピリジン(32.6mg、0.093mmol)を含む混合物を真空にし、N₂を3回充填した。次いで、Pd(Ph₃P)₄(14.28mg、0.012mmol)を添加し、85℃で16時間加熱した。次いでこれをEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、50mgの油状物を得、次いでこれを、25%EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージにより精製して、白色固形物として(2S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-5-(2-(6-メチルピリジン-2-イル)クロマン-6-イル)ピリジン-3-イル)アセテート(30mg、0.048mmol、収

50

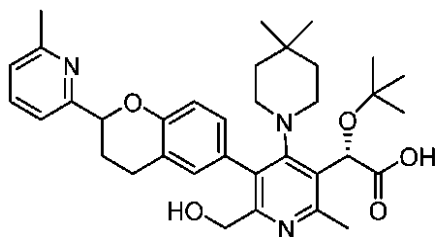
率77%)を単離した。LCMS (M+H) = 630.2.

【0248】

[実施例45]

【0249】

【化120】



10

(2S)-2-tert-ブトキシ-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-5-(2-(6-メチルピリジン-2-イル)クロマン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸:エタノール(2mL)、水(.2mL)中に(2S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-5-(2-(6-メチルピリジン-2-イル)クロマン-6-イル)ピリジン-3-イル)アセテート(30mg、0.048mmol)、KOH(2.67mg、0.048mmol)を含む混合物を16時間還流させた。次いでこれをろ過し、分取用HPLCにより精製して、白色固形物として(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-5-(2-(6-メチルピリジン-2-イル)クロマン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸(21.4mg、0.036mmol、収率76%)を得た。LCMS (M+H) = 588.1.

20

【0250】

生物学的方法

HIV複製の阻害:NL4-3由来のnef遺伝子のセクションを、ウミシイタケルシフェラーゼ(Renilla Luciferase)遺伝子に置き換えた組み換え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、細胞培養において多重な複製サイクルが可能である。加えて、ルシフェラーゼレポーターによって、ウイルス増殖の程度、結果として試験化合物の抗ウイルス活性を定量する簡単で容易な方法が可能となる。プラスミドpNLRLucは、PvuII部位でpUC18にクローン化されたプロウイルスNL-RLuc DNAを含有する。NL-RLucウイルスを、プラスミドpNLRLucで293T細胞をトランスフェクションすることにより調製した。トランスフェクションは、Invitrogen(Carlsbad, CA)製のLipofectAMINE PLUSキットを使用して、製造業者に従って実施し、作製したウイルスをMT-2細胞において力価測定した。感受性分析については、力価測定したウイルスを使用して、化合物存在下でMT-2細胞を感染させ、5日間のインキュベーション後、細胞を処理し、発現されたルシフェラーゼの量によりウイルス増殖を定量した。10%の熱不活性化ウシ胎児血清(FBS)、100単位/mlのペニシリンG/100単位/mlストレプトマイシン、10mM HEPES緩衝液pH7.55及び2mM L-グルタミンを補ったRPMI 1640をアッセイ培地とした。少なくとも2回の実験からの結果を使用してEC₅₀値を算出した。Promega(Madison, WI)製のDual Luciferaseキットを使用して、ルシフェラーゼを定量した。化合物に対するウイルスの感受性を、化合物の連続希釈存在下でのインキュベーションにより決定した。50%有効濃度(EC₅₀)を、50%有効式(median effect equation)の指数形式を使用することにより算出した(ここで、(Fa)=1/[1+(ED₅₀/薬物濃度)^m]である)(Johnson VA、Byington RT. Infectivity Assay. In Techniques in HIV Research. Aldovini A編、Walker BD. 71~76. New York: Stockton Press.1990)。表1に結果が示されている。

30

40

【0251】

【表 3】

表1.

実施例	EC ₅₀ μM	実施例	EC ₅₀ μM
1	0.047	24	0.010
2	0.073	25	0.005
3	0.101	26	0.010
4	0.233	27	0.006
5	0.056	28	0.002
6	66.012	29	0.005
7	0.288	30	0.005
8	7.065	31	0.003
9	0.087	32	0.002
10	0.307	33	0.007
11	1.675	34	0.002
12	4.963	35	0.003
13	0.012	36	0.002
14	0.006	37	0.001
15	0.014	38	0.004
16	0.006	39	0.003
17	0.024	40	0.004
18	0.504	41	0.003
19	0.240	42	0.007
20	0.087	43	0.007
21	0.030	44	0.008
22	0.053	45	0.007
23	0.017		

【 0 2 5 2 】

本開示が、上記した実例に限定されるものでなく、その本質的な属性から逸脱することなく、他の特定の形態にて具現化され得ることは当業者に明らかであろう。したがって、それらの例は、全ての点で例示的であって、限定的ではないとみなすことが望ましく、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な意味及び範囲に入る全ての変法は、本発明に含まれるものとする。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2017/052701

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/04 C07D401/14 C07D405/14 C07D413/14 C07D407/14 C07D409/14 C07D417/14 A61K31/4427 A61P31/18 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EP0-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015/126776 A1 (TRANSOCEAN SEDCO FOREX VENTURES LTD; ARYA HARINDER SINGH [US]) 27 August 2015 (2015-08-27) cited in the application claims 1, 12-13 -----	1-29
A	WO 2010/130034 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; YOAKIM CHRISTIANE [CA]; BAILEY MURRAY D) 18 November 2010 (2010-11-18) cited in the application -----	1-29
X,P	WO 2017/025917 A1 (VIIV HEALTHCARE UK LTD [GB]) 16 February 2017 (2017-02-16) claims 1, 11-17 -----	1-29
X,P	WO 2017/029631 A1 (VIIV HEALTHCARE UK LTD [GB]) 23 February 2017 (2017-02-23) claims 1, 12-18 -----	1-29
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 claim or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 June 2017		Date of mailing of the international search report 03/07/2017
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 Gregoire, Ariane

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2017/052701

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015126776 A1	27-08-2015	CA 2939656 A1 CN 106170603 A EP 3108086 A1 JP 2017506710 A KR 20160122797 A SG 11201606801R A US 2015233193 A1 WO 2015126776 A1	27-08-2015 30-11-2016 28-12-2016 09-03-2017 24-10-2016 29-09-2016 20-08-2015 27-08-2015
WO 2010130034 A1	18-11-2010	AP 2925 A AR 076775 A1 AU 2010246853 A1 BR PI1010644 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 2017025917 A1	16-02-2017	NONE	
WO 2017029631 A1	23-02-2017	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/538 (2006.01)	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 K 31/5365 (2006.01)	A 6 1 K 31/5365	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	

(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,DJ,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,KH,KN,KP,KR,KW,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

- (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 バテル , マノジュ
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 ウォーカー , マイケル エー .
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州 , ウォーリングフォード , リサーチ パークウェイ 5 , ブリストル マイヤーズ スクイブ カンパニー
- (72)発明者 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
- (72)発明者 ジャン , ジョンシン
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州 , ウォーリングフォード , リサーチ パークウェイ 5
- (72)発明者 ジョン , ジジェン バーバラ
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) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB02 CC12 CC14 CC15 CC26 CC54
CC62 CC76 CC79 CC82 CC94 DD06 DD07 DD10 DD12 DD15
EE01
4C084 AA19 NA05 ZB332 ZC202 ZC412 ZC422 ZC552
4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC28 BC30 BC39 BC74 BC82 CB22
GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 MA01 MA02 MA04 NA05
NA14 ZB33 ZC20 ZC55