

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7702004号

(P7702004)

(45)発行日 令和7年7月2日(2025.7.2)

(24)登録日 令和7年6月24日(2025.6.24)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/4427(2006.01)

A 6 1 K 31/4427

C 0 7 D 401/06 (2006.01)

C 0 7 D 401/06

C S P

A 6 1 K 31/4412(2006.01)

A 6 1 K 31/4412

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/04

請求項の数 12 (全686頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2024-18866(P2024-18866)

(22)出願日 令和6年2月9日(2024.2.9)

(62)分割の表示 特願2022-523102(P2022-523102)
の分割

原出願日 令和2年10月16日(2020.10.16)

(65)公開番号 特開2024-54296(P2024-54296A)

(43)公開日 令和6年4月16日(2024.4.16)

審査請求日 令和6年3月7日(2024.3.7)

(31)優先権主張番号 62/916,062

(32)優先日 令和1年10月16日(2019.10.16)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 519311123

モーフィック セラピューティック, イ
ンコーポレイテッドアメリカ合衆国 0 2 4 5 1 マサチュー
セッツ州, ウォルサム, ゲートハウス
ドライブ エー 2 3 5

(74)代理人 100092783

弁理士 小林 浩

(74)代理人 100095360

弁理士 片山 英二

(74)代理人 100103182

弁理士 日野 真美

(74)代理人 100139310

弁理士 吉光 真紀

(72)発明者 バーサヴィッチ, マシュー ジー.

最終頁に続く

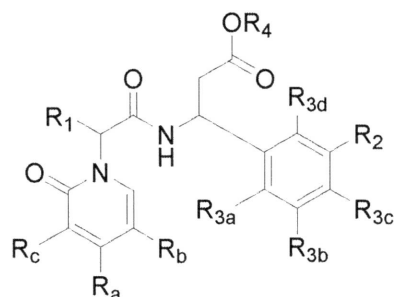
(54)【発明の名称】 ヒトインテグリン $\alpha 4 \beta 7$ の阻害

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩であって:

【化1】



(I)

式中、

R_a、R_bおよびR_cは独立して、H、Me、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、C(F)H₂、-CN、-OCF₃、置換または非置換の(C₁-C₅)-アルキル、置換または非置換の(C₁-C₅)-アルコキシ、-CH₂CF₃、および置換または非置換の-(C₁-C₅)-アルキレン-N-(R_x)(R_y)からなる群から選択されるが、ただし、R_a、R_b、およびR_cのうちの少なくとも一つは、-(C₁-C₅)-アルキレン-N-(R

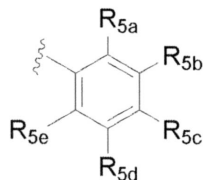
x) (R_y) であり；

R_x および R_y は独立して、H および置換または非置換の ($C_1 - C_6$) - アルキルからなる群から選択されるか、または R_x および R_y は、それらが結合する N と共に 4 ～ 6 員の環を形成し；

R_1 は、置換もしくは非置換の ($C_1 - C_6$) - アルキル、置換もしくは非置換の ($C_1 - C_4$) - アルキレン - ($C_3 - C_6$) - シクロアルキル、または置換もしくは非置換の ($C_1 - C_4$) - アルキレン - ($C_1 - C_4$) - アルコキシであり；

R_2 は、

【化 2】



10

であり；

R_{3a} および R_{3b} は独立して、H、置換または非置換の ($C_1 - C_5$) - アルキル、置換または非置換の ($C_3 - C_6$) - シクロアルキル、置換または非置換の 3 ～ 6 員のヘテロシクロアルキル、-OH、-CN、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、- ($C_1 - C_4$) - アルコキシ、-OCF₃ および置換または非置換の ($C_1 - C_4$) - アルキレン - ($C_1 - C_4$) - アルコキシからなる群から選択されるが、ただし、 R_{3a} および R_{3b} の両方ともが H であることはないものとし；

20

R_{3c} は、H、置換または非置換の ($C_1 - C_5$) - アルキル、置換または非置換の ($C_3 - C_6$) - シクロアルキル、置換または非置換の 3 ～ 6 員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、- ($C_1 - C_4$) - アルコキシ、-OCF₃ - CN、および置換または非置換の ($C_1 - C_4$) - アルキレン - ($C_1 - C_4$) - アルコキシからなる群から選択され；

R_{3d} は、H、置換または非置換の ($C_1 - C_5$) - アルキル、ヒドロキシル、ハロゲン化物、および - ($C_1 - C_4$) - アルコキシからなる群から選択され；

R_4 は、H、または置換もしくは非置換の ($C_1 - C_4$) アルキルであり；

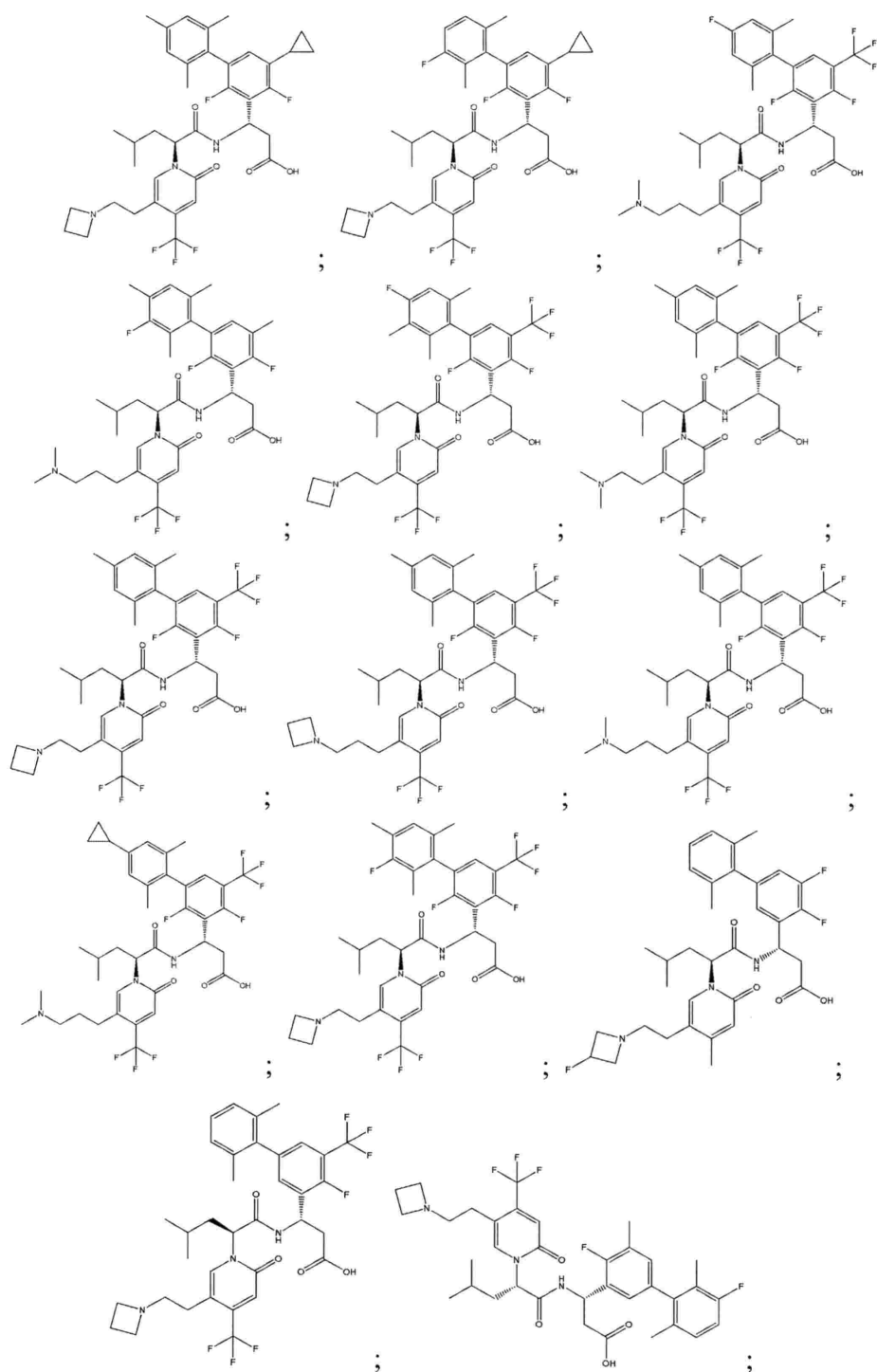
30

R_{5a} および R_{5e} は独立して、H、CN、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、-CH₂CF₃、置換または非置換の ($C_3 - C_6$) - シクロアルキル、置換または非置換の ($C_1 - C_5$) - アルキル、置換または非置換の 3 ～ 6 員のヘテロシクロアルキルヒドロキシル、および ($C_1 - C_4$) - アルコキシからなる群から選択され；ならびに R_{5b} 、 R_{5c} 、および R_{5d} は独立して、H、CN、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、-CH₂CF₃、置換または非置換の ($C_1 - C_5$) - アルキル、置換または非置換の ($C_3 - C_6$) - シクロアルキル、置換または非置換の 3 ～ 6 員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および ($C_1 - C_4$) - アルコキシからなる群から選択され、

但し、式 (I) の化合物は、以下の化合物を除く；

40

【化 3】



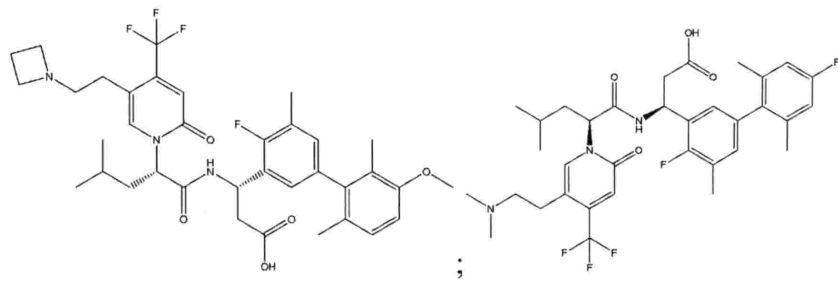
10

20

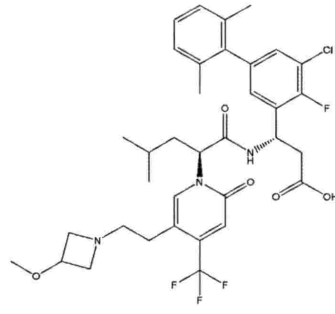
30

40

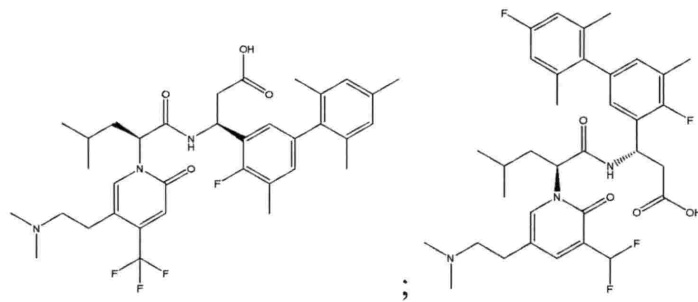
50



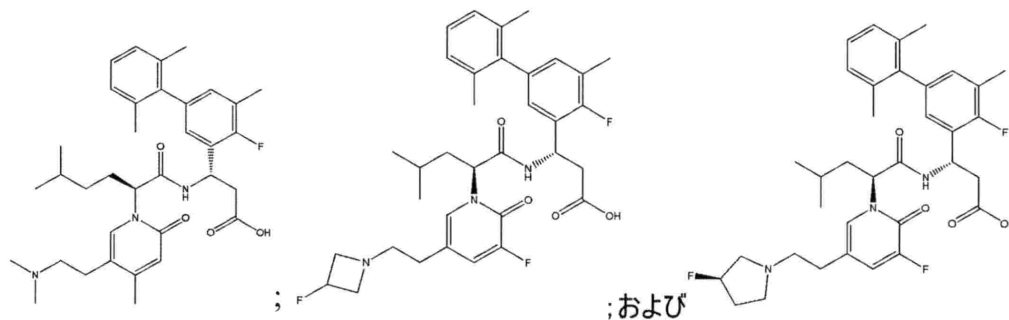
10



20



30



前記化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリン媒介状態を治療するための医薬。

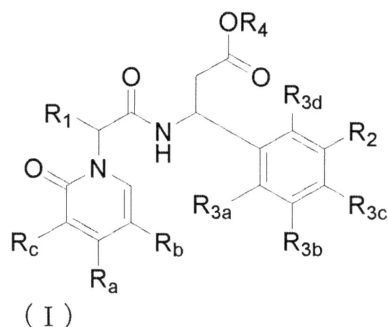
【請求項 2】

式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩であって：

40

50

【化 4】



10

式中、

R_a は、H、Me、ハロゲン化物、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルコキシ、 $-CH_2CF_3$ 、および置換または非置換の $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ からなる群から選択され；

R_b および R_c は独立して、H、Me、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルコキシ、 $-CH_2CF_3$ 、および置換または非置換の $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ からなる群から選択されるが、ただし、 R_a 、 R_b 、および R_c のうちの少なくとも一つは、 $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ であり；

20

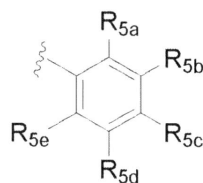
R_x および R_y は独立して、Hおよび置換または非置換の (C_1-C_6) -アルキルからなる群から選択されるか、または R_x および R_y は、それらが結合するNと共に4～6員の環を形成し；

R_1 は、置換もしくは非置換の (C_1-C_6) -アルキル、置換もしくは非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_3-C_6) -シクロアルキル、または置換もしくは非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシであり；

R_2 は、

30

【化 5】



であり；

R_{3a} および R_{3b} は独立して、H、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、置換または非置換の (C_3-C_6) -シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ -アルコキシ、 $-OCF_3$ および置換または非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択されるが、ただし、 R_{3a} および R_{3b} の両方ともがHであることはないものとし；

40

R_{3c} は、H、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、置換または非置換の (C_3-C_6) -シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ -アルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、および置換または非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択され；

R_{3d} は、H、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、ヒドロキシル、ハロゲン化

50

物、および $-(C_1-C_4)-$ アルコキシからなる群から選択され；

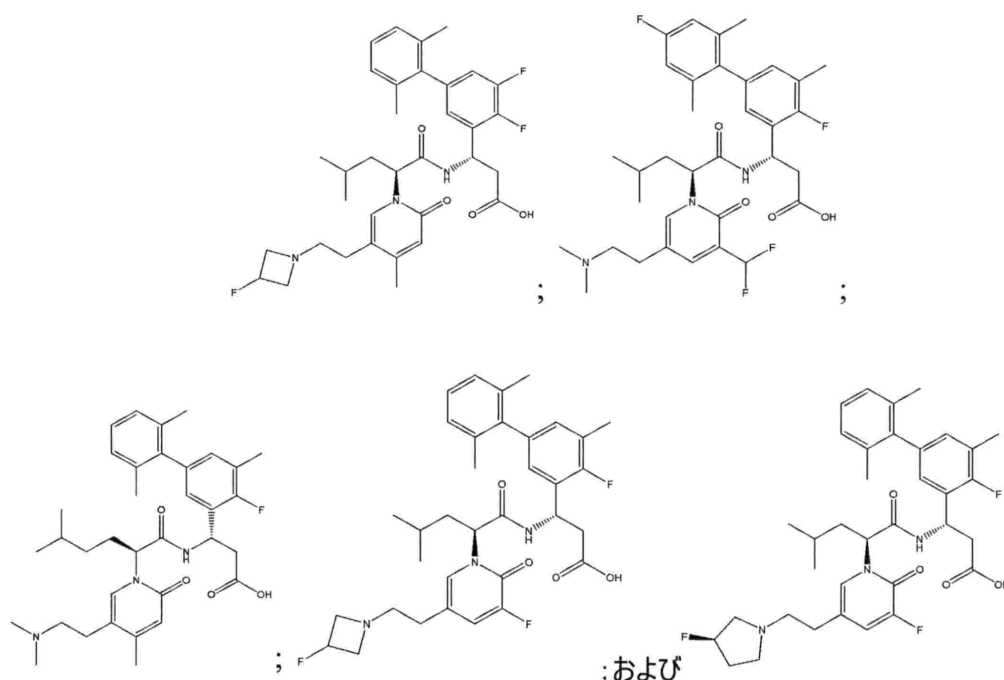
R_4 は、H、または置換もしくは非置換の (C_1-C_4) アルキルであり；

R_{5a} および R_{5e} は独立して、H、CN、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、置換または非置換の $(C_3-C_6)-$ シクロアルキル、置換または非置換の $(C_1-C_5)-$ アルキル、置換または非置換の 3～6 員のヘテロシクロアルキルヒドロキシル、および $(C_1-C_4)-$ アルコキシからなる群から選択され；ならびに R_{5b} 、 R_{5c} 、および R_{5d} は独立して、H、CN、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、置換または非置換の $(C_1-C_5)-$ アルキル、置換または非置換の $(C_3-C_6)-$ シクロアルキル、置換または非置換の 3～6 員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および $(C_1-C_4)-$ アルコキシからなる群から選択され、

10

但し、式 (I) の化合物は、以下の化合物を除く：

【化 6】



20

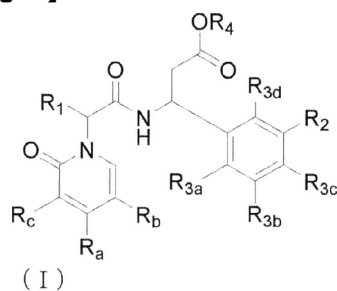
30

前記化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリン媒介状態を治療するための医薬。

【請求項 3】

式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩であって：

【化 7】



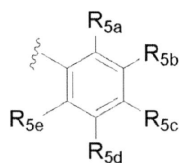
は非置換の $(C_1 - C_5)$ - アルコキシ、 $-CH_2CF_3$ 、および置換または非置換の $(C_1 - C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ からなる群から選択されるが、ただし、 R_a 、 R_b 、および R_c のうちの少なくとも一つは、 $-(C_1 - C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ であり；

R_x および R_y は独立して、H および置換または非置換の $(C_1 - C_6)$ - アルキルからなる群から選択されるか、または R_x および R_y は、それらが結合する N と共に 4～6 員の環を形成し；

R_1 は、置換もしくは非置換の $(C_1 - C_6)$ - アルキル、置換もしくは非置換の $(C_1 - C_4)$ - アルキレン- $(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル、または置換もしくは非置換の $(C_1 - C_4)$ - アルキレン- $(C_1 - C_4)$ - アルコキシであり；

R_2 は、

【化 8】



であり；

R_{3a} は、H、置換または非置換の $(C_1 - C_5)$ - アルキル、置換または非置換の $(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル、置換または非置換の 3～6 員のヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-(C_1 - C_4)$ - アルコキシ、 $-OCF_3$ および置換または非置換の $(C_1 - C_4)$ - アルキレン- $(C_1 - C_4)$ - アルコキシからなる群から選択され；

R_{3b} は、H、置換または非置換の $(C_1 - C_5)$ - アルキル、置換または非置換の $(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル、置換または非置換の 3～6 員のヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-(C_1 - C_4)$ - アルコキシ、 $-OCF_3$ および置換または非置換の $(C_1 - C_4)$ - アルキレン- $(C_1 - C_4)$ - アルコキシからなる群から選択されるが、ただし、 R_{3a} および R_{3b} の両方ともが H であることはないものとし；

R_{3c} は、H、置換または非置換の $(C_1 - C_5)$ - アルキル、置換または非置換の $(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル、置換または非置換の 3～6 員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-(C_1 - C_4)$ - アルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、および置換または非置換の $(C_1 - C_4)$ - アルキレン- $(C_1 - C_4)$ - アルコキシからなる群から選択され；

R_{3d} は、H、置換または非置換の $(C_1 - C_5)$ - アルキル、ヒドロキシル、ハロゲン化物、および $-(C_1 - C_4)$ - アルコキシからなる群から選択され；

R_4 は、H、または置換もしくは非置換の $(C_1 - C_4)$ アルキルであり；

R_{5a} および R_{5e} は独立して、H、 CN 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、置換または非置換の $(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル、置換または非置換の $(C_1 - C_5)$ - アルキル、置換または非置換の 3～6 員のヘテロシクロアルキルヒドロキシル、および $(C_1 - C_4)$ - アルコキシからなる群から選択され；ならびに R_{5b} 、 R_{5c} 、および R_{5d} は独立して、H、 CN 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、置換または非置換の $(C_1 - C_5)$ - アルキル、置換または非置換の $(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル、置換または非置換の 3～6 員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および $(C_1 - C_4)$ - アルコキシからなる群から選択される、

前記化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリン媒介状態を治療するための医薬。

【請求項 4】

R_a 、 R_b 、および R_c は独立して、 H 、 Me 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、および $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ からなる群から選択されるが；ただし、 R_a 、 R_b 、および R_c のうちの少なくとも一つは、 $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ であり；

R_{3c} および R_{3d} は、 H であり；

R_{5a} および R_{5e} は独立して、 H 、 CN 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、置換または非置換の (C_3-C_6) -シクロアルキル、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、ヒドロキシル、および (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択され；ならびに

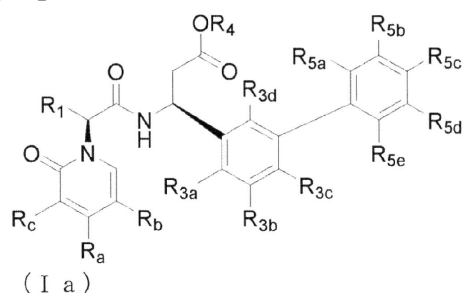
R_{5b} 、 R_{5c} および R_{5d} は独立して、 H 、 CN 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、置換または非置換の (C_3-C_6) -シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択される、請求項1に記載の医薬。

10

【請求項5】

化合物が、以下の式(Ia)の化合物であって：

【化9】



20

式中、

R_a 、 R_b および R_c のうちの少なくとも一つは、 $-(C_1-C_3)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ であり；

R_x および R_y は独立して、 H およびメチルからなる群から選択されるか；または
 R_x および R_y は、それらが結合するNとともに置換または非置換の4～6員の環を形成し；および

30

R_{3a} および R_{3b} はそれぞれ独立して、メチルおよびFからなる群から選択される、請求項4に記載の医薬。

【請求項6】

R_a 、 R_b 、および R_c は独立して、 H 、 Me 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、および $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ からなる群から選択されるが；ただし、 R_a 、 R_b 、および R_c のうちの少なくとも一つは、 $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ であり；

R_x および R_y は独立して、 H および置換または非置換の (C_1-C_6) -アルキルからなる群から選択されるか、または R_x および R_y は、それらが結合するNと共に4～6員の環を形成し；

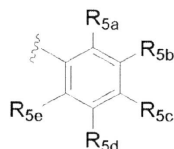
40

R_1 は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、または $tert$ -ブチルであり；

R_2 は、

50

【化 10】



であり；

R_{3a} および R_{3b} は独立して、 H 、 $(C_1 - C_5)$ - アルキル、 $(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル、置換または非置換の 3 ～ 6 員のヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-(C_1 - C_4)$ - アルコキシ、 $-OCCF_3$ および置換または非置換の $(C_1 - C_4)$ - アルキレン- $(C_1 - C_4)$ - アルコキシからなる群から選択されるが；ただし、 R_{3a} および R_{3b} の両方ともが H であることは

10

ないものとし；

R_{3c} および R_{3d} は、 H であり；

R_4 は、 H であり；

R_{5a} および R_{5e} は、独立してメチルであり；

R_{5b} および R_{5c} は独立して、 H 、 CN 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、置換または非置換の $(C_1 - C_5)$ - アルキル、置換または非置換の $(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル、置換または非置換の 3 ～ 6 員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および $(C_1 - C_4)$ - アルコキシからなる群から選択され；

20

R_{5d} は、 H である、

請求項 1 に記載の医薬。

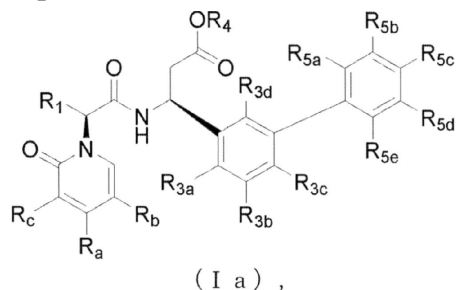
【請求項 7】

請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、及び 1 種以上の他の成分を含有する、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリン媒介状態を治療するための組成物。

【請求項 8】

前記化合物が、式 (I a) の化合物であって；

【化 11】



30

式中、

R_a は、 CF_3 であり；

R_b は、置換または非置換の $-(C_1 - C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ であり；

40

R_x および R_y は独立して、置換または非置換の $(C_1 - C_6)$ - アルキルであるか；または R_x および R_y は、それらが結合する N と共に 4 ～ 6 員の環を形成し；

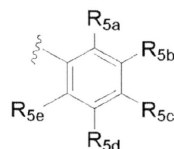
R_c は、 H であり；

R_1 は、置換または非置換の $(C_1 - C_6)$ アルキルであり；

R_2 は、

50

【化 1 2】



であり；

R_{3a} および R_{3b} は独立して、H、置換または非置換の $(C_1 - C_5)$ - アルキル、置換または非置換の $(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル、置換または非置換の 3 ～ 6 員のヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-(C_1 - C_4)$ - アルコキシ、 $-OCF_3$ および置換または非置換の $(C_1 - C_4)$ - アルキレン- $(C_1 - C_4)$ - アルコキシからなる群から選択されるが、ただし、 R_{3a} および R_{3b} の両方ともが H であることはないものとし；

R_{3c} は、H であり；

R_{3d} は、ハロゲン化物であり；

R_4 は、H であり；

R_{5a} および R_{5e} はそれぞれ独立して、 $(C_1 - C_5)$ - アルキルから選択され；および

R_{5b} 、 R_{5c} 、および R_{5d} は独立して、H、CN、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、置換または非置換の $(C_1 - C_5)$ - アルキル、置換または非置換の $(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル、置換または非置換の 3 ～ 6 員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および $(C_1 - C_4)$ - アルコキシからなる群から選択される、

前記構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 9】

請求項 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、及び 1 種以上の他の成分を含む、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリン媒介状態を治療するための組成物。

【請求項 10】

前記 $\alpha_4\beta_7$ インテグリン媒介状態が、胃腸の自己炎症性又は自己免疫性疾患である、請求項 1 から 6 および 8 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 11】

前記 1 種以上の他の成分が、薬学的に許容される賦形剤である、請求項 7 または 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

前記 $\alpha_4\beta_7$ インテグリン媒介状態が、胃腸の自己炎症性又は自己免疫性疾患である、請求項 7、9 および 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2019 年 10 月 16 日に提出された米国仮特許出願第 62/916,062 号明細書の優先の利益を主張するものである。

【0002】

$\alpha_4\beta_7$ インテグリンの阻害に有用な新規化合物、および関連方法が開示される。本明細書に開示される化合物および方法は、例えば炎症性腸疾患 (IBD)、潰瘍性大腸炎 (UC)、およびクローン病 (CD) などの $\alpha_4\beta_7$ インテグリン介在性の病態の治療のための医薬品の開発に適用可能である。

【背景技術】

【0003】

インテグリンは多くの細胞プロセスに関与する非共有結合的に関連付けられた α/β ヘテ

10

20

30

40

50

口二量体の細胞表面受容体である。インテグリンの差次的な発現によって、細胞の接着特性が調節され、様々な炎症性シグナルに応答して特定の器官に様々な白血球集団をリクルートさせることが可能になる。 $\alpha_4\beta_7$ を含む α_4 インテグリンは、消化管全体でリンパ球の遊走に参与している。Bリンパ球およびTリンパ球を含むほとんどの白血球上で当該インテグリンは発現されており、その一次リガンドであるmucosal addressin cell adhesion molecule (MadCAM) への選択的結合を介して細胞接着を介在する。 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンを発現するメモリーTリンパ球はmucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1 (MAdCAM-1) への安定的な接着を介して消化管内に優先的に遊走する。

10

【0004】

特定のインテグリンーリガンド相互作用の阻害剤が、様々な疾患の治療に使用されている。例えば、 $\alpha_4\beta_7$ に高い結合アフィニティを呈するモノクローナル抗体は、例えばクローン病や潰瘍性大腸炎などの消化管の自己炎症性／自己免疫性の疾患に対する治療効果を示している。しかしながら、これらの治療法は、患者に対して、ある望ましくない特性も有している。モノクローナル抗体の $\alpha_4\beta_7$ インテグリン阻害剤は非経口投与により投与され、長い半減期を有しており、暴露を速やかに変えることはできず、抗薬剤抗体の形成によって活性が低下する。モノクローナル抗体療法は、低分子治療剤と比較して製造が難しい場合もある。それに加えて、 $\alpha_4\beta_7$ を阻害する一部の治療剤は、 $\alpha_4\beta_1$ インテグリンーリガンドの相互作用にも干渉してしまうため、患者に危険な副作用を生じさせる。免疫抑制状態の患者において、 $\alpha_4\beta_1$ インテグリンの活性は、生命を脅かす進行性の脳感染症である進行性多巣性白質脳症 (PML) の発生に参与している。

20

【0005】

例えば、炎症性腸疾患 (IBD)、潰瘍性大腸炎 (UC)、およびクローン病 (CD) などの $\alpha_4\beta_7$ インテグリン介在性の病態に対する治療用薬品類に対する重要な追加品として、有効で安全な経口 $\alpha_4\beta_7$ インテグリン阻害剤に対する医学的ニーズがいまだ存在する。

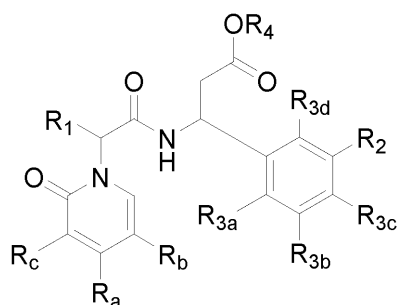
【発明の概要】

【0006】

特定の実施形態において、本発明は、以下の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩に関連する：

30

【化1】



(I)

40

式中、

R_a、R_bおよびR_cは独立して、H、Me、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、C(F)H₂、-CN、-OCF₃、置換または非置換の(C₁-C₅)-アルキル、置換または非置換の(C₁-C₅)-アルコキシ、-CH₂CF₃、および置換または非置換の-(C₁-C₅)アルキレン-N-(R_x)(R_y)からなる群から選択されるが、ただし、R_a、R_b、およびR_cのうちの少なくとも一つは、-(C₁-C₅)アルキレン-N-(R_x)(R_y)であり；

R_xおよびR_yは独立して、Hおよび置換または非置換の(C₁-C₆)-アルキルからな

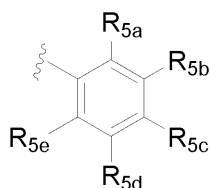
50

る群から選択されるか、または R_x および R_y は、それらが結合するNと共に4～6員の環を形成し；

R_1 は、置換もしくは非置換の (C_1-C_6) -アルキル、置換もしくは非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_3-C_6) -シクロアルキル、または置換もしくは非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシであり；

R_2 は、

【化2】



10

であり；

R_{3a} および R_{3b} は独立して、H、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、置換または非置換の (C_3-C_6) -シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、-OH、-CN、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ -アルコキシ、 $-OCF_3$ および置換または非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択されるが、ただし、 R_{3a} および R_{3b} の両方ともがHであることはないものとし；

20

R_{3c} は、H、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、置換または非置換の (C_3-C_6) -シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ -アルコキシ、 $-OCF_3$ -CN、および置換または非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択され；

R_{3d} は、H、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、ヒドロキシル、ハロゲン化物、および $-(C_1-C_4)$ -アルコキシからなる群から選択され；

R_4 は、H、または置換もしくは非置換の (C_1-C_4) -アルキルであり；

R_{5a} および R_{5e} は独立して、H、CN、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、置換または非置換の (C_3-C_6) -シクロアルキル、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキルヒドロキシル、および (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択され；ならびに R_{5b} 、 R_{5c} 、および R_{5d} は独立して、H、CN、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、置換または非置換の (C_3-C_6) -シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択される。

30

【0007】

本発明の一部の態様では、式(I)の化合物は、 R_a 、 R_b 、および R_c のうちのただ一つが、置換または非置換の $-(C_1-C_5)$ -アルキレン-N- $(R_x)(R_y)$ であり； R_1 は、 (C_1-C_6) -アルキル（例えば、イソブチル）であり； R_{3a} および R_{3b} は独立して、H、 (C_1-C_4) -アルキル（例えば、メチル）、ハロゲン化物、（例えば、FまたはCl）、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、および $C(F)H_2$ からなる群から選択されるが、ただし、 R_{3a} および R_{3b} の両方ともがHであることはないものとし；ならびに R_4 は、Hである、化合物であってもよい。

40

【0008】

一部の例では、式(I)の化合物は、 R_a 、 R_b 、および R_c のうちのただ一つが、置換または非置換の $-(C_1-C_5)$ -アルキレン-N- $(R_x)(R_y)$ であり； R_x および R_y は各々独立して、非置換の (C_1-C_6) -アルキル（例えば、メチル）であるか、または R_x および R_y はそれらが結合するNとともに置換または非置換の4～6員のヘテロシ

50

クリル環を形成し； R_1 は、非置換の (C_1-C_6) アルキル（例えば、イソブチル）であり； R_{3a} および R_{3b} は独立して、 H 、非置換の (C_1-C_4) －アルキル（例えば、メチル、エチルなど）、ハロゲン化物（例えば、 F または Cl ）、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、および $C(F)H_2$ からなる群から選択されるが、ただし R_{3a} および R_{3b} の両方ともが H であることはないものとし； R_{3c} は、 H 、 F 、 Cl 、ヒドロキシル、置換または非置換の (C_1-C_4) －アルキル（例えば、メチル）、置換または非置換の (C_3-C_6) －シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、 (C_1-C_4) －アルコキシ（例えば、メトキシ）からなる群から選択され； R_{3d} は、 H 、ハロゲン化物（例えば、 F または Cl ）、置換または非置換の (C_1-C_4) －アルキル（例えば、メチル）およびヒドロキシルからなる群から選択され；ならびに R_4 は、 H である化合物であってもよい。一部の例では、式（I）、式（Ia）および／または式（Ib）の化合物は、 R_a 、 R_b 、および R_c のうちのただ一つが、置換または非置換の $-(C_1-C_5)$ アルキレン－ $N-(R_x)(R_y)$ であり； R_x および R_y は各々独立して、非置換のメチルであるか、または R_x および R_y はそれらが結合する N とともに置換または非置換の4～6員のヘテロシクリル環を形成し； R_1 は、イソブチルであり； R_{3a} および R_{3b} は独立して、非置換の (C_1-C_4) －アルキル（例えば、メチルなど）、ハロゲン化物（例えば、 F または Cl ）、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、および $C(F)H_2$ からなる群から選択され、 R_{3c} および R_{3d} は両方が H であり；ならびに R_4 は、 H である、化合物であってもよい。例えば、式（I）、式（Ia）および／または式（Ib）の化合物は、 R_1 は、イソブチルであり； R_{3a} および R_{3b} は独立して、非置換の (C_1-C_4) －アルキル（例えば、メチル）、ハロゲン化物（例えば、 F または Cl ）、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、および $C(F)H_2$ からなる群から選択され； R_{3c} および R_{3d} は両方が H であり； R_4 は H であり；ならびに R_{5a} および R_{5e} はそれぞれ置換または非置換の (C_1-C_4) －アルキル（例えば、メチル）である、化合物であってもよい。式（I）の化合物は、 R_a 、 R_b 、および R_c のうちのただ一つが、置換または非置換の $-(C_1-C_5)$ アルキレン－ $N-(R_x)(R_y)$ であり； R_x および R_y は各々独立して、非置換のメチルであるか、または R_x および R_y はそれらが結合する N とともに、ハロゲン化物（例えば、 F ）で任意で置換される4～6員のヘテロシクリル環を形成し； R_1 は、イソブチルであり； R_{3a} および R_{3b} は独立して、非置換の (C_1-C_4) －アルキル（例えば、メチル）、ハロゲン化物（例えば、 F または Cl ）、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、および $C(F)H_2$ からなる群から選択され； R_{3c} および R_{3d} は両方が H であり； R_4 は、 H であり； R_{5a} および R_{5e} はそれぞれ置換または非置換の (C_1-C_4) －アルキル（例えば、メチル）であり、ならびに R_{5b} 、 R_{5c} 、および R_{5d} は各々独立して、 H 、 CN 、ハロゲン化物（例えば、 F 、 Cl ）、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 (C_1-C_5) －アルキル、ヒドロキシル、および (C_1-C_4) －アルコキシからなる群から選択される、化合物であってもよい。特定の実施形態では、本発明は、例えばクローン病および潰瘍性大腸炎などの自己炎症性／自己免疫性の疾患を治療する方法に関連し、当該方法は、その必要のある対象に、本明細書に記載される化合物のいずれか一つの治療有効量を投与する工程を含む。

【0009】

一部の実施形態では、式（I）の化合物は、式（Ia）の化合物：

10

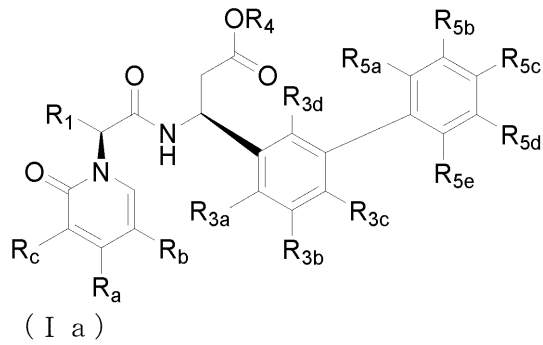
20

30

40

50

【化 3】

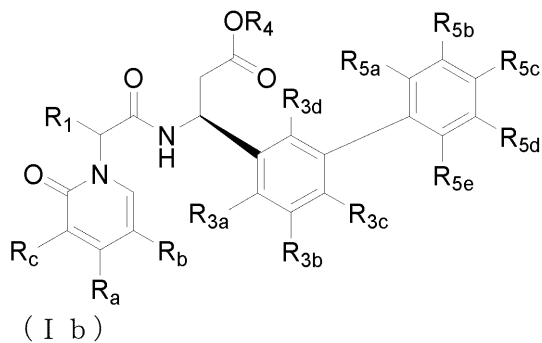


10

またはその薬学的に許容可能な塩であってもよく、式 (I a) において、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_1 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、 R_{3d} 、 R_{5a} 、 R_{5b} 、 R_{5c} 、 R_{5d} 、 R_{5e} および R_4 は各々独立して、式 (I) に関して上記と同様に規定される。

【 0 0 1 0 】

【化 4】



20

またはその薬学的に許容可能な塩であってもよく、式 (I a) において、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_1 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、 R_{3d} 、 R_{5a} 、 R_{5b} 、 R_{5c} 、 R_{5d} 、 R_{5e} および R_4 は各々独立して、式 (I) に関して上記と同様に規定される。

【 0 0 1 1 】

30

式 (I)、式 (I a) および／または式 (I b) の化合物を作製および単離する方法も本明細書に提供される。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 2 】

【図 1-1】図 1 は、例示的な化合物による $\alpha_4 \beta_7$ インテグリンのインビトロ阻害を要約する表 (表 1) である (すなわち、データは、実施例 5 の蛍光偏光アッセイおよび実施例 6 のリガンド結合アッセイから取得された)。

【図 1-2】同上。

【図 1-3】同上。

【図 1-4】同上。

40

【図 1-5】同上。

【図 1-6】同上。

【図 1-7】同上。

【図 1-8】同上。

【図 1-9】同上。

【図 1-10】同上。

【図 1-11】同上。

【図 1-12】同上。

【図 1-13】同上。

【図 1-14】同上。

50

【図 1-15】 同上。

【図 1-16】 同上。

【図 1-17】 同上。

【図 1-18】 同上。

【図 1-19】 同上。

【図 1-20】 同上。

【図 1-21】 同上。

【図 1-22】 同上。

【図 1-23】 同上。

【図 1-24】 同上。

10

【図 1-25】 同上。

【図 1-26】 同上。

【図 1-27】 同上。

【図 1-28】 同上。

【図 1-29】 同上。

【図 1-30】 同上。

【図 1-31】 同上。

【図 1-32】 同上。

【図 1-33】 同上。

【図 1-34】 同上。

20

【図 1-35】 同上。

【図 1-36】 同上。

【図 1-37】 同上。

【図 1-38】 同上。

【図 1-39】 同上。

【図 1-40】 同上。

【図 1-41】 同上。

【図 2-1】 図 2 は、追加の例示的化合物を提示する表（表 2）である。

【図 2-2】 同上。

【図 2-3】 同上。

30

【図 2-4】 同上。

【図 2-5】 同上。

【図 2-6】 同上。

【図 3-1】 図 3 は、例示的な化合物による $\alpha_4 \beta_7$ インテグリンのインビトロ阻害を要約する表（表 5）である（すなわち、データは、実施例 5 の蛍光偏光アッセイおよび実施例 6 のリガンド結合アッセイから取得された）。

【図 3-2】 同上。

【図 3-3】 同上。

【図 3-4】 同上。

【図 3-5】 同上。

40

【図 3-6】 同上。

【図 3-7】 同上。

【図 3-8】 同上。

【図 3-9】 同上。

【図 3-10】 同上。

【図 3-11】 同上。

【図 4-1】 図 4 は、例示的な化合物による $\alpha_4 \beta_7$ インテグリンのインビトロ阻害を要約する表（表 6）である（すなわち、データは、実施例 5 の蛍光偏光アッセイおよび実施例 6 のリガンド結合アッセイから取得された）。

【図 4-2】 同上。

50

【図 4-3】 同上。

【図 4-4】 同上。

【図 4-5】 同上。

【図 4-6】 同上。

【図 4-7】 同上。

【図 4-8】 同上。

【図 4-9】 同上。

【図 4-10】 同上。

【図 4-11】 同上。

【図 4-12】 同上。

【図 4-13】 同上。

【図 4-14】 同上。

【図 4-15】 同上。

【図 4-16】 同上。

【図 4-17】 同上。

【図 4-18】 同上。

【図 4-19】 同上。

【図 4-20】 同上。

【図 4-21】 同上。

【図 4-22】 同上。

【図 4-23】 同上。

【図 4-24】 同上。

【図 4-25】 同上。

【図 4-26】 同上。

【図 4-27】 同上。

【図 4-28】 同上。

【図 4-29】 同上。

【発明を実施するための形態】

【0013】

特定の実施形態では、本発明は、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンをアンタゴナイズする化合物に関する。化合物は、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンの阻害によって治療可能な疾患（例えば、クローン病（CD）、および潰瘍性大腸炎（UC））の治療に有用である。

【0014】

定義

簡便性を目的として、本発明を詳述する前に、本明細書、実施例および添付の請求の範囲に採用される特定の用語を、ここに収集する。これらの定義は、本開示の残りの部分と、当業者による理解を踏まえた上で読み取られるべきである。別段に定義がない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、当業者によって一般的に理解される意味と同じ意味を有する。

【0015】

本発明がより容易に理解されるように、特定の用語および文言を、以下および本明細書全体を通じて定義する。

【0016】

冠詞「a」および「an」は、本開示において、冠詞の文法上の目的語の一つまたは複数（すなわち、少なくとも一つ）を指すために使用される。一例として、「要素」は一つの要素または一つを超える要素を意味する。

【0017】

本明細書および請求の範囲において使用される場合、「および／または」という文言は、そのように併せられる要素の「いずれか、または両方」を意味するものと理解されたい。すなわち、要素は、一部の例では、接続して存在し、別の例では分離して存在する。「

10

20

30

40

50

および／または」で列挙される複数の要素は、同じ様式であると解釈されるべきである。すなわち、そのように結合された要素の「一つ以上」で解釈されるべきである。具体的に特定された要素と関連または非関連であるかにかかわらず、任意で、「および／または」の文言により具体的に特定される要素以外の他の要素が存在してもよい。したがって、非限定的な例として、例えば「含む」などのオープンエンドの言語と併せて使用されたとき、「Aおよび／またはB」という言及は、一つの実施形態では、Aのみ（任意でB以外の要素を含む）を指す場合があり、別の実施形態では、Bのみ（任意でA以外の要素を含む）を指す場合があり、さらに別の実施形態では、AおよびBの両方（任意で他の要素を含む）を指す場合がある。

【0018】

明細書および請求の範囲において使用される場合、「または」は、上記に定義される「および／または」と同じ意味を有すると理解されたい。例えばリストにおいて項目を分けるとき、「または」または「および／または」は、包含であると解釈されるべきである。すなわち、要素の数またはリストのうちの少なくとも一つの包含であるが、複数も含み、そして任意で追加のリストにない項目も含む。反対であると明白に示された用語のみ、例えば、「～のうちのただ一つ」もしくは「～のうちの厳密に一つ」、または特許請求の範囲において使用するときの「～から成る」は、要素の数またはリストうちの厳密に一つの要素の包含を指す。概して、本明細書で使用される場合、「または」という用語は、例えば、「いずれか」、「～のうちの一つ」、「～のうちの一つのみ」、または「～のうちの厳密に一つ」などの排他的な用語が先行するときには、排他的な選択肢（すなわち、「一方または他方であるが、両方ではない」）を示すとのみ解釈されるものとする。特許請求の範囲において使用される場合、「本質的に～からなる」とは、特許法の分野で使用される通常の意味を有するものとする。

【0019】

明細書および請求の範囲において使用される場合、一つ以上の要素のリストに関連した「少なくとも一つ」という文言は、当該要素のリスト中の要素のうちのいずれか一つ以上から選択される少なくとも一つの要素を意味すると理解されるものとする。しかし当該要素のリスト内に具体的に列記される各要素および全要素のうちの少なくとも一つを必ずしも含むものではなく、当該要素のリスト中の要素のいずれか組み合わせを除外するものではないと理解されるものとする。この定義はさらに、当該文言の「少なくとも一つ」が言及する要素のリスト内で具体的に特定される要素以外の要素が、当該具体的に特定される要素に関連であるか、または非関連であるかに関わらず、任意で存在し得ることも許容する。ゆえに非限定的な例として、「AおよびBのうちの少なくとも一つ」（または同等に、「AまたはBのうちの少なくとも一つ」または同等に、「Aおよび／またはBのうちの少なくとも一つ」）とは、一つの実施形態では、任意で複数のAを含み、Bが無い（および任意でB以外の要素を含む）、少なくとも一つを指す場合がある。別の実施形態では、任意で複数のBを含み、Aが無い（および任意でA以外の要素を含む）、少なくとも一つを指す場合がある。さらに別の実施形態では、任意で複数のAを含む少なくとも一つ、および任意で複数のBを含む（および任意で他の要素を含む）少なくとも一つを指す場合がある。

【0020】

反対であることが明白に示されない限り、複数の工程または行為を含む、本明細書において特許請求される任意の方法において、当該方法の工程および行為の順序は、当該方法の工程および行為が列挙される順序に必ずしも限定されないことを理解されたい。

【0021】

特許請求の範囲ならびに上述の明細書において、例えば「含有する」、「含む」、「持つ」、「有する」、「包含する」、「伴う」、「保持する」、「～から構成される」などの全ての移行句は、制限がないと理解されたい。すなわち、以下を含むがそれらに限定されないことを意味すると理解されたい。「～からなる」および「本質的に～からなる」という移行句のみがそれぞれ制限的または半制限的な移行句であるものとし、このことにつ

いては米国特許庁の米国特許審査便覧、セクション 2 1 1 1 . 0 3 に記載されている。

【 0 0 2 2 】

本発明の組成物中に含有される特定の化合物は、特定の幾何学的形態または立体異性体の形態で存在し得る。さらに、本発明のポリマーは、光学的に活性であり得る。本発明は、シス異性体およびトランス異性体、R-エナンチオマーおよびS-エナンチオマー、ジアステレオマー、(D)-異性体、(L)-異性体、それらのラセミ混合物、ならびにそれらの他の混合物を含む、すべてのかかる化合物を本発明の範囲内にあるとして予期する。追加的な不斉炭素原子は、例えばアルキル基などの置換基中に存在してもよい。全てのかかる異性体、ならびにそれらの混合物は、本発明に含まれることが意図される。

【 0 0 2 3 】

例えば、本発明の化合物の特定のエナンチオマーが望ましい場合、不斉合成により、またはキラル補助基を用いた誘導体化により調製されてもよく、得られるジアステレオマー混合物は分離され、補助基が切断されて、純粋な所望のエナンチオマーが生成される。あるいは分子が例えばアミノなどの塩基性官能基、または例えばカルボキシルなどの酸性官能基を含む場合、ジアステレオマー塩は、適切な光学活性の酸または塩基とともに形成され、次いで当分野に公知の分別結晶法またはクロマトグラフィー法により形成されたジアステレオマーの分割が行われて、その後に純粋なエナンチオマーが収集される。

【 0 0 2 4 】

本明細書で示される構造は、一つ以上の同位体濃縮原子が存在することでのみ異なる化合物を含むことも意図される。例えば、水素を重水素またはトリチウムで置換することによって生成された化合物、または炭素を ^{13}C もしくは ^{14}C が富化された炭素で置換することによって生成された化合物は、本発明の範囲内である。

【 0 0 2 5 】

本明細書で使用される場合、「 $\alpha_4\beta_7$ 」、「 $\alpha_4\beta_7$ 」、「 $\alpha_4\beta_7$ 」、「アルファ-4 ベータ-7」および「アルファ4 ベータ7」などの用語はすべて、 $\alpha_4\beta_7$ を指す。

【 0 0 2 6 】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容可能な賦形剤」または「薬学的に許容可能な担体」という文言は、例えば液状もしくは固形の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒または封入材料などの薬学的に許容可能な物質、組成物またはビヒクルを意味し、それらは対象化合物を、身体の一つの器官または一部から、身体の別の器官または一部への運搬または輸送に関与する。各担体は、製剤の他の成分との適合性があり、患者に有害ではなく、そして実質的に発熱活性が無いという意味で「許容可能」でなければならない。薬学的に許容可能な担体としての役割を果たし得る物質のいくつかの例としては、(1) 糖類、例えば、ラクトース、グルコース、およびスクロース、(2) デンプン、例えば、コーンスターチおよびジャガイモデンプン、(3) セルロースおよびその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、および酢酸セルロース、(4) 粉末トラガカント、(5) 麦芽、(6) ゼラチン、(7) 滑石、(8) 賦形剤、例えば、ココアバター、(9) 油、例えば、落花生油、綿実油、紅花油、胡麻油、オリーブ油、コーン油、および大豆油、(10) グリコール、例えばプロピレングリコール、(11) ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコール、(12) エステル、例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル、(13) 寒天、(14) 緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム、(15) アルギン酸、(16) 発熱性物質除去蒸留水、(17) 等張食塩水、(18) リンゲル溶液、(19) エチルアルコール、(20) リン酸緩衝溶液、ならびに(21) 医薬製剤に採用される他の非毒性で適合性がある物質が挙げられる。特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、非発熱性である。すなわち、患者に投与されたときに顕著な温度上昇を誘導しない。

【 0 0 2 7 】

「薬学的に許容可能な塩」という用語は、化合物の比較的非毒性の無機塩基付加塩や有機塩基付加塩を指す。これらの塩は、化合物の最終的な単離と精製の間に原位置で調製さ

10

20

30

40

50

れてもよく、またはその遊離形態にある精製化合物を適切な有機酸または無機酸と別々に反応させ、形成された塩を単離することによって、調製されてもよい。代表的な塩としては、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリル酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩 (naphthylate)、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、およびラウリルスルホン酸塩などが挙げられる。(例えば、Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19を参照のこと)。

【0028】

他の例では、本発明の方法において有用な化合物は、一つ以上の酸性官能基を含有してもよく、それに伴い、薬学的に許容可能な塩基と薬学的に許容可能な塩を形成することができる。これらの例において、「薬学的に許容可能な塩」という用語は、化合物の比較的非毒性の無機塩基付加塩や有機塩基付加塩を指す。これらの塩も同様に、化合物の最終的な単離および精製の間に原位置で調製されてもよく、または遊離酸型の精製化合物と、例えば薬学的に許容可能な金属カチオンの水酸化物、炭酸塩もしくは重炭酸塩などの適切な塩基、アンモニア、または薬学的に許容可能な有機一級アミン、二級アミンもしくは三級アミンとを別個に反応させることにより、調製されてもよい。代表的なアルカリ塩またはアルカリ土類塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびアルミニウムの塩などが挙げられる。塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンとしては、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが挙げられる(例えば、上記のBergeを参照のこと)。

【0029】

治療での使用に関して、化合物の「治療有効量」(または「有効量」とは、望ましい投薬レジメンの一部として、または美容目的に対し、(哺乳動物、好ましくはヒトに)投与されたときに、任意の医学的処置に関して適用可能な合理的な利益／リスクの比率で、治療される障害または状態に関して臨床的に受容されている標準に従い、症状を軽減する、状態を改善する、または疾患状態の発生を遅らせる調製物中の化合物の量を指す。

【0030】

「予防的または治療的」な処置という用語は、当分野で認識され、対象の組成物のうちの一つ以上の宿主への投与を含む。望ましくない状態(例えば、疾患、または宿主動物の他の望ましくない状態)の臨床兆候の前に投与される場合、処置は、予防的である(すなわち、望ましくない状態の発現から宿主を保護する)。一方で、望ましくない状態の発現後に投与される場合、処置は、治療的である(すなわち、すでに存在する望ましくない状態、またはその副作用を減少、改善、または安定化することが意図される)。

【0031】

「患者」という用語は、特定の処置を必要とする哺乳動物を指す。特定の実施形態では、患者は、霊長類、イヌ、ネコ、またはウマである。特定の実施形態では、患者は、ヒトである。

【0032】

脂肪族鎖は、以下に定義されるアルキル、アルケニル、およびアルキニルのクラスを含む。直鎖状脂肪族鎖は、非分岐型の炭素鎖部分に限定される。本明細書で使用される場合、「脂肪族基」という用語は、直鎖、分岐鎖、または環状の脂肪族炭化水素基を指し、例えばアルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基などの飽和脂肪族基および不飽和脂肪族基を含む。

【0033】

「アルキル」とは、指定の数の炭素原子を有する、または指定がない場合には1～30個の炭素原子を有する、完全に飽和した環状もしくは非環状の分岐または非分岐の炭素鎖部分を指す。例えば、1～8個の炭素原子のアルキルは、メチル、エチル、プロピル、ブ

10

20

30

40

50

チル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、およびオクチルなどの部分、ならびにこれらの部分の位置異性体である部分を指す。10～30個の炭素原子のアルキルには、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、エイコシル、ヘンエイコシル、ドコシル、トリコシル、およびテトラコシルが含まれる。特定の実施形態では、直鎖または分岐鎖のアルキルは、その骨格に30個以下の炭素原子（例えば、直鎖については $C_{1}-C_{30}$ 、分岐鎖については $C_{3}-C_{30}$ ）を有し、より好ましくは20個以下である。アルキル基は、置換または非置換であってもよい。本明細書で使用される場合、「Me」および $-CH_3$ は両方ともメチルを指す。

【0034】

本明細書で使用される場合、「アルキレン」という用語は、例えば、2～12個の炭素原子など、指定される数の炭素を有し、その最も長い炭素鎖上に、化合物の残りの部分に対する二つの付着点を含むアルキル基を指す。アルキレン基の非限定的な例としては、メチレン- (CH_2) -、エチレン- (CH_2CH_2) -、*n*-プロピレン- ($CH_2CH_2CH_2$) -、イソプロピレン- ($CH_2CH(CH_3)$) -などが挙げられる。アルキレン基は、環状または非環状、分岐または非分岐の炭素鎖部分であってもよく、任意で一つ以上の置換基で置換されていてもよい。

【0035】

「シクロアルキル」とは、単環式または二環式または架橋型またはスピロ環式、または多環式の飽和炭素環式の環を意味し、各々が3～12個の炭素原子を有する。同様に、好ましいシクロアルキルは、その環状構造中に3～10個の炭素原子を有し、より好ましくは、環状構造中に3～6個の炭素を有する。シクロアルキル基は、置換または非置換であってもよい。

【0036】

炭素数が別途指定されない限り、本明細書で使用される場合、「低級アルキル」とは、上記で定義されるアルキル基を意味するが、その骨格構造中に1～10個の炭素原子、より好ましくは1～6個の炭素原子を有し、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、および*tert*-ブチルなどが挙げられる。同様に、「低級アルケニル」および「低級アルキニル」も、同じような鎖長を有する。本出願全体を通して、好ましいアルキル基は、低級アルキルである。特定の実施形態では、本明細書でアルキルとして指定される置換基は、低級アルキルである。

【0037】

本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、3～12員の置換または非置換の単環式芳香族基を含み、当該環の各原子は、炭素である（すなわち炭素環式アリール）か、または一つ以上の原子がヘテロ原子である（すなわちヘテロアリール）。好ましくは、アリール基は、5～12員の環を含み、より好ましくは6～10員の環を含む。「アリール」という用語はまた、二つ以上の環式の環を有する多環式の環系を含み、当該環系では二つ以上の炭素が、二つの隣接する環に共有され、当該環のうちの少なくとも一つは芳香族であり、例えば、他の環式の環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、および／または複素環である。炭素環式アリール基には、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、フェノール、アニリンなどが含まれる。ヘテロアリール基は、置換または非置換の芳香族の3～12員の環構造、より好ましくは5～12員の環、より好ましくは5～10員の環を含み、その環構造は1～4個のヘテロ原子を含む。ヘテロアリール基としては例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、およびピリミジンなどが挙げられる。アリールおよびヘテロアリールは、単環式、二環式、または多環式であってもよい。

【0038】

本明細書で使用される場合、「ハロ」、「ハロゲン化物」、または「ハロゲン」という用語は、ハロゲンを意味し、例えばそれに限定されないが、放射性および非放射性の両方

10

20

30

40

50

の形態のフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードを含む。好ましい実施形態では、ハロは、フルオロ、クロロおよびブロモからなる群から選択される。

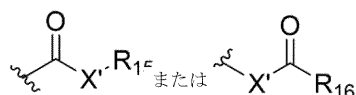
【0039】

「ヘテロシクリル」または「複素環基」という用語は、3～12員の環構造、より好ましくは5～12員の環、より好ましくは5～10員の環を指し、その環構造は1～4個のヘテロ原子を含む。複素環は、単環式、二環式、スピロ環式、または多環式であってもよい。ヘテロシクリル基としては例えば、チオフエン、チアントレン、フラン、ピラン、イソベンゾフラン、クロメン、キサンテン、フェノキサチン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、ピリミジン、フェナントロリン、フェナジン、フェナルサジン、フェノチアジン、フラザン、フェノキサジン、ピロリジン、オキソラン、チオラン、オキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ラクトン、ラクタム、例えばアゼチジノンおよびピロリジノン、スルタム、スルトンなどが挙げられる。複素環式の環は、一つ以上の位置で、上述のように、例えばハロゲン、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、リン酸塩、ホスホン酸塩、ホスフィン酸塩、カルボキシル、シリル、スルファモイル、スルフィニル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族部分またはヘテロ芳香族部分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などのような置換基と置換されてもよい。

【0040】

「カルボニル」という用語は、当分野で認識されており、以下の式によって表され得るような部分を含む：

【化5】



式中、 X' は、結合であるか、または酸素もしくは硫黄を表し、 R_{15} は、水素、アルキル、アルケニル、 $-(CH_2)_m-R_{10}$ 、または薬学的に許容可能な塩を表し、 R_{16} は、水素、アルキル、アルケニル、または $-(CH_2)_m-R_{10}$ を現し、 m および R_{10} は、上記に定義されるとおりである。 X' が酸素であり、 R_{15} または R_{16} が水素ではない場合、式は、「エステル」を表す。 X' が酸素であり、 R_{15} が上記に定義されるとおりである場合、当該部分は本明細書においてカルボキシル基と呼称され、特に R_{15} が水素である場合、式は「カルボン酸」を表す。 X' が酸素であり、 R_{16} が水素である場合、式は、「ギ酸塩」を表す。他方で X' が結合であり、 R_{15} は水素ではない場合、上記の式は、「ケトン」基を表す。 X' が結合であり、 R_{15} は水素ではない場合、上記の式は、「アルデヒド」基を表す。

【0041】

本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、有機化合物の全ての許容可能な置換基を含むことが予期される。広範な態様では、許容可能な置換基は、有機化合物の非環状および環状、分岐および非分岐、炭素環式および複素環式、芳香族および非芳香族の置換基を含む。例示的置換基としては例えば、上記に記載されるもの、および例えば、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルアシル、ハロゲン、OH、OMe、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 CF_3 、 $C(H)_2CF_3$ 、 SF_5 、 $CHFCH_2$ アミン、 CH_2 アミン、およびCNから選択される一つ以上の置換基で置換されるものが挙げられる。許容される置換基は、適切な有機化合物に対して、一つ以上であってもよく、および同一または異なってもよい。本発明の目的に対し、例えば窒素などのヘテロ原子は、当該ヘテロ

原子の価数を満たす水素置換基、および／または本明細書に記載される有機化合物の任意の許容される置換基を有し得る。本発明は、有機化合物の許容される置換基により、いかなる様式でも制限されることを意図するものではない。「置換」または「～で置換された」とは、そのような置換が、置換される原子および置換基の許容される価数に従っていること、および当該置換が、安定的な化合物、例えば、再構成、環化、除去などによる自発的な変換を行わない化合物を生じさせること、という暗黙的な条件を含む。

【0042】

本明細書で使用される場合、「ニトロ」という用語は、 $-\text{NO}_2$ を意味する。「ハロゲン」という用語は、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、または $-\text{I}$ を示す。「ヒドロキシル」という用語は、 $-\text{OH}$ を意味する。「シアノ」という用語は、 $-\text{CN}$ を意味する。

10

【0043】

本明細書で使用される場合、各表現の定義、例えば、アルキル、 m 、 n などは、任意の構造において複数回存在するとき、同じ構造内の別の場所でのその定義からは独立していることが意図される。

【0044】

本明細書で使用される場合、「プロドラッグ」という用語は、生理学的条件下において、治療的に活性な剤に変換される化合物を包含する。プロドラッグを作製するための一般的な方法は、生理学的条件下で加水分解され、所望の分子を露呈させる選択部分を含むことである。他の実施形態では、プロドラッグは、宿主動物の酵素活性によって変換される。

【0045】

20

本発明の目的に対し、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87のカバーの内側に従って特定される。

【0046】

例示的な化合物

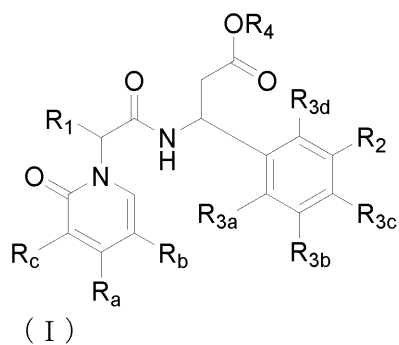
一部の実施形態では、本発明は、式(I)、式(Ia)、もしくは式(Ib)の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩に関連する。

30

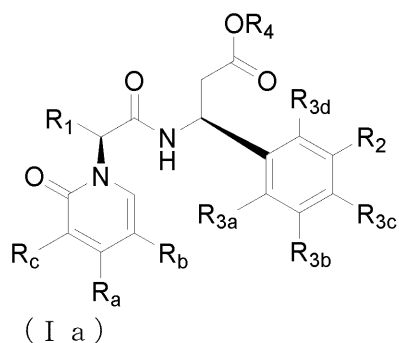
40

50

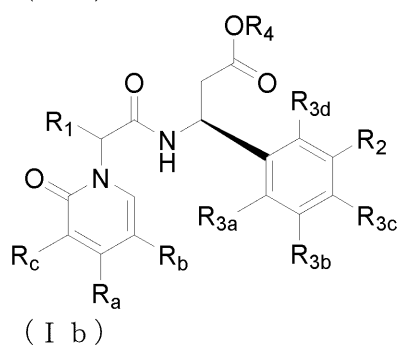
【化 6】



10



20



式中、

30

R_a 、 R_b および R_c は独立して、H、Me、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルコキシ、 $-CH_2CF_3$ 、および置換または非置換の $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ からなる群から選択されるが、ただし、 R_a 、 R_b 、および R_c のうちの少なくとも一つは、 $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ であり；

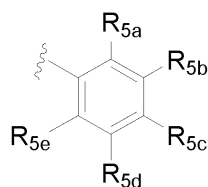
R_x および R_y は独立して、Hおよび置換または非置換の (C_1-C_6) -アルキルからなる群から選択されるか、または R_x および R_y は、それらが結合するNと共に4～6員の環を形成し；

R_1 は、置換もしくは非置換の (C_1-C_6) -アルキル、置換もしくは非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_3-C_6) -シクロアルキル、または置換もしくは非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシであり；

40

 R_2 は、

【化 7】



50

であり；

R_{3a} および R_{3b} は独立して、H、置換または非置換の (C_1-C_5) －アルキル、置換または非置換の (C_3-C_6) －シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ －アルコキシ、 $-OCF_3$ および置換または非置換の (C_1-C_4) －アルキレン－ (C_1-C_4) －アルコキシからなる群から選択されるが、ただし、 R_{3a} および R_{3b} の両方ともがHであることはないものとし；

R_{3c} は、H、置換または非置換の (C_1-C_5) －アルキル、置換または非置換の (C_3-C_6) －シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ －アルコキシ、 $-OCF_3$ － CN 、および置換または非置換の (C_1-C_4) －アルキレン－ (C_1-C_4) －アルコキシからなる群から選択され；

R_{3d} は、H、置換または非置換の (C_1-C_5) －アルキル、ヒドロキシル、ハロゲン化物、および $-(C_1-C_4)$ －アルコキシからなる群から選択され；

R_4 は、H、または置換もしくは非置換の (C_1-C_4) アルキルであり；

R_{5a} および R_{5e} は独立して、H、 CN 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、置換または非置換の (C_3-C_6) －シクロアルキル、置換または非置換の (C_1-C_5) －アルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキルヒドロキシル、および (C_1-C_4) －アルコキシからなる群から選択され；ならびに R_{5b} 、 R_{5c} 、および R_{5d} は独立して、H、 CN 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、置換または非置換の (C_1-C_5) －アルキル、置換または非置換の (C_3-C_6) －シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および (C_1-C_4) －アルコキシからなる群から選択される。

【0047】

一部の実施形態では、式(I a)の化合物は、以下のとおりである化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であってもよい： R_a は、Meであり； R_b は、置換または非置換の $-(C_1-C_5)$ アルキレン－ $N-(R_x)(R_y)$ であり； R_x および R_y は独立して、Hおよび置換または非置換の (C_1-C_6) －アルキルからなる群から選択されるか；または R_x および R_y はそれらが結合するNとともに4～6員の環を形成し； R_c はHであり； R_1 は、 (C_1-C_6) －アルキルであり； R_{3a} は、ハロゲン化物であり； R_{3b} は、 (C_1-C_5) －アルキルであり； R_{3c} は、Hであり； R_{3d} は、Hであり； R_4 は、Hであり； R_{5a} および R_{5e} は、 (C_1-C_5) －アルキルであり；ならびに R_{5b} 、 R_{5c} 、および R_{5d} は独立して、H、 CN 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、置換または非置換の (C_1-C_5) －アルキル、置換または非置換の (C_3-C_6) －シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および (C_1-C_4) －アルコキシからなる群から選択される。

【0048】

一部の実施形態では、式(I a)の化合物は、以下のとおりである化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であってもよい： R_a は、Meであり； R_b は、置換または非置換の $-(C_1-C_5)$ アルキレン－ $N-(R_x)(R_y)$ であり； R_x および R_y は独立して、Hおよび置換または非置換の (C_1-C_6) －アルキルからなる群から選択されるか；または R_x および R_y はそれらが結合するNとともに4～6員の環を形成し； R_c はHであり； R_1 は、 (C_1-C_6) －アルキルであり； R_{3a} は、ハロゲン化物であり； R_{3b} は、ハロゲン化物であり； R_{3c} は、Hであり； R_{3d} は、Hであり； R_4 は、Hであり； R_{5a} および R_{5e} は、 (C_1-C_5) －アルキルであり；ならびに R_{5b} 、 R_{5c} 、および R_{5d} は独立して、H、 CN 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、置換または非置換の (C_1-C_5) －アルキル、置換または非置換の (C_3-C_6) －シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および (C_1-C_4) －アルコキシからなる群から選択される。

【0049】

一部の実施形態では、式 (I a) の化合物は、以下のとおりである化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であってもよい：R_aは、Hであり；R_bは、置換または非置換の-(C₁-C₅)アルキレン-N-(R_x)(R_y)であり；R_xおよびR_yは独立して、Hおよび置換または非置換の(C₁-C₆)-アルキルからなる群から選択されるか；またはR_xおよびR_yはそれらが結合するNとともに4～6員の環を形成し；R_cは、CH(F)₂であり；R₁は、(C₁-C₆)-アルキルであり；R_{3a}は、ハロゲン化物であり；R_{3b}は、(C₁-C₅)-アルキルであり；R_{3c}は、Hであり；R_{3d}は、Hであり；R₄は、Hであり；R_{5a}およびR_{5e}は、(C₁-C₅)-アルキルであり；ならびにR_{5b}、R_{5c}、およびR_{5d}は独立して、H、CN、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、C(F)H₂、-CH₂CF₃、置換または非置換の(C₁-C₅)-アルキル、置換または非置換の(C₃-C₆)-シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および(C₁-C₄)-アルコキシからなる群から選択される。

10

【0050】

一部の実施形態では、式 (I a) の化合物は、以下のとおりである化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であってもよい：R_aは、Hであり；R_bは、置換または非置換の-(C₁-C₅)アルキレン-N-(R_x)(R_y)であり；R_xおよびR_yは独立して、Hおよび置換または非置換の(C₁-C₆)-アルキルからなる群から選択されるか；またはR_xおよびR_yはそれらが結合するNとともに4～6員の環を形成し；R_cは、ハロゲン化物であり；R₁は、(C₁-C₆)-アルキルであり；R_{3a}は、ハロゲン化物であり；R_{3b}は、(C₁-C₅)-アルキルであり；R_{3c}は、Hであり；R_{3d}は、Hであり；R₄は、Hであり；R_{5a}およびR_{5e}は、(C₁-C₅)-アルキルであり；ならびにR_{5b}、R_{5c}、およびR_{5d}は独立して、H、CN、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、C(F)H₂、-CH₂CF₃、置換または非置換の(C₁-C₅)-アルキル、置換または非置換の(C₃-C₆)-シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および(C₁-C₄)-アルコキシからなる群から選択される。

20

【0051】

一部の実施形態では、式 (I a) の化合物は、以下のとおりである化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であってもよい：R_aは、CF₃であり；R_bは、置換または非置換の-(C₁-C₅)アルキレン-N-(R_x)(R_y)であり；R_xおよびR_yは独立して、Hおよび置換または非置換の(C₁-C₆)-アルキルからなる群から選択されるか；またはR_xおよびR_yはそれらが結合するNとともに4～6員の環を形成し；R_cは、Hであり；R₁は、(C₁-C₆)-アルキルであり；R_{3a}は、ハロゲン化物であり；R_{3b}は、(C₁-C₅)-アルキルであり；R_{3c}は、Hであり；R_{3d}は、Hであり；R₄は、Hであり；R_{5a}およびR_{5e}は、(C₁-C₅)-アルキルであり；ならびにR_{5b}、R_{5c}、およびR_{5d}は独立して、H、CN、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、C(F)H₂、-CH₂CF₃、置換または非置換の(C₁-C₅)-アルキル、置換または非置換の(C₃-C₆)-シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および(C₁-C₄)-アルコキシからなる群から選択される。

30

40

【0052】

一部の実施形態では、式 (I a) の化合物は、以下のとおりである化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であってもよい：R_aは、CF₃であり；R_bは、置換または非置換の-(C₁-C₅)アルキレン-N-(R_x)(R_y)であり；R_xおよびR_yは独立して、Hおよび置換または非置換の(C₁-C₆)-アルキルからなる群から選択されるか；またはR_xおよびR_yはそれらが結合するNとともに4～6員の環を形成し；R_cは、Hであり；R₁は、(C₁-C₆)-アルキルであり；R_{3a}は、ハロゲン化物であり；R_{3b}は、CF₃であり；R_{3c}は、Hであり；R_{3d}は、Hであり；R₄は、Hであり；R_{5a}およびR_{5e}は、(C₁-C₅)-アルキルであり；ならびにR_{5b}、R_{5c}、およびR_{5d}

50

は独立して、H、CN、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、置換または非置換の (C_3-C_6) -シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択される。

【0053】

一部の実施形態では、式(I a)の化合物は、以下のとおりである化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であってもよい： R_a は、 CF_3 であり； R_b は、置換または非置換の (C_1-C_5) アルキレン-N- $(R_x)(R_y)$ であり； R_x および R_y は独立して、Hおよび置換または非置換の (C_1-C_6) -アルキルからなる群から選択されるか；または R_x および R_y はそれらが結合するNとともに4～6員の環を形成し； R_c は、Hであり； R_1 は、 (C_1-C_6) -アルキルであり； R_{3a} は、ハロゲン化物であり； R_{3b} は、ハロゲン化物であり； R_{3c} は、Hであり； R_{3d} は、Hであり； R_4 は、Hであり； R_{5a} および R_{5e} は、 (C_1-C_5) -アルキルであり；ならびに R_{5b} 、 R_{5c} 、および R_{5d} は独立して、H、CN、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、置換または非置換の (C_3-C_6) -シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択される。

10

【0054】

一部の実施形態では、式(I a)の化合物は、以下のとおりである化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であってもよい： R_a は、 CF_3 であり； R_b は、置換または非置換の (C_1-C_5) アルキレン-N- $(R_x)(R_y)$ であり； R_x および R_y は独立して、Hおよび置換または非置換の (C_1-C_6) -アルキルからなる群から選択されるか；または R_x および R_y はそれらが結合するNとともに4～6員の環を形成し； R_c は、Hであり； R_1 は、 (C_1-C_6) -アルキルであり； R_{3a} は、ハロゲン化物であり； R_{3b} は、 (C_3-C_6) -シクロアルキルであり； R_{3c} は、Hであり； R_{3d} は、ハロゲン化物であり； R_4 は、Hであり； R_{5a} および R_{5e} は、 (C_1-C_5) -アルキルであり；ならびに R_{5b} 、 R_{5c} 、および R_{5d} は独立して、H、CN、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、置換または非置換の (C_3-C_6) -シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択される。

20

30

【0055】

一部の実施形態では、式(I a)の化合物は、以下のとおりである化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であってもよい： R_a は、 CF_3 であり； R_b は、置換または非置換の (C_1-C_5) アルキレン-N- $(R_x)(R_y)$ であり； R_x および R_y は独立して、Hおよび置換または非置換の (C_1-C_6) -アルキルからなる群から選択されるか；または R_x および R_y はそれらが結合するNとともに4～6員の環を形成し； R_c は、Hであり； R_1 は、 (C_1-C_6) -アルキルであり； R_{3a} は、ハロゲン化物であり； R_{3b} は、 CF_3 であり； R_{3c} は、Hであり； R_{3d} は、ハロゲン化物であり； R_4 は、Hであり； R_{5a} および R_{5e} は、 (C_1-C_5) -アルキルであり；ならびに R_{5b} 、 R_{5c} 、および R_{5d} は独立して、H、CN、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、置換または非置換の (C_3-C_6) -シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択される。

40

【0056】

一部の実施形態では、式(I a)の化合物は、以下のとおりである化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であってもよい： R_a は、 CF_3 であり； R_b は、置換または非置換の (C_1-C_5) アルキレン-N- $(R_x)(R_y)$ であり； R_x および R_y は独立して、Hおよび置換または非置換の (C_1-C_6) -アルキルからなる群から選択されるか；または R_x および R_y はそれらが結合するNとともに4～6員の環を形成し； R_c は、Hで

50

あり； R_1 は、 (C_1-C_6) －アルキルであり； R_{3a} は、ハロゲン化物であり； R_{3b} は、 (C_1-C_5) －アルキルであり； R_{3c} は、 H であり； R_{3d} は、ハロゲン化物であり； R_4 は、 H であり； R_{5a} および R_{5e} は、 (C_1-C_5) －アルキルであり；ならびに R_{5b} 、 R_{5c} 、および R_{5d} は独立して、 H 、 CN 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、置換または非置換の (C_1-C_5) －アルキル、置換または非置換の (C_3-C_6) －シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および (C_1-C_4) －アルコキシからなる群から選択される。

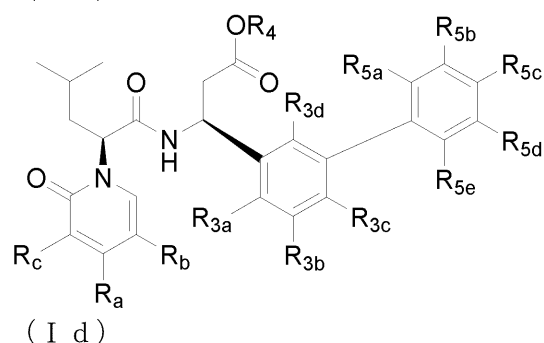
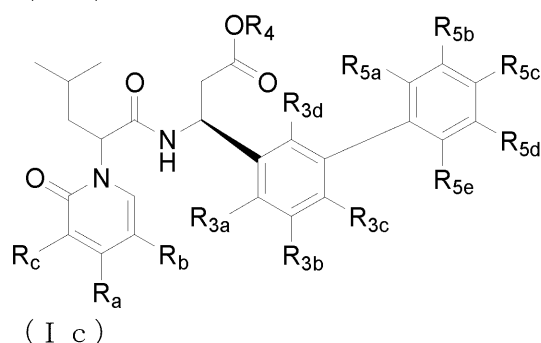
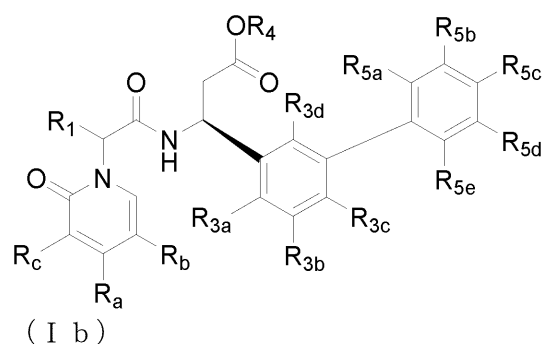
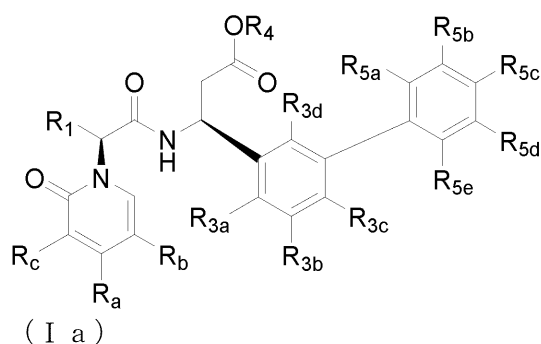
【0057】

一部の実施形態では、式(I a)の化合物は、 R_{5a} が、ハロゲン化物または (C_1-C_5) －アルキルであり； R_{5b} は、 H 、ハロゲン化物、または置換もしくは非置換の (C_1-C_5) －アルキルであり； R_{5c} は、 H 、ハロゲン化物、置換もしくは非置換の (C_1-C_5) －アルキル、または置換もしくは非置換の (C_3-C_6) －シクロアルキルであり；ならびに R_{5d} は、 H 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、置換または非置換の (C_1-C_5) －アルキル、置換または非置換の (C_3-C_6) －シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および (C_1-C_4) －アルコキシからなる群から選択され；ならびに R_{5e} は、ハロゲン化物または (C_1-C_5) －アルキルである、化合物であってもよい。

【0058】

一部の実施形態では、式(I)の化合物は、式(I a)の化合物、式(I b)の化合物、式(I c)の化合物、および／または式(I d)の化合物であってもよく：

【化8】



式(I a)、式(I b)、式(I c)および式(I d)において、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_1 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、 R_{3d} 、 R_{5a} 、 R_{5b} 、 R_{5c} 、 R_{5d} 、 R_{5e} および R_4 は各々独立して、式(I)に関して上記と同様に規定される。

【0059】

一部の実施形態では、式(I)の化合物は、式(II a)、式(II b)、または式(II c)の化合物を含む、式(II)の化合物であってもよい。

10

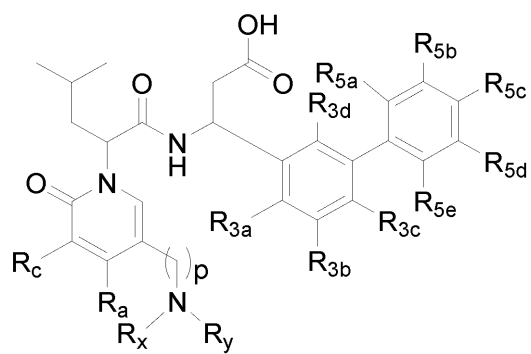
20

30

40

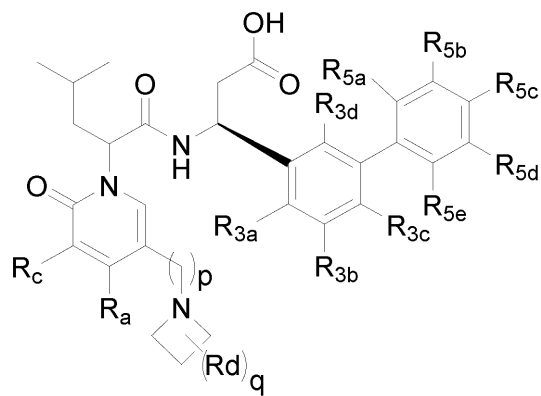
50

【化 9】



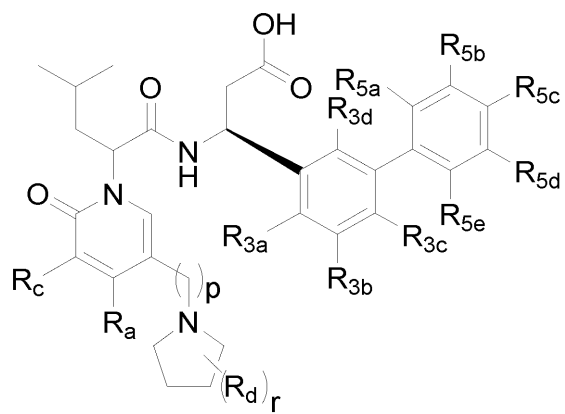
(I I)

10



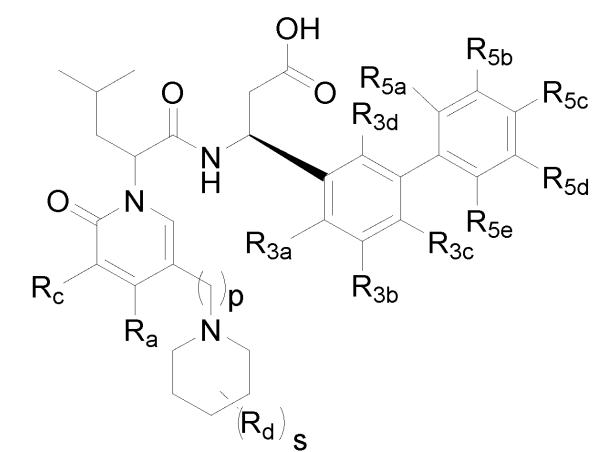
(I I a)

20



(I I b)

30



(I I c) ,

40

式中、 R_a 、 R_c 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、 R_{3d} 、 R_{5a} 、 R_{5b} 、 R_{5c} 、 R_{5d} 、および

50

び R_{5e} は、式 (I) に記載されるとおりであり； p は、1、2、または3であり； q は、0、1、2、または3であり； r は、0、1、2、3、または4であり； s は、0、1、2、3、4、または5であり；ならびに各 R_d は独立して、ハロゲン化物、 (C_1-C_5) -アルキル、 (C_1-C_4) -アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-C(H)F_2$ 、 $-OCF_3$ 、および $-CN$ からなる群から選択される。一部の実施形態では、 R_d の少なくとも一つの例は、F または Cl である。一部の実施形態では、 R_d の少なくとも一つの例は、メチルである。一部の実施形態では、 R_d の少なくとも一つの例は、メトキシである。特定の実施形態では、本発明は、式 (II a) の前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 q は、1 である。特定の実施形態では、本発明は、式 (II b) の前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 r は、1 である。特定の実施形態では、本発明は、式 (II c) の前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 s は、1 である。

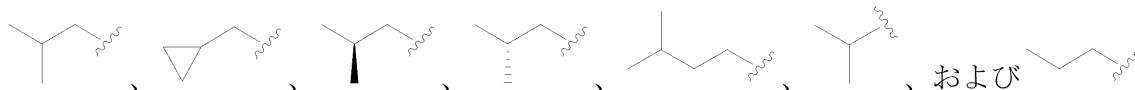
10

【0060】

特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_1 は、非置換の (C_1-C_6) アルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_1 は、置換された (C_1-C_6) アルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_1 は、置換または非置換の (C_1-C_4) アルキルである。特定の実施形態では、 R_1 は、メチル、エチル、イソプロピル、 n -プロピル、 i -ブチル、 n -ブチル、 sec -ブチル、または $tert$ -ブチルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_1 は、

20

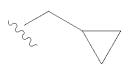
【化10】



からなる群から選択される。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_1 は、置換された (C_1-C_4) -アルキレン- (C_3-C_6) -シクロアルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_1 は、非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_3-C_6) -シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R_1 は、

30

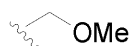
【化11】



である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_1 は、置換された (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_1 は、非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシである。特定の実施形態では、 R_1 は、

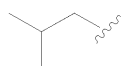
40

【化12】



である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_1 は、

【化13】

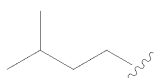


である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するも

50

のであり、式中、 R_1 は、

【化14】



である。

【0061】

特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3a} は、Hであり；ただし R_{3a} および R_{3b} の両方ともがHであることはないものとする。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3a} は、非置換の (C_1-C_4) アルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3a} は、置換された (C_1-C_4) アルキルである。特定の実施形態では、置換された (C_1-C_5) アルキルは、ハロゲンで置換される。特定の実施形態では、ハロゲンは、ClまたはFである。特定の実施形態では、 R_{3a} は、メチル、エチル、イソプロピル、*n*-プロピル、*i*-ブチル、*n*-ブチル、または t -ブチルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3a} は、置換された (C_3-C_6) シクロアルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3a} は、置換または非置換の (C_3-C_6) シクロアルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3a} は、シクロプロピルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3a} は、ハロゲン化物である。一部の実施形態では、ハロゲン化物は、ClまたはFである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3a} は、 CF_3 である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3a} は、 $C(H)F_2$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3a} は、 $C(F)H_2$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3a} は、置換された (C_1-C_4) -アルコキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3a} は、非置換の (C_1-C_4) -アルコキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3a} は、置換された (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3a} は、非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシである。特定の実施形態では、 (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシは、 $-CH_2OMe$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3a} は、Fである。

【0062】

特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3b} は、Hであり；ただし R_{3a} および R_{3b} の両方ともがHであることはないものとする。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3b} は、非置換の (C_1-C_4) アルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3b} は、置換された (C_1-C_4) アルキルである。特定の実施形態では、置換された (C_1-C_5) アルキルは、ハロゲンで置換される。特定の実施形態では、ハロゲンは、ClまたはFである。特定の実施形態では、 R_{3b} は、メチル、エチル、イソプロピル、*n*-プロピル、*i*-ブチル、*n*-ブチル、または t -ブチルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3b} は、置換された $(C_3-C$

6) シクロアルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3b} は、置換または非置換の (C_3-C_6) シクロアルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3b} は、シクロプロピルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3b} は、ハロゲン化物である。一部の実施形態では、ハロゲン化物は、 Cl または F である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3b} は、 CF_3 である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3b} は、 $C(H)F_2$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3b} は、 $C(F)H_2$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3b} は、置換された (C_1-C_4) -アルコキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3b} は、非置換の (C_1-C_4) -アルコキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3b} は、 $-OCF_3$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3b} は、置換された (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3b} は、非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシである。特定の実施形態では、 (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシは、 $-CH_2OMe$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3b} は、一つ以上のハロゲン化物で任意で置換される (C_1-C_4) -アルキレン、および (C_3-C_6) -シクロアルキルからなる群から選択される。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3b} は、メチル、シクロプロピル、および CF_3 からなる群から選択される。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3b} は、メチルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3b} は、ハロゲン化物、一つ以上のハロゲン化物で任意で置換される (C_1-C_4) -アルキレン、および (C_3-C_6) -シクロアルキルからなる群から選択される。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3b} は、 F 、 Cl 、メチル、および CF_3 からなる群から選択される。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3b} は、メチルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3b} は、 F である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3b} は、 Cl である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3b} は、 CF_3 である。

【0063】

特定の実施形態では、 R_{3a} および R_{3b} は独立して、 H 、 (C_1-C_5) -アルキル、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、および $C(F)H_2$ からなる群から選択され；ただし、 R_{3a} および R_{3b} の両方ともが H であることはないものとする。例えば、 R_{3a} および R_{3b} は独立して、 H 、メチル、 Cl 、 F 、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、および $C(F)H_2$ からなる群から選択されてもよく；ただし、 R_{3a} および R_{3b} の両方ともが H であることはないものとする。特定の実施形態では、 R_{3a} は、ハロゲン化物であり、 R_{3b} は、一つ以上のハロゲン化物で任意で置換される (C_1-C_4) -アルキレン、および (C_3-C_6) -シクロアルキルからなる群から選択される。特定の実施形態では、 R_{3a} は、 F であり、 R_{3b} は、一つ以上のハロゲン化物で任意で置換される (C_1-C_4) -アルキレン、および (C_3-C_6) -シクロアルキルからなる群から選択される。特定の実施形態では、 R_{3a} は、 F であり、 R_{3b} は、メチル、シクロプロピル、および CF_3 からなる群から選択される。特定の実施形態では、 R_{3a} は、 F であり、 R_{3b} は、 F 、 Cl 、メチル、お

10

20

30

40

50

よび CF_3 からなる群から選択される。特定の実施形態では、 R_{3a} は、F であり、 R_{3b} は、F、Cl、メチル、シクロプロピル、および CF_3 からなる群から選択される。

【0064】

特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3c} は、以下からなる群から選択される：H、置換または非置換の $(\text{C}_1 - \text{C}_5)$ - アルキル、置換または非置換のシクロプロピル、ヒドロキシル、メトキシ、ハロゲン化物、 CF_3 、 $\text{C}(\text{H})\text{F}_2$ 、 $\text{C}(\text{F})\text{H}_2$ 、および $-\text{CN}$ 。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3c} は、H である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3c} は、非置換の $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3c} は、置換された $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキルである。特定の実施形態では、置換された $(\text{C}_1 - \text{C}_5)$ アルキルは、ハロゲンで置換される。特定の実施形態では、ハロゲンは、Cl または F である。特定の実施形態では、 R_{3c} は、メチル、エチル、イソプロピル、*n*-プロピル、*i*-ブチル、*n*-ブチル、または *tert*-ブチルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3c} は、置換された $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$ シクロアルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3c} は、置換または非置換の $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$ シクロアルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3c} は、シクロプロピルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3c} は、ハロゲン化物である。一部の実施形態では、ハロゲン化物は、Cl または F である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3c} は、 CF_3 である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3c} は、 $\text{C}(\text{H})\text{F}_2$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3c} は、 $\text{C}(\text{F})\text{H}_2$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3c} は、置換された $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルコキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3c} は、非置換の $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルコキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3c} は、 $-\text{OCF}_3$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3c} は、置換された $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキレン- $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルコキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{3c} は、非置換の $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキレン- $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルコキシである。特定の実施形態では、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキレン- $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルコキシは、 $-\text{CH}_2\text{OMe}$ である。

【0065】

特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関連するものであり、式中、 R_{3c} は、H であり、 R_{3a} はハロゲン化物であり； R_{3b} は、一つ以上のハロゲン化物で任意に置換される $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキレン、および $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$ - シクロアルキルからなる群から選択される。特定の実施形態では、 R_{3c} は、H であり、 R_{3a} は、F であり；および R_{3b} は、一つ以上のハロゲン化物で任意に置換される $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキレン、および $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$ - シクロアルキルからなる群から選択される。特定の実施形態では、 R_{3c} は、H であり； R_{3a} は、F であり； R_{3b} は、メチル、シクロプロピル、および CF_3 からなる群から選択される。特定の実施形態では、 R_{3c} は、H であり； R_{3a} は、F であり； R_{3b} は、F、Cl、メチル、および CF_3 からなる群から選択される。特定の実施形態では、 R_{3c} は、H であり； R_{3a} は、F であり； R_{3b} は、F、Cl、メチル、シクロプロピル、および CF_3 からなる群から選択される。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関連するものであり、式中、 R_{3d}

は、H、置換または非置換の(C₁ - C₅) - アルキル、ヒドロキシル、ハロゲン化物、メトキシ、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、およびC(F)H₂からなる群から選択される。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、R_{3d}は、Hである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、R_{3d}は、非置換の(C₁ - C₄) アルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、R_{3d}は、置換された(C₁ - C₄) アルキルである。特定の実施形態では、置換された(C₁ - C₅) アルキルは、ハロゲンで置換される。特定の実施形態では、ハロゲンは、Fである。特定の実施形態では、R_{3d}は、メチルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、R_{3d}は、置換された(C₃ - C₆) シクロアルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、R_{3c}は、置換または非置換の(C₃ - C₆) シクロアルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、R_{3d}は、シクロプロピルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、R_{3d}は、ハロゲン化物である。一部の実施形態では、ハロゲン化物は、ClまたはFである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、R_{3d}は、CF₃である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、R_{3d}は、C(H)F₂である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、R_{3d}は、C(F)H₂である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、R_{3d}は、置換された(C₁ - C₄) - アルコキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、R_{3d}は、非置換の(C₁ - C₄) - アルコキシである。特定の実施形態では、-(C₁ - C₄) - アルコキシは、メトキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、R_{3d}は、-OCF₃である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、R_{3d}は、置換された(C₁ - C₄) - アルキレン-(C₁ - C₄) - アルコキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、R_{3d}は、非置換の(C₁ - C₄) - アルキレン-(C₁ - C₄) - アルコキシである。特定の実施形態では、(C₁ - C₄) - アルキレン-(C₁ - C₄) - アルコキシは、-CH₂OMeである。

【0066】

一部の実施形態では、R_{3c}およびR_{3d}は、同一である。一部の実施形態では、R_{3c}およびR_{3d}は、両方ともHである。一部の実施形態では、R_{3c}およびR_{3d}は、異なっている。一部の実施形態では、R_{3c}は、Hであり、R_{3d}は、Hまたはハロゲン化物である。一部の実施形態では、R_{3c}は、Hであり、R_{3d}は、Fである。

【0067】

特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関連するものであり、式中、R_{3c}およびR_{3d}は、両方ともHであり；R_{3a}は、ハロゲン化物であり；およびR_{3b}は、一つ以上のハロゲン化物で任意で置換される(C₁ - C₄) - アルキレン、および(C₃ - C₆) - シクロアルキルからなる群から選択される。特定の実施形態では、R_{3c}およびR_{3d}は、両方ともHであり；R_{3a}は、Fであり；およびR_{3b}は、一つ以上のハロゲン化物で任意で置換される(C₁ - C₄) - アルキレン、および(C₃ - C₆) - シクロアルキルからなる群から選択される。特定の実施形態では、R_{3c}およびR_{3d}は、両方ともHであり；R_{3a}は、Fであり；およびR_{3b}は、メチル、シクロプロピル、およびCF₃からなる群から選択される。特定の実施形態では、R_{3c}およびR_{3d}は、両方ともHであり；R_{3a}は、Fであり；R_{3b}は、F、Cl、メチル、およびCF₃からなる群から選択される。特定の実施形態では、R_{3c}およびR_{3d}は、両方ともHであり；R_{3a}は、Fであり；R_{3b}は、F、Cl、メチル、シクロプロピル、およびCF₃からな

る群から選択される。

【0068】

特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関連するものであり、式中、 R_{3c} は、Hであり； R_{3d} は、Fであり； R_{3a} は、ハロゲン化物であり；および R_{3b} は、一つ以上のハロゲン化物で任意で置換される (C_1-C_4) -アルキレン、および (C_3-C_6) -シクロアルキルからなる群から選択される。特定の実施形態では、 R_{3c} は、Hであり； R_{3d} は、Fであり； R_{3a} は、Fであり；および R_{3b} は、一つ以上のハロゲン化物で任意で置換される (C_1-C_4) -アルキレン、および (C_3-C_6) -シクロアルキルからなる群から選択される。特定の実施形態では、 R_{3c} は、Hであり； R_{3d} は、Fであり； R_{3a} は、Fであり；および R_{3b} は、メチル、シクロプロピル、および CF_3 からなる群から選択される。特定の実施形態では、 R_{3c} は、Hであり； R_{3d} は、Fであり； R_{3a} は、Fであり； R_{3b} は、F、Cl、メチル、および CF_3 からなる群から選択される。特定の実施形態では、 R_{3c} は、Hであり； R_{3d} は、Fであり； R_{3a} は、Fであり； R_{3b} は、F、Cl、メチル、シクロプロピル、および CF_3 からなる群から選択される。

10

【0069】

特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_4 は、Hである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_4 は、置換された (C_1-C_4) アルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_4 は、非置換の (C_1-C_4) アルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_4 は、メチル、エチル、*n*-プロピル、または*i*-プロピルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_4 は、メチル、またはエチルである。

20

【0070】

特定の実施形態では、 R_5 は、Hである。特定の実施形態では、本発明は前述の化合物のいずれか一つに関連するものであり、式中、 R_{5a} は、置換または非置換の (C_1-C_4) アルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5a} は、非置換の (C_1-C_4) アルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5a} は、置換された (C_1-C_4) アルキルである。特定の実施形態では、置換された (C_1-C_5) アルキルは、一つ以上のハロゲンで置換される。特定の実施形態では、ハロゲンは、ClまたはFである。特定の実施形態では、 R_{5a} は、メチル、エチル、イソプロピル、*n*-プロピル、*i*-ブチル、*n*-ブチル、または*t*-ブチルである。特定の実施形態では、 R_{5a} は、メチルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5a} は、ハロゲン化物である。一部の実施形態では、ハロゲン化物は、ClまたはFである。特定の実施形態では、 R_{5a} は、置換された (C_3-C_6) -シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R_{5a} は、非置換の (C_3-C_6) シクロアルキルである。一部の実施形態では、 (C_3-C_6) -シクロアルキルは、シクロプロピルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5a} は、 CF_3 である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5a} は、 $C(H)F_2$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5a} は、 $C(F)H_2$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5a} は、 (C_1-C_4) -アルコキシである。一部の実施形態では、 (C_1-C_4) -アルコキシは、メトキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5a} は、メトキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5a} は、ヒドロキシルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであ

30

40

50

り、式中、 R_{5a} は、 $-OCF_3$ である。特定の実施形態では、 R_{5a} は、 CN である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5a} は、置換された (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5a} は、非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシである。特定の実施形態では、 (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシは、 $-CH_2OMe$ である。特定の実施形態では、 R_{5a} は、 CH_2OH である。

【0071】

特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5b} は、 CN である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5b} は、非置換の (C_1-C_4) アルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5b} は、置換された (C_1-C_4) アルキルである。特定の実施形態では、置換された (C_1-C_5) アルキルは、ハロゲンで置換される。特定の実施形態では、ハロゲンは、 Cl または F である。特定の実施形態では、 R_{5b} は、メチル、エチル、イソプロピル、 n -プロピル、 i -ブチル、 n -ブチル、または t -ブチルである。特定の実施形態では、 R_{5a} は、メチルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5b} は、ハロゲン化物である。一部の実施形態では、ハロゲン化物は、 Cl または F である。特定の実施形態では、 R_{5b} は、置換された (C_3-C_6) -シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R_{5b} は、非置換の (C_3-C_6) シクロアルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5b} は、 CF_3 である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5b} は、 $C(H)F_2$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5b} は、 $C(F)H_2$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5b} は、 (C_1-C_4) -アルコキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5b} は、メトキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5b} は、ヒドロキシルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5b} は、 $-OCF_3$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5b} は、置換された (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5b} は、非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシである。特定の実施形態では、 (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシは、 $-CH_2OMe$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5b} は、水素である。

【0072】

特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5c} は、 CN である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5c} は、非置換の (C_1-C_4) アルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5c} は、置換された (C_1-C_4) アルキルである。特定の実施形態では、置換された (C_1-C_5) アルキルは、ハロゲンで置換される。特定の実施形態では、ハロゲンは、 Cl または F である。特定の実施形態では、 R_{5c} は、メチル、エチル、イソプロピル、 n -プロピル、 i -ブチル、 n -ブチル、または t -ブチルである。特定の実施形態では、 R_{5c} は、メチルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5c} は、ハロゲン化物である。一部の実施形態では、ハロゲン化物は、 Cl または F である。特定の実施形態では、 R_{5c} は

20

50

ものであり、式中、 R_{5d} は、水素である。

【0074】

特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5e} は、 CN である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5e} は、非置換の $(C_1 - C_4)$ アルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5e} は、置換された $(C_1 - C_4)$ アルキルである。特定の実施形態では、置換された $(C_1 - C_5)$ アルキルは、ハロゲンで置換される。特定の実施形態では、ハロゲンは、 Cl または F である。特定の実施形態では、 R_{5e} は、メチル、エチル、イソプロピル、 n -プロピル、 i -ブチル、 n -ブチル、または t -ブチルである。特定の実施形態では、 R_{5e} は、メチルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5e} は、ハロゲン化物である。一部の実施形態では、ハロゲン化物は、 Cl または F である。特定の実施形態では、 R_{5e} は、置換された $(C_3 - C_6)$ -シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R_{5e} は、非置換の $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5e} は、 CF_3 である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5e} は、 $C(H)F_2$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5e} は、 $C(F)H_2$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5e} は、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5e} は、メトキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5e} は、ヒドロキシルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5e} は、 $-OCF_3$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5e} は、置換された $(C_1 - C_4)$ -アルキレン- $(C_1 - C_4)$ -アルコキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5e} は、非置換の $(C_1 - C_4)$ -アルキレン- $(C_1 - C_4)$ -アルコキシである。特定の実施形態では、 $(C_1 - C_4)$ -アルキレン- $(C_1 - C_4)$ -アルコキシは、 $-CH_2OMe$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5e} は、水素である。

【0075】

特定の実施形態では、 R_{5b} は、 H である。特定の実施形態では、本発明は前述の化合物のいずれか一つに関連するものであり、式中、 R_{5b} は、置換または非置換の $(C_1 - C_4)$ アルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5b} は、非置換の $(C_1 - C_4)$ アルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5b} は、置換された $(C_1 - C_4)$ アルキルである。特定の実施形態では、置換された $(C_1 - C_5)$ アルキルは、一つ以上のハロゲンで置換される。特定の実施形態では、ハロゲンは、 Cl または F である。特定の実施形態では、 R_{5b} は、メチル、エチル、イソプロピル、 n -プロピル、 i -ブチル、 n -ブチル、または t -ブチルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5b} は、ハロゲン化物である。一部の実施形態では、ハロゲン化物は、 Cl または F である。特定の実施形態では、 R_{5b} は、置換された $(C_3 - C_6)$ -シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R_{5b} は、非置換の $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルである。一部の実施形態では、 $(C_3 - C_6)$ -シクロアルキルは、シクロプロピルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5b} は、 CF_3 である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5b} は、 $C(H)F_2$ である。特定の実施形態では、本発

10

20

30

40

50

明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5b} は、 $C(F)H_2$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5a} は、 (C_1-C_4) -アルコキシである。一部の実施形態では、 (C_1-C_4) -アルコキシは、メトキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5b} は、メトキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5b} は、ヒドロキシルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5b} は、 $-OCF_3$ である。特定の実施形態では、 R_{5b} は、 CN である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5b} は、置換された (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5b} は、非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシである。特定の実施形態では、 (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシは、 $-CH_2OMe$ である。特定の実施形態では、 R_{5b} は、 CH_2OH である。

【0076】

特定の実施形態では、 R_{5c} は、 H である。特定の実施形態では、本発明は前述の化合物のいずれか一つに関連するものであり、式中、 R_{5c} は、置換または非置換の (C_1-C_4) アルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5a} は、非置換の (C_1-C_4) アルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5c} は、置換された (C_1-C_4) アルキルである。特定の実施形態では、置換された (C_1-C_5) アルキルは、一つ以上のハロゲンで置換される。特定の実施形態では、ハロゲンは、 Cl または F である。特定の実施形態では、 R_{5c} は、メチル、エチル、イソプロピル、 n -プロピル、 i -ブチル、 n -ブチル、または t -ブチルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5c} は、ハロゲン化物である。一部の実施形態では、ハロゲン化物は、 Cl または F である。特定の実施形態では、 R_{5c} は、置換された (C_3-C_6) -シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R_{5c} は、非置換の (C_3-C_6) シクロアルキルである。一部の実施形態では、 (C_3-C_6) -シクロアルキルは、シクロプロピルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5c} は、 CF_3 である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5c} は、 $C(H)F_2$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5c} は、 $C(F)H_2$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5c} は、 (C_1-C_4) -アルコキシである。一部の実施形態では、 (C_1-C_4) -アルコキシは、メトキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5c} は、メトキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5c} は、ヒドロキシルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5c} は、 $-OCF_3$ である。特定の実施形態では、 R_{5c} は、 CN である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5a} は、置換された (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5c} は、非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシである。特定の実施形態では、 (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシは、 $-CH_2OMe$ である。特定の実施形態では、 R_{5c} は、 CH_2OH である。

【0077】

特定の実施形態では、 R_{5d} は、 H である。特定の実施形態では、本発明は前述の化合

物のいずれか一つに関連するものであり、式中、 R_{5d} は、置換または非置換の $(C_1 - C_4)$ アルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5d} は、非置換の $(C_1 - C_4)$ アルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5d} は、置換された $(C_1 - C_4)$ アルキルである。特定の実施形態では、置換された $(C_1 - C_5)$ アルキルは、一つ以上のハロゲンで置換される。特定の実施形態では、ハロゲンは、ClまたはFである。特定の実施形態では、 R_{5d} は、メチル、エチル、イソプロピル、*n*-プロピル、*i*-ブチル、*n*-ブチル、または t -ブチルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5d} は、ハロゲン化物である。一部の実施形態では、ハロゲン化物は、ClまたはFである。特定の実施形態では、 R_{5d} は、置換された $(C_3 - C_6)$ -シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R_{5d} は、非置換の $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルである。一部の実施形態では、 $(C_3 - C_6)$ -シクロアルキルは、シクロプロピルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5d} は、 CF_3 である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5d} は、 $C(H)F_2$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5d} は、 $C(F)H_2$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5d} は、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシである。一部の実施形態では、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシは、メトキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5d} は、メトキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5d} は、ヒドロキシルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5d} は、 $-OCF_3$ である。特定の実施形態では、 R_{5d} は、CNである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5d} は、置換された $(C_1 - C_4)$ -アルキレン- $(C_1 - C_4)$ -アルコキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5d} は、非置換の $(C_1 - C_4)$ -アルキレン- $(C_1 - C_4)$ -アルコキシである。特定の実施形態では、 $(C_1 - C_4)$ -アルキレン- $(C_1 - C_4)$ -アルコキシは、 $-CH_2OMe$ である。特定の実施形態では、 R_{5d} は、 CH_2OH である。

【0078】

特定の実施形態では、 R_{5e} は、Hである。特定の実施形態では、本発明は前述の化合物のいずれか一つに関連するものであり、式中、 R_{5e} は、置換または非置換の $(C_1 - C_4)$ アルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5e} は、非置換の $(C_1 - C_4)$ アルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5e} は、置換された $(C_1 - C_4)$ アルキルである。特定の実施形態では、置換された $(C_1 - C_5)$ アルキルは、一つ以上のハロゲンで置換される。特定の実施形態では、ハロゲンは、ClまたはFである。特定の実施形態では、 R_{5e} は、メチル、エチル、イソプロピル、*n*-プロピル、*i*-ブチル、*n*-ブチル、または t -ブチルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5e} は、ハロゲン化物である。一部の実施形態では、ハロゲン化物は、ClまたはFである。特定の実施形態では、 R_{5e} は、置換された $(C_3 - C_6)$ -シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R_{5e} は、非置換の $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルである。一部の実施形態では、 $(C_3 - C_6)$ -シクロアルキルは、シクロプロピルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5e} は、 CF_3 である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5e} は、 $C(H)F_2$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5e} は、 $C(F)$

） H_2 である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5e} は、 (C_1-C_4) －アルコキシである。特定の実施形態では、 (C_1-C_4) －アルコキシは、メトキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5e} は、メトキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5e} は、ヒドロキシルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5e} は、 $-OCF_3$ である。特定の実施形態では、 R_{5e} は、 CN である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5e} は、置換された (C_1-C_4) －アルキレン－ (C_1-C_4) －アルコキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_{5e} は、非置換の (C_1-C_4) －アルキレン－ (C_1-C_4) －アルコキシである。特定の実施形態では、 (C_1-C_4) －アルキレン－ (C_1-C_4) －アルコキシは、 $-CH_2OMe$ である。特定の実施形態では、 R_{5e} は、 CH_2OH である。

10

【0079】

一部の実施形態では、 R_{5a} および R_{5e} は、同一である。例えば、 R_{5a} および R_{5e} は両方とも、置換または非置換の (C_1-C_4) －アルキルであってもよい。一部の実施例では、 R_{5a} および R_{5e} は両方とも、非置換の (C_1-C_4) －アルキル（例えば、メチル）である。一部の実施例では、 R_{5a} および R_{5e} は両方とも、非置換メチルである。

20

【0080】

一部の実施形態では、 R_{5b} および R_{5d} は、同一である。例えば、 R_{5a} および R_{5e} の両方ともが水素であってもよい。

【0081】

一部の実施形態では、 R_{5a} および R_{5e} は両方とも置換され、ならびに R_{5b} および R_{5d} は両方とも水素である。例えば、 R_{5a} および R_{5e} は両方とも（同一でも異なってもよく）、置換または非置換の (C_1-C_4) －アルキルであってもよい。一部の実施例では、 R_{5a} および R_{5e} は両方とも非置換の (C_1-C_4) －アルキル（例えば、メチル）であってもよく、 R_{5b} および R_{5d} は両方とも水素である。一部の実施形態では、 R_{5a} および R_{5e} は両方とも非置換のメチルであり、ならびに R_{5b} および R_{5d} は両方とも水素である。一部の実施形態では、 R_{5a} および R_{5e} は独立して、 H 、 CN 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 (C_1-C_5) －アルキル、ヒドロキシル、および (C_1-C_4) －アルコキシからなる群から選択される。

30

【0082】

一部の実施形態では、 R_{5c} は、水素、ハロゲン化物（例えば、 F ）、置換もしくは非置換の (C_1-C_4) －アルコキシ（例えば、メトキシ）、または置換もしくは非置換の (C_1-C_4) アルキル（例えば、メチル）である。

【0083】

一部の実施形態では、 R_{5a} および R_{5e} は両方とも置換もしくは非置換の (C_1-C_5) アルキルであり、 R_{5b} および R_{5d} は両方とも水素であり、ならびに R_{5c} は、水素、ハロゲン化物（例えば、 F ）、置換もしくは非置換の (C_1-C_4) アルコキシ（例えば、メトキシ）、または置換もしくは非置換の (C_1-C_4) アルキル（例えば、メチル）である。例えば、 R_{5a} および R_{5e} は両方ともメチルであってもよく； R_{5b} および R_{5d} は両方とも水素であり；ならびに R_{5c} は、水素、ハロゲン化物（例えば、 F ）、置換または非置換の (C_1-C_4) －アルコキシ（例えば、メトキシ）、および置換または非置換の (C_1-C_4) アルキル（例えば、メチル）からなる群から選択される。一部の例では、 R_{5a} および R_{5e} は両方ともメチルであってもよく； R_{5b} および R_{5d} は両方とも水素であり；ならびに R_{5c} は、水素、 F 、 Cl 、メトキシ、およびメチルからなる群から選択される。一部の例では、 R_{5a} 、 R_{5c} 、および R_{5e} はそれぞれメチルであり；ならびに R_{5b} および R_{5d} は両方とも水素である。一部の実施形態では、 R_{5b} 、 R_{5c} 、および R_{5d} は独立して、 H 、 CN 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$

40

50

、(C₁–C₅)–アルキル、ヒドロキシル、および(C₁–C₄)–アルコキシからなる群から選択される。

【0084】

特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、R_a、R_bおよびR_cは、荷電アミンを含む。R_a、R_bおよびR_cのうちの少なくとも一つは、置換または非置換の(C₁–C₅)アルキレン–N–(R_x)(R_y)であってもよく；式中、R_xおよびR_yは独立して、H、置換もしくは非置換の(C₁–C₆)–アルキル、または置換もしくは非置換の(C₁–C₄)–アルキレン–(C₁–C₄)–アルコキシからなる群から選択されるか；またはR_xおよびR_yは、それらが結合するNとともに置換または非置換の4～6員のヘテロシクリル環を形成する。

10

【0085】

特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、R_a、R_bおよびR_cのうちのただ一つのみが、置換または非置換の–(C₁–C₅)アルキレン–N–(R_x)(R_y)であり；式中、R_xおよびR_yは独立して、H、置換もしくは非置換の(C₁–C₆)–アルキル、または置換もしくは非置換の(C₁–C₄)–アルキレン–(C₁–C₄)–アルコキシからなる群から選択される。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、R_a、R_bおよびR_cのうちのただ一つのみが、置換または非置換の–(C₁–C₅)アルキレン–N–(R_x)(R_y)であり；式中、R_xおよびR_yは独立して、置換もしくは非置換の(C₁–C₆)–アルキル、または置換もしくは非置換の(C₁–C₄)–アルキレン–(C₁–C₄)–アルコキシからなる群から選択される。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、R_a、R_bおよびR_cのうちのただ一つのみが、置換または非置換の–(C₁–C₅)アルキレン–N–(R_x)(R_y)であり；式中、R_xおよびR_yは独立して、置換または非置換の(C₁–C₆)–アルキルからなる群から選択される。

20

【0086】

特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、R_a、R_bおよびR_cのうちのただ一つのみが、置換または非置換の–(C₁–C₅)アルキレン–N–(R_x)(R_y)であり；式中、R_xおよびR_yは、それらが結合するNとともに、置換または非置換の4～6員のヘテロシクリル環を形成する。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、R_a、R_bおよびR_cのうちのただ一つのみが、置換または非置換の–(C₁–C₅)アルキレン–N–(R_x)(R_y)であり；式中、R_xおよびR_yは、それらが結合するNとともに、一つ以上のハロゲン化物（例えば、F、Cl）で任意で置換される4～6員のヘテロシクリル環を形成する。

30

【0087】

一部の実施形態では、R_a、R_bおよびR_cは独立して、H、置換または非置換の(C₁–C₅)–アルキル、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、C(F)H₂、置換または非置換の(C₁–C₄)–アルコキシ、–OCF₃、からなる群から選択され、ならびにR_a、R_bおよびR_cのうちの少なくとも一つは、–(C₁–C₃)アルキレン–N–(R_x)(R_y)であり、式中、R_xおよびR_yは独立して、H、および(C₁–C₆)–アルキルからなる群から選択されるか；またはR_xおよびR_yは、それらが結合するNとともに、一つ以上のハロゲン化物（例えば、FまたはCl）で任意で置換される4～6員のヘテロシクリル環を形成する。

40

【0088】

一部の実施形態では、R_a、R_bおよびR_cは独立して、H、置換または非置換の(C₁–C₅)–アルキル、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、C(F)H₂、置換または非置換の(C₁–C₄)–アルコキシ、–OCF₃、からなる群から選択され、ならびにR_a、R_bおよびR_cのうちの少なくとも一つは、–(C₁–C₃)アルキレン–N–(R_x)(R_y)であり、式中、R_xおよびR_yは独立して、(C₁–C₆)–アルキル（例えば

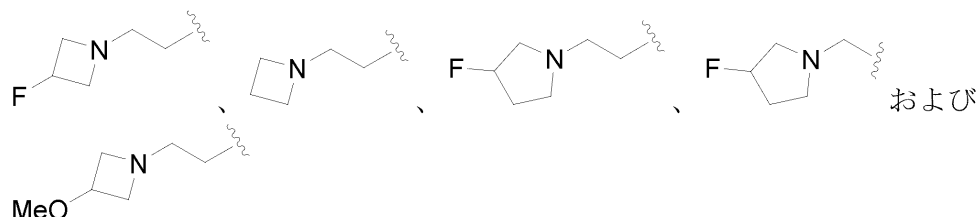
50

、メチル) からなる群から選択されるか；または R_x および R_y は、それらが結合する N とともに、一つ以上のハロゲン化物 (例えば、F または Cl) で任意で置換される 4 ~ 6 員のヘテロシクリル環を形成する。

【0089】

特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_a 、 R_b および R_c のうちのただ一つが、

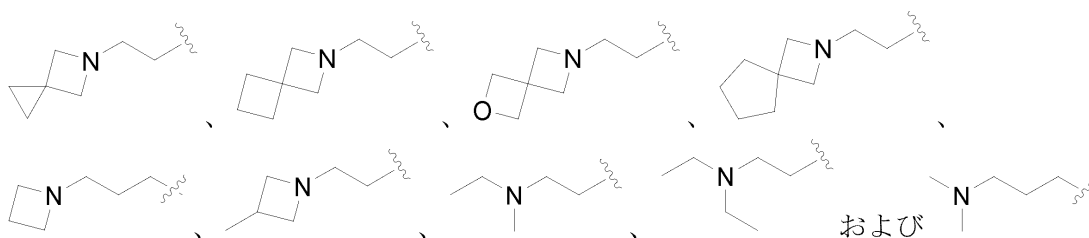
【化15】



10

からなる群から選択される。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_a 、 R_b および R_c のうちのただ一つが、

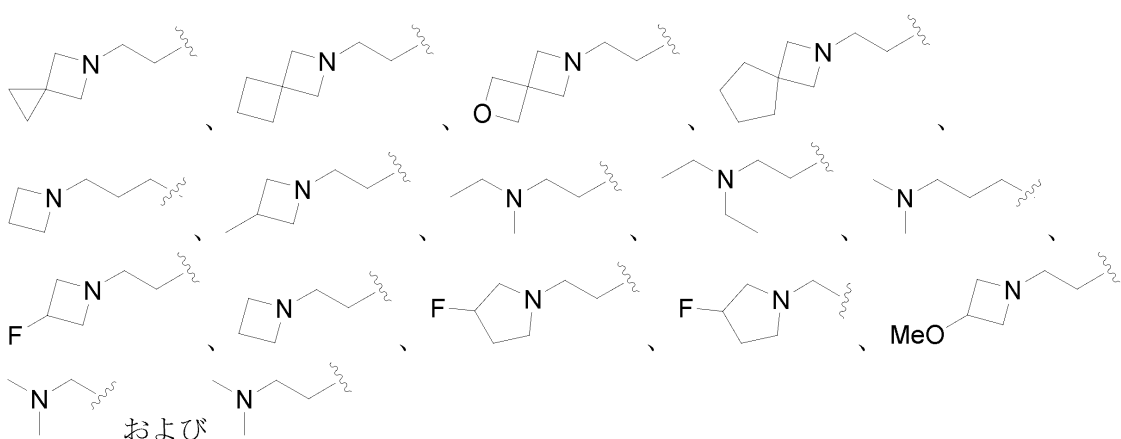
【化16】



20

からなる群から選択される。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_a 、 R_b および R_c のうちのただ一つが、

【化17】



30

からなる群から選択される。

40

【0090】

特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_a は、H、置換または非置換の $(C_1 - C_5)$ - アルキル、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、置換または非置換の $(C_1 - C_4)$ - アルコキシ、および OCF_3 からなる群から選択される。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_a は、H、置換または非置換の $(C_1 - C_5)$ - アルキル、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、置換または非置換の $(C_1 - C_4)$ - アルコキシ、および OCF_3 からなる群から選択され；ならびに R_b および R_c のうちの一つは、置換または非置換の $-(C_1 - C_5)$ アルキレン-N- (R_x) (R_y) であり；式中、 R_x および R_y は独立して、H、置換もしくは非置換の $(C_1 - C_6)$

50

ーアルキル、または置換もしくは非置換の $(C_1 - C_4)$ -アルキレンー $(C_1 - C_4)$ -アルコキシからなる群から選択されるか；または R_x および R_y は、それらが結合する N とともに、置換または非置換の 4 ～ 6 員のヘテロシクリル環を形成する。

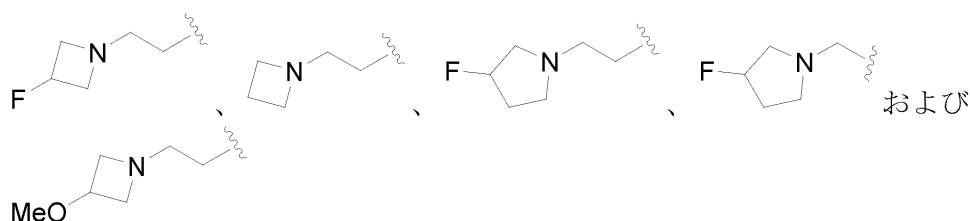
【0091】

特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_a は、H である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_a は、Me である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_a は、ハロゲン化物である。一部の実施形態では、ハロゲン化物は、Cl または F である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_a は、 CF_3 である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_a は、 $C(H)F_2$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_a は、 $C(F)H_2$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_a は、置換された $(C_1 - C_4)$ -アルコキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_a は、非置換の $(C_1 - C_4)$ アルコキシである。一部の実施形態では、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシは、メトキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_a は、 $-OCF_3$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_a は、置換された $-(C_1 - C_5)$ アルキレンー $N - (R_x)(R_y)$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_a は、非置換の $-(C_1 - C_5)$ アルキレンー $N - (R_x)(R_y)$ である。一部の実施形態では、 $-(C_1 - C_5)$ アルキレンー $N - (R_x)(R_y)$ の $-(C_1 - C_5)$ アルキレンは、一つ以上のハロゲン化物、または $-(C_1 - C_4)$ アルキルで置換される。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 $-(C_1 - C_5)$ アルキレンー $N - (R_x)(R_y)$ は、 $-(C_1 - C_4)$ アルキレンー $N - (R_x)(R_y)$ である。

【0092】

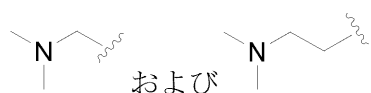
一部の実施形態では、 R_a は、置換された $(C_1 - C_5)$ -アルキル、置換された $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ、または置換された $-(C_1 - C_5)$ アルキレンー $N - (R_x)(R_y)$ であり、この場合において、置換された、とは、ハロゲン化物または $(C_1 - C_4)$ -アルコキシで置換されたことを意味する。一部の実施形態では、 R_a は、置換された $(C_1 - C_5)$ -アルキル、置換された $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ、または置換された $-(C_1 - C_5)$ アルキレンー $N - (R_x)(R_y)$ であり、この場合において、置換された、とは、F またはメトキシで置換されたことを意味する。一部の実施形態では、 R_a は、

【化18】



からなる群から選択される。一部の実施形態では、 R_a は、

【化19】



10

20

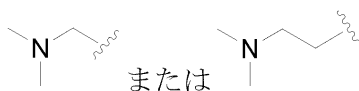
30

40

50

である。一部の実施形態では、 R_a は、

【化20】



である。一部の実施形態では、 R_a は、 CF_3 である。

【0093】

特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_a は、H、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、置換または非置換の (C_1-C_4) -アルコキシ、および OCF_3 からなる群から選択され；ならびに R_b は、置換または非置換の (C_1-C_5) アルキレン-N- $(R_x)(R_y)$ であり；式中、 R_x および R_y は独立して、H、置換もしくは非置換の (C_1-C_6) -アルキル、または置換もしくは非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択されるか；または R_x および R_y は、それらが結合するNとともに、置換または非置換の4～6員のヘテロシクリル環を形成する。

【0094】

特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_b は、Hである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_b は、Meである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_b は、ハロゲン化物である。一部の実施形態では、ハロゲン化物は、ClまたはFである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_b は、 CF_3 である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_b は、 $C(H)F_2$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_b は、 $C(F)H_2$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_b は、置換された (C_1-C_4) -アルコキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_b は、非置換の (C_1-C_4) アルコキシである。一部の実施形態では、 (C_1-C_4) -アルコキシは、メトキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_b は、 OCF_3 である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_b は、置換された (C_1-C_5) アルキレン-N- $(R_x)(R_y)$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_b は、非置換の (C_1-C_5) アルキレン-N- $(R_x)(R_y)$ である。一部の実施形態では、 (C_1-C_5) アルキレン-N- $(R_x)(R_y)$ の (C_1-C_5) アルキレンは、一つ以上のハロゲン化物、または (C_1-C_4) アルキルで置換される。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 $-(C_1-C_5)$ アルキレン-N- $(R_x)(R_y)$ は、 $-(C_1-C_4)$ アルキレン-N- $(R_x)(R_y)$ である。

【0095】

一部の実施形態では、 R_b は、置換された (C_1-C_5) -アルキル、置換された (C_1-C_4) -アルコキシ、または置換された (C_1-C_5) アルキレン-N- $(R_x)(R_y)$ であり、この場合において、置換された、とは、ハロゲン化物または (C_1-C_4) -アルコキシで置換されたことを意味する。一部の実施形態では、 R_b は、置換された (C_1-C_5) -アルキル、置換された (C_1-C_4) -アルコキシ、または置換された (C_1-C_5) アルキレン-N- $(R_x)(R_y)$ であり、この場合において、置換された、とは、Fまたはメトキシで置換されたことを意味する。一部の実施形態では、 R_b は、 (C_1-C_5) アルキレン-N- $(R_x)(R_y)$ であり、式中、 R_x および R_y は各々メチルで

あるか、または R_x および R_y は、それらが結合するNとともに、一つ以上のハロゲン化物（例えば、FまたはCl）で任意で置換される4～6員のヘテロシクリル環を形成する。一部の実施形態では、 R_b は、 $-(C_2-C_3)$ アルキレン-N- $(R_x)(R_y)$ であり、式中、 R_x および R_y は各々メチルであるか、または R_x および R_y は、それらが結合するNとともに、一つ以上のハロゲン化物（例えば、FまたはCl）で任意で置換される4～6員のヘテロシクリル環を形成する。一部の実施形態では、 R_b は、 $-(C_2-C_3)$ アルキレン-N- $(R_x)(R_y)$ であり、式中、 R_x および R_y は各々メチルであるか、または R_x および R_y は、それらが結合するNとともに、一つ以上のハロゲン化物（例えば、FまたはCl）で任意で置換される4員のヘテロシクリル環を形成する。一部の実施形態では、 R_b は、 $-(C_2-C_3)$ アルキレン-N- $(R_x)(R_y)$ であり、式中、 R_x および R_y は各々メチルであるか、または R_x および R_y は、それらが結合するNとともに、一つ以上のハロゲン化物（例えば、FまたはCl）で任意で置換される4～6員のヘテロシクリル環を形成する。一部の実施形態では、 R_b は、 $-(C_2-C_3)$ アルキレン-N- $(R_x)(R_y)$ であり、式中、 R_x および R_y は各々メチルであるか、または R_x および R_y は、それらが結合するNとともに、一つ以上のハロゲン化物（例えば、FまたはCl）で任意で置換される4員のヘテロシクリル環を形成する。

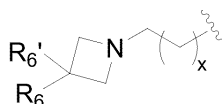
10

【0096】

特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、 R_b は、

【化21】

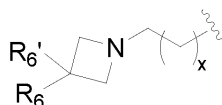
20



であり、式中、 x は、1または2であり； R_6 は、Hであり、 R_6' は、一つ以上のハロゲン化物（例えば、 CF_3 ）で任意で置換される (C_1-C_4) アルキルであるか、または R_6 および R_6' は、共同して置換または非置換の3～6員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成する。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、 R_b は、

【化22】

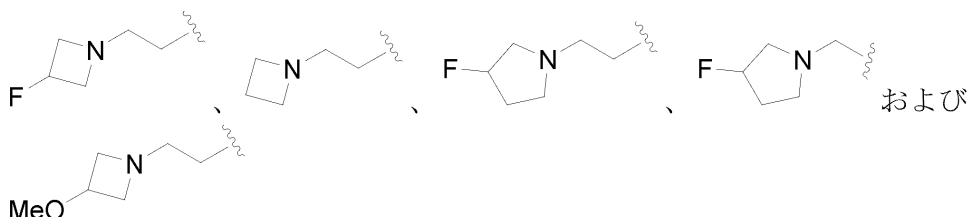
30



であり、式中、 x は、1または2であり； R_6 は、Hであり、 R_6' は、一つ以上のハロゲン化物（例えば、 CF_3 ）で任意で置換される (C_1-C_4) アルキルであるか、または R_6 および R_6' は共同して、ハロゲン化物（例えば、F）、 (C_1-C_4) アルキル（例えば、メチル）、 (C_1-C_4) アルコキシ（例えば、メトキシ）、 (C_3-C_6) シクロアルキル（例えば、スピロシクロプロピル）、または (C_3-C_6) ヘテロシクロアルキル（例えば、アザスピロ[3.3]ヘプチル）で任意で置換される3～6員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成する。一部の実施形態では、 R_b は、

40

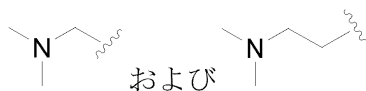
【化23】



からなる群から選択される。一部の実施形態では、 R_b は、

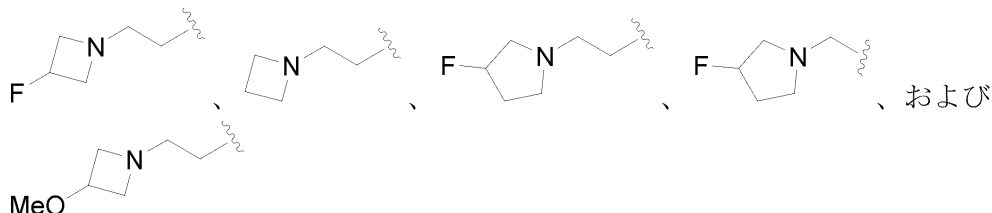
50

【化 2 4】



である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_b は、

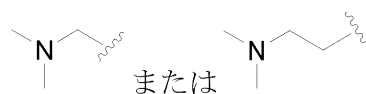
【化 2 5】



10

からなる群から選択される。一部の実施形態では、 R_b は、

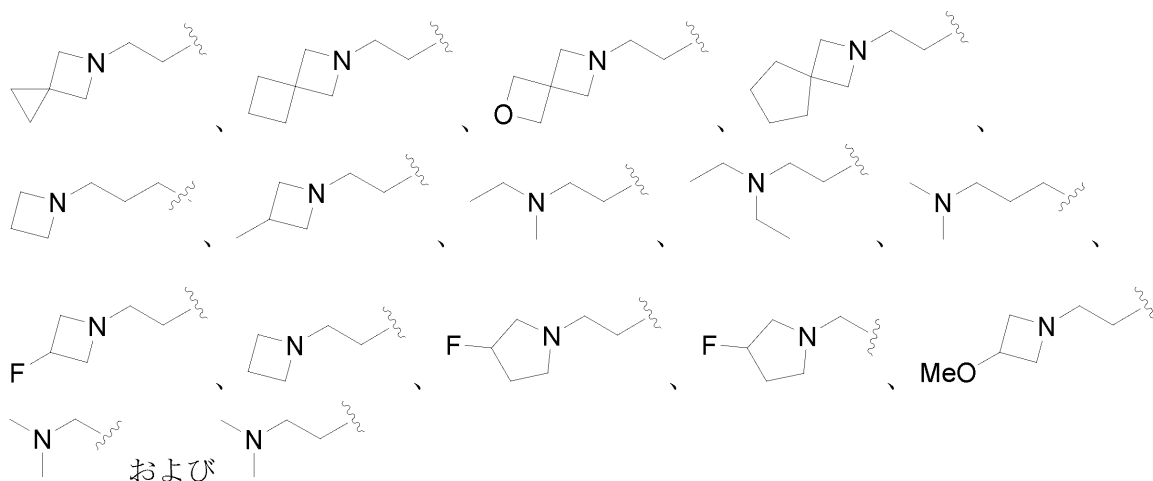
【化 2 6】



20

である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_b は、

【化 2 7】



30

からなる群から選択される。

40

【0 0 9 7】

特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_c は、Hである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_c は、Meである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_c は、ハロゲン化物である。一部の実施形態では、ハロゲン化物は、ClまたはFである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_c は、 CF_3 である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_c は、 $C(H)F_2$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_c は、 $C(F)H_2$ である。特

50

定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_c は、置換された (C_1-C_4) -アルコキシである。一部の実施形態では、 (C_1-C_4) -アルコキシは、メトキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_c は、非置換の (C_1-C_4) -アルコキシである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_c は、置換された $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ である。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_c は、非置換の $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ である。一部の実施形態では、 $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ の $-(C_1-C_5)$ アルキレンは、一つ以上のハロゲン化物、または $-(C_1-C_4)$ アルキルで置換される。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ は、 $-(C_1-C_4)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ である。

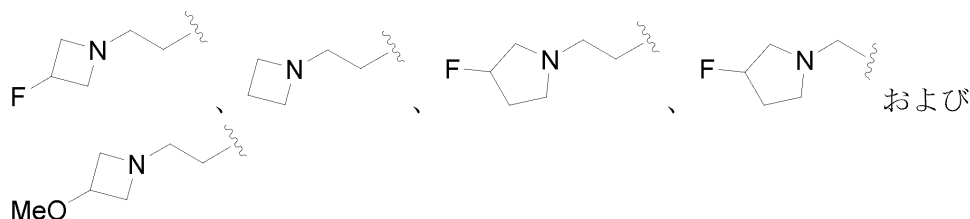
【0098】

一部の実施形態では、 R_c は、置換された (C_1-C_5) -アルキル、置換された (C_1-C_4) -アルコキシ、または置換された $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ であり、この場合において、置換された、とは、ハロゲン化物または (C_1-C_4) -アルコキシで置換されたことを意味する。一部の実施形態では、 R_c は、置換された (C_1-C_5) -アルキル、置換された (C_1-C_4) -アルコキシ、または置換された $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ であり、この場合において、置換された、とは、Fまたはメトキシで置換されたことを意味する。

【0099】

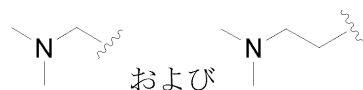
一部の実施形態では、 R_c は、

【化28】



からなる群から選択される。一部の実施形態では、 R_c は、

【化29】



である。

【0100】

一部の実施形態では、 R_a 、 R_b および R_c のうちの少なくとも一つは、Hである。

【0101】

一部の実施形態では、 R_a 、 R_b および R_c のうちの少なくとも一つは、荷電アミンであり、ならびに R_a 、 R_b および R_c のうちの少なくとも一つは、Hである。

【0102】

特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_x は、Hである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_x は、置換された (C_1-C_6) アルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_x は、非置換の (C_1-C_6) アルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化

化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_x は、置換された(C_1-C_4)アルキルである。一部の実施形態では、(C_1-C_6)−アルキルは、OMe、CNまたはハロゲン化物で置換される。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_x は、非置換の(C_1-C_4)アルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_x は、(C_1-C_4)−アルキレン−(C_1-C_4)−アルコキシである。一部の実施形態では、(C_1-C_4)−アルキレン−(C_1-C_4)−アルコキシは、−(CH_2)₂OMeである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_x は、Meである。

【0103】

特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_y は、Hである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のいずれか一つに関するものであり、式中、 R_y は、置換された(C_1-C_6)アルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_y は、非置換の(C_1-C_6)アルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_y は、置換された(C_1-C_4)アルキルである。一部の実施形態では、(C_1-C_6)−アルキルは、OMe、CNまたはハロゲン化物で置換される。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_y は、非置換の(C_1-C_4)アルキルである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_y は、(C_1-C_4)−アルキレン−(C_1-C_4)−アルコキシである。一部の実施形態では、(C_1-C_4)−アルキレン−(C_1-C_4)−アルコキシは、−(CH_2)₂OMeである。特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_y は、Meである。

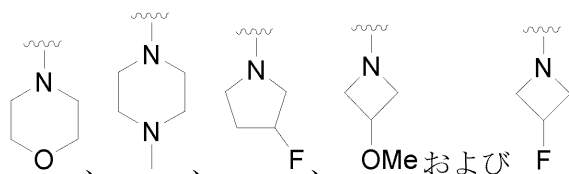
【0104】

特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、式中、 R_x は、Meであり； R_y は、Meである。

【0105】

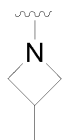
特定の実施形態では、本発明は、前述の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、 R_x および R_y は、それらが結合するNとともに、置換または非置換の4〜6員の環を形成する。一部の実施形態では、4〜6員の環は、置換または非置換のヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態では、置換された4〜6員のヘテロシクロアルキルは、(C_1-C_6)アルキルのハロゲン化物で置換される。一部の実施形態では、4〜6員の環は、置換または非置換のヘテロアリアルである。一部の実施形態では、置換された4〜6員のヘテロアリアルは、(C_1-C_6)アルキルのハロゲン化物で置換される。一部の実施形態では、4〜6員の環は、

【化30】

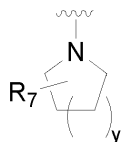


から選択される。一部の実施形態では、 R_x および R_y は、それらが結合するNとともに、

【化31】



を形成する。一部の実施形態では、 R_x および R_y は、それらが結合する N とともに、式【化 3 2】



の置換または非置換の 4～6 員の環を形成し、式中、 y は、0、1 または 2 であり、 R_7 は、H、ハロゲン化物、アルコキシ、スピロ環式 3～5 員シクロアルキル、およびスピロ環式 3～5 員ヘテロシクロアルキルである。

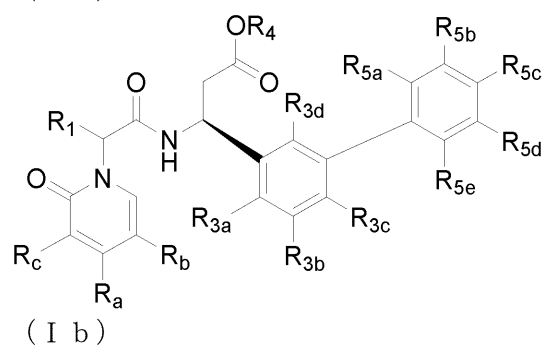
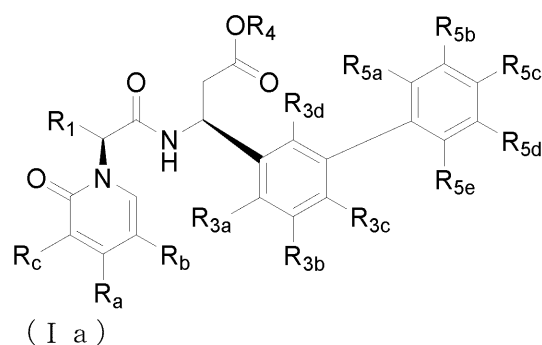
【0106】

一部の実施形態では、 R_a は、ハロゲン化物で任意で置換される ($C_1 - C_5$) アルキルであり； R_b は、 $-(C_1 - C_5)$ アルキレン-N- (R_x) (R_y) であり、式中、 R_x および R_y は各々メチルであるか、または R_x および R_y は、それらが結合する N とともに、一つ以上のハロゲン化物またはアルコキシ（例えば、メトキシ）で任意で置換される 4～5 員のヘテロシクリル環を形成し；および R_c は、水素、ハロゲン化物、またはハロゲン化物で任意で置換される ($C_1 - C_5$) -アルキルである。一部の実施形態では、 R_a は、ハロゲン化物で任意で置換されるメチル； R_b は、 $-(C_2 - C_3)$ アルキレン-N- (R_x) (R_y) であり、式中、 R_x および R_y は各々メチルであるか、または R_x および R_y は、それらが結合する N とともに、一つ以上のハロゲン化物（例えば、F）で任意で置換される 4～5 員のヘテロシクリル環を形成し；および R_c は、水素、ハロゲン化物、またはハロゲン化物で任意で置換されるメチルである。一部の実施形態では、 R_a は、メチルまたは CF_3 であり； R_b は、 $-(C_2 - C_3)$ アルキレン-N- (R_x) (R_y) であり、式中、 R_x および R_y は各々メチルであるか、または R_x および R_y は、それらが結合する N とともに、一つ以上の F または メトキシで任意で置換される 4～5 員のヘテロシクリル環を形成し；および R_c は、水素、F、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 である。

【0107】

特定の実施形態では、本発明は、式 (I a) または (I b) の化合物に関するものであり：

【化 3 3】



式中、

R_1 、 R_{3c} 、 R_{3d} 、 R_{5a} 、 R_{5b} 、 R_{5c} 、 R_{5d} 、 R_{5e} 、 R_a 、 R_b 、および R_c は、式 (I) に関して上記に規定される通りであり；

R_4 は、H であり；ならびに

R_a 、 R_b および R_c のうちの少なくとも一つは、 $-(C_1-C_3)$ アルキレン- $N(R_x)(R_y)$ であり；

R_x および R_y は独立して、H およびメチルからなる群から選択されるか；または R_x および R_y は、それらが結合する N とともに 4～6 員の環を形成し；および

R_{3a} および R_{3b} はそれぞれ独立して、メチルおよび F からなる群から選択される。

【0108】

特定の実施形態では、本発明は、図 1 に描写される化合物のいずれか一つに関する。特定の実施形態では、本発明は、図 2 に描写される化合物のいずれか一つに関する。特定の実施形態では、本発明は、図 3 に描写される化合物のいずれか一つに関する。特定の実施形態では、本発明は、図 4 に描写される化合物のいずれか一つに関する。

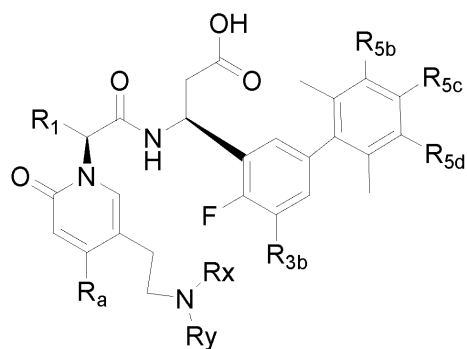
【0109】

特定の実施形態では、化合物は、図 1 に図示した化合物ではない式 (I) の化合物である。特定の実施形態では、化合物は、図 2 に図示した化合物ではない式 (I) の化合物である。特定の実施形態では、化合物は、図 3 に図示した化合物ではない式 (I) の化合物である。特定の実施形態では、化合物は、図 4 に図示した化合物ではない式 (I) の化合物である。特定の実施形態では、化合物は、図 2、図 3 または図 4 に図示した化合物ではない式 (I) の化合物である。

【0110】

特定の実施形態では、本発明は、式 (III a) の化合物に関するものであり：

【化 3 4】



(III a) ,

式中、 R_1 、 R_a 、 R_x 、 R_y 、 R_{3b} 、 R_{5b} 、 R_{5c} 、 R_{5d} は、式 (I) に関して上記に規定される通りである。

【0111】

特定の実施形態では、本発明は、式 (IV a) の化合物に関するものであり：

10

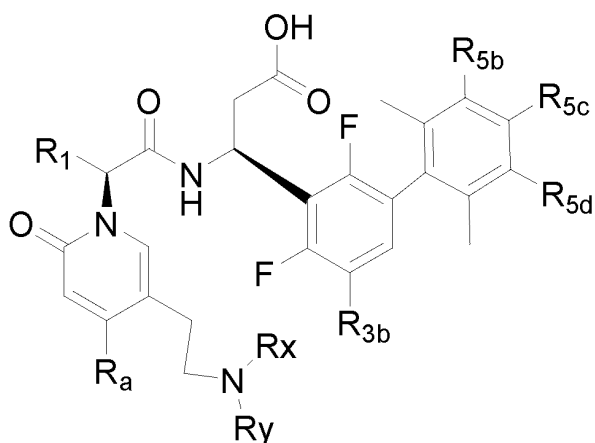
20

30

40

50

【化 3 5】



(I V a) ,

式中、 R_1 、 R_a 、 R_x 、 R_y 、 R_{3b} 、 R_{5b} 、 R_{5c} 、 R_{5d} は、式 (I) に関して上記に規定される通りである。

【 0 1 1 2 】

特定の実施形態では、本発明は、以下からなる群から選択される化合物またはその薬学的に許容可能な塩に関する：

(3 S) - 3 - (4 , 5 - ジフルオロ - 2 ' , 6 ' - ジメチルビフェニル - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) エチル) - 4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸；

(3 S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2 ' , 6 ' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) プロパン酸；

(3 S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (3 ' , 4 - ジフルオロ - 2 ' , 5 , 6 ' - トリメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸；

(3 S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 3 ' - メトキシ - 2 ' , 5 , 6 ' - トリメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸；

(3 S) - 3 - (4 , 4 ' - ジフルオロ - 2 ' , 5 , 6 ' - トリメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸；

(3 S) - 3 - (5 - クロロ - 4 - フルオロ - 2 ' , 6 ' - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸；

(3 S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2 ' , 4 ' , 5 , 6 ' - テトラメチルビフェニル - 3 - イル) プロパン酸；

(3 S) - 3 - (4 , 4 ' - ジフルオロ - 2 ' , 5 , 6 ' - トリメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸；

(3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸;

(3S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸;および

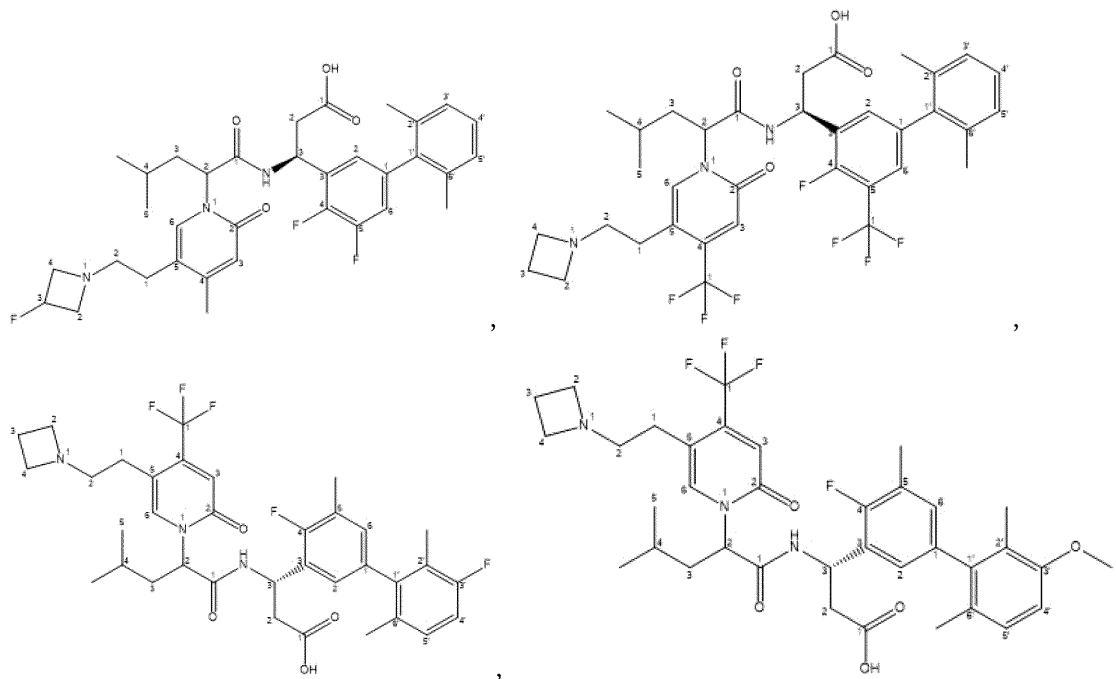
(3S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸。

10

【0113】

特定の実施形態では、本発明は、以下からなる群から選択される化合物またはその薬学的に許容可能な塩に関する：

【化36】

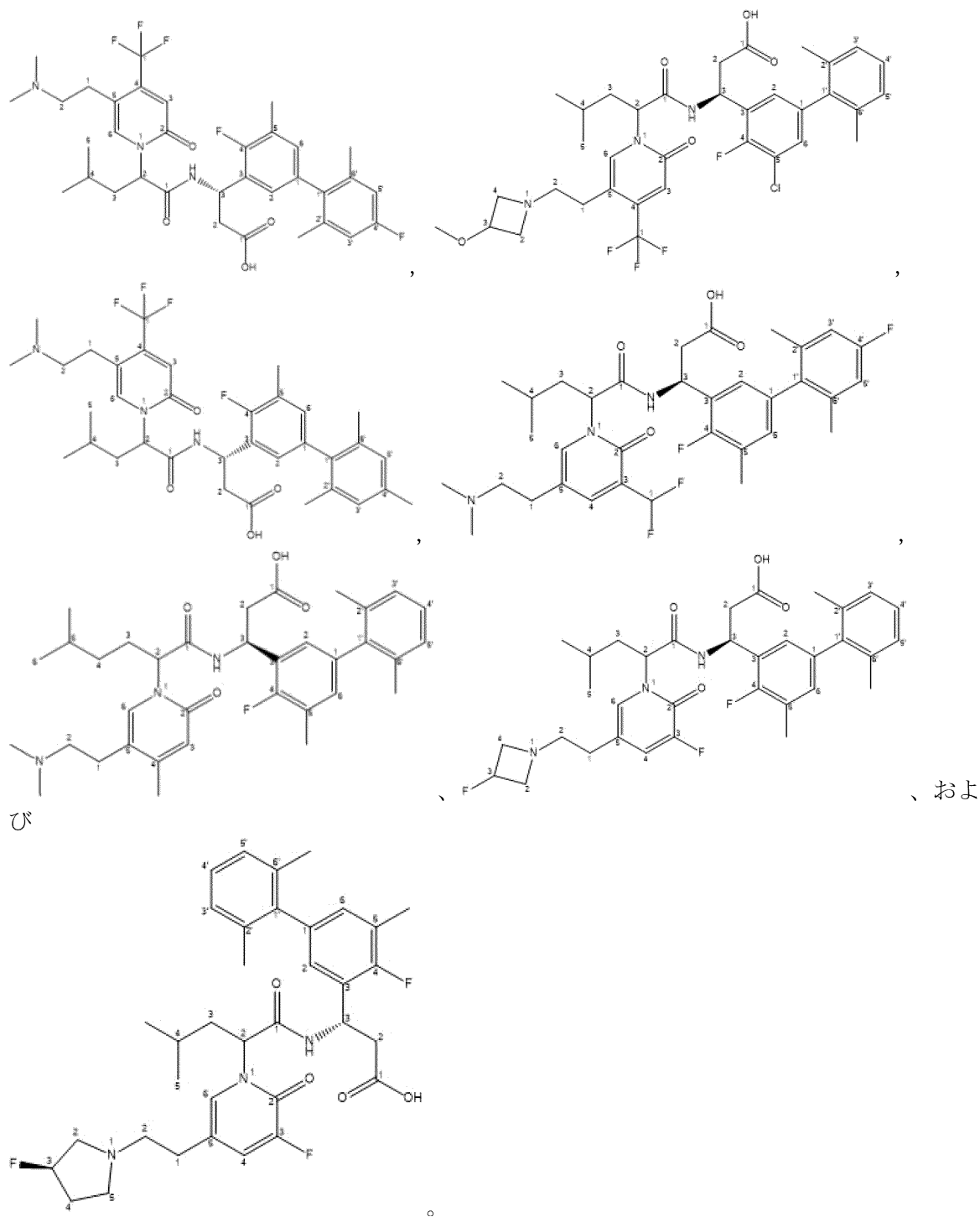


20

30

40

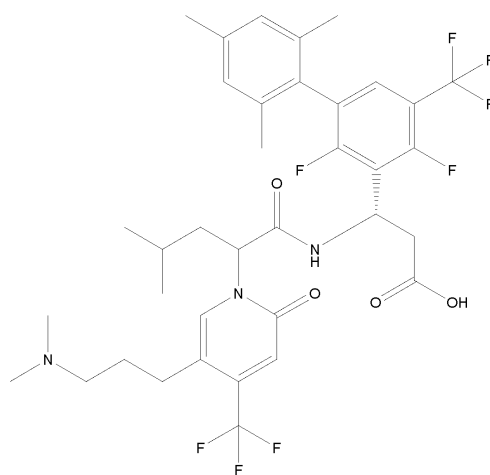
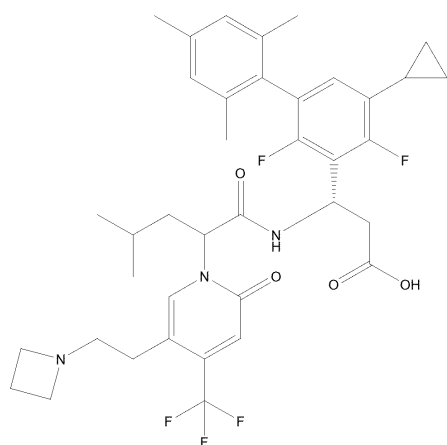
50



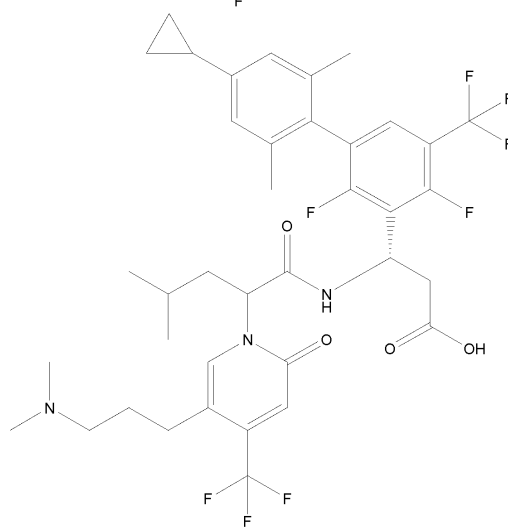
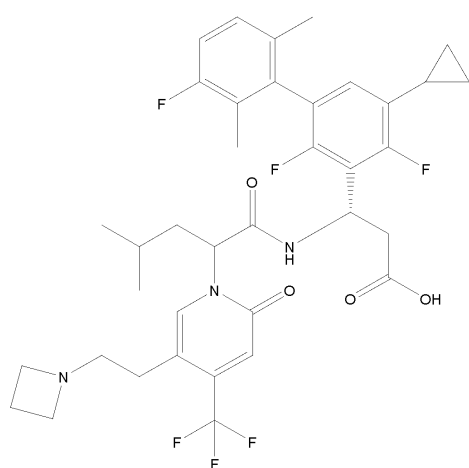
【 0 1 1 4 】

特定の実施形態では、本発明は、以下からなる群から選択される化合物またはその薬学的に許容可能な塩に関する：

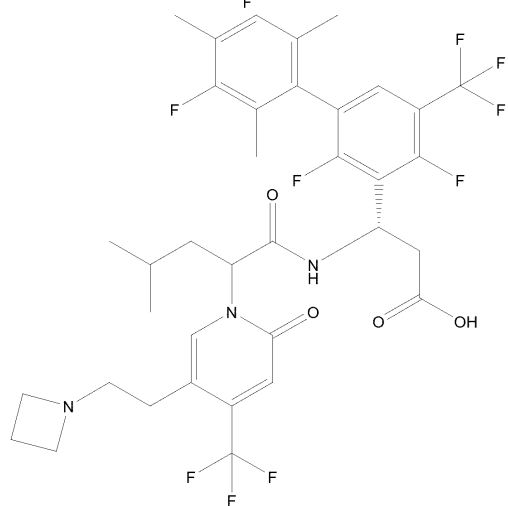
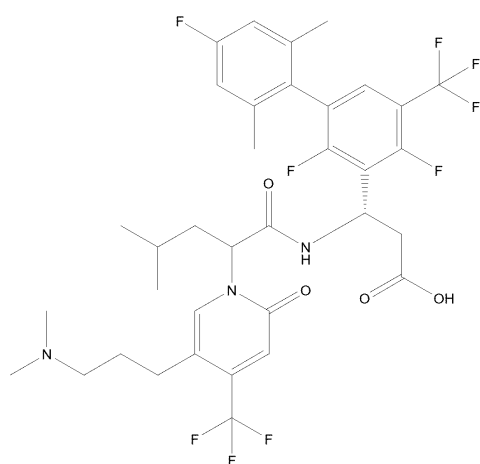
【化 3 7】



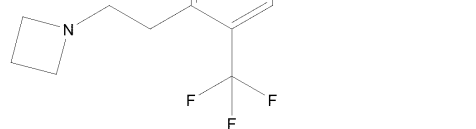
10



20

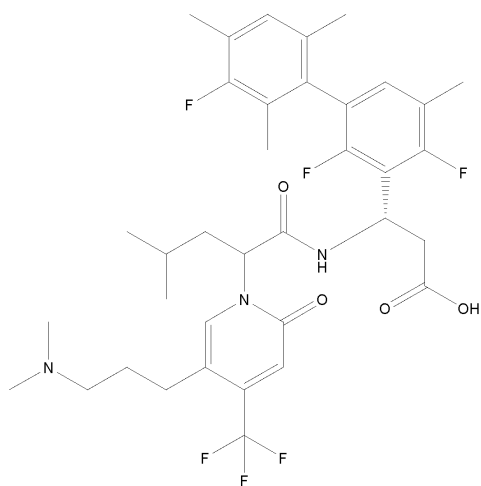


30

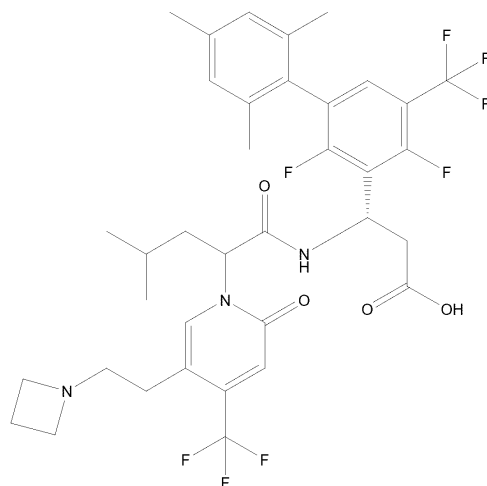


40

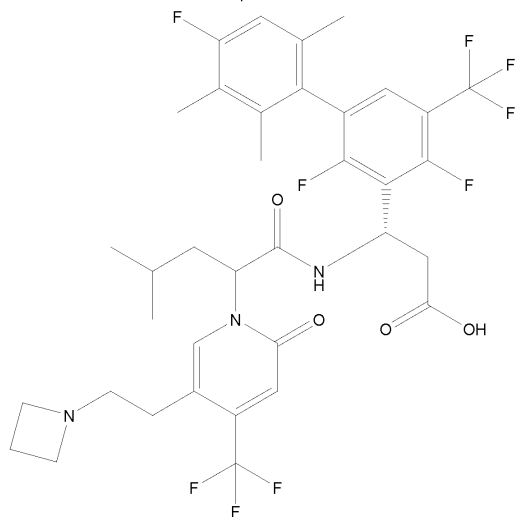
50



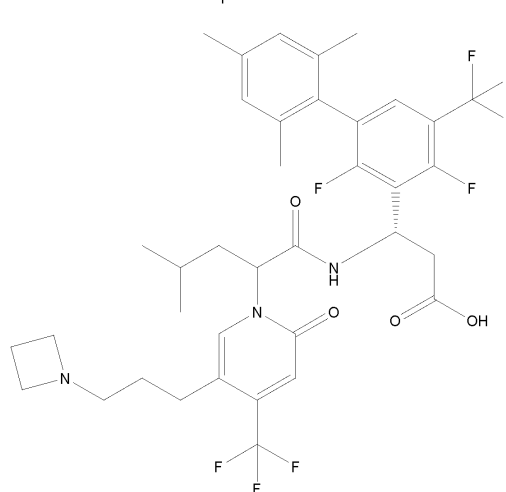
10



20



30



40

【 0 1 1 5 】

特定の実施形態では、本発明は、以下からなる群から選択される化合物またはその薬学的に許容可能な塩に関する：

(S) - 3 - (4 , 5 - ジフルオロ - 2 ' , 6 ' - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) エチル) - 4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸；

(S) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンア

50

ミド) - 3 - (4-フルオロ-2', 6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) - [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) プロパン酸;

(S) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (アゼチジン-1-イル) エチル) - 2-オキソ-4-(トリフルオロメチル) ピリジン-1(2H) - イル) - 4-メチルペンタンアミド) - 3 - (3', 4'-ジフルオロ-2', 5, 6'-トリメチル - [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) プロパン酸;

(S) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (アゼチジン-1-イル) エチル) - 2-オキソ-4-(トリフルオロメチル) ピリジン-1(2H) - イル) - 4-メチルペンタンアミド) - 3 - (4-フルオロ-3'-メトキシ-2', 5, 6'-トリメチル - [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) プロパン酸;

(S) - 3 - (4, 4'-ジフルオロ-2', 5, 6'-トリメチル - [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2-オキソ-4-(トリフルオロメチル) ピリジン-1(2H) - イル) - 4-メチルペンタンアミド) プロパン酸;

(S) - 3 - (5-クロロ-4-フルオロ-2', 6'-ジメチル - [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (3-メトキシアゼチジン-1-イル) エチル) - 2-オキソ-4-(トリフルオロメチル) ピリジン-1(2H) - イル) - 4-メチルペンタンアミド) プロパン酸;

(S) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2-オキソ-4-(トリフルオロメチル) ピリジン-1(2H) - イル) - 4-メチルペンタンアミド) - 3 - (4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル - [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) プロパン酸;

(S) - 3 - (4, 4'-ジフルオロ-2', 5, 6'-トリメチル - [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) - 3 - ((S) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2-オキソピリジン-1(2H) - イル) - 4-メチルペンタンアミド) プロパン酸;

(S) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H) - イル) - 5-メチルヘキサンアミド) - 3 - (4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル - [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) プロパン酸;

(S) - 3 - (4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル - [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) - 3 - ((S) - 2 - (3-フルオロ-5 - (2 - (3-フルオロアゼチジン-1-イル) エチル) - 2-オキソピリジン-1(2H) - イル) - 4-メチルペンタンアミド) プロパン酸; および

(S) - 3 - (4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル - [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) - 3 - ((S) - 2 - (3-フルオロ-5 - (2 - ((R) - 3-フルオロピロリジン-1-イル) エチル) - 2-オキソピリジン-1(2H) - イル) - 4-メチルペンタンアミド) プロパン酸。

【0116】

特定の実施形態では、本発明は、以下からなる群から選択される化合物またはその薬学的に許容可能な塩に関する:

10

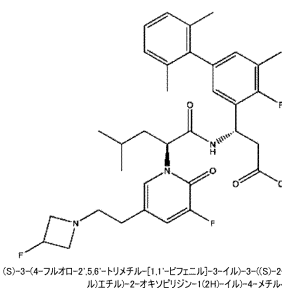
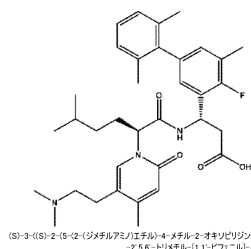
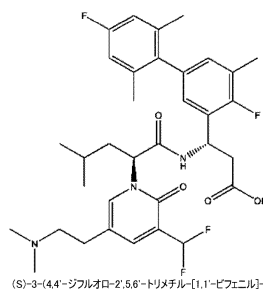
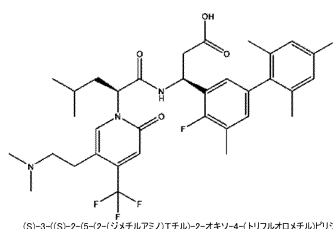
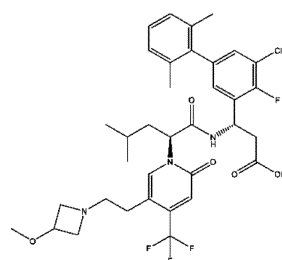
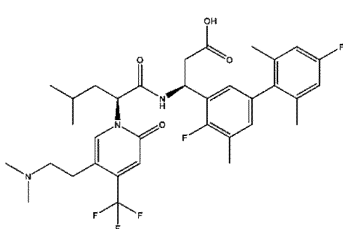
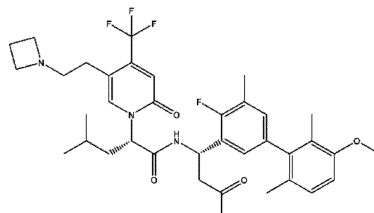
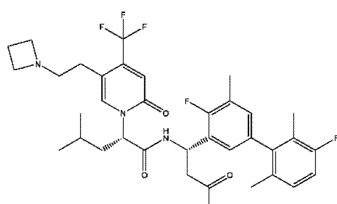
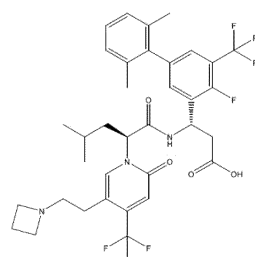
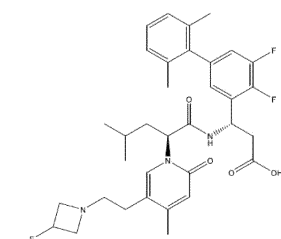
20

30

40

50

【化 3 8】



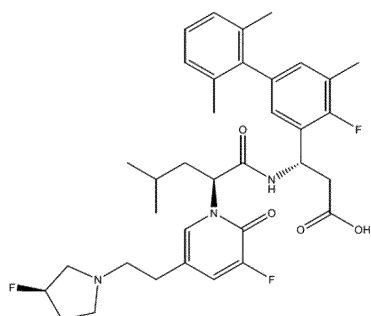
10

20

30

40

50



(S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-((S)-2-(3-フルオロ-5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピロリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸、

および

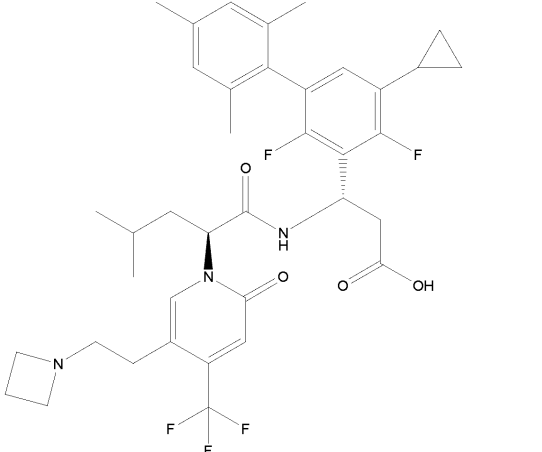
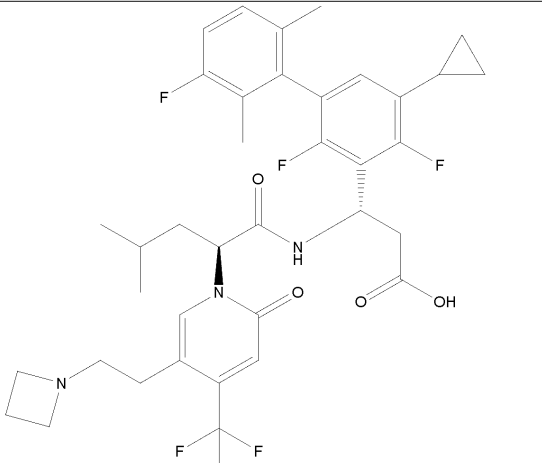
【 0 1 1 7 】

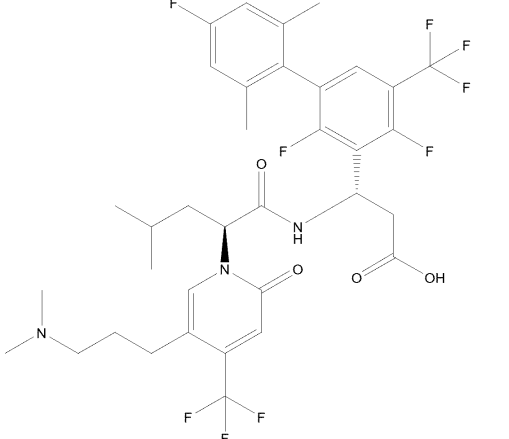
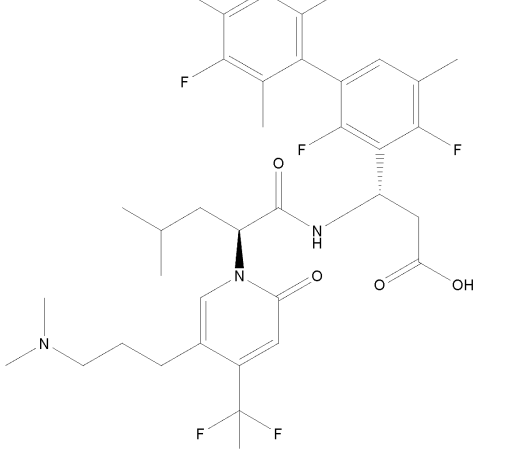
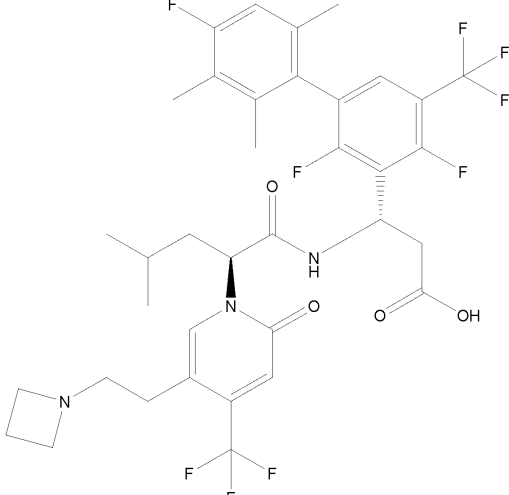
特定の実施形態では、本発明は、上記の化合物のうちのいずれか一つに関するものであり、当該化合物は、薬学的に許容される塩の形態である。

【 0 1 1 8 】

特定の実施形態では、本発明は、以下からなる群から選択される化合物に関する：

【表 1】

構造	名称
	(S) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (5 - シクロプロピル - 2 , 4 - ジフルオロ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸 ;
	(3 S) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (5 - シクロプロピル - 2 , 3 ' , 4 - トリフルオロ - 2 ' , 6 ' - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸

構造	名称
	(S) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (2, 4, 4' - トリフルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸
	(3 S) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (2, 3', 4' - トリフルオロ - 2', 4', 5, 6' - テトラメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸
	(3 S) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (2, 4, 4' - トリフルオロ - 2', 3', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸

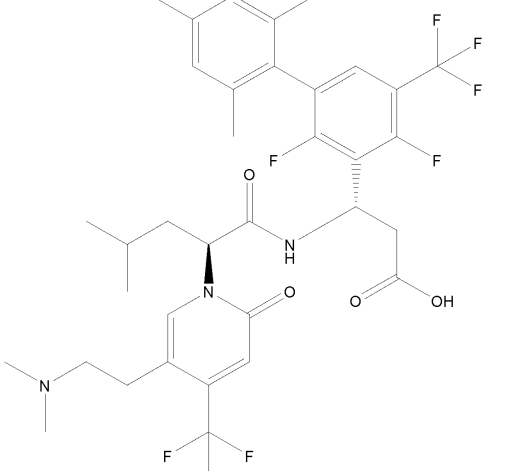
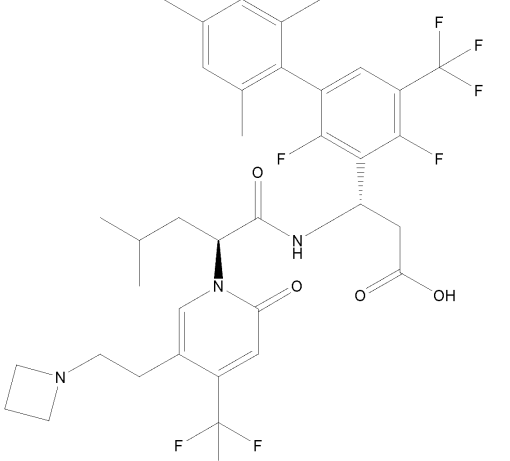
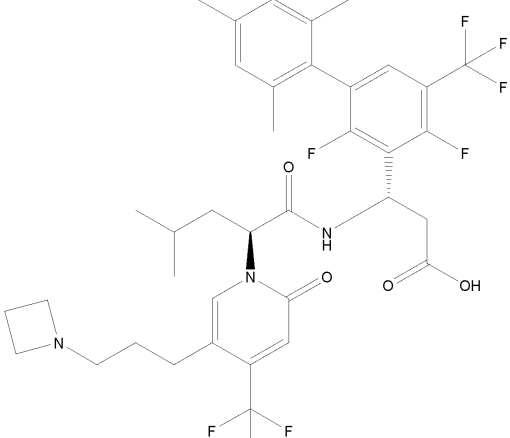
10

20

30

40

50

構造	名称
	(S) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2' , 4' , 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸
	(S) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2' , 4' , 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸
	(S) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) プロピル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2' , 4' , 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸

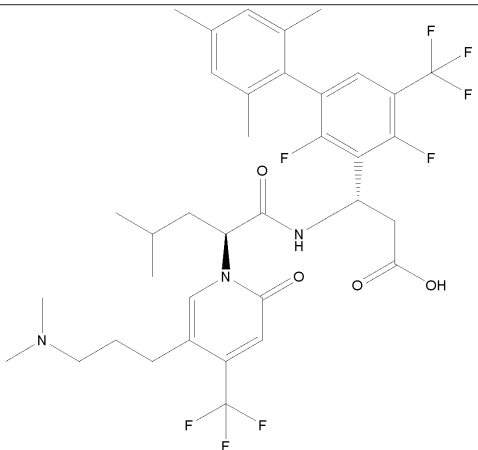
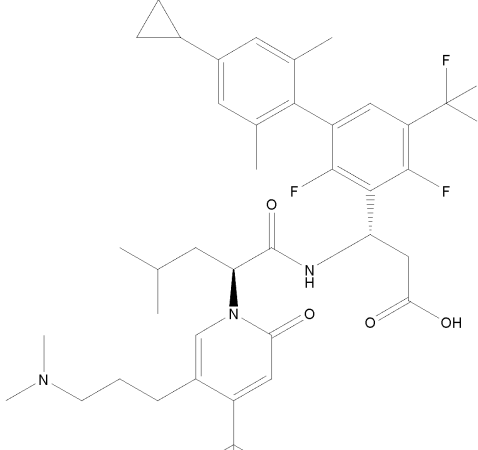
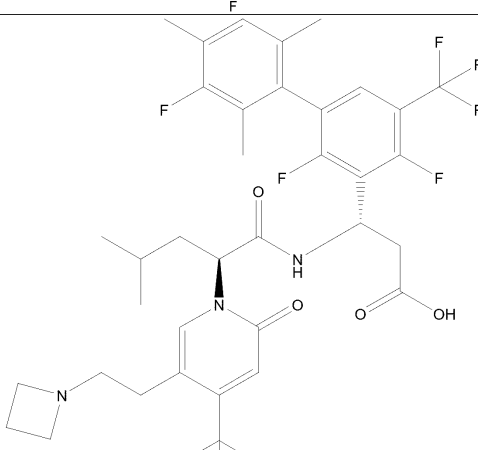
10

20

30

40

50

構造	名称
	(S) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2' , 4' , 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸
	(S) - 3 - (4' - シクロプロピル - 2, 4 - ジフルオロ - 2' , 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸
	(3 S) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (2, 3' , 4 - トリフルオロ - 2' , 4' , 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸

例示的な医薬組成物

式 (I) の化合物は、様々な医薬組成物において、製剤化されることができる。式 (I) の化合物 (本明細書に提供される式 (I a) および式 (I b) の化合物を含む)、ならびにその薬学的に許容可能な塩は、一つ以上の他の成分と組み合わせられて、製剤原料の医薬組成物を形成する医薬品有効成分 (API) であってもよい。製剤原料 (DS) の医薬組成物は、API (すなわち、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩)、ならびに一つ以上の薬学的に許容可能な担体、希釈剤、および／または賦形剤を含むことができる。担体、希釈剤、または賦形剤は、製剤の他の成分と適合性があり、意図された治療法に対して適切に安全で効果的であるように選択されることができる。医薬品有効成分 (

10

20

30

40

50

API)としての式(I)の化合物の望ましい重量濃度は、製剤バッチにおいて製剤原料(DS)を形成する他の不活性成分と組み合わせられることができる。薬学的に許容可能な組成物は、例えば、単位剤形での経口送達(カプセルまたは錠剤としてを含む)による経路などの適切な経路による投与に対して、製剤化されることができる。かかる組成物は、式(I)の化合物を含む医薬品有効成分(API)を、担体または賦形剤と関連付けることによって調製されてもよい。

【0119】

特定の実施形態では、本発明は、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリン阻害剤の経口送達のために製剤化された医薬組成物を提供するものであり、当該組成物は、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリン阻害剤化合物の経口治療用投与のために製剤化される、APIとして式(I)の $\alpha_4\beta_7$ インテグリン阻害剤化合物および薬学的に許容可能な担体を含む。

10

【0120】

特定の実施形態では、本発明は、医薬品有効成分(API)として、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

【0121】

特定の実施形態では、本発明は、医薬品有効成分(API)として、式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

【0122】

特定の実施形態では、本発明は、医薬品有効成分(API)として、式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

20

【0123】

特定の実施形態では、本発明は、医薬品有効成分(API)として、化合物(3S)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

【0124】

特定の実施形態では、本発明は、医薬品有効成分(API)として、化合物(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ピフェニル-3-イル)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

30

【0125】

特定の実施形態では、本発明は、医薬品有効成分(API)として、化合物(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(3',4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

【0126】

特定の実施形態では、本発明は、医薬品有効成分(API)として、化合物(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

40

【0127】

特定の実施形態では、本発明は、医薬品有効成分(API)として、化合物(3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

50

【0128】

特定の実施形態では、本発明は、医薬品有効成分（API）として、化合物（3S）-3-（5-クロロ-4-フルオロ-2', 6'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）-3-（2-（5-（2-（3-メトキシアゼチジン-1-イル）エチル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタンアミド）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

【0129】

特定の実施形態では、本発明は、医薬品有効成分（API）として、化合物（3S）-3-（2-（5-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタンアミド）-3-（4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチルビフェニル-3-イル）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

10

【0130】

特定の実施形態では、本発明は、医薬品有効成分（API）として、化合物（3S）-3-（4, 4'-ジフルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）-3-（2-（3-（ジフルオロメチル）-5-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタンアミド）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

【0131】

特定の実施形態では、本発明は、医薬品有効成分（API）として、化合物（3S）-3-（2-（5-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-5-メチルヘキサンアミド）-3-（4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチルビフェニル-3-イル）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

20

【0132】

特定の実施形態では、本発明は、医薬品有効成分（API）として、化合物（3S）-3-（4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）-3-（2-（3-フルオロ-5-（2-（3-フルオロアゼチジン-1-イル）エチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタンアミド）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

30

【0133】

特定の実施形態では、本発明は、医薬品有効成分（API）として、化合物（3S）-3-（4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）-3-（2-（3-フルオロ-5-（2-（（R）-3-フルオロピロリジン-1-イル）エチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタンアミド）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

【0134】

特定の実施形態では、本発明は、医薬品有効成分（API）として、化合物（S）-3-（4, 5-ジフルオロ-2', 6'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）-3-（（S）-2-（5-（2-（3-フルオロアゼチジン-1-イル）エチル）-4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタンアミド）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

40

【0135】

特定の実施形態では、本発明は、医薬品有効成分（API）として、化合物（S）-3-（（S）-2-（5-（2-（アゼチジン-1-イル）エチル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタンアミド）-3-（4-フルオロ-2', 6'-ジメチル-5-（トリフルオロメチル）-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

【0136】

50

特定の実施形態では、本発明は、医薬品有効成分（API）として、化合物（S）-3-（（S）-2-（5-（2-（アゼチジン-1-イル）エチル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタンアミド）-3-（3'，4-ジフルオロ-2'，5，6'-トリメチル-[1，1'-ビフェニル]-3-イル）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

【0137】

特定の実施形態では、本発明は、医薬品有効成分（API）として、化合物（S）-3-（（S）-2-（5-（2-（アゼチジン-1-イル）エチル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタンアミド）-3-（4-フルオロ-3'-メトキシ-2'，5，6'-トリメチル-[1，1'-ビフェニル]-3-イル）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

【0138】

特定の実施形態では、本発明は、医薬品有効成分（API）として、化合物（S）-3-（4，4'-ジフルオロ-2'，5，6'-トリメチル-[1，1'-ビフェニル]-3-イル）-3-（（S）-2-（5-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタンアミド）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

【0139】

特定の実施形態では、本発明は、医薬品有効成分（API）として、化合物（S）-3-（（S）-2-（5-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタンアミド）-3-（4-フルオロ-2'，4'，5，6'-テトラメチル-[1，1'-ビフェニル]-3-イル）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

【0140】

特定の実施形態では、本発明は、医薬品有効成分（API）として、化合物（S）-3-（4，4'-ジフルオロ-2'，5，6'-トリメチル-[1，1'-ビフェニル]-3-イル）-3-（（S）-2-（3-（ジフルオロメチル）-5-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタンアミド）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

【0141】

特定の実施形態では、本発明は、医薬品有効成分（API）として、化合物（S）-3-（（S）-2-（5-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-5-メチルヘキサナンアミド）-3-（4-フルオロ-2'，5，6'-トリメチル-[1，1'-ビフェニル]-3-イル）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

【0142】

特定の実施形態では、本発明は、医薬品有効成分（API）として、化合物（S）-3-（4-フルオロ-2'，5，6'-トリメチル-[1，1'-ビフェニル]-3-イル）-3-（（S）-2-（3-フルオロ-5-（2-（3-フルオロアゼチジン-1-イル）エチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタンアミド）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

【0143】

特定の実施形態では、本発明は、医薬品有効成分（API）として、化合物（S）-3-（4-フルオロ-2'，5，6'-トリメチル-[1，1'-ビフェニル]-3-イル）-3-（（S）-2-（3-フルオロ-5-（2-（（R）-3-フルオロピロリジン-1-イル）エチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタンアミド）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

【0144】

特定の実施形態では、本発明は、以下からなる群から選択される化合物を含む医薬組成物に関する：

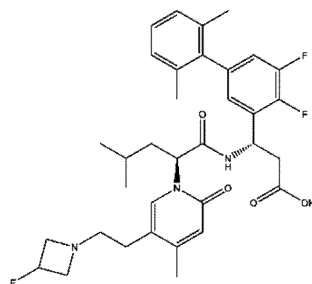
20

30

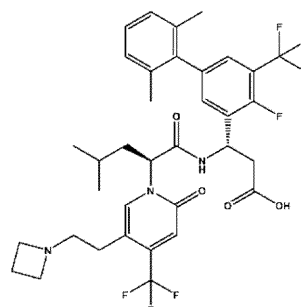
40

50

【化 3 9】

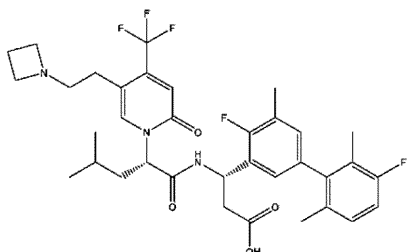


(S)-3-((4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-((S)-2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソビリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

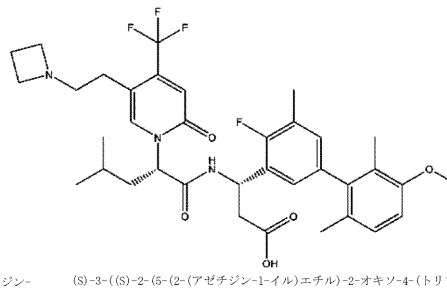


(S)-3-((S)-2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ビリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

10

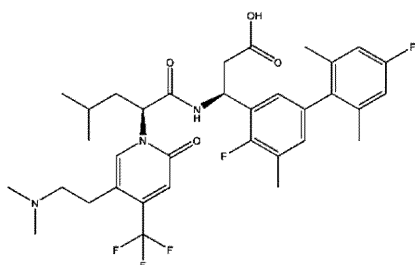


(S)-3-((S)-2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ビリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(3',4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

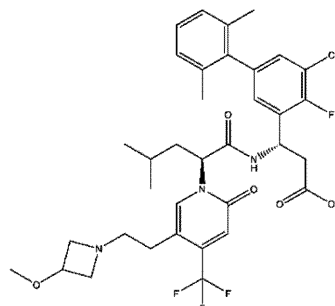


(S)-3-((S)-2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ビリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

20



(S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-((S)-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ビリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

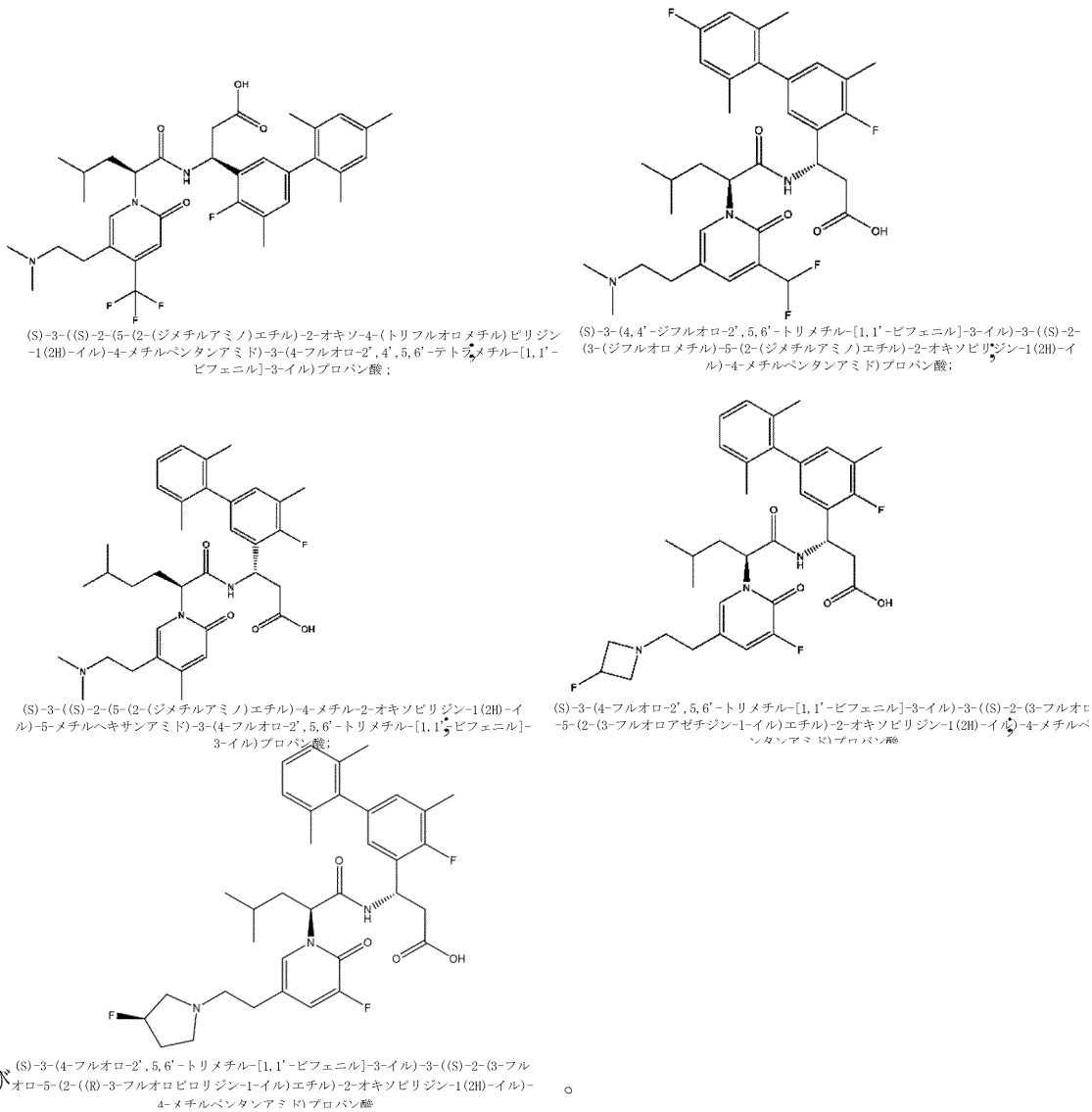


(S)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-((S)-2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ビリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

30

40

50

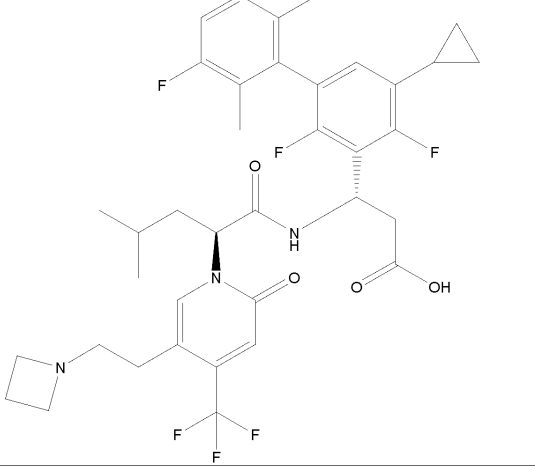
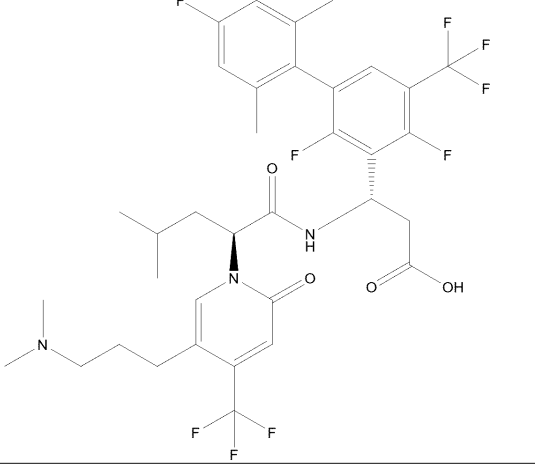
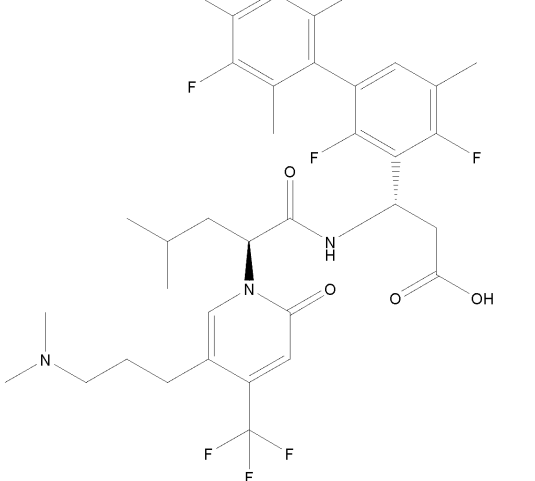


【 0 1 4 5 】

特定の実施形態では、本発明は、医薬品有効成分（API）として、以下からなる群から選択化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物に関する：

【表 2】

構造	名称
(S)-3-((S)-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサナミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸；	(S)－3－((S)－2－(5－(2－(アゼチジン－1－イル)エチル)－2－オキソ－4－(トリフルオロメチル)ピリジン－1(2H)－イル)－4－メチルペンタンアミド)－3－(5－シクロプロピル－2,4－ジフルオロ－2',4',6'－トリメチル－[1,1'－ビフェニル]－3－イル)プロパン酸；

構造	名称
	(3 S) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (5 - シクロプロピル - 2 , 3 ' , 4 - トリフルオロ - 2 ' , 6 ' - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸
	(S) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (2 , 4 , 4 ' - トリフルオロ - 2 ' , 6 ' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸
	(3 S) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (2 , 3 ' , 4 - トリフルオロ - 2 ' , 4 ' , 5 , 6 ' - テトラメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸

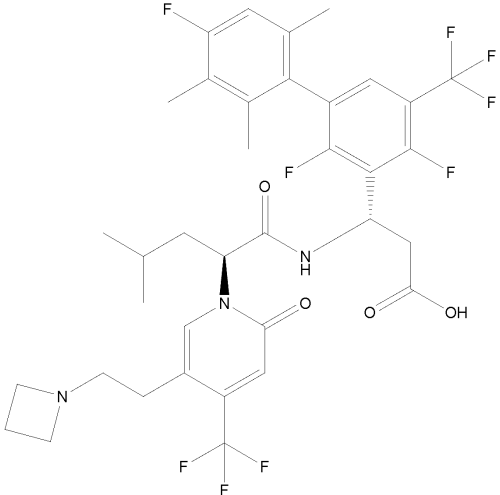
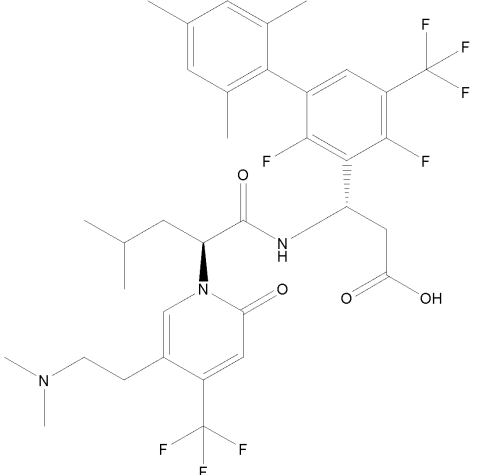
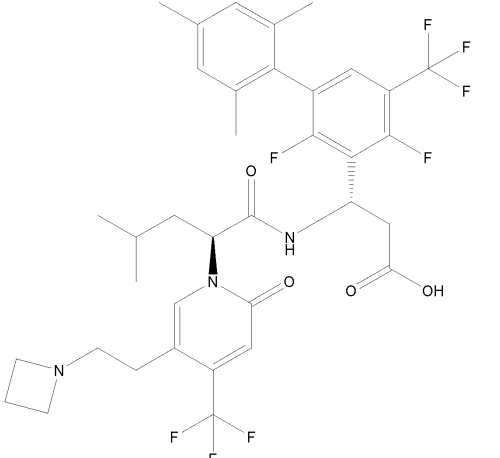
10

20

30

40

50

構造	名称
	(3 S) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (アゼチジン-1-イル) エチル) - 2-オキソ-4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2 H) -イル) - 4-メチルペンタンアミド) - 3 - (2, 4, 4' -トリフルオロ-2', 3', 6' -トリメチル-5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' -ビフェニル] - 3-イル) プロパン酸
	(S) - 3 - (2, 4-ジフルオロ-2', 4', 6' -トリメチル-5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' -ビフェニル] - 3-イル) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2-オキソ-4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2 H) -イル) - 4-メチルペンタンアミド) プロパン酸
	(S) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (アゼチジン-1-イル) エチル) - 2-オキソ-4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2 H) -イル) - 4-メチルペンタンアミド) - 3 - (2, 4-ジフルオロ-2', 4', 6' -トリメチル-5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' -ビフェニル] - 3-イル) プロパン酸

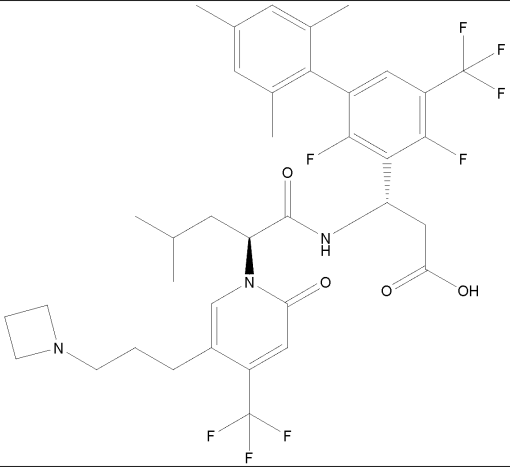
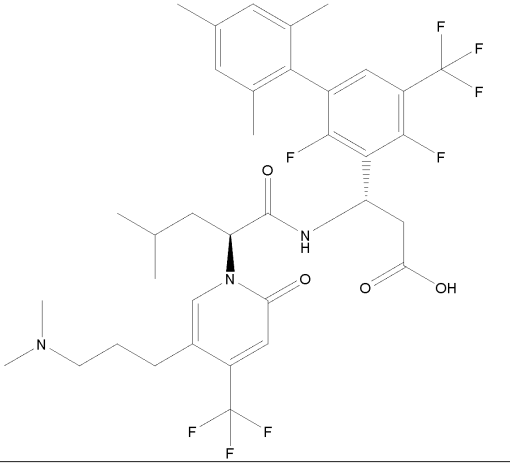
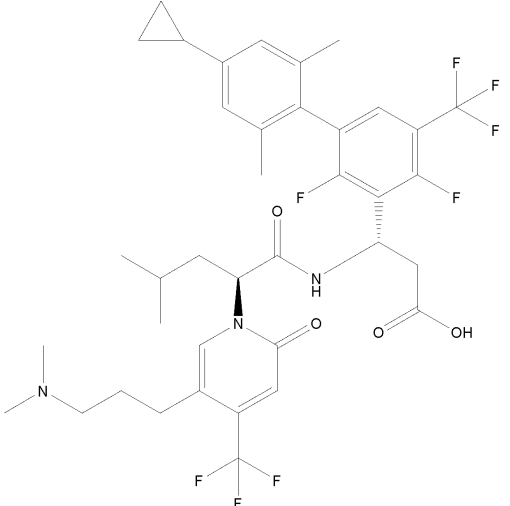
10

20

30

40

50

構造	名称
	(S) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (3 - (アゼチジン-1-イル) プロピル) - 2 - オキソ-4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ-2', 4', 6' - トリメチル-5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 -イル) プロパン酸
	(S) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ-2', 4', 6' - トリメチル-5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 -イル) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - オキソ-4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸
	(S) - 3 - (4' - シクロプロピル-2, 4 - ジフルオロ-2', 6' - ジメチル-5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 -イル) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - オキソ-4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸

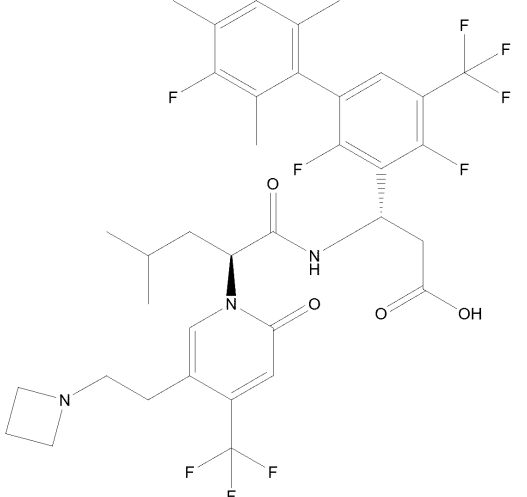
10

20

30

40

50

構造	名称
	(3 S) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (2 , 3 ' , 4 - トリフルオロ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸。

式 (I) の化合物を含む薬学的に許容可能な組成物は、様々な手順によって調製することができる。例えば、式 (I) の化合物は、適切な賦形剤、希釈剤、または担体を用いて製剤化され、錠剤、またはカプセル、および他の適切な剤形に形成されることができる。

【 0 1 4 6 】

医薬組成物は、単位用量当たりで式 (I) の化合物を含む、所定量の A P I を含有する単位剤形で提供されることができる。そのような単位は、治療される状態、投与経路、ならびに患者の年齢、体重、および状態に応じた、望ましい量の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含有してもよい。したがって、そのような単位用量は、望ましい投与間隔で投与されてもよい。薬剤組成物中の活性化合物の濃度は、例えば薬剤の吸収、不活化、および排泄の速度、ならびに当業者に公知の他の因子などの様々な適用パラメータおよび検討事項に依存する。用量の値も、緩和される状態の重症度によって変化することに留意されたい。任意の特定の対象について、個々の必要性および組成物の投与を実施または監督する者の専門的判断に従って特定の投薬レジメンは経時的に調整されるべきであり、本明細書に記載の濃度範囲は単なる例示であって、特許請求される組成物の範囲または実施を限定するものではないことがさらに理解される。活性成分は一度に投与されてもよく、または多数の小さな投与量に分割されて、様々な間隔をあけて投与されてもよい。

【 0 1 4 7 】

特定の実施形態では、活性化合物の投与様式は、経口である。経口組成物は概して、不活性希釈剤、または食用担体を含む。経口組成物は、ゼラチンカプセルに封入されてもよく、または錠剤に圧縮されてもよい。経口治療用投与の目的に対し、活性化合物は、賦形剤と組み込まれて、錠剤、トローチ、またはカプセルの形態で使用されてもよい。薬学的に適合性のある結合剤、および／またはアジュバント物質を、組成物の一部として含有してもよい。経口送達用に製剤化された式 (I) の化合物を含む医薬組成物は、単位剤形、例えば、式 (I) の化合物の望ましい用量強度のカプセルなどで、調製されてもよい。液状形態での経口投与については、経口薬剤成分は、例えばエタノール、グリセロール、水などの任意の経口用の非毒性で薬学的に許容可能な不活性担体と組み合わせられてもよい。錠剤またはカプセルの形態での経口投与については、式 (I) の化合物は、経口用の非毒性で薬学的に許容可能な不活性担体と組み合わせられてもよい。そのような製剤に適した賦形剤、希釈剤、および担体の他の例としては、例えばデンプンおよび糖類などの充填剤ならびに増量剤；ならびに例えばセルロース誘導体などの結合剤が挙げられる。さらに、望ましい場合、または必要な場合には、適切な結合剤、潤滑剤、崩壊剤、および着色剤が混合物に組み込まれてもよい。適切な結合剤としては、デンプン、天然糖、天然ゴムおよび

合成ゴムなどが挙げられる。これらの剤形で潤滑剤および／または流動促進剤が使用されてもよい。

錠剤、丸薬、カプセル、トローチなどは、以下の成分、または類似した性質の化合物のいずれかを含有してもよい：例えば微結晶性セルロース、トラガカントガムもしくはゼラチンなどの結合剤；例えばデンプンもしくはラクトースなどの賦形剤、例えばアルギン酸、Primogel、もしくはコーンスターチなどの崩壊剤；例えばステアリン酸マグネシウムもしくはSterotesなどの潤滑剤；例えばコロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤；例えばスクロースもしくはサッカリンなどの甘味剤；または例えばペパーミント、サリチル酸メチルもしくはオレンジ香味料などの香味剤。投与単位形態がカプセルである場合、上記のタイプの物質に加えて、例えば脂肪油などの液状担体を含有してもよい。さらに、単位剤形は、例えば、糖コーティング、または他の腸溶剤などの、投与単位の物理的形態を改変する様々な他の物質を含有してもよい。

10

【0148】

化合物は、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエハースの構成要素として投与されてもよい。シロップは、活性化合物に加えて、甘味剤としてスクロースまたは甘味料、ならびに特定の防腐剤、染料、ならびに着色剤および香味剤を含有してもよい。

【0149】

化合物は、非経口投与、例えば、筋肉内経路、皮下経路または静脈内経路による非経口投与に適した溶液として製剤化されてもよい。例えば、式（I）の化合物は、適切な緩衝液中に溶解されてもよい。式（I）の化合物の所望の濃度を含む医薬組成物は、（例えば、前臨床動物試験において有用な）注射薬液として製剤化されてもよい。

20

【0150】

例示的な方法

$\alpha_4\beta_7$ を阻害する化合物は、潰瘍性大腸炎およびクローン病の患者を治療するための薬剤の開発に有用である。潰瘍性大腸炎（UC）およびクローン病（CD）の患者は、消化管に自己免疫性炎症を患っており、これらの患者の多くは、CD4⁺メモリーT細胞が腸内において周辺免疫細胞や周辺組織に影響を及ぼす炎症促進性のエフェクターサイトカインを分泌することにより、疾患の進行と悪化を誘発している。これらの疾患状態の進行および悪化は、インテグリン関連機序を介して、UCおよびCDにおいて見出される炎症性状態を導く、T細胞が血液を離れて腸内組織に入るための溢出を含むと考えられている。 $\alpha_4\beta_7$ の阻害は、この機序を破壊し、それによってT細胞が組織に局在することを妨げ、例えばUCおよびCDなどの疾患を効果的に治療および予防することができる。腸へのT細胞のホーミングは、インテグリン $\alpha_4\beta_7$ およびケモカイン受容体CCR9の表面発現を必要とする。CCR9は、小腸で発現されるCCL25の勾配に対して細胞が遊走するのに利用される。一方で、 $\alpha_4\beta_7$ は、リガンドであるmucosal addressin cell adhesion molecule 1（MAdCAM-1）に結合するテザリング分子である。インテグリン $\alpha_4\beta_7$ は高いアフィニティでMAdCAM-1に結合し、細胞の回転と安定的な接着を促進し、次いで組織内への溢出を生じさせる。

30

【0151】

医薬組成物は、炎症細胞がmucosal addressin cell adhesion molecule-1（MAdCAM-1）へと接着することを可能にする炎症細胞上の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンを阻害し、そして炎症細胞が腸粘膜固有層および腸関連リンパ組織へと入ることを阻害または妨げる化合物を含み得る。

40

【0152】

式（I）の化合物は、実施例5に記載されるように、蛍光偏光（FP）アッセイを使用して評価された。FPアッセイを使用して、精製タンパク質に対する化合物の効力を評価する。FPアッセイは、サロゲートリガンドもしくは短縮型リガンドへの精製インテグリン $\alpha\beta$ ヘテロ二量体外部ドメインまたはヘッドピースの結合の測定からなる。式（I）の例示的化合物に関するFPアッセイの結果を本明細書に提供する。

【0153】

50

式 (I) の化合物は、実施例 6 に記載されるようなリガンド結合アッセイ (LBA) を使用してさらに評価され、細胞上に発現された受容体への遊離リガンド結合に関する化合物の効力が検証された。MAdCAMリガンド結合アッセイは、フローサイトメトリーを使用して、Mn++の存在下でのRPMI8866細胞に対する、蛍光標識MAdCAM-1-Fcの結合を測定する。このアッセイは、細胞表面上の天然全長受容体への化合物の結合を評価する。MAdCAMリガンド結合アッセイの利点の一つは、FPアッセイの機能的感度限界〔Mn中、約10nM〕を超えるような強力な化合物の活性を定量し、識別する能力である。リガンド結合アッセイ (LBA) を使用して、細胞上に発現された受容体に対する遊離リガンド結合に関する化合物の効力および選択性を検証する。

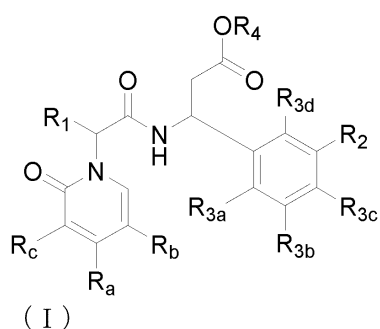
【0154】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、以下の番号付けされた実施形態のうちの一つ以上から選択されてもよい：

1.

式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩：

【化40】



式中、

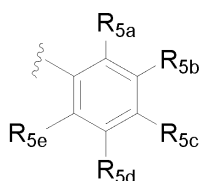
R_a、R_b、およびR_cは独立して、H、Me、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、C(F)H₂、および-(C₁-C₅)アルキレン-N-(R_x)(R_y)からなる群から選択されるが；ただし、R_a、R_b、およびR_cのうちの少なくとも一つは、-(C₁-C₅)アルキレン-N-(R_x)(R_y)であり；

R_xおよびR_yは独立して、Hおよび置換または非置換の(C₁-C₆)-アルキルからなる群から選択されるか、またはR_xおよびR_yは、それらが結合するNと共に4～6員の環を形成し；

R₁は、置換もしくは非置換の(C₁-C₆)-アルキル、置換もしくは非置換の(C₁-C₄)-アルキレン-(C₃-C₆)-シクロアルキル、または置換もしくは非置換の(C₁-C₄)-アルキレン-(C₁-C₄)-アルコキシであり；

R₂は、

【化41】



であり；

R_{3a}およびR_{3b}は独立して、H、置換または非置換の(C₁-C₅)-アルキル、置換または非置換の(C₃-C₆)-シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、-OH、-CN、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、C(F)H₂、-(C₁-C₄)-アルコキシ、-OCF₃および置換または非置換の(C₁-C₄)-アルキレン-(C₁-C₄)-アルコキシからなる群から選択されるが、ただし、R_{3a}およびR_{3b}の両方ともがHであることはないものとし；

R_{3c} および R_{3d} は、H であり；

R_4 は、H、または置換もしくは非置換の ($C_1 - C_4$) アルキルであり；

R_{5a} および R_{5e} は独立して、H、CN、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、置換または非置換の ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、置換または非置換の ($C_1 - C_5$) アルキル、ヒドロキシル、および ($C_1 - C_4$) アルコキシからなる群から選択され；ならびに

R_{5b} 、 R_{5c} および R_{5d} は独立して、H、CN、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、置換または非置換の ($C_1 - C_5$) アルキル、置換または非置換の ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、置換または非置換の 3～6 員のヘテロシクロアルキルヒドロキシル、ヒドロキシル、および ($C_1 - C_4$) アルコキシからなる群から選択される。

10

【0155】

2.

R_1 は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、または *tert*-ブチルである、実施形態 1 に記載の化合物。

【0156】

3.

R_1 は、イソブチルである、実施形態 2 に記載の化合物。

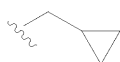
【0157】

4.

R_1 は、

20

【化 4 2】



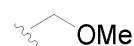
である、実施形態 1 に記載の化合物。

【0158】

5.

R_1 は、

【化 4 3】



30

である、実施形態 1 に記載の化合物。

【0159】

6.

R_{3a} および R_{3e} は独立して、ハロゲン化物、置換または非置換の ($C_1 - C_5$) アルキル、置換または非置換の ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、置換または非置換の ($C_1 - C_4$) アルコキシ、 CF_3 、 $C(H)F_2$ および $C(F)H_2$ からなる群から選択される、実施形態 1～5 のいずれか一つに記載の化合物。

【0160】

7.

40

R_{3a} および R_{3b} は独立して、ハロゲン化物および ($C_1 - C_4$) アルキルからなる群から選択される、実施形態 6 に記載の化合物。

【0161】

8.

ハロゲン化物は、Cl または F である、実施形態 7 に記載の化合物。

【0162】

9.

($C_1 - C_4$) アルキルは、メチルである、実施形態 7 または 8 に記載の化合物。

【0163】

10.

50

R_{3a}は、メチルであり；およびR_{3b}は、Fである、実施形態1～7のいずれか一つに記載の化合物。

【0164】

11.

R_{3a}は、Fであり；およびR_{3b}は、メチルである、実施形態1～7のいずれか一つに記載の化合物。

【0165】

12.

R₄は、Hである、実施形態1～11のいずれか一つに記載の化合物。

【0166】

13.

R₄は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルである、実施形態1～11のいずれか一つに記載の化合物。

【0167】

14.

R_{5a}およびR_{5e}は独立して、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、C(F)H₂、および置換または非置換の(C₁–C₄)–アルキルからなる群から選択される、実施形態1～13のいずれか一つに記載の化合物。

【0168】

15.

R_{5a}は、ハロゲン化物である、実施形態1～14のいずれか一つに記載の化合物。

【0169】

16.

R_{5a}は、FまたはClである、実施形態15に記載の化合物。

【0170】

17.

R_{5a}は、CF₃である、実施形態1～14のいずれか一つに記載の化合物。

【0171】

18.

R_{5a}は、C(H)F₂である、実施形態1～14のいずれか一つに記載の化合物。

【0172】

19.

R_{5a}は、C(F)H₂である、実施形態1～14のいずれか一つに記載の化合物。

【0173】

20.

R_{5a}は、非置換の(C₁–C₄)–アルキルである、実施形態1～14のいずれか一つに記載の化合物。

【0174】

21.

R_{5a}は、メチルである、実施形態20に記載の化合物。

【0175】

22.

R_{5a}は、少なくとも一つのハロゲン化物で置換される(C₁–C₅)–アルキルである、実施形態1～14のいずれか一つに記載の化合物。

【0176】

23.

R_{5a}は、非置換の(C₁–C₄)–アルコキシである、実施形態1～14のいずれか一つに記載の化合物。

【0177】

24.

10

20

30

40

50

R_{5a}は、OMeである、実施形態23に記載の化合物。

【0178】

25.

R_{5e}は、ハロゲン化物である、実施形態1～24のいずれか一つに記載の化合物。

【0179】

26.

R_{5e}は、FまたはClである、実施形態25に記載の化合物。

【0180】

27.

R_{5e}は、CF₃である、実施形態1～24のいずれか一つに記載の化合物。

10

【0181】

28.

R_{5e}は、C(H)F₂である、実施形態1～24のいずれか一つに記載の化合物。

【0182】

29.

R_{5e}は、C(F)H₂である、実施形態1～24のいずれか一つに記載の化合物。

【0183】

30.

R_{5e}は、非置換の(C₁–C₄)–アルキルである、実施形態1～24のいずれか一つに記載の化合物。

20

【0184】

31.

R_{5e}は、メチルである、実施形態30に記載の化合物。

【0185】

32.

R_{5e}は、少なくとも一つのハロゲン化物で置換される(C₁–C₅)–アルキルである、実施形態1～24のいずれか一つに記載の化合物。

【0186】

33.

R_{5e}は、非置換の(C₁–C₄)–アルコキシである、実施形態1～24のいずれか一つに記載の化合物。

30

【0187】

34.

R_{5e}は、OMeである、実施形態33に記載の化合物。

【0188】

35.

R_{5b}、R_{5c}およびR_{5d}は独立して、H、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、C(F)H₂、置換または非置換の(C₁–C₅)–アルキル、および置換または非置換の(C₁–C₄)–アルコキシからなる群から選択される、実施形態1～34のいずれか一つに記載の化合物。

40

【0189】

36.

R_{5b}は、Hである、実施形態1～35のいずれか一つに記載の化合物。

【0190】

37.

R_{5b}は、ハロゲン化物である、実施形態1～35のいずれか一つに記載の化合物。

【0191】

38.

R_{5b}は、ClまたはFである、実施形態37に記載の化合物。

【0192】

50

39.
R_{5b}は、C F₃である、実施形態1～35のいずれか一つに記載の化合物。
【0193】
40.
R_{5b}は、C (H) F₂である、実施形態1～35のいずれか一つに記載の化合物。
【0194】
41.
R_{5b}は、C (F) H₂である、実施形態1～35のいずれか一つに記載の化合物。
【0195】
42.
R_{5b}は、非置換の (C₁ - C₄) - アルキルである、実施形態1～35のいずれか一つに記載の化合物。
【0196】
43.
R_{5b}は、メチルである、実施形態37に記載の化合物。
【0197】
44.
R_{5b}は、非置換の (C₁ - C₄) - アルコキシである、実施形態1～35のいずれか一つに記載の化合物。
【0198】
45.
R_{5b}は、OMeである、実施形態44に記載の化合物。
【0199】
46.
R_{5b}は、非置換の (C₃ - C₆) - シクロアルキルである、実施形態1～35のいずれか一つに記載の化合物。
【0200】
47.
R_{5b}は、シクロプロピルである、実施形態46に記載の化合物。
【0201】
48.
R_{5c}は、Hである、実施形態1～47のいずれか一つに記載の化合物。
【0202】
49.
R_{5c}は、ハロゲン化物である、実施形態1～47のいずれか一つに記載の化合物。
【0203】
50.
R_{5c}は、C または F である、実施形態49に記載の化合物。
【0204】
51.
R_{5c}は、C F₃である、実施形態1～47のいずれか一つに記載の化合物。
【0205】
52.
R_{5c}は、C (H) F₂である、実施形態1～47のいずれか一つに記載の化合物。
【0206】
53.
R_{5c}は、C (F) H₂である、実施形態1～47のいずれか一つに記載の化合物。
【0207】
54.
R_{5c}は、非置換の (C₁ - C₄) - アルキルである、実施形態1～47のいずれか一つ

10

20

30

40

50

に記載の化合物。

【0208】

55.

R_{5c}は、メチルである、実施形態54に記載の化合物。

【0209】

56.

R_{5c}は、非置換の(C₁ - C₄) - アルコキシである、実施形態1 ~ 47のいずれか一つに記載の化合物。

【0210】

57.

R_{5c}は、OMeである、実施形態56に記載の化合物。

【0211】

58.

R_{5c}は、非置換の(C₃ - C₆) - シクロアルキルである、実施形態1 ~ 47のいずれか一つに記載の化合物。

【0212】

59.

R_{5b}は、シクロプロピルである、実施形態58に記載の化合物。

【0213】

60.

R_{5d}は、Hである、実施形態1 ~ 59のいずれか一つに記載の化合物。

【0214】

61.

R_{5d}は、ハロゲン化物である、実施形態1 ~ 59のいずれか一つに記載の化合物。

【0215】

62.

R_{5d}は、ClまたはFである、実施形態61に記載の化合物。

【0216】

63.

R_{5d}は、CF₃である、実施形態1 ~ 59のいずれか一つに記載の化合物。

【0217】

64.

R_{5d}は、C(H)F₂である、実施形態1 ~ 59のいずれか一つに記載の化合物。

【0218】

65.

R_{5d}は、C(F)H₂である、実施形態1 ~ 59のいずれか一つに記載の化合物。

【0219】

66.

R_{5d}は、非置換の(C₁ - C₄) - アルキルである、実施形態1 ~ 59のいずれか一つに記載の化合物。

【0220】

67.

R_{5d}は、メチルである、実施形態66に記載の化合物。

【0221】

68.

R_{5d}は、非置換の(C₁ - C₄) - アルコキシである、実施形態1 ~ 67のいずれか一つに記載の化合物。

【0222】

69.

R_{5d}は、OMeである、実施形態68に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【0223】

70.

R_{5d}は、非置換の(C₃ - C₆) - シクロアルキルである、実施形態1～67のいずれか一つに記載の化合物。

【0224】

71.

R_{5d}は、シクロプロピルである、実施形態70に記載の化合物。

【0225】

72.

R_{5b}およびR_{5d}は、それぞれHである、実施形態1～35のいずれか一つに記載の化合物。

10

【0226】

73.

R_aは、Hである、実施形態1～72のいずれか一つに記載の化合物。

【0227】

74.

R_aは、Meである、実施形態1～72のいずれか一つに記載の化合物。

【0228】

75.

R_aは、ハロゲン化物である、実施形態1～72のいずれか一つに記載の化合物。

20

【0229】

76.

R_aは、ClまたはFである、実施形態75に記載の化合物。

【0230】

77.

R_aは、CF₃である、実施形態1～72のいずれか一つに記載の化合物。

【0231】

78.

R_aは、C(H)F₂である、実施形態1～72のいずれか一つに記載の化合物。

【0232】

79.

R_aは、C(F)H₂である、実施形態1～72のいずれか一つに記載の化合物。

30

【0233】

80.

R_aは、非置換の-(C₁ - C₃)アルキレン-N-(R_x)(R_y)である、実施形態1～72のいずれか一つに記載の化合物。

【0234】

81.

R_aは、FまたはOMeで置換される、置換-(C₁ - C₃)アルキレン-N-(R_x)(R_y)である、実施形態1～72のいずれか一つに記載の化合物。

40

【0235】

82.

R_bは、Hである、実施形態1～81のいずれか一つに記載の化合物。

【0236】

83.

R_bは、Meである、実施形態1～81のいずれか一つに記載の化合物。

【0237】

84.

R_bは、ハロゲン化物である、実施形態1～81のいずれか一つに記載の化合物。

【0238】

50

85.
R_bは、CまたはFである、実施形態84に記載の化合物。
【0239】
86.
R_bは、CF₃である、実施形態1～81のいずれか一つに記載の化合物。
【0240】
87.
R_bは、C(H)F₂である、実施形態1～81のいずれか一つに記載の化合物。
【0241】
88. 10
R_bは、C(F)H₂である、実施形態1～81のいずれか一つに記載の化合物。
【0242】
89.
R_bは、非置換の-(C₁-C₃)アルキレン-N-(R_x)(R_y)である、実施形態1～81のいずれか一つに記載の化合物。
【0243】
90. 20
R_bは、FまたはOMeで置換される、置換-(C₁-C₃)アルキレン-N-(R_x)(R_y)である、実施形態1～81のいずれか一つに記載の化合物。
【0244】
91.
R_cは、Hである、実施形態1～90のいずれか一つに記載の化合物。
【0245】
92.
R_cは、Meである、実施形態1～90のいずれか一つに記載の化合物。
【0246】
93.
R_cは、ハロゲン化物である、実施形態1～90のいずれか一つに記載の化合物。
【0247】
94. 30
R_cは、CまたはFである、実施形態93に記載の化合物。
【0248】
95.
R_cは、CF₃である、実施形態1～90のいずれか一つに記載の化合物。
【0249】
96.
R_cは、C(H)F₂である、実施形態1～90のいずれか一つに記載の化合物。
【0250】
97. 40
R_cは、C(F)H₂である、実施形態1～90のいずれか一つに記載の化合物。
【0251】
98.
R_cは、非置換の-(C₁-C₃)アルキレン-N-(R_x)(R_y)である、実施形態1～90のいずれか一つに記載の化合物。
【0252】
99.
R_cは、FまたはOMeで置換される、置換-(C₁-C₃)アルキレン-N-(R_x)(R_y)である、実施形態1～90のいずれか一つに記載の化合物。
【0253】
100. 50

R_c は、Hである、実施形態 1～99 のいずれか一つに記載の化合物。

【0254】

101.

R_x は、非置換の $(C_1 - C_6)$ -アルキルである、実施形態 1～99 のいずれか一つに記載の化合物。

【0255】

102.

R_y は、Hである、実施形態 1～100 のいずれか一つに記載の化合物。

【0256】

103.

R_y は、非置換の $(C_1 - C_6)$ -アルキルである、実施形態 1～100 のいずれか一つに記載の化合物。

【0257】

104.

R_x および R_y は、それらが結合する N とともに非置換の 4～6 員の環を形成する、実施形態 1～72、80～81、89～90、および 98～99 のいずれか一つに記載の化合物。

【0258】

105.

R_x および R_y は、それらが結合する N とともに、少なくとも一つのハロゲン化物、置換もしくは非置換の $(C_1 - C_4)$ アルキル、または OMe で置換される、置換された 4～6 員の環を形成する、実施形態 1～72、80～81、89～90、および 98～99 のいずれか一つに記載の化合物。

【0259】

106.

4～6 員の環は、3～6 員のヘテロシクロアルキルである、実施形態 104 または 105 に記載の化合物。

【0260】

107.

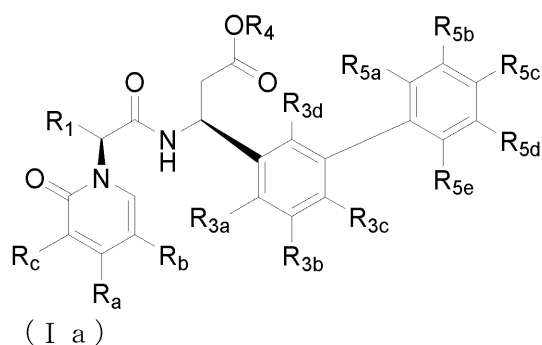
4～6 員の環は、4～5 員のヘテロシクロアルキルである、実施形態 104 または 105 に記載の化合物。

【0261】

108.

化合物が、以下の式 (Ia) の化合物である、実施形態 1 に記載の化合物：

【化 44】



式中、

R_a 、 R_b および R_c のうちの少なくとも一つは、 $-(C_1 - C_3)$ アルキレン-N (R_x) (R_y) であり；

R_x および R_y は独立して、H およびメチルからなる群から選択されるか；または R_x および R_y は、それらが結合する N とともに置換または非置換の 4～6 員の環を形成し；および

10

20

30

40

50

R_{3a} および R_{3b} はそれぞれ独立して、メチルおよび F からなる群から選択される。

【0262】

109.

R_{5a} および R_{5e} は独立して、非置換の ($C_1 - C_4$) アルキルである、実施形態 108 に記載の化合物。

【0263】

110.

R_b は、非置換の - ($C_1 - C_3$) アルキレン - $N(R_x)(R_y)$ である、実施形態 108 または 109 に記載の化合物。

【0264】

111.

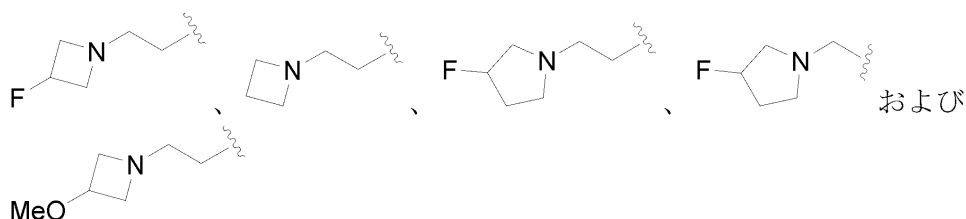
R_a は、H、 $C(H)F_2$ 、 CF_3 および Me からなる群から選択される、実施形態 1 または 108 に記載の化合物。

【0265】

112.

R_b は、

【化45】



10

20

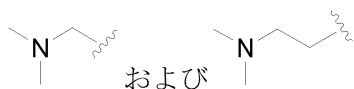
からなる群から選択される、実施形態 1 または 108 に記載の化合物。

【0266】

113.

R_b は、

【化46】



30

からなる群から選択される、実施形態 1 または 108 に記載の化合物。

【0267】

114.

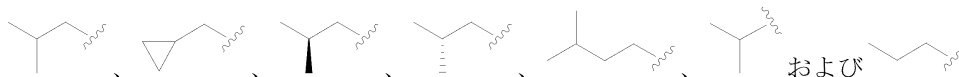
R_c は、H または F である、実施形態 1 または 108 に記載の化合物。

【0268】

115.

R_1 は、

【化47】



40

からなる群から選択される、実施形態 1 または 108 ~ 114 のいずれか一つに記載の化合物。

【0269】

116.

R_{5a} は、 CF_3 である、実施形態 108 ~ 115 のいずれか一つに記載の化合物。

【0270】

117.

50

- R_{5a}は、C(H)F₂である、実施形態108～115のいずれか一つに記載の化合物。
- 【0271】
118.
R_{5a}は、C(F)H₂である、実施形態108～115のいずれか一つに記載の化合物。
- 【0272】
119.
R_{5a}は、メチルである、実施形態108～115のいずれか一つに記載の化合物。
- 【0273】
120.
R_{5a}は、OMeである、実施形態108～115のいずれか一つに記載の化合物。
- 【0274】
121.
R_{5a}は、FまたはClである、実施形態108～115のいずれか一つに記載の化合物。
- 【0275】
122.
R_{5b}は、Hである、実施形態108～121のいずれか一つに記載の化合物。
- 【0276】
123.
R_{5b}は、CF₃である、実施形態108～121のいずれか一つに記載の化合物。
- 【0277】
124.
R_{5b}は、C(H)F₂である、実施形態108～121のいずれか一つに記載の化合物。
- 【0278】
125.
R_{5b}は、C(F)H₂である、実施形態108～121のいずれか一つに記載の化合物。
- 【0279】
126.
R_{5b}は、メチルである、実施形態108～121のいずれか一つに記載の化合物。
- 【0280】
127.
R_{5b}は、OMeである、実施形態108～121のいずれか一つに記載の化合物。
- 【0281】
128.
R_{5b}は、FまたはClである、実施形態108～121のいずれか一つに記載の化合物。
- 【0282】
129.
R_{5c}は、Hである、実施形態108～128のいずれか一つに記載の化合物。
- 【0283】
130.
R_{5c}は、CF₃である、実施形態108～128のいずれか一つに記載の化合物。
- 【0284】
131.
R_{5c}は、C(H)F₂である、実施形態108～128のいずれか一つに記載の化合物。

10

20

30

40

50

【0285】

132.

R_{5c}は、C(F)H₂である、実施形態108～128のいずれか一つに記載の化合物。
。

【0286】

133.

R_{5c}は、メチルである、実施形態108～128のいずれか一つに記載の化合物。

【0287】

134.

R_{5c}は、OMeである、実施形態108～128のいずれか一つに記載の化合物。

10

【0288】

135.

R_{5c}は、FまたはClである、実施形態108～128のいずれか一つに記載の化合物。
。

【0289】

136.

R_{5d}は、Hである、実施形態108～135のいずれか一つに記載の化合物。

【0290】

137.

R_{5d}は、CF₃である、実施形態108～135のいずれか一つに記載の化合物。

20

【0291】

138.

R_{5d}は、C(H)F₂である、実施形態108～135のいずれか一つに記載の化合物。
。

【0292】

139.

R_{5d}は、C(F)H₂である、実施形態108～135のいずれか一つに記載の化合物。
。

【0293】

140.

R_{5d}は、メチルである、実施形態108～135のいずれか一つに記載の化合物。

30

【0294】

141.

R_{5d}は、OMeである、実施形態108～135のいずれか一つに記載の化合物。

【0295】

142.

R_{5d}は、FまたはClである、実施形態108～135のいずれか一つに記載の化合物。
。

【0296】

143.

R_{5e}は、CF₃である、実施形態108～142のいずれか一つに記載の化合物。

40

【0297】

144.

R_{5e}は、C(H)F₂である、実施形態108～142のいずれか一つに記載の化合物。
。

【0298】

145.

R_{5e}は、C(F)H₂である、実施形態108～142のいずれか一つに記載の化合物。
。

【0299】

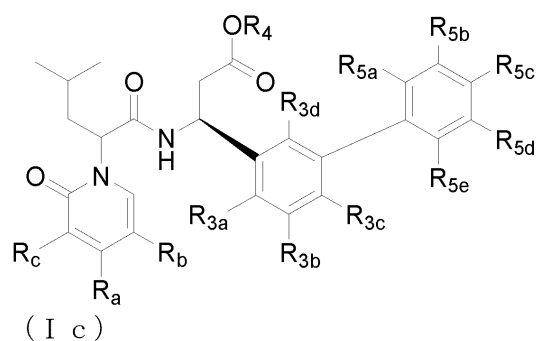
50

146.
R_{5e}は、メチルである、実施形態108～142のいずれか一つに記載の化合物。
【0300】
147.
R_{5e}は、OMeである、実施形態108～142のいずれか一つに記載の化合物。
【0301】
148.
R_{5e}は、FまたはClである、実施形態108～142のいずれか一つに記載の化合物。
【0302】 10
149.
R_{5b}、R_{5c}およびR_{5d}のうちの少なくとも一つは、Hである、実施形態1、および108～121のいずれか一つに記載の化合物。
【0303】
150.
R_{5b}、R_{5c}およびR_{5d}のうちの少なくとも二つは、Hである、実施形態1、および108～121のいずれか一つに記載の化合物。
【0304】
151.
R_{5b}、R_{5c}およびR_{5d}は、Hである、実施形態1、および108～121のいずれか一つに記載の化合物。
【0305】 20
152.
R_{3a}は、Hである、実施形態1、および108～151のいずれか一つに記載の化合物。
【0306】
153.
R_{3a}は、メチルである、実施形態1、および108～151のいずれか一つに記載の化合物。
【0307】 30
154.
R_{3a}は、ハロゲン化物である、実施形態1、および108～151のいずれか一つに記載の化合物。
【0308】
155.
R_{3a}は、CF₃である、実施形態1および108～151のいずれか一つに記載の化合物。
【0309】
156.
R_{3a}は、C(H)F₂である、実施形態1および108～151のいずれか一つに記載の化合物。
【0310】 40
157.
R_{3a}は、C(F)H₂である、実施形態1および108～151のいずれか一つに記載の化合物。
【0311】
158.
R_{3a}は、OMeである、実施形態1、および108～151のいずれか一つに記載の化合物。
【0312】 50

159.
R_{3b}は、Hである、実施形態1、および108～158のいずれか一つに記載の化合物。
- 【0313】
160.
R_{3b}は、メチルである、実施形態1、および108～158のいずれか一つに記載の化合物。
- 【0314】
161.
R_{3b}は、ハロゲン化物である、実施形態1、および108～158のいずれか一つに記載の化合物。 10
- 【0315】
162.
R_{3b}は、CF₃である、実施形態1および108～158のいずれか一つに記載の化合物。
- 【0316】
163.
R_{3b}は、C(H)F₂である、実施形態1および108～158のいずれか一つに記載の化合物。
- 【0317】 20
164.
R_{3b}は、C(F)H₂である、実施形態1および108～158のいずれか一つに記載の化合物。
- 【0318】
165.
R_{3b}は、OMeである、実施形態1および108～158のいずれか一つに記載の化合物。
- 【0319】
166.
R_{3b}は、OCF₃である、実施形態1および108～158のいずれか一つに記載の化合物。 30
- 【0320】
167.
R_{3b}は、シクロプロピルである、実施形態1、および108～158のいずれか一つに記載の化合物。
- 【0321】
168.
R_{3a}は、メチルであり、およびR_{3b}は、Fである、実施形態108～151のいずれか一つに記載の化合物。
- 【0322】 40
169.
R_{3a}は、Fであり、およびR_{3b}は、メチルである、実施形態108～151のいずれか一つに記載の化合物。
- 【0323】
170.
化合物が、図1の化合物のうちのいずれか一つ、またはそのエナンチオマーから選択される、実施形態1に記載の化合物。
- 【0324】
171.
化合物が、以下の式(Ic)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施
- 50

形態 1 に記載の化合物：

【化 4 8】



式中、

R_a 、 R_b および R_c は独立して、H、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、置換または非置換の (C_1-C_4) -アルコキシ、 $-OCF_3$ 、および置換または非置換の $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ からなる群から選択されるが；ただし、 R_a 、 R_b および R_c のうち一つは、 $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ であり；

R_x および R_y は独立して、H、置換または非置換の (C_1-C_6) -アルキル、または置換または非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択されるか；または R_x および R_y はそれらが結合するNとともに、置換または非置換の4～6員のヘテロシクリル環を形成し；

R_{3a} および R_{3b} は独立して、H、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、置換または非置換の (C_3-C_6) -シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ -アルコキシ、 $-OCF_3$ および置換または非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択されるが、ただし、 R_{3a} および R_{3b} の両方ともがHであることはないものとし；

R_{3c} は、H、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、置換または非置換の (C_3-C_6) -シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ -アルコキシ、 $-OCF_3$ - CN 、および置換または非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択され；

R_{3d} は、H、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、ヒドロキシル、ハロゲン化物、および $-(C_1-C_4)$ -アルコキシからなる群から選択され；

R_{5a} および R_{5e} は独立して、H、 CN 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、ヒドロキシル、および (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択され；および

R_{5b} 、 R_{5c} 、および R_{5d} は独立して、H、 CN 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、ヒドロキシル、および (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択される。

【0325】

172.

以下からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩：

(3S)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸；

(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)

-3-(4-フルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-

3-イル)プロパン酸;

(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(3',4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸;

(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸;

(3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸;

(3S)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸;

(3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸;

(3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸;

(3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサナンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸;

(3S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸;

(3S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸;および

(3S)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸。

【0326】

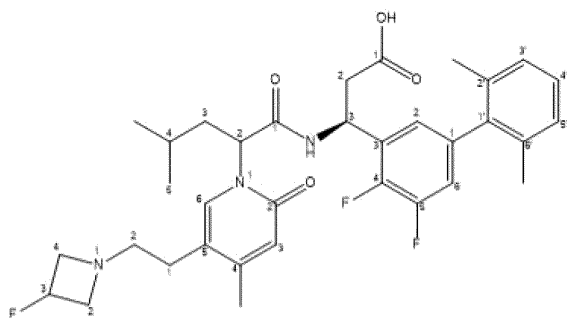
173.

化合物が、以下の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態1に記載の化合物:

40

50

【化 4 9】

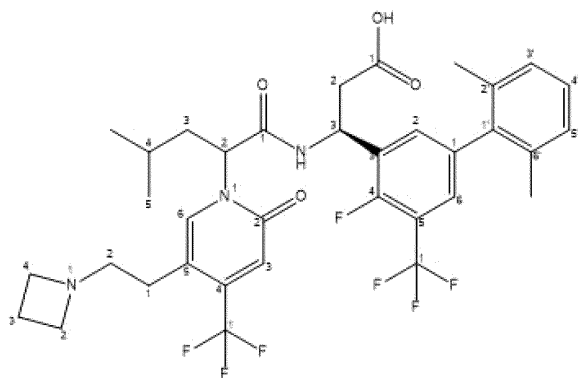


10

1 7 4 .

化合物が、以下の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物：

【化 5 0】

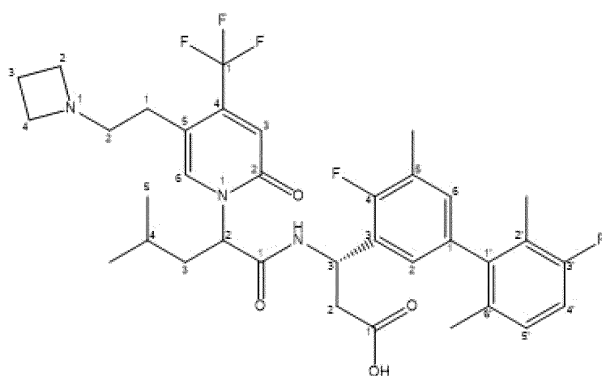


20

1 7 5 .

化合物が、以下の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物：

【化 5 1】



30

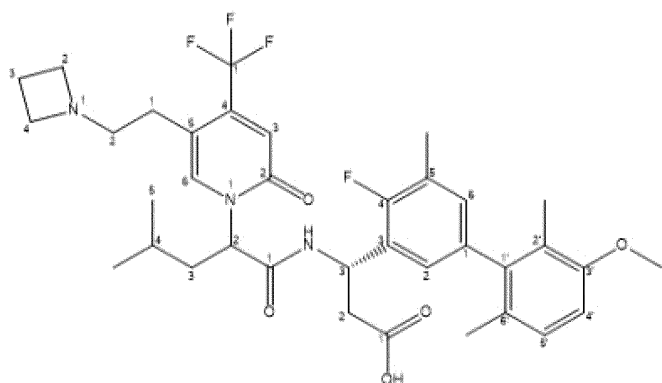
1 7 6 .

化合物が、以下の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物：

40

50

【化 5 2】

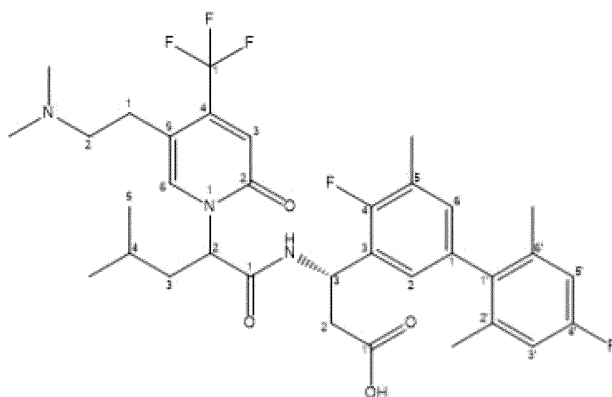


10

1 7 7 .

化合物が、以下の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物：

【化 5 3】

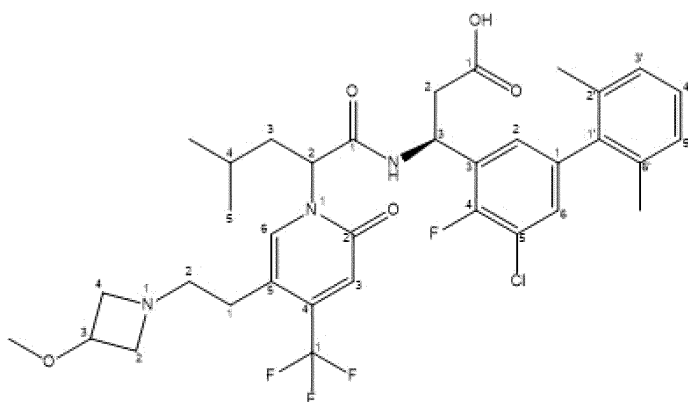


20

1 7 8 .

化合物が、以下の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物：

【化 5 4】



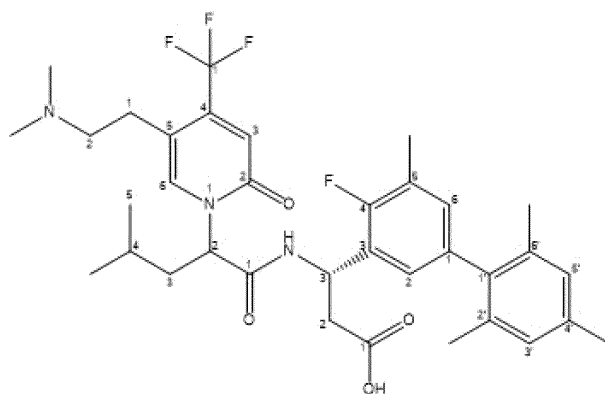
40

1 7 9 .

化合物が、以下の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物：

50

【化 5 5】

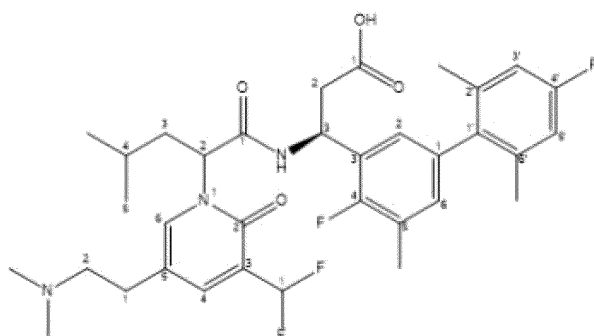


10

180.

化合物が、以下の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物：

【化 5 6】

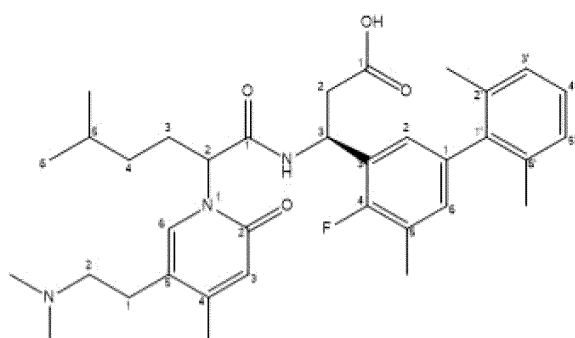


20

181.

化合物が、以下の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物：

【化 5 7】



30

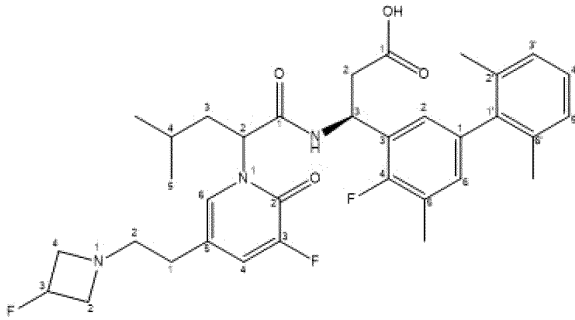
40

182.

化合物が、以下の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物：

50

【化 5 8】

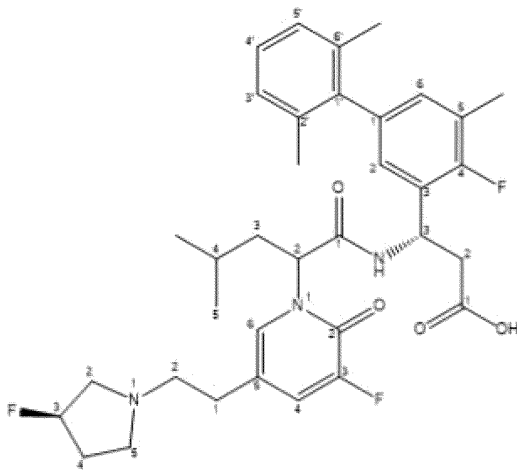


10

1 8 3 .

化合物が、以下の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物：

【化 5 9】

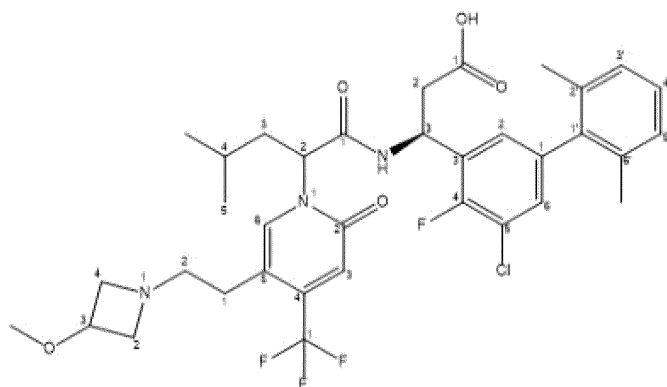


20

1 8 4 .

化合物が、以下の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物：

【化 6 0】



40

1 8 5 .

化合物が、(3S)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

【0 3 2 7】

1 8 6 .

化合物が、(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2

50

ーオキソ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－１（２Ｈ）－イル）－４－メチルペンタンアミド）－３－（４－フルオロ－２’，６’－ジメチル－５－（トリフルオロメチル）ビフェニル－３－イル）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態１に記載の化合物。

【０３２８】

１８７．

化合物が、（３Ｓ）－３－（２－（５－（２－（アゼチジン－１－イル）エチル）－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－１（２Ｈ）－イル）－４－メチルペンタンアミド）－３－（３’，４－ジフルオロ－２’，５，６’－トリメチル－〔１，１’－ビフェニル〕－３－イル）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態１

10

【０３２９】

１８８．

化合物が、（３Ｓ）－３－（２－（５－（２－（アゼチジン－１－イル）エチル）－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－１（２Ｈ）－イル）－４－メチルペンタンアミド）－３－（４－フルオロ－３’－メトキシ－２’，５，６’－トリメチル－〔１，１’－ビフェニル〕－３－イル）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態１に記載の化合物。

【０３３０】

１８９．

化合物が、（３Ｓ）－３－（４，４’－ジフルオロ－２’，５，６’－トリメチル－〔１，１’－ビフェニル〕－３－イル）－３－（２－（５－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－１（２Ｈ）－イル）－４－メチルペンタンアミド）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態１に記載の化合物。

20

【０３３１】

１９０．

化合物が、（３Ｓ）－３－（５－クロロ－４－フルオロ－２’，６’－ジメチル－〔１，１’－ビフェニル〕－３－イル）－３－（２－（５－（２－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）エチル）－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－１（２Ｈ）－イル）－４－メチルペンタンアミド）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態１に記載の化合物。

30

【０３３２】

１９１．

化合物が、（３Ｓ）－３－（２－（５－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－１（２Ｈ）－イル）－４－メチルペンタンアミド）－３－（４－フルオロ－２’，４’，５，６’－テトラメチルビフェニル－３－イル）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態１に記載の化合物。

【０３３３】

１９２．

化合物が、（３Ｓ）－３－（４，４’－ジフルオロ－２’，５，６’－トリメチル－〔１，１’－ビフェニル〕－３－イル）－３－（２－（３－（ジフルオロメチル）－５－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）－４－メチルペンタンアミド）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態１に記載の化合物。

40

【０３３４】

１９３．

化合物が、（３Ｓ）－３－（２－（５－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－４－メチル－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）－５－メチルヘキサンアミド）－３－（４－フルオロ－２’，５，６’－トリメチルビフェニル－３－イル）プロパン酸、またはその

50

薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

【0335】

194.

化合物が、(3S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

【0336】

195.

化合物が、(3S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

【0337】

196.

化合物が、(3S)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

【0338】

197.

化合物が、(S)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-((S)-2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

【0339】

198.

化合物が、(S)-3-((S)-2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

【0340】

199.

化合物が、(S)-3-((S)-2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(3',4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

【0341】

200.

化合物が、(S)-3-((S)-2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

【0342】

201.

化合物が、(S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-((S)-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態1に記載の化合物。

【0343】

202.

化合物が、(S)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-((S)-2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態1に記載の化合物。 10

【0344】

203.

化合物が、(S)-3-((S)-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態1に記載の化合物。 20

【0345】

204.

化合物が、(S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-((S)-2-(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態1に記載の化合物。

【0346】

205.

化合物が、(S)-3-((S)-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態1に記載の化合物。 30

【0347】

206.

化合物が、(S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-((S)-2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態1に記載の化合物。 40

【0348】

207.

化合物が、(S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-((S)-2-(3-フルオロ-5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態1に記載の化合物。

【0349】

208.

50

化合物が、(S)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-((S)-2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態1に記載の化合物。

【0350】

209.

実施形態1～208のいずれか一つに記載の化合物、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【0351】

210.

細胞において、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンを阻害する方法であって、MAdCAM-1への細胞の接着を低下させるのに有効な条件下で、実施形態1～208のいずれか一つに記載の化合物と、細胞とを接触させることを含む、方法。

【0352】

211.

$\alpha_4\beta_7$ インテグリンを含む細胞のMAdCAM-1への接着を低下させる方法であって、MAdCAM-1への細胞の接着を低下させるのに有効な条件下で、実施形態1～208のいずれか一つに記載の化合物と、細胞とを接触させることを含む、方法。

【0353】

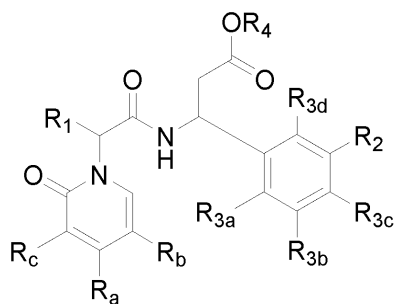
212.

炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、またはクローン病を治療する方法であって、その必要のある対象に、実施形態1～208のいずれか一つに記載の化合物の治療有効量を投与することを含む、方法。

【0354】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、以下の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩であってもよい：

【化61】



(I)

式中、

R_a 、 R_b 、および R_c は独立して、H、Me、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、および $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ からなる群から選択されるが；ただし、 R_a 、 R_b 、および R_c のうちの少なくとも一つは、 $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ であり；

R_x および R_y は独立して、Hおよび置換または非置換の (C_1-C_6) -アルキルからなる群から選択されるか、または R_x および R_y は、それらが結合するNと共に4～6員の環を形成し；

R_1 は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、またはt-ブチルであり；

R_2 は、

10

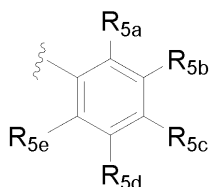
20

30

40

50

【化 6 2】



であり；

R_{3a}およびR_{3e}は独立して、ハロゲン化物、置換または非置換の(C₁－C₅)－アルキル、置換または非置換の(C₃－C₆)－シクロアルキル、置換または非置換の(C₁－C₄)－アルコキシ、CF₃、C(H)F₂およびC(F)H₂からなる群から選択され；
R_{3c}およびR_{3d}は、Hであり；

R₄は、Hであり；

R_{5a}は、メチルであり；

R_{5b}は、H、CN、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、C(F)H₂、置換または非置換の(C₁－C₅)－アルキル、置換または非置換の(C₃－C₆)－シクロアルキル、置換または非置換の3－6員ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および(C₁－C₄)－アルコキシからなる群から選択され；

R_{5c}は、メチルであり；

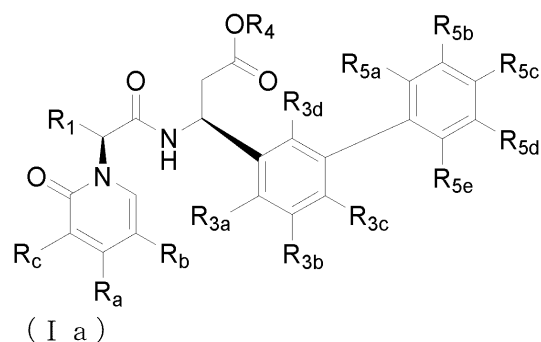
R_{5d}は、Hであり；

R_{5e}は、H、CN、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、C(F)H₂、置換または非置換の(C₃－C₆)－シクロアルキル、置換または非置換の(C₁－C₅)－アルキル、ヒドロキシル、および(C₁－C₄)－アルコキシからなる群から選択される。

【0355】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、以下の式(Ia)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩であってもよい；

【化 6 3】



式中、

R_a、R_b、およびR_cは独立して、H、Me、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、C(F)H₂、および－(C₁－C₅)アルキレン－N－(R_x)(R_y)からなる群から選択されるが；ただし、R_a、R_b、およびR_cのうちの少なくとも一つは、－(C₁－C₅)アルキレン－N－(R_x)(R_y)であり；

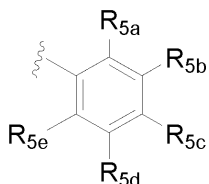
R_a、R_bおよびR_cのうちの少なくとも一つは、－(C₁－C₃)アルキレン－N(R_x)(R_y)であり；

R_xおよびR_yは独立して、Hおよびメチルからなる群から選択されるか；またはR_xおよびR_yは、それらが結合するNとともに置換または非置換の4～6員の環を形成し；

R₁は、置換もしくは非置換の(C₁－C₆)－アルキル、置換もしくは非置換の(C₁－C₄)－アルキレン－(C₃－C₆)－シクロアルキル、または置換もしくは非置換の(C₁－C₄)－アルキレン－(C₁－C₄)－アルコキシであり；

R₂は、

【化 6 4】



であり；

R_{3a} および R_{3b} はそれぞれ独立して、メチルおよび F からなる群から選択され、および

R_{3a} は、ハロゲン化物であり；

R_{3c} および R_{3d} は、H であり；

R_4 は、H、または置換もしくは非置換の ($C_1 - C_4$) アルキルであり；

R_{5a} は、H、CN、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、置換または非置換の ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、置換または非置換の ($C_1 - C_5$) アルキル、ヒドロキシル、および ($C_1 - C_4$) アルコキシからなる群から選択され；および R_{5b} および R_{5c} は独立して、H、CN、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、置換または非置換の ($C_1 - C_5$) アルキル、置換または非置換の ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、置換または非置換の 3～6 員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および ($C_1 - C_4$) アルコキシからなる群から選択され；および

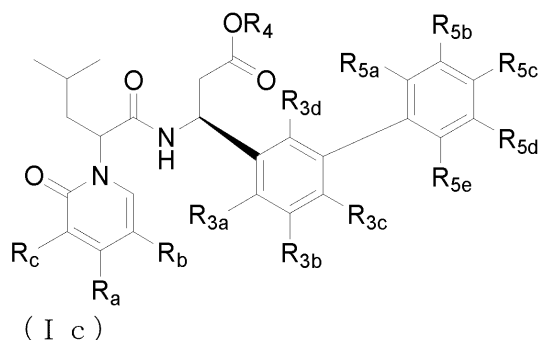
R_{5d} は、H であり；

R_{5e} は、メチルである。

【0356】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、以下の式 (Ic) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩であってもよい；

【化 6 5】



式中、

R_a 、 R_b および R_c は独立して、H、置換または非置換の ($C_1 - C_5$) アルキル、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、置換または非置換の ($C_1 - C_4$) アルコキシ、 $-OCF_3$ 、および置換または非置換の ($C_1 - C_5$) アルキレン-N- (R_x) (R_y) からなる群から選択されるが；ただし、 R_a 、 R_b および R_c のうち一つは、 $-(C_1 - C_5)$ アルキレン-N- (R_x) (R_y) であり；

R_x および R_y は独立して、H、置換または非置換の ($C_1 - C_6$) アルキル、または置換または非置換の ($C_1 - C_4$) アルキレン- ($C_1 - C_4$) アルコキシからなる群から選択されるか；または R_x および R_y はそれらが結合する N とともに、置換または非置換の 4～6 員のヘテロシクリル環を形成し；

R_{3a} は、ハロゲン化物であり、および R_{3b} は、H、置換または非置換の ($C_1 - C_5$) アルキル、置換または非置換の ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、置換または非置換の 3～6 員のヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $-OCF_3$ 、および置換または非置換の ($C_1 - C_4$) アルキレン- ($C_1 - C_4$) アルコキシからなる群から選択され；

R_{3c} は、H、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、置換または非置換の (C_3-C_6) -シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ -アルコキシ、 $-OCF_3-CN$ 、および置換または非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシであり；

R_{3d} は、H、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、ヒドロキシル、ハロゲン化物、および $-(C_1-C_4)$ -アルコキシからなる群から選択され；

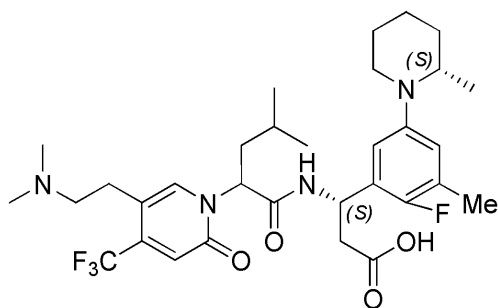
R_{5a} および R_{5e} は独立して、H、CN、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、ヒドロキシル、および (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択され；および

R_{5b} 、 R_{5c} 、および R_{5d} は独立して、H、CN、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、ヒドロキシル、および (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択される。

【0357】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、化合物(3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2-フルオロ-3-メチル-5-((S)-2-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩であってもよい。

【化66】



またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0358】

特定の実施形態では、本発明は、前述の方法のうちのいずれか一つに関するものであり、対象は、哺乳動物である。特定の実施形態では、本発明は、前述の方法のうちのいずれか一つに関するものであり、対象は、ヒトである。

【実施例】

【0359】

本発明は、本明細書において概略的に記載されており、単に本発明の特定の態様および実施形態の例示として含まれており、本発明を限定することは意図されていない以下の実施例を参照することにより、さらに容易に理解されるであろう。

【0360】

実施例1～4は、式(Ia)および式(Ib)の化合物を含む、図1に提示される特定の化合物の合成について記載する。図1の化合物は、(3S)構造(すなわち、カルボン酸部分の立体中心ベータで)を有するジアステレオマー化合物(例えば、実施例1～4に開示される)の混合物として調製されてもよく、および式(I)のピリドン環窒素原子に共有結合したキラル中心でのジアステレオマー(例えば、式(Ib)に示される)の混合物として調製されてもよい。

【0361】

図1において、実施例5の蛍光偏光(FP)アッセイでより高い活性を有する化合物が、式(Ia)の立体化学図と共に示されている。実施例5は、蛍光偏光(FP)アッセイについて記載する。実施例6は、リガンド結合(LB)アッセイについて記載する。実施

例 7 は、細胞接着（CA）アッセイについて記載する。

【0362】

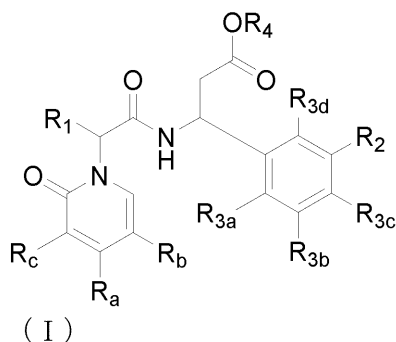
追加的な実施形態

一部の実施形態では、化合物は、以下に提示される、列挙される実施形態のうちの一つ以上から選択されてもよい：

1.

式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩：

【化 6 7】



10

式中、

R_a 、 R_b 、および R_c は独立して、H、Me、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、および $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ からなる群から選択されるが；ただし、 R_a 、 R_b 、および R_c のうちの少なくとも一つは、 $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ であり；

20

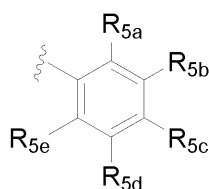
R_x および R_y は独立して、H および置換または非置換の (C_1-C_6) -アルキルからなる群から選択されるか、または R_x および R_y は、それらが結合する N と共に 4～6 員の環を形成し；

R_1 は、置換もしくは非置換の (C_1-C_6) -アルキル、置換もしくは非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_3-C_6) -シクロアルキル、または置換もしくは非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシであり；

R_2 は、

30

【化 6 8】



であり；

R_{3a} および R_{3b} は独立して、H、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、置換または非置換の (C_3-C_6) -シクロアルキル、置換または非置換の 3～6 員のヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ -アルコキシ、 $-OCF_3$ および置換または非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択されるが、ただし、 R_{3a} および R_{3b} の両方ともが H であることはないものとし；

40

R_{3c} および R_{3d} は、H であり；

R_4 は、H、または置換もしくは非置換の (C_1-C_4) アルキルであり；

R_{5a} および R_{5e} は独立して、H、 CN 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、置換または非置換の (C_3-C_6) -シクロアルキル、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、ヒドロキシル、および (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択され；ならびに

50

R_{5b}、R_{5c}およびR_{5d}は独立して、H、CN、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、C(F)H₂、置換または非置換の(C₁–C₅)–アルキル、置換または非置換の(C₃–C₆)–シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキルヒドロキシル、ヒドロキシル、および(C₁–C₄)–アルコキシからなる群から選択される。

【0363】

2.

R₁は、メチル、エチル、n–プロピル、イソ–プロピル、n–ブチル、イソ–ブチル、sec–ブチル、またはt–ブチルである、実施形態1に記載の化合物。

【0364】

3.

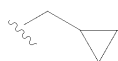
R₁は、イソ–ブチルである、実施形態2に記載の化合物。

【0365】

4.

R₁は、

【化69】



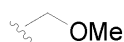
である、実施形態1に記載の化合物。

【0366】

5.

R₁は、

【化70】



である、実施形態1に記載の化合物。

【0367】

6.

R_{3a}およびR_{3e}は独立して、ハロゲン化物、置換または非置換の(C₁–C₅)–アルキル、置換または非置換の(C₃–C₆)–シクロアルキル、置換または非置換の(C₁–C₄)–アルコキシ、CF₃、C(H)F₂およびC(F)H₂からなる群から選択される、実施形態1～5のいずれか一つに記載の化合物。

【0368】

7.

R_{3a}およびR_{3b}は独立して、ハロゲン化物および(C₁–C₄)アルキルからなる群から選択される、実施形態6に記載の化合物。

【0369】

8.

ハロゲン化物は、ClまたはFである、実施形態7に記載の化合物。

【0370】

9.

(C₁–C₄)–アルキルは、メチルである、実施形態7または8に記載の化合物。

【0371】

10.

R_{3a}は、メチルであり；およびR_{3b}は、Fである、実施形態1～7のいずれか一つに記載の化合物。

【0372】

11.

R_{3a}は、Fであり；およびR_{3b}は、メチルである、実施形態1～7のいずれか一つに記載の化合物。

10

20

30

40

50

【0373】

12.

R₄は、Hである、実施形態1～11のいずれか一つに記載の化合物。

【0374】

13.

R₄は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルである、実施形態1～11のいずれか一つに記載の化合物。

【0375】

14.

R_{5a}およびR_{5e}は独立して、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、C(F)H₂、および置換または非置換の(C₁–C₄)-アルキルからなる群から選択される、実施形態1～13のいずれか一つに記載の化合物。

10

【0376】

15.

R_{5a}は、ハロゲン化物である、実施形態1～14のいずれか一つに記載の化合物。

【0377】

16.

R_{5a}は、FまたはClである、実施形態15に記載の化合物。

【0378】

17.

R_{5a}は、CF₃である、実施形態1～14のいずれか一つに記載の化合物。

20

【0379】

18.

R_{5a}は、C(H)F₂である、実施形態1～14のいずれか一つに記載の化合物。

【0380】

19.

R_{5a}は、C(F)H₂である、実施形態1～14のいずれか一つに記載の化合物。

【0381】

20.

R_{5a}は、非置換の(C₁–C₄)-アルキルである、実施形態1～14のいずれか一つに記載の化合物。

30

【0382】

21.

R_{5a}は、メチルである、実施形態20に記載の化合物。

【0383】

22.

R_{5a}は、少なくとも一つのハロゲン化物で置換される(C₁–C₅)-アルキルである、実施形態1～14のいずれか一つに記載の化合物。

【0384】

23.

R_{5a}は、非置換の(C₁–C₄)-アルコキシである、実施形態1～14のいずれか一つに記載の化合物。

40

【0385】

24.

R_{5a}は、OMeである、実施形態23に記載の化合物。

【0386】

25.

R_{5e}は、ハロゲン化物である、実施形態1～24のいずれか一つに記載の化合物。

【0387】

26.

50

R_{5e}は、FまたはClである、実施形態25に記載の化合物。

【0388】

27.

R_{5e}は、CF₃である、実施形態1～24のいずれか一つに記載の化合物。

【0389】

28.

R_{5e}は、C(H)F₂である、実施形態1～24のいずれか一つに記載の化合物。

【0390】

29.

R_{5e}は、C(F)H₂である、実施形態1～24のいずれか一つに記載の化合物。

10

【0391】

30.

R_{5e}は、非置換の(C₁–C₄)–アルキルである、実施形態1～24のいずれか一つに記載の化合物。

【0392】

31.

R_{5e}は、メチルである、実施形態30に記載の化合物。

【0393】

32.

R_{5e}は、少なくとも一つのハロゲン化物で置換される(C₁–C₅)–アルキルである、実施形態1～24のいずれか一つに記載の化合物。

20

【0394】

33.

R_{5e}は、非置換の(C₁–C₄)–アルコキシである、実施形態1～24のいずれか一つに記載の化合物。

【0395】

34.

R_{5e}は、OMeである、実施形態33に記載の化合物。

【0396】

35.

30

R_{5b}、R_{5c}およびR_{5d}は独立して、H、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、C(F)H₂、置換または非置換の(C₁–C₅)–アルキル、および置換または非置換の(C₁–C₄)–アルコキシからなる群から選択される、実施形態1～34のいずれか一つに記載の化合物。

【0397】

36.

R_{5b}は、Hである、実施形態1～35のいずれか一つに記載の化合物。

【0398】

37.

R_{5b}は、ハロゲン化物である、実施形態1～35のいずれか一つに記載の化合物。

40

【0399】

38.

R_{5b}は、ClまたはFである、実施形態37に記載の化合物。

【0400】

39.

R_{5b}は、CF₃である、実施形態1～35のいずれか一つに記載の化合物。

【0401】

40.

R_{5b}は、C(H)F₂である、実施形態1～35のいずれか一つに記載の化合物。

【0402】

50

41.

R_{5b}は、C(F)H₂である、実施形態1～35のいずれか一つに記載の化合物。

【0403】

42.

R_{5b}は、非置換の(C₁–C₄)–アルキルである、実施形態1～35のいずれか一つに記載の化合物。

【0404】

43.

R_{5b}は、メチルである、実施形態37に記載の化合物。

【0405】

44.

R_{5b}は、非置換の(C₁–C₄)–アルコキシである、実施形態1～35のいずれか一つに記載の化合物。

【0406】

45.

R_{5b}は、OMeである、実施形態44に記載の化合物。

【0407】

46.

R_{5b}は、非置換の(C₃–C₆)–シクロアルキルである、実施形態1～35のいずれか一つに記載の化合物。

【0408】

47.

R_{5b}は、シクロプロピルである、実施形態46に記載の化合物。

【0409】

48.

R_{5c}は、Hである、実施形態1～47のいずれか一つに記載の化合物。

【0410】

49.

R_{5c}は、ハロゲン化物である、実施形態1～47のいずれか一つに記載の化合物。

【0411】

50.

R_{5c}は、ClまたはFである、実施形態49に記載の化合物。

【0412】

51.

R_{5c}は、CF₃である、実施形態1～47のいずれか一つに記載の化合物。

【0413】

52.

R_{5c}は、C(H)F₂である、実施形態1～47のいずれか一つに記載の化合物。

【0414】

53.

R_{5c}は、C(F)H₂である、実施形態1～47のいずれか一つに記載の化合物。

【0415】

54.

R_{5c}は、非置換の(C₁–C₄)–アルキルである、実施形態1～47のいずれか一つに記載の化合物。

【0416】

55.

R_{5c}は、メチルである、実施形態54に記載の化合物。

【0417】

56.

10

20

30

40

50

R_{5c}は、非置換の(C₁ - C₄) - アルコキシである、実施形態 1 ~ 47 のいずれか一つに記載の化合物。

【0418】

57.

R_{5c}は、OMeである、実施形態 56 に記載の化合物。

【0419】

58.

R_{5c}は、非置換の(C₃ - C₆) - シクロアルキルである、実施形態 1 ~ 47 のいずれか一つに記載の化合物。

【0420】

10

59.

R_{5b}は、シクロプロピルである、実施形態 58 に記載の化合物。

【0421】

60.

R_{5d}は、Hである、実施形態 1 ~ 59 のいずれか一つに記載の化合物。

【0422】

61.

R_{5d}は、ハロゲン化物である、実施形態 1 ~ 59 のいずれか一つに記載の化合物。

【0423】

62.

20

R_{5d}は、Cl または F である、実施形態 61 に記載の化合物。

【0424】

63.

R_{5d}は、CF₃である、実施形態 1 ~ 59 のいずれか一つに記載の化合物。

【0425】

64.

R_{5d}は、C(H)F₂である、実施形態 1 ~ 59 のいずれか一つに記載の化合物。

【0426】

65.

R_{5d}は、C(F)H₂である、実施形態 1 ~ 59 のいずれか一つに記載の化合物。

30

【0427】

66.

R_{5d}は、非置換の(C₁ - C₄) - アルキルである、実施形態 1 ~ 59 のいずれか一つに記載の化合物。

【0428】

67.

R_{5d}は、メチルである、実施形態 66 に記載の化合物。

【0429】

68.

R_{5d}は、非置換の(C₁ - C₄) - アルコキシである、実施形態 1 ~ 67 のいずれか一つに記載の化合物。

40

【0430】

69.

R_{5d}は、OMeである、実施形態 68 に記載の化合物。

【0431】

70.

R_{5d}は、非置換の(C₃ - C₆) - シクロアルキルである、実施形態 1 ~ 67 のいずれか一つに記載の化合物。

【0432】

71.

50

- R_{5d}は、シクロプロピルである、実施形態70に記載の化合物。
【0433】
72.
R_{5b}およびR_{5d}は、それぞれHである、実施形態1～35のいずれか一つに記載の化合物。
【0434】
73.
R_aは、Hである、実施形態1～72のいずれか一つに記載の化合物。
【0435】
74. 10
R_aは、Meである、実施形態1～72のいずれか一つに記載の化合物。
【0436】
75.
R_aは、ハロゲン化物である、実施形態1～72のいずれか一つに記載の化合物。
【0437】
76.
R_aは、ClまたはFである、実施形態75に記載の化合物。
【0438】
77. 20
R_aは、CF₃である、実施形態1～72のいずれか一つに記載の化合物。
【0439】
78.
R_aは、C(H)F₂である、実施形態1～72のいずれか一つに記載の化合物。
【0440】
79.
R_aは、C(F)H₂である、実施形態1～72のいずれか一つに記載の化合物。
【0441】
80. 30
R_aは、非置換の-(C₁-C₃)アルキレン-N-(R_x)(R_y)である、実施形態1～72のいずれか一つに記載の化合物。
【0442】
81.
R_aは、FまたはOMeで置換される、置換-(C₁-C₃)アルキレン-N-(R_x)(R_y)である、実施形態1～72のいずれか一つに記載の化合物。
【0443】
82.
R_bは、Hである、実施形態1～81のいずれか一つに記載の化合物。
【0444】
83. 40
R_bは、Meである、実施形態1～81のいずれか一つに記載の化合物。
【0445】
84.
R_bは、ハロゲン化物である、実施形態1～81のいずれか一つに記載の化合物。
【0446】
85.
R_bは、ClまたはFである、実施形態84に記載の化合物。
【0447】
86. 50
R_bは、CF₃である、実施形態1～81のいずれか一つに記載の化合物。
【0448】

87.

R_b は、 $C(H)F_2$ である、実施形態1～81のいずれか一つに記載の化合物。

【0449】

88.

R_b は、 $C(F)H_2$ である、実施形態1～81のいずれか一つに記載の化合物。

【0450】

89.

R_b は、非置換の $-(C_1-C_3)$ アルキレン $-N-(R_x)(R_y)$ である、実施形態1～81のいずれか一つに記載の化合物。

【0451】

10

90.

R_b は、FまたはOMeで置換される、置換 $-(C_1-C_3)$ アルキレン $-N-(R_x)(R_y)$ である、実施形態1～81のいずれか一つに記載の化合物。

【0452】

91.

R_c は、Hである、実施形態1～90のいずれか一つに記載の化合物。

【0453】

92.

R_c は、Meである、実施形態1～90のいずれか一つに記載の化合物。

【0454】

20

93.

R_c は、ハロゲン化物である、実施形態1～90のいずれか一つに記載の化合物。

【0455】

94.

R_c は、ClまたはFである、実施形態93に記載の化合物。

【0456】

95.

R_c は、 CF_3 である、実施形態1～90のいずれか一つに記載の化合物。

【0457】

96.

R_c は、 $C(H)F_2$ である、実施形態1～90のいずれか一つに記載の化合物。

【0458】

30

97.

R_c は、 $C(F)H_2$ である、実施形態1～90のいずれか一つに記載の化合物。

【0459】

98.

R_c は、非置換の $-(C_1-C_3)$ アルキレン $-N-(R_x)(R_y)$ である、実施形態1～90のいずれか一つに記載の化合物。

【0460】

99.

R_c は、FまたはOMeで置換される、置換 $-(C_1-C_3)$ アルキレン $-N-(R_x)(R_y)$ である、実施形態1～90のいずれか一つに記載の化合物。

【0461】

40

100.

R_c は、Hである、実施形態1～99のいずれか一つに記載の化合物。

【0462】

101.

R_x は、非置換の (C_1-C_6) -アルキルである、実施形態1～99のいずれか一つに記載の化合物。

【0463】

50

102.

R_y は、Hである、実施形態1～100のいずれか一つに記載の化合物。

【0464】

103.

R_y は、非置換の ($C_1 - C_6$) -アルキルである、実施形態1～100のいずれか一つに記載の化合物。

【0465】

104.

R_x および R_y は、それらが結合するNとともに非置換の4～6員の環を形成する、実施形態1～72、80～81、89～90、および98～99のいずれか一つに記載の化合物。

【0466】

105.

R_x および R_y は、それらが結合するNとともに、少なくとも一つのハロゲン化物、置換もしくは非置換の ($C_1 - C_4$) アルキル、またはOMeで置換される、置換された4～6員の環を形成する、実施形態1～72、80～81、89～90、および98～99のいずれか一つに記載の化合物。

【0467】

106.

4～6員の環は、3～6員のヘテロシクロアルキルである、実施形態104または105に記載の化合物。

【0468】

107.

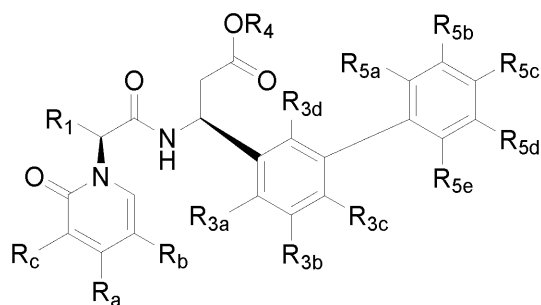
4～6員の環は、4～5員のヘテロシクロアルキルである、実施形態104または105に記載の化合物。

【0469】

108.

化合物が、以下の式 (Ia) の化合物である、実施形態1に記載の化合物：

【化71】



(Ia)

式中、

R_a 、 R_b および R_c のうちの少なくとも一つは、- ($C_1 - C_3$) アルキレン-N (R_x) (R_y) であり；

R_x および R_y は独立して、Hおよびメチルからなる群から選択されるか；または R_x および R_y は、それらが結合するNとともに置換または非置換の4～6員の環を形成し；および R_{3a} および R_{3b} はそれぞれ独立して、メチルおよびFからなる群から選択される。

【0470】

109.

R_{5a} および R_{5e} は独立して、非置換の ($C_1 - C_4$) アルキルである、実施形態108に記載の化合物。

【0471】

110.

R_b は、非置換の $-(C_1-C_3)$ アルキレン $-N(R_x)(R_y)$ である、実施形態108または109に記載の化合物。

【0472】

111.

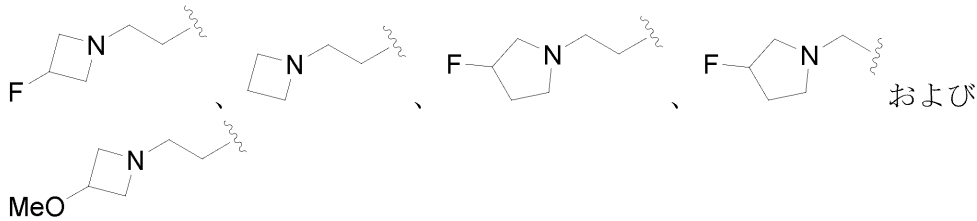
R_a は、 H 、 $C(H)F_2$ 、 CF_3 および Me からなる群から選択される、実施形態1または108に記載の化合物。

【0473】

112.

R_b は、

【化72】



10

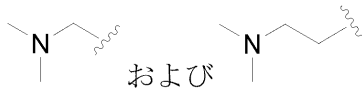
からなる群から選択される、実施形態1または108に記載の化合物。

【0474】

113.

R_b は、

【化73】



20

からなる群から選択される、実施形態1または108に記載の化合物。

【0475】

114.

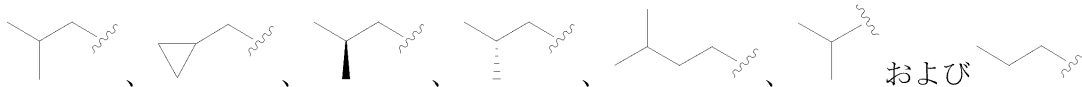
R_c は、 H または F である、実施形態1または108に記載の化合物。

【0476】

115.

R_1 は、

【化74】



30

からなる群から選択される、実施形態1または108～114のいずれか一つに記載の化合物。

【0477】

116.

R_{5a} は、 CF_3 である、実施形態108～115のいずれか一つに記載の化合物。

【0478】

117.

R_{5a} は、 $C(H)F_2$ である、実施形態108～115のいずれか一つに記載の化合物。

【0479】

118.

R_{5a} は、 $C(F)H_2$ である、実施形態108～115のいずれか一つに記載の化合物。

50

【0480】

119.

R_{5a}は、メチルである、実施形態108～115のいずれか一つに記載の化合物。

【0481】

120.

R_{5a}は、OMeである、実施形態108～115のいずれか一つに記載の化合物。

【0482】

121.

R_{5a}は、FまたはClである、実施形態108～115のいずれか一つに記載の化合物。

【0483】

122.

R_{5b}は、Hである、実施形態108～121のいずれか一つに記載の化合物。

【0484】

123.

R_{5b}は、CF₃である、実施形態108～121のいずれか一つに記載の化合物。

【0485】

124.

R_{5b}は、C(H)F₂である、実施形態108～121のいずれか一つに記載の化合物。

【0486】

125.

R_{5b}は、C(F)H₂である、実施形態108～121のいずれか一つに記載の化合物。

【0487】

126.

R_{5b}は、メチルである、実施形態108～121のいずれか一つに記載の化合物。

【0488】

127.

R_{5b}は、OMeである、実施形態108～121のいずれか一つに記載の化合物。

【0489】

128.

R_{5b}は、FまたはClである、実施形態108～121のいずれか一つに記載の化合物。

【0490】

129.

R_{5c}は、Hである、実施形態108～128のいずれか一つに記載の化合物。

【0491】

130.

R_{5c}は、CF₃である、実施形態108～128のいずれか一つに記載の化合物。

【0492】

131.

R_{5c}は、C(H)F₂である、実施形態108～128のいずれか一つに記載の化合物。

【0493】

132.

R_{5c}は、C(F)H₂である、実施形態108～128のいずれか一つに記載の化合物。

【0494】

133.

10

20

30

40

50

R_{5c}は、メチルである、実施形態108～128のいずれか一つに記載の化合物。

【0495】

134.

R_{5c}は、OMeである、実施形態108～128のいずれか一つに記載の化合物。

【0496】

135.

R_{5c}は、FまたはClである、実施形態108～128のいずれか一つに記載の化合物。

【0497】

136.

R_{5d}は、Hである、実施形態108～135のいずれか一つに記載の化合物。

【0498】

137.

R_{5d}は、CF₃である、実施形態108～135のいずれか一つに記載の化合物。

【0499】

138.

R_{5d}は、C(H)F₂である、実施形態108～135のいずれか一つに記載の化合物。

【0500】

139.

R_{5d}は、C(F)H₂である、実施形態108～135のいずれか一つに記載の化合物。

【0501】

140.

R_{5d}は、メチルである、実施形態108～135のいずれか一つに記載の化合物。

【0502】

141.

R_{5d}は、OMeである、実施形態108～135のいずれか一つに記載の化合物。

【0503】

142.

R_{5d}は、FまたはClである、実施形態108～135のいずれか一つに記載の化合物。

【0504】

143.

R_{5e}は、CF₃である、実施形態108～142のいずれか一つに記載の化合物。

【0505】

144.

R_{5e}は、C(H)F₂である、実施形態108～142のいずれか一つに記載の化合物。

【0506】

145.

R_{5e}は、C(F)H₂である、実施形態108～142のいずれか一つに記載の化合物。

【0507】

146.

R_{5e}は、メチルである、実施形態108～142のいずれか一つに記載の化合物。

【0508】

147.

R_{5e}は、OMeである、実施形態108～142のいずれか一つに記載の化合物。

【0509】

10

20

30

40

50

148.

R_{5e}は、FまたはClである、実施形態108～142のいずれか一つに記載の化合物。

【0510】

149.

R_{5b}、R_{5c}およびR_{5d}のうちの少なくとも一つは、Hである、実施形態1、および108～121のいずれか一つに記載の化合物。

【0511】

150.

R_{5b}、R_{5c}およびR_{5d}のうちの少なくとも二つは、Hである、実施形態1、および108～121のいずれか一つに記載の化合物。

【0512】

151.

R_{5b}、R_{5c}およびR_{5d}は、Hである、実施形態1、および108～121のいずれか一つに記載の化合物。

【0513】

152.

R_{3a}は、Hである、実施形態1、および108～151のいずれか一つに記載の化合物。

【0514】

153.

R_{3a}は、メチルである、実施形態1、および108～151のいずれか一つに記載の化合物。

【0515】

154.

R_{3a}は、ハロゲン化物である、実施形態1、および108～151のいずれか一つに記載の化合物。

【0516】

155.

R_{3a}は、CF₃である、実施形態1および108～151のいずれか一つに記載の化合物。

【0517】

156.

R_{3a}は、C(H)F₂である、実施形態1および108～151のいずれか一つに記載の化合物。

【0518】

157.

R_{3a}は、C(F)H₂である、実施形態1および108～151のいずれか一つに記載の化合物。

【0519】

158.

R_{3a}は、OMeである、実施形態1、および108～151のいずれか一つに記載の化合物。

【0520】

159.

R_{3b}は、Hである、実施形態1、および108～158のいずれか一つに記載の化合物。

【0521】

160.

R_{3b}は、メチルである、実施形態1、および108～158のいずれか一つに記載の

10

20

30

40

50

化合物。

【0522】

161.

R_{3b}は、ハロゲン化物である、実施形態1、および108～158のいずれか一つに記載の化合物。

【0523】

162.

R_{3b}は、CF₃である、実施形態1および108～158のいずれか一つに記載の化合物。

【0524】

163.

R_{3b}は、C(H)F₂である、実施形態1および108～158のいずれか一つに記載の化合物。

【0525】

164.

R_{3b}は、C(F)H₂である、実施形態1および108～158のいずれか一つに記載の化合物。

【0526】

165.

R_{3b}は、OMeである、実施形態1および108～158のいずれか一つに記載の化合物。

【0527】

166.

R_{3b}は、OCF₃である、実施形態1および108～158のいずれか一つに記載の化合物。

【0528】

167.

R_{3b}は、シクロプロピルである、実施形態1、および108～158のいずれか一つに記載の化合物。

【0529】

168.

R_{3a}は、メチルであり、およびR_{3b}は、Fである、実施形態108～151のいずれか一つに記載の化合物。

【0530】

169.

R_{3a}は、Fであり、およびR_{3b}は、メチルである、実施形態108～151のいずれか一つに記載の化合物。

【0531】

170.

化合物が、図1の化合物のうちのいずれか一つ、またはそのエナンチオマーから選択される、実施形態1に記載の化合物。

【0532】

171.

化合物が、以下の式(Ic)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態1に記載の化合物：

10

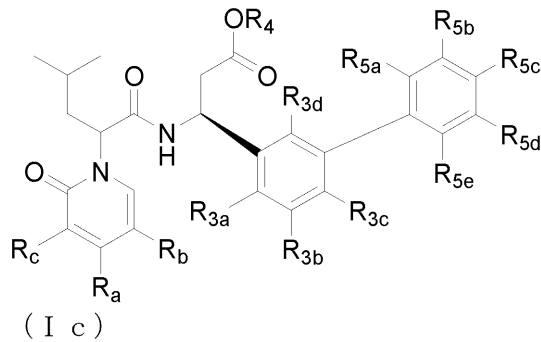
20

30

40

50

【化 7 5】



10

式中、

R_a 、 R_b および R_c は独立して、H、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、置換または非置換の (C_1-C_4) -アルコキシ、 $-OCF_3$ 、および置換または非置換の $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ からなる群から選択されるが；ただし、 R_a 、 R_b および R_c のうち一つは、 $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ であり；

R_x および R_y は独立して、H、置換または非置換の (C_1-C_6) -アルキル、または置換または非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択されるか；または R_x および R_y はそれらが結合するNとともに、置換または非置換の4～6員のヘテロシクリル環を形成し；

20

R_{3a} および R_{3b} は独立して、H、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、置換または非置換の (C_3-C_6) -シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ -アルコキシ、 $-OCF_3$ および置換または非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択されるが、ただし、 R_{3a} および R_{3b} の両方ともがHであることはないものとし；

R_{3c} は、H、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、置換または非置換の (C_3-C_6) -シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ -アルコキシ、 $-OCF_3$ - CN 、および置換または非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択され；

30

R_{3d} は、H、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、ヒドロキシル、ハロゲン化物、および $-(C_1-C_4)$ -アルコキシからなる群から選択され；

R_{5a} および R_{5e} は独立して、H、 CN 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、ヒドロキシル、および (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択され；および

R_{5b} 、 R_{5c} 、および R_{5d} は独立して、H、 CN 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、ヒドロキシル、および (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択される。

40

【0533】

172.

以下からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩：

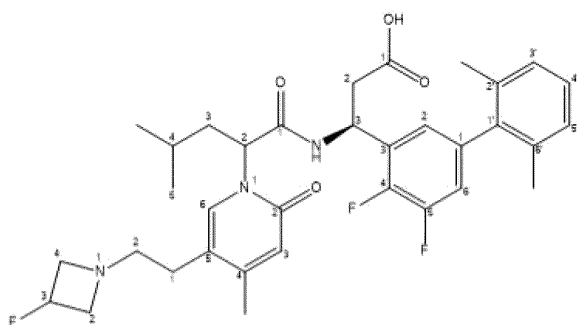
(3S)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸；

(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸；

50

- (3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (3', 4 - ジフルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸;
- (3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 3' - メトキシ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸;
- (3S) - 3 - (4, 4' - ジフルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸;
- (3S) - 3 - (5 - クロロ - 4 - フルオロ - 2', 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸;
- (3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 4', 5, 6' - テトラメチルビフェニル - 3 - イル) プロパン酸;
- (3S) - 3 - (4, 4' - ジフルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸;
- (3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 5 - メチルヘキサンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 5, 6' - トリメチルビフェニル - 3 - イル) プロパン酸;
- (3S) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (2 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸;
- (3S) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (2 - ((R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸; および
- (3S) - 3 - (5 - クロロ - 4 - フルオロ - 2', 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸。
- 【0534】
- 173.

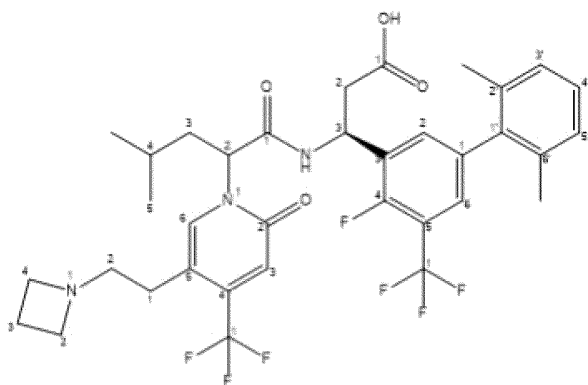
化合物が、以下の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物:



10

1 7 4 .

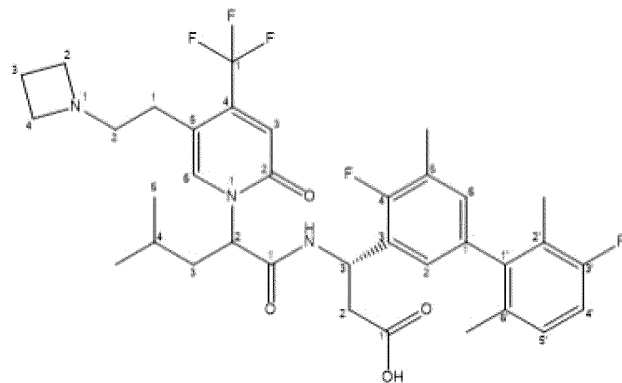
化合物が、以下の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物：



20

1 7 5 .

化合物が、以下の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物：



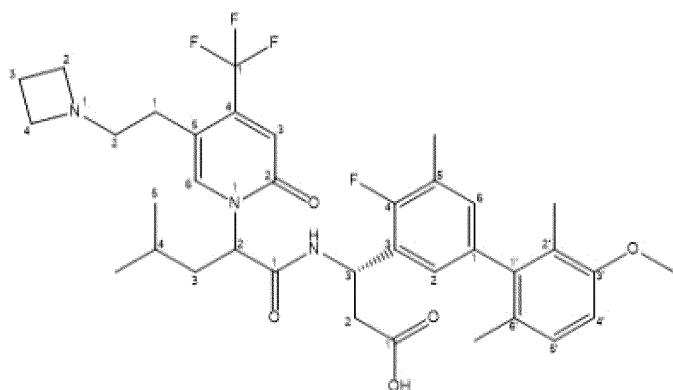
30

1 7 6 .

化合物が、以下の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物：

40

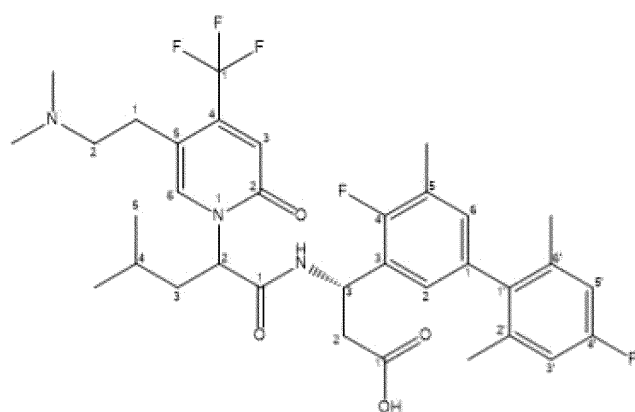
50



10

177.

化合物が、以下の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物：

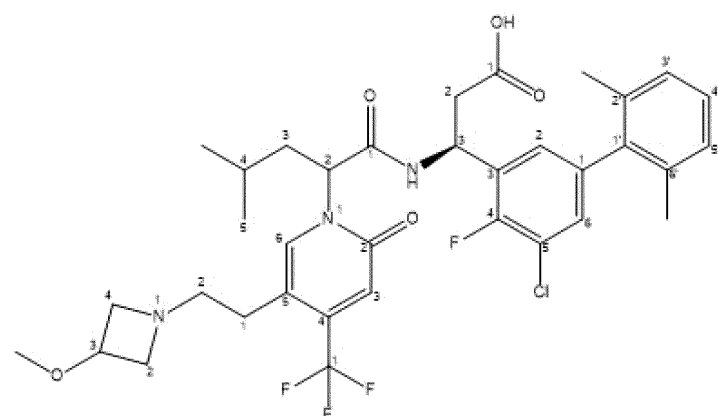


20

178.

化合物が、以下の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物：

30

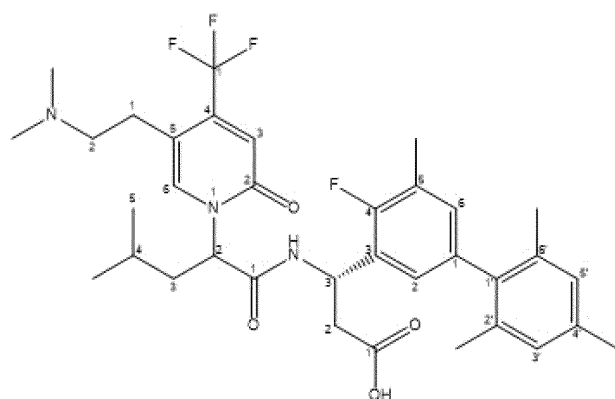


40

179.

化合物が、以下の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物：

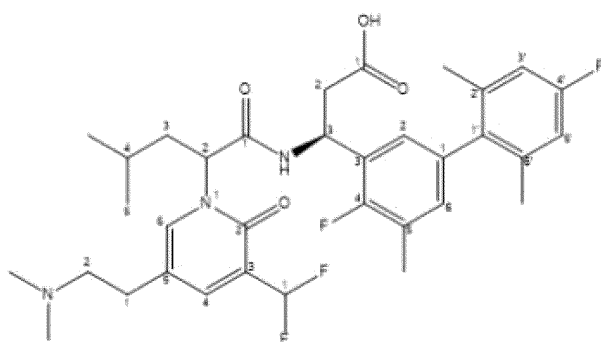
50



10

180.

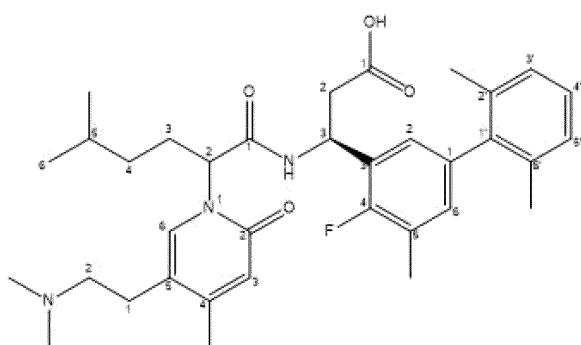
化合物が、以下の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物：



20

181.

化合物が、以下の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物：



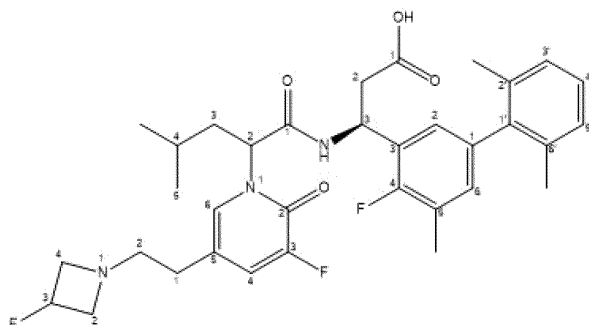
30

182.

化合物が、以下の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物：

40

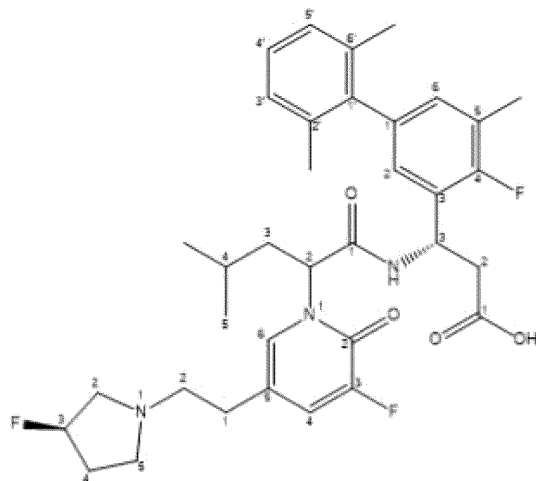
50



10

1 8 3 .

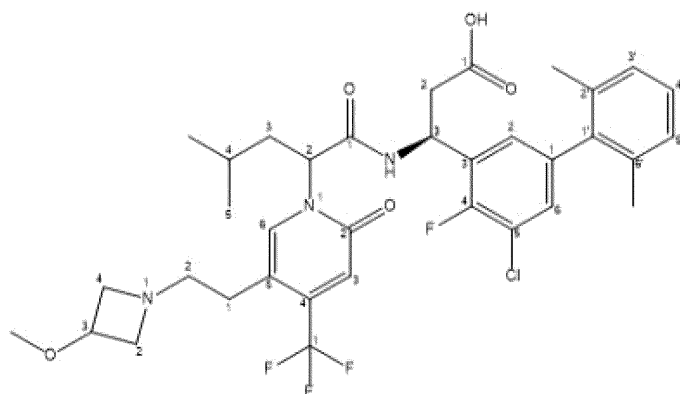
化合物が、以下の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物：



20

1 8 4 .

化合物が、以下の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物：



40

1 8 5 .

化合物が、(3S)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

【 0 5 3 5 】

1 8 6 .

化合物が、(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2

50

ーオキソ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－１（２Ｈ）－イル）－４－メチルペンタンアミド）－３－（４－フルオロ－２’，６’－ジメチル－５－（トリフルオロメチル）ビフェニル－３－イル）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態１に記載の化合物。

【０５３６】

１８７．

化合物が、（３Ｓ）－３－（２－（５－（２－（アゼチジン－１－イル）エチル）－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－１（２Ｈ）－イル）－４－メチルペンタンアミド）－３－（３’，４－ジフルオロ－２’，５，６’－トリメチル－〔１，１’－ビフェニル〕－３－イル）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態１に記載の化合物。 10

【０５３７】

１８８．

化合物が、（３Ｓ）－３－（２－（５－（２－（アゼチジン－１－イル）エチル）－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－１（２Ｈ）－イル）－４－メチルペンタンアミド）－３－（４－フルオロ－３’－メトキシ－２’，５，６’－トリメチル－〔１，１’－ビフェニル〕－３－イル）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態１に記載の化合物。

【０５３８】

１８９．

化合物が、（３Ｓ）－３－（４，４’－ジフルオロ－２’，５，６’－トリメチル－〔１，１’－ビフェニル〕－３－イル）－３－（２－（５－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－１（２Ｈ）－イル）－４－メチルペンタンアミド）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態１に記載の化合物。 20

【０５３９】

１９０．

化合物が、（３Ｓ）－３－（５－クロロ－４－フルオロ－２’，６’－ジメチル－〔１，１’－ビフェニル〕－３－イル）－３－（２－（５－（２－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）エチル）－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－１（２Ｈ）－イル）－４－メチルペンタンアミド）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態１に記載の化合物。 30

【０５４０】

１９１．

化合物が、（３Ｓ）－３－（２－（５－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－１（２Ｈ）－イル）－４－メチルペンタンアミド）－３－（４－フルオロ－２’，４’，５，６’－テトラメチルビフェニル－３－イル）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態１に記載の化合物。

【０５４１】

１９２．

化合物が、（３Ｓ）－３－（４，４’－ジフルオロ－２’，５，６’－トリメチル－〔１，１’－ビフェニル〕－３－イル）－３－（２－（３－（ジフルオロメチル）－５－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）－４－メチルペンタンアミド）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態１に記載の化合物。 40

【０５４２】

１９３．

化合物が、（３Ｓ）－３－（２－（５－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－４－メチル－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）－５－メチルヘキサンアミド）－３－（４－フルオロ－２’，５，６’－トリメチルビフェニル－３－イル）プロパン酸、またはその 50

薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

【0543】

194.

化合物が、(3S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

【0544】

195.

化合物が、(3S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

【0545】

196.

化合物が、(3S)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

【0546】

197.

化合物が、(S)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-((S)-2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

【0547】

198.

化合物が、(S)-3-((S)-2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

【0548】

199.

化合物が、(S)-3-((S)-2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(3',4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

【0549】

200.

化合物が、(S)-3-((S)-2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

【0550】

201.

化合物が、(S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-((S)-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態1に記載の化合物。

【0551】

202.

化合物が、(S)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-((S)-2-(5-(2-(3-メトキシアゼチン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態1に記載の化合物。 10

【0552】

203.

化合物が、(S)-3-((S)-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態1に記載の化合物。 20

【0553】

204.

化合物が、(S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-((S)-2-(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態1に記載の化合物。

【0554】

205.

化合物が、(S)-3-((S)-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態1に記載の化合物。 30

【0555】

206.

化合物が、(S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-((S)-2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態1に記載の化合物。 40

【0556】

207.

化合物が、(S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-((S)-2-(3-フルオロ-5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態1に記載の化合物。

【0557】

208.

50

化合物が、(S)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-((S)-2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態1に記載の化合物。

【0558】

209.

実施形態1～208のいずれか一つに記載の化合物、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【0559】

210.

細胞において、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンを阻害する方法であって、MAdCAM-1への細胞の接着を低下させるのに有効な条件下で、実施形態1～208のいずれか一つに記載の化合物と、細胞とを接触させることを含む、方法。

【0560】

211.

$\alpha_4\beta_7$ インテグリンを含む細胞のMAdCAM-1への接着を低下させる方法であって、MAdCAM-1への細胞の接着を低下させるのに有効な条件下で、実施形態1～208のいずれか一つに記載の化合物と、細胞とを接触させることを含む、方法。

【0561】

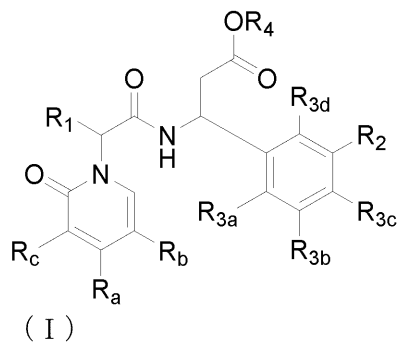
212.

炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、またはクローン病を治療する方法であって、その必要のある対象に、実施形態1～208のいずれか一つに記載の化合物の治療有効量を投与することを含む、方法。

【0562】

一部の実施形態では、以下の式(I)の化合物：

【化76】



式中、

R_a 、 R_b 、および R_c は独立して、H、Me、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、および $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ からなる群から選択されるが；ただし、 R_a 、 R_b 、および R_c のうちの少なくとも一つは、 $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ であり；

R_x および R_y は独立して、Hおよび置換または非置換の (C_1-C_6) -アルキルからなる群から選択されるか、または R_x および R_y は、それらが結合するNと共に4～6員の環を形成し；

R_1 は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、または $tert$ -ブチルであり；

R_2 は、

10

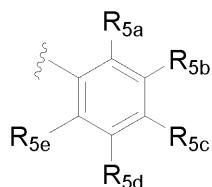
20

30

40

50

【化 77】



であり；

R_{3a}およびR_{3b}は独立して、H、(C₁–C₅)–アルキル、(C₃–C₆)–シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、–OH、–CN、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、C(F)H₂、–(C₁–C₄)–アルコキシ、–OCF₃および置換または非置換の(C₁–C₄)–アルキレン–(C₁–C₄)–アルコキシからなる群から選択されるが；ただし、R_{3a}およびR_{3b}の両方ともがHであることはないものとし；

R_{3c}およびR_{3d}は、Hであり；

R₄は、Hであり；

R_{5a}およびR_{5e}は、独立してメチルであり；

R_{5b}およびR_{5c}は独立して、H、CN、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、C(F)H₂、置換または非置換の(C₁–C₅)–アルキル、置換または非置換の(C₃–C₆)–シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および(C₁–C₄)–アルコキシからなる群から選択され；

R_{5d}は、Hであり；および

式(I)の化合物は、以下からなる群、またはその薬学的に許容可能な塩から選択される：

a. (S)–3–(4, 5–ジフルオロ–2', 6'–ジメチル–[1, 1'–ビフェニル]–3–イル)–3–((S)–2–(5–(2–(3–フルオロアゼチジン–1–イル)エチル)–4–メチル–2–オキソピリジン–1(2H)–イル)–4–メチルペンタンアミド)プロパン酸；

b. (S)–3–((S)–2–(5–(2–(アゼチジン–1–イル)エチル)–2–オキソ–4–(トリフルオロメチル)ピリジン–1(2H)–イル)–4–メチルペンタンアミド)–3–(4–フルオロ–2', 6'–ジメチル–5–(トリフルオロメチル)–[1, 1'–ビフェニル]–3–イル)プロパン酸；

c. (S)–3–((S)–2–(5–(2–(アゼチジン–1–イル)エチル)–2–オキソ–4–(トリフルオロメチル)ピリジン–1(2H)–イル)–4–メチルペンタンアミド)–3–(3', 4–ジフルオロ–2', 5, 6'–トリメチル–[1, 1'–ビフェニル]–3–イル)プロパン酸；

d. (S)–3–((S)–2–(5–(2–(アゼチジン–1–イル)エチル)–2–オキソ–4–(トリフルオロメチル)ピリジン–1(2H)–イル)–4–メチルペンタンアミド)–3–(4–フルオロ–3'–メトキシ–2', 5, 6'–トリメチル–[1, 1'–ビフェニル]–3–イル)プロパン酸；

e. (S)–3–(4, 4'–ジフルオロ–2', 5, 6'–トリメチル–[1, 1'–ビフェニル]–3–イル)–3–((S)–2–(5–(2–(ジメチルアミノ)エチル)–2–オキソ–4–(トリフルオロメチル)ピリジン–1(2H)–イル)–4–メチルペンタンアミド)プロパン酸；

f. (S)–3–(5–クロロ–4–フルオロ–2', 6'–ジメチル–[1, 1'–ビフェニル]–3–イル)–3–((S)–2–(5–(2–(3–メトキシアゼチジン–1–イル)エチル)–2–オキソ–4–(トリフルオロメチル)ピリジン–1(2H)–イル)–4–メチルペンタンアミド)プロパン酸；

g. (S)–3–((S)–2–(5–(2–(ジメチルアミノ)エチル)–2–オキソ–4–(トリフルオロメチル)ピリジン–1(2H)–イル)–4–メチルペンタンアミド)–3–(4–フルオロ–2', 4', 5, 6'–テトラメチル–[1, 1'–ビフェニル] 50

10

20

30

40

50

－３－イル) プロパン酸；

h. (S)－３－(４，４’－ジフルオロ－２’，５，６’－トリメチル－[１，１’－ビフェニル]－３－イル)－３－((S)－２－(３－(ジフルオロメチル)－５－(２－(ジメチルアミノ)エチル)－２－オキソピリジン－１(２H)－イル)－４－メチルペンタンアミド) プロパン酸；

i. (S)－３－((S)－２－(５－(２－(ジメチルアミノ)エチル)－４－メチル－２－オキソピリジン－１(２H)－イル)－５－メチルヘキサンアミド)－３－(４－フルオロ－２’，５，６’－トリメチル－[１，１’－ビフェニル]－３－イル) プロパン酸；

j. (S)－３－(４－フルオロ－２’，５，６’－トリメチル－[１，１’－ビフェニル]－３－イル)－３－((S)－２－(３－フルオロ－５－(２－(３－フルオロアゼチジン－１－イル)エチル)－２－オキソピリジン－１(２H)－イル)－４－メチルペンタンアミド) プロパン酸；および

k. (S)－３－(４－フルオロ－２’，５，６’－トリメチル－[１，１’－ビフェニル]－３－イル)－３－((S)－２－(３－フルオロ－５－(２－((R)－３－フルオロピロリジン－１－イル)エチル)－２－オキソピリジン－１(２H)－イル)－４－メチルペンタンアミド) プロパン酸。

【０５６３】

一の実施形態では、化合物は、(S)－３－(４，５－ジフルオロ－２’，６’－ジメチル－[１，１’－ビフェニル]－３－イル)－３－((S)－２－(５－(２－(３－フルオロアゼチジン－１－イル)エチル)－４－メチル－２－オキソピリジン－１(２H)－イル)－４－メチルペンタンアミド) プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【０５６４】

一の実施形態では、化合物は、(S)－３－((S)－２－(５－(２－(アゼチジン－１－イル)エチル)－２－オキソ－４－(トリフルオロメチル)ピリジン－１(２H)－イル)－４－メチルペンタンアミド)－３－(４－フルオロ－２’，６’－ジメチル－５－(トリフルオロメチル)－[１，１’－ビフェニル]－３－イル) プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【０５６５】

一の実施形態では、化合物は、(S)－３－((S)－２－(５－(２－(アゼチジン－１－イル)エチル)－２－オキソ－４－(トリフルオロメチル)ピリジン－１(２H)－イル)－４－メチルペンタンアミド)－３－(３’，４－ジフルオロ－２’，５，６’－トリメチル－[１，１’－ビフェニル]－３－イル) プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【０５６６】

一の実施形態では、化合物は、(S)－３－((S)－２－(５－(２－(アゼチジン－１－イル)エチル)－２－オキソ－４－(トリフルオロメチル)ピリジン－１(２H)－イル)－４－メチルペンタンアミド)－３－(４－フルオロ－３’－メトキシ－２’，５，６’－トリメチル－[１，１’－ビフェニル]－３－イル) プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【０５６７】

一の実施形態では、化合物は、(S)－３－(４，４’－ジフルオロ－２’，５，６’－トリメチル－[１，１’－ビフェニル]－３－イル)－３－((S)－２－(５－(２－(ジメチルアミノ)エチル)－２－オキソ－４－(トリフルオロメチル)ピリジン－１(２H)－イル)－４－メチルペンタンアミド) プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【０５６８】

一の実施形態では、化合物は、(S)－３－(５－クロロ－４－フルオロ－２’，６’－ジメチル－[１，１’－ビフェニル]－３－イル)－３－((S)－２－(５－(２－(３－メトキシアゼチジン－１－イル)エチル)－２－オキソ－４－(トリフルオロメチル

10

20

30

40

50

) ピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタンアミド) プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0569】

一部の実施形態では、化合物は、(S) -3 - ((S) -2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) -2-オキソ-4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタンアミド) -3 - (4-フルオロ-2', 4', 5, 6' -テトラメチル- [1, 1' -ビフェニル] -3-イル) プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0570】

一部の実施形態では、化合物は、(S) -3 - (4, 4' -ジフルオロ-2', 5, 6' -トリメチル- [1, 1' -ビフェニル] -3-イル) -3 - ((S) -2 - (3 - (ジフルオロメチル) -5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタンアミド) プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0571】

一部の実施形態では、化合物は、(S) -3 - ((S) -2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) -4-メチル-2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -5-メチルヘキサンアミド) -3 - (4-フルオロ-2', 5, 6' -トリメチル- [1, 1' -ビフェニル] -3-イル) プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0572】

一部の実施形態では、化合物は、(S) -3 - (4-フルオロ-2', 5, 6' -トリメチル- [1, 1' -ビフェニル] -3-イル) -3 - ((S) -2 - (3-フルオロ-5 - (2 - (3-フルオロアゼチジン-1-イル) エチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタンアミド) プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である。

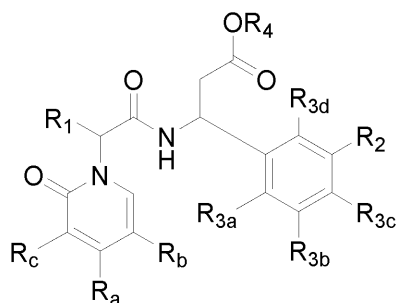
【0573】

一部の実施形態では、化合物は、(S) -3 - (4-フルオロ-2', 5, 6' -トリメチル- [1, 1' -ビフェニル] -3-イル) -3 - ((S) -2 - (3-フルオロ-5 - (2 - ((R) -3-フルオロピロリジン-1-イル) エチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタンアミド) プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0574】

一部の実施形態では、式 (I) の化合物を医薬品有効成分として含有する医薬組成物：

【化78】



(I)

式中、

R_a、R_b、およびR_cは独立して、H、Me、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、C(F)H₂、および-(C₁-C₅)アルキレン-N-(R_x)(R_y)からなる群から選択されるが；ただし、R_a、R_b、およびR_cのうちの少なくとも一つは、-(C₁-C₅)アルキレン-N-(R_x)(R_y)であり；

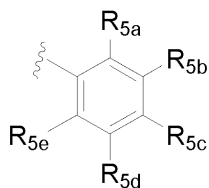
R_xおよびR_yは独立して、Hおよび置換または非置換の(C₁-C₆)-アルキルからな

る群から選択されるか、または R_x および R_y は、それらが結合する N と共に 4 ～ 6 員の環を形成し；

R_1 は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、または t -ブチルであり；

R_2 は、

【化 79】



10

であり；

R_{3a} および R_{3b} は独立して、 H 、置換または非置換の $(C_1 - C_5)$ -アルキル、置換または非置換の $(C_3 - C_6)$ -シクロアルキル、置換または非置換の 3 ～ 6 員のヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-(C_1 - C_4)$ -アルコキシ、 $-OCF_3$ および置換または非置換の $(C_1 - C_4)$ -アルキレン- $(C_1 - C_4)$ -アルコキシからなる群から選択されるが、ただし、 R_{3a} および R_{3b} の両方ともが H であることはないものとし；

R_{3c} および R_{3d} は、 H であり；

20

R_4 は、 H であり；

R_{5a} および R_{5e} は、独立してメチルであり；

R_{5b} および R_{5c} は独立して、 H 、 CN 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、置換または非置換の $(C_1 - C_5)$ -アルキル、置換または非置換の $(C_3 - C_6)$ -シクロアルキル、置換または非置換の 3 ～ 6 員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および $(C_1 - C_4)$ -アルコキシからなる群から選択され；

R_{5d} は、 H であり；および

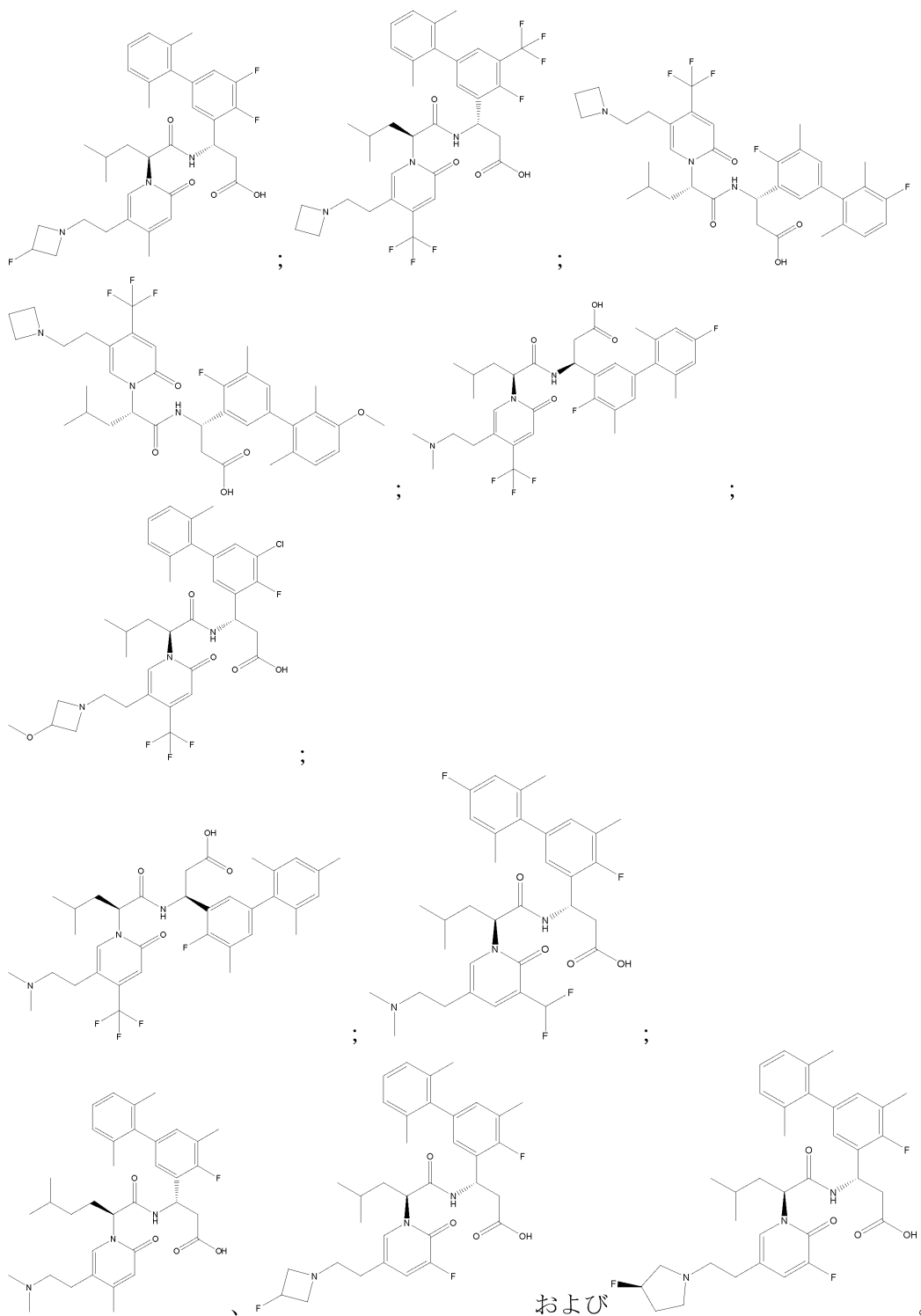
式 (I) の化合物が、以下からなる群またはその薬学的に許容可能な塩から選択される：

30

40

50

【化 8 0】



10

20

30

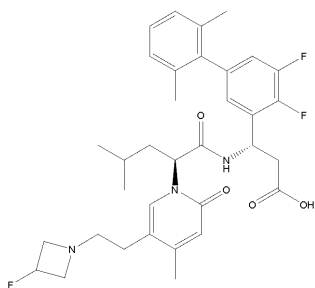
40

【 0 5 7 5】

一部の実施形態では、化合物は、

50

【化 8 1】



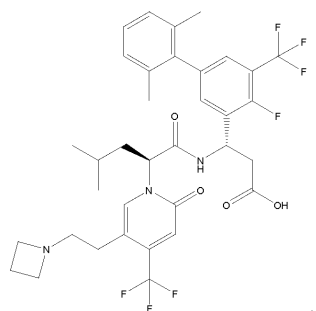
10

またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 5 7 6】

一部の実施形態では、化合物は、

【化 8 2】



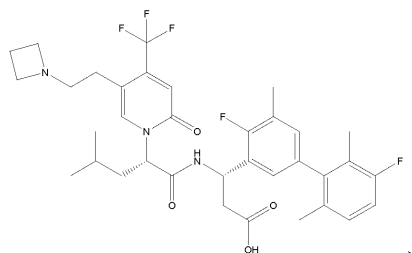
20

またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 5 7 7】

一部の実施形態では、化合物は、

【化 8 3】



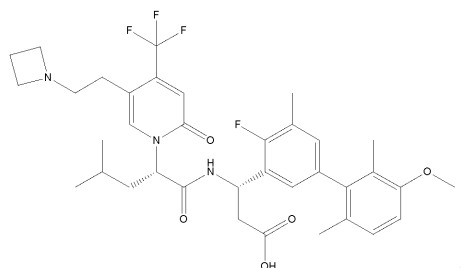
30

またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 5 7 8】

一部の実施形態では、化合物は、

【化 8 4】



40

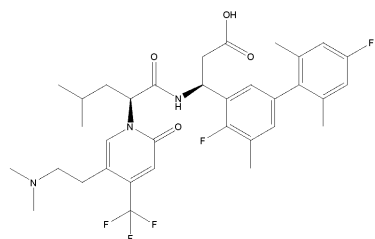
またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 5 7 9】

一部の実施形態では、化合物は、

50

【化 8 5】



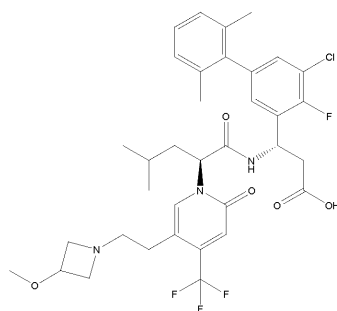
またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 5 8 0】

10

一部の実施形態では、化合物は、

【化 8 6】



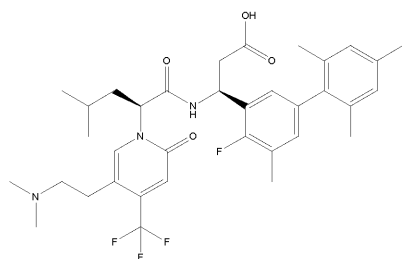
20

またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 5 8 1】

一部の実施形態では、化合物は、

【化 8 7】



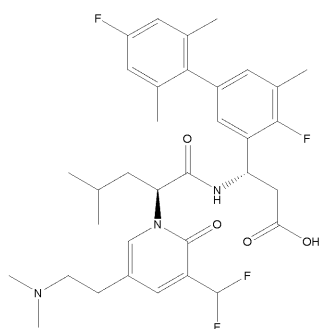
30

またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 5 8 2】

一部の実施形態では、化合物は、

【化 8 8】



40

またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 5 8 3】

一部の実施形態では、化合物は、

50

式中、

R_a は、 CF_3 であり；

R_b は、置換または非置換の $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ であり；

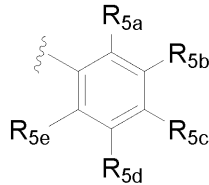
R_x および R_y は独立して、置換または非置換の (C_1-C_6) -アルキルであるか；または R_x および R_y は、それらが結合する N と共に 4～6 員の環を形成し；

R_c は、 H であり；

R_1 は、置換または非置換の (C_1-C_6) アルキルであり；

R_2 は、

【化 9 3】



10

であり；

R_{3a} および R_{3b} は独立して、 H 、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、置換または非置換の (C_3-C_6) -シクロアルキル、置換または非置換の 3～6 員のヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ -アルコキシ、 $-OCF_3$ および置換または非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択されるが、ただし、 R_{3a} および R_{3b} の両方ともが H であることはないものとし；

20

R_{3c} は、 H であり；

R_{3d} は、ハロゲン化物であり；

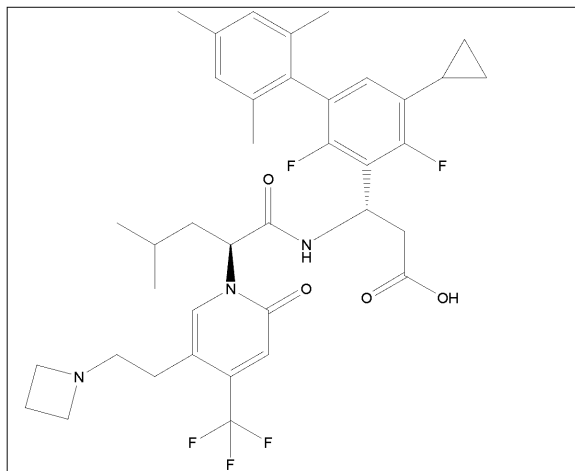
R_4 は、 H であり；

R_{5a} および R_{5e} はそれぞれ独立して、 (C_1-C_5) -アルキルから選択され；および R_{5b} 、 R_{5c} 、および R_{5d} は独立して、 H 、 CN 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、置換または非置換の (C_3-C_6) -シクロアルキル、置換または非置換の 3～6 員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択され；

30

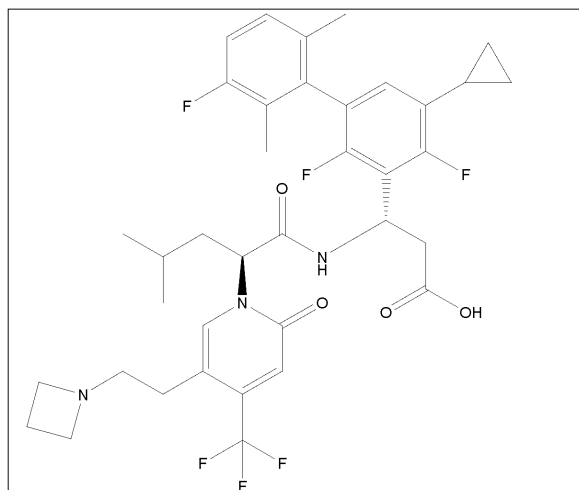
式 (I) の化合物は、以下からなる群から選択される：

【化 9 4】

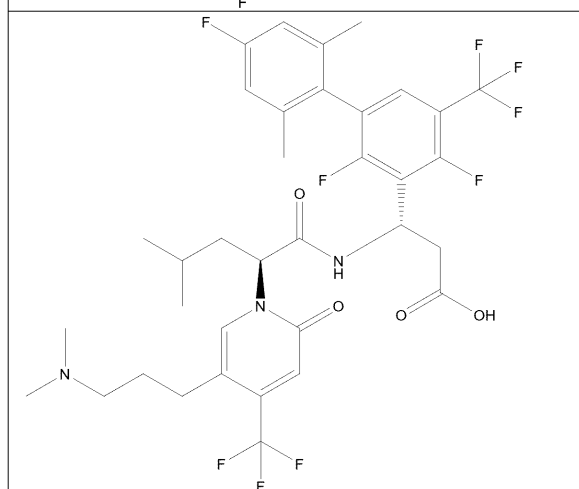


40

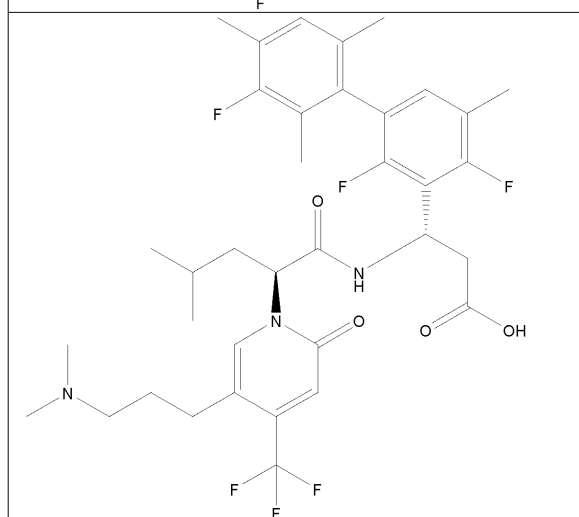
50



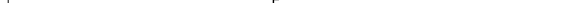
10



20

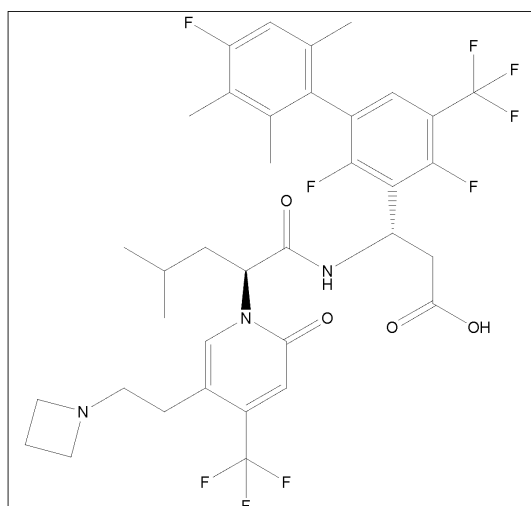


30

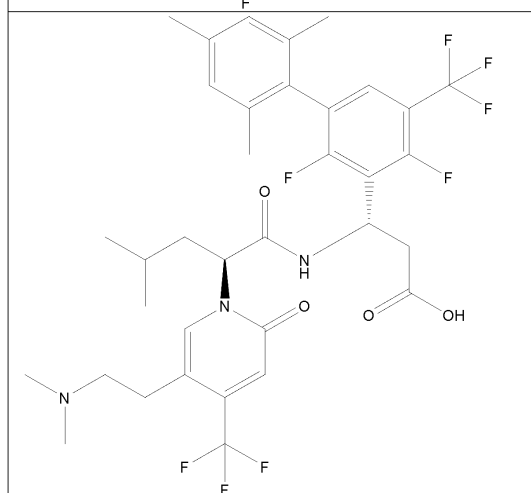


40

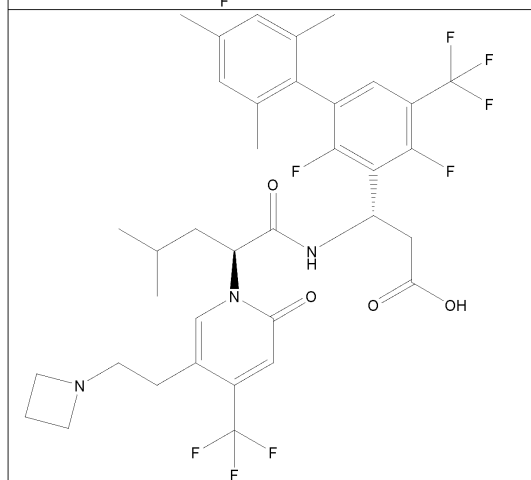
50



10



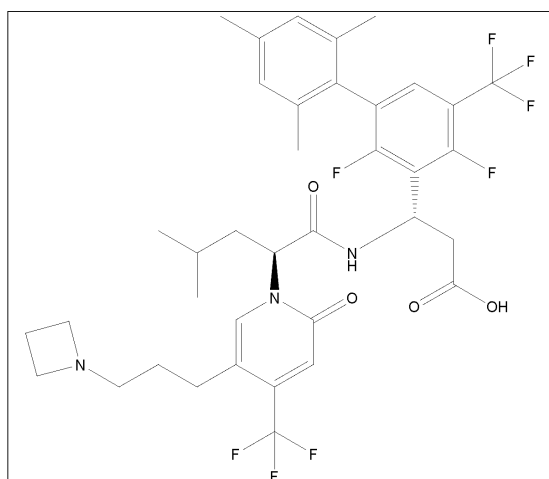
20



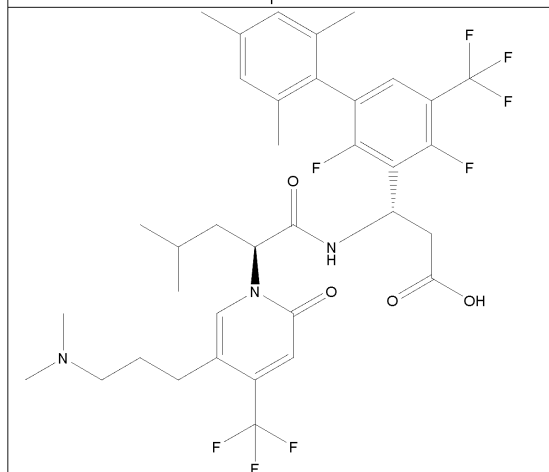
30

40

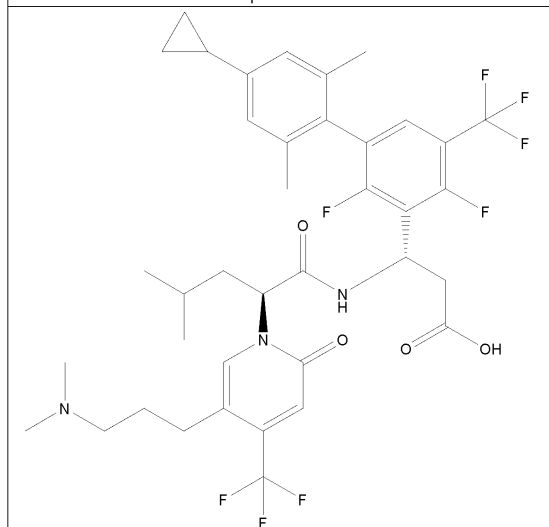
50



10



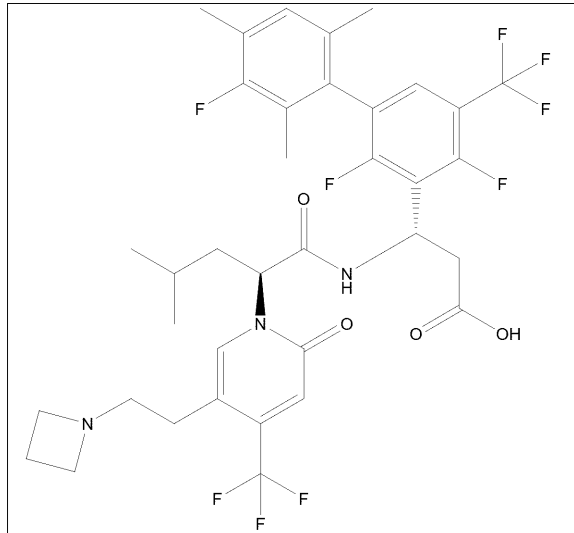
20



30

40

50

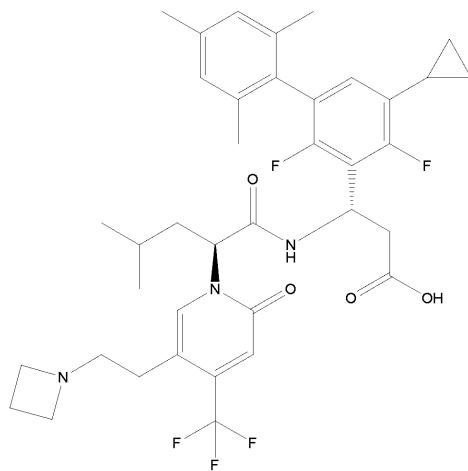


10

【0587】

一部の実施形態では、化合物は、

【化 9 5】



20

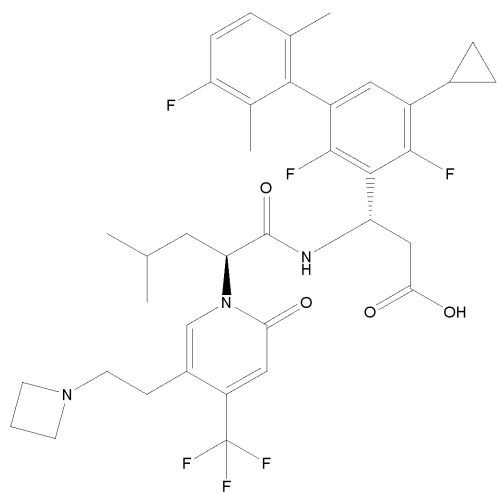
30

またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0588】

一部の実施形態では、化合物は、

【化 9 6】



40

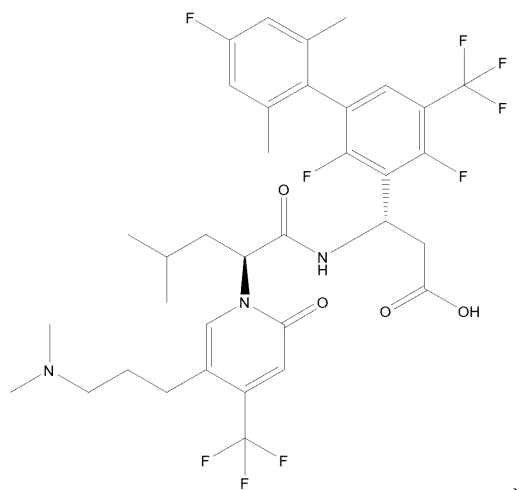
50

またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 5 8 9 】

一部の実施形態では、化合物は、

【化 9 7】

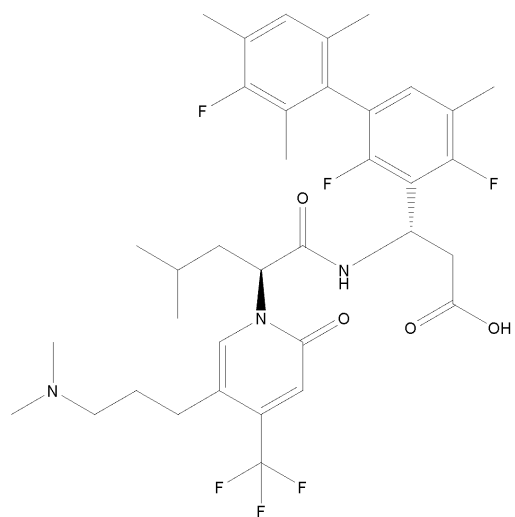


またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 5 9 0 】

一部の実施形態では、化合物は、

【化 9 8】

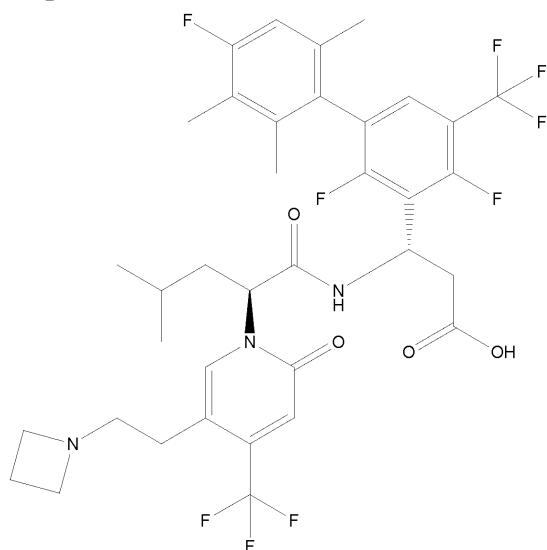


またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 5 9 1 】

一部の実施形態では、化合物は、

【化 9 9】



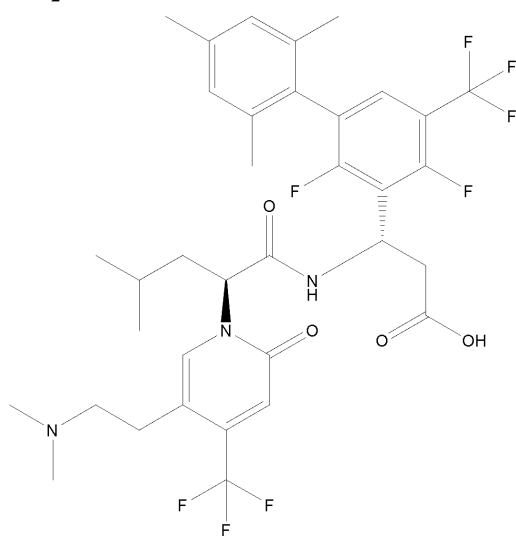
10

またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 5 9 2 】

一部の実施形態では、化合物は、

【化 1 0 0】



20

30

またはその薬学的に許容可能な塩である。

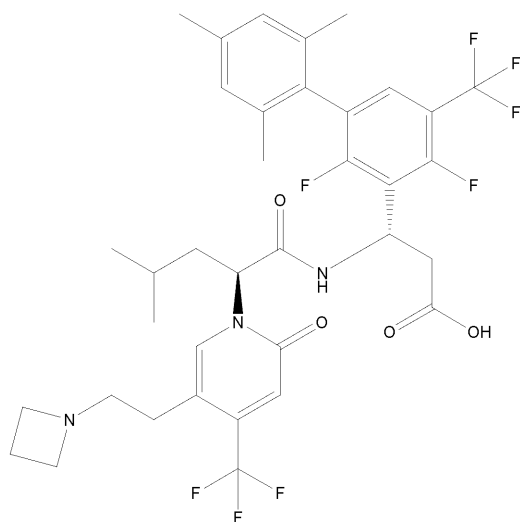
【 0 5 9 3 】

一部の実施形態では、化合物は、

40

50

【化 1 0 1】



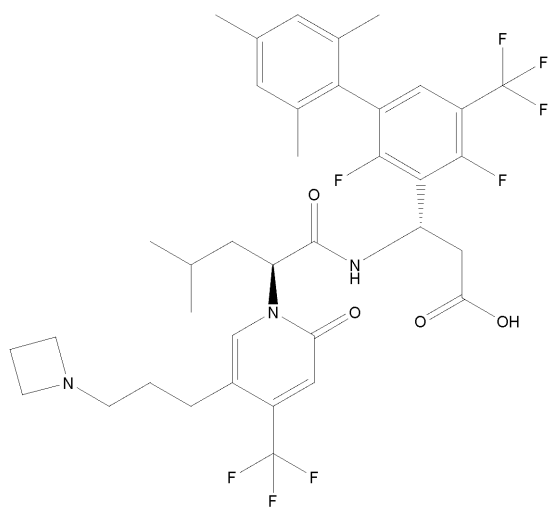
10

またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 5 9 4】

当該化合物が、

【化 1 0 2】



20

30

またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 2 5 に記載の化合物。

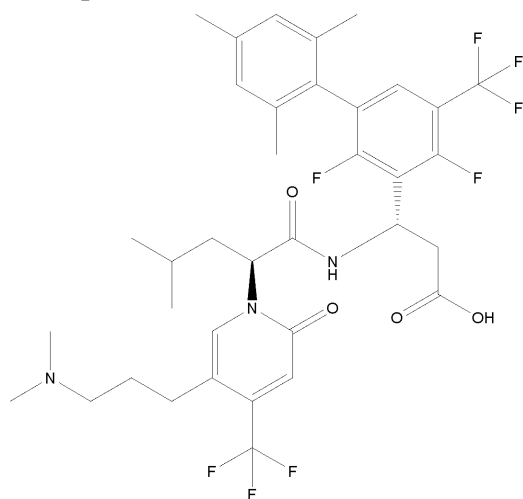
【 0 5 9 5】

当該化合物が、

40

50

【化 1 0 3】



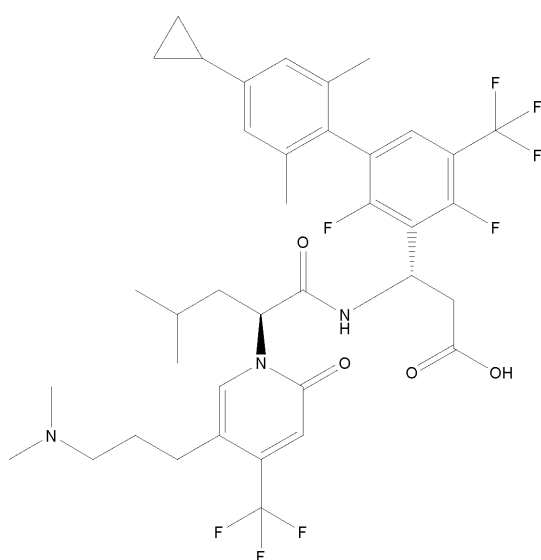
10

またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 2 5 に記載の化合物。

【 0 5 9 6】

一部の実施形態では、化合物は、

【化 1 0 4】



20

30

またはその薬学的に許容可能な塩である。

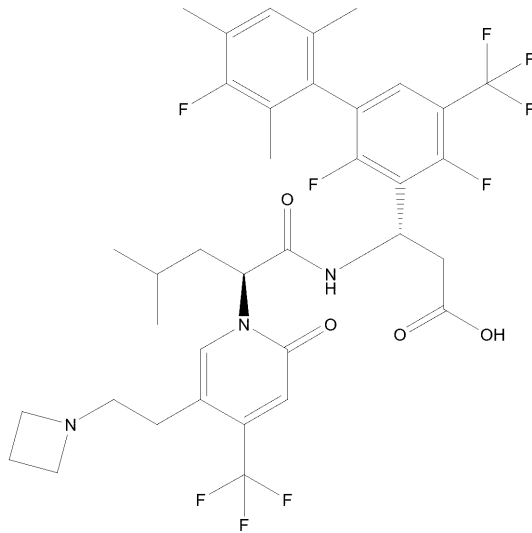
【 0 5 9 7】

一部の実施形態では、化合物は、

40

50

【化 1 0 5】



10

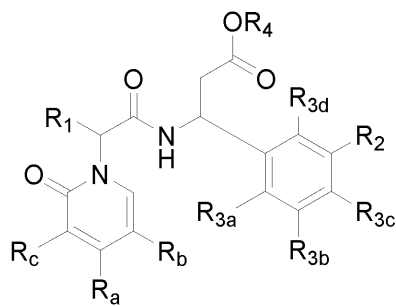
またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 5 9 8】

一部の実施形態では、医薬組成物は、医薬品有効成分として、本出願の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む。一部の実施形態では、本発明は、式（I）、式（I a）、もしくは式（I b）の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩に関連する：

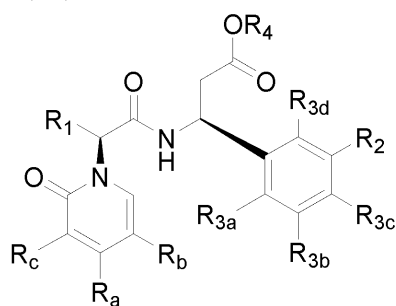
20

【化 1 0 6】



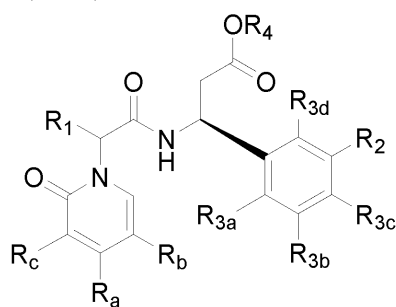
(I)

30



(I a)

40



(I b)

50

式中、

R_a 、 R_b および R_c は独立して、 H 、 Me 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、 (C_1-C_5) -アルコキシ、 $-CH_2CF_3$ 、および置換または非置換の $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ からなる群から選択されるが、ただし、 R_a 、 R_b 、および R_c のうちの少なくとも一つは、 $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ であり、

式中、置換される (C_1-C_5) -アルキルは、ハロゲン化物、アミノ、または (C_1-C_4) -アルキルアミノで置換され；および置換される $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ は、ハロゲン化物または (C_1-C_4) -アルコキシで置換され；

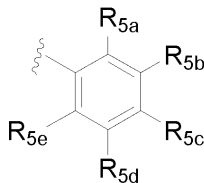
10

R_x および R_y は独立して、 H および (C_1-C_6) -アルキルからなる群から選択されるか、または R_x および R_y は、それらが結合する N と共に4～6員の環を形成し；

R_1 は (C_1-C_6) -アルキル、 (C_1-C_4) -アルキレン- (C_3-C_6) -シクロアルキル、または (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシであり；

R_2 は、

【化107】



20

であり；

R_{3a} および R_{3b} は独立して、 H 、 (C_1-C_5) -アルキル、 (C_3-C_6) -シクロアルキル、3～6員のヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ -アルコキシ、 $-OCF_3$ および (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択されるが；ただし、 R_{3a} および R_{3b} の両方ともが H であることはないものとし；

R_{3c} は、 H 、 (C_1-C_5) -アルキル、 (C_3-C_6) -シクロアルキル、3～6員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ -アルコキシ、 $-OCF_3$ - CN 、および (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択され；

30

R_{3d} は、 H 、 (C_1-C_5) -アルキル、ヒドロキシル、ハロゲン化物、および $-(C_1-C_4)$ -アルコキシからなる群から選択され；

R_4 は、 H または (C_1-C_4) -アルキルであり；

R_{5a} および R_{5e} は独立して、 H 、 CN 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 (C_3-C_6) -シクロアルキル、 (C_1-C_5) -アルキル、3～6員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択され；ならびに

R_{5b} 、 R_{5c} 、および R_{5d} は独立して、 H 、 CN 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 (C_1-C_5) -アルキル、 (C_3-C_6) -シクロアルキル、3～6員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択される。

40

【0599】

上記の式(Ib)の一つの実施形態では、化合物は、図1に列挙される化合物ではない。

【0600】

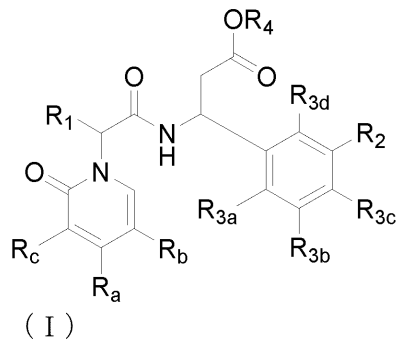
上記の式(Ib)の一つの実施形態では、化合物は、図2および／または図3に列挙される化合物である。

【0601】

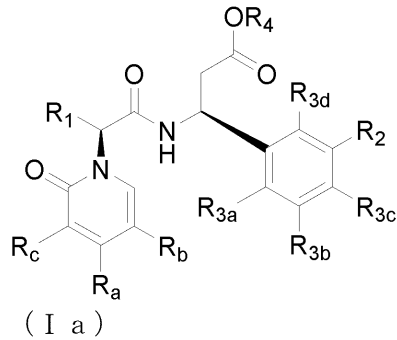
一部の実施形態では、本発明は、式(I)、式(Ia)、もしくは式(Ib)の化合物

50

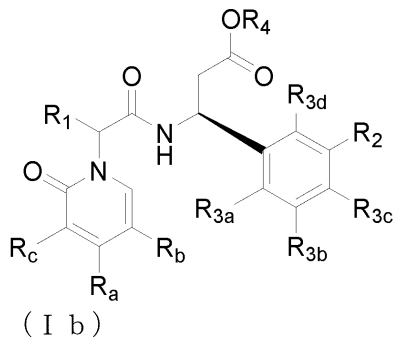
、またはそれらの薬学的に許容可能な塩に関連する：
【化 1 0 8】



10



20



30

式中、

R_a 、 R_b および R_c は独立して、H、Me、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、 (C_1-C_5) -アルコキシ、 $-CH_2CF_3$ 、および置換または非置換の $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ からなる群から選択されるが、ただし、 R_a 、 R_b 、および R_c のうちの少なくとも一つは、 $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ であり、

式中、置換される (C_1-C_5) -アルキルは、ハロゲン化物、アミノまたは (C_1-C_4) -アルキルアミノで置換され；および置換される $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ は、ハロゲン化物、 (C_1-C_5) -アルキル、 (C_1-C_5) -アルキル- OCH_3 、 (C_1-C_4) -ハロアルキル、 (C_3-C_6) -シクロアルキル、 (C_1-C_4) -アルコキシ、またはヘテロシクリルで置換され；

40

R_x および R_y は独立して、Hおよび (C_1-C_6) -アルキルからなる群から選択されるか、または R_x および R_y は、それらが結合するNと共に4～6員の環を形成し；

R_1 は、置換または非置換の (C_1-C_6) -アルキル、 (C_1-C_4) -アルキレン- (C_3-C_6) -シクロアルキル、または (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシであり、

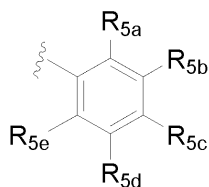
式中、置換される (C_1-C_6) -アルキルは、ハロゲン化物または (C_3-C_6) -シク

50

ロアルキルで置換され；

R₂は、

【化109】



であり；

R_{3a}およびR_{3b}は独立して、(C₁–C₅)–アルキル、(C₃–C₆)–シクロアルキル、3～6員のヘテロシクロアルキル、–OH、–CN、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、C(F)H₂、–(C₁–C₄)–アルコキシ、–OCF₃および(C₁–C₄)–アルキレン–(C₁–C₄)–アルコキシからなる群から選択されるが；ただし、R_{3a}およびR_{3b}の両方ともがHであることはないものとし；

R_{3c}は、H、(C₁–C₅)–アルキル、(C₃–C₆)–シクロアルキル、3～6員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、C(F)H₂、–(C₁–C₄)–アルコキシ、–OCF₃–CN、および置換または非置換の(C₁–C₄)–アルキレン–(C₁–C₄)–アルコキシからなる群から選択され；

R_{3d}は、H、(C₁–C₅)–アルキル、ヒドロキシル、ハロゲン化物、および–(C₁–C₄)–アルコキシからなる群から選択され；

R₄は、Hまたは(C₁–C₄)–アルキルであり；

R_{5a}およびR_{5e}は独立して、H、CN、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、C(F)H₂、–CH₂CF₃、(C₃–C₆)–シクロアルキル、(C₁–C₅)–アルキル、3～6員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および(C₁–C₄)–アルコキシからなる群から選択され；ならびに

R_{5b}、R_{5c}、およびR_{5d}は独立して、H、CN、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、C(F)H₂、–CH₂CF₃、(C₁–C₅)–アルキル、(C₃–C₆)–シクロアルキル、3～6員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および(C₁–C₄)–アルコキシからなる群から選択される。

【0602】

上記の式(Ib)の一つの実施形態では、化合物は、図1に列挙される化合物ではない。

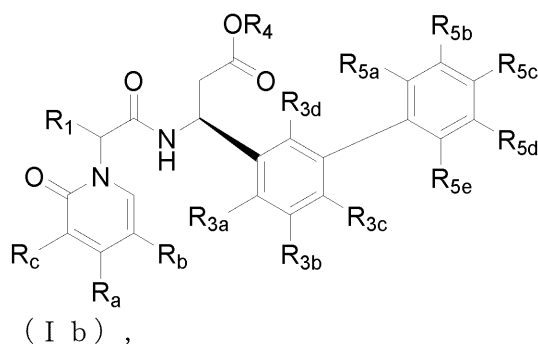
【0603】

上記の式(Ib)の一つの実施形態では、化合物は、図2および／または図3に列挙される化合物である。

【0604】

一部の実施形態では、式(I)の化合物は、式(Ib)の化合物であってもよい；

【化110】



式中、

R_aは、水素、およびハロゲン化物で任意で置換される(C₁–C₅)–アルキルからなる

群から選択され；

R_b は、 $-(C_1-C_5)$ アルキレン $-N-(R_x)(R_y)$ であり；

R_x および R_y は独立して、 (C_1-C_6) -アルキルからなる群から選択されるか；または R_x および R_y は、それらが結合する N とともに、ハロゲン化物または (C_1-C_4) アルコキシで任意で置換される 4～6 員の環を形成し；

R_c は、水素、およびハロゲン化物で任意で置換される (C_1-C_5) -アルキルからなる群から選択され；

R_1 は、 (C_1-C_6) -アルキルであり；

R_{3a} は、ハロゲン化物であり；

R_{3b} は、ハロゲン化物で任意で置換される (C_1-C_5) -アルキル、および (C_3-C_6) -シクロアルキルからなる群から選択され；

R_{3c} は、水素であり；

R_{3d} は、H およびハロゲン化物からなる群から選択され；

R_4 は、水素であり；

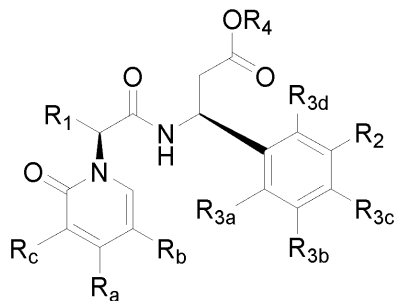
R_{5a} および R_{5e} はそれぞれ、 (C_1-C_5) -アルキルであり；ならびに

R_{5b} 、 R_{5c} 、および R_{5d} は独立して、H、CN、ハロゲン化物、ハロゲン化物（例えば、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-CH_2CF_3$ ）で任意で置換される (C_1-C_5) -アルキル、 (C_3-C_6) -シクロアルキル、3～6 員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択される。

【0605】

一部の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (Ia) の化合物であってもよい；

【化111】



(Ia)

式中、

R_a は、水素、およびハロゲン化物で任意で置換されるメチルからなる群から選択され；

R_b は、 $-(C_1-C_5)$ アルキレン $-N-(R_x)(R_y)$ であり；

R_x および R_y は独立して、メチルおよびエチルからなる群から選択されるか；または R_x および R_y は、それらが結合する N とともに、F またはメトキシで任意で置換される 4～5 員の環を形成し；

R_c は、水素、およびハロゲン化物で任意で置換されるメチルからなる群から選択され；

R_1 は、イソブチルおよびイソペンチルからなる群から選択され；

R_{3a} は、F であり；

R_{3b} は、F で任意で置換される (C_1-C_5) -アルキル、および (C_3-C_6) -シクロアルキルからなる群から選択され；

R_{3c} は、水素であり；

R_{3d} は、H および F からなる群から選択され；

R_4 は、水素であり；

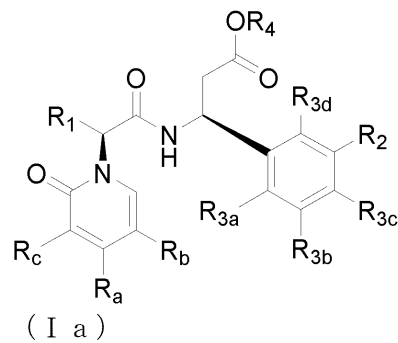
R_{5a} および R_{5e} は、それぞれメチルであり；

R_{5b} および R_{5d} は独立して、H、F、メチルおよびメトキシからなる群から選択され；

R_{5c} は、F、メチルおよびシクロプロピルからなる群から選択される。

【0606】

一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物は、式（Ⅰa）の化合物であってもよい：
【化112】



10

式中、

- R_aは、水素、およびハロゲン化物で任意で置換されるメチルからなる群から選択され；
- R_bは、－（C₁－C₅）アルキレン－N－（R_x）（R_y）であり；
- R_xおよびR_yはメチルであるか；またはR_xおよびR_yは、それらが結合するNとともに、Fまたはメトキシで任意で置換される4～5員の環を形成し；
- R_cは、水素、およびハロゲン化物で任意で置換されるメチルからなる群から選択され；
- R₁は、イソブチルおよびイソペンチルからなる群から選択され；
- R_{3a}は、Fであり；
- R_{3b}は、Fで任意で置換される（C₁－C₅）－アルキル、および（C₃－C₆）－シクロアルキルからなる群から選択され；
- R_{3c}は、水素であり；
- R_{3d}は、Fであり；
- R₄は、水素であり；
- R_{5a}およびR_{5e}は、それぞれメチルであり；
- R_{5b}およびR_{5d}は独立して、H、F、メチルおよびメトキシからなる群から選択され；
- R_{5c}は、F、メチルおよびシクロプロピルからなる群から選択される。

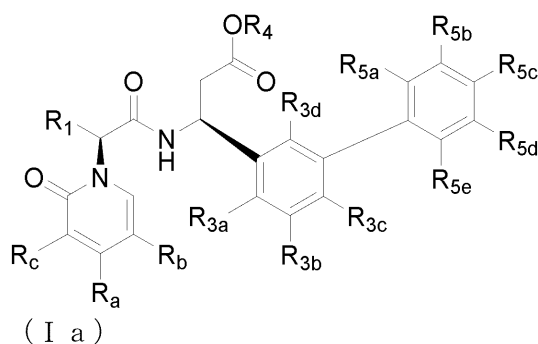
20

【0607】

一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物は、式（Ⅰa）の化合物：

30

【化113】

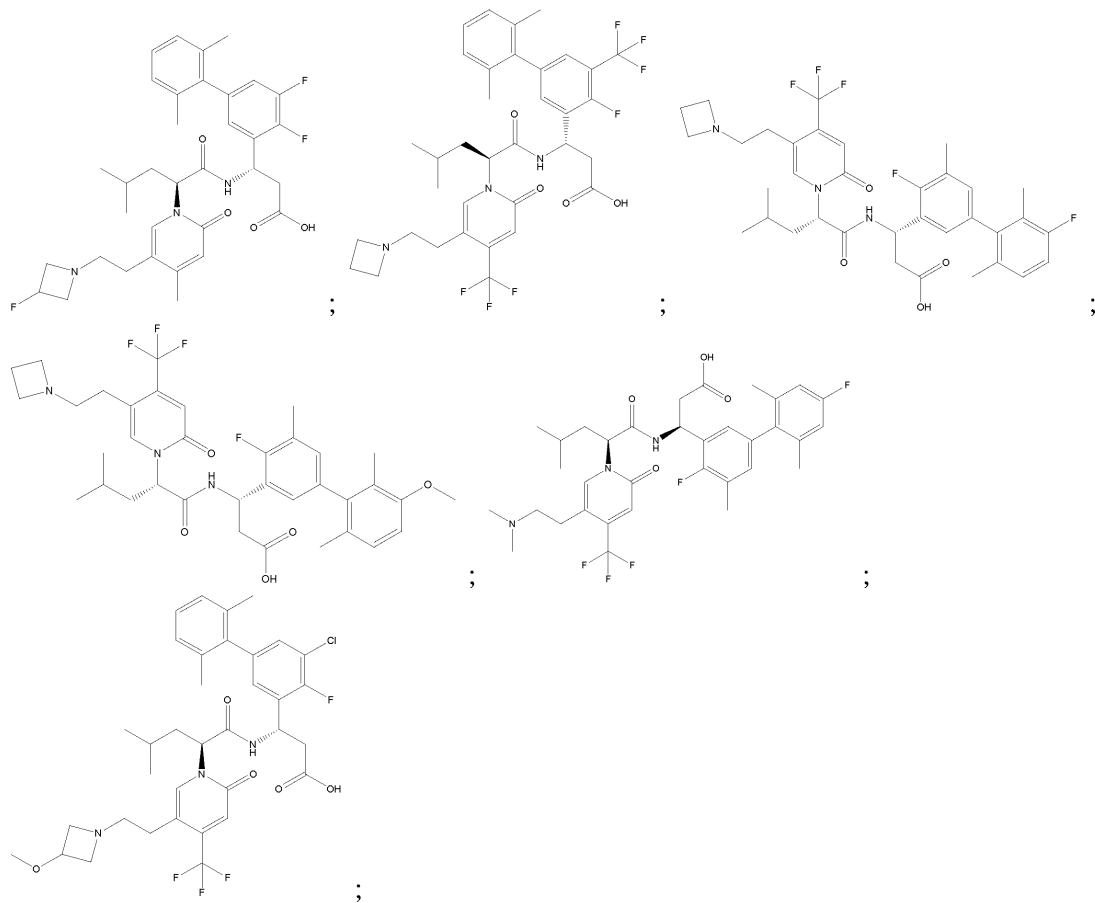


40

またはその薬学的に許容可能な塩であってもよく、式（Ⅰa）において、R_a、R_b、R_c、R₁、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、R_{5a}、R_{5b}、R_{5c}、R_{5d}、R_{5e}およびR₄は各々独立して、式（Ⅰ）に関して上記と同様に規定されるが、ただし、式（Ⅰa）の化合物は、以下からなる群から選択される化合物ではないものとする：

50

【化 1 1 4】



10

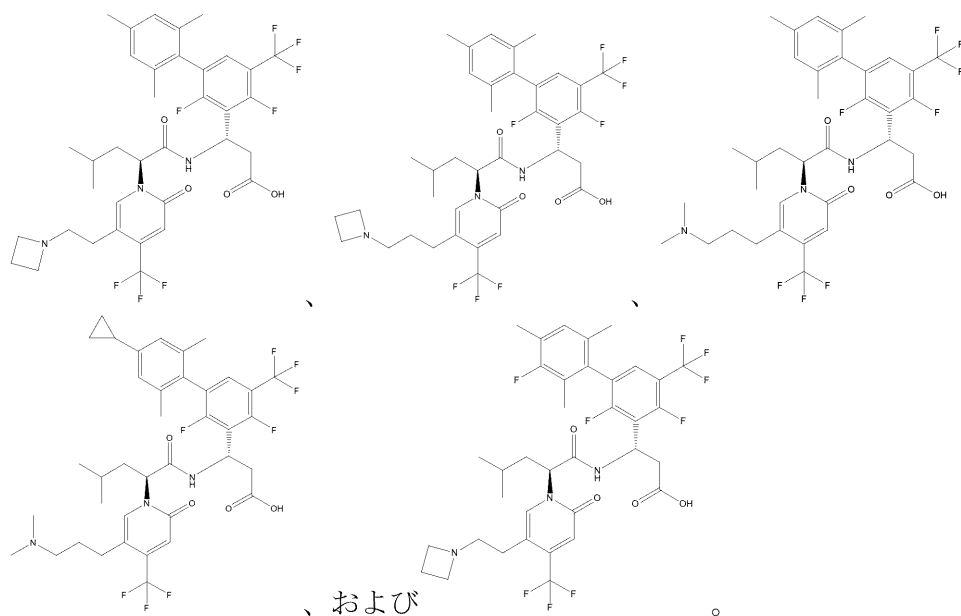
20

30

40

50





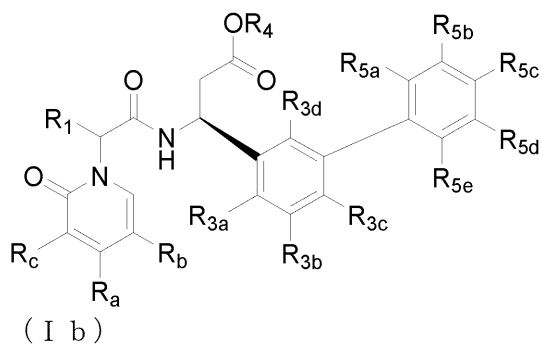
10

【0608】

一部の実施形態では、式（I）の化合物は、式（I b）の化合物：

20

【化115】



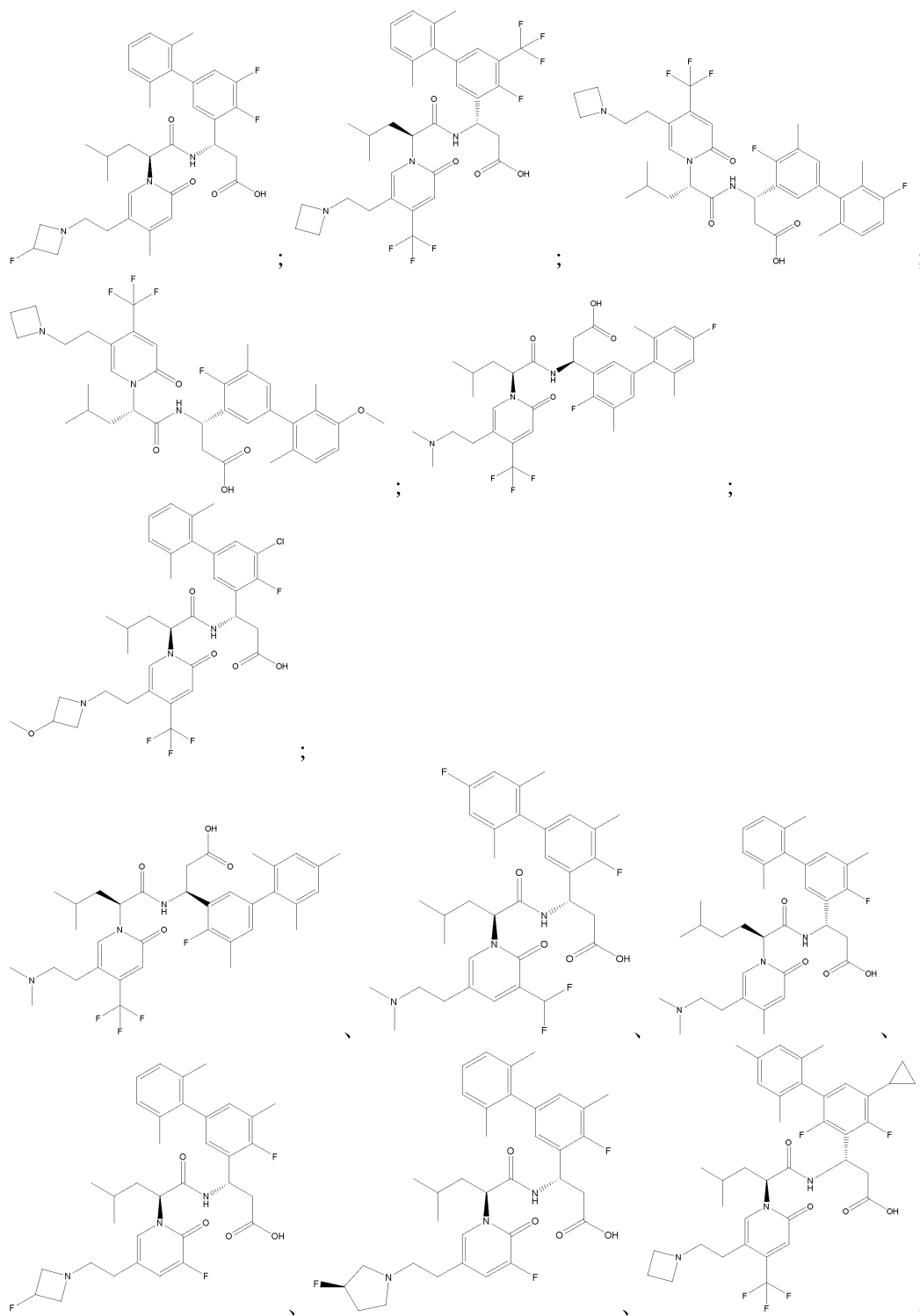
30

またはその薬学的に許容可能な塩であってもよく、式（I a）において、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_1 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、 R_{3d} 、 R_{5a} 、 R_{5b} 、 R_{5c} 、 R_{5d} 、 R_{5e} および R_4 は各々独立して、式（I）に関して上記と同様に規定されるが、ただし、式（I a）の化合物は、以下からなる群から選択される化合物ではないものとする：

40

50

【化 1 1 6】



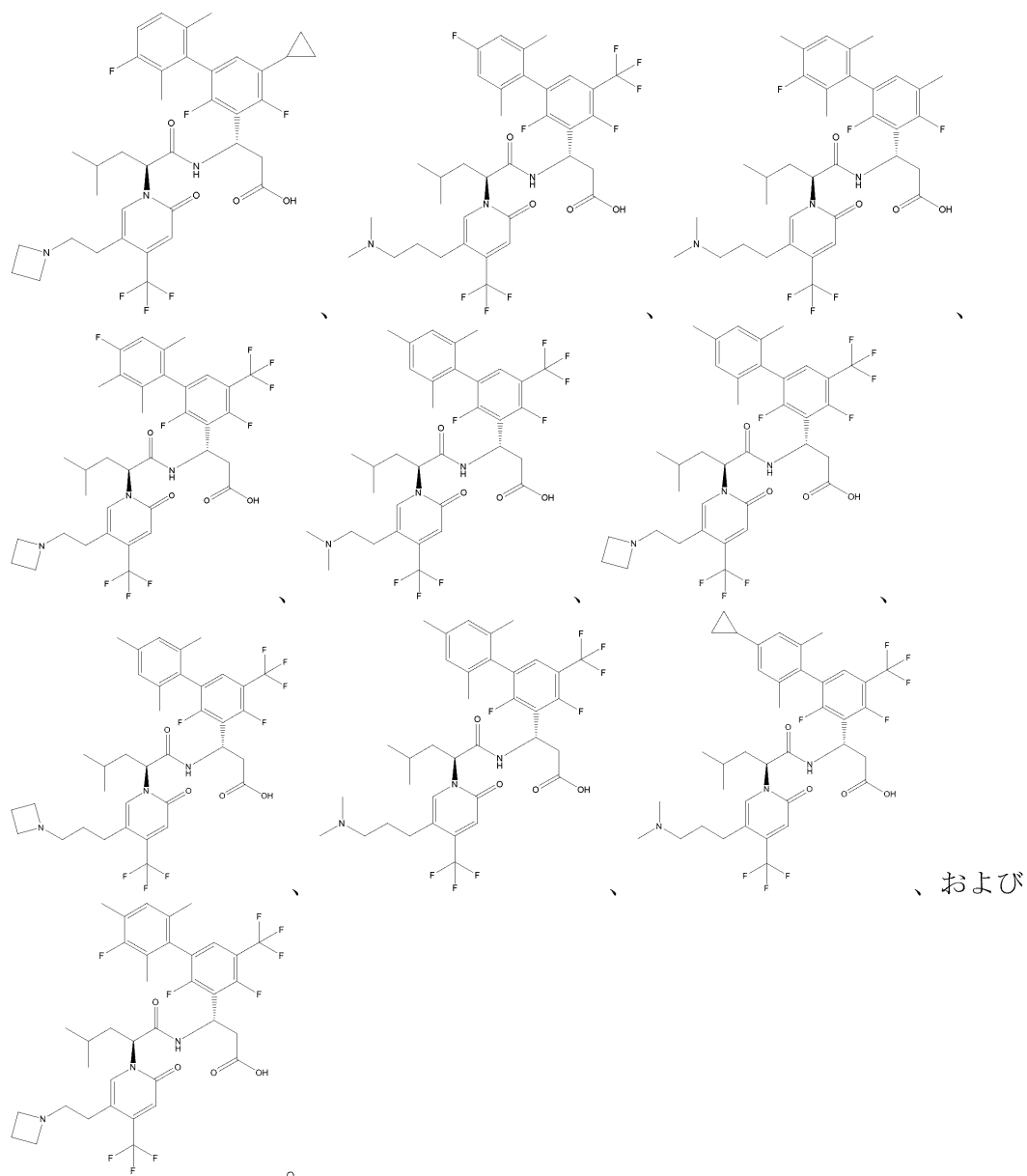
10

20

30

40

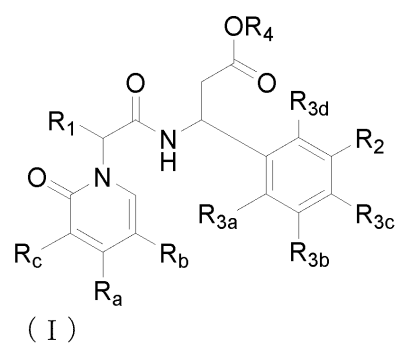
50



【 0 6 0 9 】

一部の実施形態では、化合物は、式（Ⅰ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩であってよい：

【化 1 1 7 】



式中、

R_a 、 R_b 、および R_c は独立して、H、Me、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、C

10

20

30

40

50

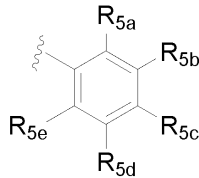
(F) H_2 、および $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ からなる群から選択されるが；ただし、 R_a 、 R_b 、および R_c のうちの少なくとも一つは、 $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ であり；

R_x および R_y は独立して、 H および置換または非置換の (C_1-C_6) -アルキルからなる群から選択されるか、または R_x および R_y は、それらが結合する N と共に 4～6 員の環を形成し；

R_1 は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、sec-ブチル、または t -ブチルであり；

R_2 は、

【化 118】



であり；

R_{3a} および R_{3b} は独立して、 H 、 (C_1-C_5) -アルキル、 (C_3-C_6) -シクロアルキル、置換または非置換の 3～6 員のヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ -アルコキシ、 $-OCF_3$ および置換または非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択されるが；ただし、 R_{3a} および R_{3b} の両方ともが H であることはないものとし；

R_{3c} および R_{3d} は、 H であり；

R_4 は、 H であり；

R_{5a} および R_{5e} は、独立してメチルであり；

R_{5b} および R_{5c} は独立して、 H 、 CN 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、置換または非置換の (C_3-C_6) -シクロアルキル、置換または非置換の 3～6 員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択され；

R_{5d} は、 H であり；および

式 (I) の化合物は、以下からなる群から選択される化合物ではないものとする：

a. $(S)-3-(4,5\text{-ジフルオロ}-2',6'\text{-ジメチル}-[1,1'\text{-ビフェニル}]-3\text{-イル})-3-((S)-2-(5-(2-(3\text{-フルオロアゼチジン}-1\text{-イル})\text{エチル})-4\text{-メチル}-2\text{-オキソピリジン}-1(2H)\text{-イル})-4\text{-メチルペンタンアミド})\text{プロパン酸}$ ；

b. $(S)-3-((S)-2-(5-(2-(\text{アゼチジン}-1\text{-イル})\text{エチル})-2\text{-オキソ}-4-(\text{トリフルオロメチル})\text{ピリジン}-1(2H)\text{-イル})-4\text{-メチルペンタンアミド})-3-(4\text{-フルオロ}-2',6'\text{-ジメチル}-5-(\text{トリフルオロメチル})-[1,1'\text{-ビフェニル}]-3\text{-イル})\text{プロパン酸}$ ；

c. $(S)-3-((S)-2-(5-(2-(\text{アゼチジン}-1\text{-イル})\text{エチル})-2\text{-オキソ}-4-(\text{トリフルオロメチル})\text{ピリジン}-1(2H)\text{-イル})-4\text{-メチルペンタンアミド})-3-(3',4\text{-ジフルオロ}-2',5,6'\text{-トリメチル}-[1,1'\text{-ビフェニル}]-3\text{-イル})\text{プロパン酸}$ ；

d. $(S)-3-((S)-2-(5-(2-(\text{アゼチジン}-1\text{-イル})\text{エチル})-2\text{-オキソ}-4-(\text{トリフルオロメチル})\text{ピリジン}-1(2H)\text{-イル})-4\text{-メチルペンタンアミド})-3-(4\text{-フルオロ}-3'\text{-メトキシ}-2',5,6'\text{-トリメチル}-[1,1'\text{-ビフェニル}]-3\text{-イル})\text{プロパン酸}$ ；

e. $(S)-3-(4,4'\text{-ジフルオロ}-2',5,6'\text{-トリメチル}-[1,1'\text{-ビフェニル}]-3\text{-イル})-3-((S)-2-(5-(2-(\text{ジメチルアミノ})\text{エチル})-2$

10

20

30

40

50

ルキレンー（ $C_1 - C_4$ ）ーアルコキシからなる群から選択されるが、ただし、 R_{3a} および R_{3b} の両方ともがHであることはないものとし；

R_{3c} は、Hであり；

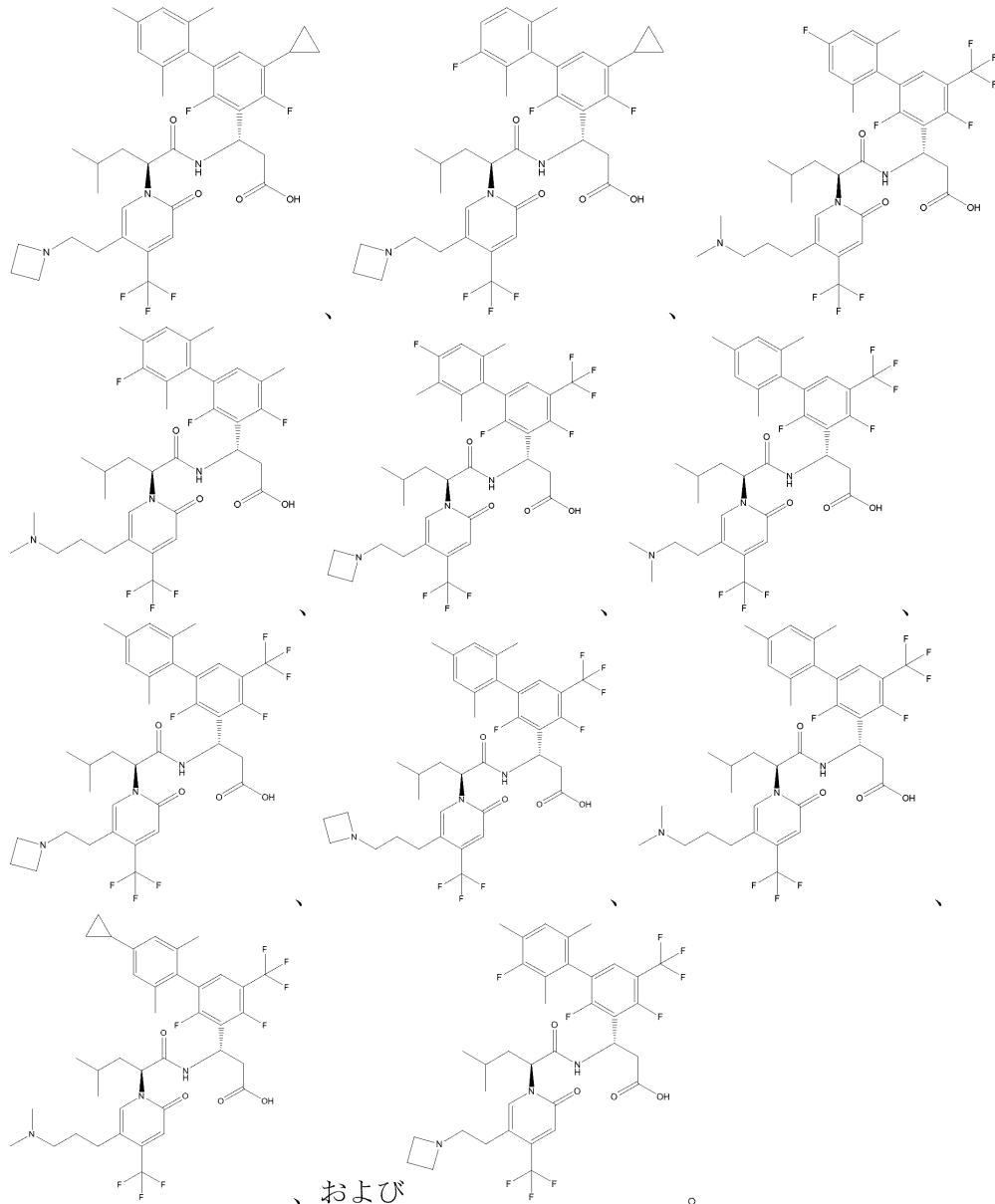
R_{3d} は、ハロゲン化物であり；

R_4 は、Hであり；

R_{5a} および R_{5e} はそれぞれ独立して、（ $C_1 - C_5$ ）ーアルキルから選択され；および R_{5b} 、 R_{5c} 、および R_{5d} は独立して、H、CN、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、置換または非置換の（ $C_1 - C_5$ ）ーアルキル、置換または非置換の（ $C_3 - C_6$ ）ーシクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および（ $C_1 - C_4$ ）ーアルコキシからなる群から選択され；

式（I a）の化合物は、以下からなる群から選択されないものとする：

【化120】



【0611】

一部の実施形態では、化合物は、式（I b）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩であってもよい：

10

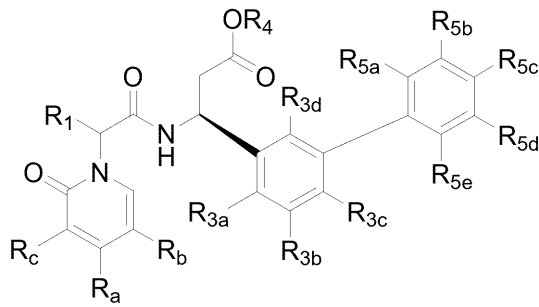
20

30

40

50

【化 1 2 1】



(I b) ,

10

式中、

 R_a は、 CF_3 であり； R_b は、置換または非置換の $-(C_1-C_5)$ アルキレン- $N-(R_x)(R_y)$ であり； R_x および R_y は独立して、置換または非置換の (C_1-C_6) -アルキルであるか；または R_x および R_y は、それらが結合する N と共に 4～6 員の環を形成し； R_c は、H であり； R_1 は、置換または非置換の (C_1-C_6) アルキルであり； R_{3a} および R_{3b} は独立して、H、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、置換または非置換の (C_3-C_6) -シクロアルキル、置換または非置換の 3～6 員のヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ -アルコキシ、 $-OCF_3$ および置換または非置換の (C_1-C_4) -アルキレン- (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択されるが、ただし、 R_{3a} および R_{3b} の両方ともが H であることはないものとし；

20

 R_{3c} は、H であり； R_{3d} は、ハロゲン化物であり； R_4 は、H であり； R_{5a} および R_{5e} はそれぞれ独立して、 (C_1-C_5) -アルキルから選択され；および R_{5b} 、 R_{5c} 、および R_{5d} は独立して、H、 CN 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、置換または非置換の (C_1-C_5) -アルキル、置換または非置換の (C_3-C_6) -シクロアルキル、置換または非置換の 3～6 員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択され；

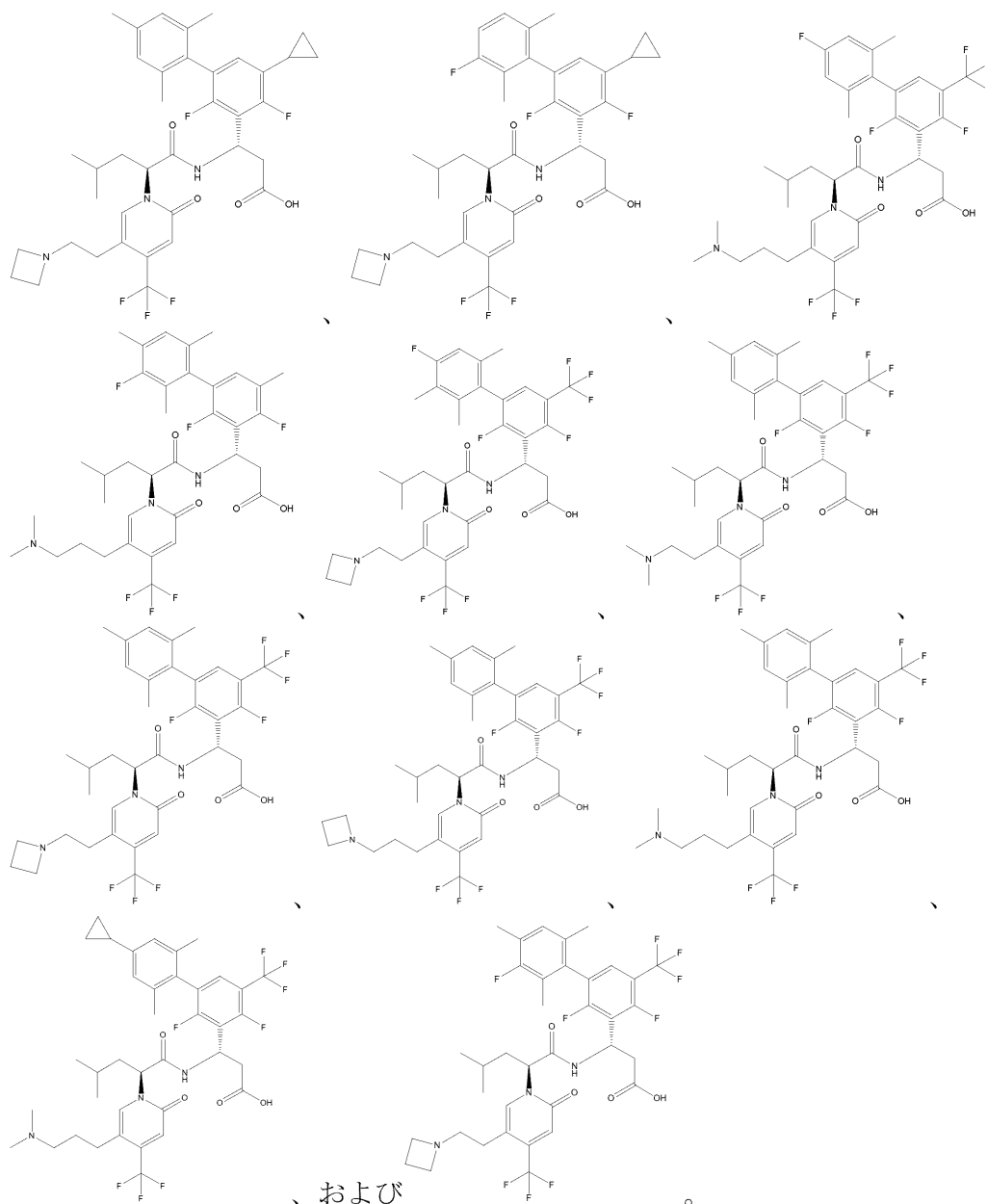
30

式 (I b) の化合物は、以下からなる群から選択されないものとする：

40

50

【化 1 2 2】



10

20

30

、 および

【0 6 1 2】

実施例 1. α 4 β 7 阻害剤合成に関する一般的なスキーム β -アミノ酸の合成

β -アミノ酸の合成は、例えば限定されないが、“*Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*,” Second Edition, Editors: Eusebio Juaristi, Vadim A. Soloshonok, First published: 27 January 2005, John Wiley & Sons, Inc.; Ellman et. Al Acc. Chem. Res. 2002. 35, 984–995; Franklin A. Davis and Bang-Chi Chen Chem. Soc. Rev., 1998, 27, 13–18; Jacobsen, M. F.; Skrydstrup, T. J. Org. Chem. 2003, 68, 7122; Tang, T. P.; Ellman, J. A. J. Org. Chem. 2002, 67, 7819; and Tang, T. P.; Ellman, J. A. J. Org. Chem. 1999, 64, 12などの文献中に記載される公知の手順を使用して実施することができる。

40

【0 6 1 3】

50

還元的アミノ化

【化123】



手順A：アミン（1当量）、アルデヒド（1.2当量）のDCM（1～2mL/mmollアミン）の混合液を、室温で30分間攪拌した。次いでNaBH(OAc)₃（1.5当量）を数回に分けて加えて、室温で一晩攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望のアミンを得た。

【0614】

手順B：アルデヒド（1当量）、アミン（1.05～2当量）のDCE（3～4mL/mmollのアルデヒド）の混合液を室温で10～30分間攪拌した。次いで、NaBH(OAc)₃（3～4当量）を数回に分けて加え、LC/MSが完了するまで室温1～16で攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望のアミンを得た。

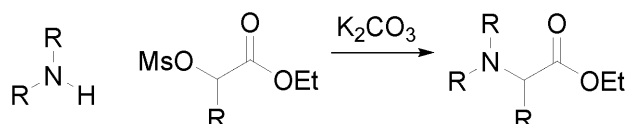
【0615】

手順C：アルデヒド（1当量）、AcOH（1.2当量）、アミン（1.05～2当量）のDCM（2～3mL/mmollアルデヒド）と、MeOH（0.5mL/mmollアルデヒド）の混合液を、室温で15～30分間攪拌した。次いでNaBH(OAc)₃（2当量）を数回に分けて加えて、LC/MSが完了するまで室温1～16で攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、所望のアミンを得た。

【0616】

アルキル化

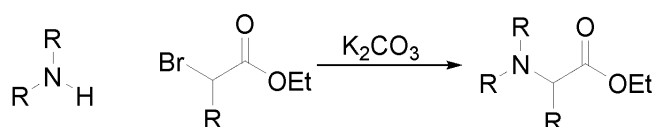
【化124】



手順A：アミン（1当量）のMeCN溶液（3～4mL/mmollアミン）に、メシル酸塩（1.5当量）およびK₂CO₃（3当量）を加えた。反応混合液を80℃で16時間攪拌した。反応混合液を真空中で濃縮し、残留物を逆相HPLCにより精製して、アルキル化生成物を得た。

【0617】

【化125】

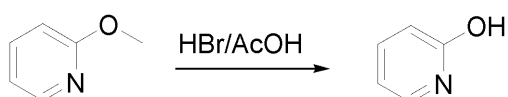


手順B：アミン（1当量）のMeCN溶液（3～4mL/mmollアミン）に、臭化アルキル（2当量）およびK₂CO₃（2当量）を加えた。反応混合液を80℃で16時間攪拌した。反応混合液を真空中で濃縮し、残留物を逆相HPLCにより精製して、アルキル化生成物を得た。

【0618】

フェノール脱保護

【化126】



10

20

30

40

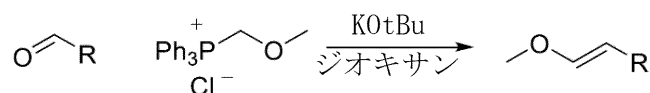
50

44%のHBr/AcOH(10mL/mmolの基質)中のメトキシピリジン(1当量)の混合液を、LCMSにより完了するまで55~75℃で5~16時間、加熱した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を逆相HPLCにより精製して、フェノール生成物を得た。

【0619】

ウィティッヒ反応

【化127】



10

手順A：(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド(1.5当量)、t-BuOK(2.5当量)のジオキサン(2mL/mmolホスホニウム塩)の混合液を、室温で15分間攪拌した。次いで、アルデヒド(1当量)のTHF(1mL/mmolアルデヒド)の溶液を加えた。混合液を室温で2~16時間攪拌した。反応混合液を完成させ(水で希釈し、EtOAcで抽出した；一つにまとめた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した)、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、エノールエーテル生成物を得た。

【0620】

手順B：(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド(1.1当量)、t-BuOK(2.5当量)のTHF(4mL/mmolホスホニウム塩)の混合液を、0℃で1時間攪拌した。次いで、アルデヒド(1当量)のTHF(2mL/mmolアルデヒド)溶液を加えた。混合液を室温で16時間攪拌した。反応混合液を完成させ(水で希釈し、EtOAcで抽出した；一つにまとめた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した)、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、エノールエーテル生成物を得た。

20

【0621】

エノールエーテルからアルデヒド

【化128】



30

手順A：エノールエーテル(1当量)を、TFA(2mL/mmol)を用いて室温で4時間処理した。溶媒を真空中で除去して、所望のアルデヒドを得た。

【0622】

手順B：エノールエーテル(1当量)を、HCOOH(2mL/mmol)を用いて70℃で2時間処理した。溶媒を真空中で除去して、所望のアルデヒドを得た。

【0623】

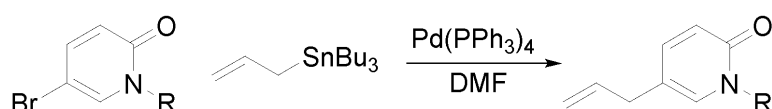
手順C：エノールエーテル(1当量)のDCM溶液(15mL/mmolエノールエーテル)に、TFA(2mL/mmol)および水(0.25mL/mmolエノールエーテル)を加えた。反応混合液を45℃で18時間攪拌した。反応液を完成させ(NaHCO₃でクエンチし、DCMで抽出した；一つにまとめた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過および濃縮した)、所望のアルデヒドを得た。

40

【0624】

スティル反応

【化129】



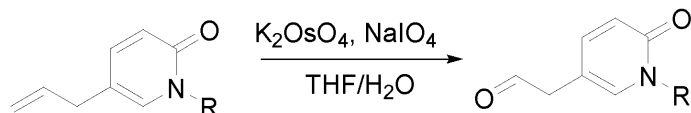
50

N₂下、臭化アリール（1当量）およびアリルスタンナン（1.2当量）のDMF溶液（3 mL / mmol 臭化アリール）に、Pd(PPh₃)₄（0.1当量）を添加した。反応液を、100℃で16時間攪拌した。反応液を真空中で濃縮し、次いでEtOAcで希釈し、20%KF水溶液に注ぎ、1時間攪拌して抽出した。一つにまとめた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過および濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た。

【0625】

アルケンからアルデヒド

【化130】



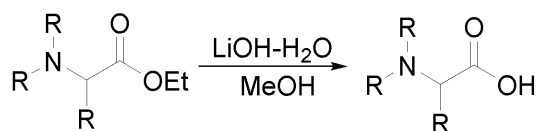
10

0℃のアルケン（1当量）のTHF/H₂O（1：1）溶液（10 mL / mmolのアルケン）に、K₂O s O₄ - 2 H₂O（0.01当量）を加えた。混合液を0℃で5分間攪拌し、次いでNaIO₄（3当量）のH₂O溶液（1 mL / mmolアルケン）を滴下して加えて、0℃で1時間攪拌し、次いで室温まで加温し、LCMSにより完了するまで攪拌した。反応液を完成させ（水で希釈し、EtOAcで抽出した；一つにまとめた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過および濃縮した）、所望のアルデヒドを得た。

【0626】

エステルから酸

【化131】



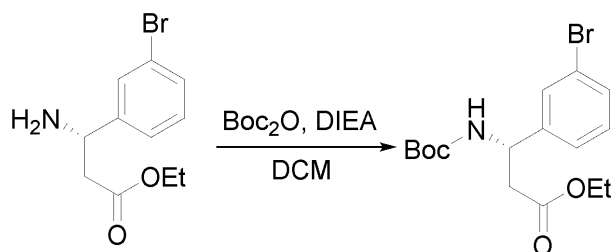
20

エステル（1当量）を、LiOH-H₂O（3～5当量）のMeOH（1～3 mL / mmol エステル）および水（1～3 mL / mmol エステル）の溶液を用いて、室温で1～5時間処理した。反応液を、1N HClを用いてpH=3に酸性化し、濃縮した。残留物を、分取HPLCにより精製し、所望のカルボン酸生成物を得た。

【0627】

アミン保護

【化132】



40

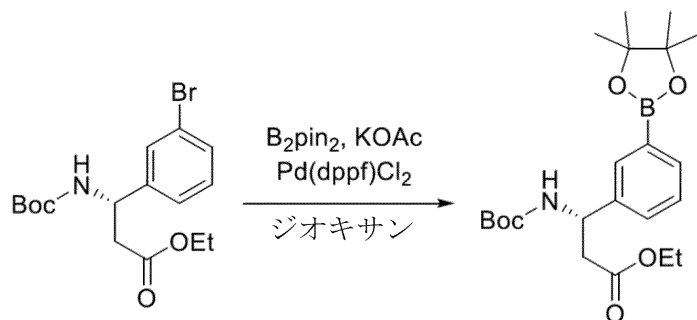
アミン（1当量）、DIEA（3当量）、およびBoc₂O（2当量）の混合物を、DCM（5 mL / mmol アミン）中、LCMSにより完了されるまで、室温で16時間攪拌した。反応液を完成させ（0.5N HCl、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、DCMで抽出した；一つにまとめた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および濃縮した）、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

【0628】

アリールボランの調製

50

【化133】



10

臭化アリール（1当量）、 B_2pin_2 （1.2当量）、 $Pd(dppf)Cl_2$ （0.05当量）、およびKOAc（3当量）のジオキサン混合液（10mL/mmol臭化アリール）を、 N_2 下、LCMSにより完了するまで2～5時間、110℃で攪拌した。反応液を濾過し、真空中で濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の臭化アリールを得た。

【0629】

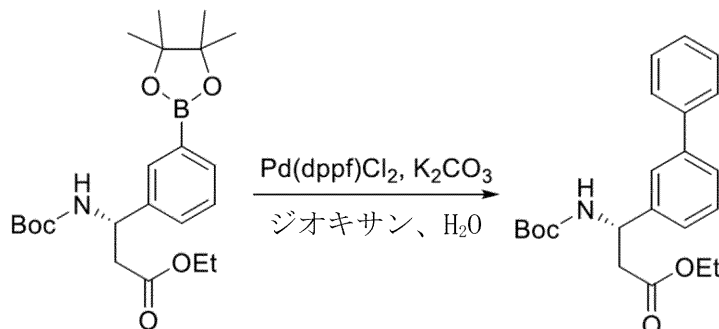
スズキカップリング

“Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds” N. Miyaura; A. Suzuki Chem. Rev. 1995, 957, 2457-2483.

20

【0630】

【化134】



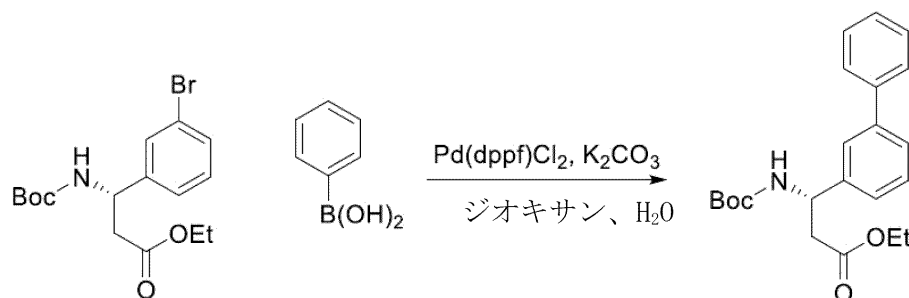
30

手順A：アリールボラン（1当量）のジオキサン溶液（10mL/mmolアリールボラン）に、臭化アリール（1.2当量）、 $Pd(dppf)Cl_2$ （0.1当量）、 K_2CO_3 （2当量）、および水（2mL/mmol）を加えた。反応物液、 N_2 下、110℃で3時間攪拌した。反応を完成させ（ブラインで洗浄し、EtOAcで抽出した；一つにまとめた抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した）、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、所望のビアリール生成物を得た。

【0631】

40

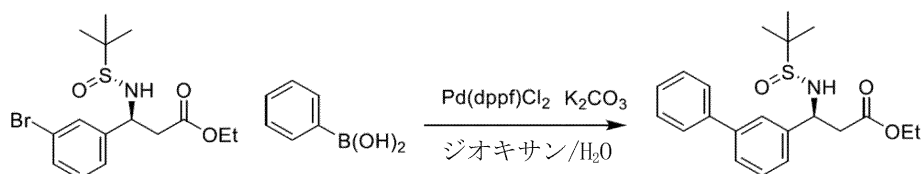
【化135】



50

手順B：臭化アリール（1当量）およびアリールボラン（1.1当量）のジオキサン溶液（10 mL / mmol 臭化アリール）に、 K_2CO_3 （2当量）の水溶液（2 mL / mmol）およびPd(dppf) Cl_2 （0.1当量）を添加した。反応物液、 N_2 下、110℃で2時間攪拌した。反応を完成させ（ブラインで洗浄し、EtOAcで抽出した；一つにまとめた抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した）、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、所望のビアリール生成物を得た。

【化136】



10

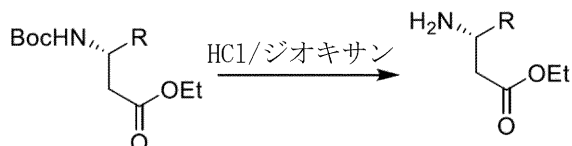
手順C：臭化アリール（1当量）、アリールボラン（2.0当量）、 K_2CO_3 （3当量）、およびPd(dppf) Cl_2 （0.05当量）のジオキサン（10 mL / mmol 臭化アリール）と水（1 mL / mmol）の混合液を、LCMSにより完了されるまで、 N_2 下、110℃で2時間攪拌した。反応を完成させ（ブラインで洗浄し、EtOAcで抽出した；一つにまとめた抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した）、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、所望のビアリール生成物を得た。

【0632】

20

Boc脱保護

【化137】



Boc保護アミン（1当量）のDCM溶液（4 mL / mmol アミン）を、4 M HCl-ジオキサン（12当量）に添加した。反応液を、LCMSにより完了されるまで、1～2時間攪拌した。反応液を真空中で濃縮して、所望のアミンを得た。

30

【0633】

tert-ブチルスルフィニル脱保護

【化138】



tert-ブチルスルフィニルアミン（1当量）のDCM溶液（0.5 mL / mmol）に、4 MのHCl-ジオキサン（1.7当量）を加えた。反応液を、LCMSにより完了されるまで、0.5～1時間攪拌した。反応液を濃縮して、分取HPLCにより精製し、所望のアミンを得た。

40

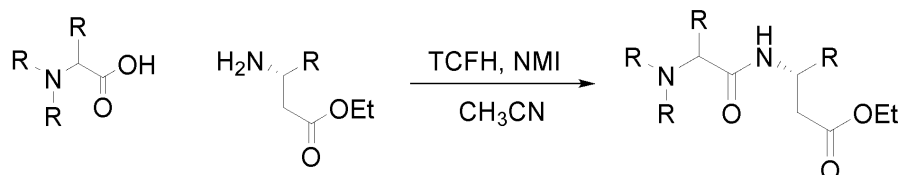
【0634】

アミド結合形成

“Peptide Coupling Reagents, More than a Letter Soup” A. El-Faham, F. Albericio Chem. Rev. 2011, 111, 11, 6557–6602; “Amide bond formation and peptide coupling” C. A. G. N. Montalbetti; V. Falque Tetrahedron 2005, 61, 10827–10852.

50

【化 1 3 9】



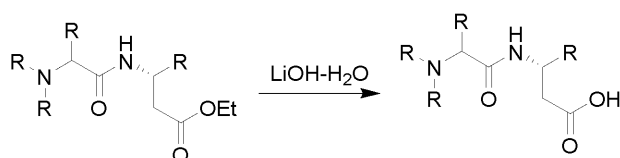
アミン（1当量）、カルボン酸（1当量）、TCFH（2当量）、およびNMI（4当量）のCH₃CN（10mL/mmoll アミン）での混合液を、LCMSにより完了されるまで、室温で1～2時間攪拌した。反応液を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望のアミン生成物を得た。

10

【0 6 3 5】

エステル加水分解

【化 1 4 0】



エステル（1当量）を、LiOH-H₂O（3～5当量）のMeOH（1～3mL/mmoll エステル）および水（1～3mL/mmoll エステル）の溶液を用いて、室温で1～5時間処理した。反応液を、1N HClを用いてpH=4～5に酸性化し、濃縮した。残留物を、分取HPLCにより精製し、所望のカルボン酸生成物を得た。

20

【0 6 3 6】

分析方法

LCMS分析方法

最終化合物を、214nmおよび254nmのUV検出器のモニタリング、およびESI+イオン化モードで110～800amuをスキャンする質量分析でのLC/MS条件を使用して分析した。

【0 6 3 7】

LC/MS A：カラム：XBridge C18、4.6 X 50mm、3.5μm、移動相：A 水（10mMの炭酸水素アンモニウム）、B CH₃CN；勾配：1.4分で5%～95%B、次いで、1.6分間保持；流速：1.8mL/分；オープン温度 50℃。

30

【0 6 3 8】

LC/MS B：カラム：SunFire C18、4.6 X 50mm、3.5μm；移動相：A 水（0.01% TFA）、B CH₃CN；勾配：1.5分で5%～95%B、次いで、1.5分間保持；流速：2.0mL/分；オープン温度 50℃。

【0 6 3 9】

LC/MS C：カラム：XBridge C18、4.6 X 50mm、3.5μm、移動相：A 水（10mMの炭酸水素アンモニウム）、B CH₃CN；勾配：1.5分で5%～95%B、次いで、1.5分間保持；流速：1.8mL/分；オープン温度 50℃。

40

【0 6 4 0】

LC/MS D：カラム：Poroshell 120 EC-C138、4.6 X 30mm、2.7μm；移動相：A 水（0.01% TFA）、B CH₃CN（0.01% TFA）；勾配：1.2分で5%～95%B、次いで、1.8分間保持；流速：2.2mL/分；オープン温度 50℃。

【0 6 4 1】

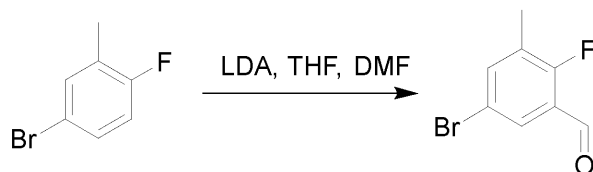
実施例 2 A．中間体の調製

50

(S) - 3 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 3 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) プロパン酸エチルの調製

工程 1 : 5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - メチルベンズアルデヒド

【化 1 4 1】

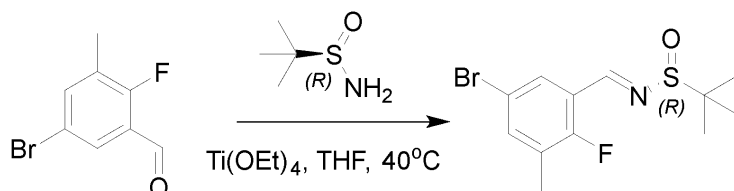


窒素雰囲気下、 -78°C で、4 - ブロモ - 1 - フルオロ - 2 - メチルベンゼン (10.0 g、52.9 mmol、1.0 当量) の無水 THF 溶液 (100.0 mL) に、リチウムジイソプロピルアミド (2.0 M、39.7 mL、79.4 mmol、1.5 当量) を滴下して 10 分間にわたり加え、1 時間、 -78°C で攪拌した。DMF (15.0 mL) を滴下して加え、混合液を -78°C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合液を飽和 NH_4Cl 水溶液 (100 mL) を用いて 0°C でクエンチし、 EtOAc (100 mL $\times$ 2) を用いて抽出した。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラム (石油エーテル : EtOAc 9 : 1) により精製し、白色固形物として、5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - メチルベンズアルデヒド (8.0 g) を得た。収率 70% (ESI 218.9 $[\text{M} + \text{H}]^+$)。

【0 6 4 2】

工程 2 : (R, E) - N - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - メチルベンジリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

【化 1 4 2】



窒素雰囲気下、5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - メチルベンズアルデヒド (8.0 g、36.9 mmol、1.00 当量) および (R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (5.4 g、44.3 mmol、1.2 当量) の無水 THF (80 mL) の混合液に、 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (12.6 g、55.4 mmol、1.50 当量) を 30°C 未満に温度を維持しながら室温で滴下して加えた。反応混合液を 40°C に加温し、1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。水 (80 mL) および EtOAc (80 mL) を混合液に加え、室温で 5 分間攪拌した。混合液を濾過し、 EtOAc (50 mL) で洗浄した。ろ過液を分離させた。有機層を水 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過、および真空中で濃縮し、粗生成物の (R, E) - N - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - メチルベンジリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (12.0 g、粗) を黄色固形物として得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。収率 100% (ESI 320.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$)。

【0 6 4 3】

工程 3 : (S) - 3 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 3 - (((R) - t e r t - ブチルスルフィニル) アミノ) プロパン酸エチル

10

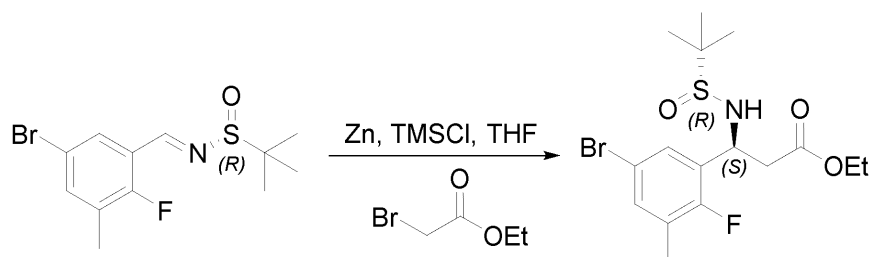
20

30

40

50

【化 1 4 3】

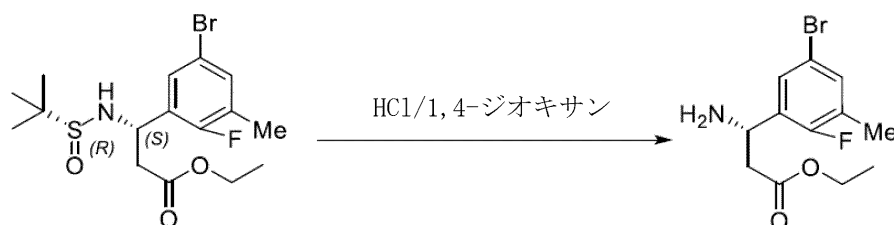


窒素雰囲気下、Zn (12.2 g、187.5 mmol、5.0 当量) の THF 混合液 (200 mL) に、クロロトリメチルシラン (0.8 g、7.5 mmol、0.2 当量) を室温で滴下して加えた。混合液を窒素雰囲気下、60℃で1時間攪拌し、20～30℃に冷却した。2-ブロモ酢酸エチル (1.57 g、9.4 mmol、0.25 当量) を20～30℃で滴下して加えた。反応混合液が発熱し始めたら、残りの2-ブロモ酢酸エチル (14.4 g、86.3 mmol、2.3 当量) を滴下して加えて、その間、反応混合液を50～60℃に維持した。添加完了後、反応混合液を、窒素雰囲気下、60℃で1時間攪拌した。反応混合液を0℃に冷却し、(R, E)-N-(5-ブロモ-2-フルオロ-3-メチルベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (12.0 g、37.5 mmol) の無水THF (30 mL) の溶液を滴下して加え、25℃で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。MTBE (150 mL) およびクエン酸 (3 g) の水溶液 (100 mL) を、混合液に加えた。混合物を分離させた。水層を、MTBE (150 mL x 2) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 3:1) により精製して、(S)-3-(5-ブロモ-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル) アミノ) プロパン酸エチル (9.0 g) を得た。収率59% (ESI 408.0 [M+H]⁺)。

【0644】

工程4: (S)-3-アミノ-3-(5-ブロモ-2-フルオロ-3-メチルフェニル) プロパン酸エチル

【化 1 4 4】



(S)-3-(5-ブロモ-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル) アミノ) プロパン酸エチル (8.0 g、19.6 mmol、1.00 当量) のDCM溶液 (20 mL) に、HCl-ジオキサン (4 M、20 mL、80.0 mmol、4.08 当量) を加え、室温で4時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液をろ過し、真空中で濃縮して、粗生成物の(S)-3-アミノ-3-(5-ブロモ-2-フルオロ-3-メチルフェニル) プロパン酸エチル (8.0 g) を黄色油状物として得て、これを次の工程にさらに精製することなく使用した。収率100% (ESI 304.2 [M+H]⁺)。

【0645】

工程5: エチル (S)-エチル 3-(5-ブロモ-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) プロパン酸塩

10

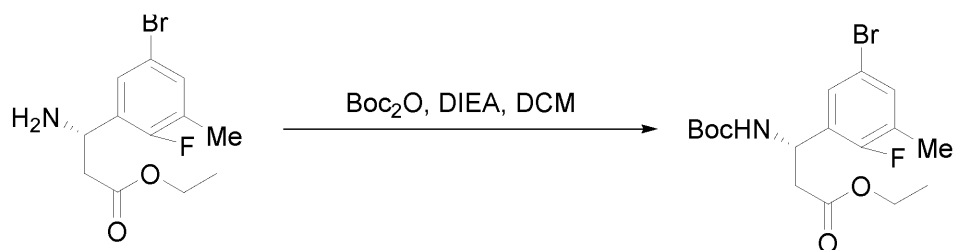
20

30

40

50

【化 1 4 5】

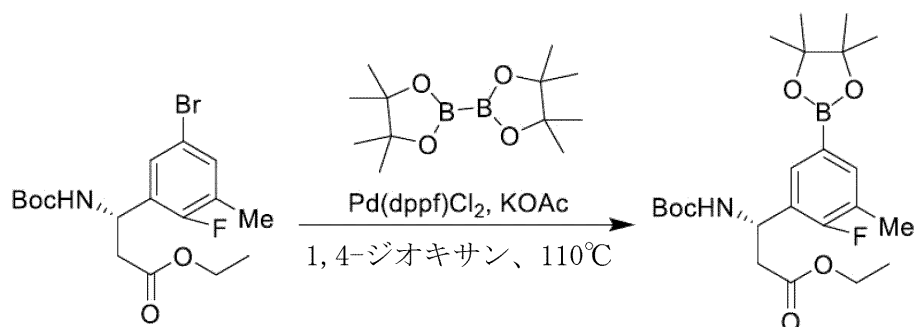


(S) - 3 - アミノ - 3 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) プロパン酸エチル (8 . 0 g 、 19 . 6 mmol 、 1 . 00 当量) の DCM 溶液 (100 mL) に、DIEA (7 . 6 g 、 59 . 0 mmol 、 3 . 00 当量) および Boc_2O (8 . 6 g 、 39 . 2 mmol 、 2 . 00 当量) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合液を DCM (200 mL) で希釈し、0 . 5 N HCl (50 mL $\times$ 3) 、飽和 NaHCO_3 (50 mL) 、およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム (石油エーテル : EtOAc 3 : 1) により精製して、(S) - 3 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロパン酸エチル (6 . 0 g) を褐色油状物として得た。収率 75 % (ESI 404 . 1 (M+H)⁺) 。

【0 6 4 6】

(S) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (2 - フルオロ - 3 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸エチルの調製

【化 1 4 6】



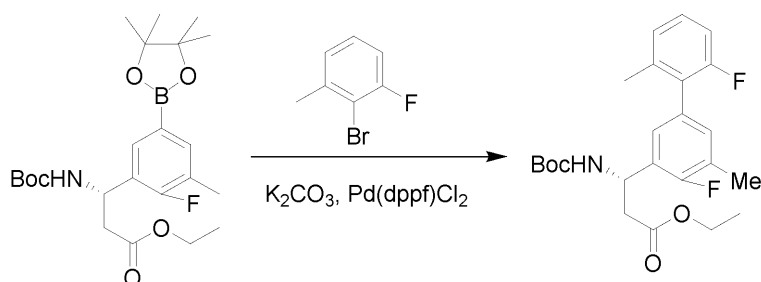
(S) - 3 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロパン酸エチル (1 . 0 g 、 2 . 48 mmol 、 1 . 0 当量) 、ビス (ピナコラート) ジボロン (756 . 28 mg 、 2 . 98 mmol 、 1 . 2 当量) 、Pd (dppf) Cl_2 (90 . 65 mg 、 0 . 13 mmol 、 0 . 05 当量) および KOAc (729 . 12 mg 、 7 . 44 mmol 、 3 . 0 当量) の 1 , 4 - ジオキサソ (20 mL) の混合液を、110°C で 3 時間、窒素雰囲気下で攪拌した。反応混合液を室温に冷却し、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル : EtOAc 2 : 1) により精製して、(S) - エチル 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (2 - フルオロ - 3 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸塩 (1 . 0 g) を無色油状物として得た。収率 89 % (ESI 452 . 2 (M+H)⁺) 。

【0 6 4 7】

(S) - 3 - アミノ - 3 - (2 ' , 4 - ジフルオロ - 5 , 6 ' - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチルの調製

工程 1 : (S) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (2 ' , 4 - ジ

フルオロ-5, 6'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル
【化147】



10

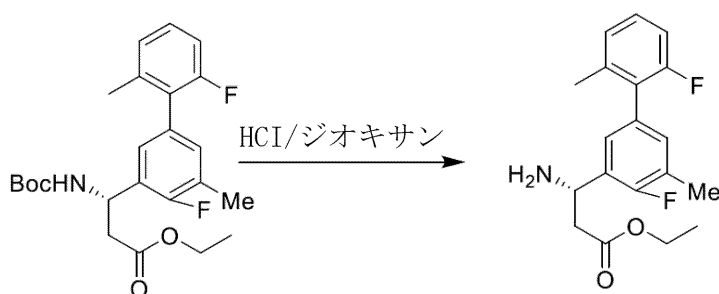
(S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(2'-fluoro-3-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporan-2-yl)phenyl)propanoic acid ethyl ester (300 mg, 0.66 mmol, 1.0 equiv) のジオキサン溶液 (5 mL) に、2-ブロモ-1-フルオロ-3-メチルベンゼン (150 mg, 0.79 mmol, 1.2 equiv)、Pd(dppf)Cl₂ (48 mg, 0.066 mmol, 0.1 equiv)、K₂CO₃ (182 mg, 1.32 mmol, 2.0 equiv) および水 (1 mL) を加えた。反応混合液を、窒素雰囲気下、110℃で3時間攪拌した。水 (10 mL) を加え、溶液を EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 8:1) により精製して、(S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(2',4'-ジフルオロ-5,6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (210 mg) を無色油状物として得た。収率 73% (ESI 334.1 [M+H - 100]⁺)。

20

【0648】

工程2: (S)-3-アミノ-3-(2',4'-ジフルオロ-5,6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化148】



30

(S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(2',4'-ジフルオロ-5,6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (210 mg, 0.48 mmol, 1.0 equiv) のDCM (2 mL) の攪拌溶液に、HCl-ジオキサン (4 M, 3.0 mL, 6.0 mmol, 12.5 equiv) を加えた。混合液を室温で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を真空中で濃縮して、無色油状物として、(S)-3-アミノ-3-(2',4'-ジフルオロ-5,6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (160 mg) を得た。収率 99% ((ESI 334.1 [M+H]⁺)。

40

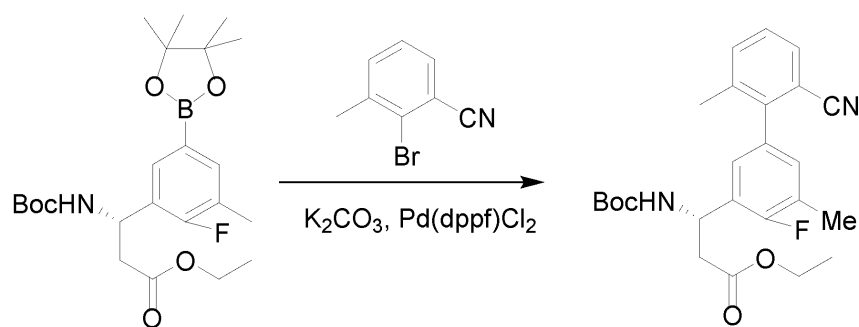
【0649】

(S)-3-アミノ-3-(2'-シアノ-4-フルオロ-5,6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル塩酸塩の調製

工程1: (S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(2'-シアノ

50

－４－フルオロ－５，６’－ジメチル－〔１，１’－ビフェニル〕－３－イル）プロパン酸エチル
【化１４９】



10

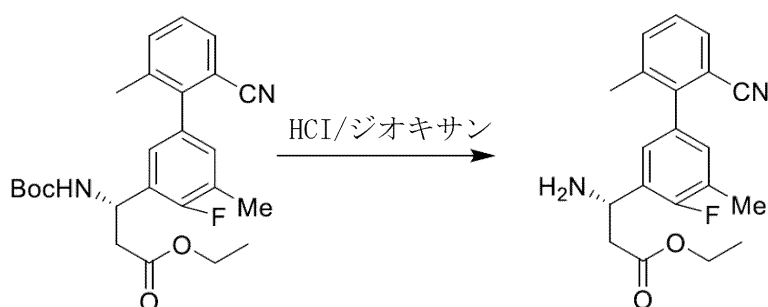
(S)－３－((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)－３－(２-フルオロ－３-メチル－５-(４，４，５，５-テトラメチル－１，３，２-ジオキサボロラン－２-イル)フェニル)プロパン酸エチル(350mg、0.77mmol、1.0当量)のジオキサン溶液(10mL)に、２-ブロモ－３-メチルベンゾニトリル(226mg、1.16mmol、1.5当量)、Pd(dppf)Cl₂(56mg、0.077mmol)、K₂CO₃(193mg、1.4mmol、1.8当量)および水(2mL)を加えた。反応混合液を、窒素雰囲気下、110℃で3時間撹拌した。水(20mL)を加え、溶液をEtOAc(20mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機相をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム(石油エーテル：EtOAc 4：1)により精製して、無色油状物として、(S)－３－((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)－３－(２’-シアノ－４-フルオロ－５，６’-ジメチル－〔１，１’-ビフェニル〕－３-イル)プロパン酸エチル(260mg)を得た。収率76%(ESI 341.1[M+H-100]⁺)。

20

【0650】

工程２：(S)－３-アミノ－３-(２’-シアノ－４-フルオロ－５，６’-ジメチル－〔１，１’-ビフェニル〕－３-イル)プロパン酸エチル塩酸塩

【化１５０】



30

(S)－３－((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)－３-(２’-シアノ－４-フルオロ－５，６’-ジメチル－〔１，１’-ビフェニル〕－３-イル)プロパン酸エチル(230mg、0.52mmol、1.0当量)のDCM溶液(2mL)に、HCl-ジオキサン(4M、2.0mL、4.0mmol、7.7当量)を加えた。混合液を室温で1時間撹拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を真空中で濃縮して、黄色油状物として、(S)－３-アミノ－３-(２’-シアノ－４-フルオロ－５，６’-ジメチル－〔１，１’-ビフェニル〕－３-イル)プロパン酸エチル塩酸塩(180mg)を得た。収率91%(ESI 341.1[M+H]⁺)。

40

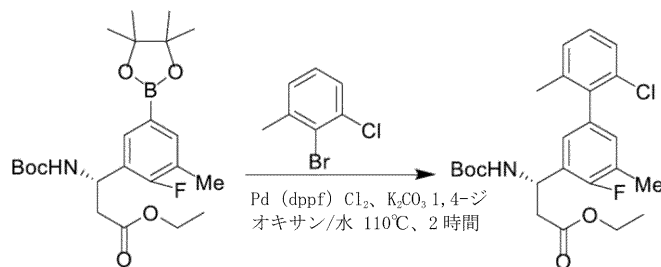
【0651】

(S)－３-アミノ－３-(２’-クロロ－４-フルオロ－５，６’-ジメチル－〔１，１’-ビフェニル〕－３-イル)プロパン酸エチルの調製

50

工程 1 : (S) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (2' - クロロ - 4 - フルオロ - 5, 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル

【化 1 5 1】



10

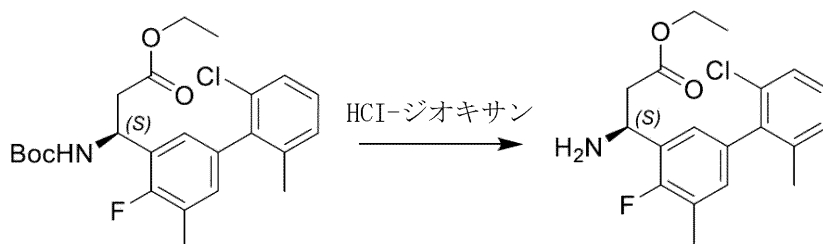
(S) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (2 - フルオロ - 3 - メチル - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸エチル (1. 0 g、2. 22 mmol、1. 00 当量)、2 - ブロモ - 1 - クロロ - 3 - メチルベンゼン (543 mg、2. 66 mmol、1. 20 当量)、 K_2CO_3 (613 mg、4. 44 mmol、2. 0 当量) および $Pd(dppf)Cl_2$ (81 mg、0. 11 mmol、0. 05 当量) のジオキサン (10 mL) と H_2O (2 mL) の混合液を、窒素雰囲気下、110℃で2時間撹拌した。水 (30 mL) を加え、溶液を $EtOAc$ (30 mL × 3) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム (石油エーテル : $EtOAc$ 2 : 1) により精製して、無色油状物として、(S) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (2' - クロロ - 4 - フルオロ - 5, 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (800 mg) を得た。収率 80% (ESI 450. 18 [$M+H$]⁺)。

20

【0 6 5 2】

工程 2 : (S) - 3 - アミノ - 3 - (2' - クロロ - 4 - フルオロ - 5, 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル

【化 1 5 2】



30

(S) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (2' - クロロ - 4 - フルオロ - 5, 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (300 mg、0. 67 mmol、1. 00 当量) の DCM 溶液 (9 mL) に、 HCl - ジオキサン (4 M、9. 0 mL、36. 0 mmol、53. 73 当量) を加え、室温で1時間撹拌した。 $LCMS$ は、反応が完了したことを示した。混合液を真空中で濃縮して、(S) - 3 - アミノ - 3 - (2' - クロロ - 4 - フルオロ - 5, 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (200 mg) を白色固形物として得て、これをさらに精製することなく次の反応に直接使用した。収率 86% (ESI 350. 1 [$M+H$]⁺)。

40

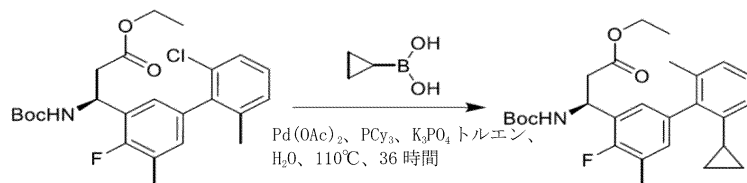
【0 6 5 3】

(S) - 3 - アミノ - 3 - (2' - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 5, 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチルの調製

50

工程 1：(S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2'-シクロプロピル-4-フルオロ-5,6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化 1 5 3】



10

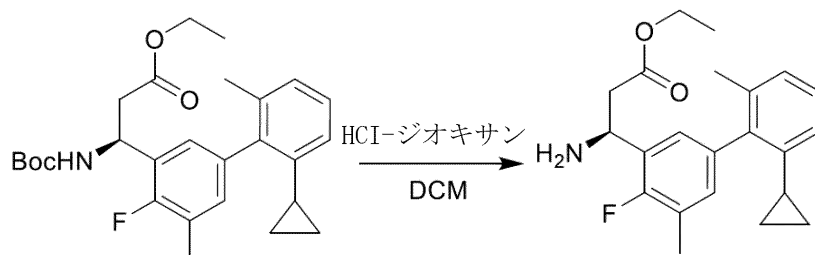
(S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2'-クロロ-4-フルオロ-5,6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (500mg、1.12mmol、1.00当量)、シクロプロピルボロン酸 (116mg、1.35mmol、1.20当量)、 K_3PO_4 (475mg、2.24mmol、2.00当量)、 PCy_3 (31mg、0.11mmol、0.10当量) および $Pd(OAc)_2$ (11mg、0.11mmol、0.10当量) のジオキサン (10mL) と H_2O (2mL) の混合液を、窒素雰囲気下、110°Cで36時間撹拌した。水 (30mL) を加え、溶液を $EtOAc$ (30mL×3) で抽出した。一つにまとめた有機相をブライン (20mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム (石油エーテル： $EtOAc$ 2:1) により精製して、無色油状物として、(S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2'-シクロプロピル-4-フルオロ-5,6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (400mg) を得た。収率 79% (ESI 456.2 $[M+H]^+$)。

20

【0 6 5 4】

工程 2：(S)-3-アミノ-3-(2'-シクロプロピル-4-フルオロ-5,6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化 1 5 4】



30

(S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2'-シクロプロピル-4-フルオロ-5,6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (400mg、0.88mmol、1.0当量) の DCM (9mL) の混合液、 HCl -ジオキサン (4M、9.0mL、36.0mmol、40.9当量) を加え、室温で1時間撹拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を真空中で濃縮して、(S)-3-アミノ-3-(2'-シクロプロピル-4-フルオロ-5,6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (300mg) を白色固形物として得て、これをさらに精製することなく次の反応に直接使用した。収率 96% (ESI 356.2 $[M+H]^+$)。

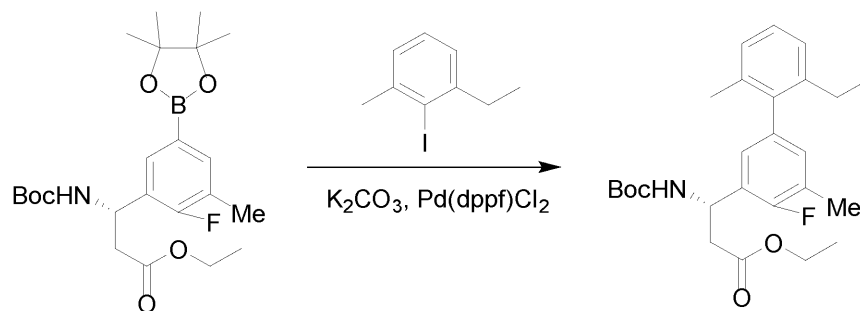
40

【0 6 5 5】

(S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-4'-メトキシ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル塩酸塩の調製
工程 1：(S)-3-アミノ-3-(2'-エチル-4-フルオロ-5,6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル塩酸塩

50

【化 1 5 5】



10

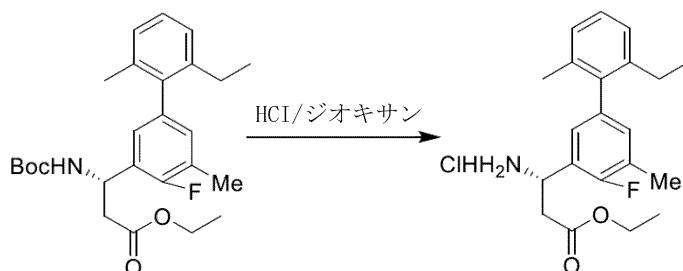
(S)-3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(2-fluoro-3-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasaborolan-2-yl)phenyl)propanoic acid ethyl (350 mg, 0.77 mmol, 1.0 equiv) のジオキサン溶液 (10 mL) に、1-エチル-2-ヨード-3-メチルベンゼン (286 mg, 1.16 mmol, 1.5 equiv)、Pd(dppf)Cl₂ (56 mg, 0.077 mmol, 0.1 equiv)、K₂CO₃ (193 mg, 1.4 mmol, 1.8 equiv) と水 (2 mL) を加えた。反応混合液を、窒素雰囲気下、110℃で3時間撹拌した。水 (10 mL) を加え、溶液を EtOAc (20 mL×3) で抽出した。一つにまとめた有機相をブライン (60 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 4:1) により精製して、無色油状物として、(S)-3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(2'-ethyl-4-fluoro-5,6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ethyl (240 mg) を得た。収率 70% (ESI 344.2 [M+H-100]⁺)。

20

【0 6 5 6】

工程 2: (S)-3-アミノ-3-(2'-ethyl-4-fluoro-5,6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ethyl 塩酸塩

【化 1 5 6】



30

(S)-3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(2'-ethyl-4-fluoro-5,6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ethyl (210 mg, 0.47 mmol, 1.0 equiv) の DCM (2 mL) の撹拌溶液に、HCl-ジオキサン (4 M, 3.0 mL, 6.0 mmol, 12.8 equiv) を加えた。混合液を室温で1時間撹拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合液を真空中で濃縮して、無色油状物として、(S)-3-アミノ-3-(2'-ethyl-4-fluoro-5,6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ethyl 塩酸塩 (170 mg) を得た。収率 94% (ESI 344.1 [M+H]⁺)。

40

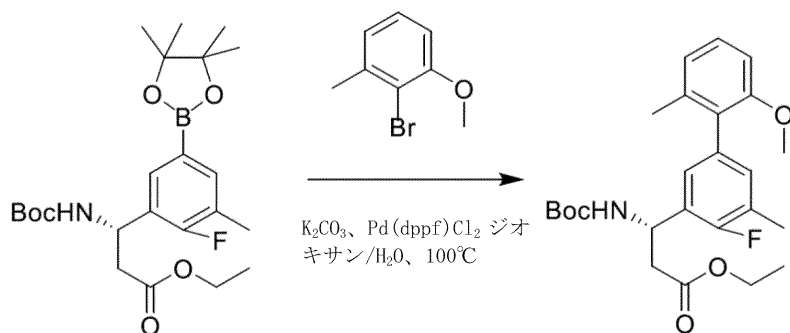
【0 6 5 7】

(S)-エチル 3-アミノ-3-(4-fluoro-2'-methoxy-5,6'-dimethylbiphenyl-3-yl)propanoate の調製

工程 1: (S)-3-(tert-butylsulfinylamino)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetramethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ethyl

50

【化157】



10

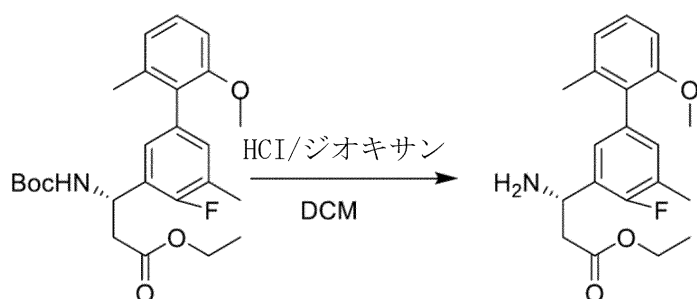
(S)-エチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(2-フルオロ-3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン酸塩(1 g、2.22 mmol、1.0当量)、2-ブロモ-1-メトキシ-3-メチルベンゼン(666 mg、3.33 mmol、1.5当量)、 K_2CO_3 (919 mg、6.66 mmol、3.0当量)および $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (162 mg、0.222 mmol、0.1当量)のジオキサン(15 mL)と H_2O (1.5 mL)の混合液を、窒素雰囲気下、 100°C で3時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合液を室温まで冷却した。水(50 mL)を加え、混合液をEtOAc(50 mL×3)で抽出した。混合有機層をブライン(100 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc 2:1)により精製して、(S)-エチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロ-2'-メトキシ-5,6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(0.96 g)を黄色油状物として得た。収率97%(ESI 346.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$)。

20

【0658】

工程2: (S)-エチル3-アミノ-3-(4-フルオロ-2'-メトキシ-5,6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

【化158】



30

(S)-エチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロ-2'-メトキシ-5,6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(0.96 g、2.15 mmol、1.0当量)のDCM(7 mL)の攪拌溶液に、HCl-ジオキサン(4 M、2.15 mL、4当量)を加え、 25°C で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を真空中で濃縮し、残留物を、C18/40 gカラムでの逆相HPLC(A:水 10 mM NH_4HCO_3 、B:MeOH、0~100%)により精製して、(S)-エチル3-アミノ-3-(4-フルオロ-2'-メトキシ-5,6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(0.6 g)を黄色油状物として得た。収率81%(ESI 346.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$)。

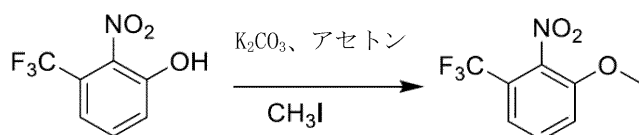
40

【0659】

(S)-エチル3-アミノ-3-(4-フルオロ-2'-メトキシ-5-メチル-6'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩の調製

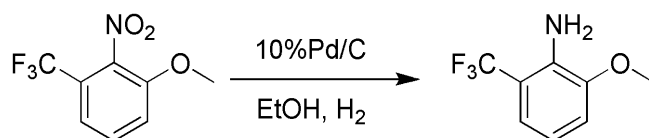
50

工程 1：1-メトキシ-2-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン
【化 1 5 9】



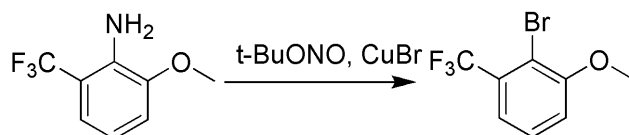
2-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェノール (1.5 g、7.25 mmol、1.0 当量) のアセトン (20 mL) の混合液に、 K_2CO_3 (3 g、21.75 mmol、3 当量) および CH_3I (5.15 g、36.25 mmol、5 当量) を加え、室温で 16 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合液をろ過し、 $EtOAc$ (20 mL) で洗浄した。ろ過液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル： $EtOAc$ 2:1) により精製して、1-メトキシ-2-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン (1.3 g) を白色固形物として得た。収率 81%。
【0660】

工程 2：2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)アニリン
【化 1 6 0】



1-メトキシ-2-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン (1.3 g、5.88 mmol、1.0 当量) の $EtOH$ (20 mL) の混合液に、10% Pd/C (700 mg) を加え、 H_2 雰囲気下 (2 L、1 atm)、室温で 16 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合液をろ過し、濾過液を真空中で濃縮して、2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)アニリン (0.75 g) を白色固形物として得た。収率 67% (ESI 192.1 $[M+H]^+$)。
【0661】

工程 3：2-ブロモ-1-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン
【化 1 6 1】



2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)アニリン (700 mg、3.66 mmol、1.0 当量) の $MeCN$ (15 mL) の混合液に、 $t-BuONO$ (565 mg、5.49 mmol、1.5 当量) および $CuBr$ (628 mg、4.39 mmol、1.2 当量) を加えた。混合物を 60 °C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル： $EtOAc$ 10:1) により精製して、2-ブロモ-1-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン (400 mg) を無色油状物として得た。収率 43%。
【0662】

工程 4：(S)-エチル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロ-2'-メトキシ-5-メチル-6'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

10

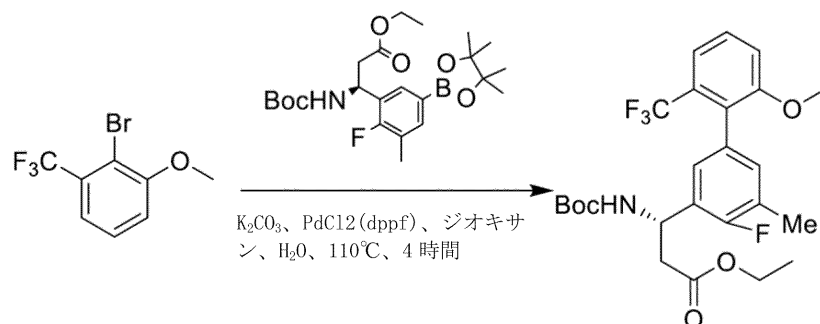
20

30

40

50

【化162】



10

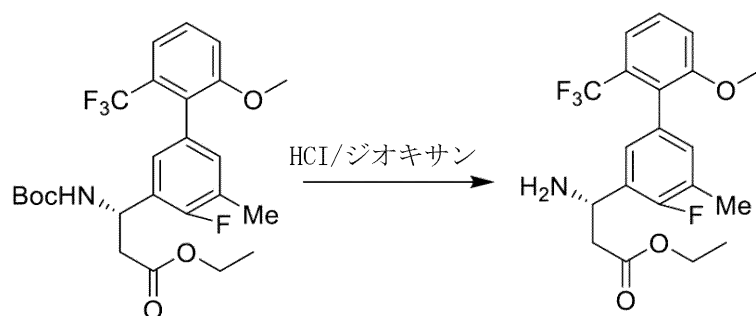
2-ブロモ-1-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(400mg、1.57mmol、1.00当量)、(S)-エチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロ-2'-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン酸塩(708mg、1.57mmol、1.0当量)、 K_2CO_3 (650mg、4.71mmol、3.0当量)および $Pd(dppf)Cl_2$ (115mg、0.157mmol、0.1当量)のジオキサン(8mL)および H_2O (0.8mL)の混合液を、窒素雰囲気下、110°Cで4時間撹拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を室温まで冷却した。水(30mL)を加え、混合液を $EtOAc$ (30mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機相をブライン(30mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム(石油エーテル: $EtOAc$ 10:1)により精製して、無色油状物として、(S)-エチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロ-2'-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン酸塩(400mg)を得た。収率51%(ESI 400.1 $[M-Boc]^+$)。

20

【0663】

工程5: (S)-エチル3-アミノ-3-(4-フルオロ-2'-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン酸塩

【化163】



30

(S)-エチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロ-2'-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン酸塩(400mg、0.8mmol、1.00当量)のDCM(6mL)の撹拌溶液に、HCl-ジオキサン(4M、0.8mL、3.2mmol、4当量)を加え、室温で2時間撹拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を真空中で濃縮し、残留物を、C18/120gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH_4HCO_3 、B:MeOH、0~100%)により精製して、(S)-エチル3-アミノ-3-(4-フルオロ-2'-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン酸塩(280mg)を無色油状物として得た。収率87%(ESI 400.1 $[M+H]^+$)。

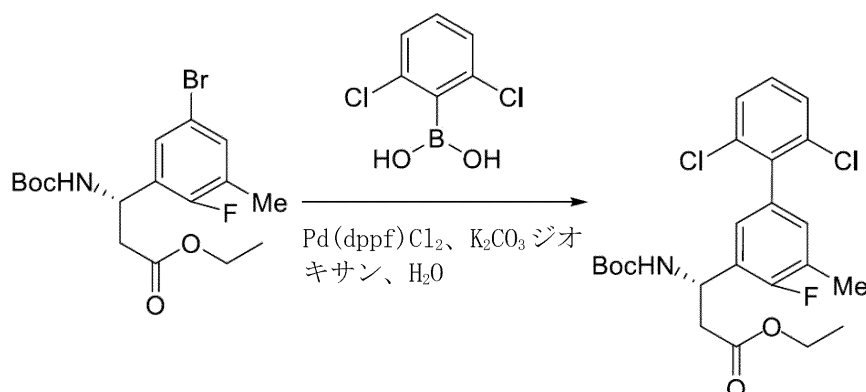
40

【0664】

50

(S) - エチル 3 - アミノ - 3 - (2', 6' - ジクロロ - 4 - フルオロ - 5 - メチルビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩

工程 1 : (S) - エチル 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (2', 6' - ジクロロ - 4 - フルオロ - 5 - メチルビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩
【化 1 6 4】

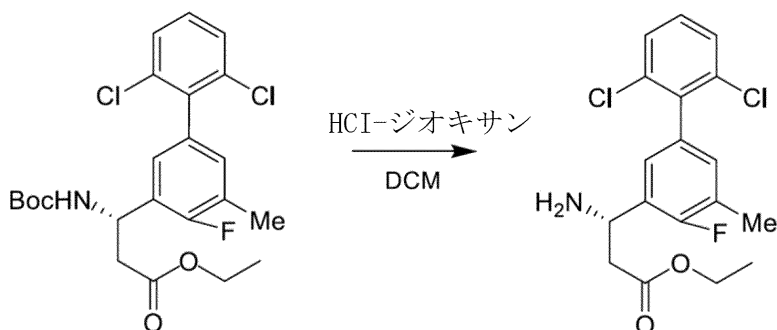


10

メチル (S) - エチル 3 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) プロパン酸塩 (0.5 g、1.29 mmol、1 当量) および 2, 6 - ジクロロフェニルボロン酸 (0.26 g、1.36 mmol、1.1 当量) のジオキサン (10 mL) の混合液に、K₂CO₃ (0.34 g、2.48 mmol、2 当量) の H₂O (2 mL) と Pd(dppf)Cl₂ (90 mg、0.124 mmol、0.1 当量) の溶液を加えた。混合液を、窒素雰囲気下、110℃で2時間加熱した。混合液を室温まで冷却した。水 (20 mL) を加え、溶液を EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。一つにまとめた有機層を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル : EtOAc 1 : 1) により精製して、無色油状物として、(S) - エチル 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (2', 6' - ジクロロ - 4 - フルオロ - 5 - メチルビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩 (0.550 g) を得た。収率 94% (ESI 470.4 [M+H]⁺)。 20

【0 6 6 5】

工程 2 : (S) - メチル 3 - アミノ - 3 - (2', 6' - ジクロロ - 4 - フルオロ - 5 - メチルビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩
【化 1 6 5】



40

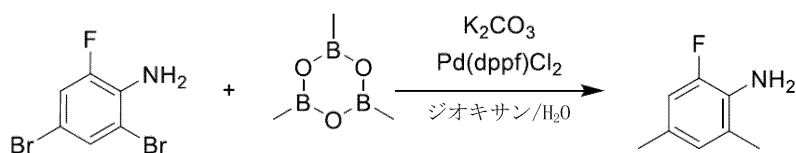
メチル (S) - エチル 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (2', 6' - ジクロロ - 4 - フルオロ - 5 - メチルビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩 (0.55 g、1.21 mmol、1 当量) の DCM (6 mL) の混合液に、HCl - ジオキサン (4 M、3 mL、12 mmol、10 当量) を加えた。混合液を室温で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を真空中で濃縮して、粗生成物の (S) - エチル 3 - アミノ - 3 - (2', 6' - ジクロロ - 4 - フルオロ - 5 - メチルビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩 (0.42 g) を白色固形物として得て、これをさらに精製することなく次の反応に直接使用した。収率 98% (ESI 370.3 [M+H]⁺)。 50

【0666】

(S)-3-アミノ-3-(2',4-ジフルオロ-4',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチルの調製

工程1: 2-フルオロ-4,6-ジメチルアニリン

【化166】

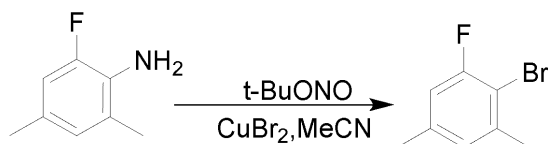


2,4-ジブromo-6-フルオロアニリン (5.0 g、18.59 mmol、1.0 当量)、2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリポリナン (TFH中、3.5 M、21.2 mL、74.36 mmol、4.0 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (680 mg、0.93 mmol、0.05 当量) および K₂CO₃ (7.71 g、55.78 mmol、3.0 当量) のジオキサン (60 mL) と H₂O (8 mL) の混合物を、窒素雰囲気下、110℃で12時間攪拌した。混合液を室温まで冷却した。水 (30 mL) を加え、溶液を EtOAc (35 mL×3) で抽出した。一つにまとめた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 20:1) により精製し、黄色油状物として、2-フルオロ-4,6-ジメチルアニリン (2.16 g) を得た。収率 83.5% (ESI 140.2 [M+H]⁺)。

【0667】

工程2: 2-ブromo-1-フルオロ-3,5-ジメチルベンゼン

【化167】

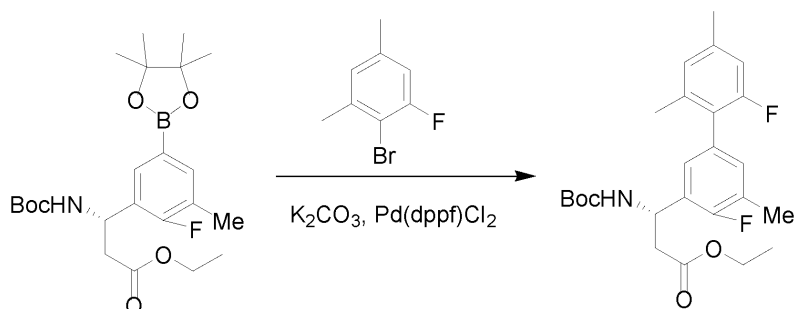


2-フルオロ-4,6-ジメチルアニリン (1.0 g、7.2 mmol、1.0 当量) および CuBr₂ (4.8 g、21.6 mmol、3.0 当量) の MeCN (7 mL) の攪拌溶液に、tert-ブチル亜硝酸塩 (1.68 g、14.4 mmol、2.0 当量) を加え、窒素雰囲気下、60℃で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物をろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル) により精製し、2-ブromo-1-フルオロ-3,5-ジメチルベンゼン (560 mg) を黄色油状物として得た。収率 38%。

【0668】

工程3: (S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2',4-ジフルオロ-4',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化168】



10

20

30

40

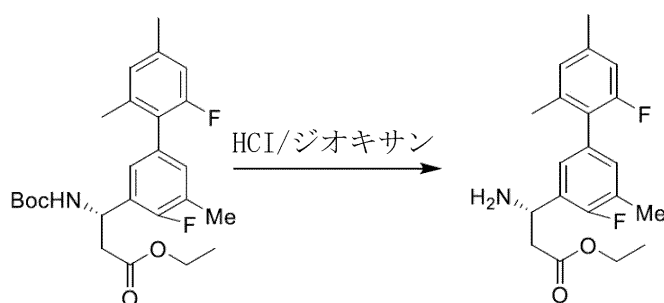
50

(S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(2-fluoro-3-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporolan-2-yl)phenyl)propanoic acid ethyl ester (556 mg, 1.23 mmol, 1.0 equiv), 2-bromo-1-fluoro-3,5-dimethylbenzene (250 mg, 1.23 mmol, 1.0 equiv), Pd(dppf)Cl₂ (45 mg, 0.062 mmol, 0.05 equiv) and K₂CO₃ (510 mg, 3.69 mmol, 3.0 equiv) in dioxane (6 mL) and water (2 mL) was stirred at 110 °C for 2 hours. Water (35 mL) was added, the solution was extracted with EtOAc (25 mL × 3). The combined organic phase was washed with brine (50 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel column (petroleum ether: EtOAc 7:1) to give (S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(2',4-difluoro-4',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ethyl ester (365 mg) as a yellow oil. Yield 66% (ESI 348.1 [M+H-100]⁺).

10

[0669]

工程4: (S)-3-amino-3-(2',4-difluoro-4',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ethyl ester



20

(S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(2',4-difluoro-4',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ethyl ester (720 mg, 1.29 mmol, 1.0 equiv) in DCM (2 mL) was stirred with HCl-dioxane (4 M, 2.0 mL, 4.0 mmol, 3.1 equiv) at room temperature for 1 hour. LCMS indicated completion of the reaction. The mixture was concentrated under vacuum to give (S)-3-amino-3-(2',4-difluoro-4',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ethyl ester (450 mg). Yield 93% (ESI 348.1 [M+H]⁺).

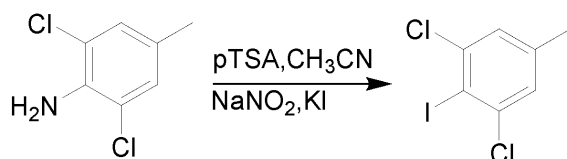
30

[0670]

(S)-ethyl 3-amino-3-(2',6'-dichloro-4-fluoro-4',5-dimethylbiphenyl-3-yl)propanoate synthesis

工程1: 1,3-dichloro-2-iodo-5-methylbenzene

[化169]



40

2,6-dichloro-4-methylaniline (2.5 g, 14.3 mmol, 1.0 equiv) in acetonitrile (10 mL) and water (1 mL) was stirred with 4-methylbenzenesulfonic acid (9.8 g, 57.1 mmol, 4 equiv) at 0 °C for 10 minutes. NaNO₂ (2.0 g, 28.6 mmol, 2 equiv) in H₂O (2 mL) was added dropwise, and the mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes. Next, a solution of potassium carbonate (3.0 g, 17.9 mmol, 1.5 equiv) in H₂O (2 mL) was added, and the mixture was stirred at 50 °C for 2 hours under nitrogen.

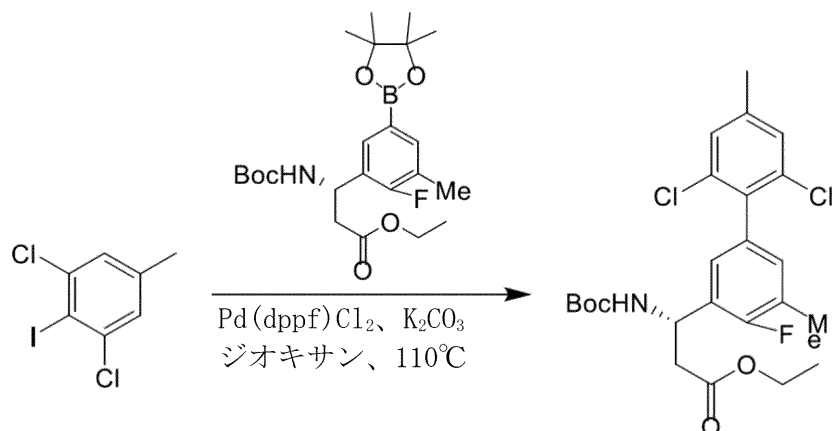
50

した。水（20 mL）を加え、溶液をEtOAc（20 mL×3）で抽出した。一つにまとめた有機層を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc 1：1）により精製して、無色油状物として、1,3-ジクロロ-2-ヨード-5-メチルベンゼン（1.8 g）を得た。収率44.2%（ESI 286.9 [M+H]⁺）。

【0671】

工程2：（S）-エチル3-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-3-（2',6'-ジクロロ-4-フルオロ-4',5-ジメチルビフェニル-3-イル）プロパン酸塩

【化170】

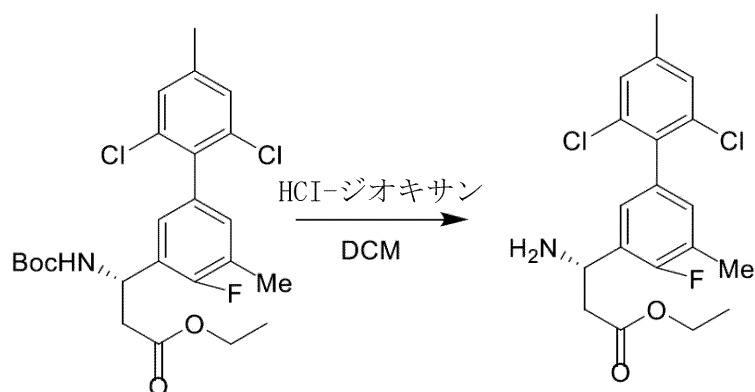


メチル（S）-エチル3-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-3-（2-フルオロ-3-メチル-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）プロパン酸塩（1.5 g、3.43 mmol、1当量）および1,3-ジクロロ-2-ヨード-5-メチルベンゼン（2.0 g、6.86 mmol、2当量）のジオキサン（10 mL）の混合液に、K₂CO₃（1.9 g、13.72 mmol、4当量）のH₂O（2 mL）溶液と、Pd（dppf）Cl₂（250 mg、0.343 mmol、0.1当量）を加えた。混合液を、窒素雰囲気下、110°Cで2時間加熱した。水（20 mL）を加え、溶液をEtOAc（20 mL×3）で抽出した。一つにまとめた有機層を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc 1：1）により精製して、無色油状物として、メチル（S）-エチル3-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-3-（2',6'-ジクロロ-4-フルオロ-4',5-ジメチルビフェニル-3-イル）プロパン酸（1.3 g）を得た。収率78.3%（ESI 484.4 [M+H]⁺）。

【0672】

工程3：（S）-エチル3-アミノ-3-（2',6'-ジクロロ-4-フルオロ-4',5-ジメチルビフェニル-3-イル）プロパン酸塩

【化171】



メチル（S）-エチル3-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-3-（2',6'-ジクロロ-4-フルオロ-4',5-ジメチルビフェニル-3-イル）プロパン酸塩（1

．3 g、2.76 mmol、4 当量) の DCM (6 mL) の混合液に、HCl-ジオキサン (4 M、3 mL、12 mmol、4.3 当量) を加えた。混合液を室温で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合液を真空中で濃縮して、粗生成物の (S)-エチル 3-アミノ-3-(2',6'-ジクロロ-4-フルオロ-4',5'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩 (1.0 g) を白色固形物として得て、これをさらに精製することなく次の反応に直接使用した。収率 91% (ESI 384.3 [M+H]⁺)。

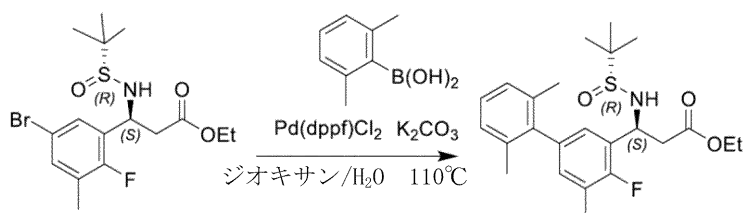
【0673】

(S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチルの調製

10

工程 1: (S)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化 172】



20

(S)-3-(5-ブロモ-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)プロパン酸エチル (4.0 g、9.8 mmol、1.00 当量)、(2,6-ジメチルフェニル)ボロン酸 (2.9 g、19.6 mmol、2.00 当量)、K₂CO₃ (4.1 g、29.4 mmol、3.0 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (717 mg、0.98 mmol、0.05 当量) のジオキサン (24 mL) と H₂O (9 mL) の混合液を、窒素雰囲気下、110℃で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合液を室温まで冷却した。水 (30 mL) を加え、溶液を EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。一つにまとめた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 1:1) により精製して、(S)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (4.0 g) を黄色油状物として得た。収率 94% (ESI 434.1 [M+H]⁺)。

30

【0674】

工程 2: (S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化 173】



40

(S)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (4.0 g、9.2 mmol、1.00 当量) の DCM (6 mL) の攪拌溶液に、HCl-ジオキサン (4 M、4 mL、16.0 mmol、1.7 当量) を加えた。混合物を、室温で 30 分間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合液を真空中で

50

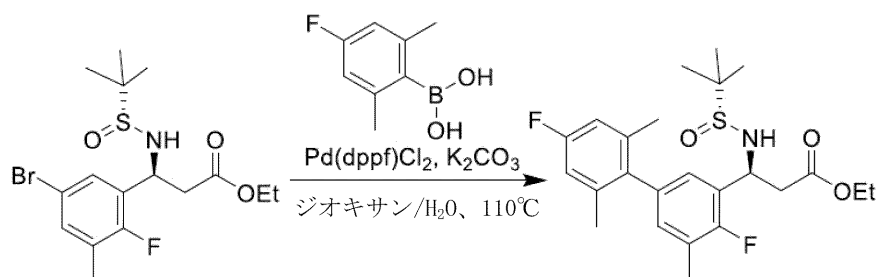
濃縮し、残留物を、C18/120 g カラムでの逆相HPLC (A: 水 10 mM NH₄ HCO₃, B: MeOH, 0~100%) により精製して、(S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) プロパン酸エチル (2.0 g) を無色油状物として得た。収率 61% (ESI 330.1 [M+H]⁺)。

【0675】

(S)-3-アミノ-3-(4, 4'-ジフルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) プロパン酸エチルの調製

工程1: (S)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ-3-(4, 4'-ジフルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) プロパン酸エチル

【化174】



20

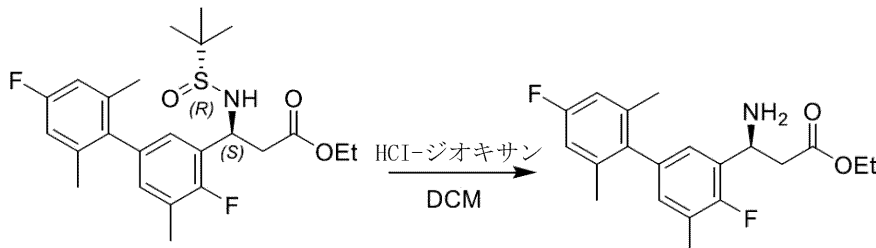
(S)-3-(5-ブロモ-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ) プロパン酸エチル (6.0 g、14.7 mmol、1.00 当量)、(4-フルオロ-2, 6-ジメチルフェニル) ボロン酸 (3.7 g、22.1 mmol、1.5 当量)、K₂CO₃ (6.1 g、44.1 mmol、3.0 当量) および Pd(dppf)Cl₂ (1.1 g、1.47 mmol、0.01 当量) のジオキサン (50 mL) と H₂O (5 mL) の混合液を、窒素雰囲気下、110°C で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合液を室温まで冷却した。水 (50 mL) を加え、溶液を EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。一つにまとめた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 1:1) により精製して、(S)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ-3-(4, 4'-ジフルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) プロパン酸エチル (5.5 g) を黄色油状物として得た。収率 83% (ESI 452.0 (M+H)⁺)

30

【0676】

工程2: (S)-3-アミノ-3-(4, 4'-ジフルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) プロパン酸エチル

【化175】



40

(S)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ-3-(4, 4'-ジフルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) プロパン酸エチル (5.5 g、12.2 mmol、1.00 当量) の DCM (6 mL) の溶液に、HCl-ジオキサン (4 M、6 mL、24.0 mmol、1.97 当量) を加え、室温で

50

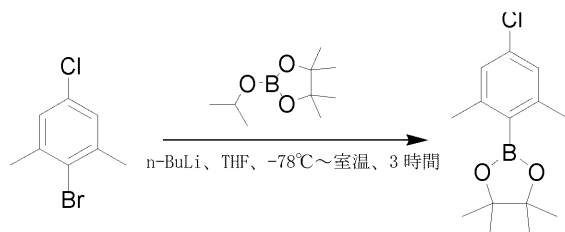
1時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮し、残留物を、C18/120gカラムでの逆相HPLC(A:水/0.01%TFA、B:MeOH、0~100%)により精製して、(S)-3-アミノ-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(4.0g)を黄色固形物として得た。収率95%(ESI 348.1(M+H)⁺)。

【0677】

(S)-3-アミノ-3-(4'-クロロ-4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチルの調製

工程1: 2-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

【化176】

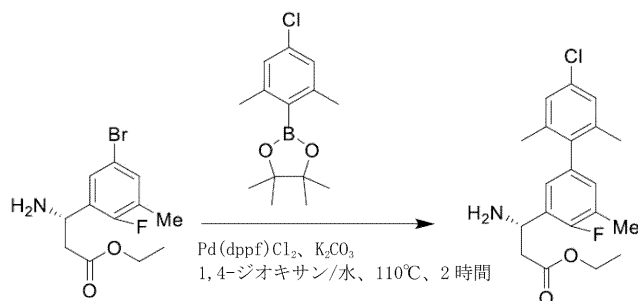


窒素雰囲気下、2-ブロモ-5-クロロ-1,3-ジメチルベンゼン(4.0g、18.2mmol、1.0当量)の無水THF(40mL)の溶液に、n-BuLi(2N、11.0mL、22.0mmol、1.2当量)を-78°Cで加えた。反応混合液を-78°Cで40分間攪拌し、2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(5.1g、27.5mmol、1.5当量)の無水THF(40mL)溶液を加え、-78°Cで3時間攪拌した。完了後、飽和NH₄Cl水溶液(100mL)を加えた。混合物を、EtOAc(100mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。得られた残留物をシリカゲル(石油エーテル:EtOAc 2:1)により精製し、所望の2-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(4.4g)を白色固形物として得た。収率90%。

【0678】

工程2: (S)-3-アミノ-3-(4'-クロロ-4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化177】



(S)-3-アミノ-3-(5-ブロモ-2-フルオロ-3-メチルフェニル)プロパン酸エチル(500mg、1.7mmol、1.0当量)、2-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(544mg、2.04mmol、1.2当量)、Pd(dppf)Cl₂(62mg、0.085mmol、0.05当量)およびK₂CO₃(704mg、5.1mmol、3.0当量)の1,4-ジオキサン(10mL)と水(2mL)の混合液を、窒素雰囲気下、110°Cで2時間攪拌した。水(20mL)を加え、溶液をEtOAc(30mL×3

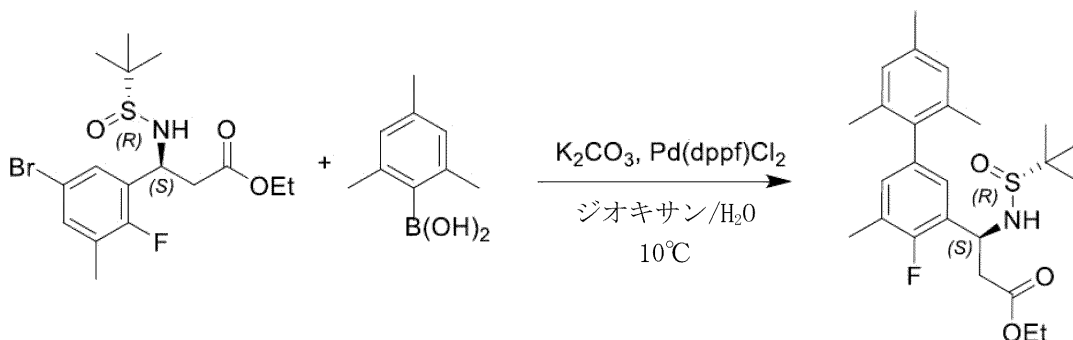
)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム(石油エーテル： EtOAc 1:2)により精製して、無色油状物として、(S)-3-アミノ-3-(4'-クロロ-4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(250 mg)を得た。収率41% (ESI 364.2 [M+H]⁺)。

【0679】

(S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチルの調製

工程1: (S)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化178】

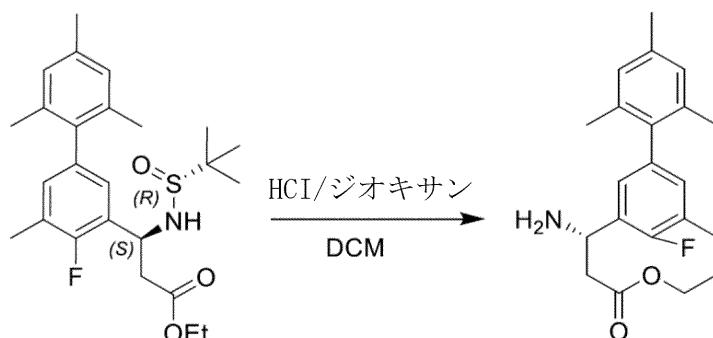


(S)-3-(5-ブロモ-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)プロパン酸エチル(3.8 g、9.3 mmol、1.0当量)、メシチルボロン酸(3.05 g、18.6 mmol、2.0当量)、 K_2CO_3 (3.85 g、27.9 mmol、3.0当量)および $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (340 mg、0.465 mmol、0.05当量)のジオキサン(30 mL)と H_2O (5 mL)の混合液を、窒素雰囲気下、110°Cで2時間撹拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合液を室温まで冷却した。水(80 mL)を加え、混合液を EtOAc (100 mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(150 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム(石油エーテル： EtOAc 1:1)により精製して、(S)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(3.1 g)を黄色油状物として得た。収率75% (ESI 448.2 [M+H]⁺)。

【0680】

工程2: (S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化179】



20

30

40

50

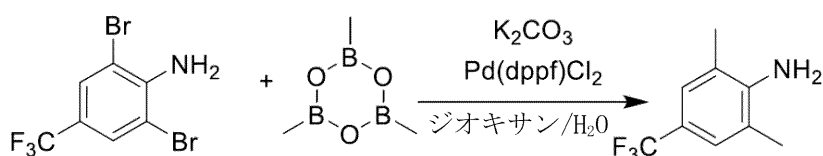
(S) - 3 - ((R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) - 3 - (4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) プロパン酸エチル (3.1 g, 6.94 mmol, 1.0 当量) のDCM (7 mL) の攪拌溶液に、HCl-ジオキサン (4 M, 6.8 mL, 3.9 当量) を加え、25℃で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を真空中で濃縮し、残留物を、C18/40 g カラムでの逆相HPLC (A: 水 10 mM NH₄HCO₃, B: MeOH、0~100%) により精製して、(S) - エチル 3-アミノ-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチルビフェニル-3-イル) プロパン酸塩 (1.6 g) を黄色油状物として得た。収率 67% (ESI 344.2 [M+H]⁺)。

【0681】

実施例: (S) - 3-アミノ-3-(4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-4'-トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) プロパン酸エチル塩酸塩の調製

工程1: 2, 6-ジメチル-4-(トリフルオロメチル) アニリン

【化180】

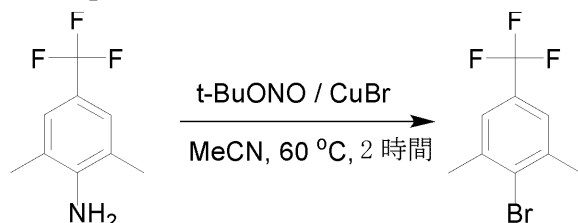


2, 6-ジブromo-4-(トリフルオロメチル) アニリン (638 mg, 2.00 mmol, 1.0 当量)、2, 4, 6-トリメチル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリボリン (TFTH 中、3.5 M、3.43 mL、12.00 mmol、6.0 当量)、K₂CO₃ (1.10 g, 7.96 mmol, 3.98 当量) および Pd(dppf)Cl₂ (245 mg, 0.30 mmol, 0.15 当量) のジオキサン (6 mL) と水 (1 mL) の混合液を、窒素雰囲気下、90℃で8時間攪拌した。混合液を、セライト床を通してろ過し、酢酸エチル (100 mL) で洗浄し、濾過液を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 20:1) により精製し、2, 6-ジメチル-4-(トリフルオロメチル) アニリン (1.63 g) を無色油状物として得た。収率 48% (ESI 190.1 (M+H)⁺)。

【0682】

工程2: 2-ブromo-1, 3-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) ベンゼン

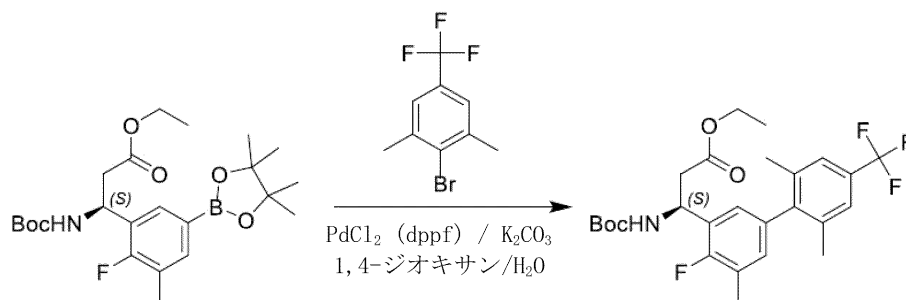
【化181】



2, 6-ジメチル-4-(トリフルオロメチル) アニリン (793 mg, 4.19 mmol, 1.0 当量)、tert-ブチル 亜硝酸塩 (0.94 mL, 7.84 mmol, 1.9 当量) および臭化銅 (I) (794 mg, 5.53 mmol, 1.3 当量) の無水アセトニトリル (16 mL) の混合液を、窒素雰囲気下、60℃で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を、セライト床を通してろ過し、ろ過液を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 6:1) により精製し、2-ブromo-1, 3-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) ベンゼン (975 mg) を無色油状物として得た。収率 46%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.55 (s, 2H), 2.42 (s, 6H)。

【0683】

工程 3 : (S) - 3 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 3 - (4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-4'-(トリフルオロメチル) - [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) プロパン酸エチル
【化 182】



10

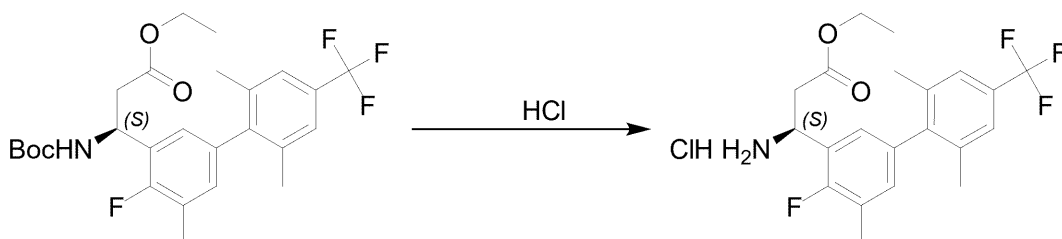
(S) - 3 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 3 - (2-フルオロ-3-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) プロパン酸エチル (519 mg、1.15 mmol、1.0 当量) のジオキサン (36 mL) の溶液に、2-ブromo-1, 3-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) ベンゼン (306 mg、1.21 mmol、1.1 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (188 mg、0.23 mmol、0.2 当量)、K₂CO₃ (477 mg、3.45 mmol、3.0 当量) および水 (3.6 mL) を加えた。反応混合液を、窒素雰囲気下、110℃で18時間攪拌した。混合物をろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム (石油エーテル : EtOAc 6 : 1) により精製して、明褐色油状物として、(S) - 3 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 3 - (4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-4'-(トリフルオロメチル) - [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) プロパン酸エチル (308 mg) を得た。収率 54%。(ESI 398.1 [M+H-100]⁺)。

20

【0684】

高低 5 : (S) - 3-アミノ-3-(4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-4'-(トリフルオロメチル) - [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) プロパン酸エチル塩酸塩
【化 183】

30



(S) - 3 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 3 - (4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-4'-(トリフルオロメチル) - [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) プロパン酸エチル (308 mg、0.62 mmol、1.0 当量) の DCM (4 mL) の攪拌溶液に、HCl-ジオキサン (4M、4.0 mL、16.0 mmol、25.8 当量) を加えた。混合液を室温で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を真空中で濃縮して、黄色油状物として、(S) - 3-アミノ-3-(4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-4'-(トリフルオロメチル) - [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) プロパン酸エチル塩酸塩 (260 mg) を得た。収率 97% (ESI 398.1 [M+H]⁺)。

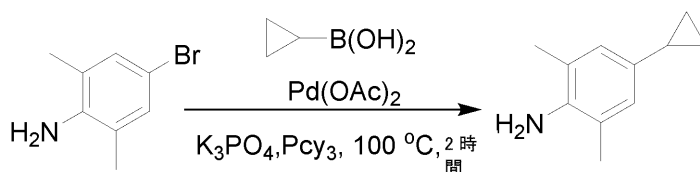
40

【0685】

(S) - 3-アミノ-3-(4'-シクロプロピル-4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) プロパン酸エチルの調製
高低 1 : 4-シクロプロピル-2, 6-ジメチルアニリン

50

【化184】

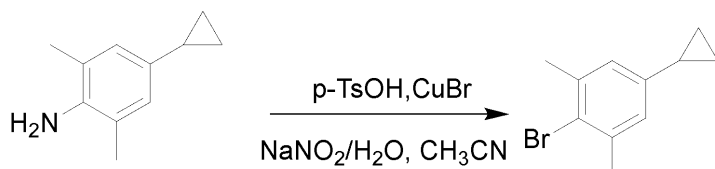


窒素雰囲気下、4-ブロモ-2,6-ジメチルアニリン（2.0 g、10.0 mmol、1.0 当量）、シクロプロピルボロン酸（1.03 g、12.0 mmol、1.2 当量）のトルエン（15 mL）の混合液に、 K_3PO_4 （4.2 g、20.0 mmol、2.0 当量）の H_2O （3 mL）溶液、 Pcy_3 （280.0 mg、1.0 mmol、0.1 当量）および $Pd(OAc)_2$ （224.0 mg、1.0 mmol、0.1 当量）を加えた。混合液を、窒素雰囲気下、100 °Cで4時間攪拌した。水（30 mL）を加え、溶液を $EtOAc$ （30 mL×3）で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（石油エーテル： $EtOAc$ 2：1）により精製して、4-シクロプロピル-2,6-ジメチルアニリン（0.8 g）を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。収率93%（ESI 162.2 $[M+H]^+$ ）。

【0686】

工程2：2-ブロモ-5-シクロプロピル-1,3-ジメチルベンゼン

【化185】



4-シクロプロピル-2,6-ジメチルアニリン（800.0 mg、4.9 mmol、1.0 当量）の ACN （10 mL）および H_2O （1 mL）の混合液に、p-トルエンスルホン酸（3.4 g、19.8 mmol、4.0 当量）を加えた。混合液を、窒素雰囲気下、0 °Cで10分間攪拌した。 $NaNO_2$ （685.0 mg、9.93 mmol、2.0 当量）の H_2O （2 mL）溶液を滴下して加え、混合液を0 °Cで30分間攪拌した。 $CuBr$ （4.4 g、19.8 mmol、4.0 当量）を反応混合液に加え、室温で4時間攪拌した。水（50 mL）を加え、溶液を DCM （50 mL×3）で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（石油エーテル： $EtOAc$ 19：1）により精製して、黄色油状物として2-ブロモ-5-シクロプロピル-1,3-ジメチルベンゼン（800.0 mg）を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。収率49%（ESI 225.1 $(M+H)^+$, 227.1 $(M+H)^+$ ）。

【0687】

工程3：(S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4'-シクロプロピル-4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

10

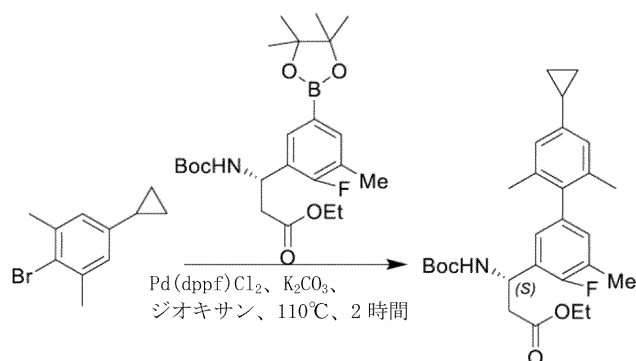
20

30

40

50

【化186】



10

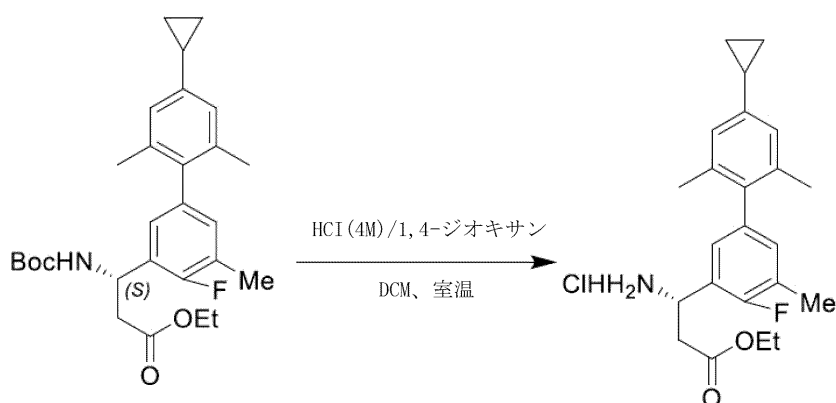
窒素雰囲気下、2-ブロモ-5-シクロプロピル-1,3-ジメチルベンゼン（800 mg、3.6 mmol、1.0当量）および（S）-3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-（2-フルオロ-3-メチル-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）プロパン酸エチル（1.6 g、3.6 mmol、1.0当量）の1,4-ジオキサン（10 mL）の混合液に、K₂CO₃（1.0 g、7.2 mmol、2.0当量）のH₂O（1 mL）溶液、およびPd（dppf）Cl₂（260 mg、0.36 mmol、0.1当量）を加えた。混合液を、窒素雰囲気下、110℃で2時間撹拌した。水（30 mL）を加え、溶液をEtOAc（50 mL×3）で抽出した。一つにまとめた有機相をブライン（50 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc 19：1）により精製して、褐色油状物として、（S）-3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-（4'-シクロプロピル-4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）プロパン酸エチル（500 mg）を得た。収率30%（ESI 370.1 [M-100+H]⁺）。

20

【0688】

工程4：（S）-3-アミノ-3-（4'-シクロプロピル-4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）プロパン酸エチル塩酸塩

【化187】



30

（S）-3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-（4'-シクロプロピル-4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）プロパン酸エチル（900 mg、1.91 mmol、1.0当量）のDCM（5 mL）の撹拌溶液に、HCl-ジオキサン（4 M、5.0 mL、20.0 mmol、10.47当量）を加え、室温で1時間撹拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を真空中で濃縮して、緑黄色泡状物として、（S）-3-アミノ-3-（4'-シクロプロピル-4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）プロパン酸エチル塩酸塩（710 mg）を得た。収率91%（ESI 370. [M+H]⁺）。

40

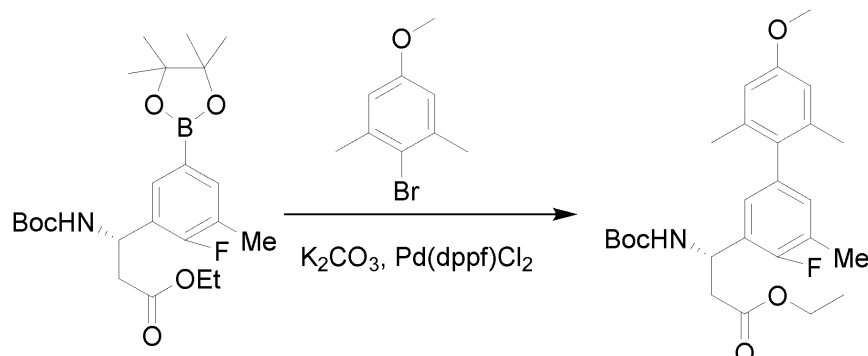
【0689】

50

(S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 4' - メトキシ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル塩酸塩の調製

工程 1: (S) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (4 - フルオロ - 4' - メトキシ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル

【化 188】



10

(S) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (2 - フルオロ - 3 - メチル - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸エチル (350 mg、0.77 mmol、1.0 当量) のジオキサン溶液 (10 mL) に、2 - ブロモ - 5 - メトキシ - 1, 3 - ジメチルベンゼン (166 mg、0.77 mmol、1.0 当量)、Pd (dppf) Cl₂ (56 mg、0.077 mmol、0.1 当量)、K₂CO₃ (213 mg、1.54 mmol、2.0 当量) および水 (2 mL) を加えた。反応混合液を、窒素雰囲気下、110℃で3時間攪拌した。水 (10 mL) を加え、溶液を EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (60 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 7:1) により精製して、無色油状物として、(S) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (4 - フルオロ - 4' - メトキシ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (230 mg) を得た。収率 65% (ESI 360.2 [M+H-100]⁺)。

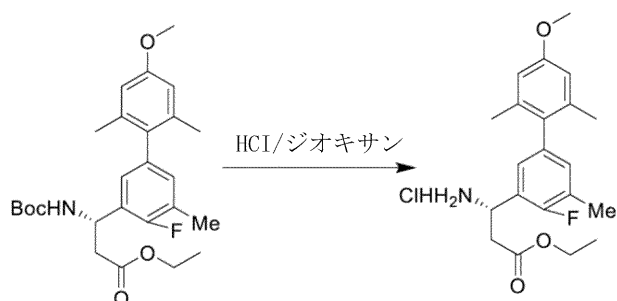
20

30

【0690】

工程 2: (S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 4' - メトキシ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル塩酸塩

【化 189】



40

(S) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (4 - フルオロ - 4' - メトキシ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (200 mg、0.43 mmol、1.0 当量) の DCM (7 mL) の攪拌溶液に、HCl - ジオキサン (4 M、2.0 mL、4.0 mmol、9.3 当量) を加えた。混合液を室温で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を真空中で濃縮して、黄色油状物として、(S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 4' - メトキシ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エ

50

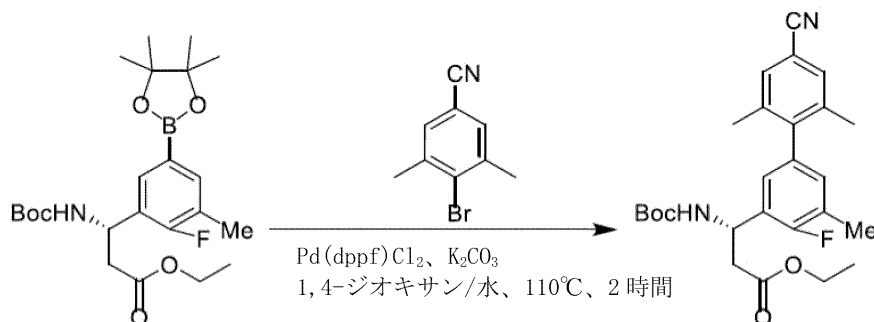
チル塩酸塩（160mg）を得た。収率93%（ESI 360.2 [M+H]⁺）。

【0691】

（S）-3-アミノ-3-（4'-シアノ-4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）プロパン酸エチルの調製

工程1：（S）-3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-（4'-シアノ-4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）プロパン酸エチル

【化190】



10

（S）-3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-（2-フルオロ-3-メチル-5-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）プロパン酸エチル（450mg、1mmol、1.0当量）、4-ブromo-3, 5-ジメチルベンズニトリル（316mg、1.5mmol、1.5当量）、Pd（dppf）Cl₂（37mg、0.05mmol、0.05当量）およびK₂CO₃（414mg、3mmol、3.0当量）の1, 4-ジオキサン（8mL）と水（2mL）の混合液を、窒素雰囲気下、110℃で2時間攪拌した。水（10mL）を加え、溶液をEtOAc（20mL×3）で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン（20mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc 1：1）により精製して、無色油状物として、（S）-3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-（4'-シアノ-4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）プロパン酸エチル（320mg）を得た。収率70%（ESI 455.2 [M+H]⁺）。

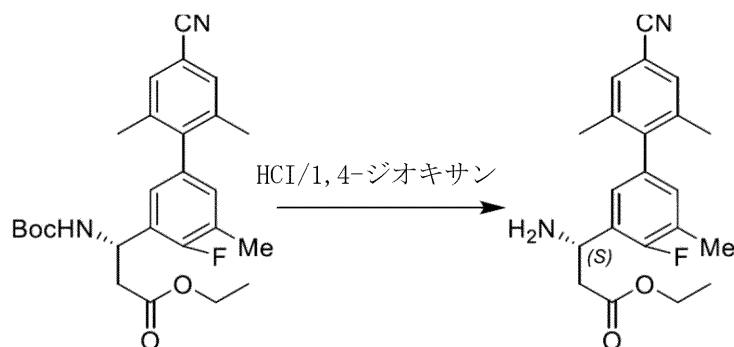
20

30

【0692】

工程2：（S）-3-アミノ-3-（4'-シアノ-4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）プロパン酸エチル

【化191】



40

（S）-3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-（4'-シアノ-4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）プロパン酸エチル（320mg、0.7mmol、1.0当量）のDCM（2mL）の攪拌溶液に、HCl-ジオキサン（4M、2.0mL、4.0mmol、5.7当量）を加えた。混合液を室温で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を真空中

50

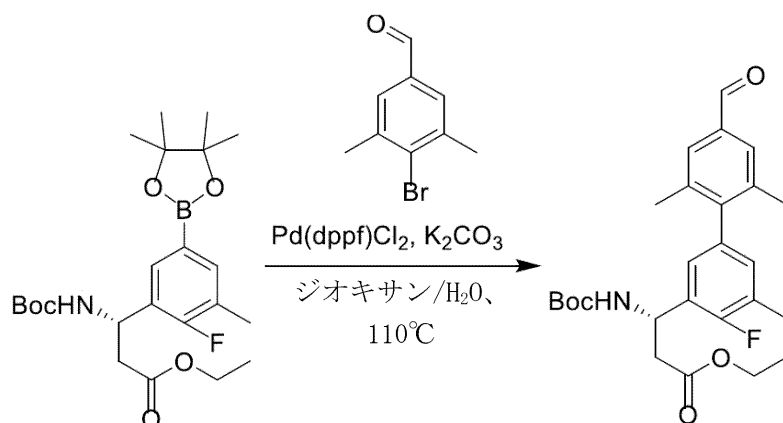
で濃縮して、無色油状物として、(S)-3-アミノ-3-(4'-シアノ-4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(250mg)を得た。収率100%(ESI 355.1 [M+H]⁺)。

【0693】

(S)-3-アミノ-3-(4'-((ジメチルアミノ)メチル)-4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチルの調製
工程1: (S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-フルオロ-4'-ホルミル-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化192】

10



20

(S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-フルオロ-3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン酸エチル(465mg、1.03mmol、1.1当量)、4-ブロモ-3,5-ジメチルベンズアルデヒド(200mg、0.93mmol、1.0当量)、K₂CO₃(259mg、1.87mmol、2.0当量)および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(68mg、0.09mmol、0.1当量)のジオキサン(10mL)およびH₂O(1mL)の混合液を、窒素雰囲気下、80℃で3時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を室温まで冷却した。水(50mL)を加え、溶液をEtOAc(50mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc 1:3)により精製して、黄色油状物として、(S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-フルオロ-4'-ホルミル-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(300mg)を得た。収率64%(ESI 358.1 [M+H-100]⁺)。

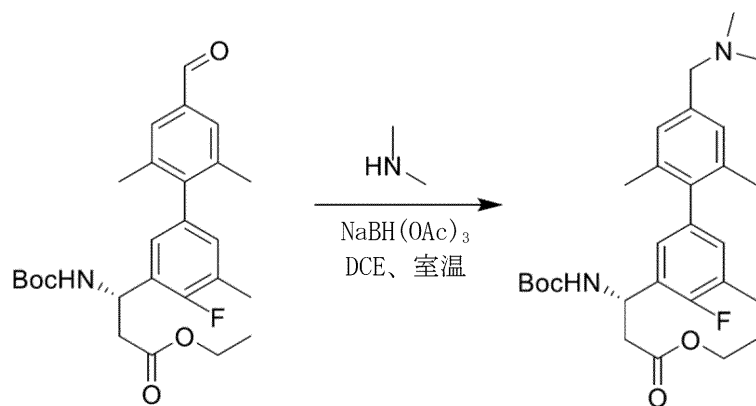
30

【0694】

工程2: (S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4'-((ジメチルアミノ)メチル)-4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

40

【化193】



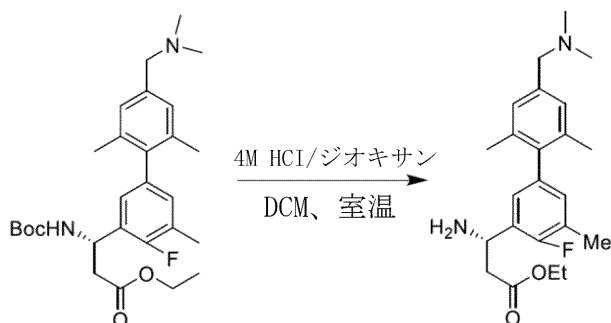
10

(S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(4-fluoro-4'-methyl-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ethyl ester (1.3 g, 2.8 mmol, 1.0 equiv) and dimethylamine hydrochloride (233 mg, 2.9 mmol, 1.05 equiv) in DCE (10 mL) were stirred at room temperature for 30 min. Triacetic acid sodium borohydride (1.2 g, 5.6 mmol, 2.0 equiv) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 16 h. The solvent was removed under vacuum, and the residue was purified by silica gel chromatography (DCM:MeOH 9:1) to give a yellow oily substance, (S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(4'-(dimethylamino)methyl-4-fluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ethyl ester (800 mg). Yield 58.7% (ESI 487.2 (M+H)⁺).

20

【0695】

工程3: (S)-3-amino-3-(4'-(dimethylamino)methyl-4-fluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ethyl ester [Chem 194]



30

(S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(4'-(dimethylamino)methyl-4-fluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ethyl ester (800 mg, 1.64 mmol, 1.0 equiv) in DCM (10 mL) was stirred. To this solution, 4M HCl-dioxane (4 M, 3 mL, 12.0 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. LCMS indicated the reaction was complete. The mixture was concentrated under vacuum, and the residue was purified by reversed-phase C18/40 g column (A: water 10 mM NH₄HCO₃, B: MeOH, 0~100%) to give a white solid, (S)-3-amino-3-(4'-(dimethylamino)methyl-4-fluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ethyl ester (600 mg). Yield 94% (ESI 387.2 (M+H)⁺).

40

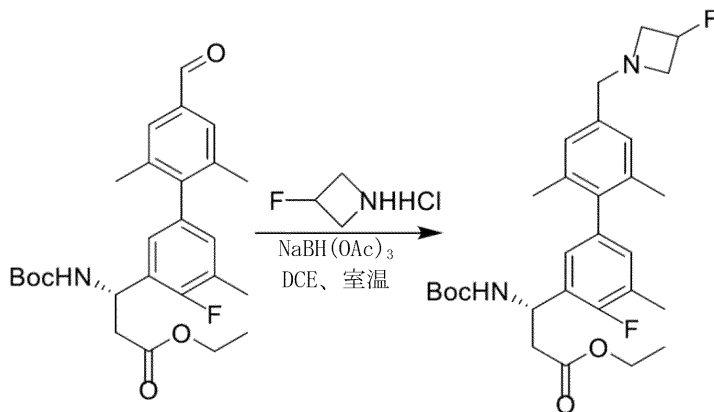
【0696】

(S)-3-amino-3-(4-fluoro-4'-(3-fluoroazetidin-1-yl)methyl-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ethyl ester [Chem 195]

50

ン酸エチルの調製

工程 1：(S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-フルオロ-4'-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル
【化 195】



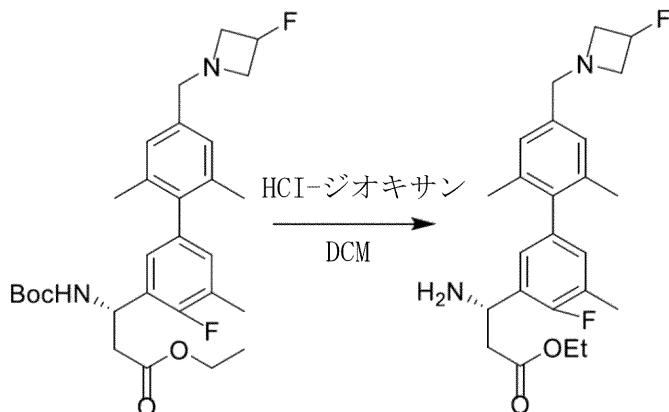
10

(S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-フルオロ-4'-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (1.3 g、2.8 mmol、1.0 当量) および 3-フルオロアゼチジン塩酸塩 (233 mg、2.9 mmol、1.05 当量) の DCM (10 mL) の混合液を、30 分間、室温で攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.2 g、5.6 mmol、2.0 当量) を加え、室温で 16 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム (DCM:MeOH 9:1) により精製して、黄色油状物として、(S)-3-((tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-3-(4-フルオロ-4'-(3-フルオロシクロブチル)メチル)-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (800 mg) を得た。収率 54.7% (ESI 517.2 [M+H]⁺)。 【0697】

20

工程 2：(S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-4'-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル
【化 196】

30



40

(S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-フルオロ-4'-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (800 mg、1.5 mmol、1.0 当量) の DCM 溶液 (10 mL) に、HCl-ジオキサン (4 M、10.0 mL、40.0 mmol、26.7 当量) を加え、室温で 1 時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮し

50

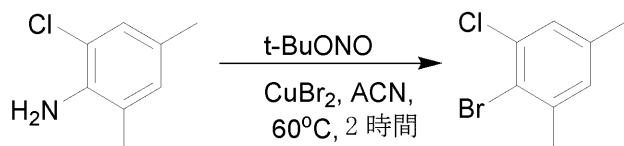
、残留物を、C18／120 g カラムでの逆相HPLC（A：水／0.01% TFA、B：MeOH、0～100%）により精製して、白色固形物として、（S）-3-アミノ-3-（4-フルオロ-4'-（（3-フルオロアゼチジン-1-イル）メチル）-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）プロパン酸エチル（500 mg）を得た。収率78%（ESI 417.1 [M+H]⁺）。

【0698】

（S）-3-アミノ-3-（2'-シクロプロピル-4-フルオロ-4', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）プロパン酸エチルの調製

工程1：2-ブロモ-1-クロロ-3, 5-ジメチルベンゼン

【化197】

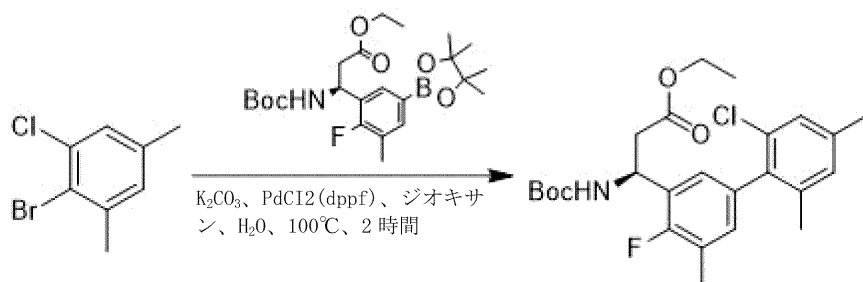


2-クロロ-4, 6-ジメチルアニリン（3.0 g、19.3 mmol、1.00 当量）およびCuBr₂（21.5 g、96.5 mmol、5.00 当量）のACN（50 mL）の混合液に、t-BuONO（5.96 g、58.9 mmol、3.00 当量）を加え、窒素雰囲気下、60℃で2時間攪拌した。混合液を、セライト床を通してろ過し、ろ過液を真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム（石油エーテル100%）により精製して、無色油状物として、2-ブロモ-1-クロロ-3, 5-ジメチルベンゼン（2.8 g）を得た。収率：67%（ESI 220 [M+H]⁺）。

【0699】

工程2：（S）-3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-（2'-クロロ-4-フルオロ-4', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）プロパン酸エチル

【化198】

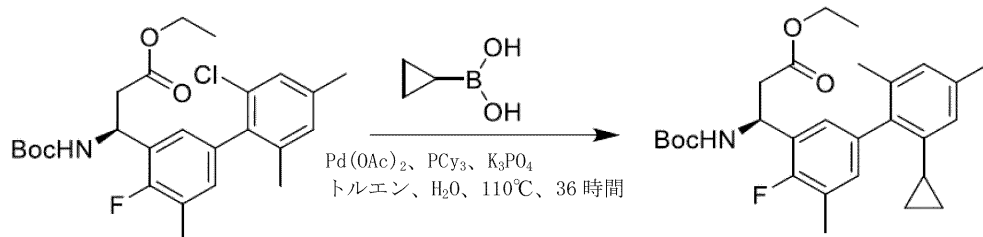


窒素雰囲気下、2-ブロモ-1-クロロ-3, 5-ジメチルベンゼン（483 mg、2.2 mmol、1.10 当量）、（S）-3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-（2-フルオロ-3-メチル-5-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）プロパン酸エチル（902 mg、2.0 mmol、1.00 当量）のジオキサン（10 mL）の混合液に、K₂CO₃（552 mg、4.0 mmol、2.00 当量）のH₂O（5 mL）溶液およびPd（dppf）Cl₂（146 mg、0.2 mmol、0.10 当量）を加えた。混合液を、窒素雰囲気下、100℃で2時間攪拌した。水（30 mL）を加え、溶液をEtOAc（30 mL×3）で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン（70 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc 10：1）により精製して、無色油状物として、（S）-3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-（2'-クロロ-4-フルオロ-4', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）プロパン酸エチル（880 mg）を得た。収率95%（ESI 364 [M-100+H]⁺）。

【0700】

工程 3：(S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2'-シクロプロピル-4-フルオロ-4',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化199】



10

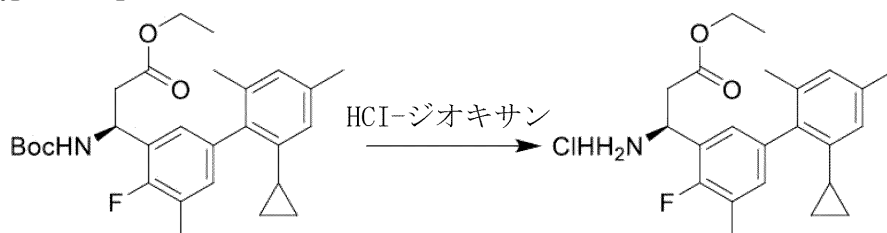
窒素雰囲気下、(S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2'-シクロプロピル-4-フルオロ-4',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(880mg、1.9mmol、1.00当量)、シクロプロピルボロン酸(327mg、3.8mmol、2.00当量)のトルエン溶液(10mL)に、K₃PO₄(807mg、3.8mmol、2.00当量)のH₂O(2mL)溶液、Pd(OAc)₂(43mg、0.19mmol、0.10当量)、およびPCy₃(107mg、0.38mmol、0.20当量)を加えた。混合液を、窒素雰囲気下、110℃で36時間攪拌した。水(30mL)を加え、溶液をEtOAc(30mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(70mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc 2:1)により精製して、灰色固形物として、(S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2'-シクロプロピル-4-フルオロ-4',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(625mg)を得た。収率70%(ESI 370 [M-100+H]⁺)。

20

【0701】

工程 4：(S)-3-アミノ-3-(2'-シクロプロピル-4-フルオロ-4',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル塩酸塩

【化200】



30

(S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2'-シクロプロピル-4-フルオロ-4',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(250mg、0.53mmol、1.00当量)の1,4-ジオキサン溶液(6mL)に、HCl-ジオキサン(4M 4.0mL、16.0mmol、30.2当量)を加えた。混合液を室温で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を真空中で濃縮して、白色固形物として、(S)-3-アミノ-3-(2'-シクロプロピル-4-フルオロ-4',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル塩酸塩(215mg)を得て、これをさらに精製することなく次の工程に直接使用した。収率100%(ESI 370 [M+H]⁺)。

40

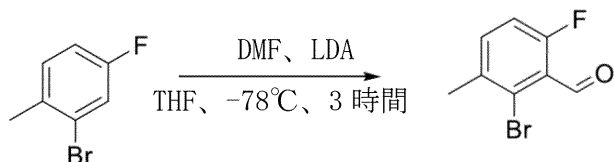
【0702】

(S)-3-アミノ-3-(3',4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチルの調製

工程 1：2-ブロモ-6-フルオロ-3-メチルベンズアルデヒド

50

【化201】

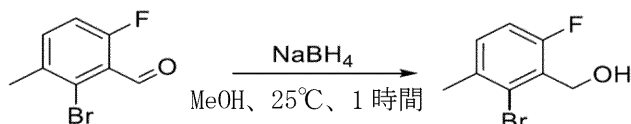


窒素雰囲気下、2-ブロモ-4-フルオロ-1-メチルベンゼン（5.0 g、26.5 mmol、1.00当量）の無水THF（50 mL）の混合液に、リチウムジイソプロピルアミド（2.0 M、14.6 mL、29.2 mmol、1.10当量）を-78℃で加えて、1時間、-78℃で攪拌した。DMF（3.87 g、53 mmol、2.00当量）を反応混合液に-78℃で加えて、0.5時間、-78℃で攪拌し、その後ゆっくりと室温まで加温し、2時間攪拌した。反応を水（20 mL）でクエンチし、EtOAc（50 mL×3）で抽出した。一つにまとめた有機層を、ブライン（20 mL×3）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過して真空中で濃縮し、粗生成物の2-ブロモ-6-フルオロ-3-メチルベンズアルデヒド（4.2 g）を褐色液状物として得た。収率73%。¹H NMR（400 MHz, MeOD）δ 10.02（s, 1H）, 7.45–7.17（m, 1H）, 7.05–7.00（m, 1H）, 2.26（s, 3H）。

【0703】

工程2：（2-ブロモ-6-フルオロ-3-メチルフェニル）メタノール

【化202】

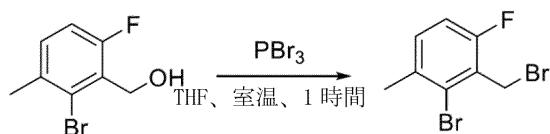


窒素雰囲気下、2-ブロモ-6-フルオロ-3-メチルベンズアルデヒド（3.0 g、13.8 mmol、1.00当量）のMeOH（30 mL）の混合液に、NaBH₄（1.5 g、41.4 mmol、3.00当量）を0℃で加え、室温で2時間攪拌した。混合液を水（50 mL）でクエンチし、EtOAc（50 mL×3）で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン（80 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc 10：1）により精製し、（2-ブロモ-6-フルオロ-3-メチルフェニル）メタノール（2.7 g）を白色固形物として得た。収率90%

【0704】

工程3：（2-ブロモ-3-（ブロモメチル）-4-フルオロ-1-メチルベンゼン

【化203】

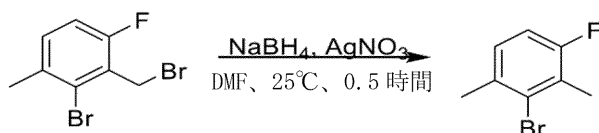


窒素雰囲気下、（2-ブロモ-6-フルオロ-3-メチルフェニル）メタノール（3.2 g、14.6 mmol、1.00当量）のTHF（50 mL）の混合液に、PBr₃（3 mL、29.2 mmol、2.00当量）を室温で加え、1時間攪拌した。反応混合液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc 99：1）により精製して、白色固形物として、2-ブロモ-3-（ブロモメチル）-4-フルオロ-1-メチルベンゼン（3.58 g）を得た。収率90% ¹H NMR（400 MHz, MeOD）δ 7.33–7.30（m, 1H）, 7.09–7.04（m, 1H）, 4.72（d, J=2.0 Hz, 2H）, 2.40（s, 3H）。

【0705】

工程 4：2-ブロモ-4-フルオロ-1,3-ジメチルベンゼン

【化 204】

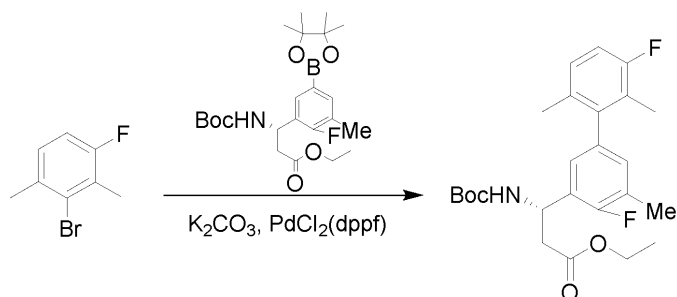


2-ブロモ-3-(ブロモメチル)-4-フルオロ-1-メチルベンゼン (2.0 g、7.09 mmol、1.00 当量) の DMF (20 mL) の混合液に、NaBH₄ (0.536 g、14.18 mmol、2.00 当量) および AgNO₃ (2.4 g、14.18 mmol、2.00 当量) を室温で加えた。反応液を室温で 0.5 時間攪拌した。混合液を水 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (DCM 100%) により精製し、無色油状物として、2-ブロモ-4-フルオロ-1,3-ジメチルベンゼン (1.00 g) を得た。収率 69% ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.09–7.01 (m, 1H), 6.90 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (d, J = 2.4 Hz, 3H)。

【0706】

工程 5：(S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3',4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化 205】

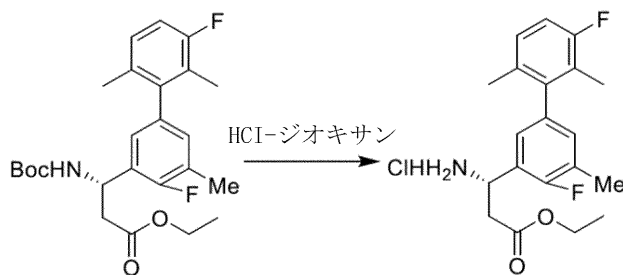


窒素雰囲気下、2-ブロモ-4-フルオロ-1,3-ジメチルベンゼン (800 mg、3.93 mmol、1.00 当量)、(S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-フルオロ-3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン酸エチル (1.77 g、3.93 mmol、1.00 当量) のジオキサン (12 mL) の混合液に、K₂CO₃ (1.08 g、7.86 mmol、2.00 当量) の H₂O (2 mL) 溶液、および Pd(dppf)Cl₂ (658 mg、0.39 mmol、0.10 当量) を加えた。混合液を、窒素雰囲気下、100℃で 2 時間攪拌した。水 (30 mL) を加え、溶液を EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (70 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、C18/40 g カラムでの逆相 HPLC (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0~100%) により精製して、無色油状物として、(S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3',4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (1.2 g) を得た。収率 68% (ESI 348.1 [M-100+H]⁺)。

【0707】

工程 6：(S)-3-アミノ-3-(3',4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル塩酸塩

【化206】

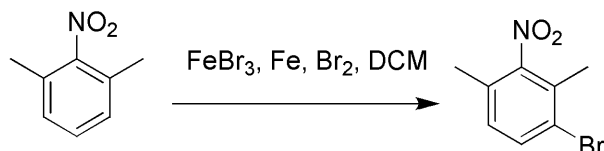


(S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(3',4'-difluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ethyl ester (1.2 g, 2.68 mmol, 1.00 equiv) to a mixture of HCl-dioxane (4 M 4.0 mL, 16.0 mmol, 5.97 equiv) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour. LCMS indicated that the reaction was complete. The mixture was concentrated under vacuum to give (S)-3-amino-3-(3',4'-difluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ethyl ester hydrochloride (1.0 g, crude) which was used without further purification in the next step. (ESI 34 8.2 [M+H]⁺).

【0708】

(S)-ethyl 3-amino-3-(4-fluoro-3'-methoxy-2',5,6'-trimethylbiphenyl-3-yl)propanoate synthesis
 Step 1: 1-bromo-2,4-dimethyl-3-nitrobenzene

【化207】

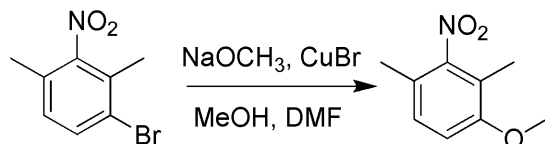


1,3-dimethyl-2-nitrobenzene (10 g, 66 mmol, 1.0 equiv) to a mixture of DCM (100 mL) was added. FeBr₃ (390 mg, 211.32 mmol, 0.02 equiv) and Fe (1.12 g, 20 mmol, 0.3 equiv) were added. Br₂ (11.6 g, 72.6 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise and the mixture was stirred at 60 °C for 16 hours. The reaction mixture was concentrated under vacuum and the residue was purified by silica gel column (petroleum ether) to give 1-bromo-2,4-dimethyl-3-nitrobenzene (10 g) as a white solid. Yield 66%.

【0709】

Step 2: 1-methoxy-2,4-dimethyl-3-nitrobenzene

【化208】



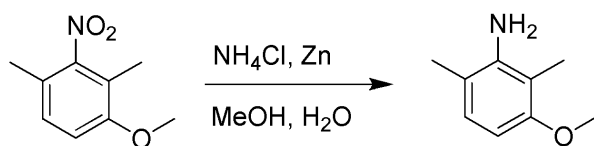
1-bromo-2,4-dimethyl-3-nitrobenzene (8 g, 35 mmol, 1.0 equiv) to a mixture of MeOH (80 mL) and DMF (80 mL) was added. NaOCH₃ (5.67 g, 105 mmol, 3 equiv) and CuBr (1 g, 7 mmol, 0.2 equiv) were added at room temperature. The mixture was stirred at 110 °C for 16 hours. The reaction mixture was filtered. The filtrate was diluted with water (100 mL) and extracted with EtOAc (100 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried with anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel column (100% petroleum ether) to give 1-methoxy-2,4-dimethyl-3-nitrobenzene as a colorless oil.

物として、1-メトキシ-2,4-ジメチル-3-ニトロベンゼン (5.8 g) を得た。
収率 91% (ESI 182.2 [M+H]⁺)。

【0710】

工程3：3-メトキシ-2,6-ジメチルアニリン

【化209】



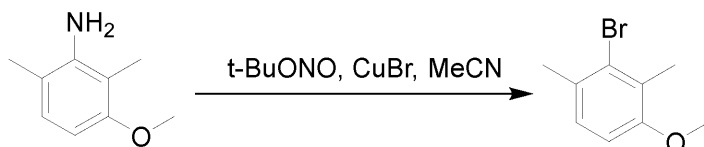
10

0℃の1-メトキシ-2,4-ジメチル-3-ニトロベンゼン (5.8 g、32 mmol、1.0当量) の MeOH (60 mL) と H₂O (6 mL) の混合液に、NH₄Cl (5.18 g、96 mmol、3.0当量) および Zn (20.8 g、320 mmol、10当量) を加えた。混合液を室温で4時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合液をろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル：EtOAc 1：1) により精製し、黄色油状物として、3-メトキシ-2,6-ジメチルアニリン (2.8 g) を得た。収率 58% (ESI 152.2 [M+H]⁺)。

【0711】

工程4：2-ブロモ-4-メトキシ-1,3-ジメチルベンゼン

【化210】



20

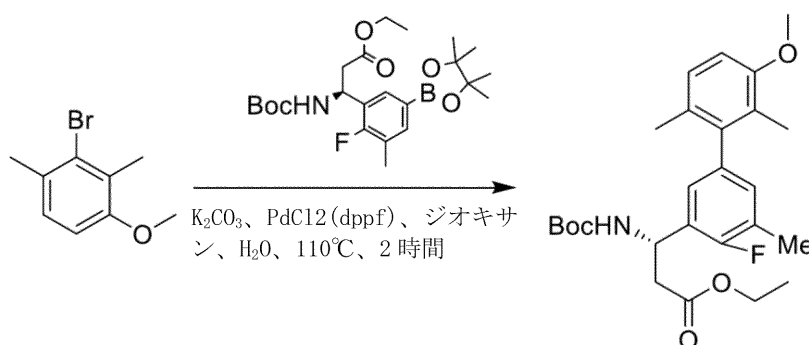
3-メトキシ-2,6-ジメチルアニリン (2 g、13.24 mmol、1.0当量) の MeCN (30 mL) の混合液に、t-BuONO (2.06 g、20 mmol、1.5当量) を0℃で加え、次いでCuBr (2.27 g、15.89 mmol、1.2当量) を加えた。混合物を60℃で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合液を真空中で濃縮し、シリカゲルカラム (石油エーテル) により精製して、無色油状物として、2-ブロモ-4-メトキシ-1,3-ジメチルベンゼン (800 mg) を得た。収率 28%。

30

【0712】

工程5：(S)-エチル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

【化211】



40

2-ブロモ-4-メトキシ-1,3-ジメチルベンゼン (700 mg、3.27 mmol、1.00当量)、(S)-エチル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(2-フルオロ-3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン酸塩 (1.47 g、3.27 mmol

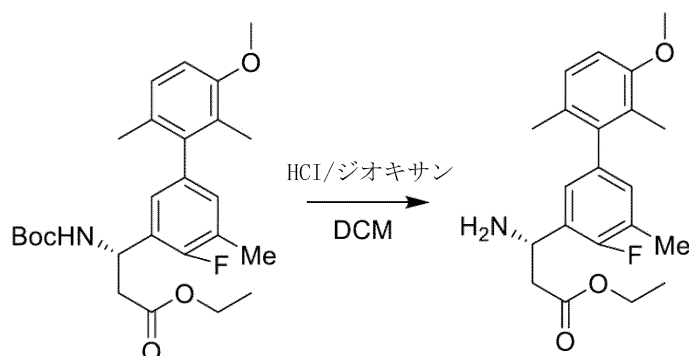
50

、1.0当量)、 K_2CO_3 (1.35g、9.81mmol、3当量) およびPd (dppf) Cl_2 (239mg、0.327mmol、0.1当量) のジオキサン (10mL) と H_2O (1mL) の混合液を、110℃で4時間、窒素雰囲気下で攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を室温まで冷却した。水 (30mL) を加え、溶液をEtOAc (30mL×3) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (30mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 5:1) により精製して、無色油状物として、(S)-エチル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2', 5, 6'-トリメチルビフェニル-3-イル) プロパン酸塩 (1g) を得た。収率67% (ESI 360.1 [M-Boc+1]⁺)。 10

【0713】

工程6: (S)-エチル 3-アミノ-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2', 5, 6'-トリメチルビフェニル-3-イル) プロパン酸塩

【化212】



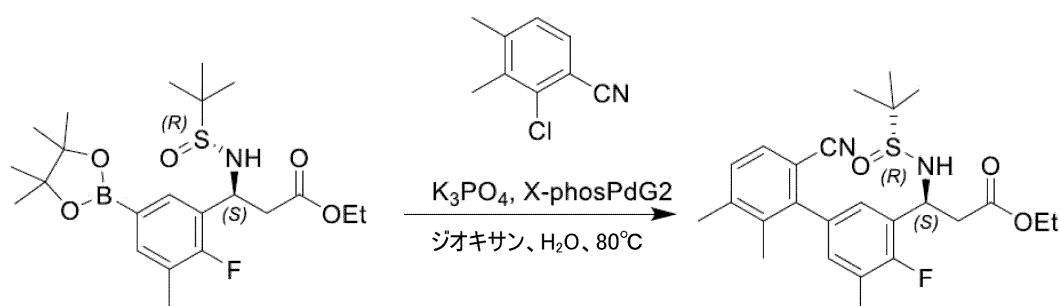
(S)-エチル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2', 5, 6'-トリメチルビフェニル-3-イル) プロパン酸塩 (1g、2.18mmol、1.00当量) のDCM (8mL) の攪拌溶液に、HCl-ジオキサン (4M、2.18mL、8.72mmol、4当量) を加えた。混合液を室温で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を真空中で濃縮し、残留物を、C18/80gカラムでの逆相HPLC (A: 水 10mM NH_4HCO_3 、B: MeOH、0~100%) により精製して、無色油状物として、(S)-エチル 3-アミノ-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2', 5, 6'-トリメチルビフェニル-3-イル) プロパン酸塩 (600mg) を得た。収率77% (ESI 360.1 [M+H]⁺)。 30

【0714】

(S)-3-アミノ-3-(6'-シアノ-4-フルオロ-2', 3', 5-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル) プロパン酸エチルの調製

工程1: (S)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ-3-(6'-シアノ-4-フルオロ-2', 3', 5-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル) プロパン酸エチル 40

【化213】

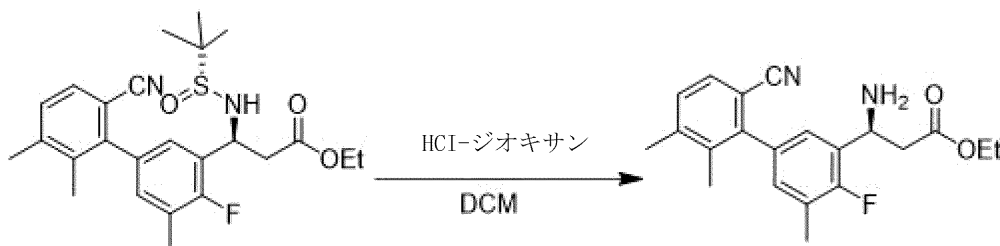


(S)-3-((R)-tert-butylsulfinyl)amino-3-(2-fluoro-3-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasaborolan-2-yl)phenyl)propanoic acid ethyl ester (1.7 g, 3.6 mmol, 2.0 equiv), 2-chloro-3,4-dimethylbenzotrile (300 mg, 1.8 mmol, 1.0 equiv), K_3PO_4 (1.2 g, 5.4 mmol, 3.0 equiv) および $XPhosPdG2$ (140 mg, 0.18 mmol, 0.1 equiv) のジオキサン (30 mL) と H_2O (3 mL) の混合液を、窒素雰囲気下、80℃で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を室温まで冷却した。水 (20 mL) を加え、溶液を $EtOAc$ (20 mL $\times$ 3) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム (石油エーテル: $EtOAc$ 1:1) により精製して、黄色油状物として、(S)-3-((R)-tert-butylsulfinyl)amino-3-(6'-cyano-4-fluoro-2',3',5-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ethyl ester (500 mg) を得た。収率 60% (ESI 459.3 $[M+H]^+$)。

【0715】

工程2: (S)-3-amino-3-(6'-cyano-4-fluoro-2',3',5-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ethyl ester の調製

【化214】



(S)-3-((R)-tert-butylsulfinyl)amino-3-(6'-cyano-4-fluoro-2',3',5-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ethyl ester (500 mg, 1.1 mmol, 1.0 equiv) の DCM (10 mL) の攪拌溶液に、 HCl -ジオキサン (4 M, 10 mL, 40.0 mmol, 36.4 equiv) を加えた。混合液を室温で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を真空中で濃縮し、残留物を、 $C18/40g$ カラムでの逆相 HPLC (A: 水 10 mM NH_4HCO_3 , B: $MeOH$, 0~100%) により精製して、無色油状物として、(S)-3-amino-3-(6'-cyano-4-fluoro-2',3',5-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ethyl ester (200 mg) を得た。収率 51.8% (ESI 355.2 $[M+H]^+$)。

【0716】

(S)-ethyl 3-amino-3-(3',4-difluoro-2',4',5,6'-tetramethylbiphenyl-3-yl)propanoate の調製

工程1: (S)-ethyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(3',4-difluoro-2',4',5,6'-tetramethylbiphenyl-3-yl)propanoate の調製

10

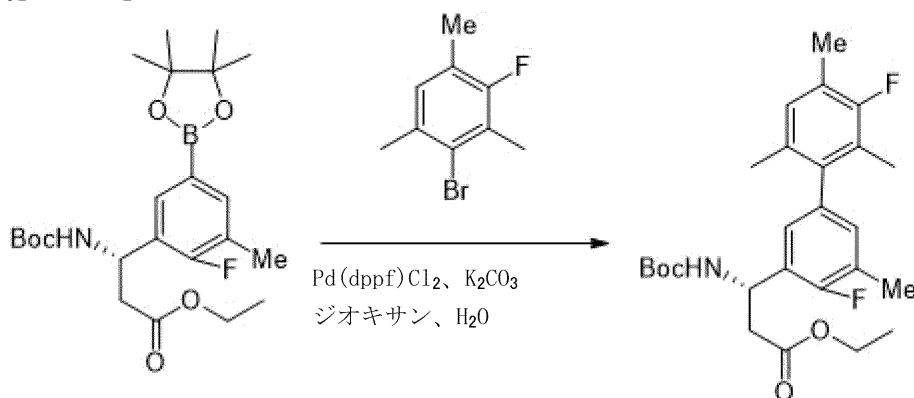
20

30

40

50

【化 2 1 5】



10

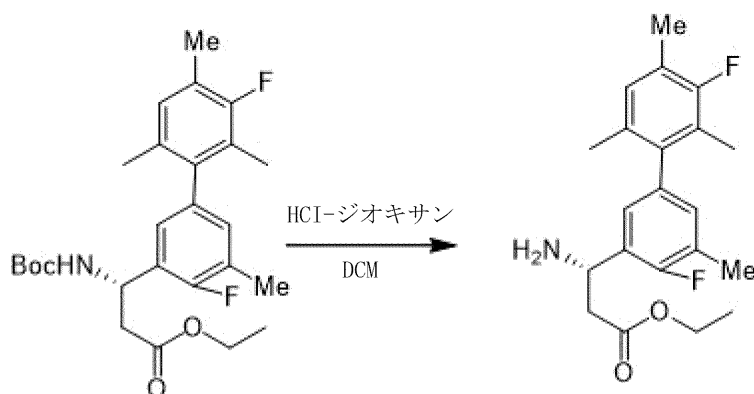
(S)-エチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(2-フルオロ-3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン酸塩(500mg、1.14mmol、1当量)および2-ブロモ-4-フルオロ-1,3,5-トリメチルベンゼン(309mg、1.43mmol、1.2当量)のジオキサン(10mL)の混合液に、 K_2CO_3 (314.6mg、2.28mmol、2当量)の H_2O (2mL)溶液と、 Pd(dppf)Cl_2 (80mg、0.11mmol、0.1当量)を加えた。混合液を、窒素雰囲気下、 110°C で2時間加熱した。水(20mL)を加え、溶液をEtOAc(20mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル：EtOAc 1：1)により精製して、無色油状物として、メチル(S)-エチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(3',4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(500mg)を得た。収率97.8% (ESI 461.5 [M+H]⁺)。

20

【0717】

工程2：(S)-エチル3-アミノ-3-(3',4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

【化 2 1 6】



30

メチル(S)-メチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(3',4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(500mg、1.12mmol、1当量)のDCM(6mL)の混合液に、HCl-ジオキサン(4M、3mL、12mmol、10当量)を加えた。混合液を室温で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を真空中で濃縮して、粗生成物の(S)-エチル3-アミノ-3-(3',4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(300mg)を白色固形物として得て、これをさらに精製することなく次の反応に直接使用した。収率77% (ESI 361.4s [M+H]⁺)。

40

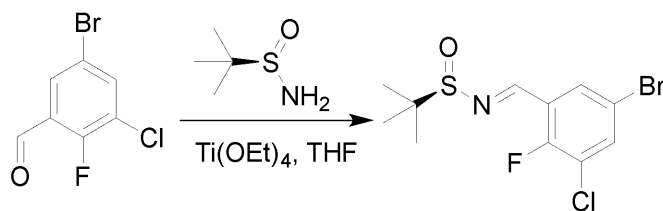
【0718】

50

(S)-3-(5-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)プロパン酸エチルの調製

工程1: (R, E)-N-(5-ブromo-3-クロロ-2-フルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド

【化217】



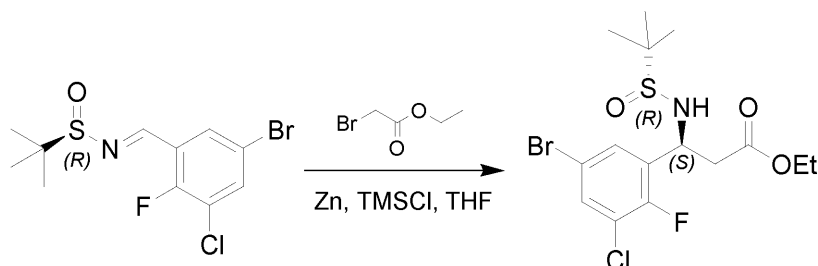
10

窒素雰囲気下、5-ブromo-3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド（10.0 g、42.2 mmol、1.00当量）および(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド（5.6 g、46.4 mmol、1.1当量）の無水THF（100 mL）の混合液に、Ti(OEt)₄（14.4 g、63.3 mmol、1.50当量）を室温で滴下して加え、30℃未満に温度を維持した。反応混合液を35℃に加温し、1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。水（100 mL）およびEtOAc（100 mL）を混合液に加え、室温で5分間攪拌した。混合液を濾過し、EtOAc（50 mL）で洗浄した。ろ過液を分離させた。有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc 4：1）により精製して、黄色油状物として、(R, E)-N-(5-ブromo-3-クロロ-2-フルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド（14.0 g）を得た。収率98%（ESI 341.9 (M+H)⁺）。【0719】

20

工程2: (S)-3-(5-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)プロパン酸エチル

【化218】



30

窒素雰囲気下、Zn（13.0 g、205.5 mmol、5.00当量）の無水THF（200 mL）の混合液に、クロロトリメチルシラン（888 mg、8.22 mmol、0.2当量）を室温で滴下して加え、窒素雰囲気下、50℃で1時間攪拌した。混合液を、20～30℃に冷却した。2-ブromo酢酸エチル（17.1 g、102.7 mmol、2.50当量）を窒素雰囲気下、室温で滴下して加え、60℃で1時間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却した。(R, E)-N-(5-ブromo-3-クロロ-2-フルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド（14.0 g、41.1 mmol、1.00当量）の無水THF溶液（20 mL）を、窒素雰囲気下、室温で混合液に滴下して加え、室温で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。水（100 mL）およびEtOAc（100 mL）を混合液に加え、室温で5分間攪拌した。混合液を濾過した。濾過液をEtOAc（100 mL）で抽出した。一つにまとめた有機層を水（30 mL）およびブライン（30 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc 4：1）により精製して、黄色油状物として、(S)-3-(5-ブromo-3-クロロ-

40

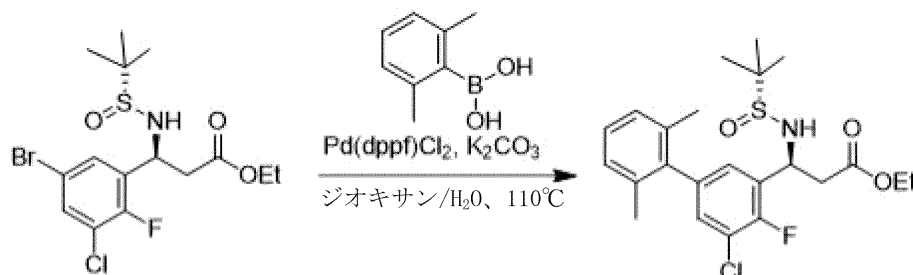
50

2-フルオロフェニル)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)プロパン酸エチル(12.0g)を得た。収率73%(ESI 429.9(M+H)⁺)。【0720】

(S)-3-アミノ-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチルの調製

工程1:(S)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

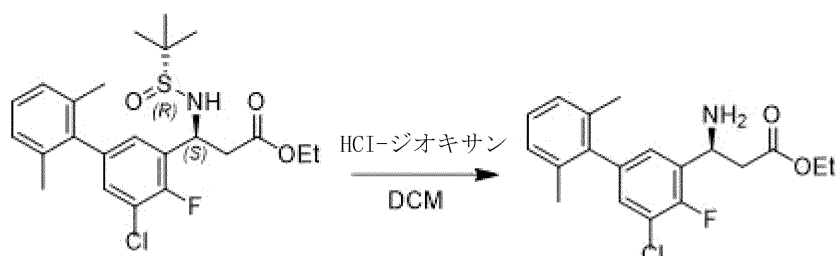
【化219】



(S)-3-(5-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)プロパン酸エチル(4.0g、9.6mmol、1.00当量)、K₂CO₃(8.0g、57.6mmol、2.0当量)Pd(dppf)Cl₂(1.4g、1.9mmol、0.1当量)および(2,6-ジメチルフェニル)ボロン酸(2.8g、19.2mmol、2.00当量)のジオキサン(40mL)とH₂O(4mL)の混合液を、窒素雰囲気下、80°Cで16時間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却した後、水50mLに注いで、EtOAc(50mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc 10:1)により精製して、黄色油状物として、(S)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(3.0g)を得た。収率71%(ESI 454.1(M+H)⁺)。【0721】

工程2:(S)-3-アミノ-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化220】



(S)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(3.0g、43.66mmol、1.0当量)のDCM(20mL)の混合液に、HCl-ジオキサン(4M、20mL、80mmol、1.8当量)を加えた。混合液を室温で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を真空中で濃縮し、残留物を、C18/120gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、白色固形物として、(S)-3-アミノ-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(3.0g)を得た。収率71%(ESI 454.1(M+H)⁺)。【0722】

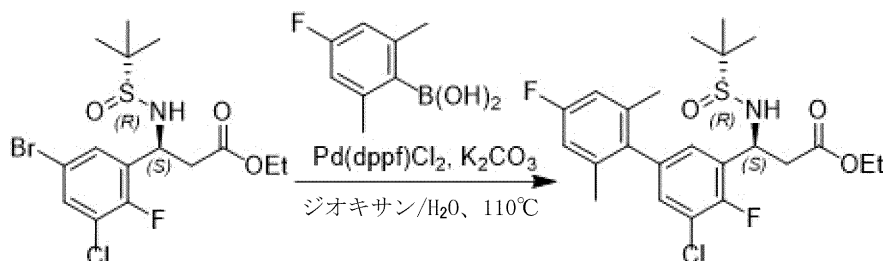
ニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (1.8 g) を得た。収率 78% (ESI 350.0 [M+H]⁺)。

【0722】

(S) - 3 - アミノ - 3 - (5 - クロロ - 4, 4' - ジフルオロ - 2', 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチルの調製

工程 1: (S) - 3 - ((R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ - 3 - (5 - クロロ - 4, 4' - ジフルオロ - 2', 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル

【化 2 2 1】



10

(S) - 3 - (5 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - ((R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) プロパン酸エチル (2.0 g、4.66 mmol、1.0 当量) および (4 - フルオロ - 2, 6 - ジメチルフェニル) ボロン酸 (940 mg、5.59 mmol、1.2 当量) のジオキサン (20 mL) の混合液に、K₂CO₃ (1.3 g、9.32 mmol、2.0 当量) の H₂O (2 mL) と Pd(dppf)Cl₂ (341 mg、0.47 mmol、0.1 当量) の溶液を加えた。混合液を、窒素雰囲気下、110°C で 2 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却した後、水 (50 mL) に注いで、EtOAc (50 mL x 3) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 1:1) により精製して、無色油状物として、(S) - 3 - ((R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ - 3 - (5 - クロロ - 4, 4' - ジフルオロ - 2', 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (1.2 g) を得た。収率 54% (ESI 472.1 [M+H]⁺)。

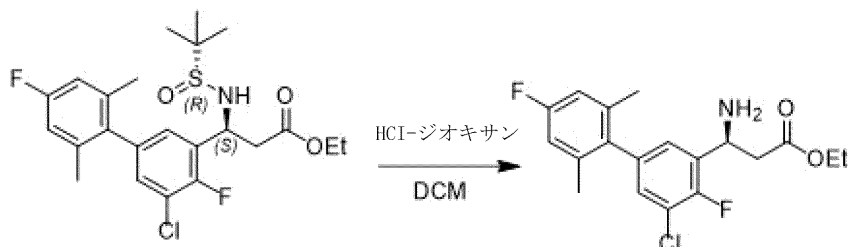
20

30

【0723】

工程 2: (S) - 3 - アミノ - 3 - (5 - クロロ - 4, 4' - ジフルオロ - 2', 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル

【化 2 2 2】



40

(S) - 3 - ((R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ - 3 - (5 - クロロ - 4, 4' - ジフルオロ - 2', 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (1.2 g、2.54 mmol、1.0 当量) の DCM (6 mL) の混合液に、HCl-ジオキサン (4 M、3 mL、12 mmol、4.7 当量) を加えた。混合液を室温で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合液を真空中で濃縮し、残留物を、C18/80 g カラムでの逆相 HPLC (A: 水 0.01% TFA、B: MeOH、0 ~ 100%) により精製して、白色固形物として、(S) - 3 - アミ

50

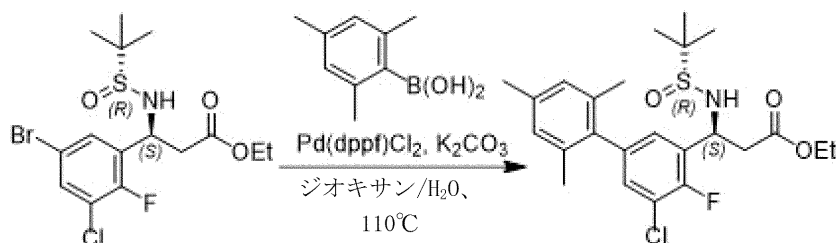
ノ-3-(5-クロロ-4,4'-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(900mg)を得た。収率96%(ESI 368.1 [M+H]⁺)。

【0724】

(S)-3-アミノ-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',4',6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチルの調製
工程1:(S)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',4',6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化223】

10



(S)-3-(5-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)プロパン酸エチル(2.0g、4.66mmol、1.0当量)、メシチルボン酸(1.5g、9.33mmol、2.0当量)、K₂CO₃(1.29g、9.32mmol、2.0当量)およびPd(dppf)Cl₂(341mg、0.466mmol、0.1当量)のジオキサン(20mL)とH₂O(2mL)の混合液を、窒素雰囲気下、110℃で一晩撹拌した。完了し、室温まで冷却した後、反応混合液を水(50mL)の中へと注ぎ、EtOAc(50mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc 1:1)により精製して、黄色油状物として、(S)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',4',6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(1.9g)を得た。収率87%(ESI 468 (M+H)⁺)。

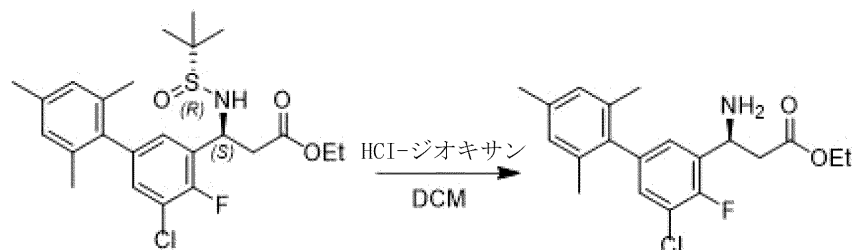
20

30

【0725】

工程2:(S)-3-アミノ-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',4',6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化224】



40

(S)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',4',6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(1.9g、4.06mmol、1.0当量)のDCM(20mL)の混合液に、HCl-ジオキサン(4M、3mL、12mmol、3.0当量)を加えた。混合液を室温で1時間撹拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を真空中で濃縮し、残留物を、C18/120gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、白色固形物として、(S)

50

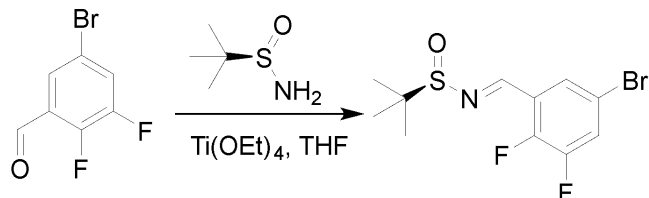
－3－アミノ－3－（5－クロロ－4－フルオロ－2'，4'，6'－トリメチル－[1，1'－ビフェニル]－3－イル）プロパン酸エチル（1.3 g）を得た。収率88%（ESI 364.1（M+H）⁺）。

【0726】

（S）－3－（5－ブromo－2，3－ジフルオロフェニル）－3－（（（R）－tert－ブチルスルフィニル）アミノ）プロパン酸エチルの調製

工程1：（R，E）－N－（5－ブromo－2，3－ジフルオロベンジリデン）－2－メチルプロパン－2－スルフィンアミド

【化225】

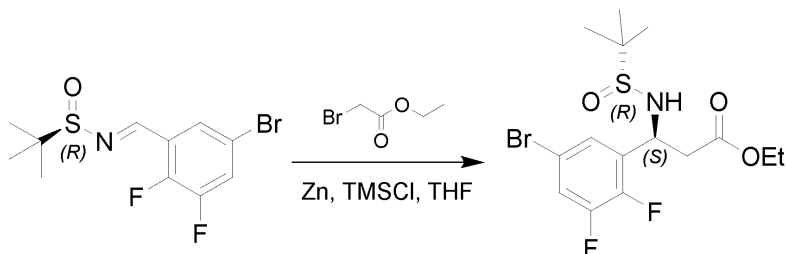


窒素雰囲気下、5－ブromo－2，3－ジフルオロベンズアルデヒド（4.5 g、20.36 mmol、1.0当量）および（R）－2－メチルプロパン－2－スルフィンアミド（2.7 g、22.40 mmol、1.1当量）の無水THF（50 mL）の混合液に、Ti（OEt）₄（9.3 g、40.72 mmol、2.0当量）を室温で滴下して加えながら、温度を30℃未満に維持した。反応混合液を35℃に加温し、1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。水（50 mL）およびEtOAc（50 mL）を混合液に加え、室温で10分間攪拌した。混合液を濾過し、EtOAc（50 mL）で洗浄した。ろ過液を分離させた。有機層を水（70 mL）およびブライン（70 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc 4：1）により精製して、黄色油状物として、（R，E）－N－（5－ブromo－2，3－ジフルオロベンジリデン）－2－メチルプロパン－2－スルフィンアミド（6.0 g）を得た。収率91%（ESI 325.9（M+H）⁺）。

【0727】

工程2：（S）－3－（5－ブromo－2，3－ジフルオロフェニル）－3－（（（R）－tert－ブチルスルフィニル）アミノ）プロパン酸エチル

【化226】



窒素雰囲気下、Zn（3.2 g、49.2 mmol、4.00当量）の無水THF（20 mL）の混合液に、クロロトリメチルシラン（267 mg、2.46 mmol、0.2当量）を室温で滴下して加えた。混合液を窒素雰囲気下、50℃で1時間攪拌し、20～30℃に冷却した。2－ブromo酢酸エチル（5.1 g、30.75 mmol、2.50当量）を窒素雰囲気下、室温で滴下して加え、次いで窒素雰囲気下、60℃で1時間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却した。（R，E）－N－（5－ブromo－2，3－ジフルオロベンジリデン）－2－メチルプロパン－2－スルフィンアミド（4.0 g、12.3 mmol、1.00当量）の無水THF溶液（5 mL）を、窒素雰囲気下、室温で混合液に滴下して加え、室温で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。水（150 mL）およびEtOAc（150 mL）を混合液に加え、室温で10分間攪拌した。

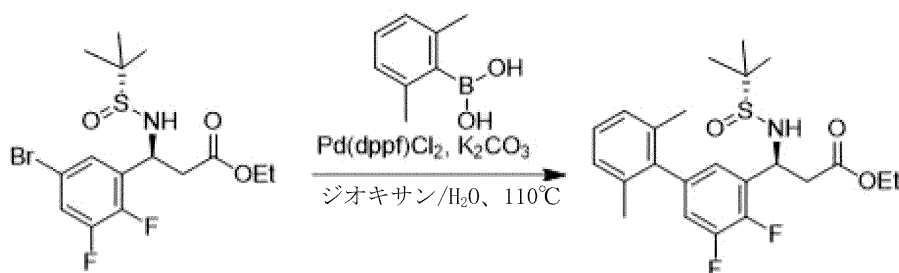
混合液を濾過し、EtOAc (50 mL) で洗浄した。ろ過液を分離させた。有機層を水 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 3:1) により精製して、無色油状物として、(S)-3-(5-ブロモ-2,3-ジフルオロフェニル)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)プロパン酸エチル (2.7 g) を得た。収率53% (ESI 412.0 (M+H)⁺)。

【0728】

(S)-3-アミノ-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチルの調製

工程1: (S)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化227】

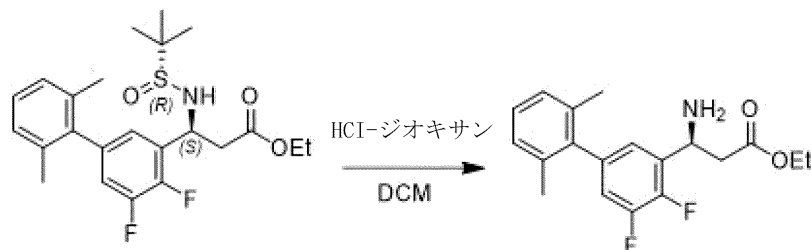


(S)-3-(5-ブロモ-2,3-ジフルオロフェニル)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)プロパン酸エチル (1.0 g、2.4 mmol、1.00当量)、K₂CO₃ (664 mg、4.8 mmol、2.0当量)、Pd(dppf)Cl₂ (175 mg、0.24 mmol、0.1当量) および (2,6-ジメチルフェニル) ボロン酸 (720 mg、4.8 mmol、2.00当量) のジオキサン (12 mL) とH₂O (1.2 mL) の混合液を、窒素雰囲気下、110°Cで2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を、50 mLの水の中に注いで、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 2:1) により精製して、黄色油状物として、(S)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (900 mg) を得た。収率85% (ESI 438.1 (M+H)⁺)。

【0729】

工程2: (S)-3-アミノ-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化228】



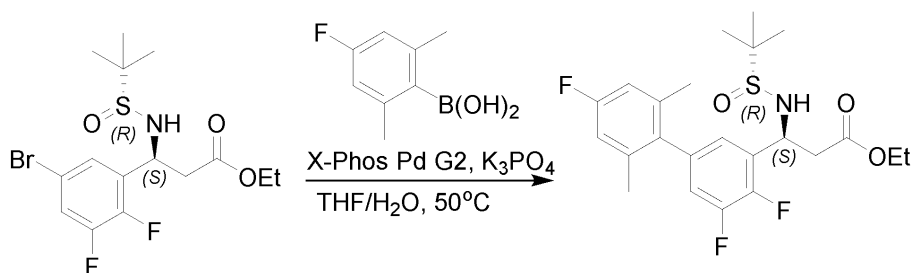
(S)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (900 mg、2.06 mmol、1.0当量) のDCM (4 mL) の混合液に、HCl-ジオキサン (4 M、2 mL、8.0 mmol、3.88当量) を加えた。混合液を室温

で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を真空中で濃縮し、残留物を、C18/40gカラムでの逆相HPLC（A：水/0.01% TFA、B：MeOH、0~100%）により精製して、明黄色固形物として、（S）-3-アミノ-3-（4，5-ジフルオロ-2'，6'-ジメチル-[1，1'-ビフェニル]-3-イル）プロパン酸エチル（800mg）を得た。収率90%（ESI 334.1 [M+H]⁺）。

【0730】

（S）-3-アミノ-3-（4，4'，5-トリフルオロ-2'，6'-ジメチル-[1，1'-ビフェニル]-3-イル）プロパン酸エチルの調製
 工程1：（S）-3-（（R）-tert-ブチルスルフィニル）アミノ-3-（4，4'，5-トリフルオロ-2'，6'-ジメチル-[1，1'-ビフェニル]-3-イル）プロパン酸エチル

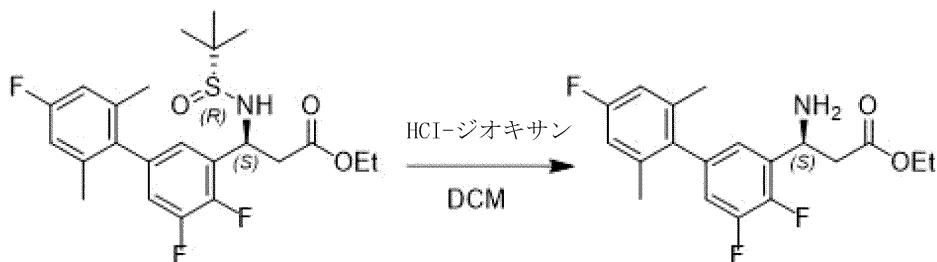
【化229】



（S）-3-（5-ブromo-2，3-ジフルオロフェニル）-3-（（R）-tert-ブチルスルフィニル）アミノ）プロパン酸エチル（1.1g、2.68mmol、1.00当量）、K₃PO₄（1.7g、8.04mmol、3.00当量）、X-Phos Pd G2（212mg、0.27mmol、0.10当量）および（4-フルオロ-2，6-ジメチルフェニル）ボロン酸（900mg、5.36mmol、2.00当量）のTHF（10mL）とH₂O（2mL）の混合液を、窒素雰囲気下、50℃で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を、50mLの水の中に注いで、EtOAc（50mL×3）で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン（100mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc 1：1）により精製して、褐色油状物として、（S）-3-（（R）-tert-ブチルスルフィニル）アミノ-3-（4，4'，5-トリフルオロ-2'，6'-ジメチル-[1，1'-ビフェニル]-3-イル）プロパン酸エチル（1g）を得た。収率82%（ESI 456.1 (M+H)⁺）

工程2：（S）-3-アミノ-3-（4，4'，5-トリフルオロ-2'，6'-ジメチル-[1，1'-ビフェニル]-3-イル）プロパン酸エチル

【化230】



（S）-3-（（R）-tert-ブチルスルフィニル）アミノ）-3-（4，4'，5-トリフルオロ-2'，6'-ジメチル-[1，1'-ビフェニル]-3-イル）プロパン酸エチル（1.0g、2.2mmol、1.0当量）のDCM（4mL）の混合液に、HCl-ジオキサン（4M、2mL、4.0mmol、1.8当量）を加えた。混合液を室温で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を真空中で濃縮し

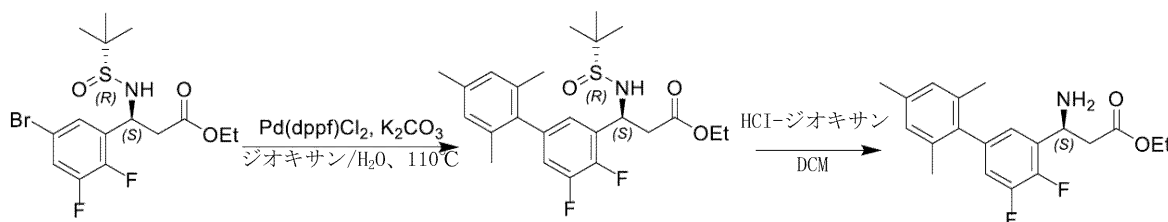
、残留物を、C18／80 gカラムでの逆相HPLC（A：水 10 mM NH_4HCO_3 、B：MeOH、0～100％）により精製して、白色固形物として、（S）－3－アミノ－3－（4，4'，5－トリフルオロ－2'，6'－ジメチル－[1，1'－ビフェニル]－3－イル）プロパン酸エチル（750 mg）を得た。収率97％（ESI 352.1 [M+H]⁺）。

【0731】

（S）－3－アミノ－3－（4，5－ジフルオロ－2'，4'，6'－トリメチル－[1，1'－ビフェニル]－3－イル）プロパン酸エチルの調製

スキーム：

【化231】

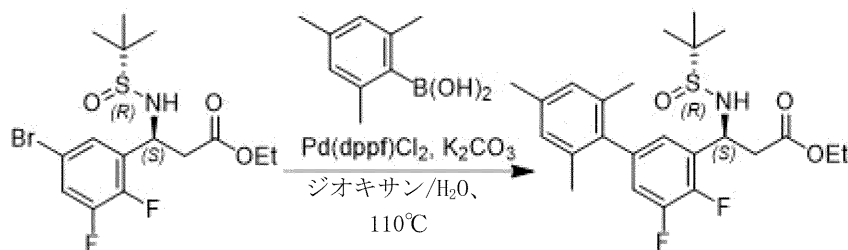


10

工程1：（S）－3－（（R）－tert－ブチルスルフィニル）アミノ）－3－（4，5－ジフルオロ－2'，4'，6'－トリメチル－[1，1'－ビフェニル]－3－イル）プロパン酸エチル

20

【化232】



（S）－3－（5－ブロモ－2，3－ジフルオロフェニル）－3－（（R）－tert－ブチルスルフィニル）アミノ）プロパン酸エチル（1.5 g、3.65 mmol、1.0当量）、メチルボロン酸（1.2 g、7.30 mmol、2.0当量）、 K_2CO_3 （1.5 g、10.95 mmol、3.0当量）およびPd(dppf)Cl₂（267 mg、0.365 mmol、0.1当量）のジオキサン（10 mL）とH₂O（1 mL）の混合液を、窒素雰囲気下、110℃で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物を室温に冷却し、水（30 mL）に注ぎ、EtOAc（30 mL×3）で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc 2：1）により精製して、黄色油状物として、（S）－3－（（R）－tert－ブチルスルフィニル）アミノ）－3－（4，5－ジフルオロ－2'，4'，6'－トリメチル－[1，1'－ビフェニル]－3－イル）プロパン酸エチル（1.4 g）を得た。収率85％（ESI 452.2 (M+H)⁺）。

30

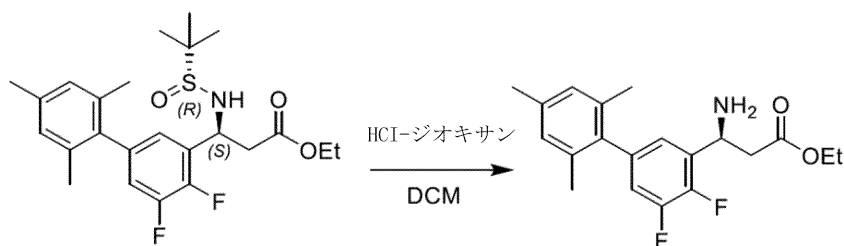
【0732】

工程2：（S）－3－アミノ－3－（4，5－ジフルオロ－2'，4'，6'－トリメチル－[1，1'－ビフェニル]－3－イル）プロパン酸エチル

40

50

【化233】

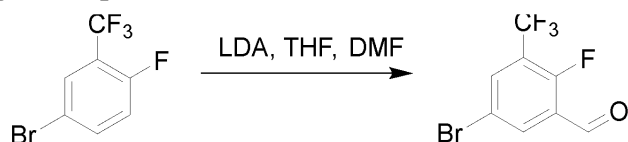


(S)-3-((R)-tert-butylsulfinylamino)-3-(4,5-difluoro-2',4',6'-trimethyl-[[1,1'-biphenyl]-3-yl])propanoate (1.4 g, 3.1 mmol, 1.0 equiv) of DCM (20 mL) of the mixed solution, HCl-diisopropylamine (4 M, 2 mL, 8.0 mmol, 2.58 equiv) was added. The mixed solution was stirred at room temperature for 1 hour. LCMS showed that the reaction was completed. The mixed solution was concentrated under vacuum, the residue was purified by reverse HPLC (A: water / 0.01% TFA, B: MeOH, 0~100%) to obtain a yellow solid, (S)-3-amino-3-(4,5-difluoro-2',4',6'-trimethyl-[[1,1'-biphenyl]-3-yl])propanoate (1.0 g) was obtained. Yield 93% (ESI 348.1 (M+H)⁺).

【0733】

(S)-3-(5-bromo-2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-3-((R)-tert-butylsulfinylamino)propanoate ethyl ester synthesis
 Engineering 1: 5-bromo-2-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzaldehyde

【化234】

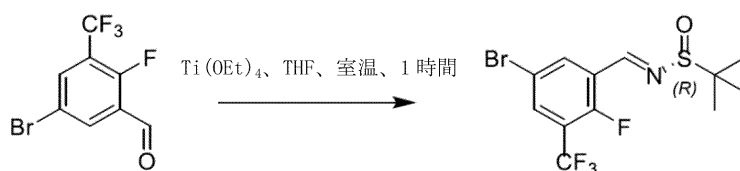


-78°C under nitrogen atmosphere, 4-bromo-1-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzene (10.0 g, 41.15 mmol, 1.00 equiv) of anhydrous THF solution (50 mL) was added, lithium diisopropylamide (2.0 M, 30.9 mL, 61.73 mmol, 1.50 equiv) was added dropwise, and under nitrogen atmosphere, -78°C for 1 hour stirring. DMF (15 mL) was added dropwise, and the mixed solution was stirred at -78°C for 1 hour. The mixed solution was extracted with 1 M HCl aqueous solution (30 mL), EtOAc (30 mL x 3) was extracted. The organic layer was washed with brine (50 mL), dried with anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel column (petroleum ether: EtOAc 20:1) to obtain a white solid, 5-bromo-2-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzaldehyde (8.0 g) was obtained. Yield 72%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.34 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 5.4, 2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 6.1, 2.5 Hz, 1H).

【0734】

Engineering 2: (R,E)-N-(5-bromo-2-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-methylpropan-2-sulfonamide

【化235】



10

20

30

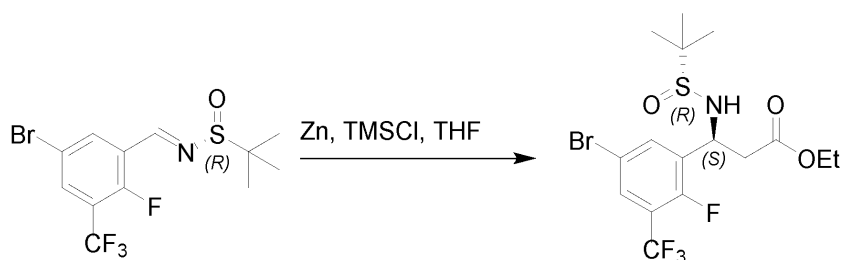
40

50

窒素雰囲気下、5-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(8.0g、29.50mmol、1.00当量)および(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(3.9g、32.45mmol、1.1当量)の無水THF(100mL)の混合液に、Ti(OEt)₄(13.0g、59.00mmol、2.00当量)を室温で滴下して加え、温度を30℃未満に維持した。反応混合液を、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。水(100mL)およびEtOAc(100mL)を混合液に加え、室温で5分間攪拌した。混合液を濾過し、EtOAc(50mL)で洗浄した。ろ過液を分離させた。有機層を水(50mL)およびブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc 5:1)により精製して、黄色油状物として(R,E)-N-(5-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(8.0g)を得た。収率72%(ESI 373.9(M+H)⁺)。

【0735】

工程3:(S)-3-(5-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)プロパン酸エチル
【化236】



窒素雰囲気下、Zn(5.6g、85.6mmol、4.00当量)の無水THF(100mL)の混合液に、クロロトリメチルシラン(465mg、4.28mmol、0.2当量)を室温で滴下して加えた。混合液を窒素雰囲気下、45℃で1時間攪拌し、20~30℃に冷却した。2-ブロモ酢酸エチル(8.9g、53.5mmol、2.50当量)を室温で滴下して加えた。反応混合液を窒素雰囲気下、50℃で1時間攪拌し、次いで室温に冷却した。(R,E)-N-(5-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(8.0g、21.4mmol、1.00当量)の無水THF溶液(10mL)を窒素雰囲気下、室温で滴下して混合液に加えた。混合液を室温で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。水(100mL)およびEtOAc(100mL)を混合液に加え、室温で5分間攪拌した。混合液を濾過し、EtOAc(100mL)で洗浄した。ろ過液を分離させた。有機層を水(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc 4:1)により精製して、無色油状物として、(S)-3-(5-ブロモ-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)プロパン酸エチル(6.3g)を得た。収率64%(ESI 462.0(M+H)⁺)。

【0736】

エチル(S)-エチル3-アミノ-3-(4-フルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩の調製

工程1:(S)-3-(((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-3-(4-フルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

10

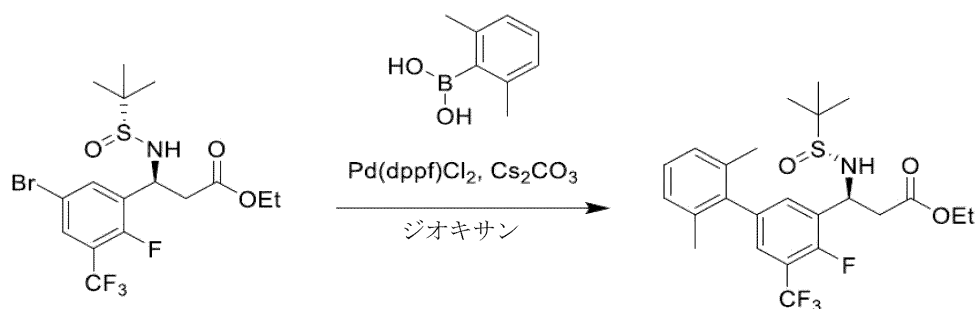
20

30

40

50

【化 2 3 7】

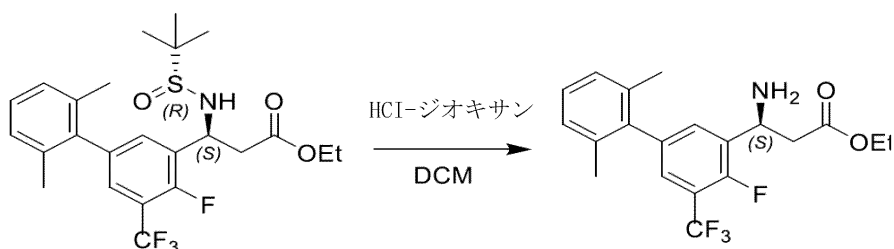


(S) - 3 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - ((R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) プロパン酸エチル (3 g、6.49 mmol) および (2, 6 - ジメチルフェニル) ボロン酸 (1.46 g、9.73 mmol) のジオキサン溶液 (24 mL) に、Cs₂CO₃ (4.23 g、12.98 mmol) の水溶液 (8 mL) を加えた。反応液を、N₂ で 5 分間パージし、続いて PdCl₂(dppf) (0.712 g、0.973 mmol) を添加し、さらに N₂ パージを 1 分間行った。反応液を 70 °C で 4 時間攪拌した。反応混合液を、250 mL の EtOAc で希釈し、次いで 1 N の HCl (250 mL)、飽和 NaHCO₃ 溶液 (205 mL) およびブライン (250 mL) で洗浄した。残留物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(S) - 3 - ((R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (2.71 g) を得た。収率 86 % (ESI 488 (M+H) +)。

【0 7 3 7】

工程 2 : (S) - エチル 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩

【化 2 3 8】



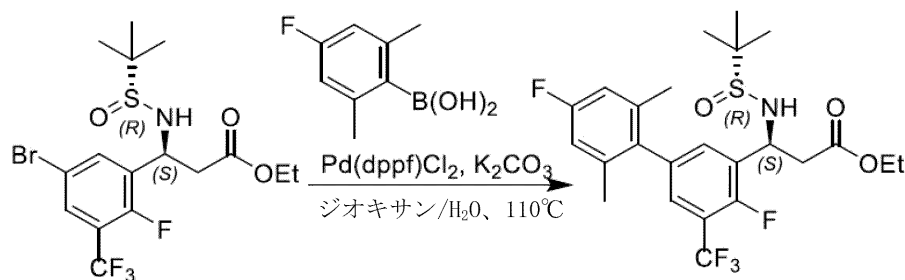
(S) - エチル 3 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩 (0.93 g、1.9 mmol、1.00 当量) の DCM 溶液 (8 mL) に、HCl - ジオキサン (4 M、1.9 mL、7.6 mmol、4 当量) を加え、室温で 2 時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮し、残留物を、C18 / 120 g カラムでの逆相 HPLC (A : 水 / 0.01 % TFA、B : MeOH、0 ~ 100 %) により精製して、黄色固形物として、(R) - エチル 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩 (0.6 g) を得た。収率 82 % (ESI 384.1 (M+H) +)。

【0 7 3 8】

(S) - 3 - アミノ - 3 - (4, 4' - ジフルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチルの調製

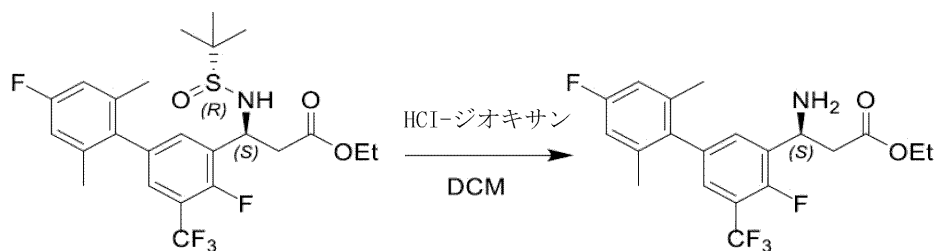
工程 1 : (S) - 3 - ((R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ - 3 - (4, 4' - ジフルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル

【化239】



(S)-3-((R)-tert-butylsulfinyl)amino-3-(4-bromo-2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)propanoate (2.0 g, 4.3 mmol, 1.00 equiv), K_2CO_3 (1.8 g, 12.9 mmol, 3.00 equiv), $Pd(dppf)Cl_2$ (315 mg, 0.43 mmol, 0.10 equiv), and 4-fluoro-2,6-dimethylphenylboronic acid (1.1 g, 6.45 mmol, 1.50 equiv) in dioxane (50 mL) and H_2O (5 mL) were stirred under nitrogen at 110°C for 2 hours. LCMS indicated that the reaction was complete. The reaction mixture was diluted with 50 mL of water, extracted with EtOAc (50 mL $\times$ 3), and the combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether:EtOAc 3:1) to give the product as a colorless oil. Yield 64% (ESI 506.0 (M+H)⁺).

工程2: (S)-3-amino-3-(4,4'-difluoro-2',6'-dimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoate
【化240】



(S)-3-((R)-tert-butylsulfinyl)amino-3-(4,4'-difluoro-2',6'-dimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoate (1.4 g, 2.77 mmol, 1.0 equiv) in DCM (10 mL) was treated with HCl-dioxane (4 M, 6 mL, 24.0 mmol, 8.66 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 1 hour. LCMS indicated that the reaction was complete. The mixture was concentrated under vacuum, and the residue was purified by C18/120 g column with reverse-phase HPLC (A: water/0.01% TFA, B: MeOH, 0~100%) to give the product as a colorless oil. Yield 79% (ESI 402.1 [M+H]⁺).

【0739】

(S)-ethyl 3-amino-3-(4-fluoro-2',3',5,6'-tetramethylbiphenyl-3-yl)propanoate hydrochloride synthesis

工程1: (S)-ethyl 3-(tert-butylsulfinylamino)-3-(4-fluoro-2',3',5,6'-tetramethylbiphenyl-3-yl)propanoate

10

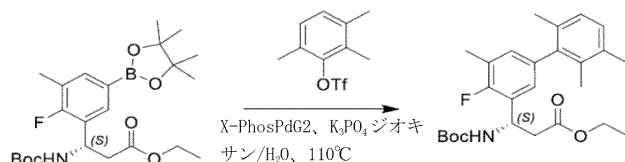
20

30

40

50

【化 2 4 1】

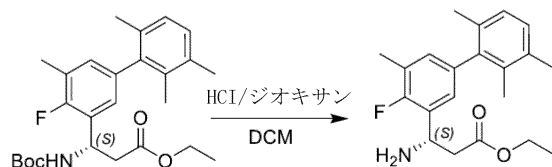


(S) - エチル 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (2 - フルオロ - 3 - メチル - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸塩 (3.0 g、6.7 mmol)、2, 3, 6 - トリメチルフェニルトリフルオロメタンスルホン酸塩 (2.2 g、8.0 mmol) および K_3PO_4 (4.3 g、20.1 mmol) のジオキサン (30 mL) と H_2O (3 mL) の混合液に、X - Phos Pd G2 (550 mg、0.7 mmol) を加えた。混合液を、窒素雰囲気下、110℃で1時間加熱した。水 (50 mL) を加え、溶液を EtOAc (60 mL × 3) で抽出した。一つにまとめた有機層を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル : EtOAc 2 : 1) により精製して、暗色固形物として、(S) - エチル 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 3', 5, 6' - テトラメチルビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩 (1.7 g) を得た。収率 57% (ESI 344.1 [M + H - 100]⁺)。

【0740】

工程 2 : (S) - エチル 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 2', 3', 5, 6' - テトラメチルビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩

【化 2 4 2】



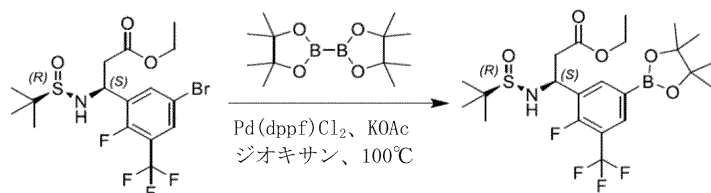
(S) - エチル 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 3', 5, 6' - テトラメチルビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩 (1.7 g、3.8 mmol) の DCM (2 mL) の混合液に、HCl - ジオキサン (4 M, 5 mL、20.0 mmol) を加え、混合液を室温で30分間攪拌した。混合液を真空中で濃縮し、残留物を、C18 / 120 g カラムでの逆相 HPLC (A : 水 10 mM NH_4HCO_3 、B : CH_3CN 、0 ~ 100%) により精製して、無色油状物として、(S) - エチル 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 2', 3', 5, 6' - テトラメチルビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩 (1.0 g) を得た。収率 76% (ESI 344.1 [M + H]⁺)。

【0741】

(S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 2', 4', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチルの調製

工程 1 : (S) - 3 - ((R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ - 3 - (2 - フルオロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロパン酸エチル

【化 2 4 3】



10

20

30

40

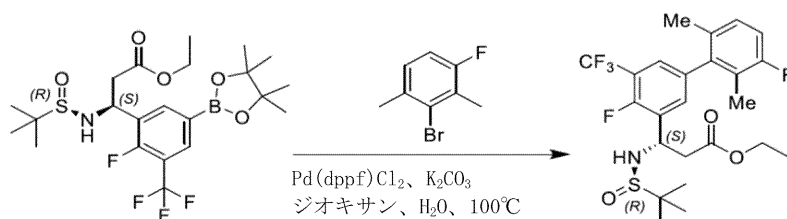
50

(S)-3-(5-bromo-2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-3-((R)-tert-butylsulfinyl)amino)propanoic acid ethyl ester (2.8 g, 6.1 mmol), KOAc (1.8 g, 18.3 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (446 mg, 0.61 mmol), and (4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxasaborolan)) (2.3 g, 9.15 mmol) in dioxane (30 mL) were mixed and stirred under nitrogen at 100°C for 2 hours. The reaction mixture was added to 50 mL of water and extracted with EtOAc (20 mL x 3). The combined organic layer was washed with brine (10 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel column (petroleum ether:EtOAc 3:1) to give a colorless oil. Yield 2.6 g. 84% (ESI 510.1 (M+H)⁺).

[0742]

工程2: (S)-3-(5-bromo-2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-3-((R)-tert-butylsulfinyl)amino)propanoic acid ethyl ester (3',4-difluoro-2',6'-dimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ethyl ester

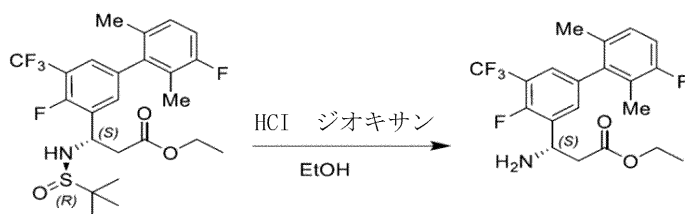
[化244]



(S)-3-(3',4-difluoro-2',6'-dimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((R)-tert-butylsulfinyl)amino)propanoic acid ethyl ester (600 mg, 1.2 mmol), K₂CO₃ (497 mg, 3.6 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (88 mg, 0.12 mmol), and 2-bromo-4-fluoro-1,3-dimethylbenzene (363.6 mg, 1.8 mmol) in dioxane (6 mL) and H₂O (0.6 mL) were mixed and stirred under nitrogen at 110°C for 2 hours. The reaction mixture was added to 20 mL of water and extracted with EtOAc (20 mL x 3). The combined organic layer was washed with brine (5 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel column (petroleum ether:EtOAc 3:1) to give a colorless oil. Yield 460 mg. 77% (ESI 506.1 (M+H)⁺).

工程3: (S)-3-amino-3-(3',4-difluoro-2',6'-dimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ethyl ester

[化245]



(S)-3-(3',4-difluoro-2',6'-dimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((R)-tert-butylsulfinyl)amino)propanoic acid ethyl ester

10

20

30

40

50

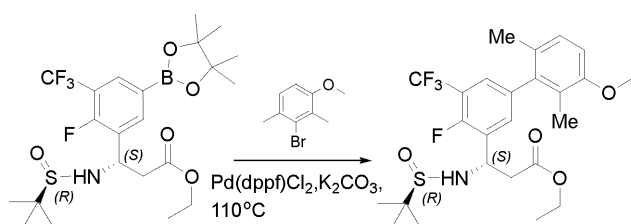
フルオロ-2', 6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(460mg、0.91mmol)のEtOH(5mL)の混合液に、HCl-ジオキサン(4M、2mL、8.0mmol)を加えた。混合液を室温で1時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮し、残留物を、C18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水/0.05%TFA、B:MeOH、0~100%)により精製して、無色油状物として、(S)-3-アミノ-3-(3', 4'-ジフルオロ-2', 6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(230mg)を得た。収率63%(ESI 402.1 [M+H]⁺)。

【0743】

(S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-2', 4', 6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチルの調製

工程1: ((S)-エチル 3-((R)-1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2', 6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

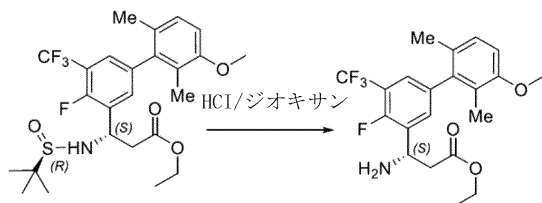
【化246】



(S)-エチル 3-((R)-1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-3-(2-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸塩(600mg、1.18mmol)、K₂CO₃(488mg、3.54mmol)、Pd(dppf)Cl₂(43mg、0.06mmol)、および2-ブロモ-4-メトキシ-1, 3-ジメチルベンゼン(300mg、1.42mmol)のジオキサン(10mL)とH₂O(1mL)の混合液を、窒素雰囲気下、110°Cで1時間攪拌した。反応混合物を、50mLの水の中に注いで、EtOAc(50mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、ろ過液を真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc 3:2)により精製して、無色油状物として、(S)-エチル 3-((R)-1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2', 6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(400mg)を得た。収率65%(ESI 518.3 (M+H)⁺)

工程2: (S)-エチル 3-アミノ-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2', 6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

【化247】



(S)-エチル 3-((R)-1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2', 6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(400mg、0.77mmol)のDCM(2mL)の混合液に、HCl-ジオキサン(4M、1mL、4.0mmol)を加えた。混合液を室温で1時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮し、残留物を、C18/40gカラムでの逆相

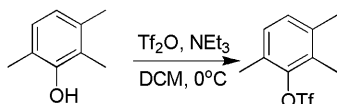
HPLC (A: 水 10mM NH_4HCO_3 、B: CH_3CN 、0~100%) により精製して、(S)-エチル 3-アミノ-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2', 6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩 (200mg) を得た。収率 63% (ESI 414.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$)。

【0744】

(S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-2', 4', 6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチルの調製

工程1: 2, 3, 6-トリメチルフェニル トリフルオロメタンスルホン酸塩

【化248】



10

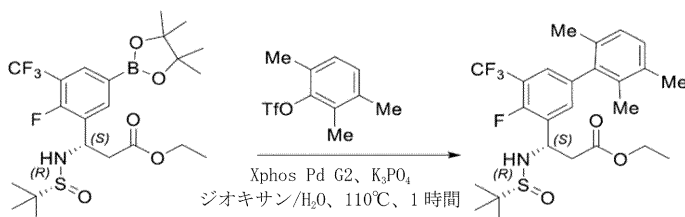
2, 3, 6-トリメチルフェノール (5g、36.8mmol)、 NEt_3 (9.3g、92.0mmol) のDCM (100mL) の混合液に、 Tf_2O (15.6g、55.2mmol) を0°Cで滴下して加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を、100mLの水の中に注いで、DCM (100 x 3mL x 3) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (100mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、ろ過液を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル) により精製し、2, 3, 6-トリメチルフェニル トリフルオロメタンスルホン酸塩 (8g) を無色油状物として得た。収率 80% (ESI 269.3 $(\text{M}+\text{H})^+$)。

20

【0745】

工程2: (S)-エチル 3-((R)-1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 3', 6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

【化249】



30

(S)-エチル 3-((R)-1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-3-(2-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸塩 (400mg、0.79mmol)、2, 3, 6-トリメチルフェニル トリフルオロメタンスルホン酸塩 (253mg、0.94mmol)、および K_3PO_4 (502mg、2.37mmol) のジオキサン (10mL) と H_2O (1mL) の混合液に、Xphos Pd G2 (63mg、0.08mmol) を加えた。混合液を、窒素雰囲気下、110°Cで30分間加熱した。水 (20mL) を加え、溶液をEtOAc (20mL x 3) で抽出した。一つにまとめた有機層を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 2:1) により精製して、暗色固形物として、(S)-エチル 3-((R)-1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 3', 6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩 (300mg) を得た。収率 76% (ESI 502.1 $[\text{M}-100+\text{H}]^+$)。

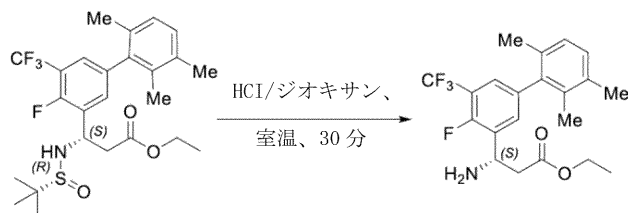
40

【0746】

工程3: (S)-エチル 3-アミノ-3-(4-フルオロ-2', 3', 6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

50

【化 2 5 0】

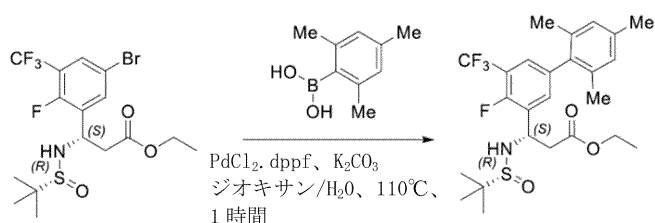


(S) - エチル 3 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 3', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩 (300 mg、0.6 mmol) の DCM (1 mL) の混合液に、HCl - ジオキサン (4 N、1 mL、2.5 mmol) を加え、混合液を室温で 0.5 時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮し、残留物を、C18 / 40 g カラムでの逆相 HPLC (A : 水 10 mM NH₄HCO₃、B : CH₃CN、0 ~ 100 %) により精製して、無色油状物として、(S) - エチル 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 2', 3', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩 (170 mg) を得た。収率 71 % (ESI 398.1 (M+H)⁺)。

【0747】

(S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 2', 4', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチルの調製
工程 1 : (S) - エチル 3 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 4', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩

【化 2 5 1】

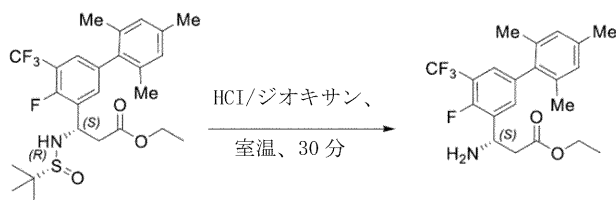


(S) - エチル 3 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロパン酸塩 (461 mg、1.0 mmol)、メシチルボロン酸 (197 mg、1.2 mmol) および K₂CO₃ (414 mg、3.0 mmol) のジオキサン (10 mL) と H₂O (1 mL) の混合液に、Pd (dppf) Cl₂ (73 mg、0.1 mmol) を加えた。混合液を、窒素雰囲気下、110°C で 2 時間加熱した。水 (20 mL) を加え、混合液を EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。一つにまとめた有機層を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル : EtOAc 2 : 1) により精製して、暗色固形物として、(S) - エチル 3 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 4', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩 (400 mg) を得た。収率 80 % (ESI 502.1 [M-100+H]⁺)。

【0748】

工程 2 : (S) - エチル 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 2', 4', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩

【化 2 5 2】



(S) - エチル 3 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 4', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩 (400 mg、0.8 mmol) の DCM (1 mL) と EtOH (2 mL) の混合液に、HCl - ジオキサン (4 M、2 mL、8 mmol) を加え、室温で 0.5 時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮して、黄色油状物 (350 mg、粗) として生成物を得た。(ESI 398.1 [M+H]⁺)。

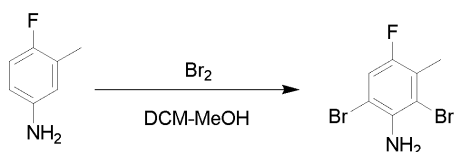
10

【0749】

(3S) - 3 - アミノ - 3 - (2, 4, 4' - トリフルオロ - 2', 3', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチルの調製

工程 1: 2, 6 - ジブロモ - 4 - フルオロ - 3 - メチルアニリン

【化 2 5 3】



20

4 - フルオロ - 3 - メチルアニリン (50.0 g、400 mmol) の MeOH (120 mL) と DCM (120 mL) の混合液に、ブロミン (52 mL、1.0 mol) を室温で 1.5 時間かけて滴下して加え、室温で 4 時間攪拌した。1 N Na₂S₂O₃ 水溶液 (300 mL) および酢酸エチル (500 mL) を加え、10 分間攪拌し、次いで 1 N Na₂CO₃ 水溶液 (300 mL) を用いて注意深く塩基性化した。有機層を分離させ、水層を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層を、1 N Na₂S₂O₃ 水溶液 (300 mL) およびブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して真空中で濃縮し、白色固形物として、2, 6 - ジブロモ - 4 - フルオロ - 3 - メチルアニリン (80 g) を得た。収率 70.7% (ESI 284.0 [M+H]⁺)。

30

【0750】

工程 2: 4 - フルオロ - 2, 3, 6 - トリメチルアニリン

【化 2 5 4】



40

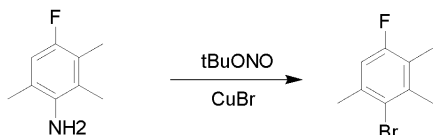
エチル 2, 6 - ジブロモ - 4 - フルオロ - 3 - メチルアニリン (50.0 g、273 mmol) のジオキサン (500.0 mL) と水 (50 mL) の溶液に、メチルボロン酸 (49.0 g、819 mmol)、K₂CO₃ (111.0 g、819 mmol)、および 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン錯体 (10.0 g、13.65 mmol) を加えた。混合液を、110 °C で一晩攪拌した。反応液を水 (500 mL) 中へと注ぎ、酢酸エチル (500 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 1:5) により精製し、

50

無色油状物として、4-フルオロ-2,3,6-トリメチルアニリン (20.0 g) を得た。収率 47.6% (ESI 154.3 (M+H)⁺)

工程 3: 2-ブロモ-5-フルオロ-1,3,4-トリメチルベンゼン

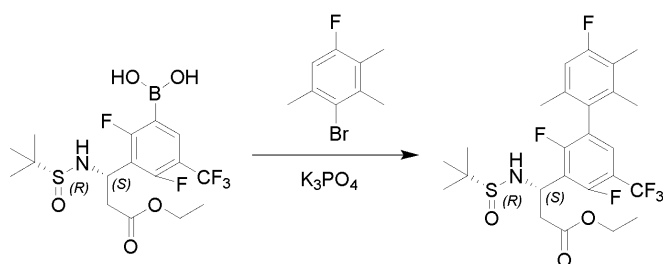
【化 255】



4-フルオロ-2,3,6-トリメチルアニリン (3.8 g、24.8 mmol) の MeCN (30 mL) の混合液に、t-BuONO (3.8 g、37.2 mmol) を 0℃ で加え、次いで CuBr (4.3 g、29.7 mmol) を加えた。混合物を 60℃ で 2 時間攪拌した。反応混合液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル) により精製して、無色油状物として、2-ブロモ-5-フルオロ-1,3,4-トリメチルベンゼン (1.3 g) を得た。収率 33.9%

工程 4: (3S)-3-((R)-tert-butylsulfinyl)amino-3-(2,4,4'-trifluoro-2',3',6'-trimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ethyl ester

【化 256】



(3-((S)-1-((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-ethoxycarbonyl-3-oxopropyl)-2,4-difluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl boronic acid (1.5 g、3.3 mmol)、2-ブロモ-5-フルオロ-1,3,4-トリメチルベンゼン (950 mg、4.3 mmol)、K₃PO₄ (2.1 g、9.9 mmol)、X-Phos Pd G2 (285 mg、0.33 mmol) のジオキサン (10 mL) と H₂O (2 mL) の混合液を、N₂ 雰囲気下、110℃ で 2 時間攪拌した。混合液を水 (100 mL) 中に注いで、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。一つにまとめた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 1:1) により精製して、黄色油状物として、(3S)-3-((R)-tert-butylsulfinyl)amino-3-(2,4,4'-trifluoro-2',3',6'-trimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ethyl ester (380 mg) を得た。収率 21.3% (ESI 538.0 (M+H)⁺)。

【0751】

工程 5: (3S)-3-amino-3-(2,4,4'-trifluoro-2',3',6'-trimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ethyl ester

10

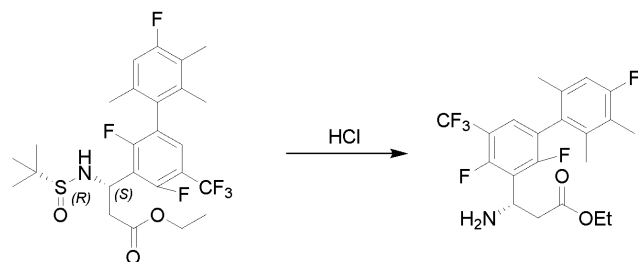
20

30

40

50

【化 2 5 7】



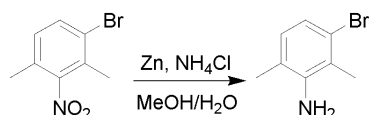
(3S)-3-((R)-tert-butylsulfinyl)amino-3-(2,4,4'-trifluoro-2',3',6'-trimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ethyl ester (380 mg, 0.70 mmol) のDCM溶液 (5 mL) に、HCl-ジオキサン (4 M、5 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮して、黄色油状物として、(3S)-3-アミノ-3-(2,4,4'-trifluoro-2',3',6'-trimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ethyl ester (340 mg) を得て、これをさらに精製することなく次の工程に直接使用した。収率100% (ESI 434.2 [M+H]⁺)。

【0752】

(3S)-3-アミノ-3-(3'-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ethyl ester の調製

工程1：3-ブロモ-2,6-ジメチルアニリン

【化 2 5 8】

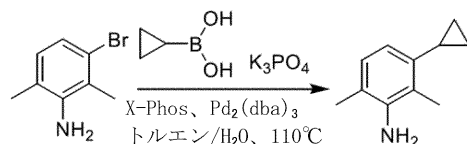


0℃の1-ブロモ-2,4-ジメチル-3-ニトロベンゼン (3.0 g, 13.0 mmol) のMeOH (30 mL) とH₂O (3 mL) の混合液に、NH₄Cl (2.1 g, 39.0 mmol)、およびZn (8.5 g, 130.0 mmol) を加えた。混合液を室温で20時間攪拌した。反応混合液を濾過し、ろ過液を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル：EtOAc 3：2) により精製し、褐色固形物として、3-ブロモ-2,6-ジメチルアニリン (2.0 g) を得た。収率 77% (ESI 200.1 [M+H]⁺)。

【0753】

工程2：3-シクロプロピル-2,6-ジメチルアニリン

【化 2 5 9】



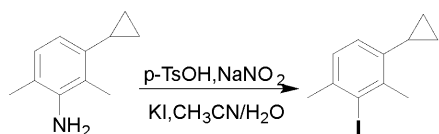
3-ブロモ-2,6-ジメチルアニリン (1.5 g, 7.5 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (3.2 g, 37.5 mmol)、X-Phos (357.5 mg, 0.75 mmol)、Pd₂(dba)₃ (343.4 mg, 0.38 mmol) およびK₃PO₄ (4.8 g, 22.5 mmol) の1,4-ジオキサン (10 mL) と水 (1 mL) の混合液を、窒素雰囲気下、110℃で一晩攪拌した。反応混合液を室温に冷却し、セライト床を通してろ過し、ろ過液を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル：EtOAc 5：1) により精製し、無色油状物として、3-シクロプロピル-2,6-

ージメチルアニリン（1.1 g）を得た。収率 91%（ESI 162.2 [M+H]⁺）。

【0754】

工程 3：1-シクロプロピル-3-ヨード-2,4-ジメチルベンゼン

【化260】

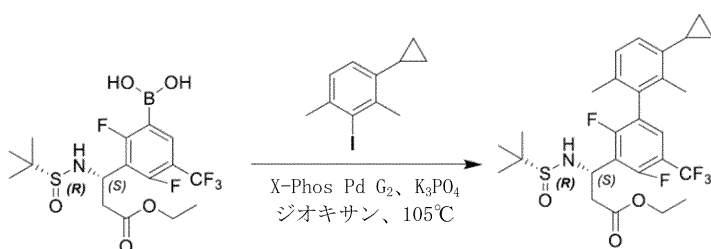


3-シクロプロピル-2,6-ジメチルアニリン（1.1 g、6.8 mmol）の CH₃CN（10 mL）と H₂O（1 mL）の混合液に、p-トルエンスルホン酸（5.9 g、34.0 mmol）を加えた。混合液を、窒素雰囲気下、0℃で10分間攪拌した。NaNO₂（703.8 mg、10.2 mmol）の H₂O 溶液（2 mL）を滴下して加え、混合液を 0℃で1時間攪拌した。次いで、KI（3.4 g、20.4 mmol）を反応混合液に加え、0℃で2時間攪拌した。完了後、水（20 mL）を加え、溶液を EtOAc（20 mL×3）で抽出した。一つにまとめた有機相をブライン（20 mL）で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（石油エーテル）により精製して、無色油状物として、1-シクロプロピル-3-ヨード-2,4-ジメチルベンゼン（240 mg）を得て、これをさらに精製することなく使用した。収率 13%。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 6.98（d, J=7.8 Hz, 1H）, 6.93（d, J=7.8 Hz, 1H）, 2.63（s, 3H）, 2.44（s, 3H）, 1.94–1.85（m, 1H）, 0.95–0.86（m, 2H）, 0.62–0.55（m, 2H）。

【0755】

工程 4：（3S）-3-（（R）-tert-ブチルスルフィニル）アミノ-3-（3'-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-（トリフルオロメチル）-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）プロパン酸エチル

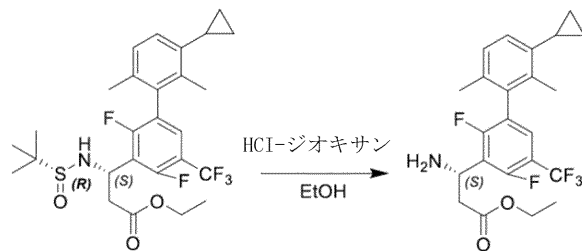
【化261】



（3-（（S）-1-（（R）-tert-ブチルスルフィニル）アミノ）-3-エトキシ-3-オキソプロピル）-2,4-ジフルオロ-5-（トリフルオロメチル）フェニル）ボロン酸（350 mg、0.79 mmol）、1-シクロプロピル-3-ヨード-2,4-ジメチルベンゼン（240 mg、0.88 mmol）、X-Phos Pd G2（62.1 mg、0.08 mmol）、および K₃PO₄（503.1 mg、2.37 mmol）の 1,4-ジオキサン（10 mL）と水（1 mL）の混合液を、105℃で1時間、窒素雰囲気下で攪拌した。反応混合液を室温に冷却し、セライト床を通してろ過し、ろ過液を真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc 3：2）により精製して、褐色油状物として、（3S）-3-（（R）-tert-ブチルスルフィニル）アミノ-3-（3'-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-（トリフルオロメチル）-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）プロパン酸エチル（270 mg）を得た。収率 63%（ESI 546.2 [M+H]⁺）。

【0756】

工程 5 : (3S) - 3 - アミノ - 3 - (3' - シクロプロピル - 2, 4 - ジフルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル
【化 2 6 2】



10

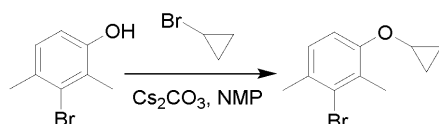
(3S) - 3 - ((R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ - 3 - (3' - シクロプロピル - 2, 4 - ジフルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (270.0mg、0.49mmol) の EtOH (2mL) の混合液に、HCl - ジオキサン (4M、2mL、8.0mmol) を加えた。混合液を室温で 1 時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮して、無色油状物として、(3S) - 3 - アミノ - 3 - (3' - シクロプロピル - 2, 4 - ジフルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (210.0mg) を得て、これをさらに精製することなく使用した。
収率 96% (ESI 442.2 [M+H]⁺)。 【0757】

20

(3S) - エチル 3 - アミノ - 3 - (3' - シクロプロポキシ - 2, 4 - ジフルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩の調製

工程 1 : 2 - ブロモ - 4 - シクロプロポキシ - 1, 3 - ジメチルベンゼン

【化 2 6 3】



30

3 - ブロモ - 2, 4 - ジメチルフェノール (1.0g、4.98mmol)、ブロモシクロプロパン (3.0g、24.8mmol)、および Cs₂CO₃ (4.9g、14.9mmol) の NMP (20mL) の混合液を、140℃で 20 時間攪拌した。混合液を室温まで冷却し、NH₄Cl 水溶液 (20mL) 中に注いだ。溶液を EtOAc (200mL × 3) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (20mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル) により精製し、無色油状物として、2 - ブロモ - 4 - シクロプロポキシ - 1, 3 - ジメチルベンゼン (1.0g) として得た。収率 83%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 0.79 - 0.73 (m, 4H)。

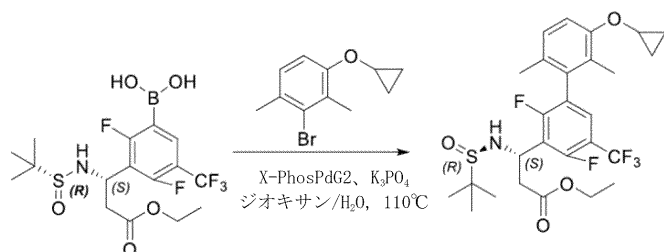
40

【0758】

工程 2 : (3S) - エチル 3 - (3' - シクロプロポキシ - 2, 4 - ジフルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) - 3 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロパン酸塩

50

【化 2 6 4】

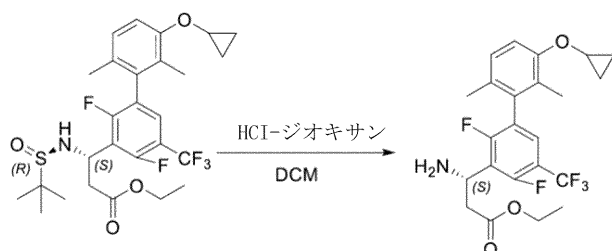


3-((S)-1-((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-3-エトキシ-3-オキソプロピル)-2,4-ジフルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(400mg、0.9mmol)、2-ブロモ-4-シクロプロポキシ-1,3-ジメチルベンゼン(260mg、1.1mmol)、および K_3PO_4 (636mg、3.0mmol)のジオキサン(5mL)と H_2O (0.5mL)の混合液に、X-PhosPdG2(79mg、0.1mmol)を加えた。混合液を、窒素雰囲気下、110℃で1時間加熱した。水(10mL)を加え、溶液をEtOAc(20mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc 2:1)により精製して、暗色固形物として、(3S)-エチル 3-(3'-シクロプロポキシ-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)-3-((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)プロパン酸塩(300mg)を得た。収率 59% (ESI 562.1 [M+H]⁺)。

【0759】

工程3: (3S)-エチル 3-アミノ-3-(3'-シクロプロポキシ-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

【化 2 6 5】

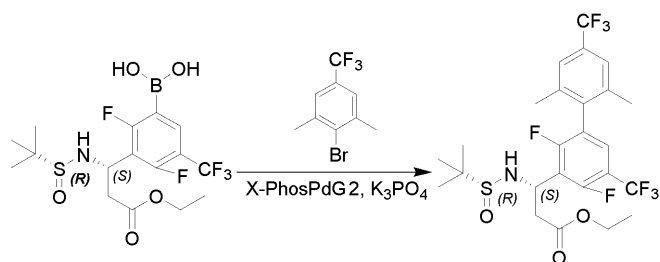


(3S)-エチル 3-(3'-シクロプロポキシ-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)-3-((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)プロパン酸塩(300mg、0.53mmol)のDCM(1mL)の混合液に、4M HCl-ジオキサン(0.5mL、2.0mmol)を加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮し、残留物を、C18/120gカラムでの逆相(A:水 10mM NH_4HCO_3 、B: CH_3CN 、0~100%)により精製して、無色油状物として、(3S)-エチル 3-アミノ-3-(3'-シクロプロポキシ-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(150mg)を得た。収率 62% (ESI 458.1 [M+H]⁺)。

【0760】

(S)-3-アミノ-3-(2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-4',5-ビス(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチルの調製
工程1: (S)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ-3-(2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-4',5-ビス(トリフルオロメチル)-[1,

1',-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル
【化266】



10

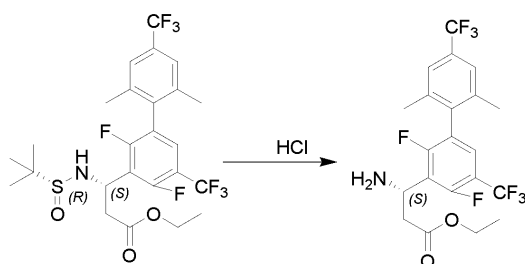
(3-((S)-1-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-3-エトキシ-3-オキソプロピル)-2,4-ジフルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸(900mg、2.0mmol)、 K_3PO_4 (1.06g、5.0mmol)、X-Phos Pd G2(157mg、0.2mmol)、および2-ブロモ-1,3-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン(607mg、2.4mmol)のジオキサン(20mL)と H_2O (2mL)の混合液を、窒素雰囲気下、 $100^\circ C$ で2時間撹拌した。反応混合液を、50mLの水の中に注いで、EtOAc(50 x 3mL x 3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、ろ過液を真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc 3:2)により精製して、黄色固形物として、(S)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-3-(2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-4',5-ビス(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(730mg)を得た。収率 63.6% (ESI 574.2 (M+H)⁺)

20

【0761】

工程2: (S)-3-アミノ-3-(2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-4',5-ビス(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチルの調製

【化267】



30

(S)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-3-(2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-4',5-ビス(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(730mg、1.27mmol)のDCM(4mL)の混合液に、HCl-ジオキサン(4M、1mL、4.0mmol)を加えた。混合液を室温で1時間撹拌した。混合液を真空中で濃縮し、残留物を、C18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH_4HCO_3 、B: CH_3CN 、0~100%)により精製して、(S)-3-アミノ-3-(2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-4',5-ビス(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(280mg)を得た。収率 47% (ESI 470.0 [M+H]⁺)。

40

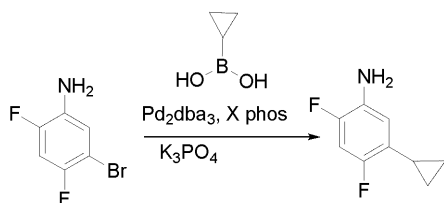
【0762】

(S)-3-(3-ブロモ-5-シクロプロピル-2,6-ジフルオロフェニル)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)プロパン酸エチルの調製

工程1: 5-シクロプロピル-2,4-ジフルオロアニリン

50

【化 2 6 8】

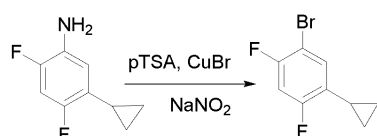


窒素雰囲気下、室温で、5-ブロモ-2,4-ジフルオロアニリン (15.0 g、72.1 mmol) のトルエン (50 mL) と H₂O (55 mL) の溶液に、X-phos (1.7 g、3.6 mmol)、Pd₂dba₃ (3.3 g、3.6 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (12.4 g、144.2 mmol)、および K₃PO₄ (30.9 g、144.2 mmol) を加え、窒素雰囲気下、100℃で16時間攪拌した。反応液をろ過し、EtOAc (50 mL) で洗浄した。ろ過液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 10:1) により精製して、白色固形物として、5-シクロプロピル-2,4-ジフルオロアニリン (12.0 g) を得た。収率 92 % (ESI 170.2 (M+H)⁺)。

【0763】

工程2: 1-ブロモ-5-シクロプロピル-2,4-ジフルオロベンゼン

【化 2 6 9】

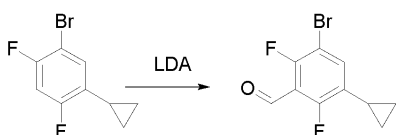


0℃の5-シクロプロピル-2,4-ジフルオロアニリン (12.0 g、71.0 mmol) および CuBr (25.5 g、177.5 mmol) のACN (200 mL) と H₂O (40 mL) の混合液に、p-トルエンスルホン酸 (54.0 g、284.0 mmol) を加え、次いで1時間攪拌した。混合液に、NaNO₂ (7.3 g、106.5 mmol) のH₂O (20 mL) の溶液を滴下して加えた。混合液を、EtOAc (80 mL × 3) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル) により精製し、無色油状物として、1-ブロモ-5-シクロプロピル-2,4-ジフルオロベンゼン (7.0 g、収率: 42%) を得た。

【0764】

工程3: 3-ブロモ-5-シクロプロピル-2,6-ジフルオロベンズアルデヒド

【化 2 7 0】

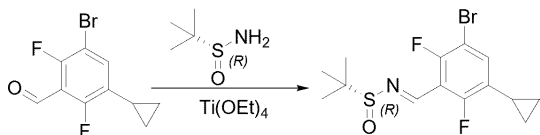


-78℃の1-ブロモ-5-シクロプロピル-2,4-ジフルオロベンゼン (7.0 g、30.0 mmol) のTHF溶液 (50 mL) に、LDA (22.6 mL、45.2 mmol) を滴下して加え、-78℃で1時間攪拌した。次いでDMF (5 mL) を滴下し、-78℃でさらに1時間攪拌した。反応混合液を室温に加温し、飽和NH₄Cl (20 mL) 水溶液でクエンチして、室温で30分間攪拌した。混合液をEtOAc (100 mL × 3) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、黄色油状物として、3-ブロモ-5-シクロプロピル-2,6-ジフルオロベンズアルデヒド (6.5 g、収率: 88%) を得て、これをさらに精製することなく使用した。

【0765】

工程4：(R, E) - N - (3-ブromo-5-シクロプロピル-2, 6-ジフルオロベンジリデン) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【化271】

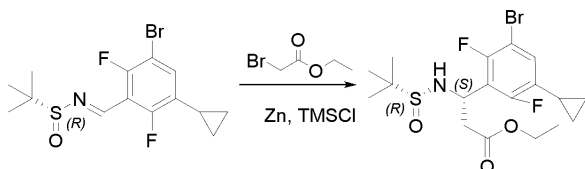


窒素雰囲気下、3-ブromo-5-シクロプロピル-2, 6-ジフルオロベンズアルデヒド (7.3 g、29.4 mmol) および (R) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (4.3 g、35.3 mmol) の無水THF (50 mL) の混合液に、Ti(OEt)₄ (10.0 g、44.1 mmol) を滴下して室温で加えた。その間、温度を30℃未満に維持した。反応混合液を、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。水 (100 mL) および EtOAc (100 mL) を混合液に加え、室温で5分間攪拌した。混合液を濾過し、EtOAc (50 mL) で洗浄した。有機層を水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル：EtOAc 5：1) により精製して、黄色油状物として、(R, E) - N - (3-ブromo-5-シクロプロピル-2, 6-ジフルオロベンジリデン) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (6.3 g) を得た。収率 61% (ESI 364.0 (M+H)⁺, 366.0 (M+2+H)⁺)。

【0766】

工程5：(S) - 3 - (3-ブromo-5-シクロプロピル-2, 6-ジフルオロフェニル) - 3 - ((R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) プロパン酸エチル

【化272】

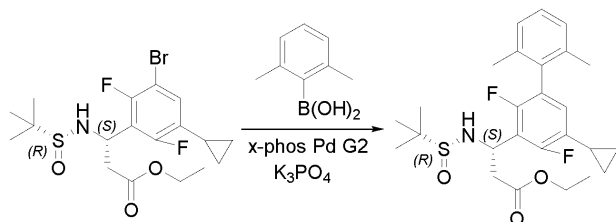


窒素雰囲気下、Zn (10.0 g、149.3 mmol) の無水THF (100 mL) の混合液に、クロロトリメチルシラン (1.0 g、9.8 mmol) を室温で滴下して加えた。混合液を、窒素雰囲気下、50℃で1時間攪拌した。次いでこの混合液を、20～30℃に冷却した。2-ブromo酢酸塩 (12.4 g、74.3 mmol) を室温で滴下して加え、混合液を窒素雰囲気下、50℃で1時間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却した。(R, E) - N - (3-ブromo-5-シクロプロピル-2, 6-ジフルオロベンジリデン) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (9.0 g、24.7 mmol) の無水THF溶液 (10 mL) を、混合液に室温で滴下して加え、混合液を室温で1時間攪拌した。水 (100 mL) および EtOAc (100 mL) を混合液に加え、室温で5分間攪拌した。混合液を濾過し、EtOAc (100 mL x 2) で洗浄した。有機層を水 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、ろ過液を真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム (石油エーテル：EtOAc 2：1) により精製して、無色油状物として、(S) - 3 - (3-ブromo-5-シクロプロピル-2, 6-ジフルオロフェニル) - 3 - ((R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) プロパン酸エチル (7.1 g) を得た。収率 78% (ESI 452.0 (M+H)⁺, 454.0 (M+2+H)⁺)。

【0767】

(S) - 3 - アミノ - 3 - (5-シクロプロピル-2, 4-ジフルオロ-2', 6'-ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3-イル) プロパン酸エチルの調製

工程 1: (S)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ-3-(5-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル
【化 2 7 3】



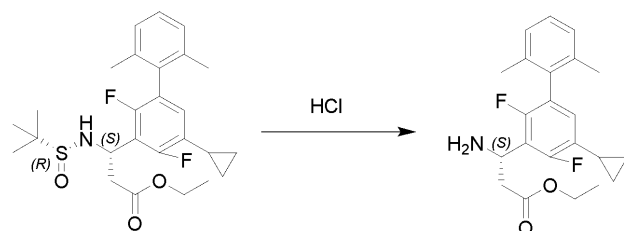
10

(S)-3-(3-ブロモ-5-シクロプロピル-2,6-ジフルオロフェニル)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)プロパン酸エチル (800.0 mg、1.77 mmol)、(2,6-ジメチルフェニル)ボロン酸 (380.0 mg、2.3 mmol)、X-Phos Pd G2 (133.0 mg、0.17 mmol)、および K₃PO₄ (1.1 g、5.31 mmol) のトルエン (7 mL) と H₂O (0.7 mL) の混合液を、窒素雰囲気下、100℃で4時間撹拌した。反応液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc = 3:1) により精製して、明黄色泡状物として、(S)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ-3-(5-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (700.0 mg、収率 83%) を得た (ESI 478.2 [M+H]⁺)。

20

【0768】

工程 2: (S)-3-アミノ-3-(5-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル
【化 2 7 4】



30

(S)-3-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ-3-(5-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (700.0 mg、1.47 mmol) の DCM 溶液 (8 mL) に、HCl-ジオキサン (4 M, 1.9 mL、7.6 mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。混合液を真空中で濃縮し、残留物を、C18/120 g カラムでの逆相 HPLC (A: 水/0.01% TFA、B: MeOH、0~100%) により精製して、黄色固形物として、(S)-3-アミノ-3-(5-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル塩酸塩 (500 mg) を得た。収率 91% (ESI 374.2 (M+H)⁺)。

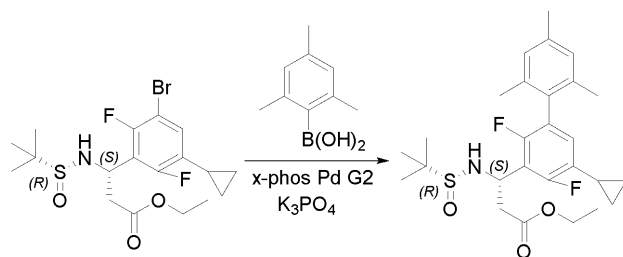
40

【0769】

(S)-3-アミノ-3-(5-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチルの調製
工程 1: (S)-エチル 3-(5-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィニル)プロパン酸塩

50

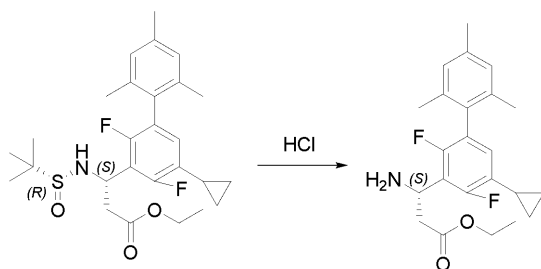
【化 2 7 5】



(S) - エチル 3 - (3 - ブロモ - 5 - シクロプロピル - 2, 6 - ジフルオロフェニル) - 3 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロパン酸塩 (600 mg、1.3 mmol)、メシチルボロン酸 (246 mg、1.5 mmol) および K_3PO_4 (848 mg、43.0 mmol) のジオキサン (10 mL) と H_2O (1 mL) の混合液に、X - Phos Pd G2 (79 mg、0.1 mmol) を加えた。混合液を、窒素雰囲気下、110℃で2時間加熱した。水 (20 mL) を加え、溶液を EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。一つにまとめた有機層を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル : EtOAc 2 : 1) により精製して、暗色固形物として、(S) - エチル 3 - (5 - シクロプロピル - 2, 4 - ジフルオロ - 2', 4', 6' - トリメチルビフェニル - 3 - イル) - 3 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロパン酸塩 (400 mg) を得た。収率 80% (ESI 492.1 [M - 100 + H]⁺)。

【0770】

工程 2 : (S) - 3 - アミノ - 3 - (5 - シクロプロピル - 2, 4 - ジフルオロ - 2', 4', 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチルの調製
【化 2 7 6】



(S) - エチル 3 - (5 - シクロプロピル - 2, 4 - ジフルオロ - 2', 4', 6' - トリメチルビフェニル - 3 - イル) - 3 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロパン酸塩 (550 mg、1.12 mmol) の DCM (1 mL) と EtOH (2 mL) の混合液に、4 M HCl - ジオキサン (2 mL、5.0 mmol) を加え、混合液を室温で 0.5 時間攪拌した。次いで混合液を真空中で濃縮して、黄色油状物として、(S) - 3 - アミノ - 3 - (5 - シクロプロピル - 2, 4 - ジフルオロ - 2', 4', 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (360 mg、粗) を得て、これを次の反応に直接使用した。(ESI 388.1 (M + H)⁺)。

【0771】

(S) - 3 - アミノ - 3 - (5 - シクロプロピル - 2, 4, 4' - トリフルオロ - 2', 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチルの調製
工程 1 : (S) - 3 - ((R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ - 3 - (5 - シクロプロピル - 2, 4, 4' - トリフルオロ - 2', 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル

10

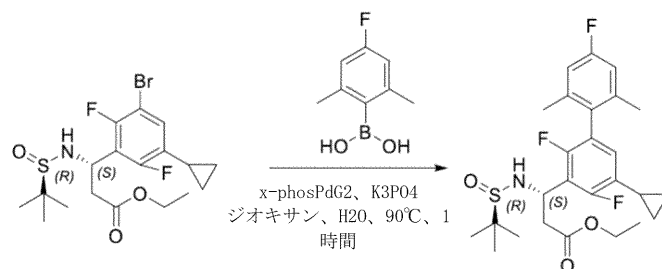
20

30

40

50

【化 2 7 7】

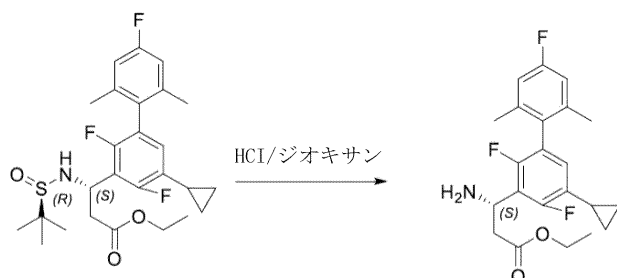


(S) - 3 - (3 - ブロモ - 5 - シクロプロピル - 2, 6 - ジフルオロフェニル) - 3 - ((R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) プロパン酸エチル (700 mg、1.55 mmol)、4 - フルオロ - 2, 6 - ジメチルフェニルボロン酸 (260 mg、1.55 mmol)、および K_3PO_4 (657 mg、3.1 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (5 mL) と水 (0.5 mL) の混合液に、X - Phos Pd G2 (117 mg、0.16 mmol) を加えた。混合液を、90°C で 1 時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物を、シリカゲルカラム (石油エーテル : EtOAc 5 : 1) により精製して、淡黄色油状物として、(S) - 3 - ((R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) - 3 - (5 - シクロプロピル - 2, 4, 4' - トリフルオロ - 2', 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (420.0 mg) を得た。収率 54.6% (ESI 496.2 (M+H)⁺)。

【0 7 7 2】

工程 2 : (S) - 3 - アミノ - 3 - (5 - シクロプロピル - 2, 4, 4' - トリフルオロ - 2', 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル

【化 2 7 8】



(S) - 3 - ((R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) - 3 - (5 - シクロプロピル - 2, 4, 4' - トリフルオロ - 2', 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (420 mg、0.85 mmol) の HCl - ジオキサン (4 M、3 mL、12 mmol) の混合液を、室温で 1 時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮して、無色油状物として、(S) - エチル 3 - アミノ - 3 - (5 - シクロプロピル - 2, 4, 4' - トリフルオロ - 2', 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (290 mg) を得て、これをさらに精製することなく使用した。収率 87.4% (ESI 392.1 [M+H]⁺)。

【0 7 7 3】

(3S) - 3 - アミノ - 3 - (5 - シクロプロピル - 2, 3', 4' - トリフルオロ - 2', 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチルの調製
工程 1 : (S) - 3 - ((R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) - 3 - (3 - シクロプロピル - 2, 6 - ジフルオロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸エチル

10

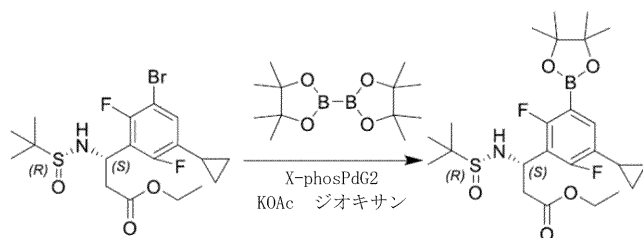
20

30

40

50

【化 2 7 9】

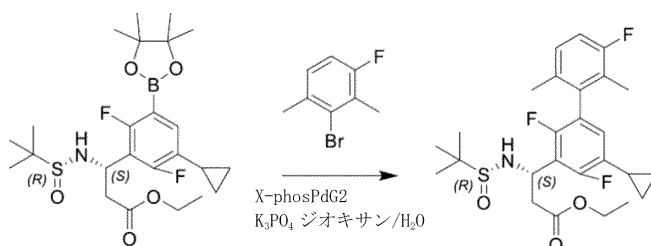


(S) - 3 - (3 - ブロモ - 5 - シクロプロピル - 2, 6 - ジフルオロフェニル) - 3 -
 ((R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) プロパン酸エチル (800 mg、
 1.8 mmol)、KOA c (529 mg、5.4 mmol)、Xphos - PdG₂
 (142 mg、0.18 mmol)、および 4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタ
 メチル - 2, 2' - ビ (1, 3, 2 - ジオキサボロラン) (686 mg、2.7 mmol)
 のジオキサン (10 mL) の混合液を、窒素雰囲気下、110℃で2時間攪拌した。反応
 混合液を、15 mL の水の中に注いで、EtOAc (15 x 3 mL x 3) で抽出し
 た。一つにまとめた有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ
 、ろ過し、ろ過液を真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム (石油エーテル : E
 tOAc 3 : 1) により精製して、無色油状物として、(S) - 3 - ((R) - tert -
 ブチルスルフィニル) アミノ) - 3 - (3 - シクロプロピル - 2, 6 - ジフルオロ
 - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸エチル (500 mg) を得た。収率 56 % (ESI 500.2 (M + H)⁺)

【0774】

工程 2 : (3S) - 3 - ((R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) - 3 - (5 - シクロプロピル - 2, 3', 4 - トリフルオロ - 2', 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル

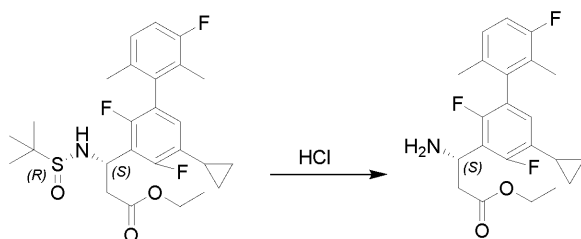
【化 2 8 0】



(S) - 3 - ((R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) - 3 - (3 - シクロ
 プロピル - 2, 6 - ジフルオロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジ
 オキサボロラン - 2 - イル) フェニル) プロパン酸エチル (500 mg、1.0 mmol)
)、K₃PO₄ (636 mg、3.0 mmol)、Xphos - PdG₂ (78.7 mg
 、0.1 mmol)、および 2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1, 3 - ジメチルベンゼン (2
 63 mg、1.3 mmol) のジオキサン (10 mL) と H₂O (1 mL) の混合液を、
 窒素雰囲気下、110℃で2時間攪拌した。反応混合液を、15 mL の水の中に注いで、
 EtOAc (15 x 3 mL x 3) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (5
 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、ろ過液を真空中で濃縮した。
 残留物を、シリカゲルカラム (石油エーテル : EtOAc 3 : 1) により精製して、無
 色油状物として、(3S) - 3 - ((R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ)
 - 3 - (5 - シクロプロピル - 2, 3', 4 - トリフルオロ - 2', 6' - ジメチル - [1,
 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (200 mg) を得た。収率 40 %
 (ESI 496.2 (M + H)⁺)

工程 3 : (3S) - 3 - アミノ - 3 - (5 - シクロプロピル - 2, 3', 4 - トリフルオロ

－2'，6'－ジメチル－[1，1'－ビフェニル]－3－イル)プロパン酸エチル
【化281】



(3S)－3－((R)－tert－ブチルスルフィニル)アミノ－3－(5－シクロプロピル－2，3'，4－トリフルオロ－2'，6'－ジメチル－[1，1'－ビフェニル]－3－イル)プロパン酸エチル(200mg、0.4mmol)のEtOH(2mL)の混合液に、HCl－ジオキサン(4M、2mL、8.0mmol)を加えた。混合液を室温で1時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮し、残留物を、C18／40gカラムでの逆相HPLC(A：水／0.01%TFA、B：MeOH、0～100%)により精製して、(3S)－3－アミノ－3－(5－シクロプロピル－2，3'，4－トリフルオロ－2'，6'－ジメチル－[1，1'－ビフェニル]－3－イル)プロパン酸エチルの油状物(120mg)を得た。収率76%(ESI 392.2 [M+H]⁺)。

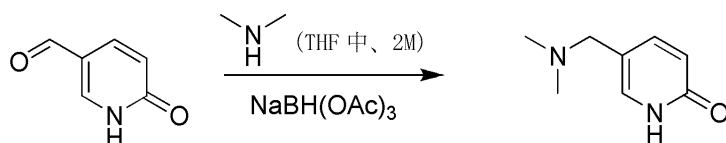
【0775】

実施例2B．中間体の調製

2－(5－((ジメチルアミノ)メチル)－2－オキソピリジン－1(2H)－イル)－4－メチルペンタン酸の調製

工程1：5－((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン－2(1H)－オン

【化282】

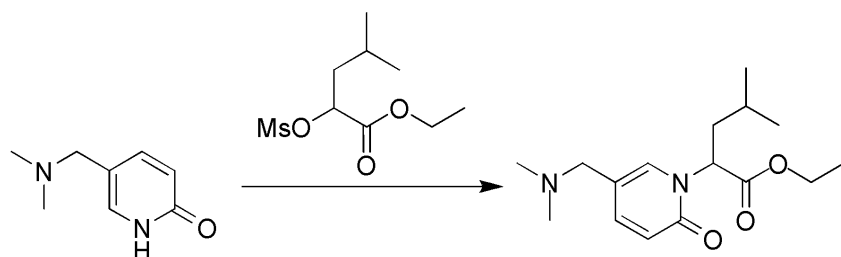


6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボアルデヒド(2g、16.2mmol)、ジメチルアミン(THF中、2M、4mL)のDCM(10mL)の混合液を、室温で30分間攪拌した。次いでNaBH(OAc)₃(5.2g、24.39mmol)を数回に分けて加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物を逆相HPLC(溶離液A：水10mM NH₄HCO₃、溶離液B：MeOH、勾配A→B 0～100%)により精製して、黄色油状物として、5－((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン－2(1H)－オン(1g)を得た。収率41%(ESI 153 (M+H)⁺)。

【0776】

工程2：2－(5－((ジメチルアミノ)メチル)－2－オキソピリジン－1(2H)－イル)－4－メチルペンタン酸エチル

【化283】



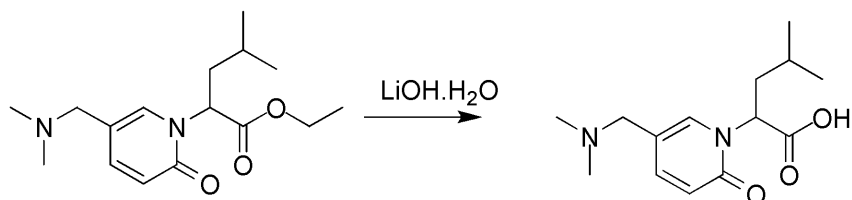
5－((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン－2(1H)－オン(500mg、3.28mmol)、K₂CO₃(1.36g、9.86mmol)、および4－メチル－2－(

メチルスルホニルオキシ)ペンタン酸エチル(1.17g、4.93mmol)のCH₃CN(20mL)の混合液を、70℃で一晩攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc 1:2)により精製して、黄色油状物として、2-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(300mg)を得た。収率 31%(ESI 295 (M+H)⁺)。

【0777】

工程3: 2-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

【化284】



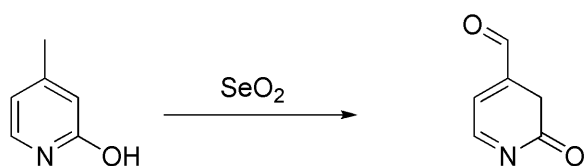
2-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(300mg、1.02mmol)を、LiOH-H₂O(120mg、3.02mmol)のメタノール(2mL)と水(1mL)の溶液を用いて、室温で2時間、処理した。反応液を、1N HClを用いてpH=3に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A条件(30~80% MeCN)により精製して、白色固形物として、2-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(100mg)を得た。収率 37%(ESI 267 (M+H)⁺)。

【0778】

2-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸の調製

工程1: 2-オキソ-2,3-ジヒドロピリジン-4-カルボアルデヒド

【化285】

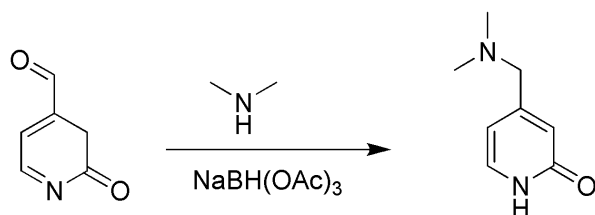


4-メチルピリジン-2-オール(3g、27.5mmol)およびSeO₂(4g、35.8mmol)のジオキサン(40mL)の混合液を、N₂雰囲気下で一晩還流させ、ろ過した。ろ過液を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム(DCM:MeOH=1:10)により精製して、黄色油状物として、2-オキソ-2,3-ジヒドロピリジン-4-カルボアルデヒド(300mg)を得た。収率 9%(ESI 124 (M+H)⁺)

【0779】

工程2: 4-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-2(1H)-オン

【化286】



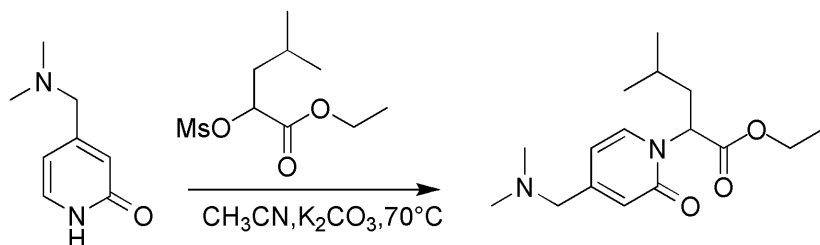
2-オキソ-2,3-ジヒドロピリジン-4-カルボアルデヒド(300mg、2.4m

mol)、ジメチルアミン (THF中、2 M、6 mL) のDCM (5 mL) の混合液を、室温で30分間、攪拌した。NaBH(OAc)₃ (775.6 mg、3.65 mmol) を数回に分けて加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物を逆相HPLC (溶離液A: 水 10 mM NH₄HCO₃、溶離液B: MeOH、勾配A→B 0~100%) により精製して、黄色油状物として、4-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-2(1H)-オン (150 mg) を得た。収率 41% (ESI 153 (M+H)⁺)。

【0780】

工程3: 2-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化287】

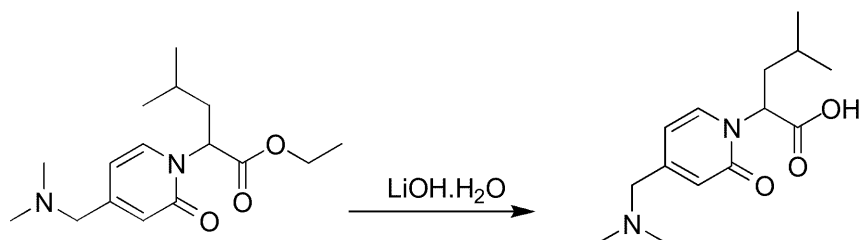


4-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-2(1H)-オン (150 mg、0.98 mmol)、K₂CO₃ (409 mg、2.96 mmol)、および4-メチル-2-(メチルスルホニルオキシ)ペンタン酸エチル (350 mg、1.47 mmol) のCH₃CN (5 mL) の混合液を、70°Cで一晩攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 1:2) により精製して、黄色油状物として、2-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (100 mg) を得た。収率35% (ESI 295 (M+H)⁺)。

【0781】

工程4: 2-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

【化288】



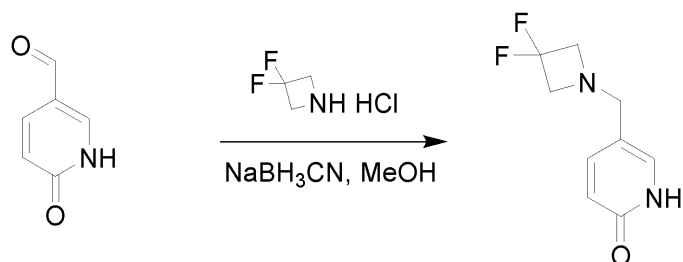
2-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (100 mg、0.33 mmol) を、LiOH-H₂O (40 mg、1.01 mmol) のメタノール (2 mL) と水 (1 mL) の溶液を用いて、室温で2時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A (30~80% MeCN) により精製して、白色固形物として、2-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (80 mg) を得た。収率 90% (ESI 267 (M+H)⁺)。

【0782】

酸3: 2-(5-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸の調製

工程1: 5-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2(1H)-オン

【化 2 8 9】

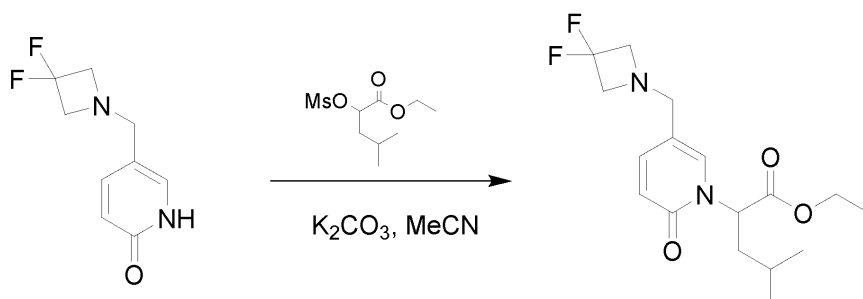


6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボアルデヒド (153 mg、1.24 mmol) および 3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩 (193 mg、1.49 mmol) の MeOH (3 mL) の混合液を、室温で 30 分間攪拌した。NaBH₃CN (231 mg、3.73 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、粗生成物の 5-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2(1H)-オン (248 mg) を白色固形物として得た。(ESI 201.1 (M+H)⁺)。

【0783】

工程 2: 2-(5-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化 2 9 0】

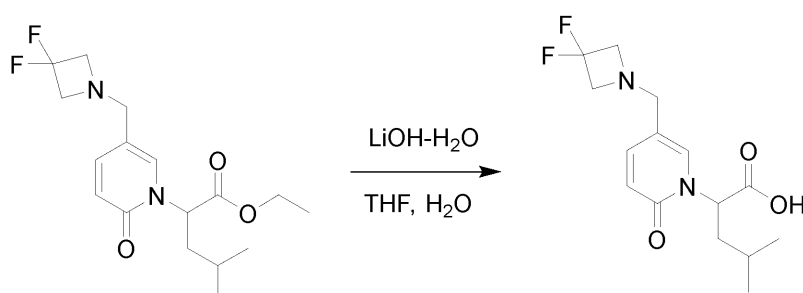


5-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2(1H)-オン (248 mg、1.24 mmol)、4-メチル-2-(メチルスルホニルオキシ)ペンタン酸エチル (443 mg、1.86 mmol) and K₂CO₃ (514 mg、3.72 mmol) の MeCN (5 mL) の混合液を、80℃で一晩攪拌した。混合液をろ過し、MeCN (5 mL) で洗浄した。ろ過液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 2:1) により精製して、無色油状物として、2-(5-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (150 mg) を得た。収率 36% (ESI 343.1 (M+H)⁺)。

【0784】

工程 3: 2-(5-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

【化 2 9 1】



10

20

30

40

50

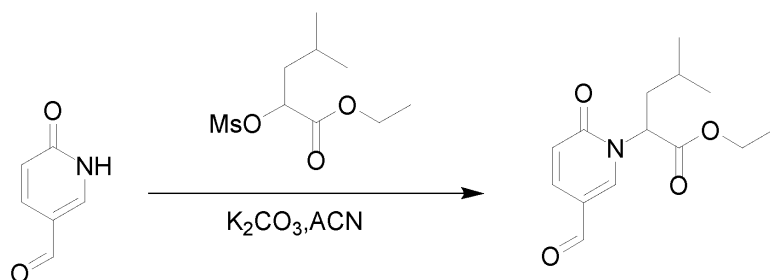
2-(5-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(151mg、0.44mmol)を、LiOH-H₂O(28mg、0.66mmol)のTHF(3mL)とH₂O(0.5mL)の溶液を用いて室温で30分間処理した。混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。混合液を真空中で濃縮し、白色固形物として、2-(5-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(138mg)を得て、これをさらに精製することなく使用した。収率 100% (ESI 315.1 (M+H)⁺)。

【0785】

4-メチル-2-(5-(ホルミノメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸の調製

工程1: 2-(5-ホルミル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化292】

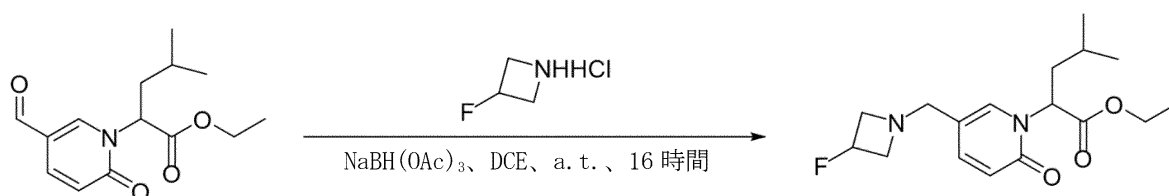


6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボアルデヒド(400mg、3.2mmol)、4-メチル-2-(メチルスルホニルオキシ)ペンタン酸エチル(1g、4.2mmol)およびK₂CO₃(1.1g、8mmol)のMeCN(10mL)の混合液を、一晚、80℃で攪拌した。混合液をろ過し、MeCN(5mL)で洗浄した。ろ過液を真空中で濃縮し、シリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc 4:1)により精製して、無色油状物として、2-(5-ホルミル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(650mg)を得た。収率 70% (ESI 266.3 (M+H)⁺)。

【0786】

工程2: 2-(5-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化293】



2-(5-ホルミル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(300mg、1.13mmol)、および3-フルオロアゼチジン塩酸塩(251mg、2.26mmol)のDCE(4mL)の混合液を、室温で30分間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(959mg、4.52mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。混合液を真空中で濃縮し、シリカゲルカラム(DCM:MeOH 10:1)により精製して、無色油状物として、2-(5-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(264mg)を得た。収率 72% (ESI 325.2 (M+H)⁺)。

【0787】

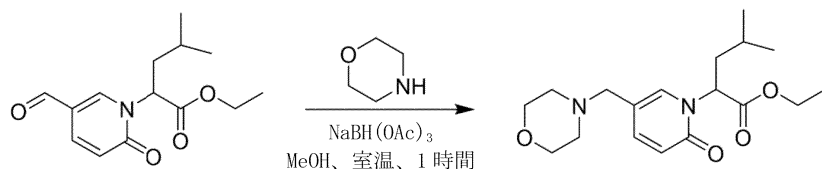
工程3: 2-(5-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-2-オキソピ

Chemical reaction scheme showing the hydrolysis of ethyl 2-(2-(4-fluoromethyl-1H-imidazol-1-yl)pyridin-3-yl)-3-methylbutyrate to 2-(2-(4-fluoromethyl-1H-imidazol-1-yl)pyridin-3-yl)-3-methylbutanoic acid using LiOH.

CCOC(=O)C(C)C1=CN(C2=CC=CC(=O)N2C3=CC=CC=C3N4C=CC=C4F)C5=CC=CC=C15>>OC(=O)C(C)C1=CN(C2=CC=CC(=O)N2C3=CC=CC=C3N4C=CC=C4F)C5=CC=CC=C15

10

20



30

Chemical reaction scheme showing the hydrolysis of ethyl 2-(2-(4-(2-(2-methoxyethoxy)phenyl)-2-oxoethyl)-6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-3-yl)propanoate to its corresponding acid using LiOH-H₂O.

The reaction involves the conversion of the ethyl ester group to a carboxylic acid group.

Starting material: Ethyl 2-(2-(4-(2-(2-methoxyethoxy)phenyl)-2-oxoethyl)-6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-3-yl)propanoate.

Reagent: LiOH-H₂O.

Product: 2-(2-(4-(2-(2-methoxyethoxy)phenyl)-2-oxoethyl)-6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-3-yl)propanoic acid.

50

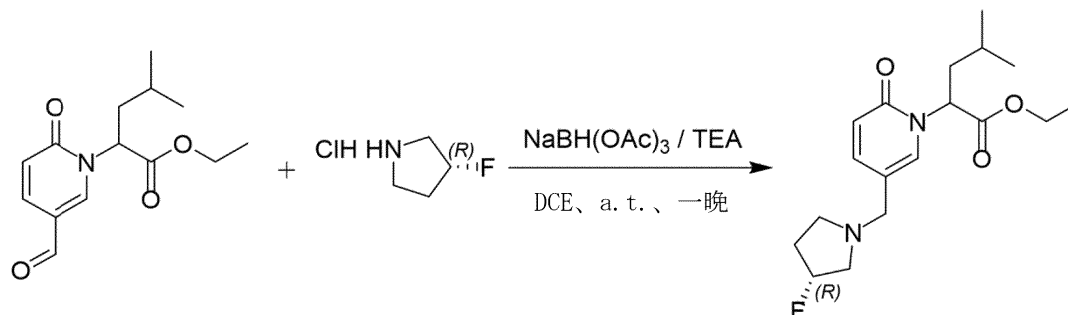
チル-2-(5-(モルホリノメチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸(110mg)を得た。収率 80%(ESI 309.3(M+H)⁺)。

【0790】

2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸の調製

工程1: 2-(5-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化297】



10

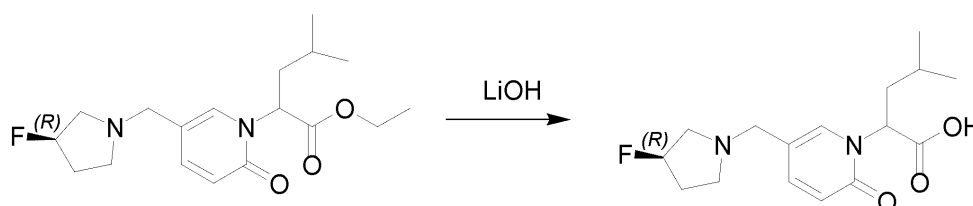
2-(5-ホルミル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(300mg、1.13mmol)、(R)-3-フルオロピロリジン塩酸塩(284mg、2.26mmol)、およびトリエチルアミン(0.31mL、2.26mmol)のDCE(10mL)の混合液を、室温で30分間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(959mg、4.52mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。混合液を真空中で濃縮し、シリカゲルカラム(DCM:MeOH 10:1)により精製して、無色油状物として、2-(5-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(237mg)を得た。収率 62%(ESI 339.2(M+H)⁺)。

20

【0791】

工程2: 2-(5-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

【化298】



30

2-(5-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(426mg、1.13mmol)を、LiOH-H₂O(237mg、5.65mmol)のEtOH(6mL)とH₂O(0.6mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。混合液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(DCM:MeOH 10:1)により精製して、白色固形物として、2-(5-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(348mg)を得た。収率 99%(ESI 311.1(M+H)⁺)。

40

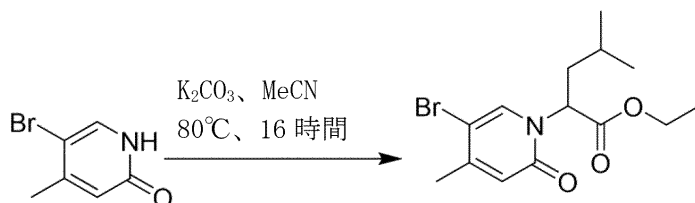
【0792】

2-(5-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸の調製

工程1: 2-(5-ブromo-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

50

【化 2 9 9】

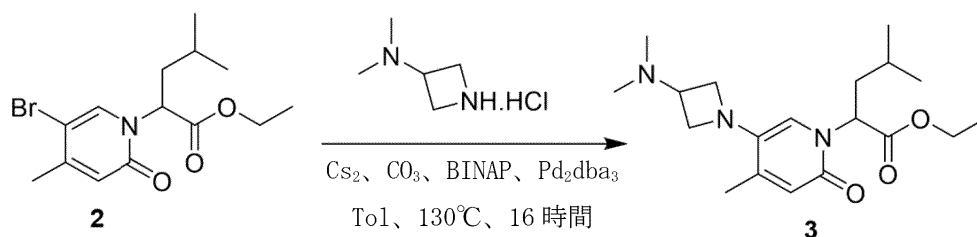


5-ブロモ-4-メチルピリジン-2(1H)-オン(3.0g、16mmol、1.0当量)、 K_2CO_3 (4.4g、32mmol、2.0当量)、および4-メチル-2-((メチルスルホニル)オキシ)ペンタン酸エチル(5.7g、24mmol、1.5当量)の CH_3CN (50mL)の混合液を、80℃で16時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を濾過し、 CH_3CN (20mL)で洗浄した。ろ過液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc 3:1)により精製して、黄色油状物として、2-(5-ブロモ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(4.5g)を得た。収率 85% (ESI 330 (M+H)⁺)。¹H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (s, 1H), 6.49 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 5.67 (dd, $J=10.6, 5.3$ Hz, 1H), 4.20 (qd, $J=7.1, 0.8$ Hz, 2H), 2.24 (d, $J=0.8$ Hz, 3H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.51-1.43 (m, 1H), 1.27 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J=6.3$ Hz, 6H)。

【0793】

工程2: 2-(5-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化 3 0 0】



N_2 雰囲気下、2-(5-ブロモ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(2.0g、6.06mmol、1.0当量)、N,N-ジメチルアゼチジン-3-アミンジヒドロクロリド(1.57g、9.07mmol、1.5当量)、および Cs_2CO_3 (8.0g、24.5mmol、4.0当量)のトルエン溶液(50mL)に、BINAP(376mg、0.606mmol、0.1当量)、および Pd_2dba_3 (250mg、0.27mmol、0.05当量)を加え、120℃で3時間加熱した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液をろ過し、EtOAc(20mL)とEtOH(20mL)の両方を用いて洗浄した。ろ過液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc 1:1)により精製して、2-(5-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(1.4g)を得た。収率 66% (ESI 350 (M+H)⁺)。

【0794】

工程3: 2-(5-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

10

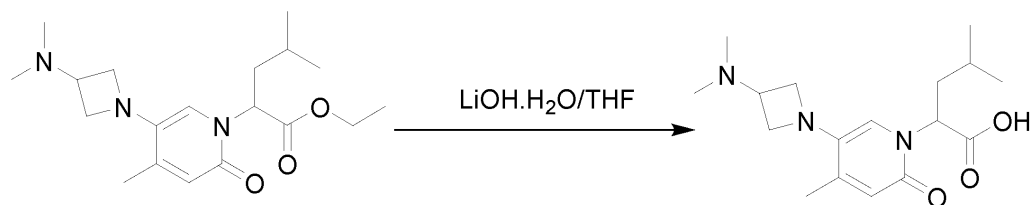
20

30

40

50

【化301】



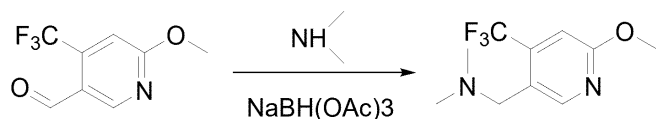
2-(5-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-4-メチル-2-オキソ
 ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(1.4g、4.0mmol、
 1.0当量)を、LiOH-H₂O(840mg、20.0mmol、5.0当量)のTHF(20mL)と水(6mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。MeOHを
 除去し、水性物質を1N HClでpH4まで酸性化した。混合液を、中性条件(A:水、
 B:MeOH、60%B)にて逆相HPLCにより精製し、白色固形物として、2-(5-
 (3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-4-メチル-2-オキソピリジン-
 1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(800mg)を得た。収率 62%(ESI 322(M+H)⁺)。1H-NMR(400MHz, MeOD) δ 6.75(s, 1H), 6.31(s, 1H), 5.45-5.38(m, 1H), 3.87-3.28(m, 2H), 3.24(s, 3H), 3.17-2.42(m, 6H), 2.19-2.06(m, 3H), 1.24-1.19(m, 1H), 0.85-0.74(m, 6H)。

【0795】

2-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)
 ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

工程1: 1-(6-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルメタンアミン

【化302】

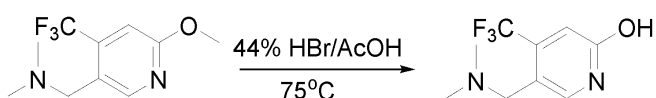


6-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒド(0.5g、2.44mmol)、ジメチルアミン(THF中、2.0M、1.5mL、2.92mmol)のDCE(10mL)の混合液を、室温で15分間攪拌した。NaBH(OAc)₃(1.03g、4.88mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム(DCM:MeOH 10:1)により精製して、黄色油状物として、1-(6-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルメタンアミン(220mg)を得た。収率 38%(ESI 235.1(M+H)⁺)。

【0796】

工程2: 5-((ジメチルアミノ)メチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-オール

【化303】



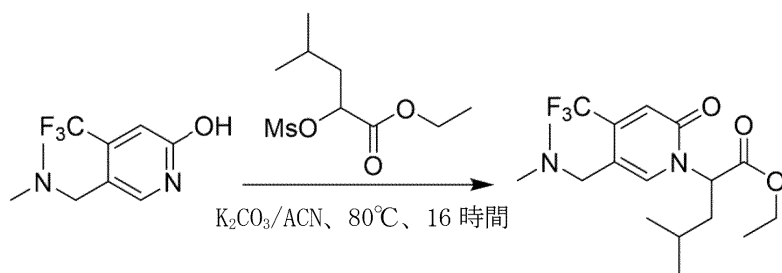
1-(6-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルメタンアミン(220mg、0.94mmol)の33% HBr/AcOH(10mL)の混合液を、75°Cで16時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、赤色固形物として、5-((ジメチルアミノ)メチル)-

4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-オール（180mg）を得た。収率87%（ESI 221.1（M+H）⁺）。

【0797】

工程3：2-（5-（（ジメチルアミノ）メチル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸エチル

【化304】



10

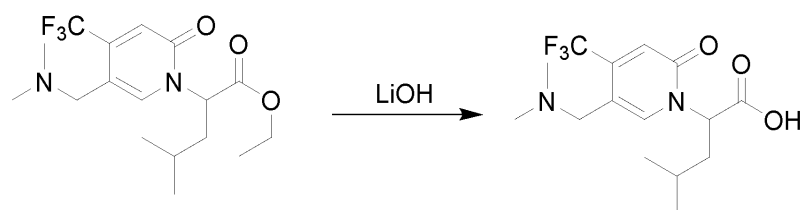
5-（（ジメチルアミノ）メチル）-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-オール（150mg、0.68mmol）、4-メチル-2-（メチルスルホニルオキシ）ペンタン酸エチル（194mg、0.816mmol）、および K_2CO_3 （281.5mg、2.04mmol）のMeCN（10mL）の混合液を、80℃で一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をC18／40gカラムでの逆相HPLC（A：水 10mM NH_4HCO_3 、B：MeOH、0～100%）により精製して、2-（5-（（ジメチルアミノ）メチル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸エチル（170mg）を得た。収率68%（ESI 363.1（M+H）⁺）。

20

【0798】

工程4：2-（5-（（ジメチルアミノ）メチル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸

【化305】



30

2-（5-（（ジメチルアミノ）メチル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸エチル（170mg、0.47mmol）を、LiOH-H₂O（98.7mg、2.35mmol）のMeOH（10mL）とH₂O（2mL）の溶液を用いて室温で2時間処理した。混合液を、1N HClを用いてpH4～5に酸性化し、C18／40gカラムでの逆相HPLC（A：水 10mM NH_4HCO_3 、B：MeOH、0～100%）により精製して、白色固形物として、2-（5-（（ジメチルアミノ）メチル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸（120mg）を得た。収率76%（ESI 335.2（M+H）⁺）。

40

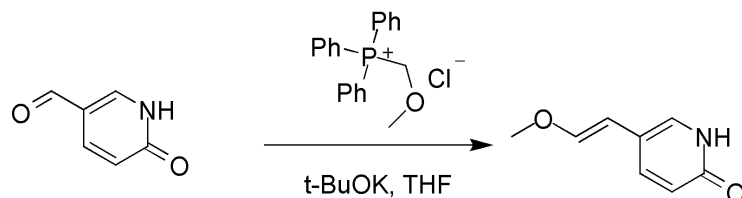
【0799】

2-（5-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸の調製

工程1：5-（2-メトキシビニル）ピリジン-2（1H）-オン

50

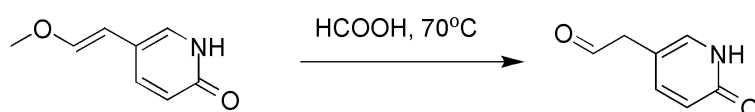
【化 3 0 6】



(メトキシメチル) トリフェニルホスホニウムクロリド (12.5 g、36.6 mmol)、*t*-BuOK (6.83 g、61 mmol) のジオキサン (60 mL) の混合液を、室温で15分間攪拌した。次いで、6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボアルデヒド (3 g、24.4 mmol) の20 mL THF溶液を加えた。混合液を室温で16時間攪拌した。反応混合液に、80 mLの水を加えた。混合液を、EtOAc (80 mL × 2) で抽出し、水層を真空中で濃縮した。残留物を逆相HPLC (溶離液A: 水 10 mM NH₄HCO₃、溶離液B: MeOH、勾配A → B 0 ~ 100%) により精製して、赤色油状物として、5-(2-メトキシビニル)ピリジン-2(1H)-オン (1.3 g) を得た。収率 35% (ESI 152.2 (M+H)⁺)。

【0800】

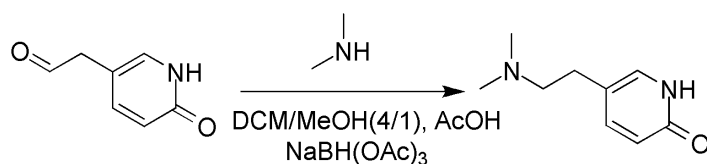
工程2: 2-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アセトアルデヒド



5-(2-メトキシビニル)ピリジン-2(1H)-オン (1.2 g、7.95 mmol) を、HCOOH (20 mL) を用いて70°Cで2時間処理した。溶媒を真空中で除去し、粗生成物の2-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アセトアルデヒド (0.8 g、粗) を赤色油状物として得た。(ESI 138.3 (M+H)⁺)。

【0801】

工程3: 5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ピリジン-2(1H)-オン



メチル 2-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アセトアルデヒド (750 mg、5.47 mmol)、AcOH (394 mg、6.56 mmol)、およびジメチルアミン (40% 水溶液) (1.23 g、10.94 mmol) のDCM (10 mL) とMeOH (2.5 mL) の混合液を室温で30分間攪拌し、次いでNaBH(OAc)₃ (2.32 g、10.94 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌させた。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム (DCM: MeOH 2:1) により精製して、黄色油状物として、5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ピリジン-2(1H)-オン (500 mg) を得た。収率 55% (ESI 167.2 (M+H)⁺)。

【0802】

工程4: 2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

10

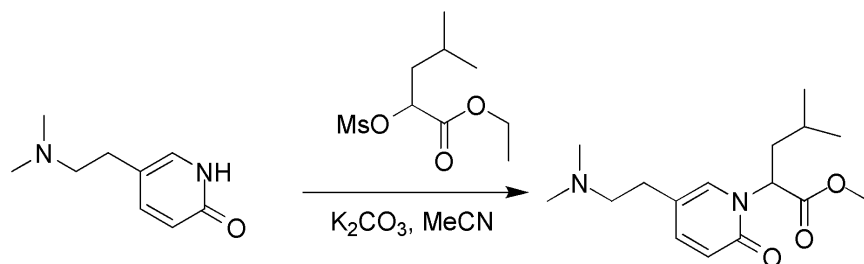
20

30

40

50

【化 3 0 7】

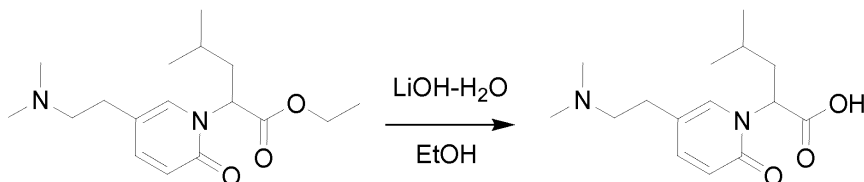


メチル 5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (5 0 0 m g 、 3 m m o l) 、 4 - メチル - 2 - (メチルスルホニルオキシ) ペンタン酸エチル (1 . 0 7 g 、 4 . 5 m m o l) 、 および K_2CO_3 (8 2 8 m g 、 6 m m o l) の MeCN (1 5 m L) の混合液を、 7 0 °C で一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム (DCM : MeOH 1 : 2) により精製して、白色固形物として、メチルエチル 2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸塩 (1 0 0 m g) を得た。収率 1 1 % (ESI 3 0 9 . 2 (M + H) ⁺) 。

【 0 8 0 3】

工程 5 : 2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸

【化 3 0 8】



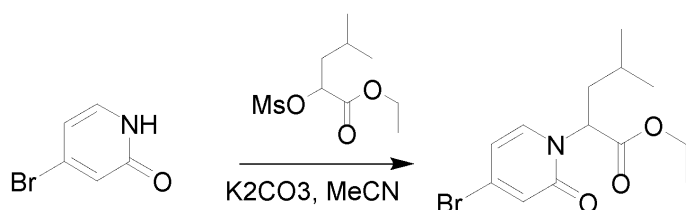
2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸エチル (1 0 0 m g 、 0 . 3 2 m m o l) を、 LiOH - H₂O (5 4 m g 、 1 . 2 8 m m o l) の EtOH (3 m L) と H₂O (1 m L) の溶液を用いて室温で 2 時間処理した。反応混合液を、 1 N HCl を用いて pH 4 ~ 5 に酸性化した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物を逆相 HPLC (溶離液 A : 水 1 0 m M NH₄HCO₃ 、 溶離液 B : MeOH 、 勾配 A → B 0 ~ 1 0 0 %) により精製して、白色固形物として、 2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸 (7 0 m g) を得た。収率 7 8 % (ESI 2 8 1 . 2 (M + H) ⁺) 。

【 0 8 0 4】

2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸の調製

工程 1 : 2 - (4 - ブロモ - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸エチル

【化 3 0 9】



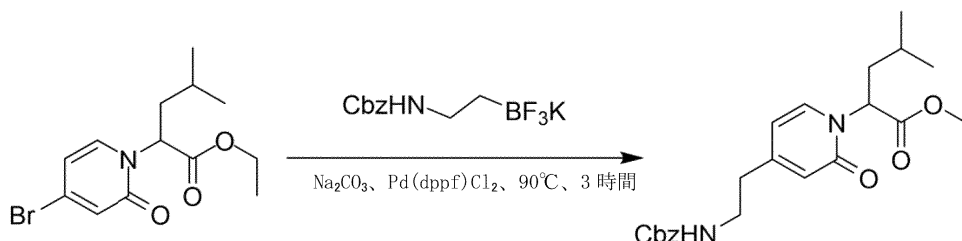
4 - ブロモピリジン - 2 (1 H) - オン (1 . 2 g 、 6 . 9 4 m m o l) 、 K_2CO_3 (1 . 9 2 g 、 1 3 . 8 8 m m o l) 、 および 4 - メチル - 2 - (メチルスルホニルオキシ)

）ペンタン酸エチル（1.98 g、8.33 mmol）のCH₃CN（20 mL）の混合液を、80℃で一晩攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc 1：1）により精製して、黄色油状物として、2-（4-ブromo-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸エチル（1.6 g）を得た。収率 73%（ESI 316.1（M+H）⁺）。

【0805】

工程2：2-（4-（2-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）エチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸エチル

【化310】

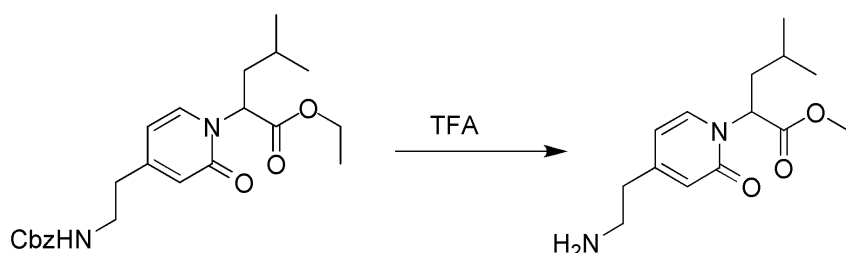


2-（4-ブromo-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸エチル（1.6 g、5.0 mmol）、カリウム ベンジル N-〔2-（トリフルオロボラリ）エチル〕カルバミン酸塩（1.71 g、6 mmol）、Pd（dppf）Cl₂（366 mg、0.5 mmol）、およびNa₂CO₃（1.06 g、10 mmol）の1, 4-ジオキサン（20 mL）とH₂O（10 mL）の混合液を、N₂下、90℃で4時間攪拌した。反応液を濃縮し、C18／40 gカラムでの逆相HPLC（A：水／0.01% TFA、B：MeOH、0～100%）により精製して、黄色油状物として、2-（4-（2-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）エチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸エチル（700 mg）を得た。収率 35%（ESI 415.1（M+H）⁺）。

【0806】

工程3：2-（4-（2-アミノエチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸エチル

【化311】



2-（4-（2-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）エチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸エチル（0.7 g、1.7 mmol）を、TFA（10 mL）を用いて50℃で4時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残留物をC18／40 gカラムでの逆相HPLC（A：水 10 mM NH₄HCO₃、B：MeOH、0～100%）により精製して、赤色油状物として、2-（4-（2-アミノエチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸エチル（0.4 g）を得た。収率84%。（ESI 281.2（M+H）⁺）。

【0807】

工程4：2-（4-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸エチル

10

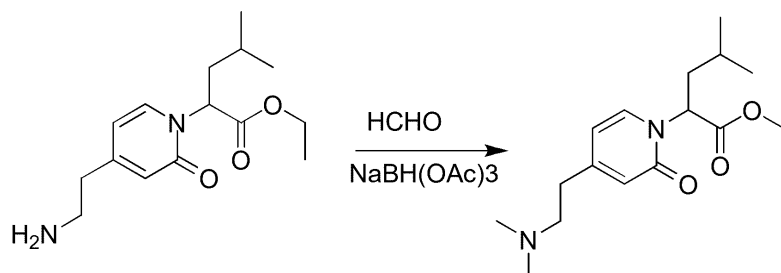
20

30

40

50

【化 3 1 2】

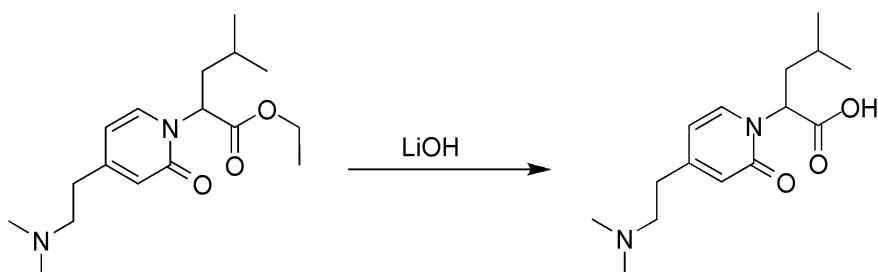


2- (4- (2-アミノエチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタン酸エチル (400mg、1.43mmol) のMeOH (10mL) の混合液に、HCHO (37%水溶液、1mL) を加え、室温で5分間攪拌した。NaBH(OAc)₃ (1.21g、5.72mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC (A: 水 10mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0~100%) により精製して、黄色油状物として、2- (4- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタン酸エチル (400mg) を得た。収率 91% (ESI 309.2 (M+H)⁺)。

【0808】

工程5: 2- (4- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタン酸

【化 3 1 3】



2- (4- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタン酸エチル (400mg、1.3mmol) を、LiOH-H₂O (218mg、5.2mmol) のMeOH (4mL) とH₂O (1mL) の溶液を用いて室温で1時間処理した。混合液を、1N HClを用いてpH 4~5に酸性化した。混合液を真空中で濃縮し、残留物を、C18/40gカラムでの逆相HPLC (A: 水/0.01% TFA、B: MeOH、0~100%) により精製して、白色固形物として、2- (4- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタン酸 (310mg) を得た。収率 85% (ESI 281.2 (M+H)⁺)。

【0809】

2- (3- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタン酸の調製

工程1: 2- (3-ブromo-2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタン酸エチル

10

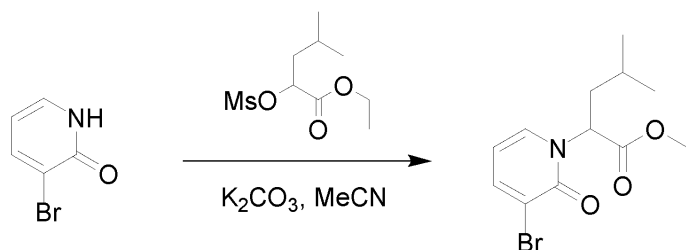
20

30

40

50

【化 3 1 4】

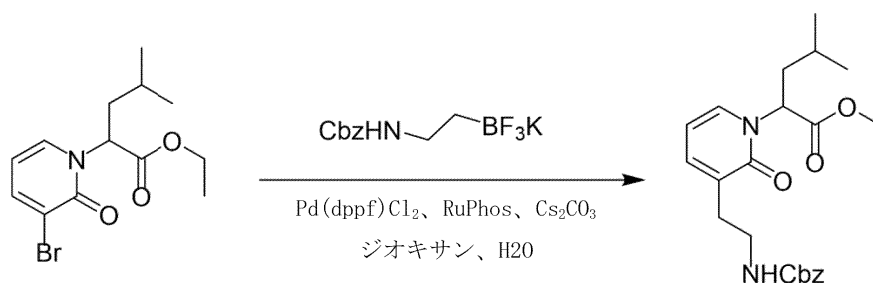


3-ブロモピリジン-2(1H)-オン(1g、5.78mmol)、 K_2CO_3 (1.6g、11.56mmol)、および4-メチル-2-(メチルスルホニルオキシ)ペンタン酸エチル(1.65g、6.94mmol)の CH_3CN (20mL)の混合液を、80℃で一晩攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、シリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc 1:1)により精製して、白色固形物として、2-(3-ブromo-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(1.6g)を得た。収率88%(ESI 316.1(M+H)⁺)。

【0810】

工程2: 2-(3-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化 3 1 5】

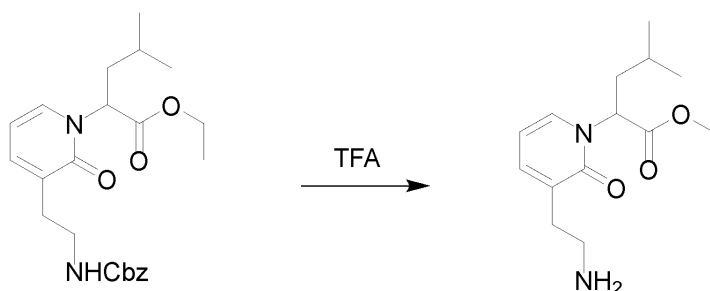


2-(3-ブromo-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(1g、3.17mmol)、カリウム ベンジル N-[2-(トリフルオロボリル)エチル]カルバミン酸塩(1.08g、3.8mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (36mg、0.16mmol)、 Cs_2CO_3 (2g、6.34mmol)、およびRuPhos(144mg、0.32mmol)の1,4-ジオキサン(20mL)と H_2O (10mL)の混合液を、110℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、C18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水/0.01%TFA、B:MeOH、0~100%)により精製して、黄色油状物として、2-(3-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(1.1g)を得た。収率84%(ESI 415.2(M+H)⁺)。

【0811】

工程3: 2-(3-(2-アミノエチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化 3 1 6】



10

20

30

40

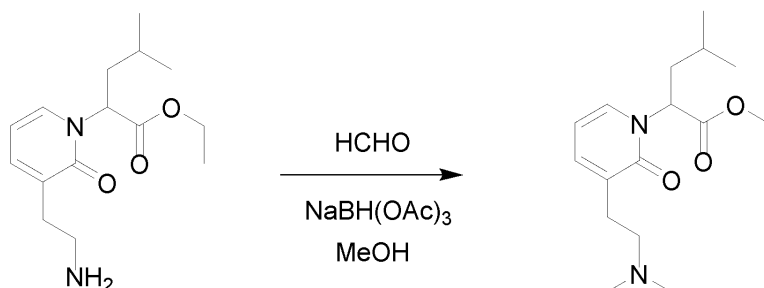
50

2-(3-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(1.07g、2.58mmol)を、TFA(20mL)を用いて50℃で4時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、黄色油状物として、2-(3-(2-アミノエチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(0.6g)を得た。収率83%。(ESI 281.2(M+H)⁺)。

【0812】

工程4: 2-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化317】

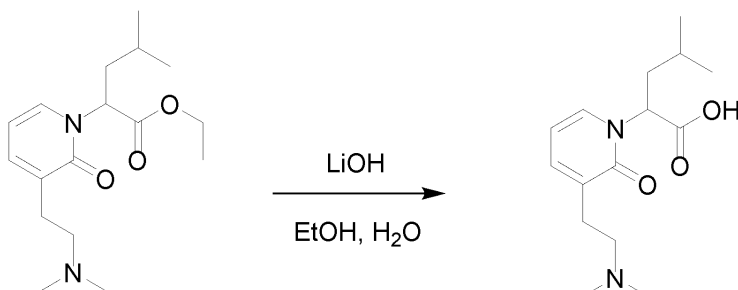


2-(3-(2-アミノエチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(600mg、2.14mmol)のMeOH(10mL)の混合液に、HCHO(37%水溶液、1mL)を加えた。混合液を、室温で5分間攪拌した。NaBH(OAc)₃(1.81g、8.56mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、黄色油状物として、2-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(600mg)を得た。収率 91%(ESI 309.2(M+H)⁺)。

【0813】

工程5: 2-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

【化318】



2-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(600mg、1.95mmol)を、LiOH-水和物(328mg、7.8mmol)のEtOH(4mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で1時間処理した。混合液を、1N HCl水溶液を用いてpH4~5に酸性化した。混合液を真空中で濃縮し、残留物を、C18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水/0.01%TFA、B:MeOH、0~100%)により精製して、白色固形物として、2-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(500mg)を得た。収率 92%(ESI 281.

10

20

30

40

50

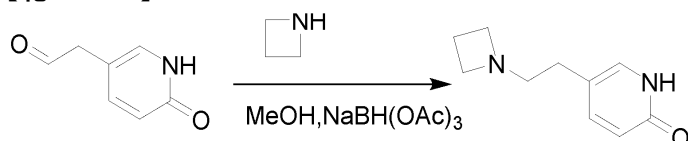
2 (M+H)⁺。

【0814】

酸9：2-（5-（2-（3-フルオロアゼチジン-1-イル）エチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸の調製

工程1：5-（2-（アゼチジン-1-イル）エチル）ピリジン-2（1H）-オン

【化319】



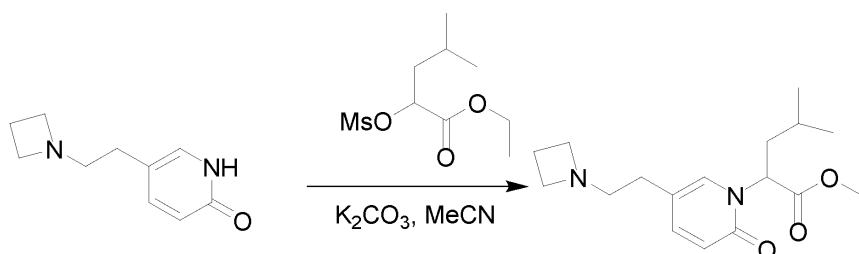
10

メチル 2-（6-オキソ-1，6-ジヒドロピリジン-3-イル）アセトアルデヒド（1.0 g、7.29 mmol）およびアゼチジン（416 mg、7.30 mmol）のMeOH（10 mL）の混合液を室温で30分間攪拌した。NaBH(OAc)₃（4.6 g、21.9 mmol）を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム（DCM：MeOH 2：1）により精製して、黄色油状物として、5-（2-（アゼチジン-1-イル）エチル）ピリジン-2（1H）-オン（800 mg）を得た。収率 62%（ESI 179.1 (M+H)⁺）。

【0815】

工程2：2-（5-（2-（アゼチジン-1-イル）エチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸エチル

【化320】



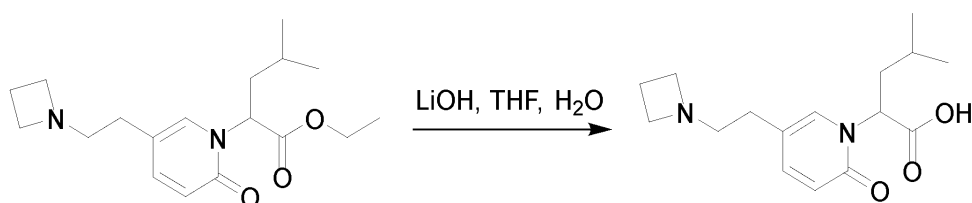
30

5-（2-（アゼチジン-1-イル）エチル）ピリジン-2（1H）-オン（800 mg、4.49 mmol）、4-メチル-2-（メチルスルホニルオキシ）ペンタン酸エチル（2.2 g、6.74 mmol）、およびK₂CO₃（1.8 g、13.47 mmol）のMeCN（40 mL）の混合液を、80℃で一晩攪拌した。混合液をろ過し、MeCN（5 mL）で洗浄した。ろ過液を真空中で濃縮し、残留物をC18／80 gカラムでの逆相HPLC（A：水／0.01% TFA、B：MeOH、0～100%）により精製して、無色油状物として、2-（5-（2-（アゼチジン-1-イル）エチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸エチル（600 mg）を得た。収率 42%（ESI 321.2 (M+H)⁺）。

【0816】

工程3：2-（5-（2-（アゼチジン-1-イル）エチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸

【化321】



50

2-（5-（2-（アゼチジン-1-イル）エチル）-2-オキソピリジン-1（2H）

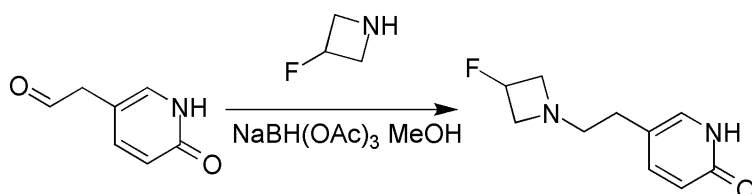
－イル)－4－メチルペンタン酸エチル(600mg、1.88mmol)を、LiOH－H₂O(394mg、9.40mmol)のTHF(10mL)とH₂O(2mL)の溶液を用いて室温で1時間処理した。混合液を、1N HClを用いてpH4～5に酸性化した。混合液を真空中で濃縮し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0～100%)により精製して、赤色固形物として、2－(5－(2－(アゼチジン－1－イル)エチル)－2－オキソピリジン－1(2H)－イル)－4－メチルペンタン酸(150mg)を得た。収率27%(ESI 293.2(M+H)⁺)。

【0817】

2－(5－(2－(3－フルオロアゼチジン－1－イル)エチル)－2－オキソピリジン－1(2H)－イル)－4－メチルペンタン酸の調製

工程1: 5－(2－(3－フルオロアゼチジン－1－イル)エチル)ピリジン－2(1H)－オン

【化322】

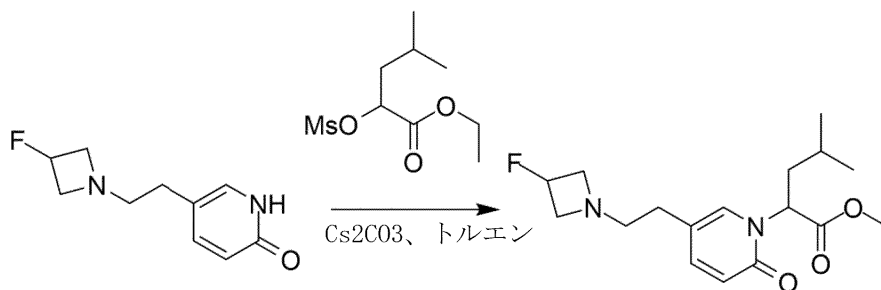


2－(6－オキソ－1,6－ジヒドロピリジン－3－イル)アセトアルデヒド(1.5g、11mmol)、AcOH(0.8g、13.2mmol)、および3－フルオロアゼチジン塩酸塩(1.47g、13.2mmol)のMeOH(30mL)の混合液を室温で30分間攪拌した。NaBH(OAc)₃(4.66g、22mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をC18/120gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0～100%)により精製して、黄色油状物として、5－(2－(3－フルオロアゼチジン－1－イル)エチル)ピリジン－2(1H)－オン(2g、粗)を得た。(ESI 197.2(M+H)⁺)。

【0818】

工程2: 2－(5－(2－(3－フルオロアゼチジン－1－イル)エチル)－2－オキソピリジン－1(2H)－イル)－4－メチルペンタン酸エチル

【化323】



5－(2－(3－フルオロアゼチジン－1－イル)エチル)ピリジン－2(1H)－オン(1.9g、9.7mmol)、4－メチル－2－(メチルスルホニルオキシ)ペンタン酸エチル(3.45g、14.5mmol)、およびCs₂CO₃(9.5g、29.1mmol)のトルエン(40mL)の混合液を110℃で一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をC18/120gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0～100%)により精製して、黄色油状物として、2－(5－(2－(3－フルオロアゼチジン－1－イル)エチル)－2－オキソピリジン－1(2H)－イル)－4－メチルペンタン酸エチル(650mg)を得た。収率20%(ESI 339.1(M+H)⁺)。

10

20

30

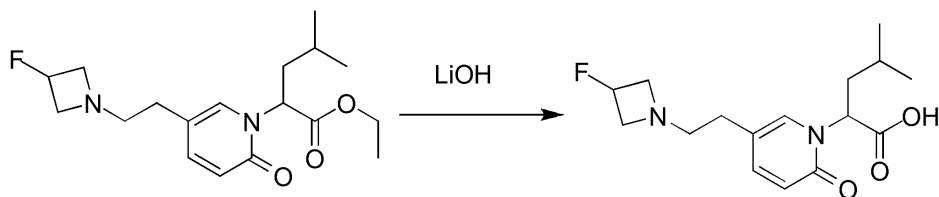
40

50

【0819】

工程3：2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

【化324】



10

2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(650mg、1.92mmol)を、LiOH-H₂O(322mg、7.68mmol)のMeOH(10mL)とH₂O(2.5mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化し、C18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、白色固形物として、2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(350mg)を得た。収率 59%(ESI 311.2(M+H)⁺)。

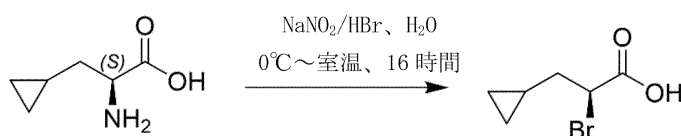
【0820】

20

3-シクロプロピル-2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパン酸の調製

工程1：(S)-2-ブロモ-3-シクロプロピルプロパン酸

【化325】



(S)-2-アミノ-3-シクロプロピルプロパン酸(5.0g、38.7mmol)のH₂O(50mL)溶液に、40% HBr(60mL)を加えた。反応混合液を0℃で10分間攪拌した。亜硝酸ナトリウム(4.5g、24mmol)のH₂O(10mL)溶液を添加した。反応混合液を0℃で30分間攪拌し、室温に一晩加温した。反応混合物を、EtOAc(100mL×3)で抽出した。有機層をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して真空中で濃縮し、無色油状物として、(S)-2-ブロモ-3-シクロプロピルプロパン酸(5.0g)を得て、これをさらに精製することなく次の反応に直接使用した。収率 74%(ESI 194(M+H)⁺)。

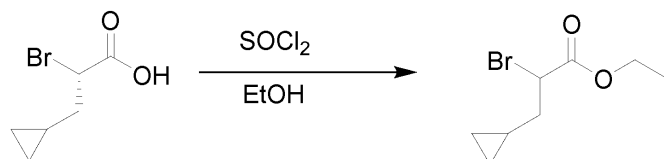
30

【0821】

工程2：(S)-2-ブロモ-3-シクロプロピルプロパン酸エチル

【化326】

40



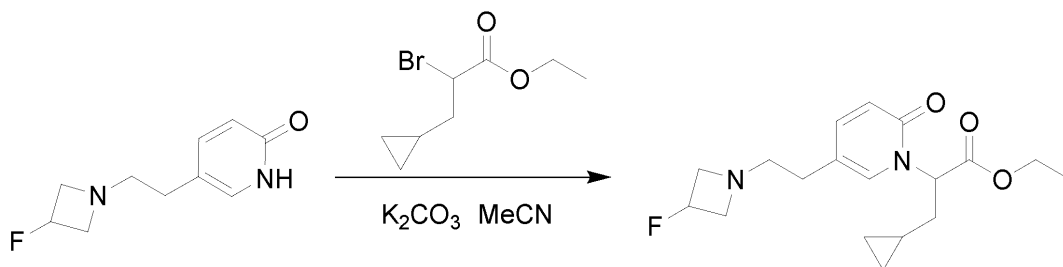
(S)-2-ブロモ-3-シクロプロピルプロパン酸(1g、5.2mmol)のEtOH溶液(20mL)に、SOCl₂(1.8g、15.6mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、白色固形物として、2-ブロモ-3-シクロプロピルプロパン酸エチル(1.2g、粗)を得て、これを次の工程で直接使用した。(ESI 221.0(M+H)⁺)。

50

【0822】

工程3：3-シクロプロピル-2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパン酸エチル

【化327】



10

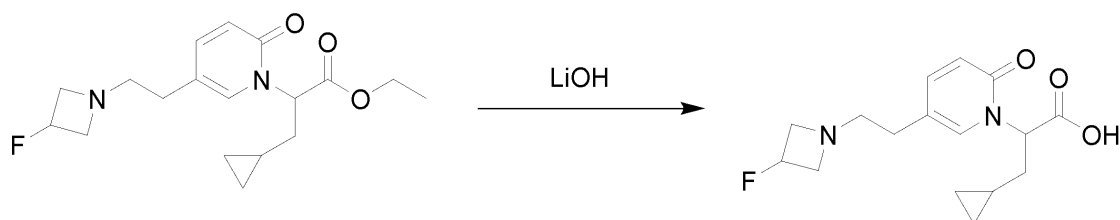
2-ブロモ-3-シクロプロピルプロパン酸エチル(800mg、3.64mmol)、5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)ピリジン-2(1H)-オン(1.07g、5.46mmol)、および K_2CO_3 (1.5g、10.92mmol)のMeCN(10mL)の混合液を80℃で一晩攪拌した。混合液をろ過し、MeCN(10mL)で洗浄した。ろ過液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル：EtOAc 2：1)により精製して、無色油状物として、3-シクロプロピル-2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパン酸エチル(400mg)を得た。収率 32%(ESI 337.2 (M+H)⁺)。

20

【0823】

工程4：3-シクロプロピル-2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパン酸

【化328】



30

3-シクロプロピル-2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパン酸エチル(400mg、1.20mmol)を、LiOH-H₂O(201mg、4.80mmol)のEtOH(4mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。混合液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(DCM：MeOH 10：1)により精製して、白色固形物として、3-シクロプロピル-2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパン酸(310mg)を得た。収率 85%(ESI 309.15 (M+H)⁺)。

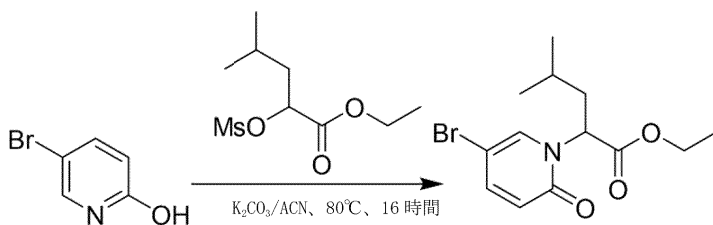
40

【0824】

2-(5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸の調製

工程1：2-(5-ブロモ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化 3 2 9】

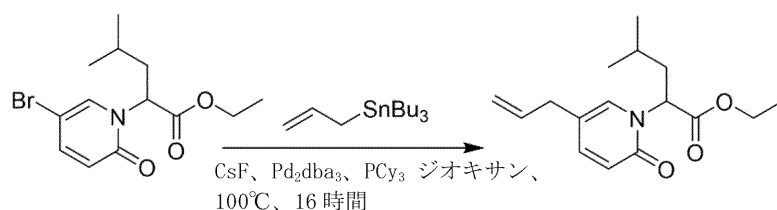


5-ブロモピリジン-2-オール (12.0 g、69.0 mmol)、 K_2CO_3 (19.1 g、138.0 mmol)、および 4-メチル-2-(メチルスルホニルオキシ)ペンタン酸エチル (18.5 g、77.7 mmol) の CH_3CN (230 mL) の混合液を、80°C で一晩攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 1:2) により精製して、黄色油状物として、2-(5-ブロモ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (13.0 g) を得た。収率 60% (ESI 316.0 (M+H)⁺)。

【0825】

工程 2: 2-(5-アリル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化 3 3 0】

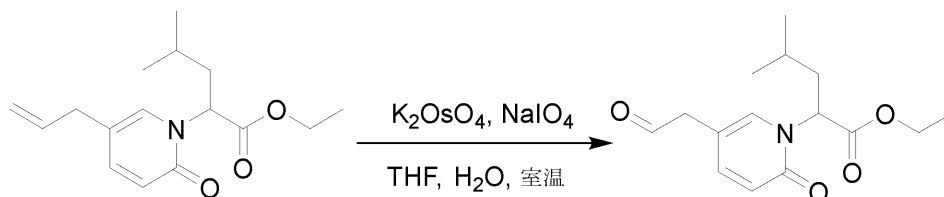


2-(5-ブロモ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (13.0 g、41.1 mmol)、アリルトリブチルスタナン (14.9 g、45.1 mmol)、 Pd_2dba_3 (1.8 g、2.06 mmol)、 PCy_3 (1.1 g、4.11 mmol)、および CsF (12.5 g、82.2 mmol) の無水ジオキサン (50 mL) の混合液を、 N_2 下、100°C で 16 時間攪拌した。混合液を室温に冷却し、飽和 NH_4Cl 溶液 (100 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL) で抽出した。水層を、EtOAc (200 mL x 2) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 19:1) により精製し、黄色固形物として、2-(5-アリル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (7.1 g) を得た。収率 62% (ESI 278.1 (M+H)⁺)。

【0826】

工程 3: 4-メチル-2-(2-オキソ-5-(2-オキソエチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル

【化 3 3 1】



2-(5-アリル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (7.1 g、25.6 mmol) の THF/ H_2O (80 mL/30 mL) の溶液に、 $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (94.0 mg、0.26 mmol) の H_2O (4 mL) の溶液

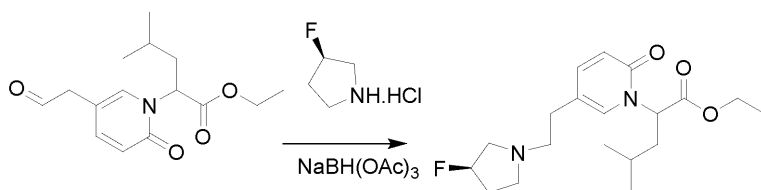
を加え、室温で1時間攪拌した。NaIO₄ (10.8 g、51.2 mmol) のH₂O (20 mL) 溶液を加え、室温で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合液を100 mLの水で希釈し、EtOAc (120 mL×3) で抽出した。一つにまとめた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、粗生成物の4-メチル-2-(2-オキソ-5-(2-オキソエチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル (7.0 g、粗) を黄色油状物として得て、これをさらに精製することなく次の反応に直接使用した。(ESI 280.3 (M+H)⁺)。

【0827】

工程4：2-(5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

10

【化332】



25℃の4-メチル-2-(2-オキソ-5-(2-オキソエチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル (7.0 g、25.0 mmol) のDCE (70 mL) の混合液に、(R)-3-フルオロピロリジン塩酸塩 (2.7 g、25.0 mmol) を加え、25℃で30分間攪拌した。次いでNaBH(OAc)₃ (10.6 g、50.0 mmol) を5℃で加え、25℃で16時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (DCM: MeOH 19:1) により精製して、化合物2-(5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (1.3 g) を黄色油状物として得た。収率：15% (ESI 353.2 (M+H)⁺)。

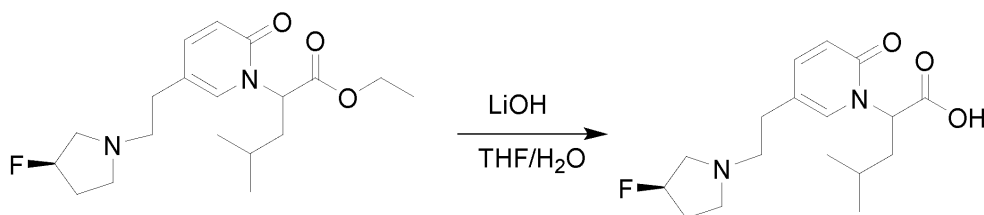
20

【0828】

工程5：2-(5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

【化333】

30



2-(5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (1.3 g、3.69 mmol) を、LiOH-H₂O (775.0 mg、18.4 mmol) のMeOH (12 mL) と水 (5 mL) の溶液を用いて室温で2時間処理した。MeOHを真空中で除去し、1N HClを用いてpH=5に酸性化した。残留物をC18/120 gカラムでの逆相HPLC (A: 水、B: MeOH、0~100%) により精製して、白色固形物として、2-(5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (1.03 g) を得た。収率 86% (ESI 325.1 (M+H)⁺)。

40

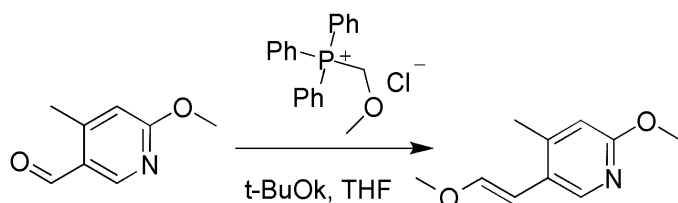
【0829】

2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸の調製

工程1：(E)-2-メトキシ-5-(2-メトキシビニル)-4-メチルピリジン

50

【化 3 3 4】



(メトキシメチル) トリフェニルホスホニウムクロリド (8.5 g、24.8 mmol) および *t*-BuOK (4.6 g、41.3 mmol) の THF (40 mL) の混合液を室温で 20 分間攪拌した。6-メトキシ-4-メチルニコチンアルデヒド (2.5 g、16.5 mmol) の 10 mL の THF 溶液を加え、混合液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を、40 mL の水の中に注いで、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。有機層を真空中で濃縮し、残留物を、C18 / 40 g カラムでの逆相 HPLC (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0 ~ 100%) により精製して、無色油状物として、(E)-2-メトキシ-5-(2-メトキシビニル)-4-メチルピリジン (1.8 g) を得た。収率 61% (ESI 180.1 (M+H)⁺)。

【0830】

工程 2: 2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル) アセトアルデヒド

【化 3 3 5】

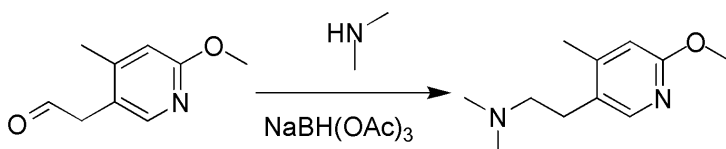


(E)-2-メトキシ-5-(2-メトキシビニル)-4-メチルピリジン (1.8 g、10 mmol) を、TFA (20 mL) を用いて室温で 4 時間処理した。溶媒を真空中で除去し、赤色油状物として、2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル) アセトアルデヒド (1.5 g、粗) を得て、さらに精製することなく使用した。(ESI 166.1 (M+H)⁺)。

【0831】

工程 3: 2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルエタンアミン

【化 3 3 6】



2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル) アセトアルデヒド (1.45 g、8.78 mmol)、ジメチルアミン (TFH 中、2 M、17.5 mL、35.72 mmol) および AcOH (0.8 g、13.2 mmol) の DCE (30 mL) の混合液を、室温で 15 分間攪拌した。NaBH(OAc)₃ (3.71 g、17.5 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム (DCM: MeOH 10:1) により精製して、黄色油状物として、2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルエタンアミン (850 mg) を得た。収率 50% (ESI 195.1 (M+H)⁺)。

【0832】

工程 4: 5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチルピリジン-2-オール

10

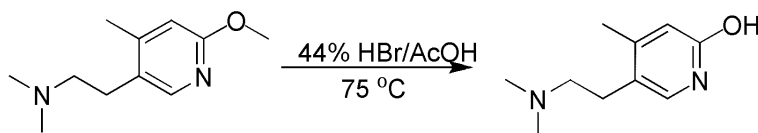
20

30

40

50

【化 3 3 7】

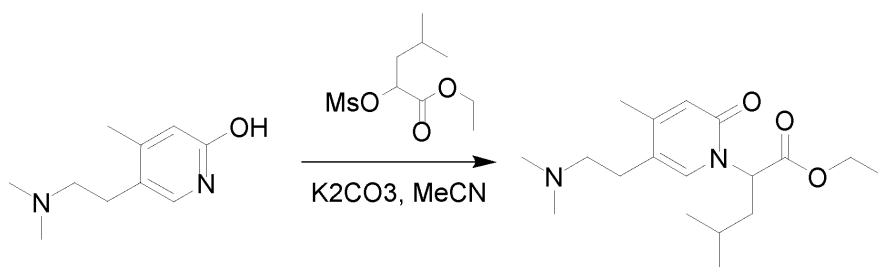


2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルエチルアミン (850 mg、4.38 mmol) の HBr/AcOH (20 mL) の混合液を、75 °C で 16 時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残留物を C18/40 g カラムでの逆相 HPLC (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0~100%) により精製して、赤色固形物として、5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチルピリジン-2-オール (650 mg) を得た。収率 82% (ESI 181.1 (M+H)⁺)。

【0 8 3 3】

工程 5: 2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化 3 3 8】

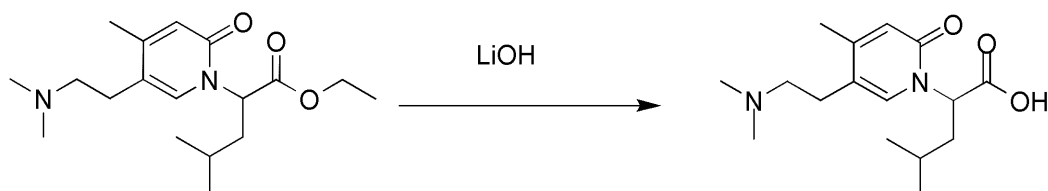


5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチルピリジン-2-オール (650 g、3.6 mmol)、4-メチル-2-(メチルスルホニルオキシ)ペンタン酸エチル (1.71 g、7.2 mmol)、および K₂CO₃ (1.49 g、10.8 mmol) の MeCN (20 mL) の混合液を、80 °C で一晩撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物を C18/40 g カラムでの逆相 HPLC (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0~100%) により精製して、2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (500 mg) を得た。収率 43% (ESI 323.2 (M+H)⁺)。

【0 8 3 4】

工程 6: 2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

【化 3 3 9】



2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (500 mg、1.55 mmol) を、LiOH-H₂O (260 mg、6.2 mmol) の MeOH (10 mL) と H₂O (2 mL) の溶液を用いて室温で 2 時間処理した。混合液を、1 N HCl を用いて pH 4~5 に酸性化し、C18/40 g カラムでの逆相 HPLC (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0~100%) により精製して、白色固形物として、2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (420 mg) を得た。収率 92% (ESI 295.2 (M+H)⁺)。

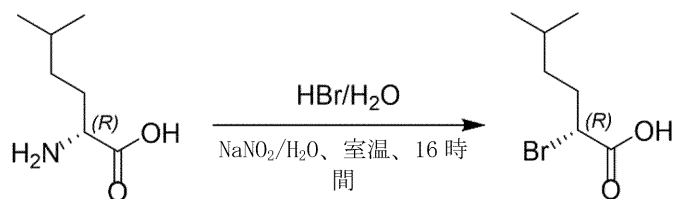
) +)。

【0835】

2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサン酸の調製

工程1：(R)-2-ブロモ-5-メチルヘキサン酸

【化340】



10

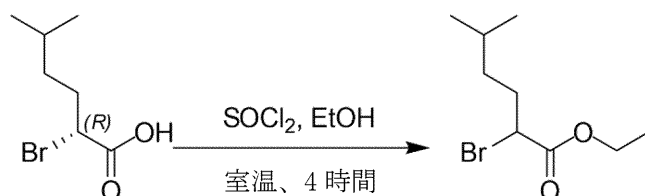
0℃の(R)-2-アミノ-5-メチルヘキサン酸(30g、207mmol)の40% HBr(200mL)とH₂O(200mL)の混合液に、NaNO₂(17g、248mmol)のH₂O(15mL)溶液を滴下して加えた。混合物を室温で一晩攪拌させた。混合液をDCM(200mL)で抽出した。有機層をブライン(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥あせ、真空中で濃縮して、黄色油状物として、(R)-2-ブロモ-5-メチルヘキサン酸(30g)を得た。収率70%(ESI 211.1(M+H)⁺)。

【0836】

20

工程2：2-ブロモ-5-メチルヘキサン酸エチル

【化341】



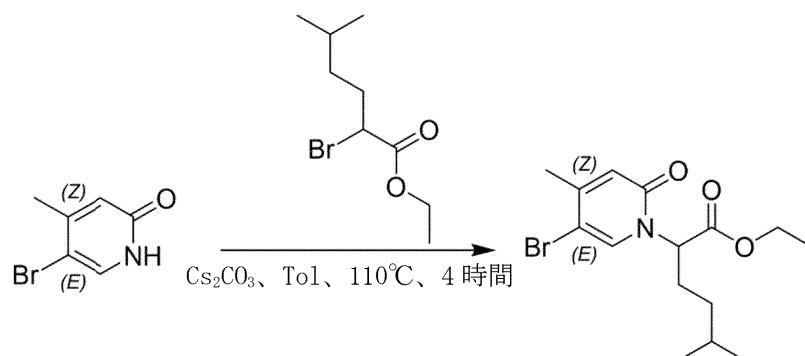
0℃の(R)-2-ブロモ-5-メチルヘキサン酸(30g、144mmol)のEtOH(200mL)のオン号役に、SOCl₂(86g、720mmol)を加えた。混合液を室温で4時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、無色油状物として、2-ブロモ-5-メチルヘキサン酸エチル(35g、粗)を得た。(ESI 239.1(M+H)⁺)。

30

【0837】

工程3：2-(5-ブロモ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサン酸エチル

【化342】



40

5-ブロモ-4-メチルピリジン-2(1H)-オン(8g、42.78mmol)、Cs₂CO₃(27.9g、85.56mmol)、および2-ブロモ-5-メチルヘキサン酸エチル(15g、64.17mmol)のトルエン(160mL)の混合液を、110℃で4時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテ

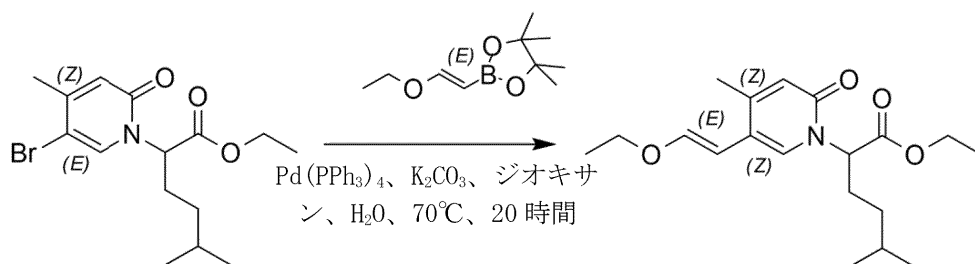
50

ル：EtOAc 4：1）により精製して、無色油状物として、2-（5-ブロモ-4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-5-メチルヘキサン酸エチル（6.5 g）を得た。収率 44%（ESI 346.1（M+H）⁺）。

【0838】

工程4：（E）-エチル 2-（5-（2-エトキシビニル）-4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-5-メチルヘキサン酸塩

【化343】

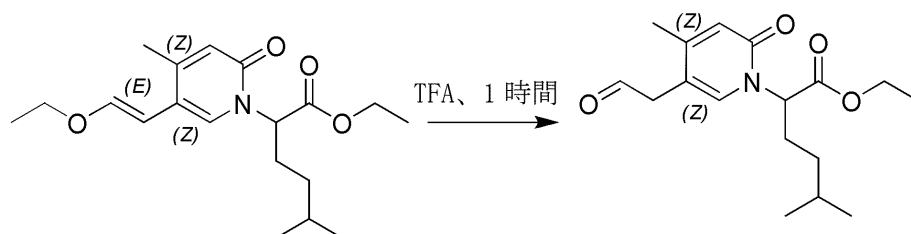


2-（5-ブロモ-4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-5-メチルヘキサン酸エチル（5.4 g、15.7 mmol）、（E）-2-（2-エトキシビニル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（6.22 g、31.4 mmol）、Pd（PPh₃）₄（912 mg、0.79 mmol）およびK₂CO₃（4.33 g、31.4 mmol）の1,4-ジオキサシン（70 mL）と水（7 mL）の混合液を、N₂下、70°Cで20時間攪拌した。反応混合液を100 mLの水で希釈し、EtOAc（100 mL×2）で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン（150 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc 1：1）により精製し、黄色油状物として、（E）-エチル 2-（5-（2-エトキシビニル）-4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-5-メチルヘキサン酸塩（3.8 g）を得た。収率 72%（ESI 336.2（M+H）⁺）。

【0839】

工程5：5-メチル-2-（4-メチル-2-オキソ-5-（2-オキソエチル）ピリジン-1（2H）-イル）ヘキサン酸エチル

【化344】



（E）-エチル 2-（5-（2-エトキシビニル）-4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-5-メチルヘキサン酸塩（3.8 g、11.34 mmol）を、TFA（40 mL）を用いて室温で1時間処理した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（EtOAc）により精製して、無色油状物として、5-メチル-2-（4-メチル-2-オキソ-5-（2-オキソエチル）ピリジン-1（2H）-イル）ヘキサン酸エチル（2 g）を得た。収率 57%（ESI 308.2（M+H）⁺）。

【0840】

工程6：2-（5-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-4-メチル-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-5-メチルヘキサン酸エチル

10

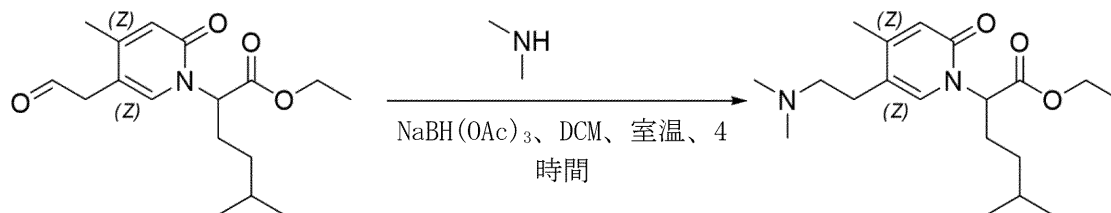
20

30

40

50

【化 3 4 5】



5-メチル-2-(4-メチル-2-オキソ-5-(2-オキソエチル)ピリジン-1(2H)-イル)ヘキサン酸エチル(2g、6.51mmol)のDCM(30mL)の混合液に、ジメチルアミン(2M)(6.5mL、13.02mmol)を加え、室温で20分間攪拌した。次いでNaBH(OAc)₃(2.76g、13.02mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム(DCM:MeOH 10:1)により精製して、無色油状物として、2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサン酸エチル(1.4g)を得た。収率 64%(ESI 337.3(M+H)⁺)。

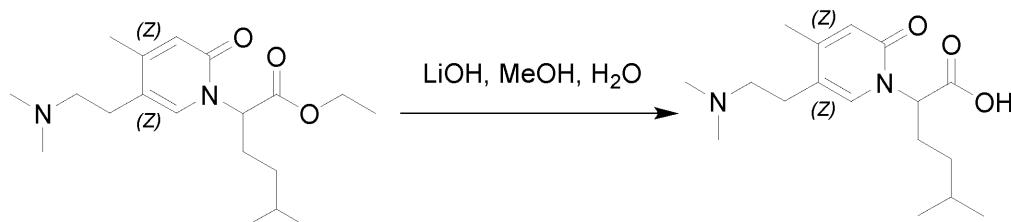
10

【0841】

工程7: 2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサン酸

20

【化 3 4 6】



2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサン酸エチル(1.4g、4.17mmol)を、LiOH-H₂O(700mg、16.68mmol)のMeOH(20mL)とH₂O(4mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH 4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、白色固形物として、2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサン酸(900mg)を得た。収率 70%(ESI 309.2(M+H)⁺)。

30

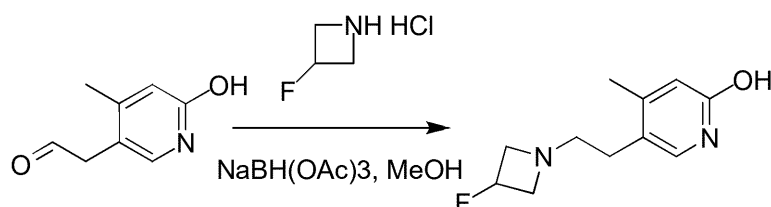
【0842】

2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸の調製

40

工程1: 5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチルピリジン-2-オール

【化 3 4 7】



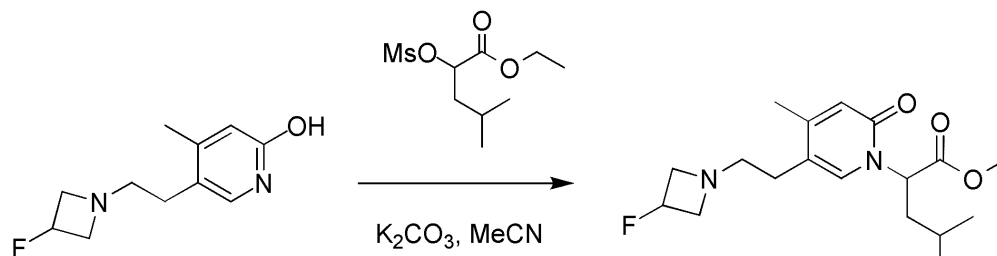
50

2- (6-ヒドロキシ-4-メチルピリジン-3-イル) アセトアルデヒド (2 g、13.2 mmol)、3-フルオロアゼチジン塩酸塩 (2.2 g、19.8 mmol) の MeOH (20 mL) の混合液を、室温で30分間攪拌した。NaBH(OAc)₃ (5.6 g、26.4 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム (DCM: MeOH 2:1) により精製して、黄色油状物として、5- (2- (3-フルオロアゼチジン-1-イル) エチル) -4-メチルピリジン-2-オール (1 g) を得た。収率 36% (ESI 211.1 (M+H)⁺)。

【0843】

工程2: 2- (5- (2- (3-フルオロアゼチジン-1-イル) エチル) -4-メチル-2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタン酸エチル

【化348】

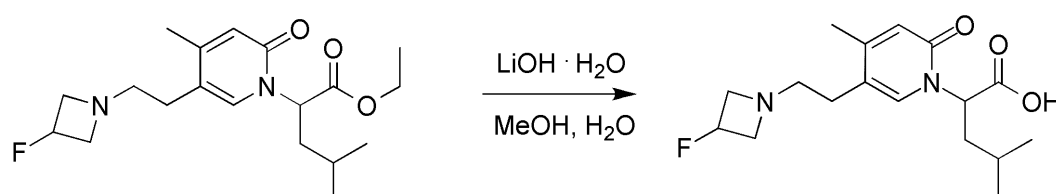


メチル 5- (2- (ジメチルアミノ) エチル) ピリジン-2 (1H) -オン (1 g、4.76 mmol)、4-メチル-2- (メチルスルホニルオキシ) ペンタン酸エチル (1.36 g、5.71 mmol) および K₂CO₃ (1.97 g、14.28 mmol) の MeCN (20 mL) の混合液を、85℃で一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム (DCM: MeOH 1:2) により精製して、白色固形物として、白色固形物として、2- (5- (2- (3-フルオロアゼチジン-1-イル) エチル) -4-メチル-2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタン酸エチル (500 mg) を得た。収率 30% (ESI 353.2 (M+H)⁺)。

【0844】

工程3: 2- (5- (2- (3-フルオロアゼチジン-1-イル) エチル) -4-メチル-2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタン酸

【化349】



2- (5- (2- (3-フルオロアゼチジン-1-イル) エチル) -4-メチル-2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタン酸エチル (500 mg、1.42 mmol) を、LiOH-H₂O (298 mg、7.1 mmol) の MeOH (10 mL) と H₂O (2.5 mL) を用いて室温で2時間処理した。混合液を、1N HCl を用いて pH 4~5 に酸性化し、C18/40 g カラムでの逆相 HPLC (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0~100%) により精製して、白色固形物として、2- (5- (2- (3-フルオロアゼチジン-1-イル) エチル) -4-メチル-2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタン酸 (360 mg) を得た。収率 78% (ESI 325.1 (M+H)⁺)。

【0845】

2- (5- (2- ((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル) エチル) -4-メチル-2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタン酸の調製

工程1: 2- (5-アリル-4-メチル-2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-

10

20

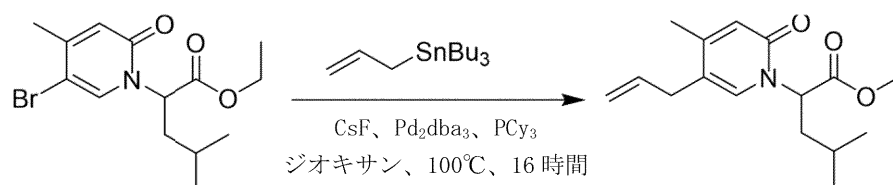
30

40

50

ーメチルペンタン酸エチル

【化 3 5 0】

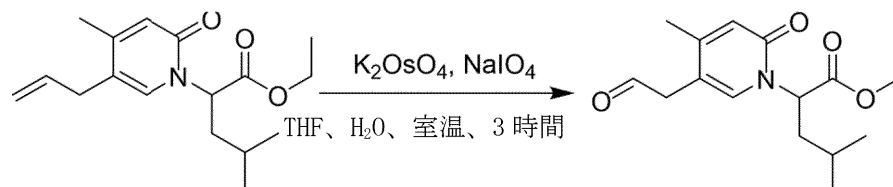


2- (5-ブロモ-4-メチル-2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタン酸エチル (2.9 g、8.78 mmol)、アリルトリブチルスタナン (3.5 g、10.54 mmol)、Pd₂dba₃ (402 mg、0.44 mmol)、PCy₃ (247 mg、0.88 mmol) および CsF (2.7 g、17.56 mmol) の無水ジオキサン (100 mL) の混合液を、100℃で16時間攪拌した。混合液を室温まで冷却した。混合液をろ過し、ジオキサン (20 mL) で洗浄した。ろ過液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 3:1) により精製して、黄色油状物として、2- (5-アリル-4-メチル-2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタン酸エチル (1.6 g) を得た。収率 60% (ESI 292 (M+H)⁺)。

【0846】

工程 2: 4-メチル-2- (4-メチル-2-オキソ-5- (2-オキソエチル) ピリジン-1 (2H) -イル) ペンタン酸エチル

【化 3 5 1】

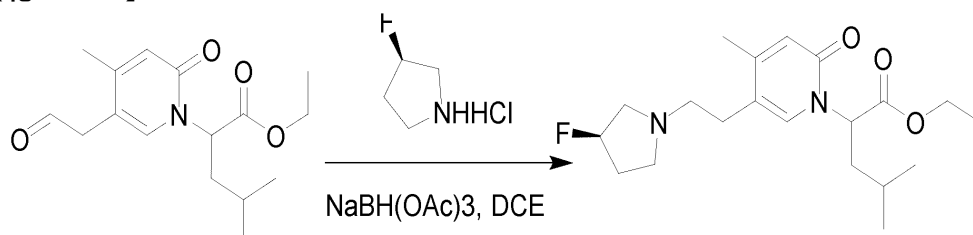


2- (5-アリル-4-メチル-2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタン酸エチル (1.6 g、5.49 mmol) の THF/H₂O (20 mL/10 mL) の溶液に、K₂O s O₄-2H₂O (20 mg、0.055 mmol) の H₂O (1 mL) の溶液を滴下して加え、室温で1時間攪拌した。NaIO₄ (2.3 g、10.98 mmol) の H₂O (5 mL) 溶液を滴下して加え、室温で3時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合液を水 (40 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。一つにまとめた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、褐色油状物として、4-メチル-2- (4-メチル-2-オキソ-5- (2-オキソエチル) ピリジン-1 (2H) -イル) ペンタン酸エチルを得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。(ESI 294 (M+H)⁺)。

【0847】

工程 3: 2- (5- (2- ((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル) エチル) -4-メチル-2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタン酸エチル

【化 3 5 2】



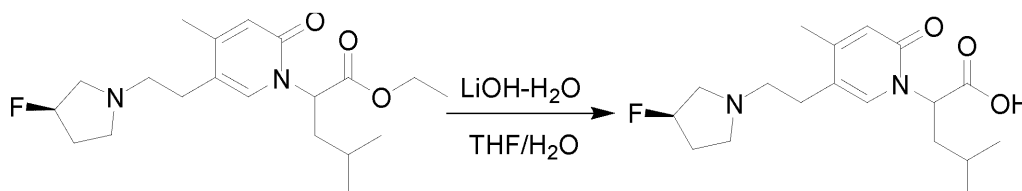
4-メチル-2- (4-メチル-2-オキソ-5- (2-オキソエチル) ピリジン-1 (

2 H) -イル) ペンタン酸エチル (950 mg、3.24 mmol) および (R) -3-フルオロピロリジン塩酸塩 (814 mg、6.48 mmol) の DCE (20 mL) の混合液を室温で1時間攪拌した。次いで $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.1 g、9.72 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮し、残留物を C18/40 g カラムでの逆相 HPLC (A: 水/10 mM NH_4HCO_3 、B: MeOH、0~100%) により精製して、黄色油状物として、2-(5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (550 mg) を得た。収率 46% (ESI 367 (M+H)⁺)。

【0848】

工程4: 2-(5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

【化353】



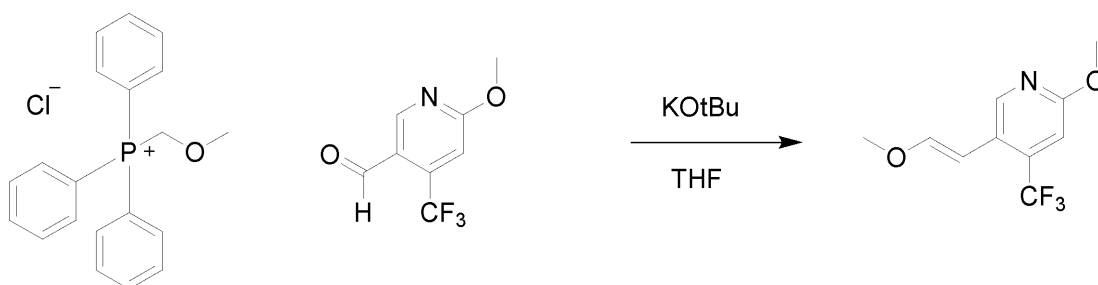
2-(5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (550 mg、1.50 mmol) を、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (120 mg、4.50 mmol) の THF (6 mL) と水 (2 mL) の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応液を、1 N HCl を用いて pH=8 に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を C18/40 g カラムでの逆相 HPLC (A: 水/10 mM NH_4HCO_3 、B: MeOH、0~100%) により精製して、白色固形物として、2-(5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (270 mg) を得た。収率 53% (ESI 339 (M+H)⁺)。

【0849】

2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸の調製

工程1: (E)-2-メトキシ-5-(2-メトキシビニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン

【化354】



0℃の(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド (1.0 g、2.95 mmol) の THF 溶液 (13.406 mL) に、カリウム *tert*-ブトキシド (376 mg、3.35 mmol) を加えた。0℃で1時間攪拌した後、6-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒド (550 mg、2.68 mmol) の THF 溶液 (6.5 mL) を加えた。反応液を室温で一晩攪拌し、 NH_4Cl 溶液を用いてクエンチした。混合液を抽出し ($\text{EtOAc} \times 3$)、濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー (0~100 酢酸エチル:ヘキサン) により精製して、(E)-2-メトキシ-5-(2

10

20

30

40

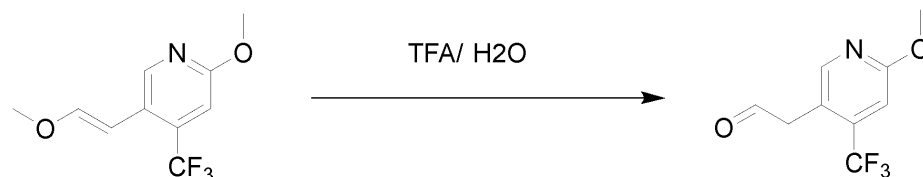
50

ーメトキシビニル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン (450 mg s) を得た。
収率 72% (ESI 234.2 (M+H)⁺)。

【0850】

工程2: 2 - (6 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) アセトアルデヒド

【化355】



10

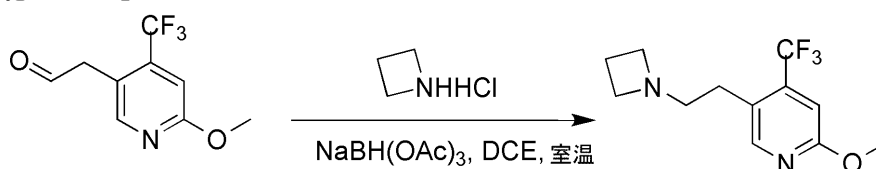
(E) - 2 - メトキシ - 5 - (2 - メトキシビニル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン (450 mg, 1.930 mmol) の DCM 溶液 (29.689 mL) に、TFA (0.595 mL, 7.72 mmol) と水 (0.591 mL, 32.8 mmol) を加えた。反応液を、45℃で18時間攪拌した。反応液を DCM で希釈し、NaHCO₃ を用いてクエンチした。混合液を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過および濃縮して、2 - (6 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) アセトアルデヒド (343 mg s) を得て、さらに精製することなく使用した。収率 81% (ESI 220.18 (M+H)⁺)。

20

【0851】

工程3: 5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン

【化356】



2 - (6 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) アセトアルデヒド (4 g, 18.1 mmol) の DCE 溶液 (50 mL) に、アゼチジン塩酸塩 (3.4 g, 36.2 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で20分間攪拌した。NaBH(OAc)₃ (7.7 g, 36.2 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物を、MeOH (20 mL) を加えることによりクエンチして、ろ過した。ろ過液を真空中で除去し、残留物を C18/80 g カラムでの逆相 HPLC (A: 水 10 mM NH₄HCO₃, B: MeOH, 0~100%) により精製して、黄色油状物として、5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン (3 g) を得た。収率 63% (ESI 261.2 (M+H)⁺)。

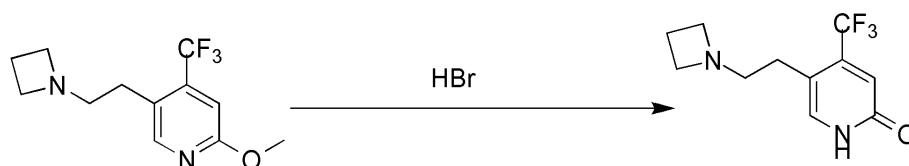
30

【0852】

工程4: 5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 (1H) - オン

40

【化357】



5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン (2.95 g, 11.3 mmol) の HBr/AcOH (20 mL) の混合液を 50℃で5時間攪拌した。反応混合液を真空中で除去し、残留物を C18/80 g カ

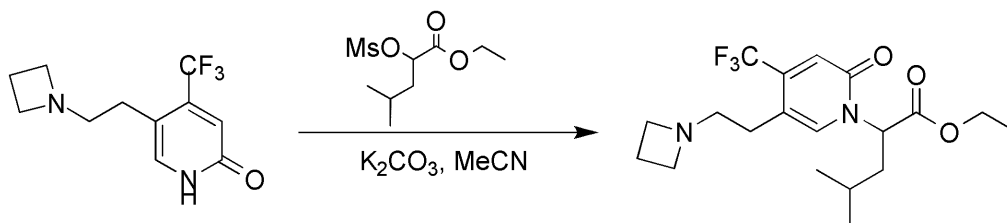
50

ラムでの逆相HPLC (A:水 10mM NH_4HCO_3 、B:MeOH、0~100%)により精製して、黄色油状物として、5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2(1H)-オン(710mg)を得た。収率25%(ESI 247.1 (M+H)⁺)。

【0853】

工程5: 2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化358】



10

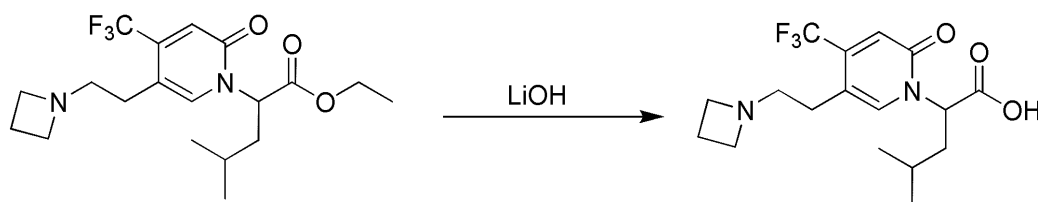
5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2(1H)-オン(710mg、2.9mmol)のMeCN溶液(10mL)に、4-メチル-2-(メチルスルホニルオキシ)ペンタン酸エチル(1.1g、4.4mmol)および K_2CO_3 (1.2g、8.7mmol)を加えた。反応混合液を80℃で16時間攪拌した。反応混合液を真空中で除去し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC (A:水 10mM NH_4HCO_3 、B:MeOH、0~100%)により精製して、黄色油状物として、2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(500mg)を得た。収率44%(ESI 389.2 (M+H)⁺)。

20

【0854】

工程6: 2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

【化359】



30

2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(500mg、1.3mmol)を、LiOH-H₂O(270mg、6.5mmol)のEtOH(5mL)と水(1mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、2N HClで中和し、真空中で濃縮した。残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC (A:水 10mM NH_4HCO_3 、B:MeOH、0~100%)により精製して、黄色油状物として、2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(410mg)を得た。収率88%(ESI 361.2 (M+H)⁺)。

40

【0855】

2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸の調製

工程1: 2-(6-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン

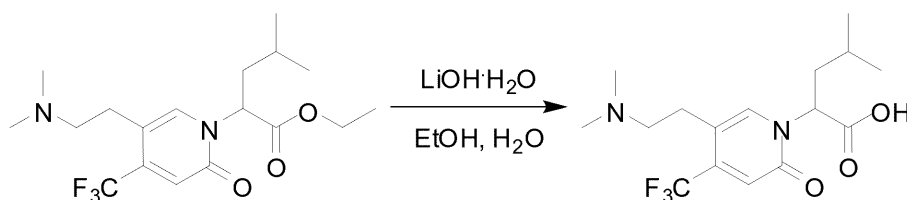
50

5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2(1H)-オン(685mg、2.92mmol)、 K_2CO_3 (1.60g、11.55mmol)および4-メチル-2-(メチルスルホニルオキシ)ペンタン酸エチル(1.60g、6.70mmol)の CH_3CN (60mL)の混合液を85℃で一晩攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(DCM:MeOH 2:1)により精製して、褐色油状物として、2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(390mg)を得た。収率35%(ESI 377.2(M+H)⁺)。¹H NMR(500MHz, MeOD) δ 7.84(s, 1H), 6.68(s, 1H), 5.51(dd, J=11.0, 5.0Hz, 1H), 4.23(q, J=7.0Hz, 2H), 2.77(t, J=8.0Hz, 2H), 2.53(t, J=8.0Hz, 2H), 2.33(s, 6H), 2.18-2.12(m, 1H), 2.08-2.02(m, 1H), 1.46-1.38(m, 1H), 1.27(t, J=7.0Hz, 3H), 0.97(t, J=7.0Hz, 6H)。

【0858】

工程4: 2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

【化363】



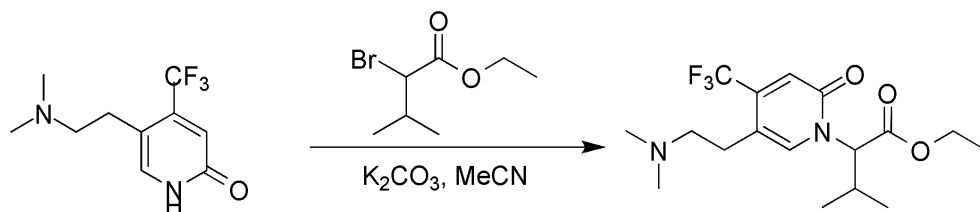
2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(390mg、1.0mmol)を、LiOH-水和物(435mg、10.36mmol)のEtOH(10mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で1時間処理した。混合液を、1N HCl水溶液を用いてpH4~5に酸性化した。混合液を真空中で濃縮し、シリカゲルカラム(MeOH:EtOAc 1:2)により精製して、油状物として、2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(358mg)を得た。収率99%(ESI 349.1(M+H)⁺)。

【0859】

2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルブタン酸の調製

工程1: 2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルブタン酸エチル

【化364】



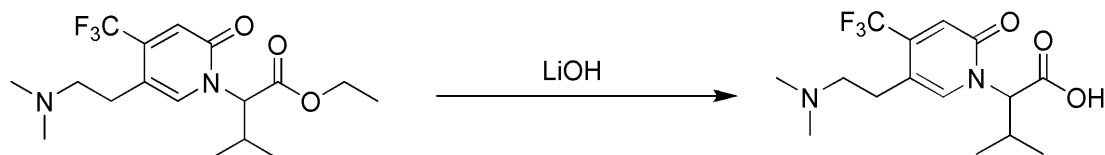
5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2(1H)-オン(2.4g、10.2mmol)のMeCN溶液(40mL)に、2-ブromo-3-メチルブタン酸エチル(4.3g、20.4mmol)および K_2CO_3 (2.8g、20.4mmol)を加えた。反応混合液を80℃で16時間攪拌した。反応混合液

を真空中で除去し、残留物をC18／40gカラムでの逆相HPLC（A：水 10mM NH_4HCO_3 、B：MeOH、0～100％）により精製して、黄色油状物として、2-（5-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-3-メチルブタン酸エチル（2.6g）を得た。収率69％（ESI 363.2（M+H）⁺）。

【0860】

工程2：2-（5-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-3-メチルブタン酸

【化365】



10

2-（5-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-3-メチルブタン酸エチル（2.6g、7.1mmol）を、LiOH-H₂O（1.47g、35mmol）のEtOH（15mL）と水（3mL）の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を2N HClを用いて中性化し、真空中で濃縮して、残留物をC18／40gカラムでの逆相HPLC（A：水 10mM NH_4HCO_3 、B：MeOH、0～100％）により精製して、黄色油状物として、2-（5-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-3-メチルブタン酸（1.8g）を得た。収率75％（ESI 335.2（M+H）⁺）。

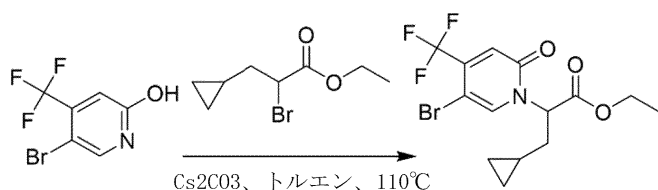
20

【0861】

3-シクロプロピル-2-（5-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）プロパン酸の調製

工程1：2-（5-ブromo-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-3-シクロプロピルプロパン酸エチル

【化366】



30

5-ブromo-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-オール（2.5g、10.33mmol）、Cs₂CO₃（6.7g、20.66mmol）および2-ブromo-3-シクロプロピルプロパン酸エチル（3.4g、15.50mmol）のトルエン（100mL）の混合液を、110℃で16時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を濾過し、EtOAc（20mL）で洗浄した。ろ過液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc 10：1）により精製して、無色油状物として、2-（5-ブromo-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-3-シクロプロピルプロパン酸エチル（1.5g）を得た。収率38％（ESI 384.0（M+H）⁺）。

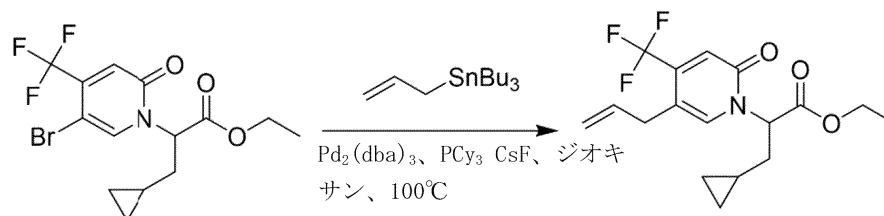
40

【0862】

工程2：2-（5-アリル-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-3-シクロプロピルプロパン酸エチル

50

【化 3 6 7】

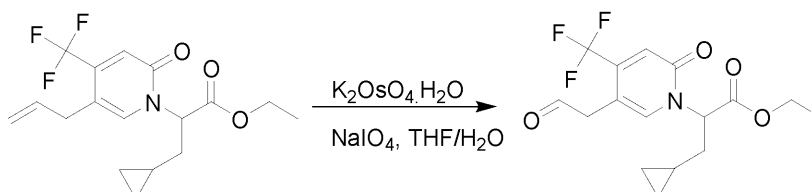


窒素雰囲気下、2-（5-ブロモ-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-3-シクロプロピルプロパン酸エチル（2.3 g、6.02 mmol）およびアリルトリブチルスタナン（2.4 g、7.22 mmol）のジオキサン（50 mL）の溶液に、Pd₂dba₃（348 mg、0.30 mmol）、PCy₃（168 mg、0.60 mmol）、CsF（1.8 g、12.04 mmol）を加え、100℃で16時間撹拌した。混合液を室温まで冷却した。飽和NH₄Cl溶液（100 mL）およびEtOAc（100 mL）を混合液に加え、水層をEtOAc（100 mL×2）で抽出した。一つにまとめた有機相をブライン（100 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc 10：1）により精製し、無色油状物として、2-（5-アリル-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-3-シクロプロピルプロパン酸エチル（1.5 g）を得た。収率 72%（ESI 344.0（M+H）⁺）。

【0863】

工程3：3-シクロプロピル-2-（2-オキソ-5-（2-オキソエチル）-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）プロパン酸エチル

【化 3 6 8】



2-（5-アリル-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-3-シクロプロピルプロパン酸エチル（1.5 g、4.37 mmol）のTHF/H₂O（20 mL／20 mL）の溶液に、K₂O s O₄・2H₂O（16.0 mg、0.0437 mmol）のH₂O（3 mL）の溶液を加え、室温で1時間撹拌した。NaIO₄（1.8 g、8.74 mmol）のH₂O（10 mL）溶液を滴下して加え、混合液をさらに1時間、室温で撹拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合液を水（40 mL）で希釈し、EtOAc（50 mL×3）で抽出した。一つにまとめた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、3-シクロプロピル-2-（2-オキソ-5-（2-オキソエチル）-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）プロパン酸エチル（1.5 g、粗）を褐色油状物として得て、さらに精製することなく次の反応に直接使用した。（ESI 346.1（M+H）⁺）。

【0864】

工程4：3-シクロプロピル-2-（5-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）プロパン酸エチル

10

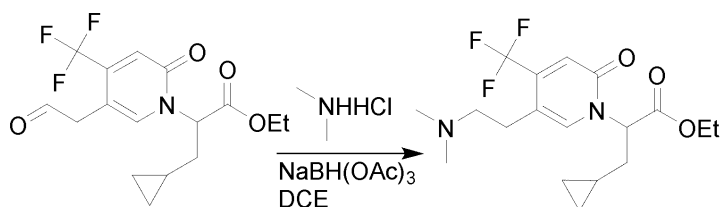
20

30

40

50

【化 3 6 9】

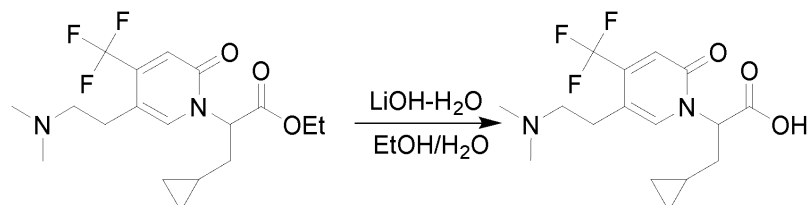


25℃の3-シクロプロピル-2-(2-オキソ-5-(2-オキソエチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパン酸エチル(1.5g、4.34mmol)のDCE(20mL)の混合液に、ジメチルアミン塩酸塩(708mg、8.68mmol)を加え、1時間攪拌した。NaBH(OAc)₃(2.8g、13.02mmol)を5℃で加え、25℃で16時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(DCM:MeOH 10:1)により精製して、無色油状物として、3-シクロプロピル-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパン酸エチル(400mg)を得た。収率25%(ESI 375.1 [M+H]⁺)。

【0865】

工程5: 3-シクロプロピル-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパン酸

【化 3 7 0】



3-シクロプロピル-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパン酸エチル(400mg、1.07mmol)を、LiOH-H₂O(224mg、5.35mmol)のEtOH(5mL)と水(2mL)の溶液を用いて処理し、混合液を室温で30分間攪拌した。混合液を、1N HClを用いてpH 5~6に酸性化し、C18/120gカラムでの逆相HPLC(A:水/10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、白色固形物として、3-シクロプロピル-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパン酸(150mg)を得た。収率41%(ESI 347.0 (M+H)⁺)。

【0866】

2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサン酸の調製

工程1: 2-(5-ブロモ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサン酸エチル

10

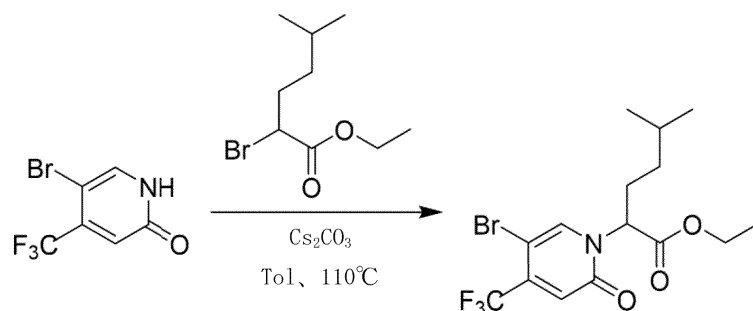
20

30

40

50

【化 3 7 1】

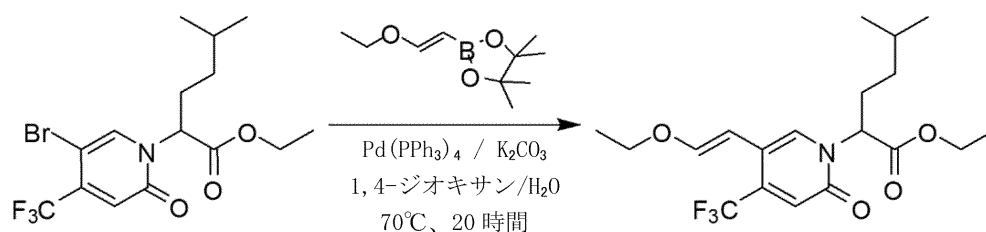


5-ブロモ-2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (6.00 g、24.79 mmol)、2-ブロモ-5-メチルヘキサン酸エチル (8.82 g、37.19 mmol)、および Cs_2CO_3 (24.24 g、74.38 mmol) の無水トルエン (120 mL) の混合液を、窒素雰囲気下、110°C で3時間加熱した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 23:1) により精製して、褐色油状物として、2-(5-ブロモ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサン酸エチル (5.9 g) を得た。収率 59%。(ESI 400.0 (M+H)⁺, ESI 422.0 (M+Na)⁺)。

【0867】

工程2: (E)-エチル 2-(5-(2-エトキシビニル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサン酸塩

【化 3 7 2】

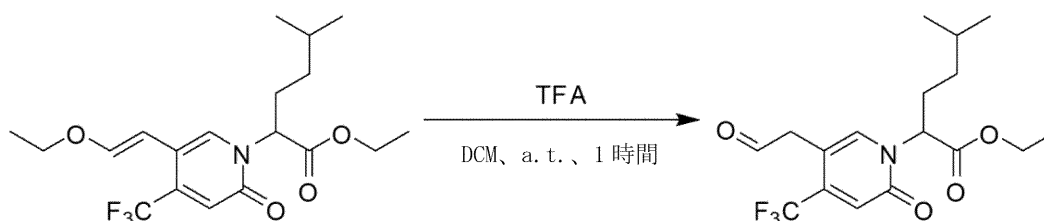


無水1,4-ジオキサン (140 mL) と水 (14 mL) の共溶媒中、2-(5-ブロモ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサン酸エチル (5.56 g、13.97 mmol)、(E)-1-エトキシエテン-2-ボロン酸 ピナコールエステル (4.15 g、20.95 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (2.42 g、2.10 mmol)、および K_2CO_3 (5.79 g、41.91 mmol) を、窒素雰囲気下、70°C で20時間加熱した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 10:1) により精製して、褐色油状物として、(E)-エチル 2-(5-(2-エトキシビニル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサン酸塩 (3.4 g) を得た。収率 63%。(ESI 390.1 (M+H)⁺)。

【0868】

工程3: 5-メチル-2-(2-オキソ-5-(2-オキソエチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ヘキサン酸エチル

【化 3 7 3】



10

20

30

40

50

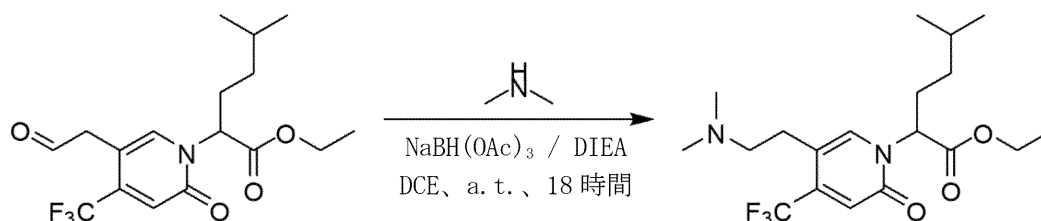
トリフルオロ酢酸 (32 mL、430.80 mmol) を、(E)-エチル 2-(5-(2-エトキシビニル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサン酸塩 (5.2 g、13.35 mmol) の DCM (64 mL) の攪拌溶液に加え、反応混合液を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、褐色油状物として、5-メチル-2-(2-オキソ-5-(2-オキソエチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ヘキサン酸エチル (5.2 g、粗) を得た。(ESI 362.1 (M+H)⁺)。

【0869】

工程4：2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサン酸エチル

10

【化374】



5-メチル-2-(2-オキソ-5-(2-オキソエチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ヘキサン酸エチル (1.6 g、4.45 mmol) およびジメチルアミン (60 mL、2 M in THF, 120 mmol) の1,2-ジクロロエタン (43 mL) の混合液を、室温で1時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (14.91 g、70.34 mmol) を一度に加え、室温で18時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (DCM: MeOH 3:1) により精製して、褐色油状物として、2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサン酸エチル (1.2 g) を得た。収率72%。(ESI 391.1 (M+H)⁺)。

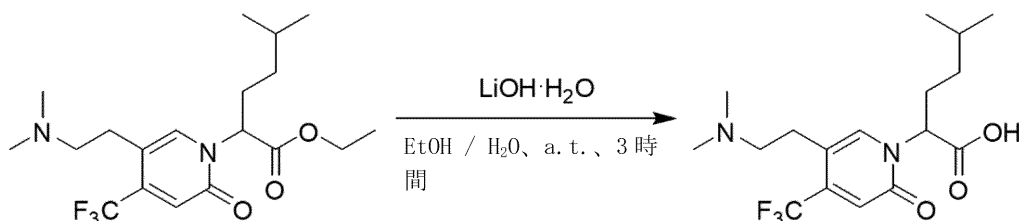
20

【0870】

工程5：2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサン酸

30

【化375】



2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサン酸エチル (925 mg、2.37 mmol) を、LiOH-水和物 (298 mg、7.11 mmol) の EtOH (10 mL) と H₂O (0.7 mL) の溶液を用いて室温で3時間処理した。反応混合液を、1N HCl を用いて pH 4~5 に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を C18/40 g カラムでの逆相 HPLC (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0~80%) により精製して、黄色固形物として、2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサン酸 (617 mg) を得た。収率 72% (ESI 363.1 (M+H)⁺)。

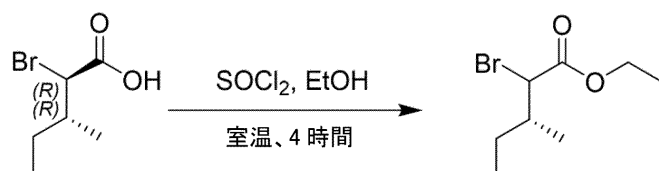
40

【0871】

(3R)-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルペンタン酸の調製

50

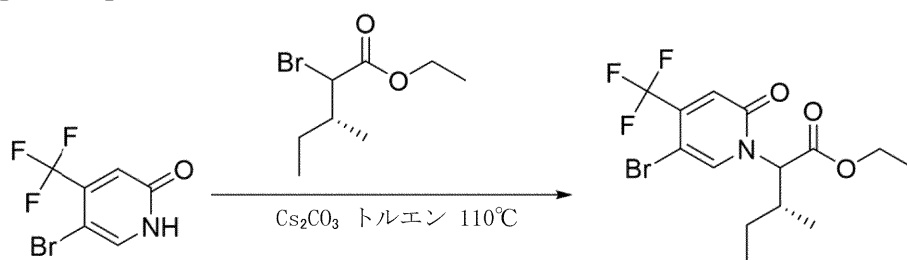
工程 1 : (3R) - 2 - ブロモ - 3 - メチルペンタン酸エチル
【化 3 7 6】



0℃の(2R, 3R) - 2 - ブロモ - 3 - メチルペンタン酸 (5 g、25.6 mmol) の EtOH (50 mL) の混合液に、SOCl₂ (6.1 g、51.2 mmol) を加えた。混合液を室温で 4 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、黄色油状物として、(3R) - 2 - ブロモ - 3 - メチルペンタン酸エチル (5.3、粗) を得た。(ESI 223 (M+H)⁺)。

【0872】

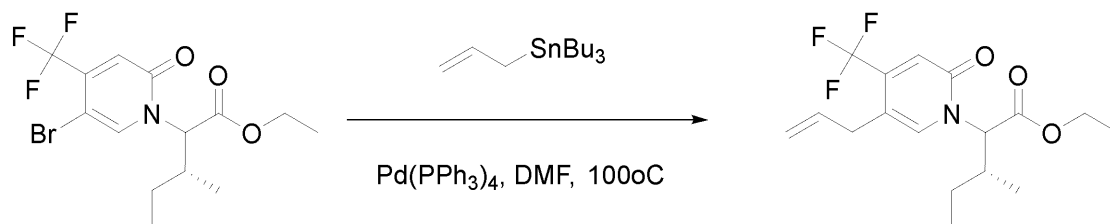
工程 2 : (3R) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 3 - メチルペンタン酸エチル
【化 3 7 7】



5 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 (1H) - オン (3.50 g、14.52 mmol) および (3R) - 2 - ブロモ - 3 - メチルペンタン酸エチル (3.54 g、15.97 mmol) のトルエン (50 mL) の攪拌溶液に、Cs₂CO₃ (5.38 g、16.58 mmol) を加え、110℃で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、ろ過して、20 mL の EtOAc で洗浄した。ろ過液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル : EtOAc 20 : 1) により精製して、白色固形物として、(3R) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 3 - メチルペンタン酸エチル (2.2 g) を得た。収率 40 % (ESI 384.0 (M+H)⁺)。

【0873】

工程 3 : (3R) - 2 - (5 - アリル - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 3 - メチルペンタン酸エチル
【化 3 7 8】



N₂ 雰囲気下、(3R) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 3 - メチルペンタン酸エチル (2.2 g、5.74 mmol)、およびアリルトリブチルスタナン (2.28 g、6.89 mmol) の DMF 溶液 (15 mL) に、Pd(PPh₃)₄ (0.67 g、0.58 mmol) を加え、100℃で 16 時間攪拌した。反応混合液を真空中で濃縮した。残留物を、50 mL の Et

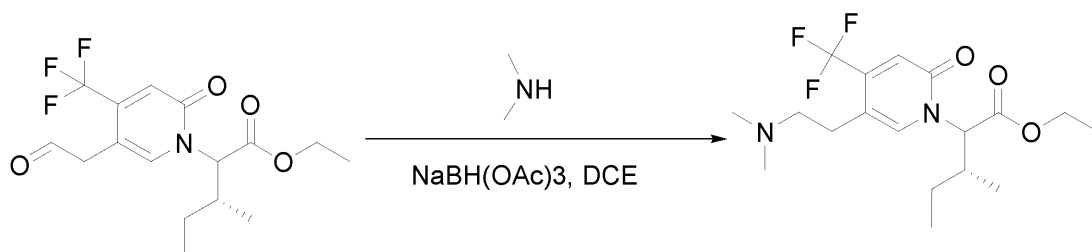
OAcで希釈し、20% KF水溶液(100 mL)に注ぎ、20℃で1時間攪拌して、次いで濾過して、100 mLのEtOAcで洗浄した。ろ過液をEA(100 mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(200 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル: EtOAc 20:1)により精製して、無色油状物として、(3R)-2-(5-アリル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルペンタン酸エチル(1.51 g)を得た。収率 76% (ESI 346 (M+H)⁺)。【0874】

工程4: (3R)-3-メチル-2-(2-オキソ-5-(2-オキソエチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル
【化379】



0℃の(3R)-2-(5-アリル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルペンタン酸エチル(1.51 g、4.36 mmol)のTHF(15 mL)とH₂O(10 mL)の混合液に、K₂O₄-2H₂O(130 mg、0.345 mmol)を加え、0℃で5分間攪拌した。次いで、NaIO₄(2.80 g、13.08 mmol)のH₂O(5 mL)の溶液を滴下して加え、0℃で2時間攪拌し、次いで25℃で2時間攪拌した。混合液を飽和Na₂S₂O₃溶液(50 mL)でクエンチし、混合液をEA(60 mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(30 mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、黄色油状物として、粗生成物の(3R)-3-メチル-2-(2-オキソ-5-(2-オキソエチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル(1.5 g、粗)を得た。(ESI 348 (M+H)⁺)。【0875】

工程5: (3R)-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルペンタン酸エチル
【化380】

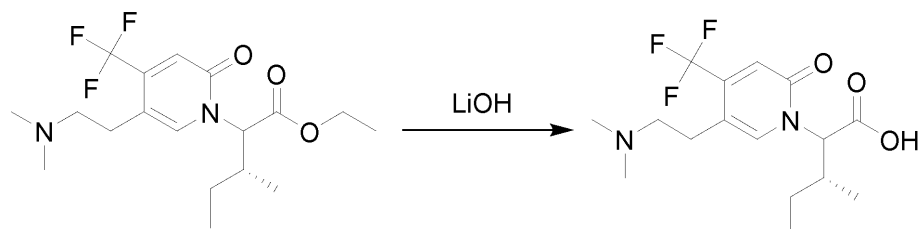


25℃の(3R)-3-メチル-2-(2-オキソ-5-(2-オキソエチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル(1 g、2.87 mmol)のDCE(10 mL)の混合液に、ジメチルアミン塩酸塩(700 mg、8.62 mmol)を加え、25℃で10分間攪拌した。次いでNaBH(OAc)₃(1.22 g、5.74 mmol)を加え、25℃で2時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(DCM: MeOH 10:1)により精製して、黄色油状物として、(3R)-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルペンタン酸エチル(550 mg)を得た。収率 51% (ESI 377 (M+H)⁺)。【0876】

【0876】

工程6：(3R)-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルペンタン酸

【化381】



10

(3R)-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルペンタン酸エチル(550mg、1.46mmol)を、LiOH-H₂O(240mg、5.84mmol)のMeOH(5mL)と水(1mL)の溶液を用いて室温で1時間処理した。MeOHを除去し、水性物質を1N HClでpH4まで酸性化した。混合液を、C18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、黄色油状物として、(3R)-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルペンタン酸(400mg)を得た。収率 78.5%(ESI 349(M+H)⁺)。

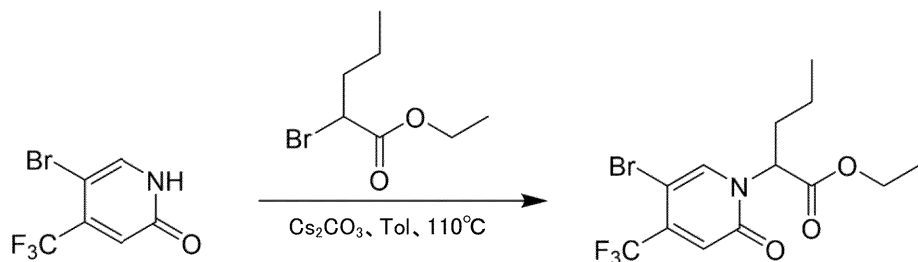
20

【0877】

2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸の調製

工程1：2-(5-ブロモ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル

【化382】



30

5-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2(1H)-オン(2g、8.29mmol)および2-ブロモ-4-メチルペンタン酸メチル(2.24g、10.78mmol)のトルエン(40mL)の攪拌溶液に、Cs₂CO₃(5.38g、16.58mmol)を数回に分けて加え、110°Cで2時間攪拌した。反応混合液を50mLのEtOAcで希釈し、ろ過して、20mLのEtOAcで洗浄した。ろ過液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc 20:1)により精製して、白色固形物として、2-(5-ブロモ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル(2.3g)を得た。収率 65%(ESI 372.0(M+H)⁺)。

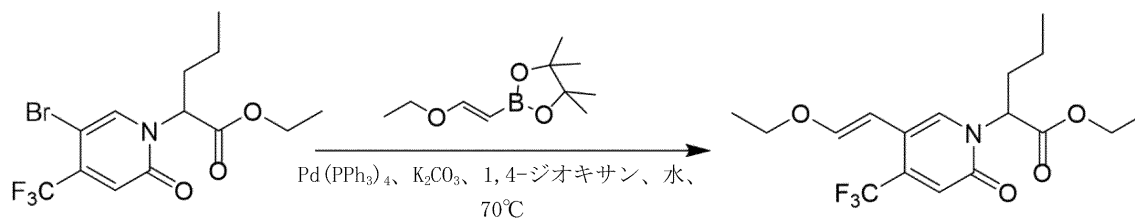
40

【0878】

工程2：(E)-2-(5-(2-エトキシビニル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル

50

【化 3 8 3】

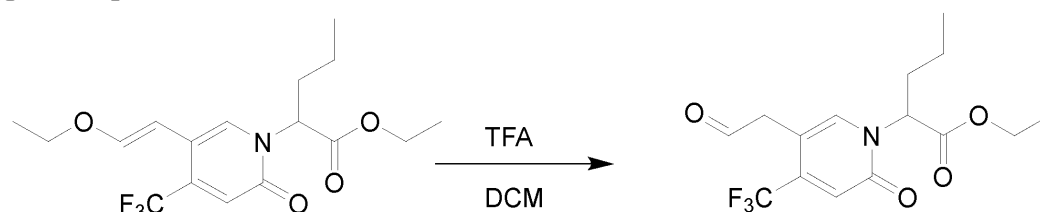


2- (5-ブロモ-2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) ペンタン酸エチル (2.2 g、5.96 mmol)、(E)-2- (2-エトキシビニル) -4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (1.35 g、6.85 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (206 mg、0.17 mmol) および K₂CO₃ (1.64 g、11.92 mmol) の1,4-ジオキサン (30 mL) と水 (3 mL) の混合液を、N₂下、70℃で20時間攪拌した。反応混合液を100 mLの水に注いで、EA (50 mL×3) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、シリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc 10:1) により精製して、白色固形物として、(E)-2- (5- (2-エトキシビニル) -2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) ペンタン酸エチル (1 g) を得た。収率 46% (ESI 362.1 (M+H)⁺)。

【0879】

工程3: 2- (2-オキソ-5- (2-オキソエチル) -4- (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) ペンタン酸エチル

【化 3 8 4】

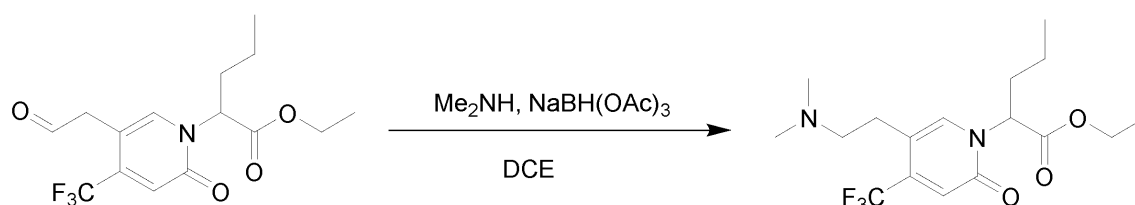


(E)-2- (5- (2-エトキシビニル) -2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) ペンタン酸塩 (920 mg、2.55 mmol) のDCM (20 mL) の混合液に、TFA (10 mL) を加えた。混合液を室温で4時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を真空中で濃縮して、黄色油状物として、粗生成物の2- (2-オキソ-5- (2-オキソエチル) -4- (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) ペンタン酸エチル (800 mg) を得て、さらに精製することなく次の反応に直接使用した。収率 94% (ESI 334.1 [M+H]⁺)。

【0880】

工程4: 2- (5- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) ペンタン酸エチル

【化 3 8 5】



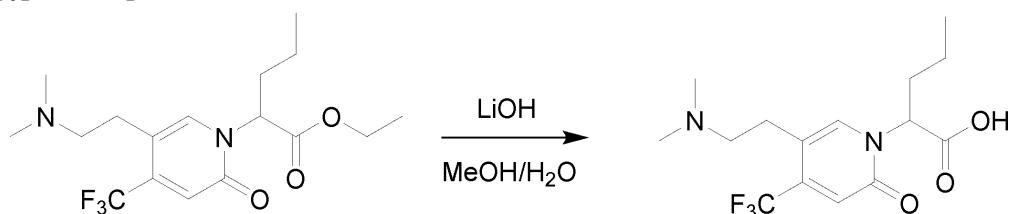
25℃の2- (2-オキソ-5- (2-オキソエチル) -4- (トリフルオロメチル) ピ

リジン-1 (2H) -イル) ペンタン酸エチル (750 mg、2.25 mmol) の DCE (10 mL) の混合液に、ジメチルアミン (TFH 中、2 M、1.7 mL、3.4 mmol) を加え、25℃で10分間攪拌した。NaBH(OAc)₃ (950 mg、4.5 mmol) を加え、25℃で2時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (DCM: MeOH 10:1) により精製して、黄色油状物として、2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル) ペンタン酸エチル (630 mg) を得た。収率 77% (ESI 363.1 (M+H)⁺)。

【0881】

工程5: 2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル) ペンタン酸

【化386】



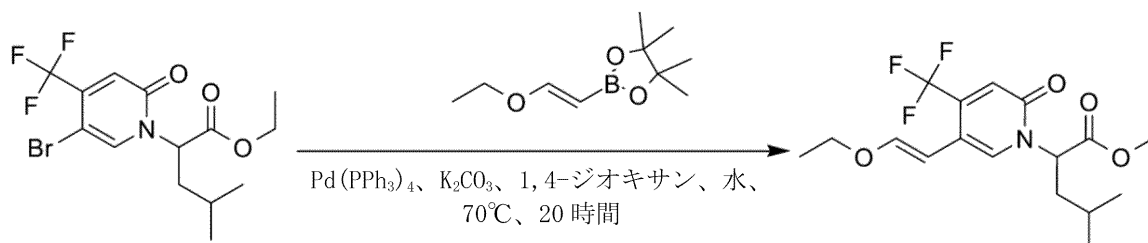
2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル) ペンタン酸エチル (630 g、1.74 mmol) を、LiOH-H₂O (142 mg、3.48 mmol) の MeOH (6 mL) と水 (3 mL) の溶液を用いて20℃で1時間処理した。MeOHを除去し、残りの水性物質を1N HClでpH=4まで酸性化した。混合液を、C18/40 g カラムでの逆相HPLC (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0~100%) により精製して、黄色油状物として、2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル) ペンタン酸 (430 mg) を得た。収率 73% (ESI 335.1 (M+H)⁺)。

【0882】

2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

工程1: 2(E)-エチル 2-(5-(2-エトキシビニル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸塩

【化387】



2-(5-ブromo-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (12 g、31 mmol) の1,4-ジオキサン (150 mL) と水 (15 mL) の溶液に、(E)-2-(2-エトキシビニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (9.3 g、45.5 mmol)、K₂CO₃ (12.8 g、93 mmol)、およびPd(PPh₃)₄ (1.8 g、1.55 mmol) を加えた。反応混合液を70℃で20時間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却した後、EtOAc (300 mL) で希釈し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc

10

20

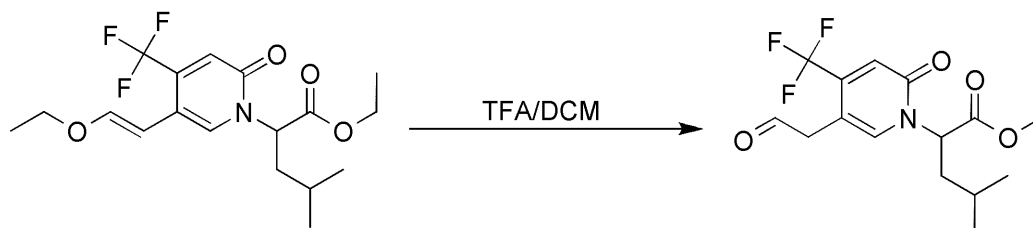
30

40

50

1 : 2) により精製し、黄色油状物として、(E)-エチル 2-(5-(2-エトキシビニル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸塩(9 g)を得た。収率 76% (ESI 376.1 (M+H)⁺)。【0883】

工程2: 4-メチル-2-(2-オキソ-5-(2-オキソエチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル
【化388】

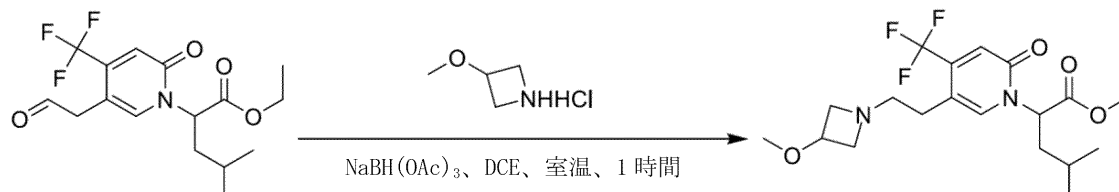


10

(E)-エチル 2-(5-(2-エトキシビニル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸塩(9 g、24 mmol)のTFA(25 mL)とDCM(25 mL)の混合液を室温で16時間攪拌した。反応混合液を真空中で濃縮して、黄色油状物として、粗生成物の4-メチル-2-(2-オキソ-5-(2-オキソエチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル(9 g)を得た。収率100%(粗) (ESI 348.1 (M+H)⁺)。【0884】

20

工程3: 2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル
【化389】



30

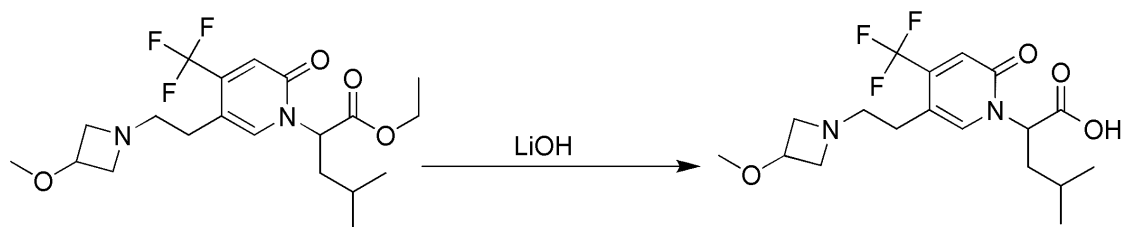
4-メチル-2-(2-オキソ-5-(2-オキソエチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル(10 g、粗、24 mmol)のDCE溶液(100 mL)に、3-メトキシアゼチジン塩酸塩(5.9 g、48 mmol)を加え、室温で20分間攪拌した。NaBH(OAc)₃(10.1 g、48 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を、MeOH(30 mL)でクエンチし、ろ過した。ろ過液を真空中で濃縮し、残留物をC18/120 gカラムでの逆相HPLC(A:水10 mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、黄色油状物として、2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(8 g)を得た。収率 79% (ESI 419.2 (M+H)⁺)。【0885】

40

工程4: 2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

50

【化 3 9 0】



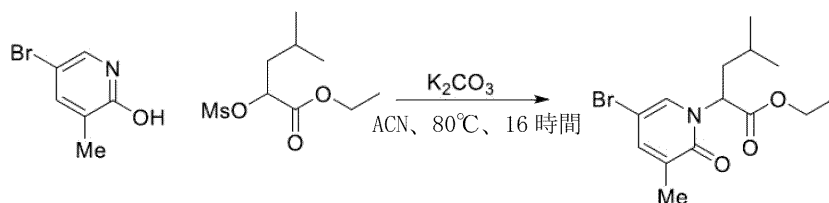
2-((5-(2-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(8 g、19 mmol)を、LiOH-H₂O(2.4 g、57 mmol)のEtOH(60 mL)と水(12 mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を2N HClで中和し、真空中で濃縮した。残留物をC18/120 gカラムでの逆相HPLC(A:水 10 mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、黄色固形物として、2-((5-(2-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(6 g)を得た。収率 80% (ESI 391.1 (M+H)⁺)。

【0886】

2-((5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸の調製

工程1: 2-((5-ブロモ-3-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化 3 9 1】

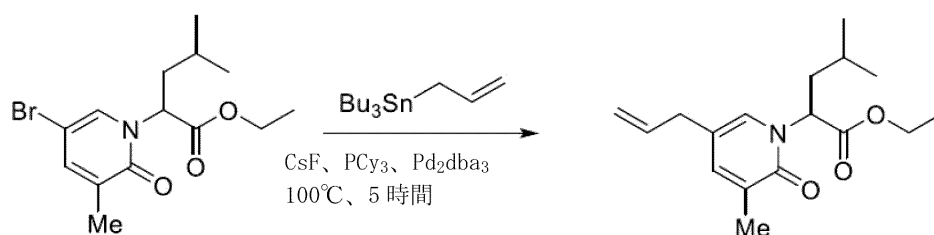


5-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-2(1H)-オン(500 mg、3.28 mmol)、K₂CO₃(1.36 g、9.86 mmol)、および4-メチル-2-(メチルスルホニルオキシ)ペンタン酸エチル(1.17 g、4.93 mmol)のCH₃CN(20 mL)の混合液を、80°Cで一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc 1:2)により精製して、黄色油状物として、2-((5-((ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(300 mg)を得た。収率 31% (ESI 330 (M+H)⁺)。

【0887】

工程2: 2-((5-アリル-3-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化 3 9 2】



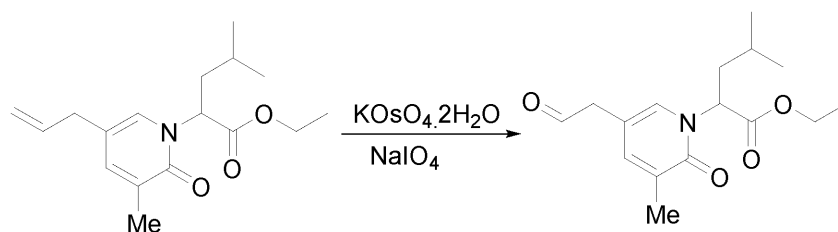
N₂雰囲気下、2-((5-ブロモ-3-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(2.5 g、7.57 mmol)およびアリルトリブチ

ルスタンナン (2.5 g, 7.57 mmol) のジオキサン溶液 (25 mL) に、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.3 g, 0.38 mmol) および CsF (2.3 g, 15.1 mmol) および PCy_3 (212.0 mg, 0.76 mmol) を加え、 100°C で 5 時間攪拌した。混合液を室温まで冷却し、ろ過して、 EtOAc で洗浄した。ろ過液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル : EtOAc 20 : 1) により精製して、無色油状物として、2-(5-アリル-3-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (1.61 g) を得た。収率 73% ($\text{ESI } 292 (\text{M}+\text{H})^+$)。

【0888】

工程3：4-メチル-2-(3-メチル-2-オキソ-5-(2-オキソエチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル

【化393】

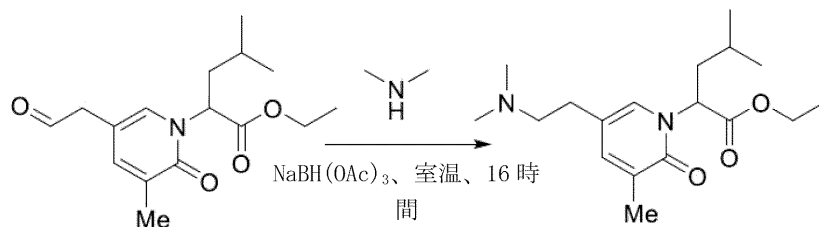


2-(5-アリル-3-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (1.61 g, 5.53 mmol) の $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (24 mL / 12 mL) の溶液に、 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (21 mg, 0.058 mmol) の H_2O (4 mL) の溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。 NaIO_4 (2.37 g, 11.1 mmol) の H_2O (20 mL) 溶液を加え、室温で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合液を 100 mL の水で希釈し、 EtOAc (100 mL $\times$ 3) で抽出した。一つにまとめた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、黄色油状物として、粗生成物の 4-メチル-2-(3-メチル-2-オキソ-5-(2-オキソエチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル (1.6 g、粗) を得て、次の反応に直接使用した。($\text{ESI } 294.1 (\text{M}+\text{H})^+$)。

【0889】

工程4：2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

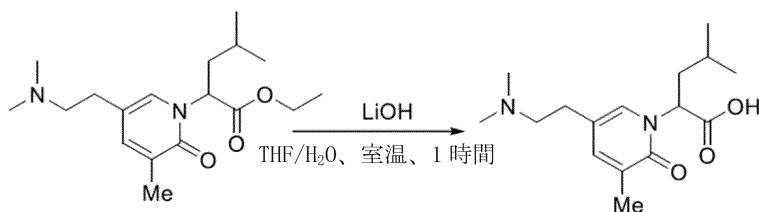
【化394】



4-メチル-2-(3-メチル-2-オキソ-5-(2-オキソエチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル (2 g, 16.2 mmol)、ジメチルアミン (TFH 中、2 M) (41 mL) の DCE (10 mL) の混合液を室温で 30 分間攪拌した。次いで $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (5.2 g, 24.39 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合液を真空中で除去し、残留物を $\text{C}18/40$ カラムでの逆相 HPLC (A : 水 10 mM NH_4HCO_3 、B : MeOH 、0 ~ 100%) により精製して、黄色油状物として、2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (1 g) を得た。収率 46% ($\text{ESI } 323.2 (\text{M}+\text{H})^+$)。

【0890】

工程 5 : 2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 3 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸
【化 3 9 5】



10

2 - (5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸エチル (6 0 6 m g 、 1 . 8 8 m m o l) を、L i O H - H ₂ O (3 9 5 m g 、 9 . 4 m m o l) の T H F (8 m L) と水 (3 m L) の溶液を用いて室温で 2 時間処理した。反応液を、1 N H C l を用いて p H = 3 ~ 4 に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 H P L C A (3 0 ~ 8 0 % M e C N) により精製して、白色固形物として、2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 3 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸 (4 8 0 m g) を得た。収率 8 7 % (E S I 2 9 5 (M + H) ⁺) 。

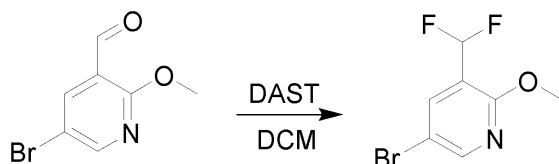
【 0 8 9 1】

2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸

20

工程 1 : 5 - ブロモ - 3 - (ジフルオロメチル) - 2 - メトキシピリジン

【化 3 9 6】



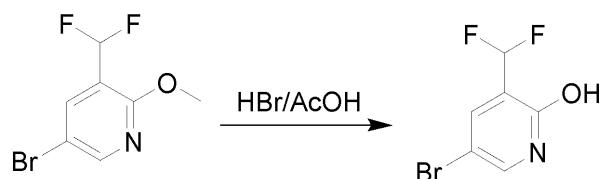
N₂ 下、0℃の 5 - ブロモ - 2 - メトキシニコチンアルデヒド (1 0 . 0 g 、 4 6 . 3 m m o l) の無水 D C M (1 0 0 m L) の混合液に、D A S T (2 9 . 8 g 、 1 8 5 . 2 m m o l) を加え、0℃で 2 日間攪拌した。反応液を 1 0 0 m L の飽和 N a H C O ₃ 溶液でクエンチした。水層を、D C M (1 0 0 m L x 3) で抽出した。一つにまとめた有機層を、N a H C O ₃ (飽和、1 0 0 m L) およびブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させて、ろ過および真空中で濃縮して、黄色油状物として、5 - ブロモ - 3 - (ジフルオロメチル) - 2 - メトキシピリジン (1 1 . 0 g) を得た。収率 1 0 0 % (E S I 2 3 8 . 1 (M + H) ⁺) 。

30

【 0 8 9 2】

工程 2 : 5 - ブロモ - 3 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 2 - オール

【化 3 9 7】



40

5 - ブロモ - 3 - (ジフルオロメチル) - 2 - メトキシピリジン (1 1 . 0 g 、 4 6 . 2 m m o l) の H B r (酢酸中、3 3 %、1 0 0 m L) の混合液を、室温で 5 時間攪拌し、次いで 4 0 度で 7 5 分間攪拌した。混合液を濃縮し、飽和 N a H C O ₃ 溶液 1 0 0 m L 中に注いで、D C M で抽出した。一つにまとめた有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、白色固形物として、5 - ブロモ - 3 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 2

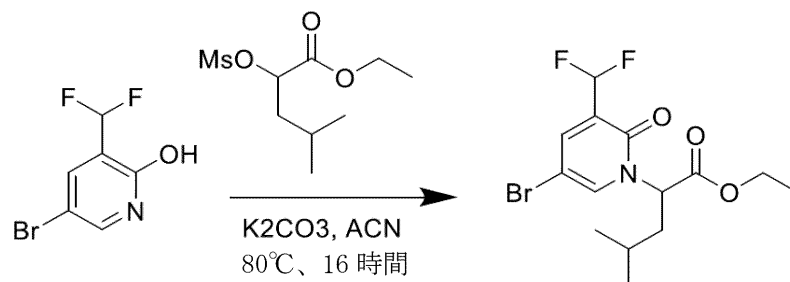
50

オール (8.5 g) を得て、さらに精製することなく使用した。収率 73.2% (ESI 226.0 (M+H)⁺)。

【0893】

工程3：エチル 2- (5-ブromo-3- (ジフルオロメチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4

【化398】



10

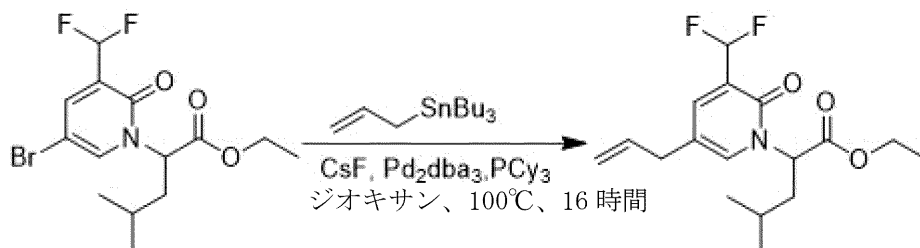
5-ブromo-3- (ジフルオロメチル) ピリジン-2-オール (7.0 g、31.2 mmol)、4-メチル-2- ((メチルスルホニル) オキシ) ペンタン酸エチル (14.0 g、37.4 mmol)、および K₂CO₃ (14.0 g、62.5 mmol) の ACN (100 mL) の混合液を 80°C で一晩攪拌した。混合液をろ過し、ACN (20 mL) で洗浄した。ろ過液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エーテル：EtOAc 4：1) により精製して、白色固形物として、エチル 2- (5-ブromo-3- (ジフルオロメチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4 (10.0 g) を得た。収率 80.3% (ESI 366.0 (M+H)⁺)。

20

【0894】

工程4：2- (5-アリル-3- (ジフルオロメチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタン酸エチル

【化399】



30

エチル 2- (5-ブromo-3- (ジフルオロメチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4 (6.0 g、16.2 mmol)、アリルトリブチルスタナン (7.0 g、19.2 mmol)、CsF (5.0 g、32.4 mmol)、Pd (dba)₃ (720 mg、1.62 mmol) および PCy₃ (450 mg、0.135 mmol) のジオキサン (100 mL) の混合液を 100°C で一晩攪拌した。混合液を水 (200 mL) 中に注いで、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。混合有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム (石油エーテル：EtOAc 4：1) により精製し、白色固形物として、エチル 2- (5-アリル-3- (ジフルオロメチル) -2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) -4 (3.0 g) を得た。収率 71.6% (ESI 328.1 (M+H)⁺)。

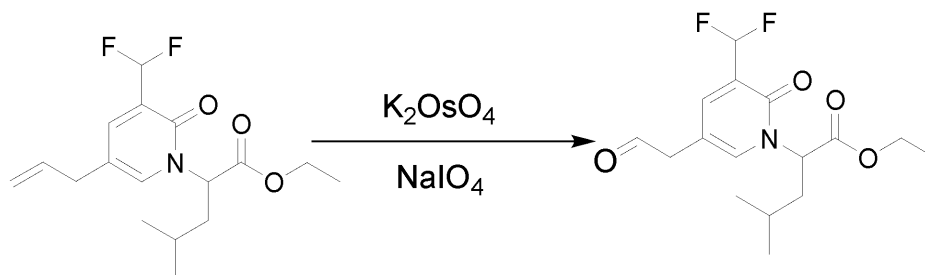
40

【0895】

工程5：2- (3- (ジフルオロメチル) -2-オキソ-5- (2-オキソエチル) ピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタン酸エチル

50

【化 4 0 0】

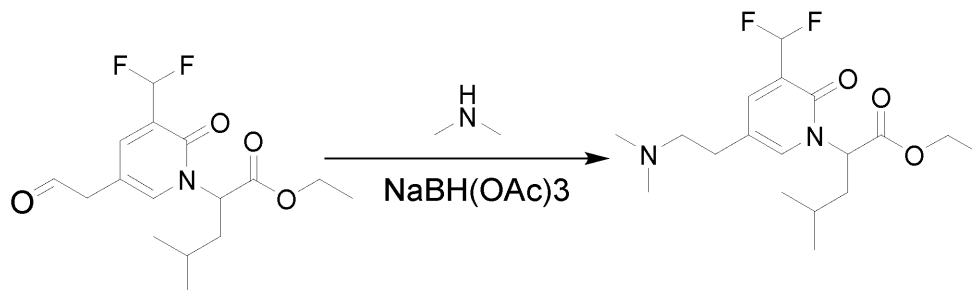


エチル 2-（5-アリル-3-（ジフルオロメチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4（3.0g、9.1mmol）のTHF/H₂O（2/1，100mL）の混合液に、K₂O s O₄（33.7mg、0.09mmol）を加え、室温で1時間攪拌した。NaIO₄（3.9，18.3mmol）を加え、混合液を2時間攪拌した。混合液を水（200mL）中に注いで、EtOAc（100mL×3）で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン（200mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、黄色油状物として、2-（3-（ジフルオロメチル）-2-オキソ-5-（2-オキソエチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸エチル（3.0g、粗）を得て、さらに精製することなく使用した。（ESI 330.1（M+H）⁺）。

【0896】

工程6：2-（3-（ジフルオロメチル）-5-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸エチル

【化 4 0 1】



2-（3-（ジフルオロメチル）-2-オキソ-5-（2-オキソエチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸エチル（3.0g、9.1mmol）、ジメチルアミン（THF中、2M、14mL、28mmol）のDCE（50mL）の混合液を室温で30分間攪拌した。NaBH（OAc）₃（3.8g、18.2mmol）を数回に分けて加え、反応液を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をC18/120gカラムでの逆相HPLC（A：水/10mM NH₄HCO₃、B：MeOH、0～100%）により精製して、黄色油状物として、2-（3-（ジフルオロメチル）-5-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸エチル（2.0g）を得た。収率 33.6%（ESI 359.2（M+H）⁺）。

【0897】

工程7：2-（3-（ジフルオロメチル）-5-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸

10

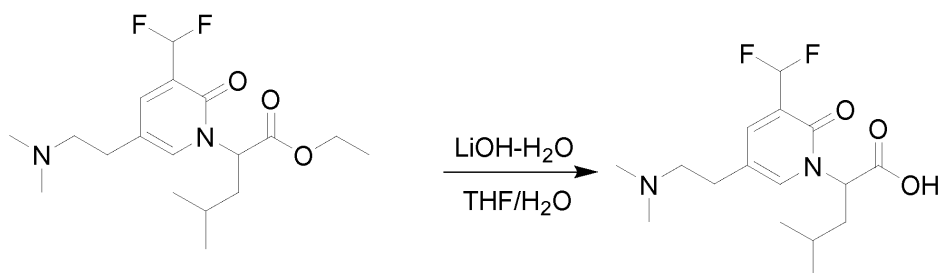
20

30

40

50

【化402】

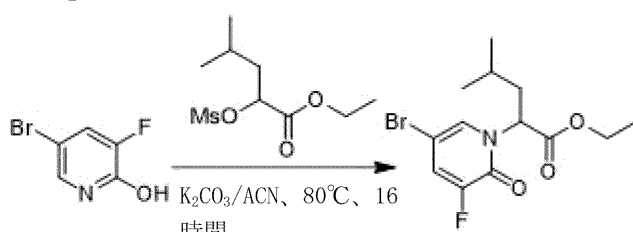


2-(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(2.0g、5.5mmol)の混合液を、LiOH-H₂O(40mg、1.01mmol)のTHF(20mL)と水(10mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。溶媒を真空中で除去し、残留物をC18/120gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、白色固形物として、2-(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(1.2g)を得た。収率 85.6%(ESI 331.1(M+H)⁺)。

【0898】

2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸の調製
 工程1: 2-(5-ブromo-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化403】

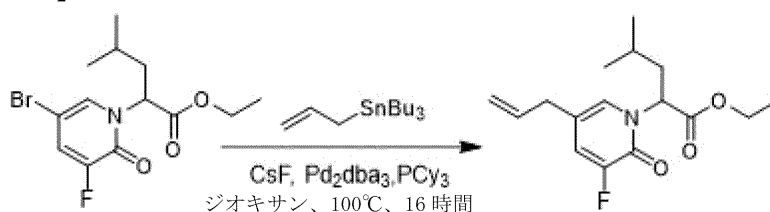


5-ブromo-3-フルオロピリジン-2-オール(5.0g、15.6mmol)、K₂CO₃(7.36g、53.3mmol)および4-メチル-2-(メチルスルホニルオキシ)ペンタン酸エチル(9.9g、23.4mmol)のCH₃CN(180mL)の混合液を80℃で一晩攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc 1:2)により精製して、黄色油状物として、2-(5-ブromo-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(6.5g)を得た。収率 81%(ESI 334.0(M+H)⁺)。

【0899】

工程2: 2-(5-アリル-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化404】



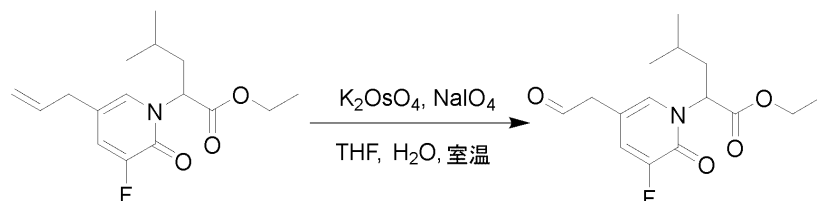
2-(5-ブromo-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(5.0g、7.6mmol)、アリルトリブチルスタナン(6.

0 g、9.1 mmol)、 Pd_2dba_3 (240.0 mg、0.76 mmol)、 PCy_3 (450 mg、0.76 mmol)、 CsF (4.6 g、15.1 mmol) の無水ジオキサン (100 mL) の混合液を、 N_2 下、 100°C で 16 時間撹拌した。混合液を室温に冷却し、飽和 NH_4Cl 溶液 (100 mL) および EtOAc (100 mL) で希釈した。混合液を分離させ、水層を、 EtOAc (100 mL $\times$ 2) で抽出した。一つにまとめた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム (石油エーテル： EtOAc 4：1) により精製し、黄色固形物として、2-(5-アリル-3-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (3.0 g) を得た。収率 69% ($\text{ESI } 296.2 (\text{M}+\text{H})^+$)。

【0900】

工程3：2-(3-フルオロ-2-オキソ-5-(2-オキソエチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化405】

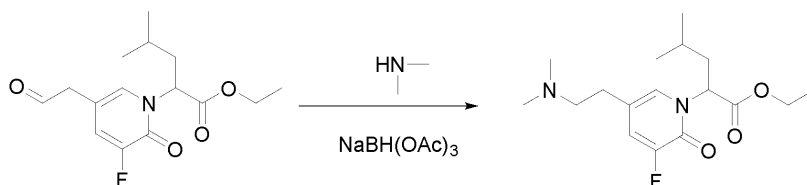


2-(5-アリル-3-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (5.5 g、18.6 mmol) の $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (60 mL / 20 mL) の溶液に、 $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (60.0 mg、0.16 mmol) の H_2O (4 mL) の溶液を加え、室温で 1 時間撹拌した。 NaIO_4 (7.8 g、37.2 mmol) の H_2O (20 mL) 溶液を加え、室温で 2 時間撹拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合液を 100 mL の水で希釈し、 EtOAc (120 mL $\times$ 3) で抽出した。一つにまとめた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、黄色油状物として、粗生成物の 2-(3-フルオロ-2-オキソ-5-(2-オキソエチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (5.0 g、粗) を得て、これをさらに精製することなく次の反応に直接使用した。($\text{ESI } 298.1 (\text{M}+\text{H})^+$)。

【0901】

工程4：2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化406】

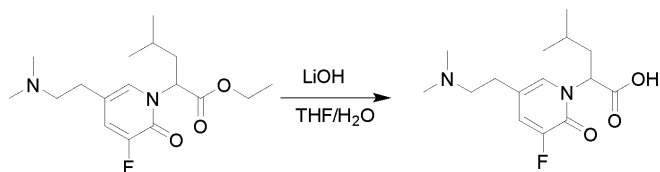


25°C の 2-(3-フルオロ-2-オキソ-5-(2-オキソエチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (1.2 g、4.0 mmol) の DCE (50 mL) の混合液に、ジメチルアミン (THF 中、2.0 M、8.0 mL、16.0 mmol) を加え、 25°C で 30 分間撹拌した。 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.7 g、8.0 mmol) を、 5°C で加え、 25°C で 16 時間撹拌した。混合液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム ($\text{DCM}:\text{MeOH}$ 10：1) により精製して、無色油状物として、2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (800 mg) を得た。収率 60% ($\text{ESI } 327.1 (\text{M}+\text{H})^+$)。

【0902】

工程5：2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

【化407】



10

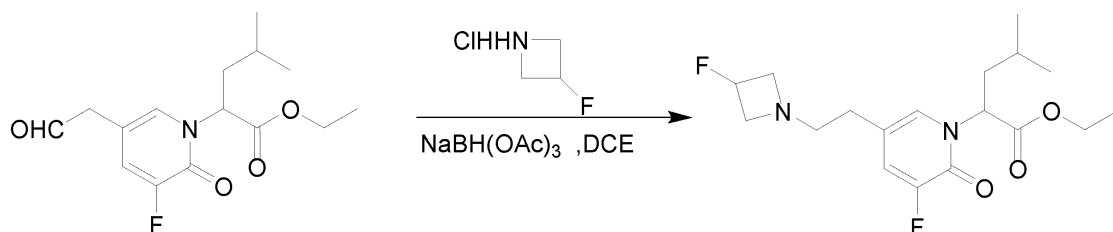
2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(800mg、2.45mmol)を、LiOH-H₂O(310.0mg、7.35mmol)のTHF(4mL)と水(1mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。THFを除去し、水性物質を1N HClでpH=5~6まで酸性化した。残留物を、C18/120gカラムでの逆相HPLC(A:水10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、白色固形物として、2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(700mg)を得た。収率88%(ESI 299.2(M+H)⁺)。

【0903】

2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸の調製

工程1：2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化408】



30

25℃の2-(3-フルオロ-2-オキソ-5-(2-オキソエチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(5g、15mmol)のDCE(70mL)の混合液に、3-フルオロアゼチジン塩酸塩(1.8g、22.5mmol)を加え、25℃で10分間攪拌した。NaBH(OAc)₃(6.4g、30mmol)を5℃で加え、25℃で2時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(DCM:MeOH 10:1)により精製して、黄色油状物として、2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(3.8g)を得た。収率:63%(ESI 357.2(M+H)⁺)。

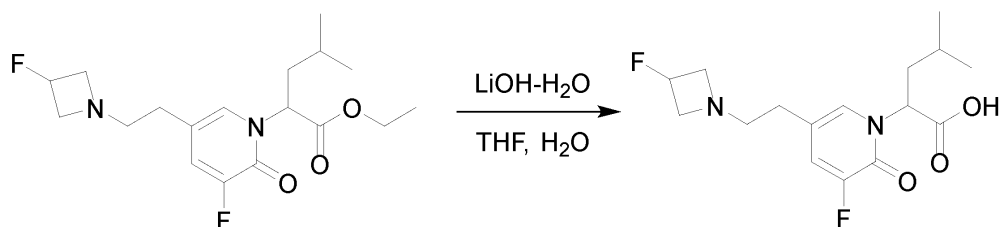
40

【0904】

工程2：2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

50

【化409】



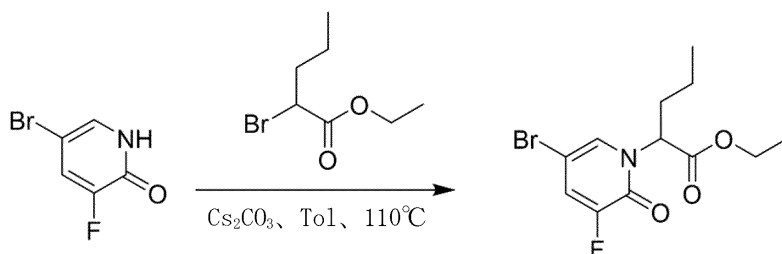
メチルエチル 2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸塩(86 mg、0.24 mmol)を、LiOH-水和物(50 mg、1.2 mmol)のTHF(3 mL)とH₂O(0.5 mL)の溶液を用いて室温で1時間処理した。反応混合液を、1 N HClを用いてpH 4~5に酸性化した。残留物を、C18/120 gカラムでの逆相HPLC(A:水 10 mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、白色固形物として、2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(55 mg)を得た。収率 70%(ESI 329.1 (M+H)⁺)。

【0905】

2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸の調製

工程1: 2-(5-ブromo-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル

【化410】

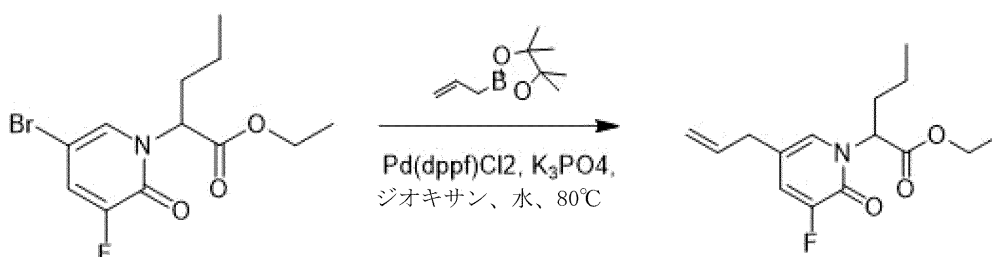


5-ブromo-3-フルオロピリジン-2(1H)-オン(2.1 g、11.0 mmol)、2-ブromoペンタン酸エチル(3.43 g、16.5 mmol)およびCs₂CO₃(7.17 g、22.0 mmol)のトルエン(50 mL)の混合液を110°Cで一晩攪拌した。反応混合液を濾過し、EtOAcで洗浄して真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc 2:1)により精製し、白色固形物として、2-(5-ブromo-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル(2.9 g)を得た。収率 82%(ESI 320.02 (M+H)⁺)。

【0906】

工程2: 2-(5-アリル-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル

【化411】



10

20

30

40

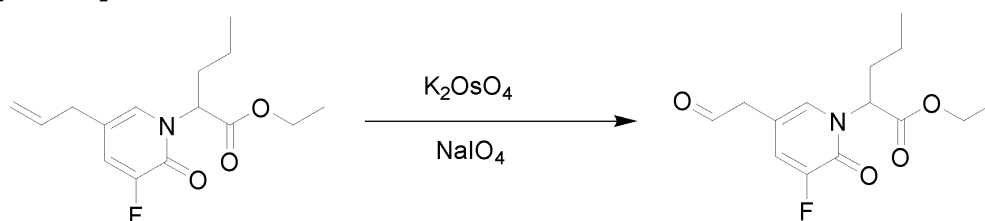
50

2-(5-ブロモ-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル(2.9g、13.2mmol)、2-アリル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(2.66g、15.8mmol)、Pd(dppf)Cl₂(482.5mg、0.66mmol)、およびK₃PO₄(5.60g、26.4mmol)の1,4-ジオキサン(30mL)とH₂O(5mL)の混合液を80℃で2時間攪拌した。反応混合液を50mLの水で希釈し、EtOAc(60mL×2)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc 1:2)により精製して、白色油状物として、2-(5-アリル-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル(1.9g)を得た。収率 75% (ESI 282.24 (M+H)⁺)。

【0907】

工程3: 2-(3-フルオロ-2-オキソ-5-(2-オキソエチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル

【化412】

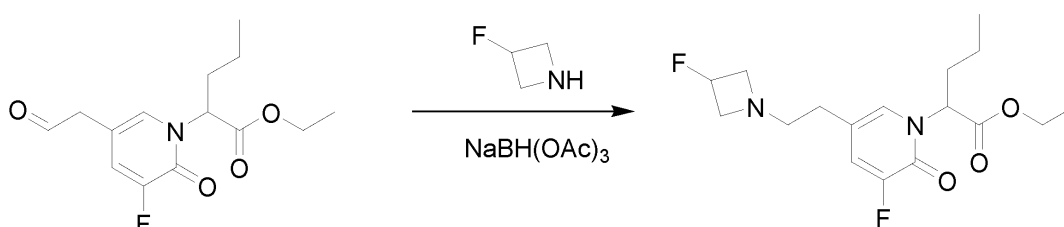


エチル エチル 2-(5-アリル-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸塩(1.9g、6.7mmol)のTHF(20mL)とH₂O(30mL)の混合液に、K₂OsO₄(25.8mg、0.07mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。NaIO₄(3.9、13.4mmol)を加え、混合液を室温で2時間攪拌した。混合液を水(100mL)中に注いで、EtOAc(50mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、黄色油状物として、2-(3-フルオロ-2-オキソ-5-(2-オキソエチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル(1.7g、粗)を得て、次の反応に直接使用した。(ESI 284.12 (M+H)⁺)。

【0908】

工程4: 2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル

【化413】

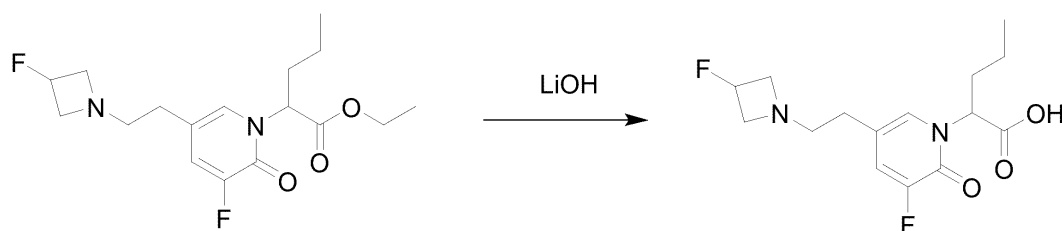


2-(3-フルオロ-2-オキソ-5-(2-オキソエチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル(1.7g、6mmol)、AcOH(0.44g、7.2mmol)および3-フルオロアゼチジン塩酸塩(1.0g、9.0mmol)のMeOH(30mL)の混合液を、室温で30分間攪拌した。NaBH(OAc)₃(2.54g、12mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc 4:1)により精製して、黄色油状物として、2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル(700mg)を得た。収率 40

% (ESI 343.18 (M+H)⁺)。

【0909】

工程5：2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸
【化414】



10

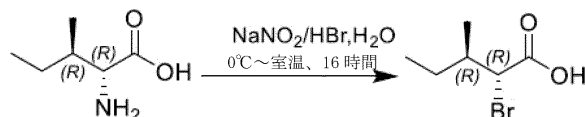
2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル(700mg、2.05mmol)を、LiOH-H₂O(344mg、8.2mmol)のEtOH(4mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。混合液を、1N HClを用いてpH 4~5に酸性化した。反応混合液を真空中で濃縮し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、20%)により精製して、黄色固形物として、2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸(500mg)を得た。収率 78% (ESI 315.14 (M+H)⁺)。

20

【0910】

(3R)-2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルペンタン酸の調製
工程1：(2R, 3R)-2-ブロモ-3-メチルペンタン酸

【化415】



30

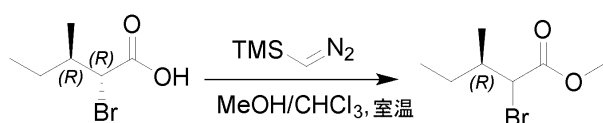
D-イソロイシン(10.0g、76.23mmol)のH₂O(50mL)の溶液に、40% HBr水溶液(100mL)を加えた。反応物を0℃に冷却した。亜硝酸ナトリウム(7.9g、114.35mmol)のH₂O溶液(10mL)を、滴下して加えた。次いで反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を、EtOAc(100mL×3)で抽出した。有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して真空中で濃縮し、褐色油状物として、(2R, 3R)-2-ブロモ-3-メチルペンタン酸(14.0g)を得て、これをさらに精製することなく次の反応に直接使用した。収率 95% (ESI 195.1 (M+H)⁺)。

【0911】

工程2：(3R)-2-ブロモ-3-メチルペンタン酸メチル

40

【化416】



(2R, 3R)-2-ブロモ-3-メチルペンタン酸(12.6g、64.60mmol)のMeOH/CHCl₃(30mL/90mL)の混合液を、0℃まで冷却した。(ジアゾメチル)トリメチルシラン(ヘキサン中、2.0M、64.6mL、129.20mmol)を滴下して加えた。混合液を室温で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を真空中で濃縮して、黄色油状物として、(3R)-2-ブロモ

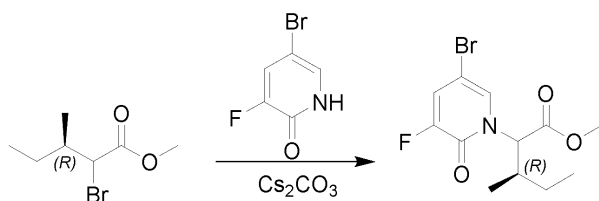
50

－３－メチルペンタン酸メチル（１２．０ｇ）を得て、さらに精製することなく次の反応に直接使用した。収率 ８９％（ESI ２０９．１（M+H）⁺）。

【０９１２】

工程３：（３Ｒ）－２－（５－ブromo－３－フルオロ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）－３－メチルペンタン酸メチル

【化４１７】



10

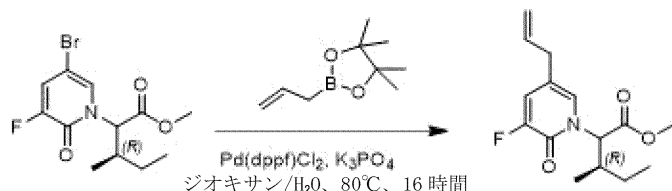
５－ブromo－３－フルオロピリジン－２（１Ｈ）－オン（３．１ｇ、１６．１５mmol）、Cs₂CO₃（１０．５ｇ、３２．３mmol）、および（３Ｒ）－２－ブromo－３－メチルペンタン酸メチル（５．０６ｇ、２４．２３mmol）のジオキサン（１００mL）の混合液を、１１０℃で１６時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を濾過し、EtOAc（２０mL）で洗浄した。ろ過液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc １０：１）により精製して、無色油状物として、（３Ｒ）－２－（５－ブromo－３－フルオロ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）－３－メチルペンタン酸メチル（２．２ｇ）を得た。収率 ４３％（ESI ３２２．０（M+H）⁺）。

20

【０９１３】

工程４：（３Ｒ）－２－（５－アリル－３－フルオロ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）－３－メチルペンタン酸メチル

【化４１８】



30

（３Ｒ）－２－（５－ブromo－３－フルオロ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）－３－メチルペンタン酸メチル（２．２ｇ、６．８７mmol）、２－アリル－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（３．５ｇ、２０．６１mmol）、Pd（dppf）Cl₂（２５１mg、０．３４mmol）、およびK₃PO₄（２．９ｇ、１３．７４mmol、２．０当量）のジオキサン（１００mL）とH₂O（１０mL）の混合液を、窒素雰囲気下、８０℃で１６時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc １０：１）により精製して、黄色油状物として、（３Ｒ）－２－（５－アリル－３－フルオロ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）－３－メチルペンタン酸メチル（１．２ｇ）を得た。収率 ５５％（ESI ２８２．１（M+H）⁺）。

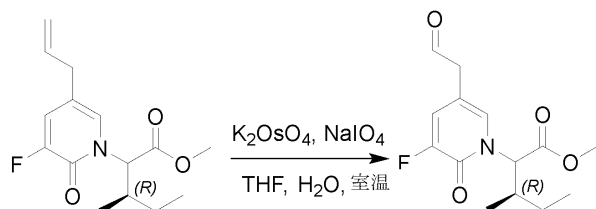
40

【０９１４】

工程５：（３Ｒ）－２－（３－フルオロ－２－オキソ－５－（２－オキソエチル）ピリジン－１（２Ｈ）－イル）－３－メチルペンタン酸メチル

50

【化 4 1 9】

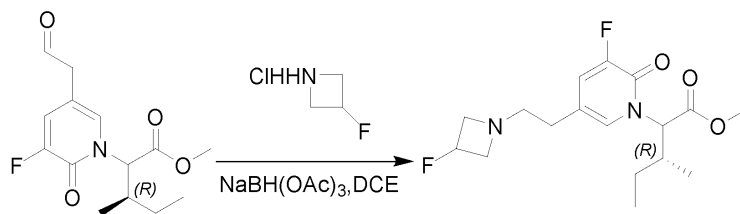


(3R)-2-(5-アリル-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルペンタン酸メチル(1.2g、4.27mmol)のTHF/H₂O(20mL/20mL)の溶液に、K₂O s O₄-2H₂O(15.7mg、0.043mmol)のH₂O(3mL)の溶液を加え、室温で1時間攪拌した。次いでNaIO₄(1.8g、8.54mmol)のH₂O(10mL)溶液を滴下して加え、混合液を2時間、室温で攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合液をH₂O(50mL)で希釈し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、無色油状物として、(3R)-2-(3-フルオロ-2-オキソ-5-(2-オキソエチル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルペンタン酸メチル(1.3g、粗)を得て、これをさらに精製することなく次の反応に直接使用した。(ESI 284.1 (M+H)⁺)。

【0915】

工程6：(3R)-2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルペンタン酸メチル

【化 4 2 0】

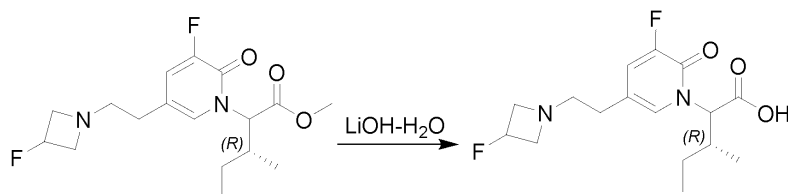


25℃の(3R)-2-(3-フルオロ-2-オキソ-5-(2-オキソエチル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルペンタン酸メチル(1.3g、4.59mmol)のDCE(20mL)の混合液に、3-フルオロアゼチジン塩酸塩(768mg、6.89mmol)を加え、25℃で1時間攪拌した。次いでNaBH(OAc)₃(2.9g、13.77mmol)を5℃に加え、25℃で16時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(DCM:MeOH 20:1)により精製して、褐色油状物として、(3R)-2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルペンタン酸メチル(800mg)を得た。収率 51%(ESI 343.1 [M+H]⁺)。

【0916】

工程7：(3R)-2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルペンタン酸

【化 4 2 1】



(3R)-2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルペンタン酸

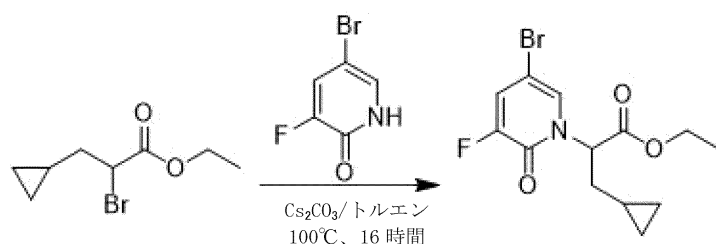
ル) - 2-オキソピリジン-1(2H)-イル) - 3-メチルペンタン酸メチル(800 mg、2.34 mmol)を、LiOH-H₂O(491 mg、11.7 mmol)のEtOH(5 mL)と水(2 mL)の溶液を用いて処理し、混合液を室温で30分間攪拌した。混合液を、1N HClを用いてpH 5~6に酸性化し、濃縮して、C18/40 g カラムでの逆相HPLC(A:水/0.01% TFA、B:MeOH、0~100%)により精製して、白色固形物として、(3R)-2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルペンタン酸(600 mg)を得た。収率 78% (ESI 329.2 (M+H)⁺)。

【0917】

3-シクロプロピル-2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパン酸の調製

工程1: 2-(5-ブロモ-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロプロピルプロパン酸エチル

【化422】

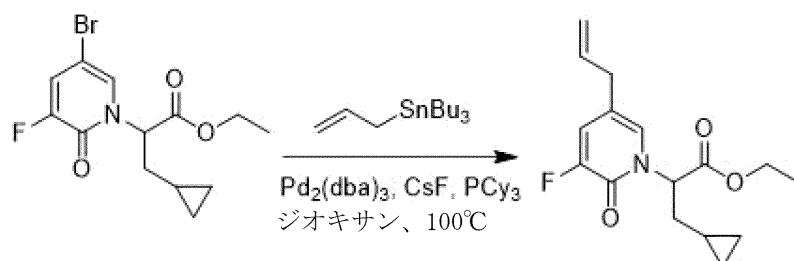


5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2(1H)-オン(2.0 g、10.4 mmol)、Cs₂CO₃(6.5 g、20.8 mmol)および2-ブロモ-3-シクロプロピルプロパン酸エチル(2.7 g、12.4 mmol)のトルエン(50 mL)の混合液を110°Cで16時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を濾過し、EtOAc(20 mL)で洗浄した。ろ過液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc 4:1)により精製して、黄色油状物として、2-(5-ブロモ-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロプロピルプロパン酸エチル(2.0 g)を得た。収率 58% (ESI 333 (M+H)⁺)。

【0918】

工程2: 2-(5-アリル-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロプロピルプロパン酸エチル

【化423】



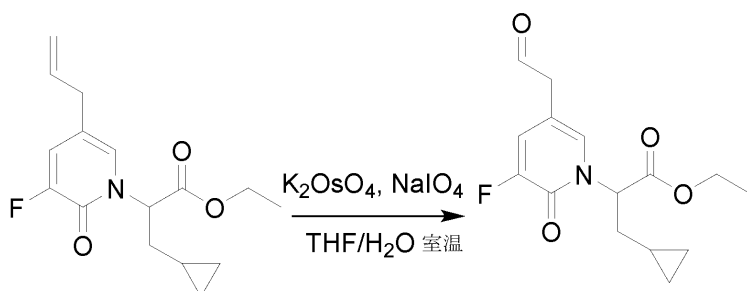
2-(5-ブロモ-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロプロピルプロパン酸エチル(1.5 g、4.5 mmol)、アリルトリブチルスタナン(1.5 g、5.4 mmol)、CsF(1.4 g、9 mmol)、Pd(dba)₃(126 mg、0.45 mmol)、およびPCy₃(206 mg、0.225 mmol)のジオキサン(100 mL)の混合液を、100°Cで一晩攪拌した。混合液を水(200 mL)中に注いで、EtOAc(100 mL×3)で抽出した。混合有機層をブライン(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc 4:1)により精製し、黄色油状物

として、2-(5-アリル-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロプロピルプロパン酸エチル(1.0g)を得た。収率 83%(ESI 294 (M+H)⁺)。

【0919】

工程3: 3-シクロプロピル-2-(3-フルオロ-2-オキソ-5-(2-オキソエチル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパン酸エチル

【化424】



10

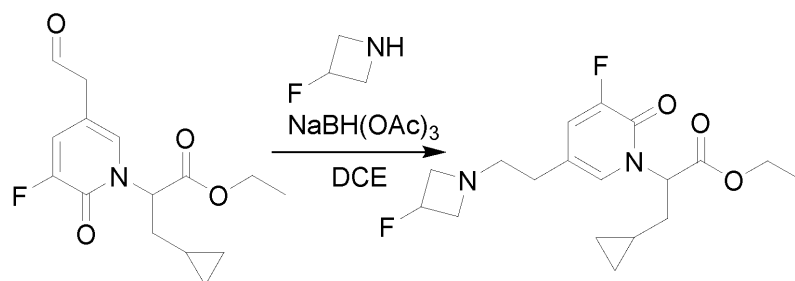
2-(5-アリル-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロプロピルプロパン酸エチル(800mg、2.7mmol)のTHF/H₂O(60mL/20mL)の溶液に、K₂OsO₄・2H₂O(10mg、0.027mmol)のH₂O(4mL)の溶液を加え、室温で1時間攪拌した。次いでNaIO₄(1.1g、5.4mmol)のH₂O(20mL)溶液を加え、室温で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合液を100mLの水で希釈し、EtOAc(100mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、黄色油状物として、3-シクロプロピル-2-(3-フルオロ-2-オキソ-5-(2-オキソエチル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパン酸エチル(820mg、粗)を得て、これをさらに精製することなく次の反応に直接使用した。(ESI 296 (M+H)⁺)。

20

【0920】

工程4: 3-シクロプロピル-2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパン酸エチル

【化425】



30

3-シクロプロピル-2-(3-フルオロ-2-オキソ-5-(2-オキソエチル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパン酸エチル(500mg、1.7mmol)および3-フルオロアゼチジン塩酸塩(188mg、1.7mmol)のDCE(20mL)の混合液を、室温で10分間攪拌した。NaBH(OAc)₃(530mg、1.5mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。混合液を水(50mL)で希釈し、DCM(50mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、黄色油状物として、3-シクロプロピル-2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパン酸エチル(300mg)を

40

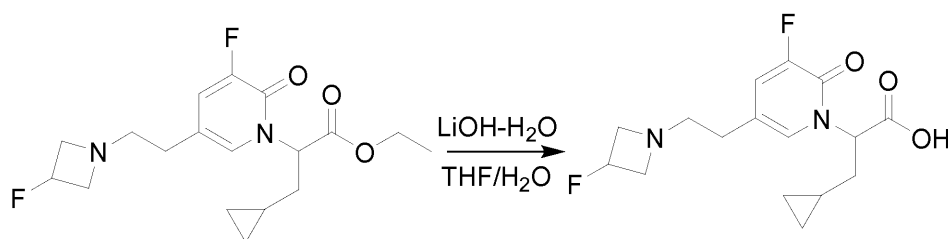
50

得た。収率 31% (ESI 355 (M+H)⁺)。

【0921】

工程5：3-シクロプロピル-2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパン酸

【化426】



10

3-シクロプロピル-2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパン酸エチル(300mg、0.84mmol)を、LiOH-H₂O(178mg、4.20mmol)のTHF(10mL)と水(5mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH5に酸性化し、濃縮した。混合液をC18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水、B:MeOH、0~100%)により精製して、白色固形物として、2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(200mg)を得た。収率 86% (ESI 327 (M+H)⁺)。

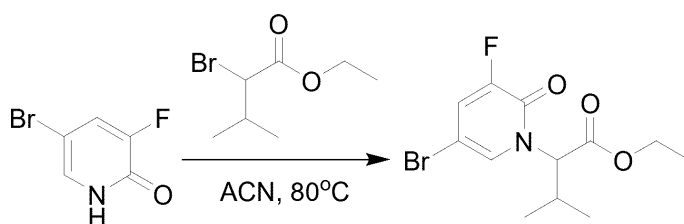
20

【0922】

2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルブタン酸の調製

工程1：2-(5-ブロモ-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルブタン酸エチル

【化427】



30

5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2(1H)-オン(5.0g、26.2mmol、1.0当量)、K₂CO₃(7.2g、52.4mmol、2.0当量)、および2-ブロモ-3-メチルブタン酸エチル(6.5g、31.4mmol、1.2当量)のACN(100mL)の混合液を80℃で16時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を濾過し、EtOAc(20mL)で洗浄した。ろ過液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc 4:1)により精製して、黄色油状物として、2-(5-ブロモ-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルブタン酸エチル(3.0g)を得た。収率 36% (ESI 320.1 (M+H)⁺)。

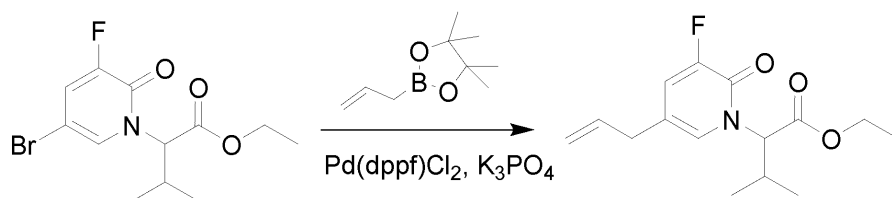
40

【0923】

工程2：2-(5-アリル-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルブタン酸エチル

50

【化 4 2 8】

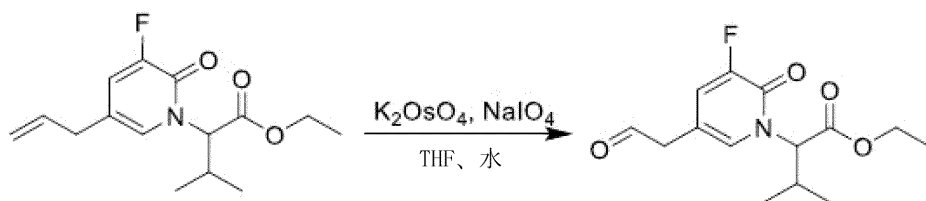


2-（5-ブロモ-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-3-メチルブタン酸エチル（3.0 g、9.4 mmol、1当量）、2-アリル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（1.9 g、11.3 mmol、1.2当量）、Pd（dppf）Cl₂（343.6 mg、0.47 mmol、0.05当量）、およびK₃PO₄（4.0 g、18.8 mmol、2.0当量）のジオキサン（100 mL）とH₂O（10 mL）の混合液を100℃で一晩攪拌した。水（200 mL）を加え、溶液をEtOAc（100 mL×3）で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc 4：1）により精製し、黄色油状物として、2-（5-アリル-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-3-メチルブタン酸エチル（2.4 g）を得た。収率 92%（ESI 282.0（M+H）⁺）。

【0924】

工程3：2-（3-フルオロ-2-オキソ-5-（2-オキソエチル）ピリジン-1（2H）-イル）-3-メチルブタン酸エチル

【化 4 2 9】



2-（5-アリル-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-3-メチルブタン酸エチル（2.4 g、8.6 mmol、1.0当量）のTHF（100 mL）とH₂O（30 mL）の溶液に、K₂OsO₄・2H₂O（32 mg、0.086 mmol、0.01当量）のH₂O溶液（4 mL）を加えた。混合液を室温で1時間攪拌した。次いでNaIO₄（3.7 g、17.2 mmol、2.0当量）のH₂O溶液（20 mL）を加え、室温で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。水（100 mL）を加え、溶液をEtOAc（100 mL×3）で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、黄色油状物として、2-（3-フルオロ-2-オキソ-5-（2-オキソエチル）ピリジン-1（2H）-イル）-3-メチルブタン酸エチル（1.6 g、粗）を得て、これをさらに精製することなく次の反応に直接使用した。（ESI 284.1（M+H）⁺）。

【0925】

工程4：2-（3-フルオロ-5-（2-（3-フルオロアゼチジン-1-イル）エチル）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-3-メチルブタン酸エチル

10

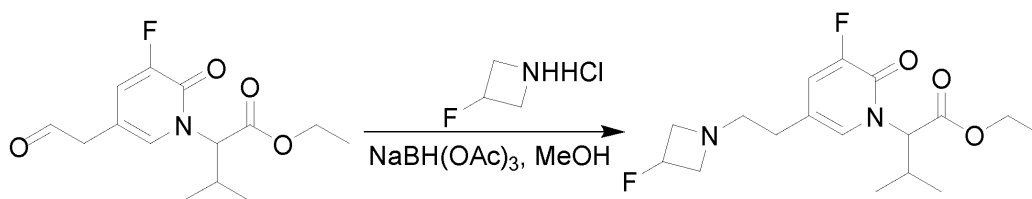
20

30

40

50

【化 4 3 0】

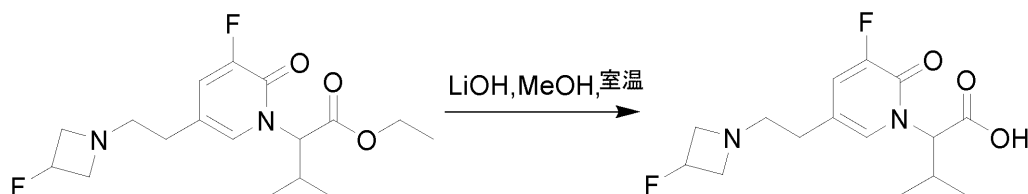


2-(3-フルオロ-2-オキソ-5-(2-オキソエチル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルブタン酸エチル(1.6g、5.7mmol、1.0当量)および3-フルオロアゼチジン塩酸塩(427.5mg、5.7mmol、1.0当量)のMeOH(20mL)の混合液を、室温で10分間攪拌した。NaBH(OAc)₃(1.8g、8.6mmol、1.5当量)を加え、室温で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc 1:1)により精製して、黄色油状物として、2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルブタン酸エチル(700mg)を得た。2工程に対し収率24%(ESI 343.1(M+H)⁺)。

【0926】

工程5: 2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルブタン酸

【化 4 3 1】



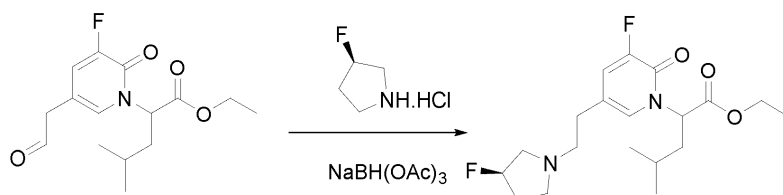
2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルブタン酸エチル(700mg、2.0mmol、1.0当量)を、LiOH-H₂O(336mg、8.0mmol、4.0当量)のMeOH(10mL)と水(5mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH5に酸性化し、濃縮した。混合液をC18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、白色固形物として、2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルブタン酸(500mg)を得た。収率 78%(ESI 315.1(M+H)⁺)。

【0927】

2-(3-フルオロ-5-(2-(R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸の調製

工程1: 2-(3-フルオロ-5-(2-(R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化 4 3 2】



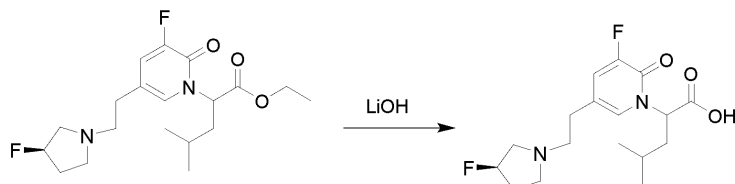
25℃の2-(3-フルオロ-2-オキソ-5-(2-オキソエチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(3.3g、11.2mmol)のDCE(

70 mL) の混合液に、(R)-3-フルオロピロリジン塩酸塩 (1.4 g、11.2 mmol) を加え、25℃で30分間攪拌した。NaBH(OAc)₃ (4.6 g、22.4 mmol) を5℃で加え、25℃で16時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (DCM: MeOH 10:1) により精製して、黄色油状物として、化合物 2-(3-フルオロ-5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (1.7 g) を得た。収率 41% (ESI 371.2 (M+H)⁺)。

【0928】

工程2: 2-(3-フルオロ-5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

【化433】



2-(3-フルオロ-5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (1.7 g、4.59 mmol) を、LiOH-H₂O (960.0 mg、23.0 mmol、5.0 当量) の MeOH (12 mL) と水 (5 mL) の溶液を用いて室温で2時間処理した。MeOH を除去し、水性物質を 1 N HCl で pH=5 まで酸性化した。残留物を、C18/40 g カラムでの逆相 HPLC (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0~100%) により精製して、白色固形物として、2-(3-フルオロ-5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (1.1 g) を得た。収率 70% (ESI 343.1 (M+H)⁺)。

【0929】

2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸の調製

工程1: 3-フルオロ-4-メチルピリジン-2(1H)-オン

【化434】



4-メチルピリジン-2(1H)-オン (10 g、92 mmol、1.0 当量) およびセレクトフルオル (16 g、46 mmol、0.5 当量) の CHCl₃ (100 mL) と水 (100 mL) の混合液を 35℃で16時間攪拌した。反応混合液を飽和 NaCl 溶液 (100 mL) で希釈し、DCM (100 mL × 3) で抽出した。一つにまとめた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (EtOAc: DCM: MeOH 100:10:6) により精製し、白色固形物として、3-フルオロ-4-メチルピリジン-2(1H)-オン (2.4 g) を得た。収率 21% (ESI 128 (M+H)⁺)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.53 (s, 1H), 7.20 (dd, J=6.6, 0.6 Hz, 1H), 6.14 (t, J=6.1 Hz, 1H), 2.24 (d, J=2.5 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -140.20。

【0930】

工程2: 5-ブロモ-3-フルオロ-4-メチルピリジン-2(1H)-オン

10

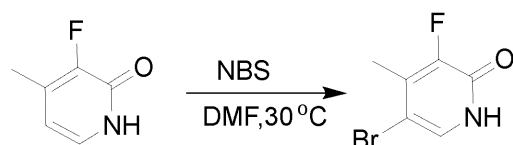
20

30

40

50

【化 4 3 5】

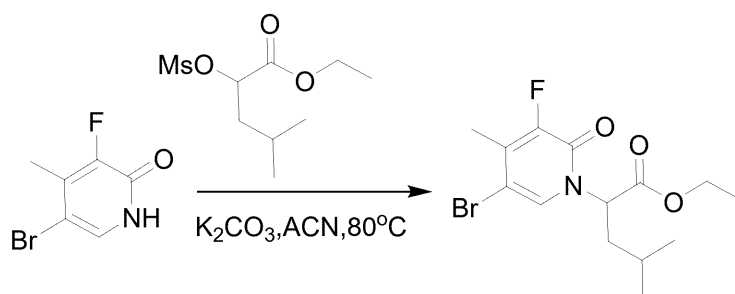


3-フルオロ-4-メチルピリジン-2(1H)-オン(2.4 g、18.9 mmol、1.0当量)のDMF溶液(20 mL)に、NBS(3.7 g、20.8 mmol、1.1当量)を加え、30℃で1時間攪拌した。反応混合液を逆相HPLC(A:水(0.01% TFA); B:ACN、Bの45%)により精製して、白色固形物として、5-ブ
 10
 モ-3-フルオロ-4-メチルピリジン-2(1H)-オン(3 g)を得た。収率 77% (ESI 206 (M+H)⁺)。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, J=1.3 Hz, 1H), 2.31 (d, J=3.0 Hz, 3H)。

【0931】

工程3: 2-(5-ブromo-3-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化 4 3 6】

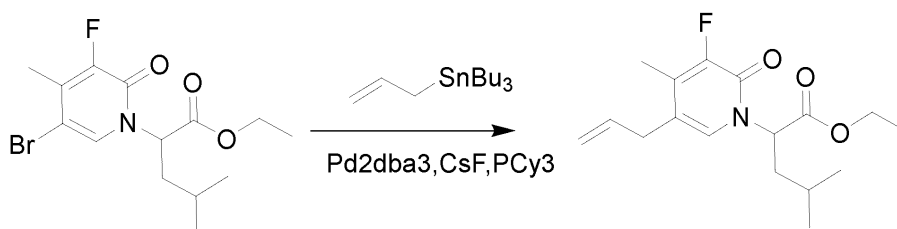


5-ブromo-3-フルオロ-4-メチルピリジン-2(1H)-オン(3.0 g、14.6 mmol、1.0当量)、K₂CO₃(4 g、29.3 mmol、2.0当量)、および4-メチル-2-(メチルスルホニル)オキシ)ペンタン酸エチル(7 g、29.3 mmol、2当量)のCH₃CN(50 mL)の混合液を80℃で16時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合液を濾過し、CH₃CN(20 mL)で洗
 30
 浄した。ろ過液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc 4:1)により精製して、黄色油状物として、2-(5-ブromo-3-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(4.5 g)を得た。収率 89% (ESI 348 (M+H)⁺)。

【0932】

工程4: 2-(5-アリル-3-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化 4 3 7】



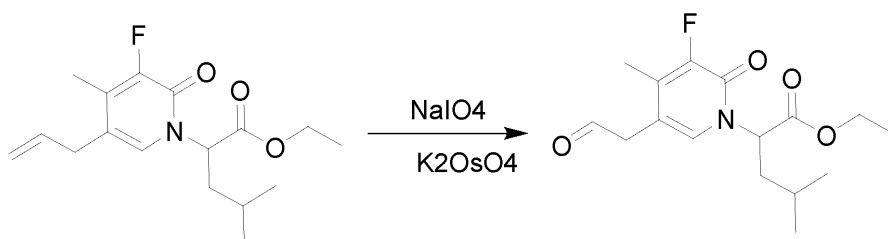
2-(5-ブromo-3-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(4.5 g、13 mmol、1.0当量)、アリルトリ
 40
 ブチルスタナン(35.6 g、16.9 mmol、1.3当量)、Pd₂dba₃(595 mg、0.65 mmol、0.05当量)、PCy₃(364 mg、1.3 mmol
 50

、0.1当量)、およびCsF(4g、26mmol、2.0当量)の無水ジオキサン(100mL)の混合液を、N₂下、100℃で16時間攪拌した。混合液を室温まで冷却した。飽和NH₄Cl溶液(100mL)を加え、溶液をEtOAc(100mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム(石油エーテル:EtOAc 4:1)により精製し、黄色固形物として、2-(5-アリル-3-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(2g)を得た。収率50%(ESI 310(M+H)⁺)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 6.86(s, 1H), 5.93-5.84(m, 1H), 5.77-5.73(m, 1H), 5.18-5.03(m, 2H), 4.20(q, J=8 Hz, 2H), 3.18-3.14(m, 2H), 2.13(d, J=2.8 Hz, 3H), 2.01-1.94(m, 1H), 1.90-1.84(m, 1H), 1.45-1.37(m, 1H), 1.26(t, J=8 Hz, 2H), 0.98-0.91(m, 6H)。

【0933】

工程5: 2-(3-フルオロ-4-メチル-2-オキソ-5-(2-オキソエチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化438】

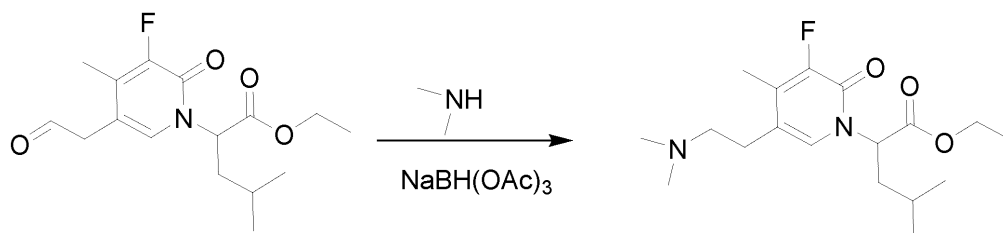


2-(5-アリル-3-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(1.8g、5.8mmol、1.0当量)のTHF/H₂O(60mL/20mL)の溶液に、K₂OsO₄・2H₂O(21mg、0.058mmol、0.01当量)のH₂O溶液(4mL)を加え、室温で1時間攪拌した。次いでNaIO₄(1.25g、11.7mmol、2.0当量)のH₂O溶液(20mL)を加え、室温で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合液を100mLの水で希釈し、EtOAc(100mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、黄色油状物として、2-(3-フルオロ-4-メチル-2-オキソ-5-(2-オキソエチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(2g、粗)を得て、これをさらに精製することなく次の反応に直接使用した。(ESI 312(M+H)⁺)。

【0934】

工程6: 2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化439】



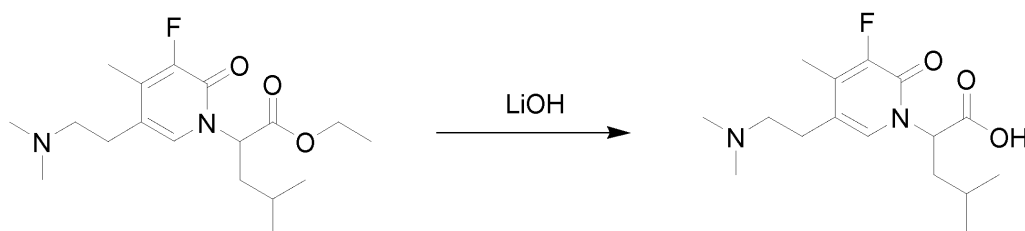
2-(3-フルオロ-4-メチル-2-オキソ-5-(2-オキソエチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(2.0g、6.42mmol)およびジメチルアミン(9.64mL、19.27mmol)(2.0M)のTHFの混合液

を、DCE (32.1 mL) 中に加え、室温で10分間攪拌した。NaBH(OAc)₃ (4.08 g、19.3 mmol、3.0当量) を反応混合液に加え、室温で2時間攪拌した。混合液を水 (50 mL) で希釈し、DCM (50 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残留物をNH₄HCO₃条件での逆相HPLC (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0~100%) により精製して、黄色油状物として、2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (1.41 g、4.14 mmol、収率64.5%) を得た。(ESI 341 (M+H)⁺)。

【0935】

工程7: 2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

【化440】

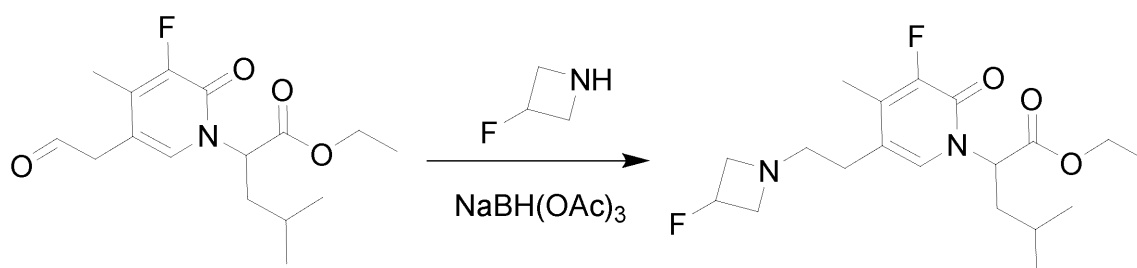


2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (1.41 g、4.14 mmol) を、水酸化リチウム (0.496 g、20.71 mmol) のMeOH (10 mL) と水 (5 mL) の溶液を用いて室温で2時間処理した。MeOHを除去し、水性物質を1N HClでpH=5まで酸性化した。残留物を中性条件での逆相HPLC (A: 水、B: MeOH、0~100%) により精製し、2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (1.21 g、3.87 mmol、収率94%) を得た。(ESI 313 (M+H)⁺)。

【0936】

2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸の調製工程1: 2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化441】

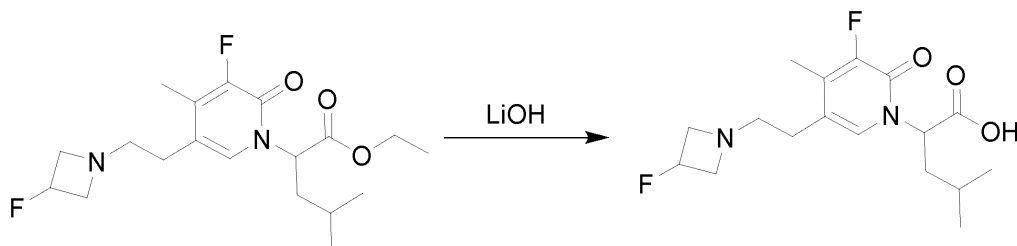


2-(3-フルオロ-4-メチル-2-オキソ-5-(2-オキソエチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (2 g、6.4 mmol) および3-フルオロアゼチジン塩酸塩 (2.1 g、19.3 mmol、3.0当量) のDCE (20 mL) の混合液を室温で10分間攪拌した。NaBH(OAc)₃ (4.2 g、19.3 mmol、3.0当量) を反応混合液に加え、室温で2時間攪拌した。混合液を水 (50 mL) で希釈し、DCM (50 mL x 3) で抽出した。一つにまとめた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、残留物を逆相HPLC (A: 水 10

mM NH_4HCO_3 、B: MeOH、70% B) により精製して、黄色油状物として、2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(1g)を得た。収率 42% (ESI 371 (M+H)⁺)。

【0937】

工程2: 2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸
【化442】



10

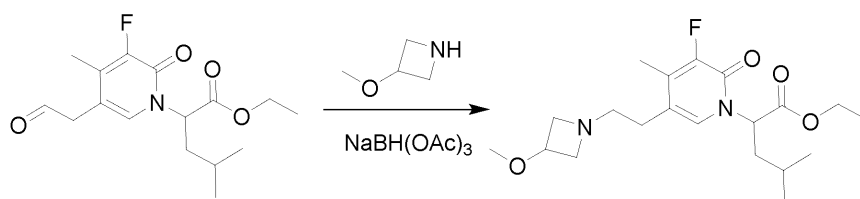
2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(1g、2.7mmol、1.0当量)を、LiOH-H₂O(567mg、13.5mmol、5.0当量)のMeOH(10mL)と水(5mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH5に酸性化し、濃縮した。混合液を、中性条件(A:水、B:MeOH、60%B)にて逆相HPLCにより精製し、白色固形物として、2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(800mg)を得た。収率 86% (ESI 343 (M+H)⁺)。

20

【0938】

2-(3-フルオロ-5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸の調製
工程1: 2-(3-フルオロ-5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル
【化443】

30



2-(3-フルオロ-4-メチル-2-オキソ-5-(2-オキソエチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(4.5g、14.4mmol)および3-メトキシアゼチジン塩酸塩(2.7g、21.7mmol)のDCE(20mL)の混合液を室温で1時間攪拌した。NaBH(OAc)₃(6.2g、29.2mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。混合液を水(50mL)で希釈し、DCM(50mL x 3)で抽出した。一つにまとめた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、残留物をC18/120gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH_4HCO_3 、B:MeOH、0~100%)により精製して、黄色油状物として、2-(3-フルオロ-5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(2.7g)を得た。収率 49% (ESI 383.1 (M+H)⁺)。

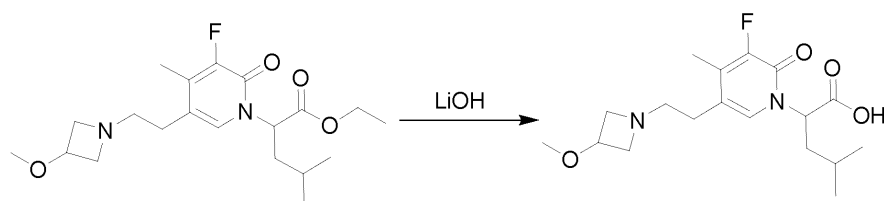
40

【0939】

工程2: 2-(3-フルオロ-5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

50

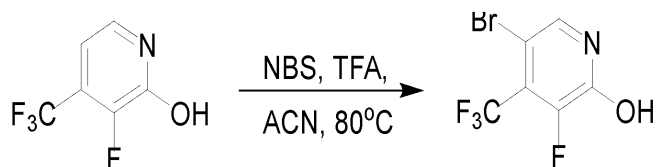
ル) - 4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸
【化 4 4 4】



2 - (3 - フルオロ - 5 - (2 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) エチル) - 4 -
メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸エチル (3 .
0 g、7 . 9 mmol) を、LiOH - H₂O (1 . 6 g、39 . 3 mmol) の EtOH (20 mL) と水 (5 mL) の溶液を用いて室温で 2 時間処理した。EtOH を除去し、
水性物質を 1 N HCl で pH = 5 まで酸性化し、濃縮した。混合液を C18 / 120
g カラムでの逆相 HPLC (A : 水、B : MeOH、0 ~ 100 %) により精製して、白
色固形物として、2 - (3 - フルオロ - 5 - (2 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル)
エチル) - 4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタ
ン酸 (2 . 4 g) を得た。収率 86 % (ESI 355 . 3 (M + H)⁺) 。

【 0 9 4 0 】

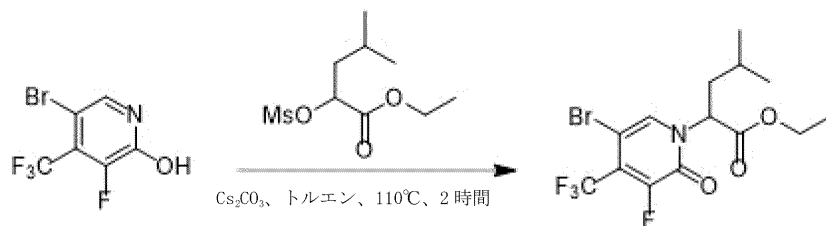
2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 3 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - (ト
リフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸の調製
工程 1 : 5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - オール
【化 4 4 5】



3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - オール (16 . 0 g、88 .
35 mmol) および NBS (23 . 5 g、132 . 53 mmol) の TFA (32 mL) と MeCN (320 mL) の混合液を 80 °C で 2 4 時間攪拌した。LCMS は、反応が
完了したことを示した。反応液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (石油エー
テル : EtOAc 1 : 1) により精製して、白色固形物として、5 - ブロモ - 3 - フル
オロ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - オール (19 . 7 g) を得た。収率
86 % (ESI 259 . 9 (M + H)⁺) 。

【 0 9 4 1 】

工程 2 : 2 - (5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)
ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸エチル
【化 4 4 6】

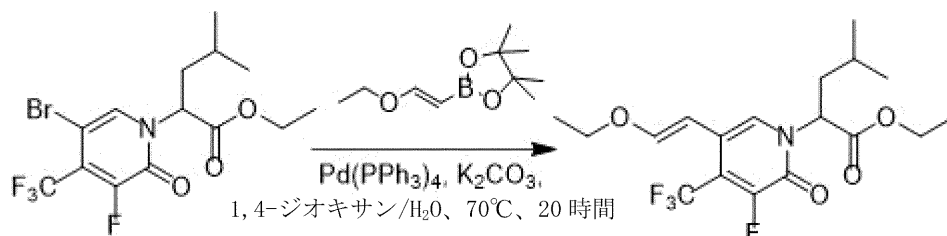


5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - オール (19 .
7 g、75 . 77 mmol)、Cs₂CO₃ (49 . 3 g、151 . 54 mmol) およ
び 4 - メチル - 2 - ((メチルスルホニル) オキシ) ペンタン酸エチル (23 . 5 g、9
8 . 5 mmol) のトルエン (100 mL) の混合液を 110 °C で 2 時間攪拌した。LC
MS は、反応が完了したことを示した。混合液を濾過し、EtOAc (20 mL) で洗淨

した。ろ過液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc 10：1）により精製して、白色固形物として、2-（5-ブromo-3-フルオロ-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸エチル（12.4 g）を得た。収率 41%（ESI 402.0（M+H）⁺）。

【0942】

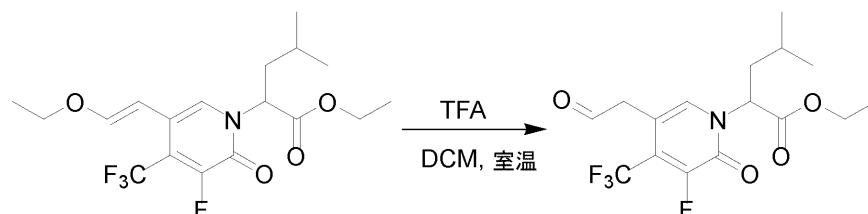
工程3：（E）-2-（5-（2-エトキシビニル）-3-フルオロ-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸エチル
【化447】



2-（5-ブromo-3-フルオロ-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸エチル（9.7 g、24.12 mmol）、（E）-2-（2-エトキシビニル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（5.7 g、28.94 mmol）、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （832 mg、0.72 mmol）および K_2CO_3 （6.7 g、48.24 mmol）の1,4-ジオキサン（100 mL）と水（10 mL）の混合液を、 N_2 下、 70°C で20時間攪拌した。反応混合物を、100 mLの水の中に注いで、EtOAc（100 mL×2）で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン（30 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム（石油エーテル：EtOAc 10：1）により精製し、（E）-2-（5-（2-エトキシビニル）-3-フルオロ-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸エチル（6.0 g）を得た。収率 63%（ESI 394.1（M+H）⁺）。

【0943】

工程4：2-（3-フルオロ-2-オキソ-5-（2-オキソエチル）-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸エチル
【化448】



（E）-2-（5-（2-エトキシビニル）-3-フルオロ-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸エチル（6.0 g、15.25 mmol）のDCM（50 mL）の混合液に、TFA（5 mL）を加えた。混合液を室温で3時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物を真空中で濃縮した。残留物をEtOAc（100 mL）に溶解させ、飽和 NaHCO_3 （30 mL）およびブライン（30 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過および真空中で濃縮して、無色油状物として、粗生成物の2-（3-フルオロ-2-オキソ-5-（2-オキソエチル）-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4-メチルペンタン酸エチル（5.5 g）を得て、これをさらに精製することなく次の反応に直接使用した。収率 99%（ESI 366.1 [M+H]⁺）。

【0944】

工程5：2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル
【化449】



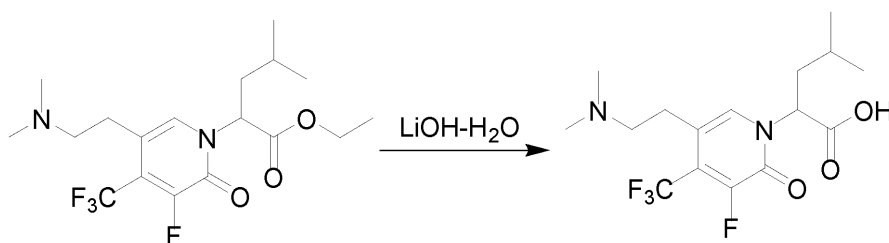
10

25℃の2-(3-フルオロ-2-オキソ-5-(2-オキソエチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(5.5g、15.06mmol)のDCE(100mL)の混合液に、ジメチルアミン塩酸塩(2.5g、30.12mmol)を加え、1時間攪拌した。NaBH(OAc)₃(6.4g、30.12mmol)を5℃で加え、25℃で16時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(DCM:MeOH 10:1)により精製して、褐色油状物として、2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(4.5g)を得た。収率76%(ESI 395.1 [M+H]⁺)。

20

【0945】

工程6：2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸
【化450】



30

2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(4.5g、11.41mmol)を、LiOH·H₂O(2.4g、57.05mmol)のEtOH(10mL)と水(2mL)の溶液を用いて処理し、混合液を室温で1時間攪拌した。混合液を、1N HClを用いてpH5~6に酸性化し、濃縮し、C18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、白色固形物として、2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(3.7g)を得た。収率89%(ESI 367.1 (M+H)⁺)。

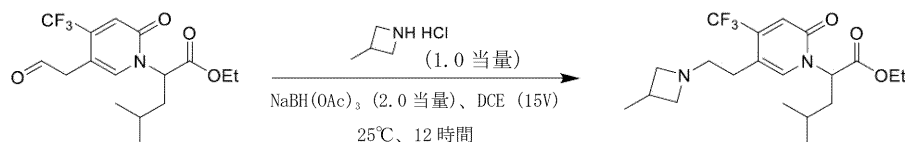
40

【0946】

4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸の調製
工程1：4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル

50

【化 4 5 1】

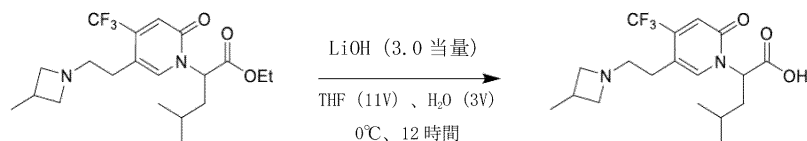


25℃の4-メチル-2-(2-オキソ-5-(2-オキソエチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル(16.0g、36.8mmol、1.00当量)のDCE(100mL)の混合液に、3-メチルアゼチジン(2.62g、36.8mmol、1.00当量、HCl)、およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(15.6g、73.7mmol、2.00当量)を加えた。混合液を0℃で10分間攪拌し、次いで25℃で12時間攪拌した。混合液をH₂O(100mL)で希釈し、DCM(50.0mL×2)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=100：1～0：1)による精製により、黄色油状物として、4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル(9.00g、22.3mmol、収率61%)を得た。¹H NMR：(400MHz, MeOD) δ 7.86(s, 1H), 6.90(s, 1H), 5.52-5.56(m, 1H), 4.08-4.12(m, 2H), 3.73-3.74(m, 4H), 3.59-3.61(m, 2H), 3.81-3.20(m, 2H), 2.79-2.81(m, 3H), 2.05-2.09(m, 2H), 1.86-1.89(m, 4H), 1.30-1.50(m, 7H), 1.25-1.29(m, 6H), 0.95-0.98(m, 6H).

【0947】

工程2：4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸

【化 4 5 2】



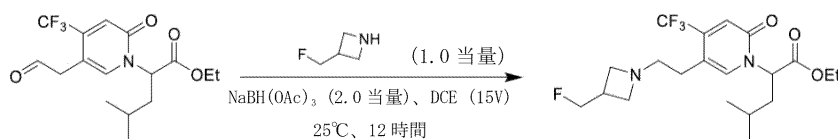
4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル(9.00g、19.0mmol、1.00当量)のTHF(80.0mL)とH₂O(8.00mL)の溶液に、LiOH・H₂O(2.39g、57.0mmol、3.00当量)を0℃に加えた。混合液を20℃で12時間攪拌した。反応混合液を1M HCl水溶液を用いてpH=7に調整し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取HPLC(カラム：Phenomenex Luna c18 250mm×100mm×10μm、移動相：[水(0.05% HCl)-ACN]、B%：9%～39%、20分)により精製し、減圧下で濃縮し、次いで凍結乾燥させて、白色固形物として、4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸(4.70g、12.0mmol、収率64%)を得た。¹H NMR：(400MHz, MeOD) δ 7.79(s, 1H), 6.87(s, 1H), 5.60-5.64(m, 1H), 4.20-4.30(m, 2H), 3.75-3.85(m, 2H), 3.35-3.40(m, 2H), 2.85-2.89(m, 3H), 2.02-2.09(m, 2H), 1.26-1.35(m, 4H), 0.92-0.96(m, 6H).

【0948】

2-(5-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸の調製

工程1: 2-(5-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化453】



10

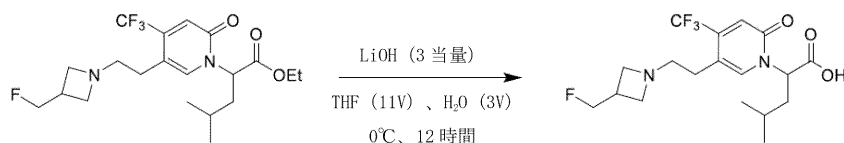
25°Cの4-メチル-2-(2-オキソ-5-(2-オキソエチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸塩(12.0g、24.1mmol、1.00当量)のDCE(100mL)の混合液に、3-(フルオロメチル)アゼチジン(3.04g、24.1mmol、1.00当量、HCl)およびDIPEA(6.25g、48.3mmol、8.42mL、2.00当量)を加え、0°Cで10分間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(10.2g、48.3mmol、2.00当量)を5°Cで加え、次いで25°Cで12時間撹拌した。混合液をH₂O(100mL)で希釈し、DCM(50.0mL×2)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および減圧下で濃縮して、黄色油状物として、2-(5-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(10.1g、24.0mmol、収率99.3%)を得て、さらに精製することなく使用した。

20

【0949】

工程2: 2-(5-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

【化454】



30

2-(5-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(10.1g、24.0mmol、1.00当量)のTHF(80.0mL)とH₂O(10.0mL)の溶液に、LiOH・H₂O(3.02g、72.0mmol、3.00当量)を0°Cで加えた。混合液を20°Cで12時間撹拌した。反応混合液を1M HCl水溶液を用いて(pH=7)に調整し、減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna c18 250mm×100mm×10μm、移動相: [水(0.05% HCl)-ACN]、B%: 6%~36%、20分)により精製し、減圧下で濃縮し、次いで凍結乾燥させて、白色固形物として、2-(5-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(4.50g、11.4mmol、収率47.7%)を得た。1H NMR: (400MHz, MeOD) δ 7.82(s, 1H), 6.89(s, 1H), 5.59-5.63(m, 1H), 4.50-4.62(m, 2H), 4.3-4.32(m, 2H), 4.11-4.14(m, 2H), 3.37-3.41(m, 6H), 2.86-2.90(m, 2H), 2.0

40

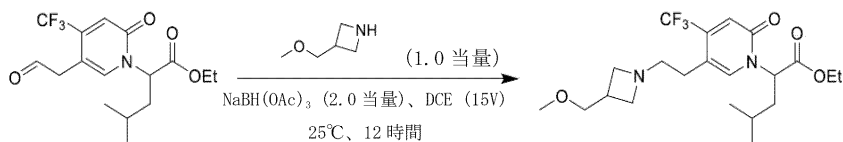
50

6-2.10 (m, 2H), 1.53-1.55 (m, 1H), 0.93-0.97 (m, 6H).

【0950】

2-(5-(2-(3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化455】



10

25°Cの4-メチル-2-(2-オキソ-5-(2-オキソエチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル(11.0g、22.1mmol、1.00当量)のDCE(100mL)の混合液に、3-(メトキシメチル)アゼチジン塩酸塩(3.05g、22.1mmol、1.00当量)およびDIPEA(5.73g、44.3mmol、7.72mL、2.00当量)を加え、0°Cで10分間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(9.40g、44.3mmol、2.00当量)を5°Cで加え、25°Cで12時間攪拌した。混合液をH₂O(100mL)で希釈し、DCM(50.0mL×2)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および減圧下で濃縮して、黄色油状物として、2-(5-(2-(3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(9.50g、21.9mmol、収率99.0%)を得て、さらに精製することなく使用した。

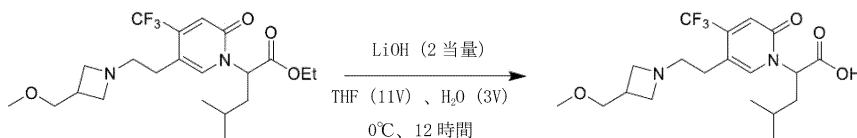
20

【0951】

工程2：2-(5-(2-(3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

30

【化456】



2-(5-(2-(3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(9.50g、21.9mmol、1.00当量)のTHF(80.0mL)とH₂O(10.0mL)の溶液に、LiOH・H₂O(1.84g、43.9mmol、2.00当量)を0°Cで加えた。混合液を20°Cで12時間攪拌した。反応混合液を1M HCl水溶液を用いて(pH=7)に調整し、減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC(カラム：Phenomenex luna c18 250mm×100mm×10um、移動相：[水(0.05% HCl)-ACN]、B%：6%~36%、20分)により精製し、減圧下で濃縮し、次いで凍結乾燥させて、黄色固形物として、2-(5-(2-(3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(5.10g、12.6mmol、収率57.4%)を得た。1H NMR：(400MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.58-5.62 (m, 1H), 4.

40

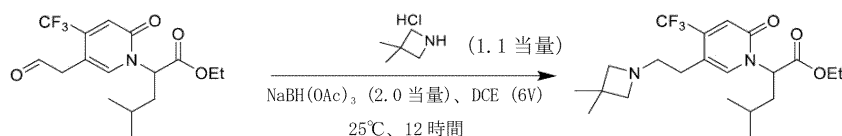
50

0.7-4.26 (m, 4H), 3.36-3.49 (m, 7H), 3.07 (s, 1H), 2.84-2.88 (m, 2H), 2.07-2.11 (m, 2H), 1.37-1.41 (m, 1H), 0.94-0.97 (m, 6H)。

【0952】

2-(5-(2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸の調製工程1: 2-(5-(2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化457】



10

25°Cの4-メチル-2-(2-オキソ-5-(2-オキソエチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル(20g、46.1mmol)のDCE(140mL)の混合液に、3,3-ジメチルアゼチジン塩酸塩(6.16g、50.7mmol、HCl)およびDIPEA(11.9g、92.1mmol、16.1mL)を加えた。10°Cで10分間攪拌した後、NaBH(OAc)₃(19.5g、92.1mmol)を5°Cに加え、25°Cで12時間攪拌した。混合液をH₂O(200mL)で希釈し、混合液をDCM(200mL×2)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および減圧下で濃縮して、黄色油状物として、2-(5-(2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(20g)を得て、さらに精製することなく使用した。

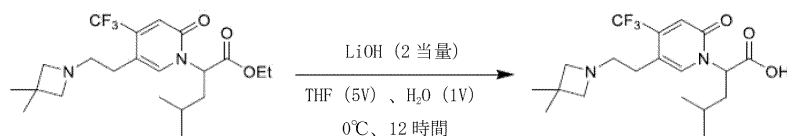
20

【0953】

工程2: 2-(5-(2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

30

【化458】



2-(5-(2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(20g、48.0mmol)のTHF(100mL)とH₂O(20mL)の混合液に、N₂下、15°Cで一度にLiOH・H₂O(4.03g、96.0mmol)を加えた。混合物を、15°Cで2時間攪拌した。反応混合液を1M HClを用いて(pH=6)に調整し、次いで減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC(HCl条件)により精製し、減圧下で濃縮し、次いで凍結乾燥させて、ピンク色の固形物として、2-(5-(2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(6.55g、16.7mmol、収率28%)を得た。1H NMR:(400MHz, MeOD) δ 7.94 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.59-5.63 (dd, J=4.0Hz, 12Hz, 1H), 4.02-4.04 (m, 2H), 3.85-3.92 (m, 2H), 3.34-3.49 (m, 2H), 2.83-2.96 (m, 2H), 2.04-2.20 (m, 2H), 1.39-1.48 (m, 4H), 1.32 (s, 3H), 0.95

40

50

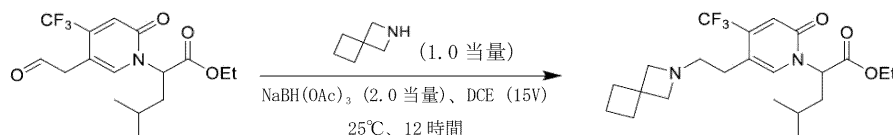
− 0.97 (d, J = 8.0 Hz, 6H)

【0954】

2-(5-(2-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸の調製

工程1: 2-(5-(2-(3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化459】



10

25°Cの4-メチル-2-(2-オキソ-5-(2-オキソエチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル(11.0g、22.1mmol、純度70.0%、1.00当量)のDCE(100mL)の混合液に、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン(2.96g、22.1mmol、1.00当量、HCl)およびDIPEA(5.73g、44.3mmol、7.72mL、2.00当量)を加えた。0°Cで10分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(9.40g、44.3mmol、2.00当量)を5°Cに加え、25°Cで12時間攪拌した。混合液をH₂O(100mL)で希釈し、DCM(50.0mL×2)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および減圧下で濃縮して、黄色油状物として、2-(5-(2-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(9.49g、22.1mmol、収率99.9%)を得て、さらに精製することなく使用した。

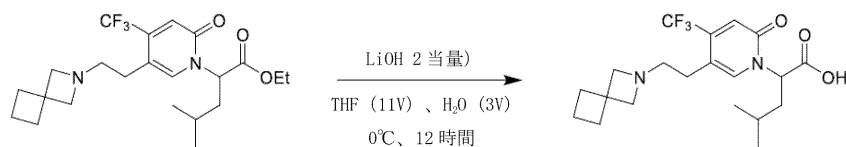
20

【0955】

工程2: 2-(5-(2-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

30

【化460】



2-(5-(2-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル(9.50g、22.1mmol、1.00当量)のTHF(80.0mL)とH₂O(10.0mL)の溶液に、LiOH・H₂O(1.86g、44.3mmol、2.00当量)を0°Cに加えた。混合液を20°Cで12時間攪拌した。反応混合液を1M HCl水溶液を用いて(pH=7)に調整し、減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC(カラム: Phenomenex luna c18 250mm×100mm×10μm、移動相: [水(0.05% HCl)-ACN]、B%: 6%~36%、20分)により精製し、減圧下で濃縮し、次いで凍結乾燥させて、白色固形物として、2-(5-(2-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(5.50g、13.3mmol、収率60.0%)を得た。1H NMR: (400MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.60-5.64 (m, 1H), 4.

40

50

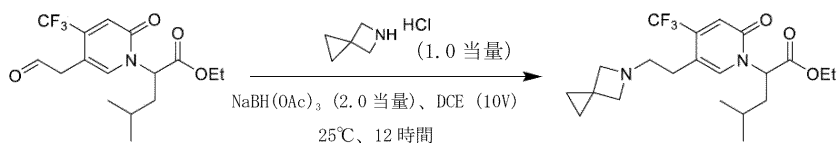
1.1 – 4.25 (m, 4 H), 3.32 – 3.36 (m, 2 H), 2.83 – 2.87 (m, 2 H), 2.07 – 2.11 (m, 6 H), 1.86 – 1.90 (m, 1 H), 1.37 – 1.39 (m, 1 H), 0.94 – 0.97 (m, 6 H).

【0956】

2 – (5 – (2 – (5 – アザスピロ [2.3] ヘキサン – 5 – イル) エチル) – 2 – オキソ – 4 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 1 (2 H) – イル) – 4 – メチルペンタン酸の調製

工程 1: 2 – (5 – (2 – (5 – アザスピロ [2.3] ヘキサン – 5 – イル) エチル) – 2 – オキソ – 4 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 1 (2 H) – イル) – 4 – メチルペンタン酸エチル

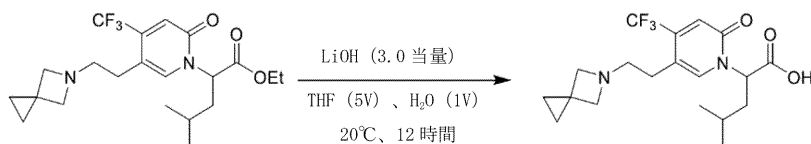
【化 461】



25°Cの4 – メチル – 2 – (2 – オキソ – 5 – (2 – オキソエチル) – 4 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 1 (2 H) – イル) ペンタン酸エチル (10.0 g、20.1 mmol、純度 70.0%、1.00 当量) の DCE (100 mL) の混合液に、5 – アザスピロ [2.3] ヘキサン (2.05 g、17.1 mmol、0.85 当量、HCl) を加えた。0°Cで10分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (8.54 g、40.3 mmol、2.00 当量) を加え、混合液を 25°Cで12時間攪拌した。混合液を H₂O (100 mL) で希釈し、DCM (50.0 mL × 2) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 100 : 1 ~ 0 : 1) により精製して、黄色油状物として、2 – (5 – (2 – (5 – アザスピロ [2.3] ヘキサン – 5 – イル) エチル) – 2 – オキソ – 4 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 1 (2 H) – イル) – 4 – メチルペンタン酸エチル (5.10 g、12.3 mmol、収率 61.0%) を得た。

【0957】

工程 2: 2 – (5 – (2 – (5 – アザスピロ [2.3] ヘキサン – 5 – イル) エチル) – 2 – オキソ – 4 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 1 (2 H) – イル) – 4 – メチルペンタン酸



2 – (5 – (2 – (5 – アザスピロ [2.3] ヘキサン – 5 – イル) エチル) – 2 – オキソ – 4 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 1 (2 H) – イル) – 4 – メチルペンタン酸エチル (5.10 g、12.3 mmol、1.00 当量) の THF (30.0 mL) と H₂O (3.00 mL) の溶液に、LiOH · H₂O (1.55 g、36.9 mmol、3.00 当量) を 0°Cで加えた。混合液を 20°Cで12時間攪拌した。反応混合液を 1 M HCl 水溶液を用いて (pH = 7) に調整し、減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna c18 250 mm × 100 mm × 10 μm、移動相: [水 (0.05% HCl) – ACN]、B% : 10% ~ 40%、25 分) により精製し、減圧下で濃縮し、次いで凍結乾燥させて、白色固形物として、2 – (5 – (2 – (5 – アザスピロ [2.3] ヘキサン – 5 – イル) エチル) – 2 – オキソ – 4 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 1 (2 H) – イル) – 4 – メチルペンタン酸 (2.40 g、5.53 mmol、収率 44.9%) を得た。1 H NMR: (400 MHz, MeOD

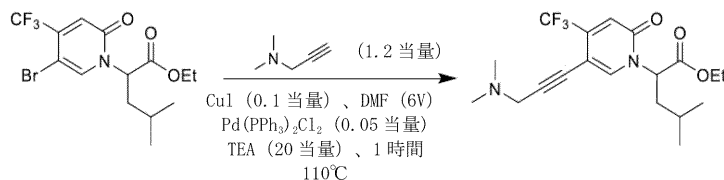
) δ 7.86 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.62 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.47–3.55 (m, 2H), 2.90–2.94 (m, 2H), 2.06–2.12 (m, 2H), 1.34–1.39 (m, 1H), 0.94–0.97 (m, 6H), 0.81 (s, 4H).

【0958】

2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸の調製

工程1: 2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロパー-1-イン-1-イル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化462】

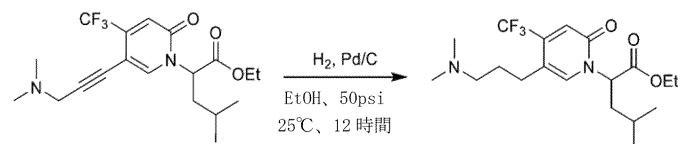


2-(5-ブロモ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (68.0 g, 177 mmol, 1.00 当量) の THF 溶液 (408 mL) に、N,N-ジメチルプロパー-2-イン-1-アミン (19.1 g, 230 mmol, 24.4 mL, 1.3 当量)、 CuI (3.37 g, 17.7 mmol, 0.10 当量)、 $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (6.21 g, 8.85 mmol, 0.05 当量)、および TEA (358 g, 3.54 mol, 493 mL, 20 当量) を加えた。反応混合液を 25°C で 12 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム溶液で 2 回およびブラインで 1 回洗浄した。一つにまとめた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 3:1) により精製して、黄色油状物として、2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロパー-1-イン-1-イル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (20.0 g, 51.8 mmol, 収率 29.2%) を得た。

【0959】

工程2: 2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

【化463】

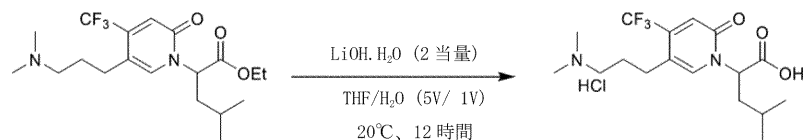


2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロパー-1-イン-1-イル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (20.0 g, 51.8 mmol, 1 当量) の EtOH 溶液 (200 mL) に、 Pd/C (6.00 g, 2.59 mmol, 純度 5%, 0.05 当量) を加えた。混合物を、 H_2 (50 psi) 下、 15°C で 24 時間攪拌した。反応混合液を濾過し、ろ過液を濃縮して、黄色油状物として、2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸エチル (19.7 g, 44.4 mmol, 収率 85.7%) を得た。

【0960】

工程3: 2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸

【化 4 6 4】

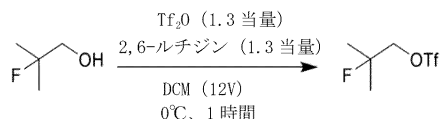


2- (5- (3- (ジメチルアミノ) プロピル) - 2- オキソ- 4- (トリフルオロメチル) ピリジン- 1 (2 H) - イル) - 4- メチルペンタン酸エチル (19.7 g、50.4 mmol、1 当量) の THF (98.0 mL) と H₂O (20.0 mL) の溶液に、LiOH·H₂O (4.23 g、101 mmol、2.00 当量) を 0℃ で加えた。反応混合液を 20℃ に加温し、20℃ で 12 時間攪拌した。反応混合液を、1 N HCl 水溶液を用いて pH = 7 に調整し、真空下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 (250×70 mm、10 μm); 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 15% ~ 45%、20 分) により精製して、白色固形物として、2- (5- (3- (ジメチルアミノ) プロピル) - 2- オキソ- 4- (トリフルオロメチル) ピリジン- 1 (2 H) - イル) - 4- メチルペンタン酸 (5.40 g、13.5 mmol、収率 26.8%、HCl) を得た。¹H NMR: 400 MHz D₂O δ: 7.71 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.40-5.45 (d, J = 20 Hz, 1H), 3.13-3.17 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.65-2.67 (m, 2H), 1.95-1.99 (m, 4H), 1.25-1.30 (m, 1H), 0.86 (s, 9H)

【0961】

2- (5- (2- (ジメチルアミノ) エチル) - 2- オキソ- 4- (トリフルオロメチル) ピリジン- 1 (2 H) - イル) - 4- フルオロ- 4- メチルペンタン酸の調製
工程 1: 2-フルオロ-2-メチルプロピル トリフルオロメタンスルホン酸塩

【化 4 6 5】

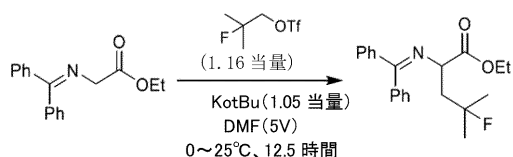


アルコール (100 g、1.09 mol、1.00 当量) および 2, 6-ルチジン (151 g、1.41 mol、1.64 mL、1.30 当量) の DCM 溶液 (1.20 L) に、Tf₂O (398 g、1.41 mol、233 mL、1.30 当量) を 0℃ で滴下して加えた。溶液を 0℃ で 1 時間攪拌した。反応混合液を、1 N HCl (2×1.00 L) および飽和 NaHCO₃ (2×1.00 L) で洗浄した。一つにまとめた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して (150 mbar、25℃)、明黄色油状物として、2-フルオロ-2-メチルプロピル トリフルオロメタンスルホン酸塩 (214 g) を得て、さらに精製することなく使用した。

【0962】

工程 2: 2- ((ジフェニルメチレン) アミノ) - 4- フルオロ- 4- メチルペンタン酸エチル

【化 4 6 6】



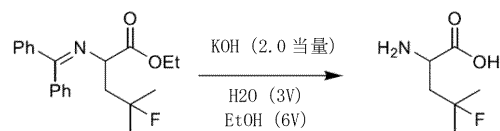
KOtBu (97.0 g、864 mmol、1.05 当量) の DMF 溶液 (1.10 L) に、2- ((ジフェニルメチレン) アミノ) 酢酸エチル (220 g、823 mmol、1.00 当量) を 0℃ で加えた。0.5 時間攪拌した後、2-フルオロ-2-メチルプロピル

ル トリフルオロメタンスルホン酸塩 (214 g、955 mmol、1.16 当量) を加えた。反応溶液を 25℃ に加温し、12 時間攪拌した。反応液を 5% NH_4Cl 水溶液 (0.80 L) に注いで、 EtOAc (2.00 L および 1.00 L) で抽出した。一つにまとめた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル = 100 : 1 ~ 0 : 1) により精製して、明黄色油状物として、2-((ジフェニルメチレン)アミノ)-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸エチル (220 g) を得た。

【0963】

工程 3：2-アミノ-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸

【化 467】

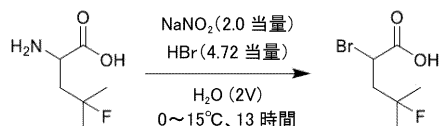


2-((ジフェニルメチレン)アミノ)-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸エチル (220 g、644 mmol、1.00 当量) の EtOH 溶液 (1.32 L) に、 KOH (72.3 g、1.29 mol、2.00 当量) の H_2O (660 mL) 溶液を 25℃ で加えた。反応溶液を 25℃ で 1 時間攪拌した。反応液を HCl (1 M) を用いて $\text{pH} = 7$ に調整した。反応溶液を EtOAc (0.80 L $\times$ 2) で抽出し、一つにまとめた水層を減圧下で濃縮して、白色固形物として、2-アミノ-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸 (203 g、純度 48%、 HCl) を得て、さらに精製することなく使用した。 $^1\text{H NMR}$ 400 MHz CDCl_3 δ : 4.00–4.03 (m, 1H), 2.19–2.23 (m, 2H), 1.43–1.50 (m, 6H)。

【0964】

工程 4：2-ブロモ-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸

【化 468】

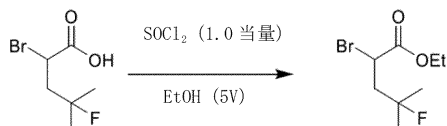


2-アミノ-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸 (203 g、1.09 mol、1.00 当量、 HCl) の HBr 溶液 (4 M、1.29 L、純度 40%、4.72 当量) に、 NaNO_2 (151 g、2.19 mol、2.00 当量) の H_2O (608 mL) 溶液を滴下して 0℃ で加えた。混合液を 0℃ で 1 時間攪拌し、15℃ に加温して、15℃ で 12 時間攪拌した。反応混合液を、 MTBE (1.00 L および 500 mL) で抽出した。有機層を一つにまとめ、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を MTBE (50.0 mL) に溶解させ、真空中で濃縮して、黄色油状物として、2-ブロモ-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸 (127 g) を得て、さらに精製することなく使用した。 $^1\text{H NMR}$: 400 MHz CDCl_3 δ : 4.61–4.65 (m, 1H), 4.41–4.44 (m, 1H), 2.70–2.76 (m, 2H), 2.44–2.48 (m, 2H), 1.21–1.48 (m, 6H)。

【0965】

工程 5：2-ブロモ-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸エチル

【化 469】



2-ブロモ-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸 (127 g、596 mmol、1.0

10

20

30

40

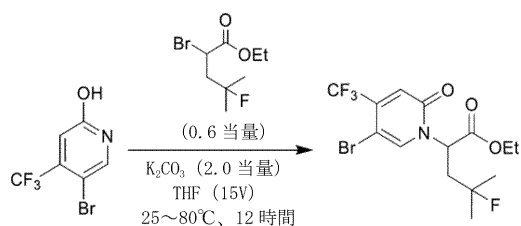
50

0当量)のEtOH溶液(520mL)に、SOCl₂(70.9g、596mmol、43.2mL、1.00当量)を0℃で加えた。反応溶液を60℃で2時間攪拌した。溶液をH₂O(400mL)に注ぎ、MTBE(500mL x 2)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(500mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=100：1~10：1)により精製して、黄色油状物として、2-ブロモ-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸エチル(90.0g)を得た。¹H NMR：400MHz CDCl₃ δ：4.38-4.42(m, 1H), 4.21-4.26(m, 2H), 2.69-2.76(m, 1H), 2.25-2.26(m, 1H), 0.85-1.39(m, 9H)。

【0966】

工程6：2-(5-ブロモ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸エチル

【化470】

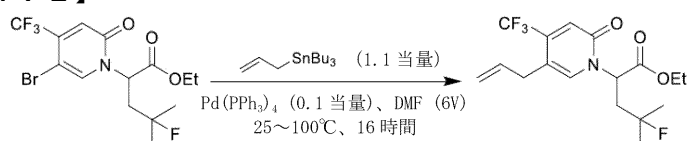


5-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-オール(60.0g、249mmol、1.00当量)およびK₂CO₃(103g、747mmol、2.00当量)のTHF溶液(900mL)に、2-ブロモ-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸エチル(151g、622mmol、2.50当量)を0℃で加えた。混合液を70℃に加熱し、70℃で12時間攪拌した。反応液を、0℃でNH₄Cl水溶液(1.00L)に注いで、MBTE(1.00Lおよび500mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=100：1~0：1)により精製して、白色固形物として、2-(5-ブロモ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸エチル(40.0g、99.5mmol)を得た。¹H NMR：400MHz CDCl₃ δ：7.66(s, 1H), 6.94(s, 1H), 5.48-5.51(m, 1H), 4.22-4.27(m, 2H), 2.56-2.65(m, 1H), 2.30-2.32(m, 1H), 1.26-1.59(m, 9H)。

【0967】

工程6：2-(5-アリル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸エチル

【化471】

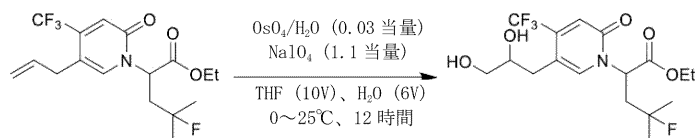


2-(5-ブロモ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸エチル(25.0g、62.2mmol、1.00当量)およびアリルトリブチルスタナン(24.5g、74.0mmol、22.7mL、1.10当量)のDMF溶液(150mL)に、Pd(PPh₃)₄(7.18g、6.22mmol、0.10当量)をN₂下、25℃で一度に加えた。混合液を100℃に加熱し、100℃で12時間攪拌した。反応混合液を、KF(10.0当量)の

H₂O (200 mL) および酢酸エチル (200 mL) の溶液に注いだ。得られた懸濁液を15℃で0.5時間攪拌し、ろ過し、ろ過液を酢酸エチル (300 mL および200 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=100：1~0：1) により精製して、明黄色油状物として、2-(5-アリル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸エチル (19.8 g、54.5 mmol、収率87.7%) を得た。¹H NMR: 400 MHz CDCl₃ δ: 7.23 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.88-5.93 (m, 1H), 5.45-5.47 (m, 1H), 5.10-5.21 (m, 2H), 4.19-4.26 (m, 2H), 3.29-3.30 (m, 2H), 2.57-2.68 (m, 1H), 2.30-2.37 (m, 1H), 0.93-1.40 (m, 9H)。

【0968】

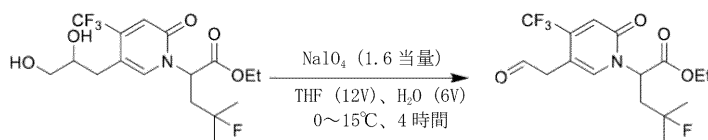
工程7：2-(5-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸エチル
【化472】



2-(5-アリル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸エチル (19.8 g、54.5 mmol、1.00当量) のTHF (198 mL) とH₂O (20.0 mL) の溶液に、K₂OsO₄/2H₂O (602 mg、1.64 mmol、0.03当量) を0℃で加えた。次いでNaIO₄ (11.7 g、54.5 mmol、3.02 mL、1.00当量) のH₂O (100 mL) の溶液を0℃で滴下して加え、溶液を0℃で2時間攪拌した。溶液を25℃に加温し、25℃で1時間攪拌した。混合液を飽和Na₂S₂O₃溶液 (200 mL) でクエンチし、ろ過した。ろ過液を酢酸エチル (500 mL×2) で抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮し、褐色油状物として、2-(5-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸エチル (21.0 g、粗) を得て、さらに精製することなく使用した。

【0969】

工程8：4-フルオロ-4-メチル-2-(2-オキソ-5-(2-オキソエチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル
【化473】

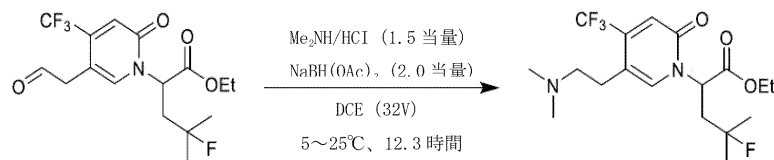


2-(5-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸エチル (21.0 g、52.9 mmol、1.00当量) のTHF溶液 (252 mL) に、NaIO₄ (17.0 g、79.3 mmol、4.39 mL、1.50当量) のH₂O (100 mL) の溶液を0℃で加えた。溶液を0℃で2時間攪拌し、25℃に加温して、25℃で2時間攪拌した。混合液を、飽和Na₂S₂O₃溶液 (150 mL) でクエンチし、ろ過した。ろ過液を酢酸エチル (250 mL×2) で抽出し、一つにまとめた有機層を1N HCl (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ

ろ過した。AcOH (21.0 mL) をろ過液に加え、溶液を真空中で濃縮し、褐色油状物として、4-フルオロ-4-メチル-2-(2-オキソ-5-(2-オキソエチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル (21.0 g) を得てさらに精製することなく使用した。

【0970】

工程9：2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸エチル
【化474】



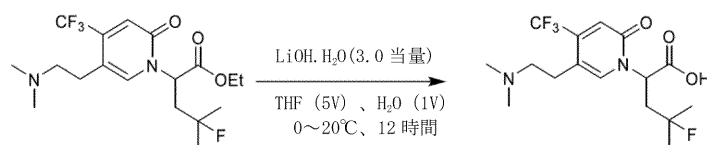
10

4-フルオロ-4-メチル-2-(2-オキソ-5-(2-オキソエチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル (13.3 g、36.4 mmol、1.00 当量) の DCE 溶液 (80.0 mL) に、NaBH(OAc)₃ (15.4 g、72.8 mmol、2.00 当量) および DIEA (9.41 g、72.8 mmol、12.7 mL、2.00 当量) を 25°C で加えた。溶液を 25°C で 20 分間攪拌し、5°C に冷却して Me₂NH/HCl (4.45 g、54.6 mmol、1.50 当量) を加えた。反応溶液を 25°C に加温し、12 時間攪拌した。反応混合液を H₂O (50.0 mL) で希釈し、DCM (100 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、褐色油状物として、6-6 (14.9 g、粗) を得た。化合物 2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸エチルをさらに精製することなく使用した。

20

【0971】

工程10：2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸
【化475】



30

2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸エチル (14.9 g、37.8 mmol、1.00 当量) の THF (75.0 mL) と H₂O (15.0 mL) の溶液に、LiOH·H₂O (4.76 g、113 mmol、3.00 当量) を 0°C で加えた。反応溶液を 20°C に加温し、12 時間攪拌した。反応混合液を、1 N HCl (50.0 mL) を用いて pH = 7 に調整し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC (カラム：Agela DuraShell C18 250 * 80 mm * 10 μm; 移動相：[水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B% : 5% ~ 30%、20 分) により精製した。次いで溶液を真空中で濃縮して、白色固形物として、2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸 (2.00 g、5.35 mmol、収率 14.2%、純度 98%) を得た。¹H NMR: 400 MHz D₂O δ: 7.79 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.51-5.53 (m, 1H), 3.27-3.31 (m, 2H), 3.00-3.04 (m, 2H), 2.91 (s, 6H), 2.49-2.58 (m, 2H), 1.34 (t, J = 24.4 Hz, 6H)。

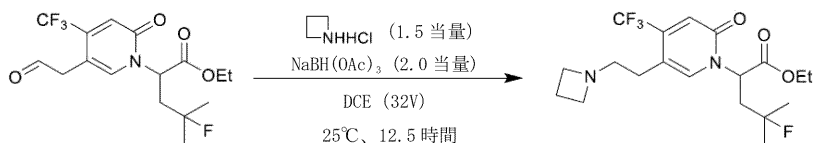
40

50

【0972】

2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸の調製
 工程1: 2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸エチル

【化476】



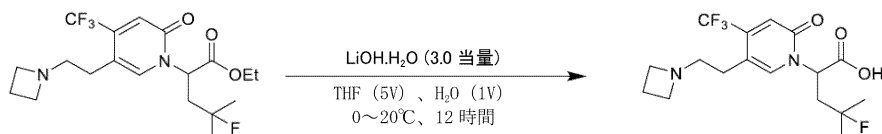
10

4-フルオロ-4-メチル-2-(2-オキソ-5-(2-オキソエチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸エチル(21.0g、57.5mmol、1.00当量)のDCE溶液(126mL)に、NaBH(OAc)₃(24.4g、115mmol、2.00当量)を25℃で加えた。溶液を25℃で20分間攪拌し、5℃に冷却して、アゼチジン-HCl(5.38g、57.5mmol、1.00当量)を加えた。反応溶液を25℃に加温し、12時間攪拌した。反応混合液をH₂O(50.0mL)で希釈し、DCM(100mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、褐色油状物として、2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸エチル(11.5g、25.2mmol、収率43.8%)を得た。HNMR: 400MHz CDCl₃ δ: 7.51(s, 1H), 6.86(s, 1H), 5.47-5.50(m, 1H), 4.14-4.25(m, 1H), 3.40-3.43(m, 3H), 2.17-2.76(m, 6H), 1.25-1.47(m, 9H).

20

【0973】

工程2: 2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸
 【化477】



30

2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸エチル(11.5g、28.30mmol、1.00当量)のTHF(69.0mL)とH₂O(36.0mL)の溶液に、LiOH·H₂O(4.75g、113.19mmol、3.00当量)を0℃で加えた。反応溶液を20℃に加温し、12時間攪拌した。反応混合液を、1N HCl(50.0mL)を用いてpH=7に調整し、真空下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を逆相HPLC(0.10% NH₃·H₂O)により精製して、オフホワイト色の固形物として、2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸(5.00g、12.8mmol、収率45.1%)を得た。¹H NMR: 400MHz D₂O δ: 7.70(s, 1H), 6.95(s, 1H), 5.52(s, 1H), 3.49-3.53(m, 4H), 2.83-2.87(m, 2H), 2.52-2.68(m, 4H), 2.15-2.18(m, 2H), 1.29-1.42(m, 6H).

40

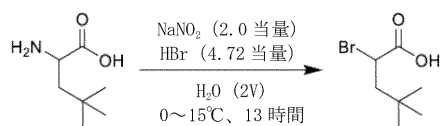
【0974】

50

2-（5-（2-（アゼチジン-1-イル）エチル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸エチルの調製

工程1：2-ブロモ-4，4-ジメチルペンタン酸

【化478】

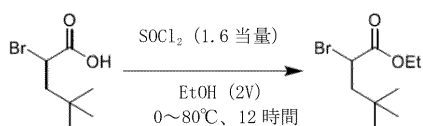


2-アミノ-4，4-ジメチルペンタン酸（35.0 g、241 mmol、1.00 当量）のHBr溶液（4 M、284 mL、純度40%、4.72 当量）を、NaNO₂（16.6 g、241 mmol、1.00 当量）のH₂O（70.0 mL）溶液上で0℃で滴下して加えた。混合液を0℃で1時間攪拌し、15℃に加温して15℃で12時間攪拌した。反応混合液を、MTBE（20.0 mL）で抽出した。有機層をブライン（20.0 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をMTBE（20.0 mL）に溶解させ、減圧下で濃縮して、黄色油状物として、2-ブロモ-4，4-ジメチルペンタン酸（31.0 g）を得て、さらに精製することなく使用した。¹H NMR：400 MHz CDCl₃ δ：4.28-4.32（m，1H），2.32-2.38（m，1H），1.92-1.97（m，1H），0.95（s，9H）。

【0975】

工程2：2-ブロモ-4，4-ジメチルペンタン酸エチル

【化479】

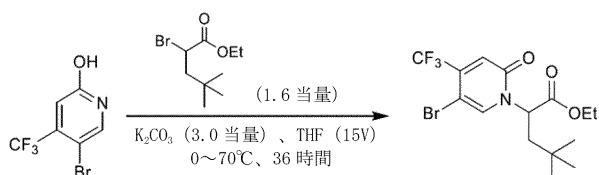


2-ブロモ-4，4-ジメチルペンタン酸（31.0 g、148 mmol、1.00 当量）のEtOH溶液（62 mL）に、SOCl₂（28.2 g、237 mmol、17.2 mL、1.60 当量）を0℃に加えた。溶液を80℃に加温し、12時間攪拌した。混合液を減圧下で濃縮し、残留物をMTBE（60 mL）に溶解させ、NaHCO₃水溶液（60 mL）で洗浄した。有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、黄色油状物として、2-ブロモ-4，4-ジメチルペンタン酸エチル（29.0 g、粗）を得た。¹H NMR：400 MHz CDCl₃ δ：4.20-4.30（m，3H），2.33-2.40（m，1H），1.89-1.94（m，1H），1.29-1.32（m，3H），0.93（s，9H）。

【0976】

工程3：2-（5-ブロモ-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4，4-ジメチルペンタン酸エチル

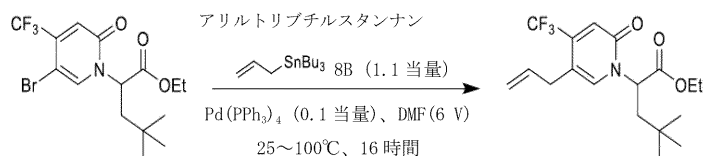
【化480】



5-ブロモ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-オール（22.0 g、90.9 mmol、1.00 当量）およびK₂CO₃（37.7 g、273 mmol、3.00 当量）のTHF溶液（330 mL）に、2-ブロモ-4，4-ジメチルペンタン酸エチル（28.0 g、118 mmol、1.30 当量）を0℃に加えた。混合液を70℃に加熱し、14時間攪拌した。反応液を水（400 mL）に注いで、MTBE（400 mL×2）

で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン（200 mL x 2）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝3：1）により精製し、黄色油状物として、2-（5-ブロモ-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4,4-ジメチルペンタン酸エチル（23.0 g、57.8 mmol、収率63.5%）を得た。
【0977】

工程4：2-（5-アリル-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4,4-ジメチルペンタン酸エチル
【化481】



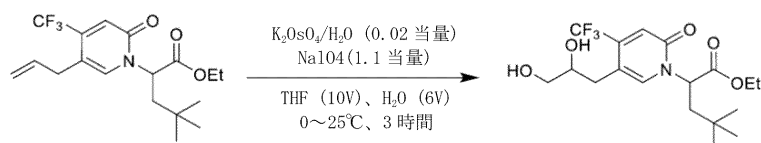
10

2-（5-アリル-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4,4-ジメチルペンタン酸エチル（23.0 g、57.8 mmol、1.00当量）およびアリルトリブチルスタナン（21.0 g、63.5 mmol、19.5 mL、1.10当量）のDMF（132 mL）の混合液に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （3.34 g、2.89 mmol、0.05当量）を、20°Cで一度に加えた。反応液を N_2 でパージし（3回）、100°Cで4時間、 N_2 下で攪拌した。反応液を水（100 mL）およびKF（23.0 g）に溶解させ、MTBE（100 mL）で抽出し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝3：1）により精製し、黄色油状物として、2-（5-アリル-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4,4-ジメチルペンタン酸エチル（15.0 g、41.74 mmol、収率72.3%）を得た。

20

【0978】

工程5：2-（5-（2,3-ジヒドロキシプロピル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4,4-ジメチルペンタン酸エチル
【化482】



30

2-（5-アリル-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4,4-ジメチルペンタン酸エチル（15.0 g、49.1 mmol、1.00当量）の H_2O （15.0 mL）とTHF（150 mL）の溶液に、 $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ （362 mg、982. μmol 、0.02当量）を0°Cで加えた。溶液を0°Cで15分間攪拌した。次いで、 NaIO_4 （11.6 g、54.0 mmol、2.99 mL、1.10当量）の H_2O （15.0 mL）溶液を0°Cで滴下して加え、0°Cで2時間攪拌した。反応液を25°Cに加熱し、12時間攪拌した。混合液を飽和 Na_2SO_3 溶液でクエンチし、EtOAc（200 mL）で抽出し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、黄色油状物として、2-（5-（2,3-ジヒドロキシプロピル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4,4-ジメチルペンタン酸エチル（16.9 g、粗）を得てさらに精製することなく使用した。

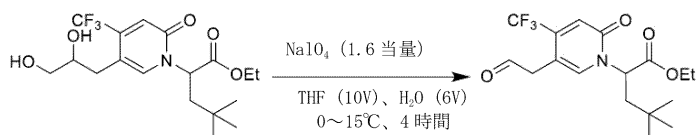
40

【0979】

工程6：4,4-ジメチル-2-（2-オキソ-5-（2-オキソエチル）-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）ペンタン酸エチル

50

【化 4 8 3】

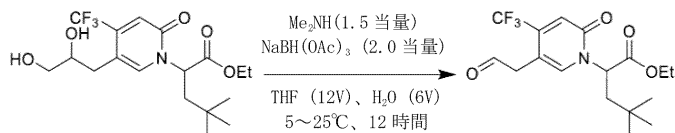


2 - (5 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4, 4 - ジメチルペンタン酸エチル (16.9 g、43.0 mmol、1.00 当量) の THF 溶液 (200 mL) に、 NaIO_4 (14.7 g、68.7 mmol、3.81 mL、1.60 当量) の H_2O (100 mL) 溶液を 0°C で加えた。溶液を 0°C で 2 時間攪拌し、次いで 25°C に加温して 2 時間攪拌した。混合液を飽和 Na_2SO_3 溶液でクエンチし、 EtOAc (300 mL) で抽出した。有機層を 1 N HCl 溶液およびブラインで洗浄し、次いで無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過した。 AcOH をろ過液に加え、減圧下で濃縮して、黄色油状物として、4, 4 - ジメチル - 2 - (2 - オキソ - 5 - (2 - オキソエチル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) ペンタン酸エチル (16.8 g、粗) を得て、さらに精製することなく使用した。

【0980】

工程 7: 2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4, 4 - ジメチルペンタン酸エチル

【化 4 8 4】

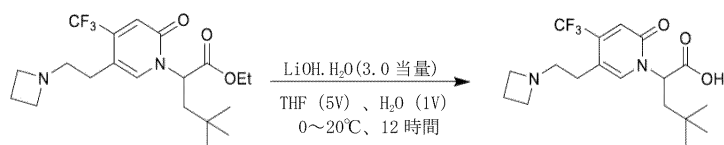


4, 4 - ジメチル - 2 - (2 - オキソ - 5 - (2 - オキソエチル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) ペンタン酸エチル (8.40 g、23.3 mmol、1.00 当量) の DCE 溶液 (268 mL) に、 Me_2NH (2.84 g、34.9 mmol、1.50 当量) を 25°C で加えた。溶液を 25°C で 15 分間攪拌し、次いで $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (9.85 g、46.5 mmol、2.00 当量) を 5°C で数回に分けて加え、溶液を 25°C で 12 時間攪拌した。反応混合液を H_2O (200 mL) で希釈し、 DCM (100 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、褐色油状物として、2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4, 4 - ジメチルペンタン酸エチル (7.30 g、粗) を得て、さらに精製することなく使用した。

【0981】

工程 8: 2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4, 4 - ジメチルペンタン酸

【化 4 8 5】



2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4, 4 - ジメチルペンタン酸エチル (7.30 g、18.7 mmol、1.00 当量) の THF (36.5 mL) と H_2O (7.30 mL) の溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1.57 g、37.4 mmol、2.00 当量) を 0°C で加

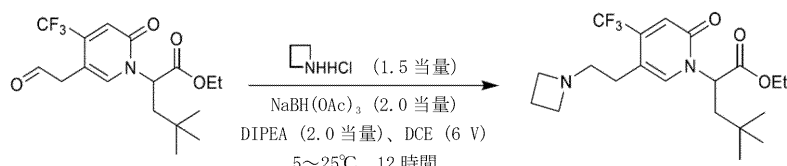
えた。反応混合液を20℃に加温し、12時間攪拌した。反応混合液を、1N HCl水溶液を用いてpH=7に調整し、真空下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC（カラム：Phenomenex Luna C18 250*50mm*15um；移動相：〔水（0.1% TFA）-ACN〕；B%：10%~35%、20分）により精製した。凍結乾燥により、黄色固形物として、2-（5-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4，4-ジメチルペンタン酸（0.51g、511umol、収率2.74%、HCl）を得た。¹H NMR：400MHz D₂O δ：7.89（s，1H），6.99（s，1H），5.45-5.47（d，J=12.0Hz，1H），3.25-3.29（m，2H），2.98-3.03（m，1H），2.92（s，6H），2.18-2.22（m，1H），1.98-2.04（m，2H），0.78（s，9H）

10

【0982】

2-（5-（2-（アゼチジン-1-イル）エチル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸エチルの調製

工程1：2-（5-（2-（アゼチジン-1-イル）エチル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4，4-ジメチルペンタン酸エチル
【化486】



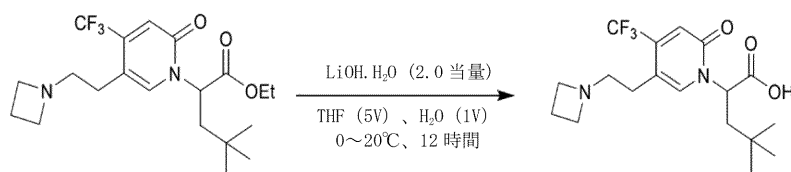
20

4，4-ジメチル-2-（2-オキソ-5-（2-オキソエチル）-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）ペンタン酸エチル（8.40g、23.3mmol、1.00当量）のDCE溶液（268mL）に、アゼチジン塩酸塩（3.26g、34.9mmol、1.50当量）およびDIPEA（6.01g、46.5mmol、8.10mL、2.00当量）を25℃で加えた。溶液を15分間攪拌し、次いでNaBH（OAc）₃（9.85g、46.5mmol、2.00当量）を5℃で数回に分けて加え、溶液を25℃で12時間攪拌した。反応混合液をH₂O（200mL）で希釈し、DCM（100mL）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、黄色油状物として、2-（5-（2-（アゼチジン-1-イル）エチル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4，4-ジメチルペンタン酸エチル（10.9g、粗）を得て、さらに精製することなく使用した。

30

【0983】

工程2：2-（5-（2-（アゼチジン-1-イル）エチル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4，4-ジメチルペンタン酸
【化487】



40

2-（5-（2-（アゼチジン-1-イル）エチル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4，4-ジメチルペンタン酸エチル（10.9g、27.0mmol、1.00当量）のTHF（54.5mL）とH₂O（10.9mL）の溶液に、LiOH・H₂O（2.27g、54.2mmol、2.00当量）を0℃で加えた。反応混合液を20℃に加温し、12時間攪拌した。反応混合液を、1N H

50

Cl水溶液を用いてpH=7に調整し、真空下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC（カラム：Phenomenex luna C18 250*50mm*15um；移動相：〔水（0.1%TFA）-ACN〕；B%：10%~35%、23分）により精製した。凍結乾燥により、白色固形物として、2-（5-（2-（アゼチジン-1-イル）エチル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4，4-ジメチルペンタン酸（0.32g、857umol、収率3.16%）を得た。¹H NMR：400MHz D₂O δ：7.85（s，1H），6.98（s，1H），5.45（s，1H），4.22（m，2H），4.01-4.05（m，2H），3.34-3.35（m，2H），2.83（m，2H），1.97-2.54（m，4H），0.77（s，9H）。

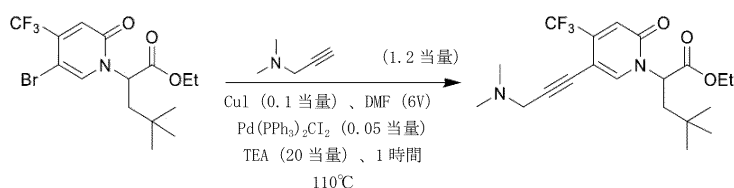
10

【0984】

2-（5-（3-（ジメチルアミノ）プロピル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4，4-ジメチルペンタン酸の調製

工程1：2-（5-（3-（ジメチルアミノ）プロパー-1-イン-1-イル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4，4-ジメチルペンタン酸エチル

【化488】



20

2-（5-プロモ-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4，4-ジメチルペンタン酸エチル（1.00g、2.51mmol、1.00当量）、N，N-ジメチルプロパー-2-イン-1-アミン（251mg、3.01mmol、320uL、1.20当量）、TEA（5.08g、50.2mmol、6.99mL、20.0当量）、Pd（PPh₃）₂Cl₂（88.1mg、126umol、0.05当量）、およびCuI（47.8mg、251umol、0.10当量）を、DMF（6mL）中、マイクロ波管に加えた。密封された管を、マイクロ波条件下、110℃で1時間加熱した。反応液を水に注いで、MTBE（100mL×2）で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン（50mL×2）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル=5：1）により精製して、黄色油状物として、2-（5-（3-（ジメチルアミノ）プロパー-1-イン-1-イル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4，4-ジメチルペンタン酸エチル（0.52g、1.3mmol、収率52.5%）を得た。

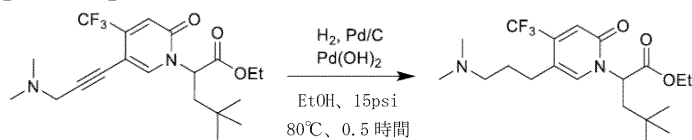
30

【0985】

工程2：2-（5-（3-（ジメチルアミノ）プロピル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4，4-ジメチルペンタン酸エチル

40

【化489】



2-（5-（3-（ジメチルアミノ）プロパー-1-イン-1-イル）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン-1（2H）-イル）-4，4-ジメチルペンタン酸エチル（3.70g、9.24mmol、1.00当量）のEtOH溶液（170mL）に、Pd/C（1.10g）およびPd（OH）₂（1.10g）を加えた。混合物を、H₂

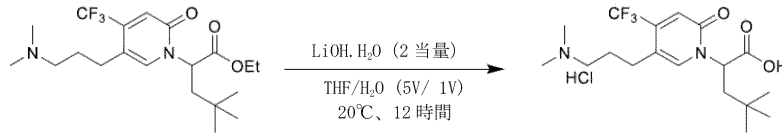
50

(50 psi) 下、80℃で0.5時間攪拌した。反応混合液をろ過し、濃縮して、2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4,4-ジメチルペンタン酸エチルを得て、さらに精製することなく使用した。

【0986】

工程3：2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4,4-ジメチルペンタン酸

【化490】



10

2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4,4-ジメチルペンタン酸エチル (3.70 g、9.15 mmol、1.00 当量) の THF (18.5 mL) と H₂O (3.70 mL) の溶液に、LiOH·H₂O (768 mg、18.3 mmol、2.00 当量) を 0℃ で加えた。反応混合液を 20℃ に加温し、12 時間攪拌した。反応混合液を、1 N HCl 水溶液を用いて pH = 7 に調整し、真空下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC (カラム：Phenomenex luna C18 (250 * 70 mm、15 μm) ; 移動相：[水 (0.05 % HCl) - ACN] ; B % : 5 % ~ 35 %、20 分) により精製し、白色固形物として、2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4,4-ジメチルペンタン酸 (2.2 g、5.33 mmol、収率 58.25 %) を得た。¹H NMR : 400 MHz D₂O δ : 7.83 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.50-5.52 (m, 1H), 3.15-3.19 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.67-2.70 (m, 2H), 2.22-2.26 (m, 1H), 1.98-2.09 (m, 3H), 0.82 (s, 9H)。

20

【0987】

実施例3：本発明の例示的化合物の合成

30

分取 HPLC 法

粗試料を MeOH に溶解し、Gilson 215 装置、検出波長 214 nm :

分取 HPLC A : カラム : Xtimate C18、21.2 * 250 mm、10 μm、移動相 : A 水 (10 mM 炭酸水素アンモニウム)、B CH₃CN ; 本文に記載される勾配溶出 ; 流量 : 30 mL / 分。

【0988】

分取 HPLC B : カラム : Xtimate C18、21.2 * 250 mm、10 μm、移動相 : A 水 (0.1 % ギ酸)、B CH₃CN ; 本文に記載される勾配溶出 ; 流量 : 30 mL / 分、を使用した分取 HPLC により精製した。

【0989】

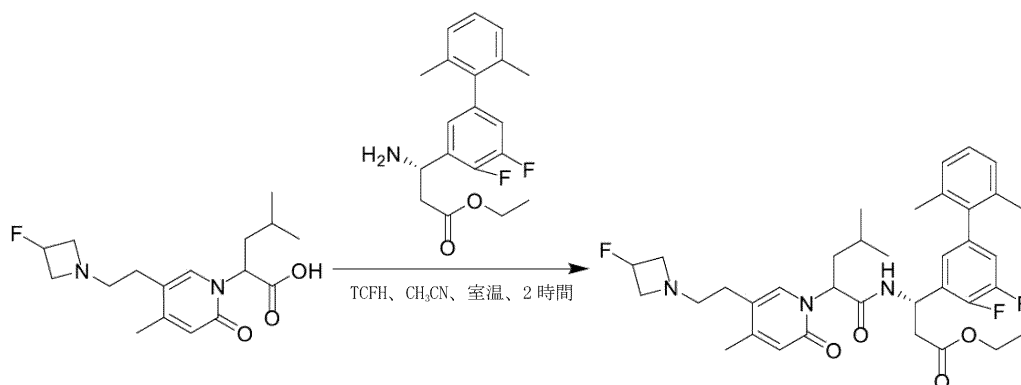
40

3-1. (3S)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (化合物 D-P1 および D-P2) の調製

工程1：(3S)-エチル 3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩

50

【化 4 9 1】



10

2-((5-((2-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(84 mg、0.26 mmol)、(S)-エチル 3-アミノ-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(173 mg、0.52 mmol)、TCFH(94 mg、0.34 mmol)、およびNMI(0.30 mL、3.76 mmol)のアセトニトリル(5 mL)の混合液を室温で2時間攪拌した。反応混合液を100 mLのEtOAcに注いで、水(30 mL)、ブライン(30 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮した。反応混合液を真空中で濃縮し、C18/40 g カラムでの逆相HPLC(A:水/0.01% TFA、B:MeOH、0~64%)により精製して、白色固形物として、(3S)-エチル 3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-((5-((2-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩(131 mg)を得た。収率 79% (ESI 640.2 (M+H)⁺)。

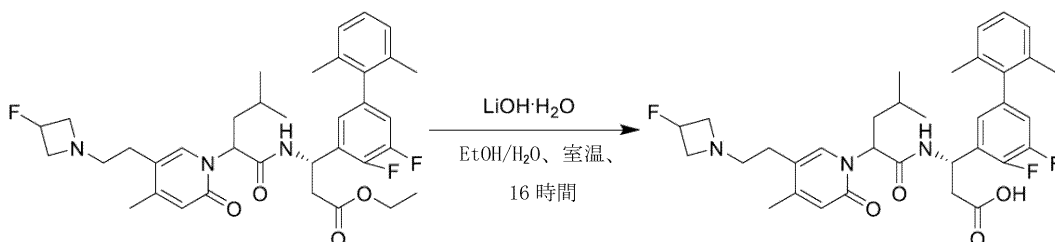
20

【0990】

工程2: (3S)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-((5-((2-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

30

【化 4 9 2】



(3S)-エチル 3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-((5-((2-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩(131 mg、0.20 mmol)を、LiOH-水和物(72 mg、1.71 mmol)のEtOH(12.5 mL)とH₂O(0.25 mL)の溶液を用いて室温で16時間処理した。反応混合液を、濃HClを用いてpH4~5に酸性化した。反応混合液を真空中で濃縮し、分取HPLC A(30~60% MeCN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のD-P1(23 mg)およびD-P2(23 mg)を得た。

40

【0991】

D-P1 ESI 612.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(500 MHz, MeOD

50

) δ 7.46 (s, 1H), 7.14 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.93–6.89 (m, 1H), 6.81 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.59–5.54 (m, 2H), 5.28–5.12 (m, 1H), 4.07–3.94 (m, 2H), 3.74–3.60 (m, 2H), 3.05–2.99 (m, 2H), 2.79–2.69 (m, 2H), 2.65–2.59 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.92 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.44–1.36 (m, 1H), 0.93 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J=6.5$ Hz, 3H).

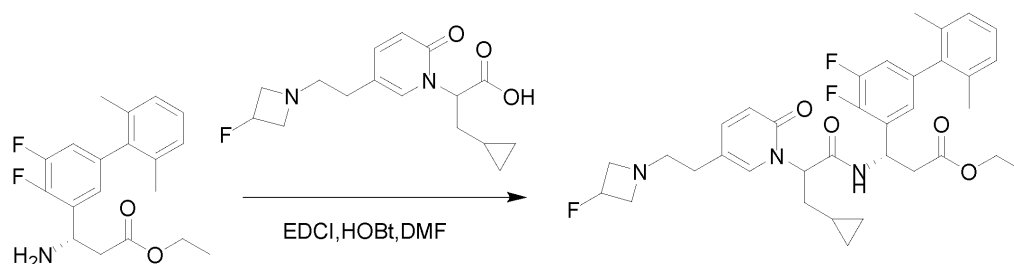
D-P2 ESI 612.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.46 (s, 1H), 7.14 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.93–6.89 (m, 1H), 6.81 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.59–5.54 (m, 2H), 5.28–5.12 (m, 1H), 4.07–3.94 (m, 2H), 3.75–3.60 (m, 2H), 3.06–2.98 (m, 2H), 2.79–2.69 (m, 2H), 2.65–2.59 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.92 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.44–1.36 (m, 1H), 0.93 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J=6.5$ Hz, 3H).

【0992】

3-2. (3S)-3-(3-シクロプロピル-2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (化合物E-P1およびE-P2)の調製

工程1: (3S)-3-(3-シクロプロピル-2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化493】

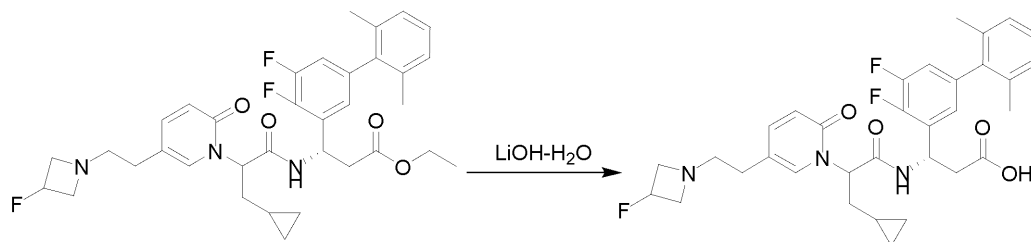


(S)-3-アミノ-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (90 mg, 0.27 mmol)、3-シクロプロピル-2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパン酸 (125 mg, 0.40 mmol)、HOBT (73 mg, 0.54 mmol)、EDCI (104 mg, 0.54 mmol)、および TEA (120 mg, 0.81 mmol)のDMF (2 mL)の混合液を50℃で4時間攪拌した。反応混合液を真空中で濃縮し、C18/40 gカラム上の逆相HPLC (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0~100%)により精製して、黄色油状物として、(3S)-3-(3-シクロプロピル-2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (60 mg)を得た。収率 35% (ESI 624.2 (M+H)⁺)。

【0993】

工程2: (3S)-3-(3-シクロプロピル-2-(5-(2-(3-フルオロアゼ

チジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド)
)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸
【化494】



10

(3S)-3-(3-シクロプロピル-2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(50mg、0.08mmol)を、LiOH-H₂O(13mg、0.32mmol)のMeOH(2mL)とH₂O(0.5mL)の溶液を用いて室温で1時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~60% MeCN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のE-P1(1mg)およびE-P2(1mg)を得た。

20

【0994】

E-P1 ESI 596.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(500MHz, MeOD) δ 7.47(s, 1H), 7.33(d, J=7.2Hz, 1H), 7.07-6.99(m, 3H), 6.88-6.80(m, 1H), 6.71-6.70(m, 1H), 6.34(d, J=9.2Hz, 1H), 5.45(s, 2H), 5.19-5.03(m, 1H), 3.96-3.84(m, 2H), 3.57(s, 2H), 2.97-2.96(m, 2H), 2.67(s, 2H), 2.50(s, 2H), 1.91(s, 5H), 1.79(s, 3H), 0.55(s, 1H), 0.35-0.34(m, 2H), 0.07-0.00(m, 2H).

30

E-P2 ESI 596.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(500MHz, MeOD) δ 7.49(s, 1H), 7.41(d, J=9.0Hz, 1H), 7.15-6.84(m, 5H), 6.50(d, J=9.3Hz, 1H), 5.57-5.44(m, 2H), 5.19-5.07(m, 1H), 3.95-3.59(m, 3H), 2.99(s, 2H), 2.59-2.54(m, 4H), 2.15-2.12(m, 1H), 1.99-1.95(m, 8H), 0.52-0.47(m, 1H), 0.25-0.23(m, 2H), 0.01-0.05(m, 2H).

【0995】

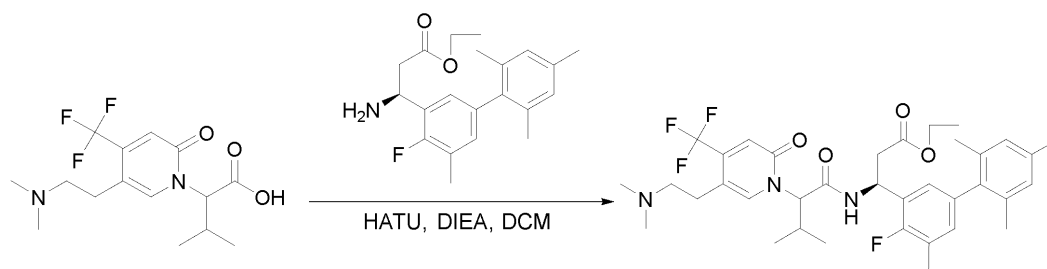
3-3-(3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルブタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸(化合物F-P1およびF-P2)の調製

40

工程1: (3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルブタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

50

【化 4 9 5】

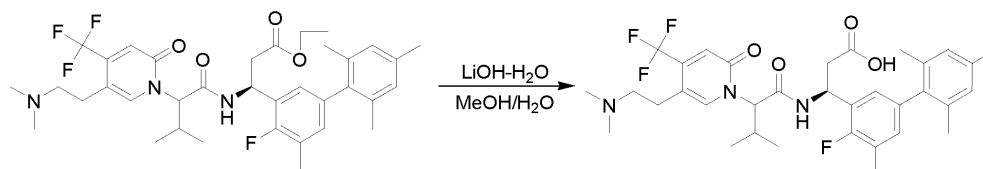


2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 - メチルブタン酸 (150 mg、0.45 mmol)、(S) - エチル 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 2', 4', 5, 6' - テトラメチルビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩 (154 mg、0.45 mmol)、HATU (205 mg、0.54 mmol)、および DIEA (175 mg、1.35 mmol) の DCM (5 mL) の混合液を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム (DCM : MeOH 4 : 1) により精製して、褐色油状物として、(3S) - エチル 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 - メチルブタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 4', 5, 6' - テトラメチルビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩 (100 mg) を得た。収率 33% (ESI 660.3 (M+H)⁺)。

【0996】

工程 2 : (3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 - メチルブタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 4', 5, 6' - テトラメチルビフェニル - 3 - イル) プロパン酸

【化 4 9 6】



(3S) - エチル 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 3 - メチルブタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 4', 5, 6' - テトラメチルビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩 (100 mg、0.15 mmol) を、LiOH-H₂O (32 mg、0.75 mmol) の MeOH (3 mL) と H₂O (1 mL) の溶液を用いて室温で 3 時間処理した。反応混合液を、1 N HCl を用いて pH 4 ~ 5 に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 HPLC A (30 ~ 60% MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の F-P1 (30.0 mg) および F-P2 (32.0 mg) を得た。

【0997】

F-P1 ESI 632.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.95 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.84-6.76 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 5.65-5.54 (m, 1H), 5.26 (d, J=11.3 Hz, 1H), 3.06-2.85 (m, 4H), 2.80-2.63 (m, 8H), 2.53-2.38 (m, 1H), 2.34-2.23 (m, 6H), 1.95 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.17 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.80 (d, J=6.5 Hz, 3H).

F-P2 ESI 632.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ

8.11-7.95 (m, 1H), 7.02-6.83 (m, 5H), 5.76 (s, 1H), 5.24 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 3.27-2.90 (m, 4H), 2.81 (d, $J=3.7$ Hz, 6H), 2.66-2.36 (m, 3H), 2.31 (d, $J=5.7$ Hz, 6H), 1.95 (t, $J=5.8$ Hz, 6H), 0.95 (s, 3H), 0.82-0.66 (m, 3H).

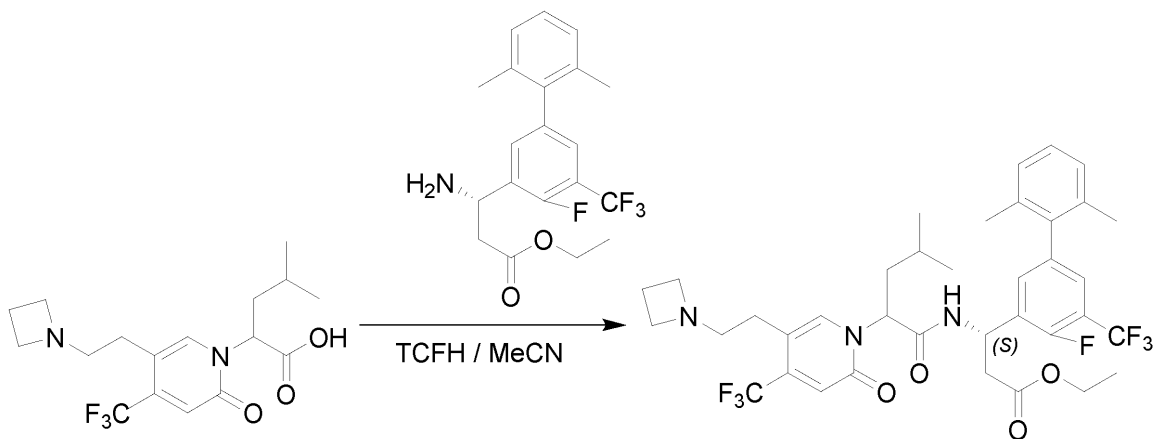
【0998】

3-4. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸(化合物G-P1およびG-P2)の調製

10

工程1: (3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

【化497】



20

2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(150mg、0.42mmol)、(S)-エチル 3-アミノ-3-(4-フルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(161mg、0.42mmol)、TCFH(235mg、0.84mmol)、およびNMI(138mg、1.68mmol)のアセトニトリル(4mL)の混合液を室温で2時間攪拌した。反応混合液を真空中で濃縮し、C18/40gカラム上の逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、無色油状物として、(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(155mg)を得た。収率 51%(ESI 726.1(M+H)⁺)。

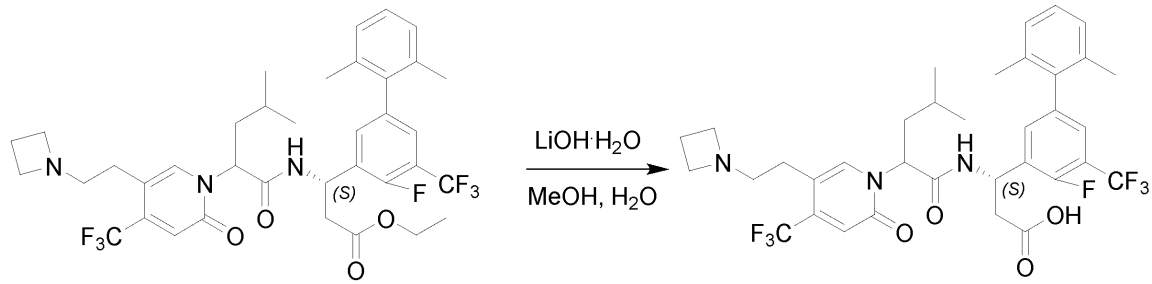
30

【0999】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸

40

【化 4 9 8】



(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(155mg、0.21mmol)を、LiOH-水和物(35mg、0.84mmol)のMeOH(4mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。混合液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A(30~65% MeCN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物G-P1(37.8mg)およびG-P2(49.6mg)を得た。

【1000】

G-P1 ESI 698.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.85(s, 1H), 7.41(d, J=5.0Hz, 1H), 7.36-7.27(m, 1H), 7.21-7.09(m, 3H), 6.74(s, 1H), 5.71-5.54(m, 2H), 4.04(t, J=8.1Hz, 4H), 3.29(t, J=6.7Hz, 2H), 2.86-2.82(m, 2H), 2.78-2.68(m, 2H), 2.50-2.36(m, 2H), 2.08-1.93(m, 5H), 1.86(s, 3H), 1.44-1.41(m, 1H), 1.13-0.79(m, 6H).

G-P2 ESI 698.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.76(s, 1H), 7.50-7.44(m, 1H), 7.41-7.33(m, 1H), 7.22-7.18(m, 1H), 7.14(d, J=7.4Hz, 2H), 6.90(s, 1H), 5.813-5.80(m, 1H), 5.64(t, J=7.7Hz, 1H), 4.13(t, J=8.0Hz, 4H), 3.55-3.34(m, 2H), 2.99-2.88(m, 1H), 2.85-2.81(m, 1H), 2.71-2.66(m, 1H), 2.60-2.54(m, 1H), 2.53-2.43(m, 2H), 2.07-1.93(m, 7H), 1.76-1.61(m, 1H), 1.42-1.37(m, 1H), 0.95-0.83(m, 6H).

【1001】

3-5. ((3S)-3-(2-(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(化合物H-P1およびH-P2)の調製

工程1:エチル(3S)-3-(2-(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

10

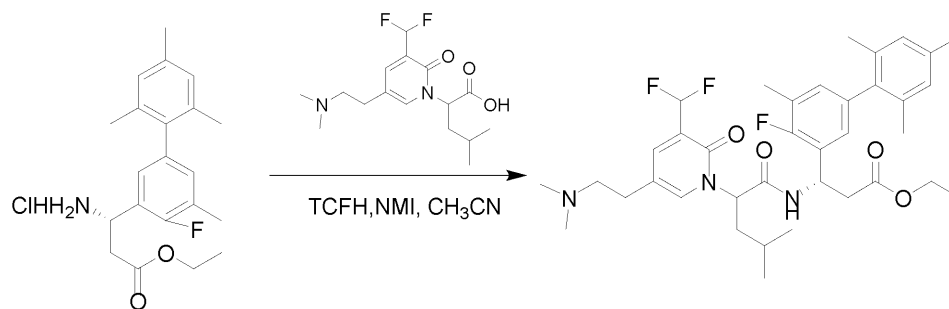
20

30

40

50

【化 4 9 9】



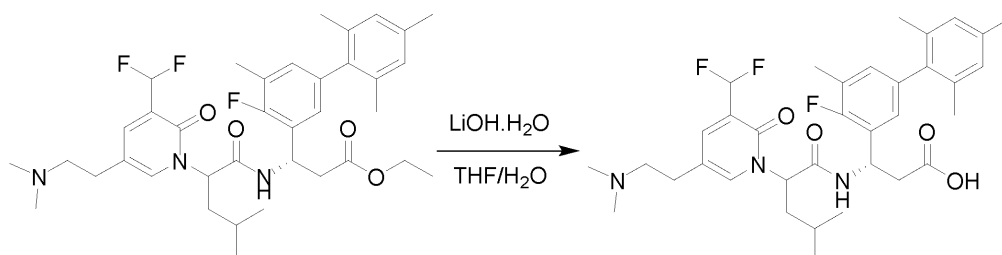
10

(S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル塩酸塩 (120 mg、0.35 mmol)、2-(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (138 mg、0.42 mmol)、TCFH (147 mg、0.52 mmol)、およびNMI (86 mg、1.05 mmol) のアセトニトリル (5 mL) の混合液を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム (DCM: MeOH 4:1) により精製して、褐色固形物として、(3S)-3-(2-(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (150 mg) を得た。収率 65.2% (ESI 656.2 (M+H)⁺)。

【1002】

工程2: (3S)-3-(2-(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

【化 5 0 0】



30

(3S)-3-(2-(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (150 mg、0.23 mmol) を、LiOH-H₂O (95.5 mg、2.3 mmol) のTHF (3 mL) およびH₂O (1 mL) の溶液を用いて室温で3時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH 4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A (30~70% MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のH-P1 (24.0 mg) およびH-P2 (33.0 mg) を得た。

40

【1003】

H-P1 ESI 628.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.71 (s, 2H), 6.78 (s, 2H), 6.76-6.62 (m, 2H), 6.42 (t, J=55.1 Hz, 1H), 5.49-5.45 (m, 1H), 5.30 (t, J=5.7 Hz, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.09-3.0

50

2 (m, 1H), 2.83–2.70 (m, 2H), 2.61 (s, 6H), 2.58–2.50 (m, 1H), 2.48–2.39 (m, 1H), 2.22–2.10 (m, 6H), 1.94–1.84 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.36–1.29 (m, 1H), 0.89–0.78 (m, 6H).

H-P2 ESI 628.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.70 (s, 2H), 6.79–6.71 (m, 4H), 6.49 (t, J=55.1 Hz, 1H), 5.50–5.45 (m, 2H), 3.30–3.23 (m, 1H), 3.18–3.13 (m, 1H), 2.85–2.74 (m, 2H), 2.70 (s, 6H), 2.54–2.43 (m, 1H), 2.39–2.29 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.93–1.85 (m, 1H), 1.83 (d, J=5.9 Hz, 6H), 1.76–1.62 (m, 1H), 1.33–1.30 (m, 1H), 0.80–0.77 (m, 6H).

10

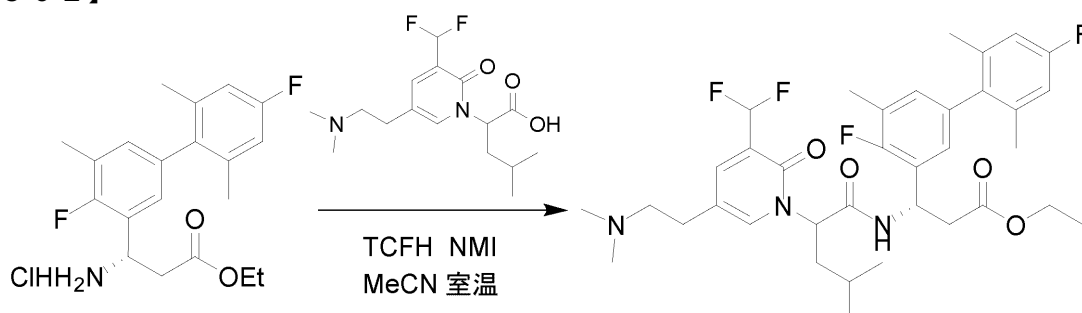
【1004】

3-6. (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(化合物I-P1およびI-P2)の調製

工程1: (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル

20

【化501】



30

2-(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(120mg、0.39mmol)、(S)-3-アミノ-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル塩酸塩(120mg、0.36mmol)、TCFH(120mg、0.54mmol)、およびNMI(75mg、1.08mmol)のアセトニトリル(5mL)の混合液を室温で20時間攪拌した。反応混合液を真空中で濃縮し、C18/40gカラム上の逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、褐色固形物として、(3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(150mg)を得た。収率 63.2% (ESI 660.3 (M+H)⁺)。

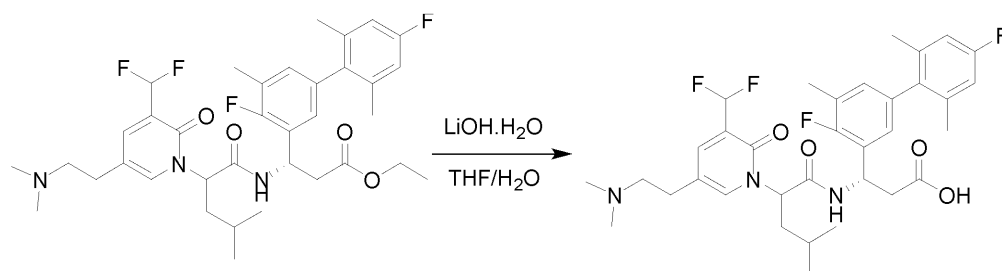
40

【1005】

工程2: (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

50

【化 5 0 2】



(3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(150mg、0.23mmol)を、LiOH-水和物(100mg、2.3mmol)のEtOH(6mL)とH₂O(0.8mL)の溶液を用いて36℃で1時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~60% MeCN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のI-P1(20mg)およびI-P2(22mg)を得た。

【1006】

I-P1 ESI 632.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.72(s, 2H), 6.74-6.67(m, 4H), 6.46(t, J=5.2Hz, 1H), 5.48-5.44(m, 1H), 5.33-5.30(m, 1H), 3.20-3.16(m, 1H), 3.12-3.04(m, 1H), 2.84-2.73(m, 2H), 2.65(s, 6H), 2.59-2.42(m, 2H), 2.17(s, 3H), 1.95-1.83(m, 5H), 1.78(s, 3H), 1.39-1.29(m, 1H), 0.85-0.75(m, 6H).

I-P2 ESI 632.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.84(s, 1H), 7.81(s, 1H), 6.90-6.78(m, 4H), 6.65(t, J=5.2Hz, 1H), 5.63-5.57(m, 2H), 3.48-3.38(m, 1H), 3.32-3.23(m, 1H), 3.02-2.87(m, 2H), 2.83(s, 6H), 2.67-2.54(m, 1H), 2.50-2.41(m, 1H), 2.32(d, J=1.6Hz, 3H), 2.07-2.01(m, 1H), 2.00(d, J=6.2Hz, 6H), 1.88-1.76(m, 1H), 1.50-1.39(m, 1H), 0.96-0.86(m, 6H).

【1007】

3-7. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸(化合物J-P1およびJ-P2)の調製

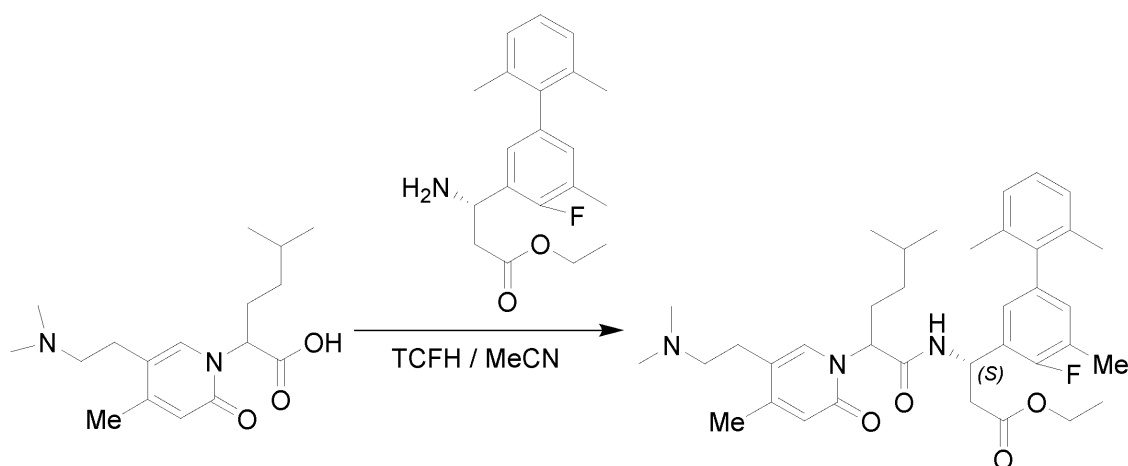
工程1: (3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

20

30

40

【化503】



10

2-((5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサン酸(150mg、0.49mmol)、(S)-エチル 3-アミノ-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(161mg、0.49mmol)、TCFH(274mg、0.98mmol)、およびNMI(201mg、2.45mmol)のアセトニトリル(5mL)の混合液を室温で2時間攪拌した。反応混合液を真空中で濃縮し、C18/40gカラム上の逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、無色油状物として、(3S)-エチル 3-((2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(170mg)を得た。収率 56%(ESI 620.2(M+H)⁺)。

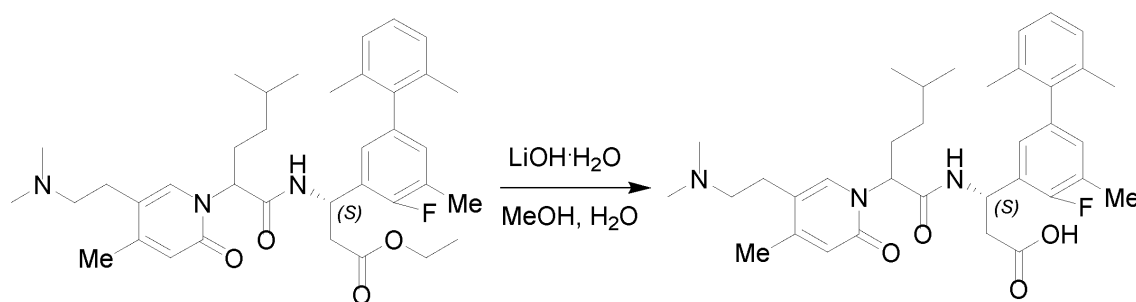
20

【1008】

工程2: (3S)-3-((2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸

30

【化504】



40

(3S)-エチル 3-((2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(170mg、0.27mmol)を、LiOH-水和物(57mg、1.35mmol)のMeOH(4mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。反応混合液を真空中で濃縮し、分取HPLC A(30~60% MeCN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のJ-P1(50mg)およびJ-P2(60.4mg)を得た。

【1009】

J-P1 ESI 592.3(M+H)⁺. 1H NMR(400MHz, MeOD

50

) δ 7.57 (s, 1H), 7.17–7.10 (m, 1H), 7.07 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.87–6.82 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.49 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.26–3.05 (m, 2H), 2.88 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 2.82–2.69 (m, 6H), 2.69–2.58 (m, 2H), 2.26 (t, $J=15.5$ Hz, 6H), 2.22–2.10 (m, 1H), 1.97 (d, $J=16.6$ Hz, 4H), 1.91 (s, 3H), 1.60–1.53 (m, 1H), 1.29–1.14 (m, 1H), 1.09–1.04 (m, 1H), 0.89–0.87 (m, 6H).

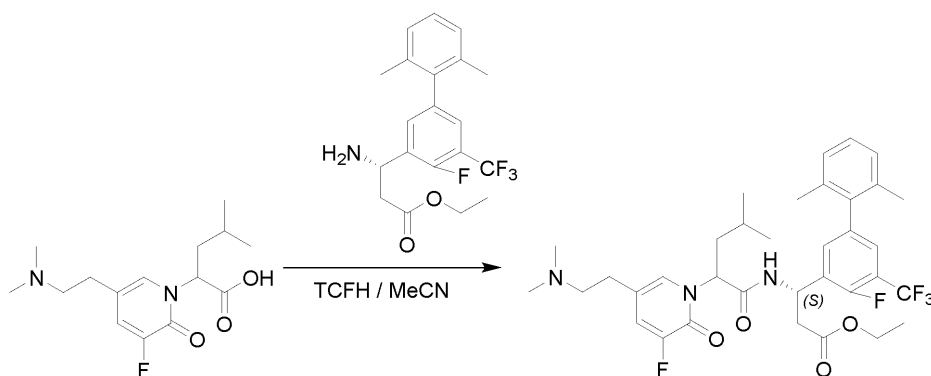
J-P2 ESI 592.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.55 (s, 1H), 7.15–7.07 (m, 3H), 6.91 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.67–5.64 (m, 1H), 5.42 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.31–3.25 (m, 1H), 3.25–3.14 (m, 1H), 2.99–2.88 (m, 2H), 2.86 (d, $J=17.8$ Hz, 6H), 2.65–2.60 (m, 1H), 2.51–2.45 (m, 1H), 2.38–2.19 (m, 6H), 2.19–2.06 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.86–1.77 (m, 1H), 1.57–1.50 (m, 1H), 1.17–1.09 (m, 1H), 1.07–1.01 (m, 1H), 0.84 (t, $J=6.4$ Hz, 6H).

【1010】

3-8. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸 (化合物K-P1およびK-P2) の調製

工程1: (3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

【化505】

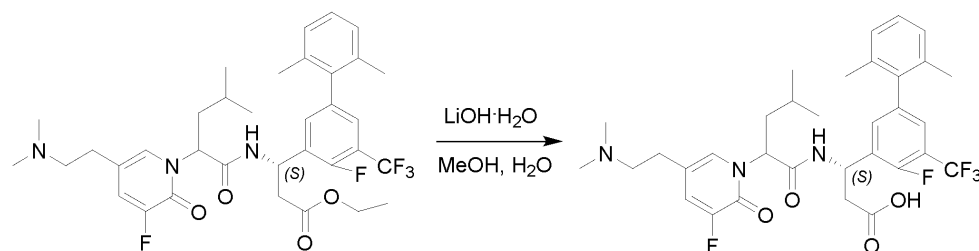


2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (130 mg, 0.44 mmol)、(S)-エチル 3-アミノ-3-(4-フルオロ-2', 6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩 (169 mg, 0.44 mmol)、TCFH (246 mg, 0.88 mmol)、およびNMI (144 mg, 1.76 mmol) のアセトニトリル (4 mL) の混合液を室温で2時間攪拌した。反応混合液を真空中で濃縮し、C18/40 g カラム上の逆相HPLC (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0~100%) により精製して、黄色油状物として、(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩 (150 mg) を得た。収率 51% (ESI 664.2 (M+H)⁺)。

【1011】

工程2：(3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸

【化506】



10

(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(150mg、0.23mmol)を、LiOH-水和物(39mg、0.92mmol)のMeOH(4mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて36℃で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。反応混合液を真空中で濃縮し、分取HPLC A(30~60% MeCN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のK-P1(41mg)およびK-P2(46.8mg)を得た。

20

【1012】

K-P1 ESI 636.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.53(s, 1H), 7.47-7.44(m, 1H), 7.33-7.28(m, 2H), 7.23-7.17(m, 1H), 7.16-7.08(m, 2H), 5.65-5.61(m, 1H), 5.46(t, J=5.7Hz, 1H), 3.38(d, J=7.8Hz, 1H), 3.24-3.17(m, 1H), 2.95-2.84(m, 2H), 2.82-2.64(m, 7H), 2.60-2.54(m, 1H), 2.08-1.97(m, 5H), 1.94(s, 3H), 1.43(s, 1H), 0.96-0.91(m, 6H).

30

K-P2 ESI 636.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.38(s, 1H), 7.33-7.28(m, 2H), 7.24(d, J=6.3Hz, 1H), 7.12-6.99(m, 3H), 5.55-5.49(m, 2H), 3.36-3.25(m, 1H), 3.18-3.12(m, 1H), 2.91-2.79(m, 1H), 2.73(d, J=11.7Hz, 7H), 2.52-2.48(m, 1H), 2.39-2.32(m, 1H), 2.00-1.79(m, 7H), 1.75-1.68(m, 1H), 1.29-1.24(m, 1H), 0.81-0.78(m, 6H).

40

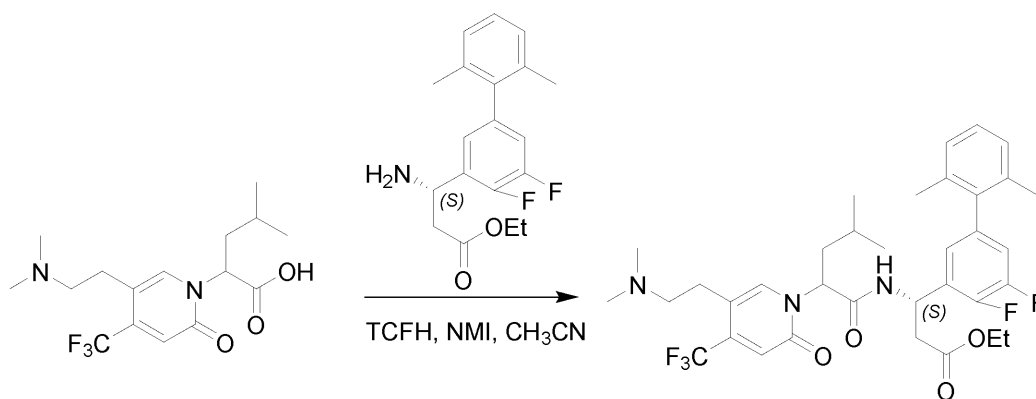
【1013】

3-9. (3S)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(化合物L-P1およびL-P2)の調製

工程1：(3S)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル

50

【化507】



10

2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(100mg、0.29mmol)、(S)-3-アミノ-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(96mg、0.29mmol)、TCFH(100mg、0.34mmol)およびNMI(96.0mg、1.14mmol)のCH₃CN(3mL)の混合液を室温で1.5時間攪拌した。反応混合液を真空中で濃縮し、C18/40gカラム上の逆相HPLC(A:水10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、黄色固形物として、(3S)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(131mg)を得た。収率68.1%(ESI 664.2 [M+H]⁺)。

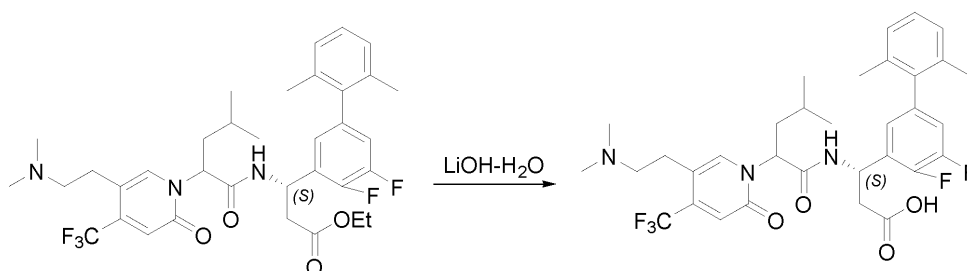
20

【1014】

工程2: (3S)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

【化508】

30



(3S)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(131.0mg、0.19mmol)を、LiOH-H₂O(100.0mg、2.38mmol)のTHF(2mL)と水(0.5mL)の溶液を用いて30℃で1時間処理した。反応混合液を、2N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~60% MeCN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のL-P1(11.1mg)およびL-P2(19.0mg)を得た。

40

【1015】

L-P1 ESI 636.1 (M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.77(s, 1H), 7.05-6.92(m, 3H), 6.83-6.76(m, 2

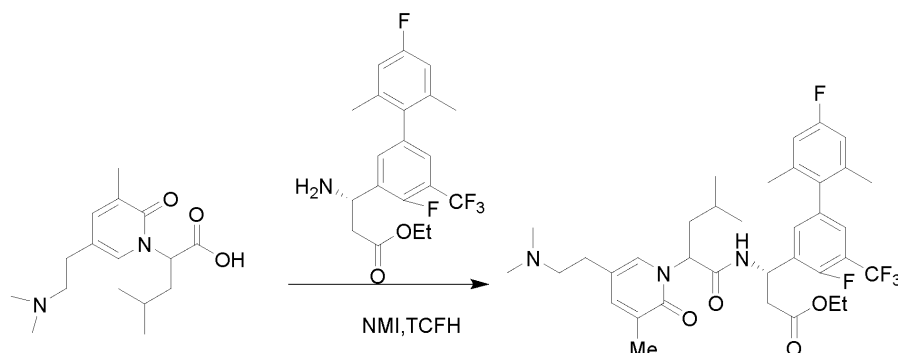
50

L-P2 ESI 636.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.72 (s, 1H), 7.07–6.97 (m, 3H), 6.90–6.80 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 5.63–5.59 (m, 1H), 5.49 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.22–3.08 (m, 2H), 2.88 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.58–2.38 (m, 2H), 1.92–1.83 (m, 7H), 1.64–1.56 (m, 1H), 1.33–1.24 (m, 1H), 0.77 (d, J=6.5 Hz, 6H).

10

工程 1 : (3 S) - 3 - (4 , 4 ' - ジフルオロ - 2 ' , 6 ' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 3 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸エチル

20

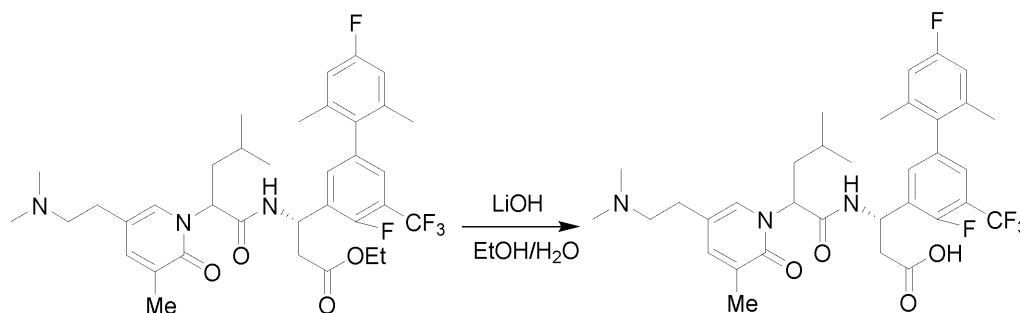


30

【1017】

工程 2: (3S) - 3 - (4, 4' - ジフルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフル
オロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチ
ルアミノ) エチル) - 3 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチ
ルペンタンアミド) プロパン酸

【化 5 1 0】



10

(3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(180mg、0.26mmol)を、LiOH-H₂O(39mg、0.92mmol)のEtOH(3mL)とH₂O(1mL)を用いて室温で1時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~60% MeCN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のM-P1(50mg)およびM-P2(53.0mg)を得た。

【1018】

20

M-P1 ESI 650.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.52(s, 1H), 7.39(s, 1H), 7.33-7.18(m, 2H), 6.88(d, J=9.6Hz, 2H), 5.56-5.47(m, 2H), 3.28-3.17(m, 2H), 2.84-2.69(m, 9H), 2.63-2.57(m, 1H), 2.06-1.92(m, 8H), 1.86(s, 3H), 1.48-1.38(m, 1H), 0.95-0.90(m, 6H).

M-P2 ESI 650.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.56(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.38-7.22(m, 2H), 6.92-6.87(m, 2H), 5.65-5.54(m, 2H), 3.46-3.39(m, 1H), 3.29-3.24(m, 1H), 2.97-2.75(m, 8H), 2.67-2.61(m, 1H), 2.51-2.45(m, 1H), 2.05-1.90(m, 11H), 1.45-1.38(m, 1H), 0.94-0.88(m, 6H).

30

【1019】

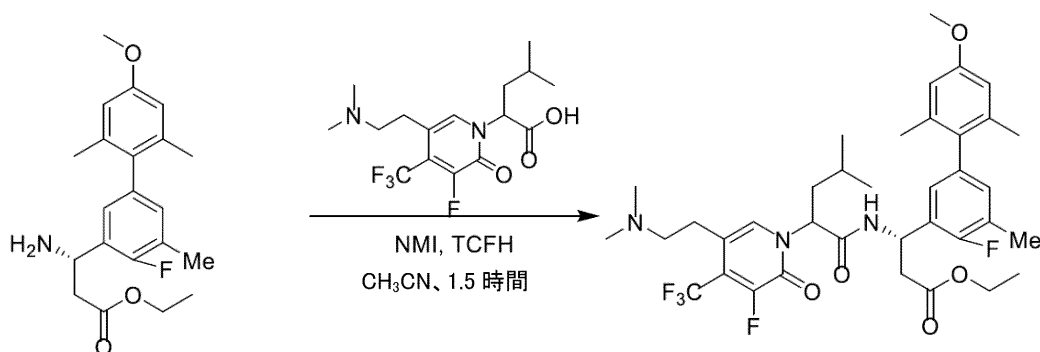
3-11. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-4'-メトキシ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(化合物P-P1およびP-P2)の調製

工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-4'-メトキシ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

40

50

【化511】



10

(S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 4' - メトキシ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (220 mg、0.60 mmol)、2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 3 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸 (100 mg、0.55 mmol)、TCFH (230 mg、0.82 mmol)、および NMI (177 mg、2.18 mmol) のアセトニトリル (10 mL) の混合液を室温で 20 時間攪拌した。反応混合液を真空中で濃縮し、C18 / 40 g カラム上の逆相 HPLC (A : 水 10 mM NH_4HCO_3 、B : MeOH、0 ~ 100%) により精製して、白色固形物として、(3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 3 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 4' - メトキシ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (214 mg) を得た。収率 56% (ESI 708.3 (M+H)⁺)。

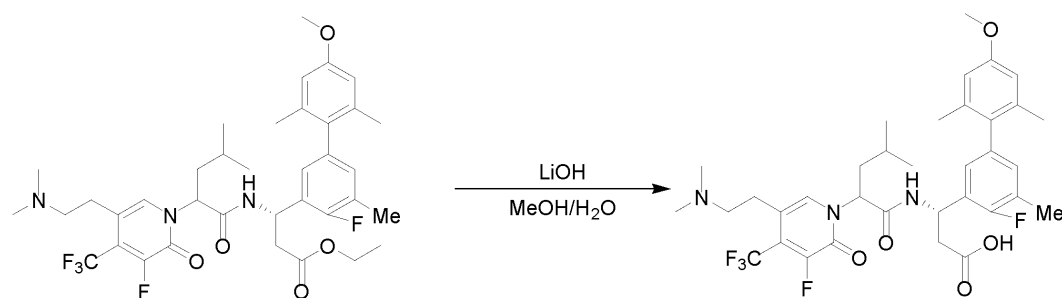
20

【1020】

工程 2 : (3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 3 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 4' - メトキシ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸

【化512】

30



(3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 3 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 4' - メトキシ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (214 mg、0.30 mmol) を、LiOH - H₂O (52 mg、1.24 mmol) の MeOH (3 mL) と H₂O (1 mL) の溶液を用いて室温で 2 時間処理した。反応混合液を、1 N HCl を用いて pH 4 ~ 5 に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 HPLC A (30 ~ 60% CH_3CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の P-P1 (39.8 mg) および P-P2 (48.6 mg) を得た。

40

【1021】

P-P1 ESI 680.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD

50

) δ 7.69 (s, 1H), 6.88–6.85 (m, 2H), 6.64 (d, $J=10.6$ Hz, 2H), 5.73–5.65 (m, 1H), 5.55 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.92 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.17–2.92 (m, 4H), 2.82–2.69 (m, 7H), 2.29 (s, 3H), 2.10–1.94 (m, 5H), 1.83 (s, 1H), 1.51–1.41 (m, 1H), 0.97–0.93 (m, 6H).

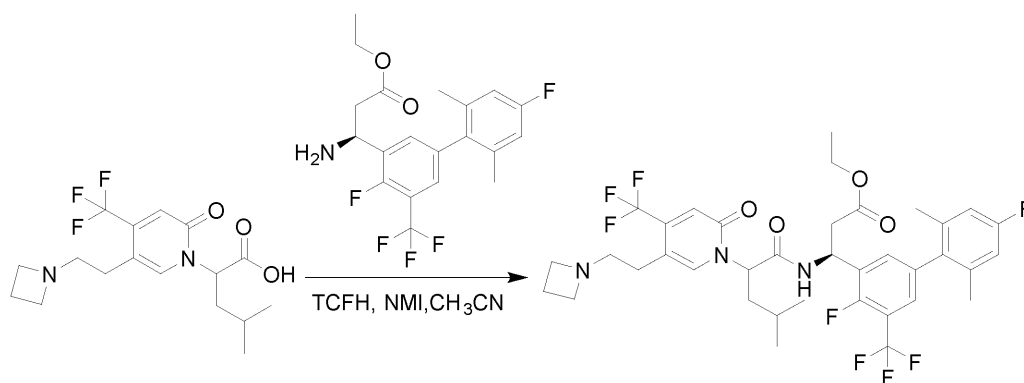
P-P2 ESI 680.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.60 (s, 1H), 6.91 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 6.67 (s, 2H), 5.73–5.70 (m, 1H), 5.61 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.23–3.18 (m, 2H), 3.18–2.95 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.65–2.61 (m, 1H), 2.52–2.47 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.11–1.95 (m, 7H), 1.72–1.66 (m, 1H), 1.45–1.41 (m, 1H), 0.94–0.85 (m, 6H).

【1022】

3-12. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(化合物R-P1およびR-P2)の調製

工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

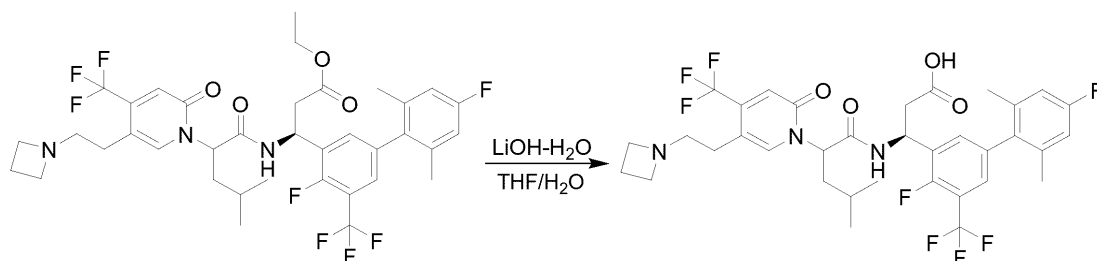
【化513】



2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(100mg、0.28mmol)、(S)-3-アミノ-3-(4,4'-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(112mg、0.28mmol)、NMI(69mg、0.84mmol)、およびTCFH(95mg、0.34mmol)のCH₃CN(5mL)の混合液を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム(MeOH/DCM 7%)により精製して、黄色油状物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(180mg)を得た。収率 87% (ESI 744.1 [M+H]⁺)。【1023】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタ

ンアミド) - 3 - (4, 4'-ジフルオロ-2', 6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) - [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) プロパン酸
【化514】



10

(3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン-1-イル) エチル) - 2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル) - 4-メチルペンタンアミド) - 3 - (4, 4'-ジフルオロ-2', 6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) - [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) プロパン酸エチル (180 mg、0.24 mmol) を、LiOH-H₂O (50 mg、1.20 mmol) の THF (3 mL)、MeOH (2 mL) および H₂O (1 mL) の溶液を用いて室温で16時間処理した。反応混合液を、1N HCl を用いて pH 4~5 に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 HPLC A (30~60% MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の R-P1 (65.0 mg) および R-P2 (35.0 mg) を得た。

20

【1024】

R-P1 ESI 716.2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.64-5.60 (m, 2H), 4.07 (t, J=8.1 Hz, 4H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H), 2.91-2.69 (m, 4H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.06-1.97 (m, 5H), 1.89 (s, 3H), 1.48-1.36 (m, 1H), 0.99-0.91 (m, 6H).

R-P2 ESI 716.2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 5.82-5.78 (m, 1H), 5.63 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.15 (t, J=7.9 Hz, 4H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.99-2.80 (m, 2H), 2.69-2.42 (m, 4H), 2.03-1.92 (m, 7H), 1.76-1.63 (m, 1H), 1.44-1.37 (m, 1H), 0.92-0.89 (m, 6H).

30

【1025】

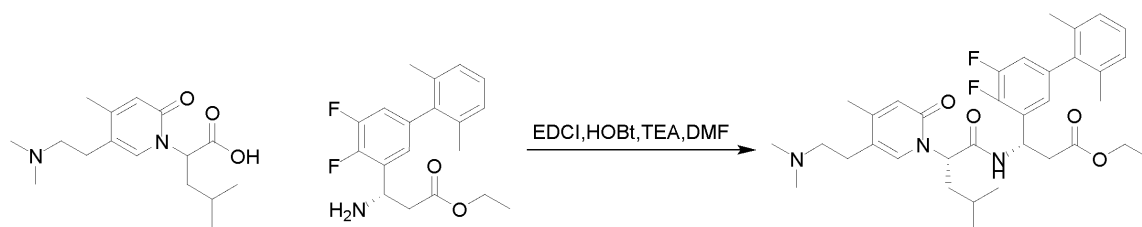
3-13. (S) - 3 - (4, 5-ジフルオロ-2', 6'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル) - 4-メチルペンタンアミド) プロパン酸 (化合物 S-P1 および S-P2) の調製

40

工程1: (S) - 3 - (4, 5-ジフルオロ-2', 6'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル) - 4-メチルペンタンアミド) プロパン酸エチル

50

【化515】

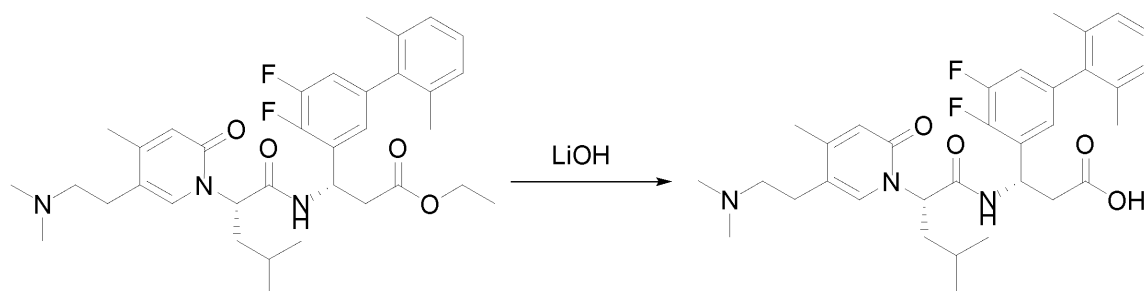


2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(80mg、0.27mmol)、(S)-3-アミノ-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(100mg、0.30mmol)、EDCI(77mg、0.41mmol)、TEA(0.2mL)およびHOBT(36mg、0.27mmol)のアセトニトリル(10mL)の混合液を室温で20時間攪拌した。反応混合液を真空中で濃縮し、C18/40gカラム上の逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、黄色油状物として、(S)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-((S)-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(75mg)を得た。収率 45%(ESI 610.3(M+H)⁺)。

【1026】

工程2: (S)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-((S)-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

【化516】



(S)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-((S)-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(75mg、0.12mmol)を、LiOH-水和物(26mg、0.62mmol)のMeOH(2mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。混合液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A(30~60% MeCN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物S-P1(28mg)およびS-P2(38mg)を得た。

【1027】

S-P1 ESI 582.2(M+H)⁺. ¹H NMR(500MHz, MeOD) δ 7.58(s, 1H), 7.19-7.14(m, 1H), 7.10(d, J=8.6Hz, 2H), 6.96-6.90(m, 1H), 6.83(d, J=5.8Hz, 1H), 6.33(s, 1H), 5.57(s, 1H), 5.52-5.47(m, 1H), 3.33-3.13(m, 2H), 2.88(t, J=7.3Hz, 2H), 2.79(s, 6H), 2.72-2.60(m, 2H), 2.26(s, 3H), 2.03-

1.90 (m, 8H), 1.40 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 0.95–0.91 (m, 6H).

S-P2 ESI 582.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.54 (s, 1H), 7.19–7.15 (m, 1H), 7.11 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.01–6.95 (m, 1H), 6.90 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.67–5.64 (m, 1H), 5.61–5.55 (m, 1H), 3.24–3.18 (m, 1H), 2.97–2.84 (m, 8H), 2.63 (dd, $J=15.2, 4.2$ Hz, 1H), 2.49 (dd, $J=15.2, 9.9$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.99–1.93 (m, 1H), 1.81–1.73 (m, 1H), 1.41–1.37 (m, 1H), 0.90–0.88 (m, 6H).

10

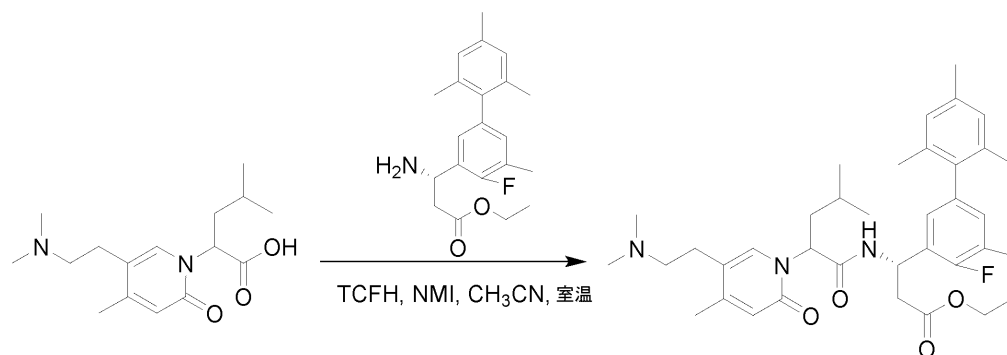
【1028】

3-14. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (化合物T-P1およびT-P2) の調製

工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

20

【化517】



30

2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (100.0 mg, 0.34 mmol)、(S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (117.0 mg, 0.34 mmol)、TCFH (190.4 mg, 0.68 mmol)、NMI (115.5 mg, 1.36 mmol) のCH₃CN (5 mL) の混合液を室温で2時間攪拌した。反応混合液を真空中で濃縮し、C18/40 g カラム上の逆相HPLC (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0~100%) により精製して、白色油状物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (95.0 mg) を得た。収率 45% (ESI 620.3 (M+H)⁺)。

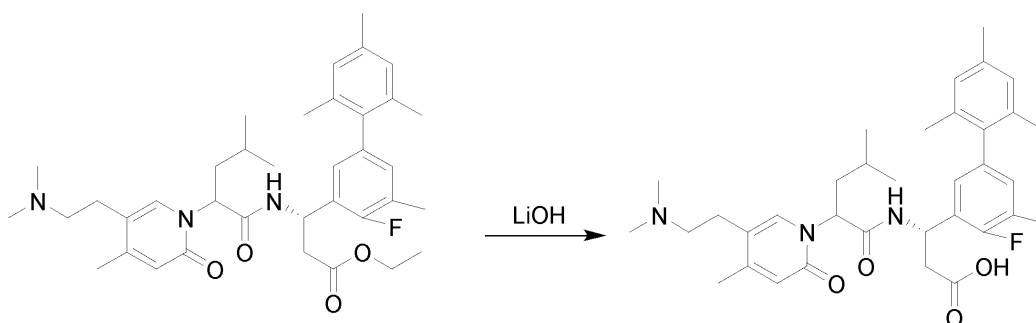
40

【1029】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

50

【化 5 1 8】



10

(3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(95.0mg、0.15mmol)を、LiOH-H₂O(25.2mg、0.60mmol)のMeOH(4mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~60% MeCN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のT-P1(26.2mg)およびT-P2(58.3mg)を得た。

20

【1030】

T-P1 ESI 592.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.54(s, 1H), 6.89(d, J=3.6Hz, 2H), 6.85-6.72(m, 2H), 6.32(s, 1H), 5.69-5.56(m, 1H), 5.53-5.41(m, 1H), 3.04-2.84(m, 2H), 2.79(t, J=7.3Hz, 2H), 2.71-2.51(m, 8H), 2.36-2.17(m, 9H), 2.06-1.88(m, 5H), 1.83(s, 3H), 1.51-1.30(m, 1H), 1.02-0.82(m, 6H).

T-P2 ESI 592.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.56(s, 1H), 6.98-6.82(m, 4H), 6.44(s, 1H), 5.69-5.50(m, 2H), 3.20(d, J=38.2Hz, 2H), 2.85(d, J=33.5Hz, 8H), 2.70-2.40(m, 2H), 2.38-2.19(m, 9H), 2.04-1.87(m, 7H), 1.85-1.70(m, 1H), 1.47-1.26(m, 1H), 0.99-0.78(m, 6H).

30

【1031】

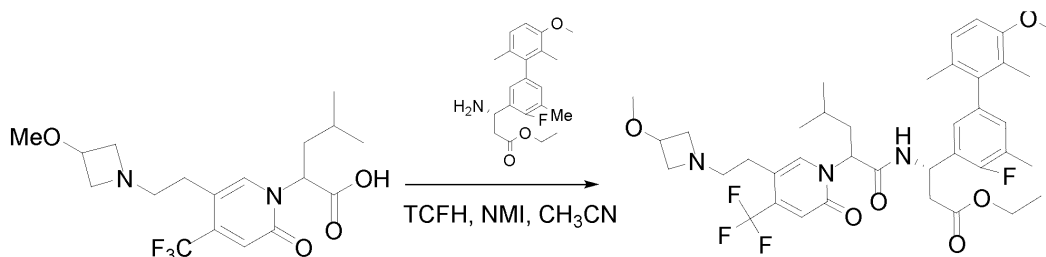
3-15. (3S)-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(化合物N-P1およびN-P2)の調製

40

工程1: (3S)-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル

50

【化519】

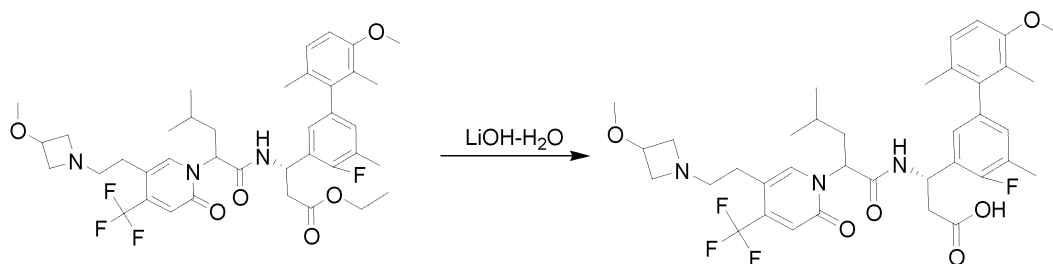


2- (5- (2- (3-メトキシアゼチジン-1-イル) エチル) -2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタン酸 (272 mg、0.70 mmol、1.25当量)、(S)-3-アミノ-3- (4-フルオロ-3'-メトキシ-2', 5, 6'-トリメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) プロパン酸エチル (200 mg、0.56 mmol、1.00当量)、NMI (0.5 mL) およびTCFH (232 mg、0.83 mmol、1.50当量) のCH₃CN (5 mL) の混合液を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A (30~60% CH₃CN) により精製して、(3S)-3- (4-フルオロ-3'-メトキシ-2', 5, 6'-トリメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) -3- (2- (5- (2- (3-メトキシアゼチジン-1-イル) エチル) -2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタンアミド) プロパン酸エチル (201 mg) を得た。収率 49% (ESI 732.2 [M+H]⁺)。

【1032】

工程2: (3S)-3- (4-フルオロ-3'-メトキシ-2', 5, 6'-トリメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) -3- (2- (5- (2- (3-メトキシアゼチジン-1-イル) エチル) -2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタンアミド) プロパン酸

【化520】



(3S)-3- (4-フルオロ-3'-メトキシ-2', 5, 6'-トリメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) -3- (2- (5- (2- (3-メトキシアゼチジン-1-イル) エチル) -2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタンアミド) プロパン酸エチル (201 mg、0.27 mmol、1.00当量) を、LiOH-H₂O (44 mg、1.08 mmol、4.00当量) のMeOH (10 mL) とH₂O (5 mL) の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH 4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A (30~60% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のN-P1 (31 mg) およびN-P2 (41 mg) を得た。

【1033】

N-P1 ESI 704.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.03-6.79 (m, 5H), 5.69-5.58 (m, 2H), 4.21-4.18 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.76-3.70 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.24-3.20 (m, 2H), 2.84-2.72 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.98 (t, J=7.6 Hz, 2H)

), 1.92–1.68 (m, 6H), 1.48–1.41 (m, 1H), 0.98–0.93 (m, 6H).

N-P2 ESI 704.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.76 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.01–6.80 (m, 4H), 5.74–5.62 (m, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.75–3.66 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.30–3.15 (m, 2H), 2.85–2.63 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.09–1.89 (m, 4H), 1.86 (d, J=3.1Hz, 3H), 1.74–1.67 (m, 1H), 1.42–1.39 (m, 1H), 0.90 (d, J=6.3Hz, 6H).

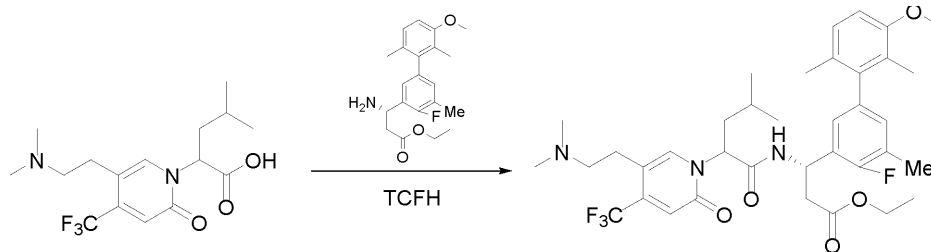
10

【1034】

3-16. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (化合物U-P1およびU-P2) の調製
工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化521】

20



2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (232mg、0.67mmol、1.20当量)、(S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (200mg、0.56mmol、1.00当量)、NMI (0.5mL) およびTCFH (233mg、0.83mmol、1.50当量)のCH₃CN (5mL)の混合液を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A (30~60% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (250mg)を得た。収率 65% (ESI 690.2 [M+H]⁺)。

30

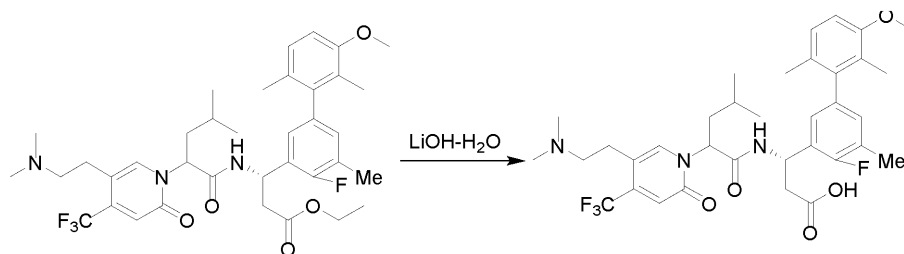
【1035】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

40

50

【化 5 2 2】



(3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-4'-メトキシ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (250mg、0.32mmol、1.00当量) を、LiOH-H₂O (19mg、0.81mmol、2.50当量) の MeOH (5mL) と H₂O (0.5mL) の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HCl を用いて pH 4~5 に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 HPLC A (30~60% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の U-P1 (40.0mg) および U-P2 (55.0mg) を得た。

【1036】

U-P1 ESI 662.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.86-6.76 (m, 4H), 5.70-5.66 (m, 1H), 5.58-5.55 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.15-3.03 (m, 2H), 2.97-2.93 (m, 2H), 2.74-2.69 (m, 8H), 2.29 (s, 3H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.92-1.67 (m, 6H), 1.48-1.41 (m, 1H), 0.97-0.93 (m, 6H).

U-P2 ESI 662.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.03-6.79 (m, 4H), 5.73-5.69 (m, 1H), 5.61 (t, J=7.7Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.33-3.22 (m, 2H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.24-1.88 (m, 4H), 1.86 (d, J=3.1Hz, 3H), 1.81-1.60 (m, 1H), 1.45-1.37 (m, 1H), 0.90-0.88 (m, 6H).

【1037】

3-17. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-4'-メトキシ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (化合物 V-P1 および V-P2) の調製

工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-4'-メトキシ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

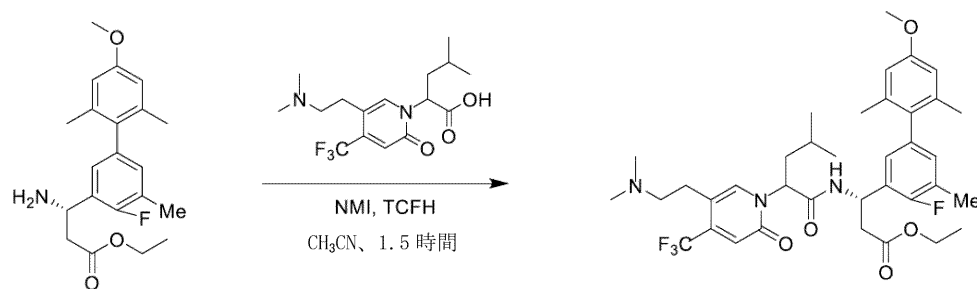
10

20

30

40

【化 5 2 3】



10

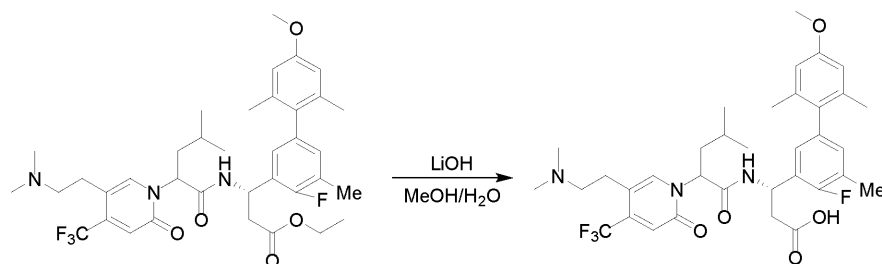
2- (5- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタン酸 d (170 mg、0.49 mmol)、(S)-3-アミノ-3- (4-フルオロ-4'-メトキシ-2', 5, 6'-トリメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) プロパン酸エチル (176 mg、0.49 mmol)、NMI (160 mg、1.96 mmol) および TCFH (205.8 mg、0.74 mmol) の CH₃CN (10 mL) の混合液を室温で 1.5 時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (DCM: MeOH 9:1) により精製して、黄色固形物として、(3S)-3- (2- (5- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタンアミド) -3- (4-フルオロ-4'-メトキシ-2', 5, 6'-トリメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) プロパン酸エチル (131 mg) を得た。収率 39% (ESI 690.3 [M+H]⁺)。

20

【1038】

工程 2: (3S)-3- (2- (5- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタンアミド) -3- (4-フルオロ-4'-メトキシ-2', 5, 6'-トリメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) プロパン酸

【化 5 2 4】



30

(3S)-3- (2- (5- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタンアミド) -3- (4-フルオロ-4'-メトキシ-2', 5, 6'-トリメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) プロパン酸エチル (131 mg、0.19 mmol) を、LiOH-H₂O (32 mg、0.76 mmol) の MeOH (10 mL) および H₂O (5 mL) の溶液を用いて室温で 2 時間処理した。反応混合液を、1 N HCl を用いて pH 4~5 に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 HPLC A (30~60% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の V-P1 (24 mg) および V-P2 (15 mg) を得た。

40

【1039】

V-P1 ESI 662.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 6.85 (t, J=7.6 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.63 (d, J=18.7 Hz, 2H), 5.68 (t, J=7.9 Hz, 1H), 5.57-5.54 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.12-3.02 (

50

m, 2H), 2.98–2.90 (m, 2H), 2.90–2.46 (m, 8H), 2.28 (s, 3H), 2.06–1.94 (m, 5H), 1.80 (s, 3H), 1.48–1.41 (m, 1H), 0.97–0.93 (m, 6H).

V-P2 ESI 662.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.87 (s, 1H), 6.92–6.90 (m, 3H), 6.67 (s, 2H), 5.73–5.70 (m, 1H), 5.62 (t, J=7.6Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.30–3.20 (m, 2H), 3.01–2.97 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.70–2.59 (m, 1H), 2.55–2.50 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.98 (d, J=4.0Hz, 7H), 1.73–1.68 (m, 1H), 1.43–1.36 (m, 1H), 0.90–0.88 (m, 6H).

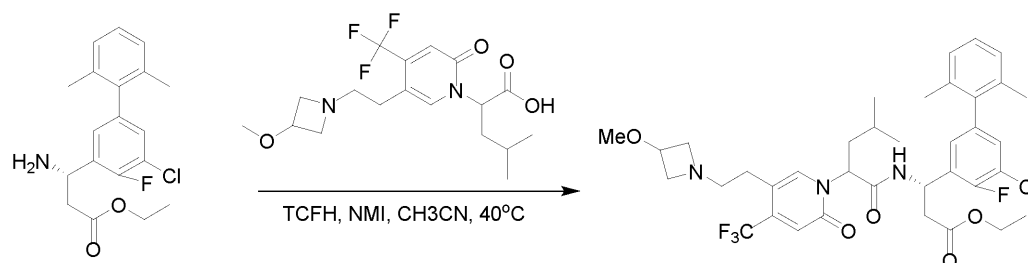
10

【1040】

3-18. (3S)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2', 6'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(化合物W-P1およびW-P2)の調製
工程1: (3S)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2', 6'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル

【化525】

20



2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(167mg、0.43mmol)、(S)-3-アミノ-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2', 6'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(150mg、0.43mmol)、TCFH(182mg、0.65mmol)、およびNMI(176mg、2.15mmol)のCH₃CN(4mL)の混合液を40℃で2時間攪拌した。反応混合液を真空中で濃縮し、C18/40gカラム上の逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、黄色油状物として、(3S)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2', 6'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(150mg)を得た。収率 48%(ESI 722.2 (M+H)⁺)。

30

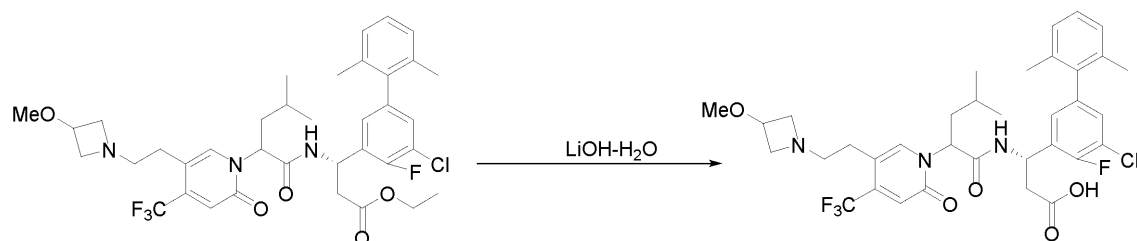
【1041】

工程2: (3S)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2', 6'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

40

50

【化526】



(3S)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(150mg、0.21mmol)を、LiOH-H₂O(42mg、1mmol)のMeOH(3mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~60% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のW-P1(46mg)およびW-P2(57mg)を得た。

【1042】

W-P1 ESI 694.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.85(s, 1H), 7.21-7.00(m, 5H), 6.74(s, 1H), 5.72-5.50(m, 2H), 4.27-4.08(m, 3H), 3.80-3.61(m, 2H), 3.31(s, 3H), 3.26-3.09(m, 2H), 2.86-2.70(m, 4H), 2.09-1.93(m, 5H), 1.84(s, 3H), 1.50-1.37(m, 1H), 1.04-0.83(m, 6H).

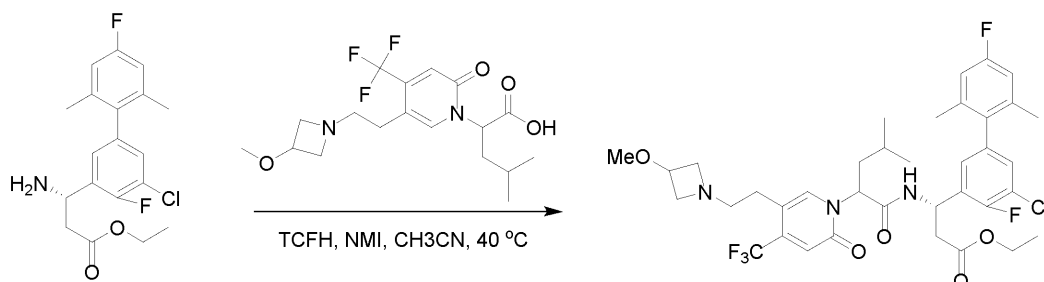
W-P2 ESI 694.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.75(s, 1H), 7.26-7.06(m, 5H), 6.90(s, 1H), 5.79-5.70(m, 1H), 5.63(t, J=7.7Hz, 1H), 4.44-4.22(m, 3H), 3.98-3.76(m, 2H), 3.41-3.34(m, 5H), 2.99-2.74(m, 2H), 2.70-2.49(m, 2H), 2.08-1.89(m, 7H), 1.77-1.62(m, 1H), 1.48-1.32(m, 1H), 0.90(d, J=6.4Hz, 6H).

【1043】

3-19. (3S)-3-(5-クロロ-4,4'-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(化合物X-P1およびX-P2)の調製

工程1: (3S)-3-(5-クロロ-4,4'-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩エチル

【化527】



10

20

30

40

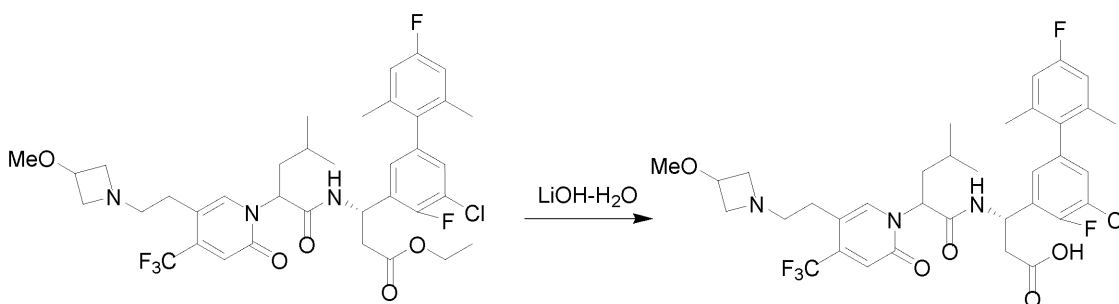
50

2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(160mg、0.41mmol)、(S)-3-アミノ-3-(5-クロロ-4,4'-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(150mg、0.41mmol)、TCFH(174mg、0.62mmol)およびNMI(168mg、2.05mmol)のCH₃CN(4mL)の混合液を40℃で2時間攪拌した。反応混合液を真空中で濃縮し、C18/40gカラム上の逆相HPLC(A:水10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、黄色油状物として、(3S)-3-(5-クロロ-4,4'-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(150mg)を得た。収率 49% (ESI 740.2 (M+H)⁺)。

【1044】

工程2: (3S)-3-(5-クロロ-4,4'-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

【化528】



(3S)-3-(5-クロロ-4,4'-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(150mg、0.20mmol)を、LiOH-H₂O(42mg、1mmol)のMeOH(3mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~60% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のX-P1(35mg)およびX-P2(49mg)を得た。

【1045】

X-P1 ESI 712.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.85(s, 1H), 7.13(d, J=6.6Hz, 1H), 7.07-7.00(m, 1H), 6.90-6.79(m, 2H), 6.74(s, 1H), 5.72-5.48(m, 2H), 4.26-4.07(m, 3H), 3.80-3.64(m, 2H), 3.32(s, 3H), 3.19(t, J=6.2Hz, 2H), 2.86-2.71(m, 4H), 2.08-1.95(m, 5H), 1.86(d, J=4.4Hz, 3H), 1.51-1.36(m, 1H), 1.01-0.88(m, 6H).

X-P2 ESI 712.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.74(s, 1H), 7.25-7.16(m, 1H), 7.15-7.05(m, 1H), 6.93-6.83(m, 3H), 5.81-5.68(m, 1H), 5.63(t, J=7.7Hz, 1H), 4.44-4.23(m, 3H), 3.95-3.78(m, 2H), 3.40-3.34(m, 5H), 3.00-2.75(m, 2H), 2.

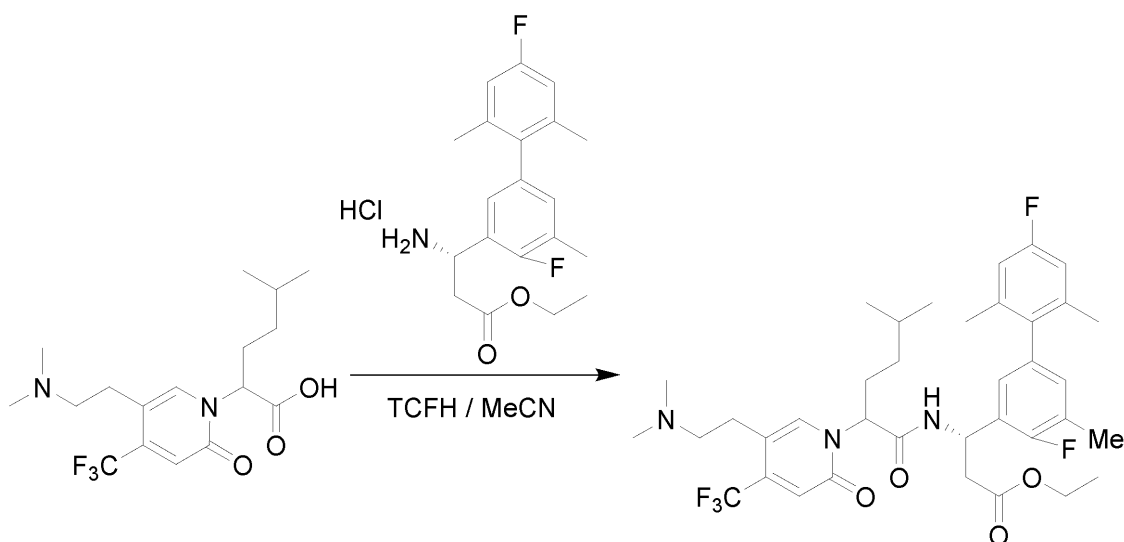
7.0–2.47 (m, 2H), 2.08–1.93 (m, 7H), 1.76–1.64 (m, 1H), 1.47–1.33 (m, 1H), 0.96–0.84 (m, 6H).

【 1 0 4 6 】

3-20. (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチルピフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサンアミド)プロパン酸(化合物Y-P1およびY-P2)の調製

工程 1 : (3 S) - エチル 3 - (4, 4' - ジフルオロ - 2', 5, 6' - トリメチルビフェニル - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - メチルヘキサナムド) プロパン酸塩

【化 5 2 9】

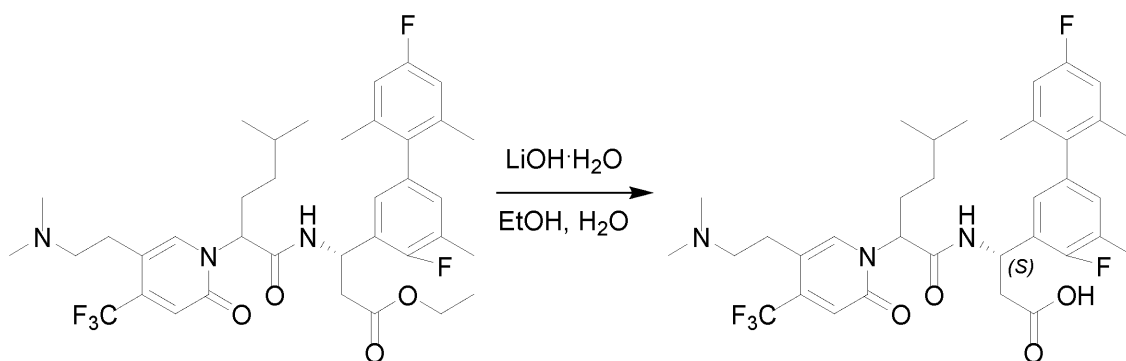


2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサノ酸(273mg、0.75mmol)、(S)-エチル 3-アミノ-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩塩酸塩(164mg、0.39mmol)、TCH(211mg、0.75mmol)、およびNMI(0.45mL、5.70mmol)のアセトニトリル(9mL)の混合液を室温で16時間攪拌した。反応混合液を真空中で濃縮し、C18/40gカラム上の逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~80%)により精製して、褐色固形物として、(3S)-エチル 3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサノアミド)プロパン酸塩(262mg)を得た。収率 97%(ESI 692.3(M+H)⁺)。

【1047】

工程 2: (3S) - 3 - (4, 4' - ジフルオロ - 2', 5, 6' - トリメチルビフェニル - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 5 - メチルヘキサナムド) プロパン酸

【化 5 3 0】



10

(3S)-エチル 3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサナムド)プロパン酸塩(262mg、0.38mmol)を、LiOH-水和物(80mg、1.90mmol)のEtOH(6mL)とH₂O(0.10mL)の溶液を用いて36℃で1時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。反応混合液を真空中で濃縮し、分取HPLC A(30~60% MeCN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のY-P1(68mg)およびY-P2(66mg)を得た。

20

【1048】

Y-P1 ESI 664.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.89(s, 1H), 6.87-6.85(m, 1H), 6.83-6.78(m, 2H), 6.76-6.73(m, 1H), 6.70(s, 1H), 5.56-5.52(m, 1H), 5.50-5.46(m, 1H), 3.10-3.03(m, 2H), 2.95-2.91(m, 2H), 2.75-2.66(m, 8H), 2.26(d, J=1.2Hz, 3H), 2.22-2.14(m, 1H), 2.00-1.92(m, 4H), 1.78(s, 3H), 1.60-1.53(m, 1H), 1.29-1.18(m, 1H), 1.13-1.04(m, 1H), 0.88(d, J=2.8Hz, 3H), 0.86(d, J=2.8Hz, 3H).

30

Y-P2 ESI 664.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.92(s, 1H), 6.95-6.93(m, 1H), 6.91-6.88(m, 1H), 6.87(s, 1H), 6.82(s, 1H), 6.80(s, 1H), 5.72-5.68(m, 1H), 5.47(t, J=7.6Hz, 1H), 3.24-3.12(m, 2H), 3.02-2.93(m, 2H), 2.78(t, J=5.8Hz, 6H), 2.67-2.62(m, 1H), 2.58-2.52(m, 1H), 2.30(d, J=1.6Hz, 3H), 2.13-2.04(m, 1H), 2.00(s, 3H), 1.99(s, 3H), 1.84-1.75(m, 1H), 1.52-1.44(m, 1H), 1.15-0.99(m, 2H), 0.80(d, J=4.0Hz, 3H), 0.77(d, J=4.5Hz, 3H).

40

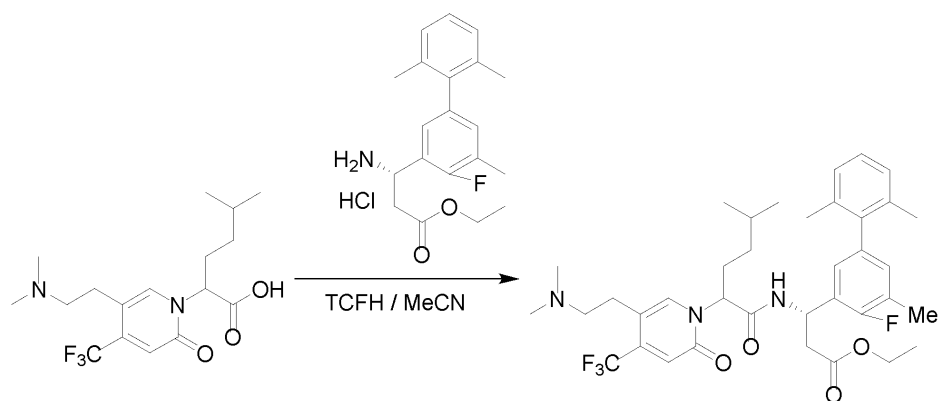
【1049】

3-21. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサナムド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(化合物Z-P1およびZ-P2)の調製

工程1: (3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサナムド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

50

【化 5 3 1】



10

2- (5- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) -5-メチルヘキサン酸 (283 mg、0.78 mmol)、(S)-エチル 3-アミノ-3- (4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチルビフェニル-3-イル) プロパン酸塩塩酸塩 (170 mg、0.46 mmol)、TCFH (248 mg、0.88 mmol)、およびNMI (0.21 mL、2.63 mmol) のアセトニトリル (10 mL) の混合液を室温で20時間攪拌した。反応混合液を真空中で濃縮し、C18/40 gカラム上の逆相HPLC (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0~100%) により精製して、褐色固形物として、(3S)-エチル 3- (2- (5- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) -5-メチルヘキサナムド) -3- (4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチルビフェニル-3-イル) プロパン酸塩 (223 mg) を得た。収率 71% (ESI 674.3 (M+H)⁺)。

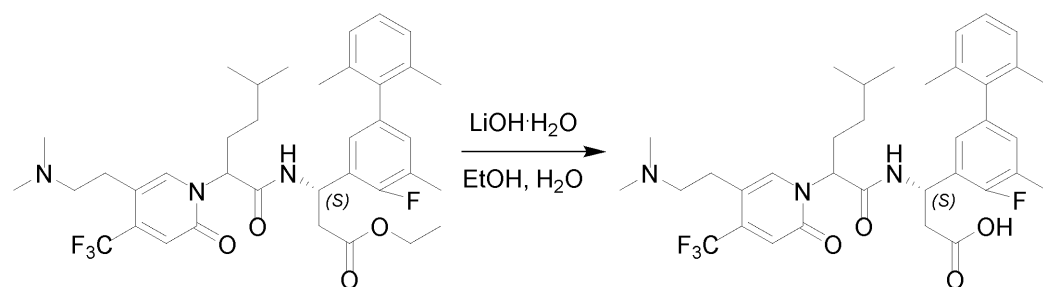
20

【1050】

工程2: (3S)-3- (2- (5- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) -5-メチルヘキサナムド) -3- (4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) プロパン酸

【化 5 3 2】

30



(3S)-エチル 3- (2- (5- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) -5-メチルヘキサナムド) -3- (4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチルビフェニル-3-イル) プロパン酸塩 (223 mg、0.33 mmol) を、LiOH-水和物 (35 mg、0.82 mmol) のEtOH (6 mL) とH₂O (0.08 mL) の溶液を用いて36℃で1時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH 4~5に酸性化した。反応混合液を真空中で濃縮し、分取HPLC A (30~60% MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のZ-P1 (60 mg) およびZ-P2 (59 mg) を得た。

40

【1051】

Z-P1 ESI 646.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD)

50

δ 7.89 (s, 1H), 7.09 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.89–6.87 (m, 1H), 6.84 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.57–5.54 (m, 1H), 5.51–5.47 (m, 1H), 3.12–3.02 (m, 2H), 2.93 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.73–2.69 (m, 2H), 2.27 (d, $J=1.4$ Hz, 3H), 2.24–2.14 (m, 1H), 2.02–1.90 (m, 4H), 1.79 (s, 3H), 1.61–1.51 (m, 1H), 1.27–1.18 (m, 1H), 1.13–1.03 (m, 1H), 0.88 (d, $J=2.4$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J=2.4$ Hz, 3H).

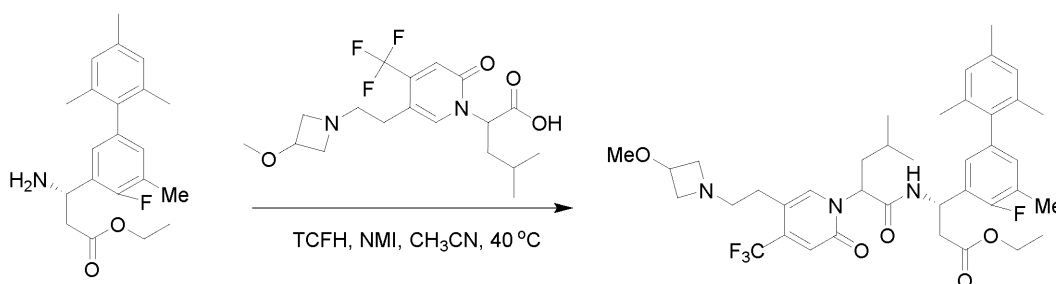
Z-P2 ESI 646.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (s, 1H), 7.13–7.05 (m, 3H), 6.94–6.88 (m, 3H), 5.73–5.69 (m, 1H), 5.45 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.27–3.15 (m, 2H), 2.98 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.66–2.61 (m, 1H), 2.55–2.49 (m, 1H), 2.31 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 2.14–2.05 (m, 1H), 1.99 (d, $J=2.6$ Hz, 6H), 1.82–1.73 (m, 1H), 1.56–1.46 (m, 1H), 1.16–0.99 (m, 2H), 0.81 (t, $J=6.5$ Hz, 6H).

【1052】

3-22. (3S)-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(化合物AA-P1およびAA-P2)の調製

工程1: (3S)-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル

【化533】

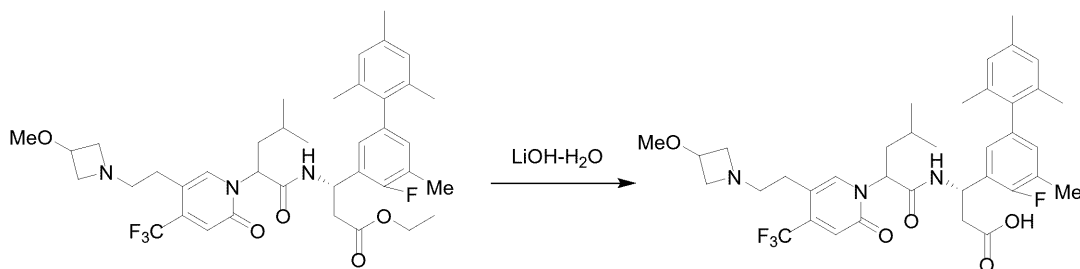


2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(168 mg、0.43 mmol)、(S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(150 mg、0.43 mmol)、TCFH(182 mg、0.65 mmol)、およびNMI(177 mg、2.2 mmol)のCH₃CN(4 mL)の混合液を40°Cで2時間攪拌した。反応混合液を真空中で濃縮し、C18/40 gカラム上の逆相HPLC(A:水 10 mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、黄色油状物として、(3S)-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(160 mg)を得た。収率 51% (ESI 716.2 (M+H)⁺)。

【1053】

工程2：(3S)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

【化534】



10

(3S)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(160mg、0.22mmol)を、LiOH-H₂O(42mg、1mmol)のMeOH(3mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~60% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のAA-P1(46mg)およびAA-P2(61mg)を得た。

20

【1054】

AA-P1 ESI 688.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.83(s, 1H), 6.97-6.81(m, 4H), 6.75(s, 1H), 5.75-5.52(m, 2H), 4.20-4.00(m, 3H), 3.61(d, J=11.2Hz, 2H), 3.30(s, 3H), 3.14(t, J=6.9Hz, 2H), 2.87-2.66(m, 4H), 2.29(s, 6H), 2.04-1.90(m, 5H), 1.80(s, 3H), 1.50-1.38(m, 1H), 1.05-0.88(m, 6H).

30

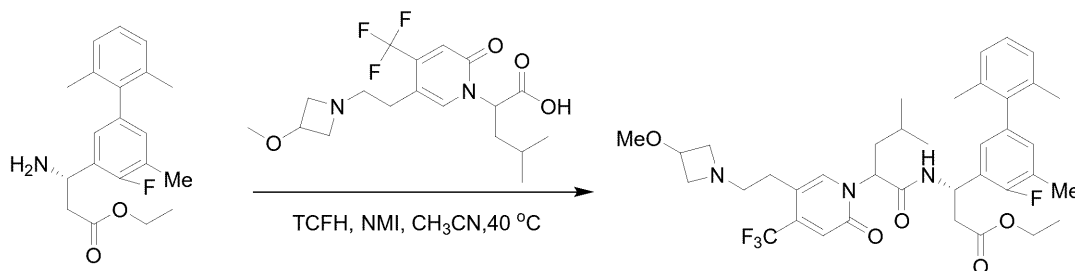
AA-P2 ESI 688.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.74(s, 1H), 6.97-6.84(m, 5H), 5.80-5.69(m, 1H), 5.62(t, J=7.7Hz, 1H), 4.46-4.21(m, 3H), 3.93-3.76(m, 2H), 3.40-3.34(m, 5H), 3.04-2.76(m, 2H), 2.70-2.45(m, 2H), 2.38-2.21(m, 6H), 2.07-1.88(m, 7H), 1.75-1.61(m, 1H), 1.49-1.33(m, 1H), 1.03-0.83(m, 6H).

【1055】

3-23. (3S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(化合物AB-P1およびAB-P2)の調製
工程1：(3S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル

40

【化535】

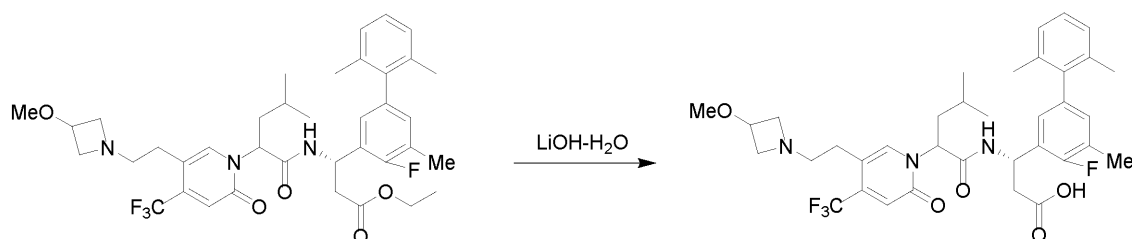


2-((5-((2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(180mg、0.46mmol)、(S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(150mg、0.46mmol)、TCFH(193mg、0.69mmol)およびNMI(188mg、2.3mmol)のCH₃CN(4mL)の混合液を40℃で2時間攪拌した。反応混合液を真空中で濃縮し、C18/40gカラム上の逆相HPLC(A:水10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、黄色油状物として、(3S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-((5-((2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(140mg)を得た。収率43%(ESI 702.1(M+H)⁺)。

【1056】

工程2: (3S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-((5-((2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

【化536】



(3S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-((5-((2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(140mg、0.20mmol)を、LiOH-H₂O(42mg、1mmol)のMeOH(3mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~60% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のAB-P1(34mg)およびAB-P2(46mg)を得た。

【1057】

AB-P1 ESI 674.3(M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.84(s, 1H), 7.16-6.98(m, 3H), 6.88(t, J=7.5Hz, 2H), 6.76(s, 1H), 5.74-5.53(m, 2H), 4.24-4.04(m, 3H), 3.70-3.53(m, 2H), 3.30(s, 3H), 3.14(t, J=7.1Hz, 2H), 2.84-2.66(m, 4H), 2.30(

s, 3 H), 2.03–1.91 (m, 5 H), 1.84 (s, 3 H), 1.52–1.34 (m, 1 H), 1.14–0.86 (m, 6 H).

AB-P2 ESI 674.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1 H), 7.20–7.06 (m, 3 H), 7.00–6.86 (m, 3 H), 5.84–5.71 (m, 1 H), 5.62 (t, J=7.7 Hz, 1 H), 4.46–4.22 (m, 3 H), 3.97–3.75 (m, 2 H), 3.42–3.34 (m, 5 H), 3.00–2.76 (m, 2 H), 2.69–2.45 (m, 2 H), 2.34 (d, J=1.7 Hz, 3 H), 2.09–1.92 (m, 7 H), 1.71–1.59 (m, 1 H), 1.49–1.35 (m, 1 H), 1.04–0.83 (m, 6 H).

10

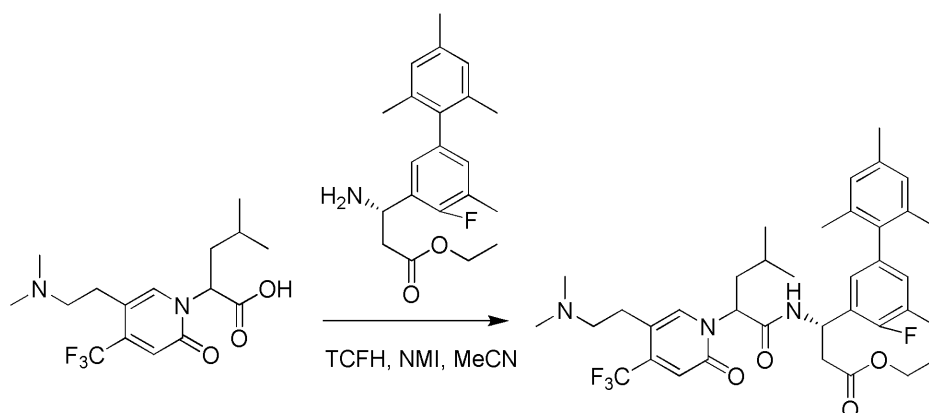
【1058】

3-24. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸(化合物AC-P1およびAC-P2)の調製

工程1: (3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

【化537】

20



30

2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(150 mg、0.43 mmol、1.0当量)、(S)-エチル 3-アミノ-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(148 mg、0.361 mmol、1.29 mmol、3当量)、TCFH(361 mg、1.29 mmol、3当量)およびNMI(176 mg、2.15 mmol、5.0当量)のCH₃CN(5 mL)の混合液を室温で16時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をC18/40 gカラムでの逆相HPLC(A:水 10 mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、黄色固形物として、(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(130 mg)を得た。収率 45% (ESI 674.2 [M+H]⁺)。

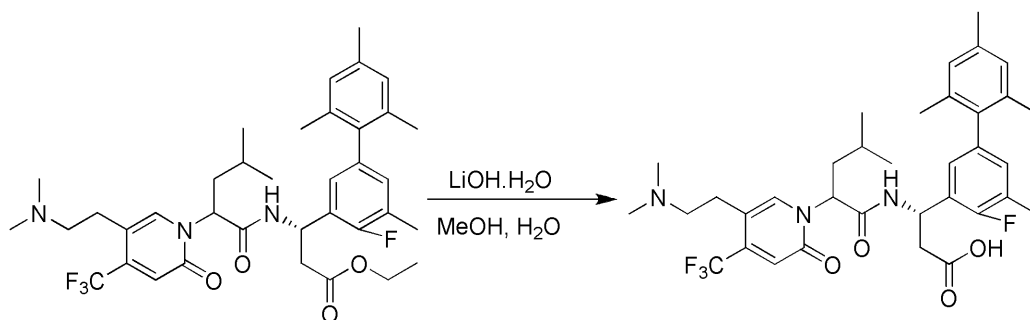
40

【1059】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸

50

【化 5 3 8】



10

(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(130mg、0.19mmol、1.0当量)を、LiOH-H₂O(40mg、0.95mmol、5.0当量)のMeOH(4mL)と水(1mL)の溶液を用いて28℃で1時間処理した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合液を、1N HClを用いてpH5~6に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~60% MeCN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のAC-P1(42mg)およびAC-P2(34mg)を得た。

【1060】

20

AC-P1 ESI 646.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.90(s, 1H), 6.89(s, 1H), 6.84(d, J=8.0Hz, 3H), 6.74(s, 1H), 5.68(t, J=8.0Hz, 1H), 5.57-5.54(m, 1H), 3.12-3.06(m, 2H), 2.95(d, J=7.4Hz, 2H), 2.78-2.67(m, 8H), 2.29(d, J=4.2Hz, 6H), 2.02-1.93(m, 5H), 1.77(s, 3H), 1.47-1.41(m, 1H), 0.97-0.93(m, 6H).

AC-P2 ESI 646.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.87(s, 1H), 6.90(d, J=5.8Hz, 5H), 5.73-5.70(m, 1H), 5.62(t, J=7.6Hz, 1H), 3.30-3.17(m, 2H), 3.00(t, J=6.5Hz, 2H), 2.82(s, 6H), 2.66-2.60(m, 1H), 2.55-2.49(m, 1H), 2.31(d, J=7.7Hz, 6H), 2.01-1.96(m, 7H), 1.76-1.66(m, 1H), 1.43-1.36(m, 1H), 0.93-0.84(m, 6H).

30

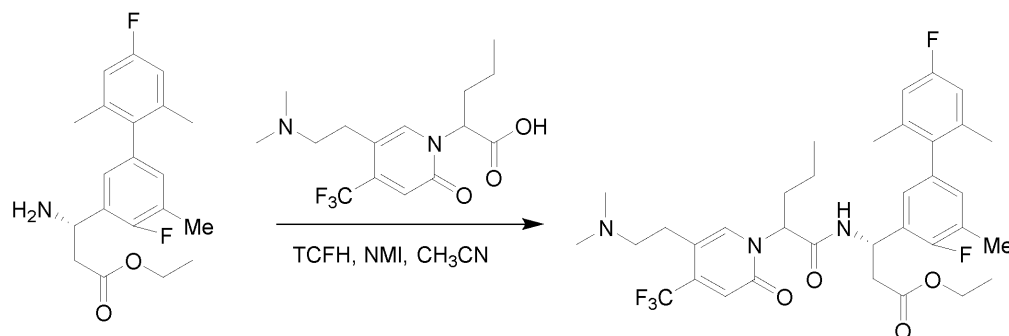
【1061】

3-25. (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)プロパン酸(化合物AD-P1およびAD-P2)の調製

工程1: (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-40
ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)プロパン酸エチル

50

【化539】



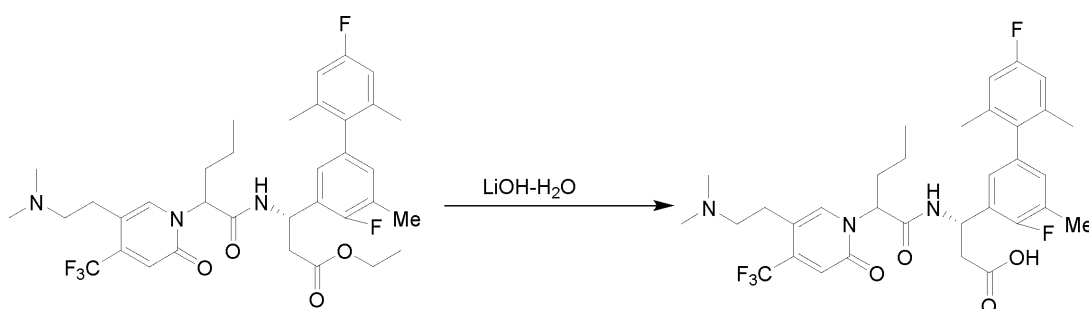
10

(S)-3-amino-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid (150 mg, 0.43 mmol), 2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxiso-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanoic acid (174 mg, 0.52 mmol), TCFH (180 mg, 0.64 mmol) および NMI (70 mg, 0.86 mmol) の CH₃CN (5 mL) の混合液を 20℃ で 2 時間攪拌した。反応混合液を真空中で濃縮し、C18/40 g カラム上の逆相 HPLC (A: 水 10 mM NH₄HCO₃, B: MeOH, 0~100%) により精製して、黄色油状物として、(3S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxiso-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanamide) propanoic acid (200 mg) を得た。収率 70% (ESI 664.3 (M+H)⁺)。

【1062】

工程2: (3S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxiso-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanamide) propanoic acid

【化540】



30

(3S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxiso-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)pentanamide) propanoic acid (200 mg, 0.3 mmol) を、LiOH-H₂O (37 mg, 0.9 mmol) の MeOH (2 mL) と H₂O (1 mL) の溶液を用いて室温で 2 時間処理した。反応混合液を、1 N HCl を用いて pH 4~5 に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 HPLC A (30~60% MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の AD-P1 (57 mg) および AD-P2 (51 mg) を得た。

40

【1063】

AD-P1 ESI 636.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 6.89-6.77 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 5.58-5.55 (m, 2H), 3.16-3.13 (m, 2H), 2.98-2

50

. 95 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.75–2.72 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.18–2.12 (m, 1H), 2.01–2.00 (m, 4H), 1.82 (m, 3H), 1.36–1.31 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.4 Hz, 3H).

AD-P2 ESI 636.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 6.93–6.89 (m, 3H), 6.84 (d, J=9.6 Hz, 2H), 5.72–5.69 (m, 1H), 5.52 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.28–3.22 (m, 2H), 3.02–2.99 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.65–2.61 (m, 1H), 2.55–2.50 (m, 1H), 2.32 (t, J=6.4 Hz, 3H), 2.10–2.05 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.84–1.79 (m, 1H), 1.25–1.23 (m, 2H), 0.90 (t, J=7.4 Hz, 3H).

10

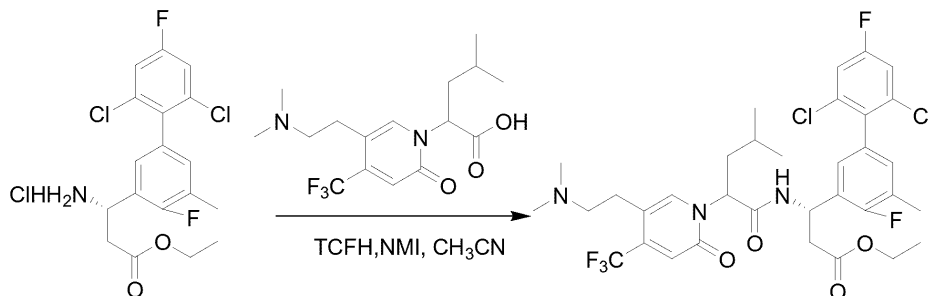
【1064】

3-26. (3S)-3-(2', 6'-ジクロロ-4, 4'-ジフルオロ-5-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(化合物AE-P1およびAE-P2)の調製

工程1: (3S)-3-(2', 6'-ジクロロ-4, 4'-ジフルオロ-5-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル

20

【化541】



30

(S)-3-アミノ-3-(2', 6'-ジクロロ-4, 4'-ジフルオロ-5-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル塩酸塩(450 mg、1.06 mmol)、2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(370 mg、1.06 mmol)、TCFH(356 mg、1.27 mmol)およびNMI(261 mg、3.18 mmol)のCH₃CN(10 mL)の混合液を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム(DCM:MeOH 4:1)により精製して、褐色固形物として、(3S)-3-(2', 6'-ジクロロ-4, 4'-ジフルオロ-5-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(610 mg)を得た。収率 80% (ESI 718.0 (M+H)⁺)。

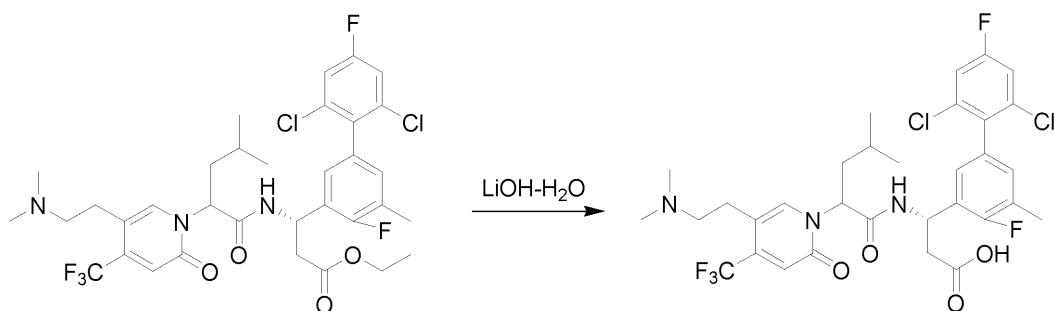
40

【1065】

工程2: (3S)-3-(2', 6'-ジクロロ-4, 4'-ジフルオロ-5-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

50

【化 5 4 2】



10

(3S)-3-(2',6'-ジクロロ-4,4'-ジフルオロ-5-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(110mg、0.15mmol)を、LiOH-H₂O(32mg、0.75mmol)のTHF(3mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で3時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~60% MeCN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のAE-P1(29.0mg)およびAE-P2(31.0mg)を得た。

【1066】

20

AE-P1 ESI 690.0 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.89(s, 1H), 7.38-7.5(m, 1H), 7.29-7.25(m, 1H), 6.99(t, J=7.5Hz, 2H), 6.77(s, 1H), 5.71(t, J=8.0Hz, 1H), 5.60-5.56(m, 1H), 3.05-2.91(m, 4H), 2.80-2.60(m, 8H), 2.29(t, J=0.8Hz, 3H), 1.99(t, J=7.5Hz, 2H), 1.49-1.42(m, 1H), 0.98-0.93(m, 6H).

AE-P2 ESI 690.0 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.88(s, 1H), 7.37(t, J=9.0Hz, 2H), 7.09-7.03(m, 2H), 6.92(s, 1H), 5.76-5.72(m, 1H), 5.65(t, J=7.7Hz, 1H), 3.29-3.10(m, 2H), 3.00(t, J=6.6Hz, 2H), 2.80(s, 6H), 2.66-2.61(m, 1H), 2.56-2.50(m, 1H), 2.34(d, J=1.4Hz, 3H), 2.01-1.94(m, 1H), 1.77-1.61(m, 1H), 1.43-1.37(m, 1H), 0.90-0.87(m, 6H).

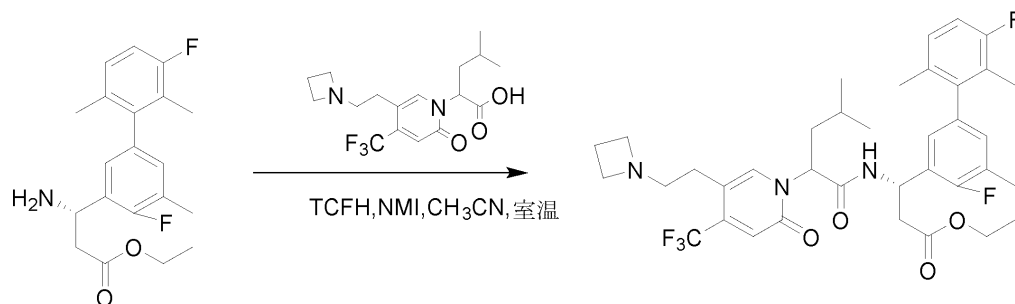
30

【1067】

3-27. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(3',4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(化合物AF-P1およびAF-P2)の調製
工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(3',4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

40

【化543】



10

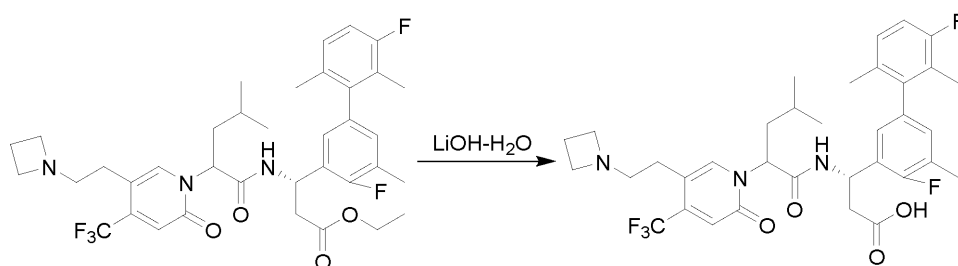
(S)-3-アミノ-3-(3',4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(120.0mg、0.34mmol)、2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(122.4mg、0.34mmol)、TCFH(190.4mg、0.68mmol)、NMI(115.5mg、1.36mmol)のCH₃CN(5mL)の混合液を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、白色油状物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(3',4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(90.0mg)を得た。収率 38%(ESI 690.3(M+H)⁺)。

20

【1068】

工程2:(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(3',4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

【化544】



30

(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(3',4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(90mg、0.13mmol)を、LiOH-H₂O(22mg、0.52mmol)のMeOH(4mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~60% MeCN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のAF-P1(15mg)およびAF-P2(15mg)を得た。

【1069】

AF-P1 ESI 662.2(M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.84(s, 1H), 7.14-7.01(m, 1H), 7.00-6.84(m, 3H), 6.79(d, J=7.3Hz, 1H), 5.70-5.51(m, 2H)

50

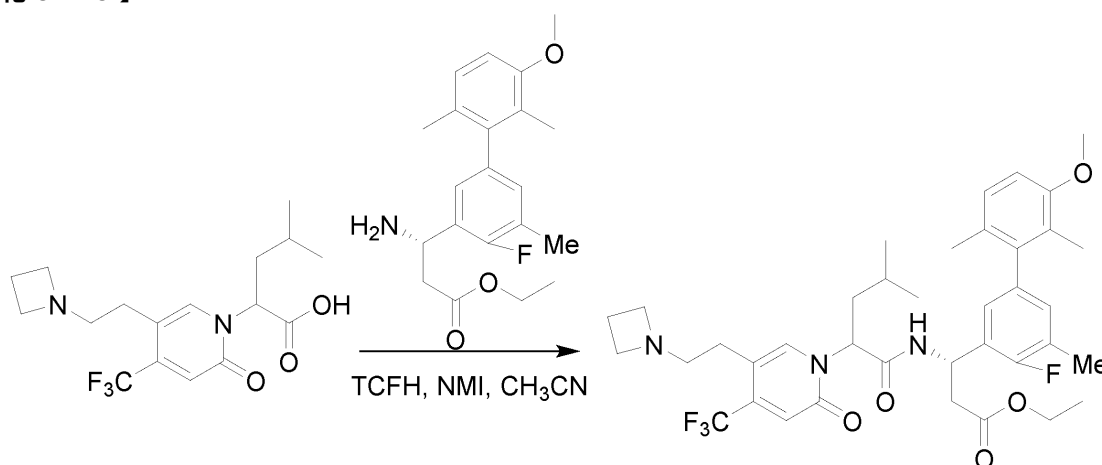
), 4.13–3.94 (m, 4H), 3.28–3.18 (m, 2H), 2.86 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.72 (d, J=6.5 Hz, 2H), 2.54–2.37 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.06–1.95 (m, 3H), 1.96–1.70 (m, 5H), 1.50–1.32 (m, 1H), 1.01–0.83 (m, 6H).

AF-P2 ESI 662.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.19–7.04 (m, 1H), 7.03–6.82 (m, 4H), 5.85–5.70 (m, 1H), 5.61 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.13 (t, J=7.5 Hz, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.94 (d, J=15.8 Hz, 1H), 2.87–2.73 (m, 1H), 2.70–2.58 (m, 1H), 2.56–2.40 (m, 3H), 2.35 (d, J=1.5 Hz, 3H), 2.00 (t, J=7.6 Hz, 4H), 1.94–1.85 (m, 3H), 1.73–1.57 (m, 1H), 1.48–1.36 (m, 1H), 0.91 (d, J=6.6 Hz, 6H).

【 1 0 7 0 】

3-28. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(化合物AG-P1およびAG-P2)の調製
工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化 5 4 5】



2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(160mg、0.44mmol、1.0当量)、(S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(158mg、0.44mmol、1.0当量)、N,N,N,N-テトラメチルククロホルムアミジニウムヘキサフルオロリン酸塩(246mg、0.88mmol、2当量)およびNMI(144mg、1.76mmol、4.0当量)のCH₃CN(5mL)の混合液を室温で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、黄色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)

10

20

30

40

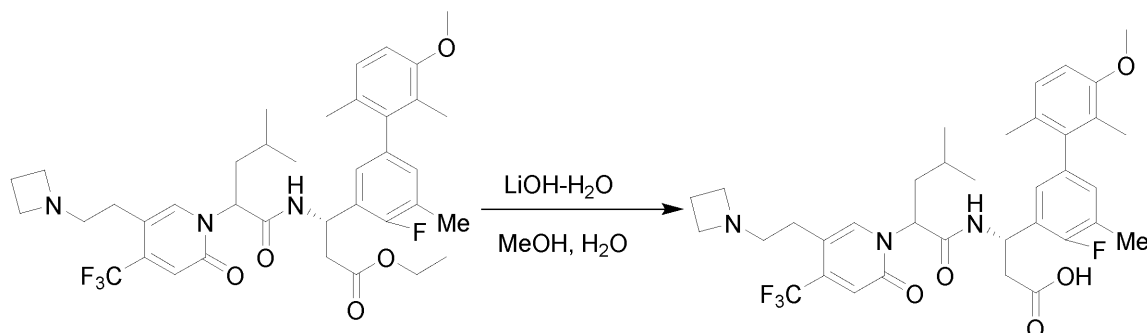
50

) プロパン酸エチル (170mg) を得た。収率 55% (ESI 702.1 [M+H]⁺)。

【1071】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

【化546】



10

(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (170mg、0.24mmol、1.0当量) を、LiOH-H₂O (40mg、0.96mmol、4.0当量) の MeOH (4mL) と水 (1mL) の溶液を用いて 30℃ で 1 時間処理した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合液を、1N HCl を用いて pH 5~6 に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 HPLC A (30~60% MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の AG-P1 (50.8mg) および AG-P2 (60mg) を得た。

20

【1072】

AG-P1 ESI 674.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.03 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.92-6.76 (m, 4H), 5.63-5.59 (m, 2H), 4.03-3.97 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.32-3.24 (m, 2H), 2.86 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.72-2.70 (m, 2H), 2.49-2.37 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.99 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.89 (d, J=37.2Hz, 3H), 1.78 (d, J=34.9Hz, 3H), 1.49-1.34 (m, 1H), 0.96-0.92 (m, 6H).

30

AG-P2 ESI 674.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.06 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.94-6.89 (m, 3H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.79-5.76 (m, 1H), 5.60 (t, J=7.6Hz, 1H), 4.14 (t, J=8.0Hz, 4H), 3.84 (d, J=1.1Hz, 3H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.36 (d, J=9.5Hz, 1H), 2.94 (d, J=16.2Hz, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.57-2.44 (m, 3H), 2.34 (d, J=1.3Hz, 3H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.93 (d, J=6.2Hz, 3H), 1.86 (d, J=4.9Hz, 3H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.45-1.40 (m, 1H), 0.90 (d, J=6.3Hz, 6H).

40

【1073】

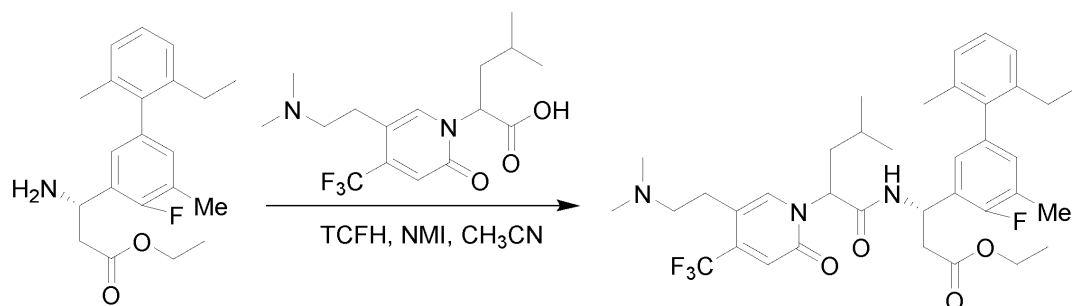
3-29. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキ

50

ソー 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (2' - エチル - 4 - フルオロ - 5, 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸 (化合物 A H - P 1 および A H - P 2) の調製

工程 1 : (3 S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (2' - エチル - 4 - フルオロ - 5, 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル

【化 5 4 7】



10

(S) - 3 - アミノ - 3 - (2' - エチル - 4 - フルオロ - 5, 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (150 mg、0.43 mmol)、2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸 (101 mg、0.52 mmol)、TCFH (180 mg、0.64 mmol) および NMI (70 mg、0.86 mmol) の CH₃CN (5 mL) の混合液を 20 °C で 2 時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物を C18 / 40 g カラムでの逆相 HPLC (A : 水 10 mM NH₄HCO₃、B : MeOH、0 ~ 100 %) により精製して、黄色油状物として、(3 S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (2' - エチル - 4 - フルオロ - 5, 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (180 mg) を得た。収率 62 % (ESI 674.2 (M+H)⁺)。

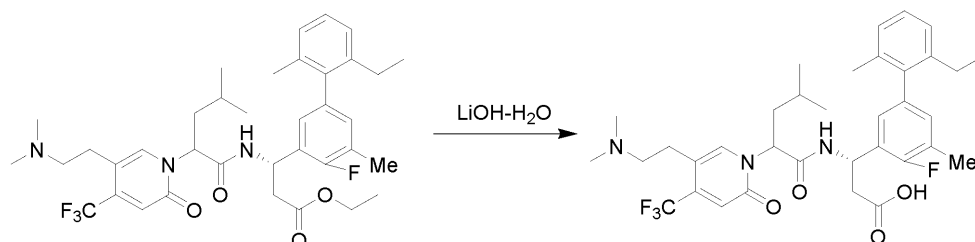
20

【1074】

30

工程 2 : (3 S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (2' - エチル - 4 - フルオロ - 5, 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸

【化 5 4 8】



40

(3 S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (2' - エチル - 4 - フルオロ - 5, 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (150 mg、0.22 mmol) を、LiOH - H₂O (28 mg、0.66 mmol) の MeOH (2 mL) と H₂O (1 mL) の溶液を用いて室温で 2 時間処理した。反応混合液を、1 N HCl を用いて pH 4 ~ 5 に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 HPLC A (30 ~ 60 % MeCN) により精製して、白

50

色固形物として、ジアステレオマー生成物のAH-P1 (66mg) およびAH-P2 (46mg) を得た。

【1075】

AH-P1 ESI 646.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 7.16–7.05 (m, 3H), 6.90–6.86 (m, 2H), 6.76 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.70–5.57 (m, 2H), 3.09 (d, J=7.1Hz, 2H), 2.95 (d, J=7.2Hz, 2H), 2.75–2.70 (m, 8H), 2.34–2.29 (m, 4H), 2.20–2.18 (m, 1H), 2.00–1.96 (m, 3H), 1.79 (s, 1H), 1.47–1.39 (m, 1H), 1.02–0.92 (m, 8H), 0.83 (t, J=7.5Hz, 2H).

10

AH-P2 ESI 646.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.84 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.12–7.07 (m, 2H), 6.96–6.89 (m, 3H), 5.74–5.70 (m, 1H), 5.61 (t, J=7.6Hz, 1H), 3.31–3.14 (m, 2H), 3.00 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.81 (d, J=1.2Hz, 6H), 2.62–2.61 (m, 1H), 2.57–2.44 (m, 1H), 2.36–2.31 (m, 5H), 2.00–1.97 (m, 4H), 1.71–1.65 (m, 1H), 1.42–1.37 (m, 1H), 1.02–0.98 (m, 3H), 0.88 (d, J=6.5Hz, 6H).

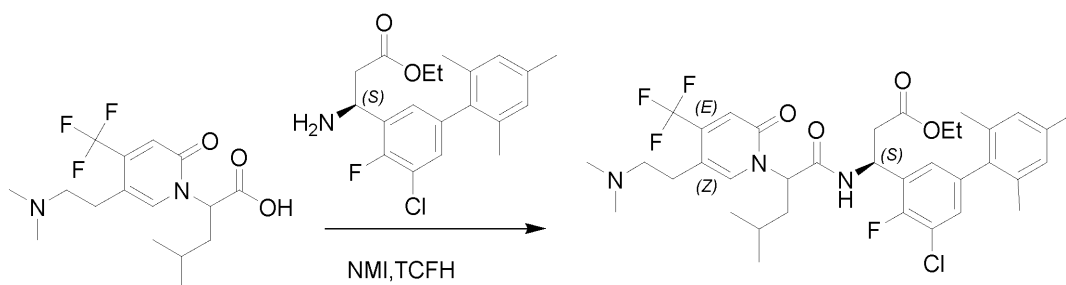
20

【1076】

3-30. (3S)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',4',6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(化合物AI-P1およびAI-P2)の調製
工程1: (3S)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',4',6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル

【化549】

30



2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(120mg、0.34mmol)、(S)-3-アミノ-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',4',6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(145mg、0.40mmol)、TCFH(142mg、0.51mmol)、NMI(139.4mg、1.7mmol)のCH₃CN(4mL)の混合液を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)を行い、赤色油状物として、(3S)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',4',6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(175mg)を得た。収率 74% (ESI 694.2 (M+H)⁺)。

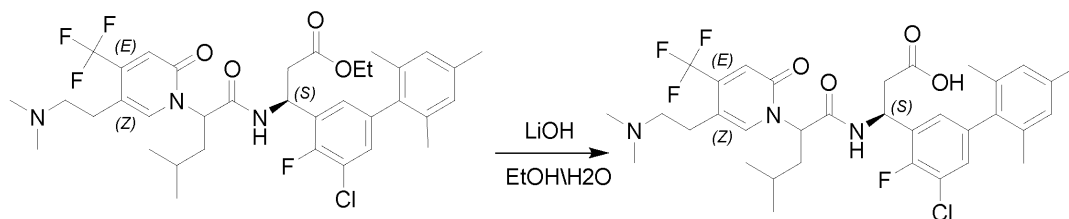
40

50

【1077】

工程2：(3S)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',4',6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

【化550】



10

(3S)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',4',6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(175mg、0.25mmol)を、LiOH-H₂O(52.5mg、1.25mmol)のEtOH(3mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~60% MeCN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のAI-P1(29mg)およびAI-P2(23mg)を得た。

20

【1078】

AI-P1 ESI 666.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.90(s, 1H), 7.08-7.06(m, 1H), 7.01-6.98(m, 1H), 6.92(s, 1H), 6.87(s, 1H), 6.71(s, 1H), 5.70-5.65(m, 1H), 5.56-5.62(m, 1H), 3.17-2.89(m, 4H), 2.82-2.63(m, 8H), 2.30(s, 3H), 2.08-1.91(m, 5H), 1.76(s, 3H), 1.52-1.38(m, 1H), 1.03-0.83(m, 6H).

30

AI-P2 ESI 666.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.89(s, 1H), 7.16-7.13(m, 1H), 7.08-67.05(m, 1H), 6.93(s, 2H), 6.89(s, 1H), 5.77-5.54(m, 2H), 3.28-3.17(m, 2H), 3.02-2.98(m, 2H), 2.83(s, 6H), 2.71-2.47(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.11-1.87(m, 7H), 1.83-1.64(m, 1H), 1.46-1.23(m, 1H), 1.06-0.62(m, 6H).

【1079】

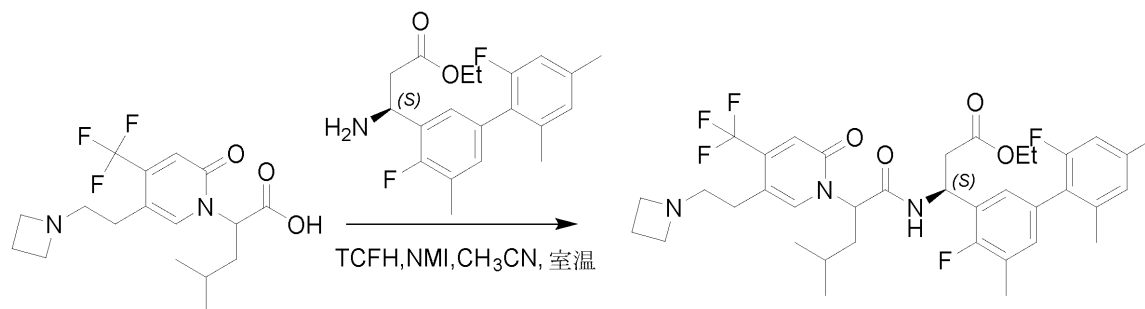
3-31. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2',4-ジフルオロ-4',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸(化合物AJ-P1およびAJ-P2)の調製

40

工程1：(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2',4-ジフルオロ-4',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

50

【化 5 5 1】



10

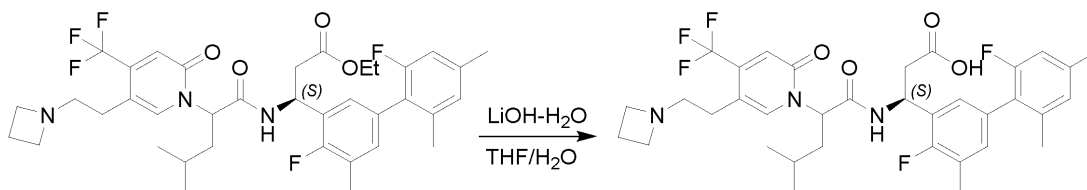
2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(150mg、0.42mmol)、(S)-3-アミノ-3-(2',4-ジフルオロ-4',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(145mg、0.42mmol)、TCFH(141mg、0.50mmol)、およびNMI(104mg、1.26mmol)のCH₃CN(5mL)の混合液を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム(DCM:MeOH 4:1)により精製して、白色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2',4-ジフルオロ-4',5,6'-トリメチル-[1,1'-

20

【1080】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2',4-ジフルオロ-4',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸

【化 5 5 2】



30

(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2',4-ジフルオロ-4',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(130mg、0.19mmol)を、LiOH-H₂O(40mg、0.95mmol)のTHF(3mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で3時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~60% MeCN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のAJ-P1(30.0mg)およびAJ-P2(29.7mg)を得た。

40

【1081】

AJ-P1 ESI 662.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.83(s, 1H), 6.99(t, J=6.3Hz, 2H), 6.92(s, 1H), 6.79(t, J=4.9Hz, 2H), 5.68(t, J=8.0Hz, 1H), 5.59(t, J=6.6Hz, 1H), 4.00-3.96(m, 4H), 3.30-3.25(m, 2H), 2.85(t, J=6.9Hz, 2H), 2.72-2.70(m, 2H), 2.44-2.37(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.29

50

(d, $J=1.2\text{ Hz}$, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.00 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 1.45–1.40 (m, 1H), 0.95 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 6H).
 AJ-P2 ESI 662.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.76 (s, 1H), 7.08 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 6.82 (d, $J=10.4\text{ Hz}$, 1H), 5.78–5.74 (m, 1H), 5.64 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 4.11 (t, $J=8.0\text{ Hz}$, 4H), 3.44–3.38 (m, 1H), 2.96–2.89 (m, 1H), 2.84–2.76 (m, 1H), 2.67–2.62 (m, 1H), 2.57–2.43 (m, 3H), 2.35–2.33 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.02–1.94 (m, 1H), 1.71–1.64 (m, 1H), 1.44–1.30 (m, 2H), 0.91–0.88 (m, 6H).

10

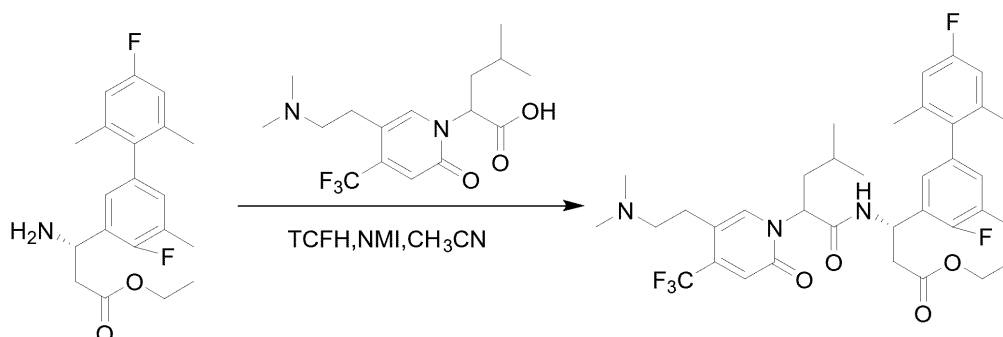
【1082】

3-32. (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (化合物AK-P1およびAK-P2)の調製

工程1: (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル

20

【化553】



30

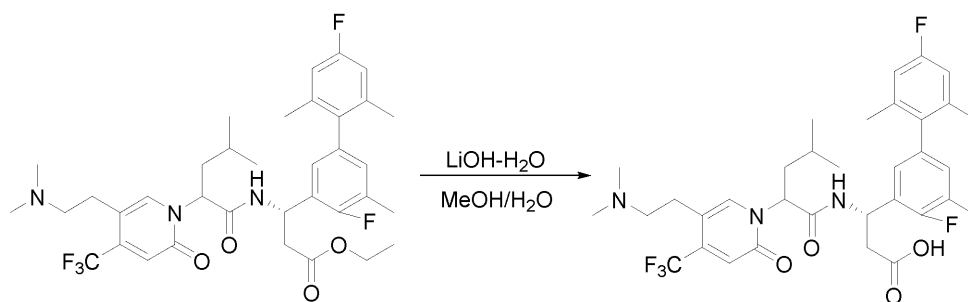
(S)-3-アミノ-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (150mg、0.43mmol)、2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (180mg、0.51mmol)、TCFH (240mg、0.86mmol) and NMI (106mg、1.29mmol)のCH₃CN (5mL)の混合液を20℃で2時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC (A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、黄色油状物として、(3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル (120mg)を得た。収率 41% (ESI 678.1 (M+H)⁺)。 40

【1083】

工程2: (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

50

【化 5 5 4】



10

(3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(100mg、0.14mmol)を、LiOH-H₂O(18mg、0.44mmol)のMeOH(2mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~60% MeCN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のAK-P1(36mg)およびAK-P2(32mg)を得た。

【1084】

AK-P1 ESI 650.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.91 (s, 1H), 6.88–6.74 (m, 5H), 5.69 (t, J=8.1 Hz, 1H), 5.58–5.54 (m, 1H), 3.19–3.07 (m, 2H), 3.02–2.95 (m, 2H), 2.84–2.67 (m, 8H), 2.30 (t, J=8.2 Hz, 3H), 2.03–1.94 (m, 5H), 1.80 (d, J=9.4 Hz, 3H), 1.48–1.39 (m, 1H), 0.97–0.88 (m, 6H).

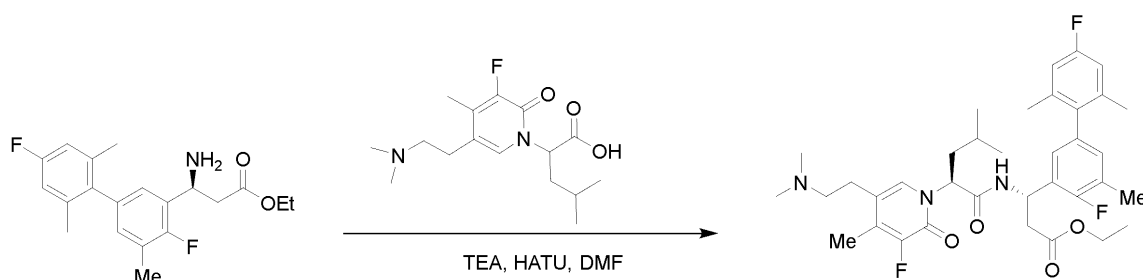
AK-P2 ESI 650.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 6.93–6.83 (m, 5H), 5.71–5.62 (m, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.00–2.97 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.67–2.57 (m, 2H), 2.32 (d, J=1.5 Hz, 3H), 2.01–1.93 (m, 7H), 1.79–1.74 (m, 1H), 1.42–1.35 (m, 1H), 0.90–0.87 (m, 6H).

【 1 0 8 5 】

3-33. (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(化合物AL-P1およびAL-P2)の調製

工程 1 : (S) - 3 - (4, 4' - ジフルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 3 - フルオロ - 4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸エチル

【化 5 5 5】



50

2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(1g, 3.20mmol)およびHATU(2.434g, 6.40mmol)のDMF溶液(16.01mL)に、TEA(0.892mL, 6.40mmol)を室温で加えた。5分間攪拌した後、(S)-3-アミノ-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(1.668g, 4.80mmol)の5.0mL DMF溶液を、当該溶液に加えた。反応混合液を、200mLの水および10mLのブラインで希釈した。混合液を洗浄した(EtOAc; 200mL×3)。一つにまとめた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラム(DCM:MeOH 10:1)により精製して、ピンク色の油状物として、(S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(1.76g, 収率86%)を得た。(ESI 642 (M+H)⁺)

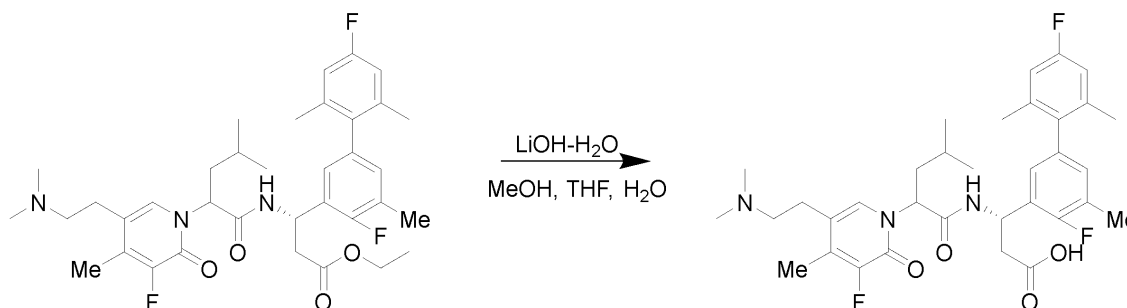
10

【1086】

工程2: (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

【化556】

20



(3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(1.65g, 2.6mmol, 1.0当量)を、LiOH-水合物(391mg, 9.3mmol, 4.0当量)のメタノール(5mL)、THF(5mL)、およびH₂O(5mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HCl水溶液を用いてpH4~5に酸性化し、真空中で濃縮し、残留物を、分取HPLC Aにより精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のAL-P1(383mg)およびAL-P2(239mg)を得た。

30

【1087】

AL-P1 ESI 614.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.48(s, 1H), 6.86-6.81(m, 4H), 5.66-5.60(m, 1H), 5.50-5.47(m, 1H), 3.22-3.12(m, 2H), 2.93-2.89(m, 2H), 2.77(s, 6H), 2.72-2.61(m, 2H), 2.29(d, J=1.6Hz, 3H), 2.25(d, J=2.8Hz, 3H), 2.00-1.93(m, 5H), 1.88(s, 3H), 1.46-1.36(m, 1H), 0.95-0.90(m, 6H).

40

AL-P2 ESI 614.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.43(s, 1H), 6.88(dd, J=24.6, 8.2Hz, 4H), 5.66-5.57(m, 2H), 3.27-3.13(m, 2H), 2.97-2.93(m, 2H), 2.86(s, 6H), 2.62-2.57(m, 1H), 2.51-2

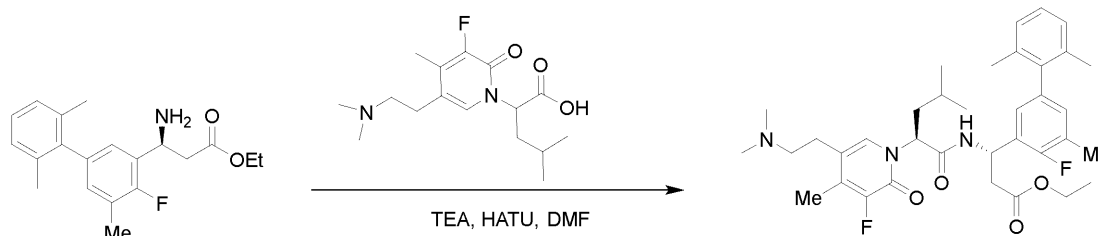
50

. 39 (m, 1H), 2.33 (d, $J=1.7$ Hz, 3H), 2.25 (d, $J=2.7$ Hz, 3H), 2.05–1.93 (m, 7H), 1.80–1.73 (m, 1H), 1.41–1.34 (m, 1H), 0.91–0.89 (m, 6H).

【1088】

3-34. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(化合物AM-P1およびAM-P2)の調製

【化557】



10

2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(1g, 3.20mmol)およびHATU(2.434g, 6.40mmol)のDMF溶液(16.01mL)に、TEA(0.892mL, 6.40mmol)を室温で加えた。5分間攪拌した後、(S)-3-アミノ-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(1.668g, 4.80mmol)の5.0mL DMF溶液を、当該溶液に加えた。反応混合液を、200mLの水および10mLのブラインで希釈した。混合液を洗浄した(EtOAc; 200mL×3)。一つにまとめた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラム(DCM:MeOH 10:1)により精製して、ピンク色の油状物として、(S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(1.76g、収率86%)を得た。(ESI 642 (M+H)⁺)

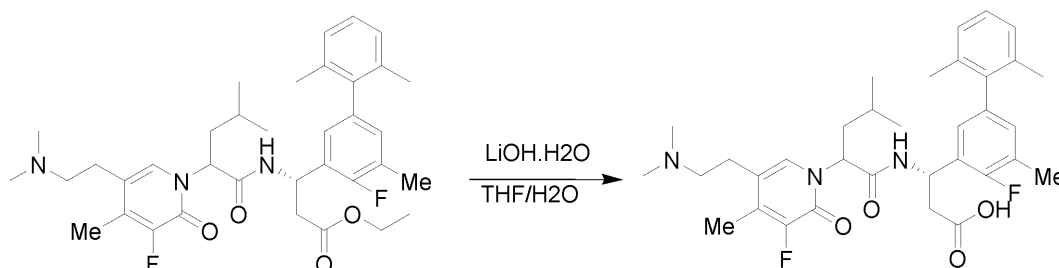
20

30

【1089】

工程2: (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

【化558】



40

(3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(1.2g, 1.93mmol)を、LiOH-H₂O(162mg, 3.85mmol)のTHF(12mL)とH₂O(2mL)の溶液を用いて室温で30分間処理した。反応混合液を、2N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で

50

除去し、残留物を分取HPLC A (30~60% MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のAM-P1 (482mg) およびAM-P2 (237mg) を得た。

【1090】

AM-P1 ESI 596.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.47 (s, 1H), 7.16-7.01 (m, 3H), 6.90-6.79 (m, 2H), 5.68-5.64 (m, 1H), 5.51-5.48 (m, 1H), 3.17-3.08 (m, 2H), 2.92-2.88 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.72-2.44 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (d, J=2.6Hz, 3H), 1.99-1.94 (m, 5H), 1.87 (s, 3H), 1.42-1.38 (m, 1H), 0.94-0.90 (m, 6H).

10

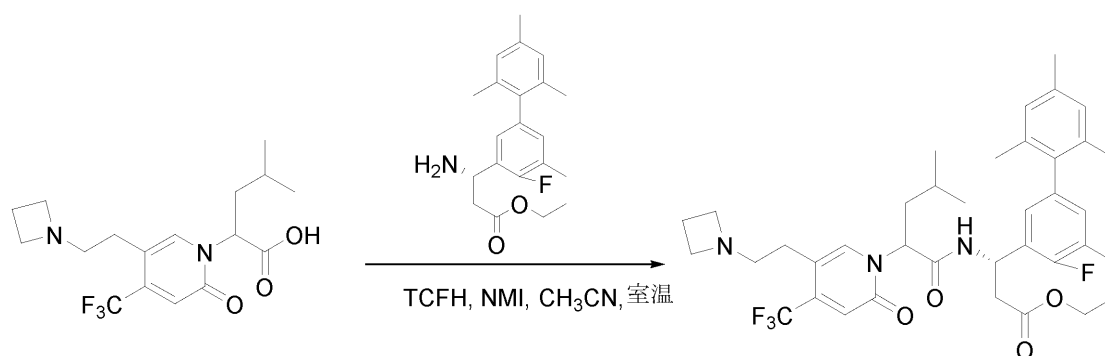
AM-P2 ESI 596.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.39 (s, 1H), 7.15-7.08 (m, 3H), 6.93-6.90 (m, 2H), 5.67-5.60 (m, 2H), 3.32-3.28 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.32 (d, J=1.6Hz, 3H), 2.24 (d, J=2.8Hz, 3H), 2.01-1.93 (m, 7H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.41-1.34 (m, 1H), 0.90 (d, J=6.8Hz, 6H).

20

【1091】

3-35. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (化合物AN-P1およびAN-P2) の調製
工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化559】



30

2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (150mg、0.41mmol)、(S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (141mg、0.41mmol)、TCFH (230mg、0.82mmol)、NMI (135mg、1.64mmol) のCH₃CN (5mL) の混合液を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC (A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%) により精製して、白色油状物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フル

40

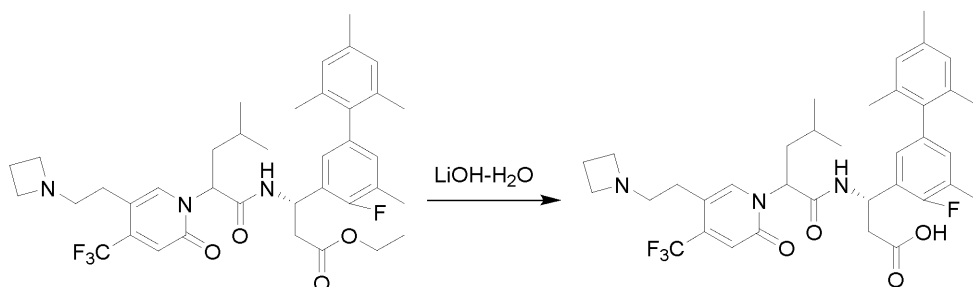
50

酸エチル (90 mg) を得た。収率 32% (ESI 686.3 (M+H)⁺)。

【1092】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

【化560】



10

(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (90 mg、0.14 mmol) を、LiOH-H₂O (24 mg、0.56 mmol) の MeOH (4 mL) と H₂O (1 mL) の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A (30~60% MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のAN-P1 (22 mg) およびAN-P2 (22 mg) を得た。

20

【1093】

AN-P1 ESI 658.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 6.96-6.83 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 5.73-5.50 (m, 2H), 4.03 (s, 4H), 3.15 (s, 2H), 2.86 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.77-2.62 (m, 2H), 2.51-2.38 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.09-1.91 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.49-1.30 (m, 1H), 1.04-0.83 (m, 6H). AN-P2 ESI 658.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 6.92 (t, J=7.5 Hz, 5H), 5.84-5.72 (m, 1H), 5.61 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.14 (s, 4H), 3.42 (s, 2H), 2.94 (d, J=16.0 Hz, 2H), 2.87-2.59 (m, 2H), 2.56-2.41 (m, 2H), 2.37-2.25 (m, 6H), 2.05-1.88 (m, 7H), 1.72-1.59 (m, 1H), 1.47-1.34 (m, 1H), 0.96-0.82 (m, 6H).

30

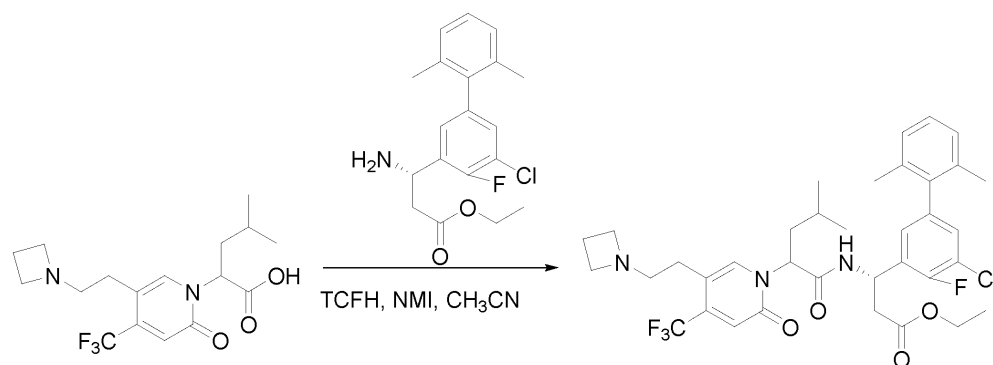
【1094】

3-36. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (化合物AO-P1およびAO-P2) の調製
工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

40

50

【化561】



10

2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(150mg、0.42mmol)、(S)-3-アミノ-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(154mg、0.42mmol)、TCFH(180mg、0.63mmol)、およびNMI(100mg、1.26mmol)のCH₃CN(5mL)の混合液を40℃で2時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、黄色油状物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(150mg)を得た。収率52.8%(ESI 692.0(M+H)⁺)。

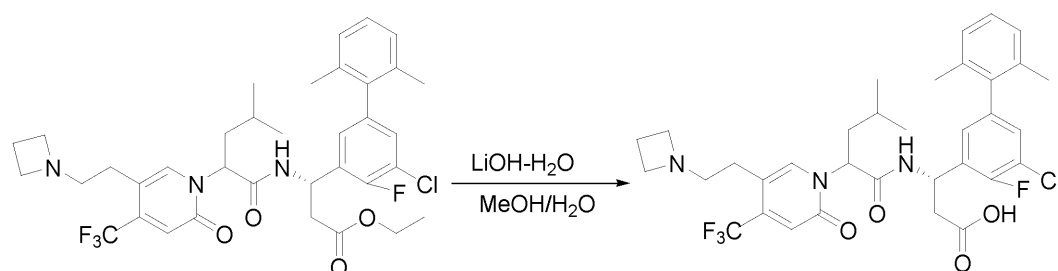
20

【1095】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化562】

30



(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(150mg、0.22mmol)を、LiOH-H₂O(95.5mg、2.3mmol)のMeOH(4mL)とH₂O(4mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~60% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のAO-P1(29mg)およびAO-P2(34mg)を得た。

40

【1096】

AO-P1 ESI 664.2(M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.72(s, 1H), 7.11-6.90(m, 5H), 6.65(s, 1H)

50

), 5.60–5.40 (m, 2H), 3.91 (t, $J=8.2$ Hz, 4H), 3.21–3.11 (m, 2H), 2.73 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.67–2.55 (m, 2H), 2.41–2.25 (m, 2H), 1.96–1.83 (m, 5H), 1.77 (s, 3H), 1.36–1.24 (m, 1H), 0.88–0.77 (m, 6H).

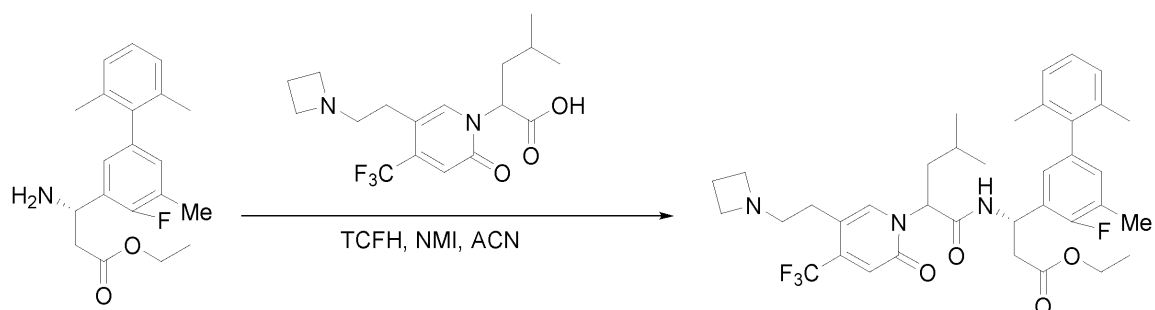
AO-P2 ESI 664.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 7.26–7.07 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 5.86–5.74 (m, 1H), 5.62 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.14 (t, $J=7.9$ Hz, 4H), 3.49–3.36 (m, 2H), 3.01–2.74 (m, 2H), 2.71–2.62 (m, 1H), 2.59–2.43 (m, 3H), 2.12–1.91 (m, 7H), 1.77–1.58 (m, 1H), 1.49–1.32 (m, 1H), 0.90 (d, $J=6.6$ Hz, 6H).

【1097】

3-37. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (化合物AP-P1およびAP-P2) の調製

工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化563】



2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (262 mg, 0.73 mmol, 1.20 当量)、(S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (200 mg, 0.61 mmol, 1.00 当量)、NMI (0.5 mL)、およびTCFH (255 mg, 0.91 mmol, 1.50 当量) のCH₃CN (5 mL) の混合液を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をC18/40 gカラムでの逆相HPLC (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0~100%) により精製して、白色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (300 mg) を得た。収率 73.5% (ESI 672.3 [M+H]⁺)。

【1098】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

10

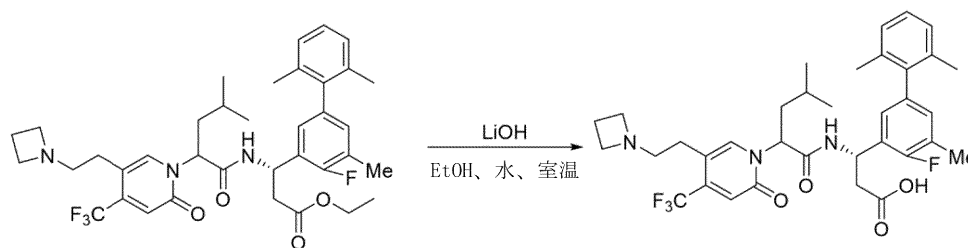
20

30

40

50

【化 5 6 4】



(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (300mg、0.45mmol、1.00当量)を、LiOH-H₂O (100mg、2.38mmol、5.00当量)のMeOH (5mL)とH₂O (1mL)の溶液を用いて室温で1時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH 4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A (30~60% MeCN)により精製して、白色固形物として、AP-P1 (30mg)およびAP-P2 (50mg)を得た。

【1099】

AP-P1 ESI 644.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.17-7.02 (m, 3H), 6.96-6.85 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.71-5.56 (m, 2H), 4.13-3.94 (m, 4H), 3.33-3.29 (m, 2H), 2.86 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.71 (d, J=6.1Hz, 2H), 2.48-2.40 (m, 2H), 2.31 (d, J=1.7Hz, 3H), 2.07-1.92 (m, 5H), 1.89 (s, 3H), 1.45-1.39 (m, 1H), 0.99-0.84 (m, 6H). AP-P2 ESI 644.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 7.12-7.08 (m, 3H), 6.97-6.91 (m, 3H), 5.79-5.76 (m, 1H), 5.61 (t, J=7.6Hz, 1H), 4.14 (t, J=7.5Hz, 4H), 3.53-3.34 (m, 2H), 2.94 (d, J=15.6Hz, 1H), 2.88-2.71 (m, 1H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.54-2.44 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.02-1.96 (m, 7H), 1.75-1.54 (m, 1H), 1.45-1.39 (m, 1H), 0.90 (d, J=6.4Hz, 6H).

【1100】

3-38. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (化合物AQ-P1およびAQ-P2)の調製
工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

10

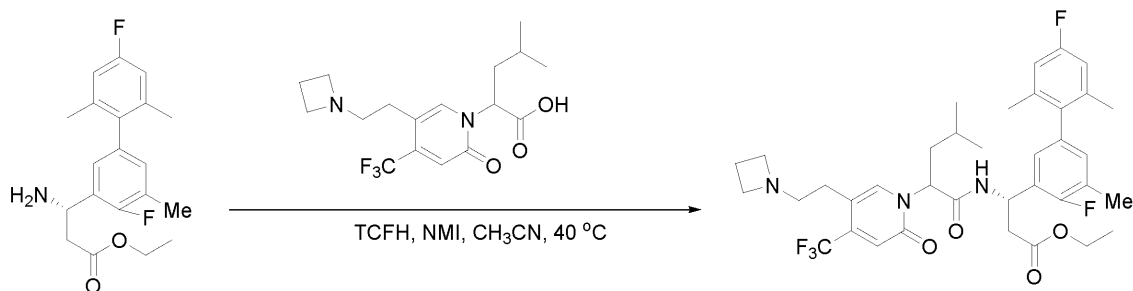
20

30

40

50

【化565】



10

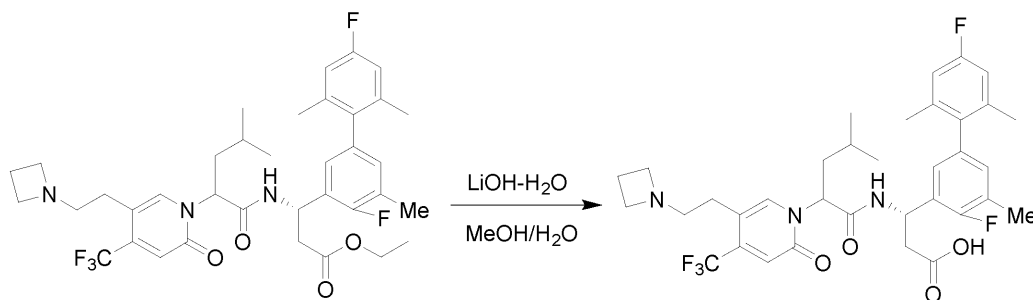
2-((5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(165mg、0.46mmol)、(S)-3-アミノ-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(160mg、0.46mmol)、TCFH(193mg、0.69mmol)、およびNMI(188mg、2.3mmol)のCH₃CN(4mL)の混合液を40℃で2時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、黄色油状物として、(3S)-3-((2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(200mg)を得た。収率 62%(ESI 690.2(M+H)⁺)。

20

【1101】

工程2: (3S)-3-((2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

【化566】



30

(3S)-3-((2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(200mg、0.29mmol)を、LiOH-H₂O(42mg、1mmol)のMeOH(3mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~60% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のAQ-P1(54mg)およびAQ-1-P2(53mg)を得た。

【1102】

AQ-P1 ESI 662.2(M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.86(s, 1H), 6.94-6.74(m, 5H), 5.72-5.55(m, 2H), 4.05(t, J=8.0Hz, 4H), 3.33-3.25(m, 2H)

50

), 2.86 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.77–2.64 (m, 2H), 2.55–2.38 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.06–1.94 (m, 5H), 1.87 (s, 3H), 1.53–1.34 (m, 1H), 1.01–0.86 (m, 6H).

AQ-P2 ESI 662.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.78 (s, 1H), 6.98–6.89 (m, 3H), 6.85 (d, J=9.6 Hz, 2H), 5.80–5.70 (m, 1H), 5.63 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.14 (s, 4H), 3.52–3.36 (m, 2H), 2.97–2.43 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.06–1.93 (m, 7H), 1.77–1.63 (m, 1H), 1.49–1.29 (m, 1H), 0.96–0.84 (m, 6H).

10

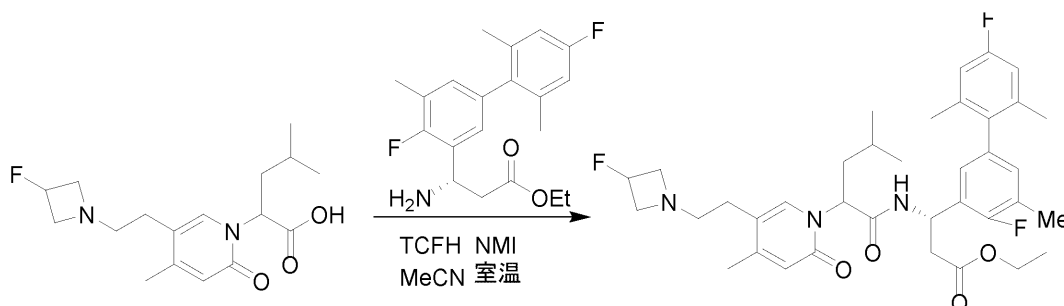
【1103】

3-39. (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(化合物AR-P1およびAR-P2)の調製

工程1: (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル

20

【化567】



30

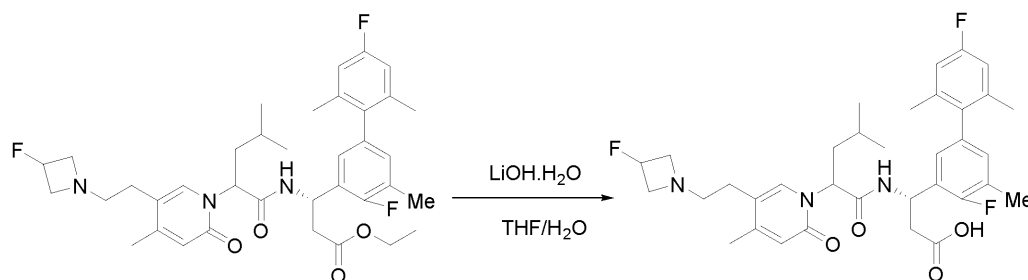
2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(112mg、0.34mmol)、(S)-3-アミノ-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(100mg、0.29mmol)、TCFH(120mg、0.43mmol)、およびNMI(71mg、0.87mmol)のCH₃CN(5mL)の混合液を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、黄色油状物として、(3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(150mg)を得た。収率 79.7% (ESI 654.3 (M+H)⁺)。 40

【1104】

工程2: (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

50

【化 5 6 8】



エチル エチル (3 S) - 3 - (4 , 4 ' - ジフルオロ - 2 ' , 5 , 6 ' - トリメチル - [1 10
 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (3 - フルオロアゼチジン -
 1 - イル) エチル) - 4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチ
 ルペンタンアミド) プロパン酸塩 (1 5 0 m g , 0 . 2 3 m m o l) を、 L i O H - H ₂
 O (1 0 0 m g , 2 . 3 m m o l) の T H F (3 m L) と H ₂ O (3 m L) の溶液を用い
 て室温で 2 時間処理した。反応混合液を、 1 N H C l を用いて p H 4 ~ 5 に酸性化した
 。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 H P L C A (3 0 ~ 6 0 % C H ₃ C N) により
 精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の A R - P 1 (4 3 m g) および
 A R - P 2 (3 6 m g) を得た。

【 1 1 0 5 】

A R - P 1 E S I 6 2 6 . 3 (M + H) ⁺ . ¹ H N M R (4 0 0 M H z , M e O 20
 D) δ 7 . 4 9 (s , 1 H) , 6 . 9 2 - 6 . 6 8 (m , 4 H) , 6 . 3 0 (s , 1 H) ,
 5 . 7 4 - 5 . 5 2 (m , 2 H) , 5 . 3 0 - 5 . 1 2 (m , 1 H) , 4 . 1 5 - 3 .
 9 0 (m , 2 H) , 3 . 7 5 - 3 . 5 7 (m , 2 H) , 3 . 0 5 - 3 . 0 0 (m , 2 H) ,
 2 . 8 5 - 2 . 6 2 (m , 3 H) , 2 . 3 2 - 2 . 2 7 (m , 4 H) , 2 . 2 2 (d ,
 J = 1 . 2 H z , 3 H) , 1 . 9 9 (s , 3 H) , 1 . 9 6 - 1 . 9 2 (m , 2 H) ,
 1 . 8 5 (s , 3 H) , 1 . 4 5 - 1 . 3 5 (m , 1 H) , 0 . 9 6 - 0 . 9 1 (m , 6
 H) .

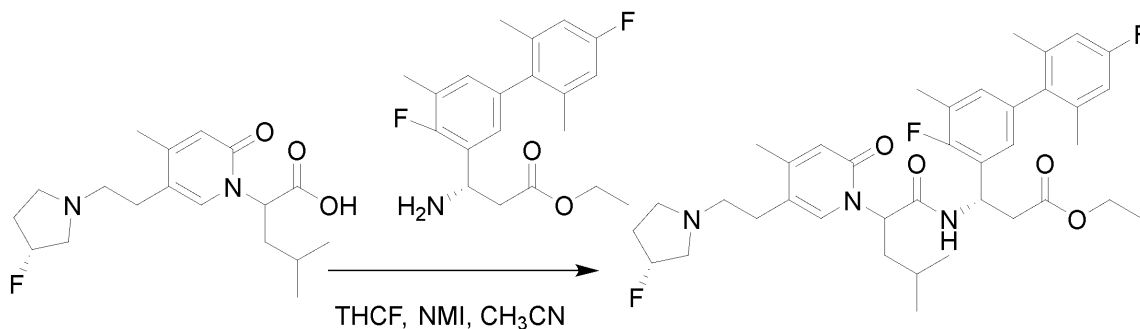
A R - P 2 E S I 6 2 6 . 2 (M + H) ⁺ . ¹ H N M R (4 0 0 M H z , M e O D 30
) δ 7 . 3 3 (s , 1 H) , 6 . 8 7 - 6 . 8 1 (m , 4 H) , 6 . 3 0 (s , 1 H) ,
 5 . 6 2 - 5 . 4 3 (m , 2 H) , 5 . 3 4 - 5 . 0 8 (m , 1 H) , 4 . 3 7 - 4 .
 1 2 (m , 2 H) , 4 . 0 0 - 3 . 7 6 (m , 2 H) , 3 . 1 9 - 3 . 1 1 (m , 2 H)
 , 2 . 7 9 - 2 . 6 7 (m , 1 H) , 2 . 6 2 - 2 . 3 6 (m , 3 H) , 2 . 2 0 (d ,
 J = 1 . 6 H z , 3 H) , 2 . 1 2 (s , 3 H) , 1 . 8 9 (s , 6 H) , 1 . 8 5 - 1 .
 7 5 (m , 1 H) , 1 . 6 9 - 1 . 5 8 (m , 1 H) , 1 . 3 2 - 1 . 2 1 (m , 1 H)
 , 0 . 8 2 - 0 . 7 2 (m , 6 H) .

【 1 1 0 6 】

3 - 4 0 . (3 S) - 3 - (4 , 4 ' - ジフルオロ - 2 ' , 5 , 6 ' - トリメチルビフェニ 40
 ル - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - ((R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル)
) エチル) - 4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペン
 タンアミド) プロパン酸 (化合物 A S - P 1 および A S - P 2) の調製

工程 1 : (3 S) - エチル 3 - (4 , 4 ' - ジフルオロ - 2 ' , 5 , 6 ' - トリメチルビフ
 ェニル - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - ((R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 -
 イル) エチル) - 4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペ
 ンタンアミド) プロパン酸塩

【化569】



10

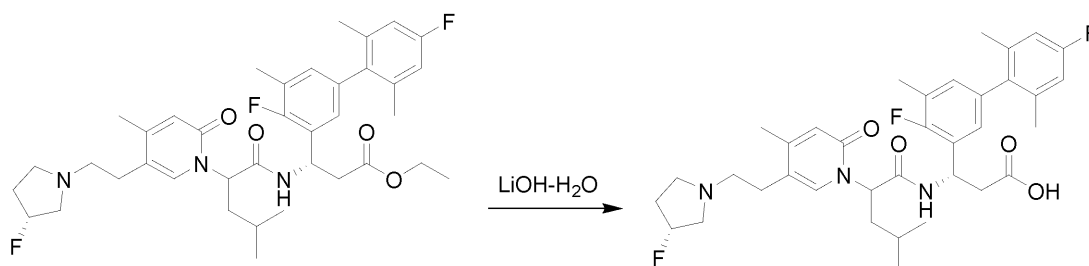
2-((5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピロリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(120mg、0.36mmol)、(S)-エチル 3-アミノ-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(123mg、0.36mmol)、TCFH(114mg、0.41mmol)、およびNMI(84mg、1.02mmol)のCH₃CN(5mL)の混合液を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム(DCM:MeOH 4:1)により精製して、白色固形物として、(3S)-エチル 3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-((5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピロリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩(120mg)を得た。収率 51%(ESI 668.2(M+H)⁺)。

20

【1107】

工程2: (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-((5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピロリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

【化570】



30

(3S)-エチル 3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-((5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピロリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩(120mg、0.18mmol)を、LiOH-H₂O(32mg、0.75mmol)のTHF(3mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で3時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~60% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のAS-P1(28.0mg)およびAS-P2(43.0mg)を得た。

40

【1108】

AS-P1 ESI 640.3(M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.56(s, 1H), 6.84-6.79(m, 4H), 6.26(s, 1H), 5.65-5.60(m, 1H), 5.55-5.50(m, 1H), 5.35-5

50

. 52 (m, 1H), 3.38–3.33 (m, 1H), 3.32–2.66 (m, 9H), 2.39–2.11 (m, 8H), 1.98–1.92 (m, 5H), 1.81 (s, 3H), 1.46–1.39 (m, 1H), 0.96–0.91 (m, 6H).

AS-P2 ESI 640.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.57 (s, 1H), 6.90–6.82 (m, 4H), 6.42 (s, 1H), 5.64–5.58 (m, 2H), 5.40–5.24 (m, 1H), 3.51–3.37 (m, 3H), 3.32–3.10 (m, 3H), 2.92–2.76 (m, 2H), 2.68–2.55 (m, 2H), 2.40–2.21 (m, 8H), 2.05–1.88 (m, 7H), 1.80–1.73 (m, 1H), 1.41–1.34 (m, 1H), 0.96–0.87 (m, 6H).

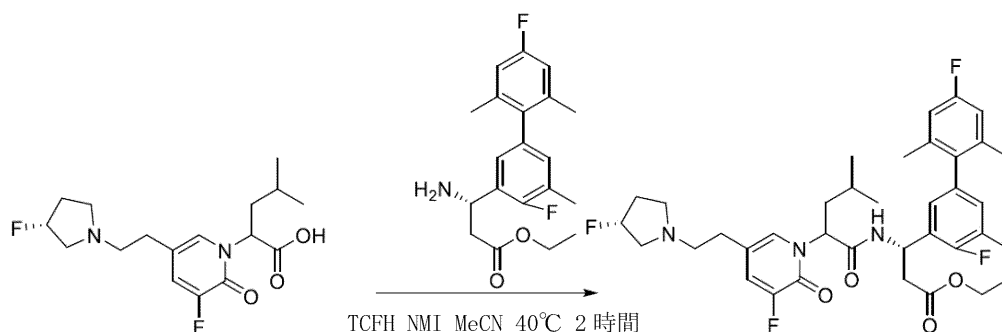
10

【1109】

3-41. (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (化合物AT-P1およびAT-P2)の調製
工程1: (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル

【化571】

20



30

2-(3-フルオロ-5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (120 mg, 0.35 mmol)、(S)-3-アミノ-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (140 mg, 0.42 mmol)、TCFH (117 mg, 0.42 mmol) およびNMI (86 mg, 1.05 mmol) のCH₃CN (5 mL) の混合液を40℃で2時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をC18/40 gカラムでの逆相HPLC (A:水 10 mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、黄色油状物として、(3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル (150 mg)を得た。収率 63.8% (ESI 672.3 (M+H)⁺)。

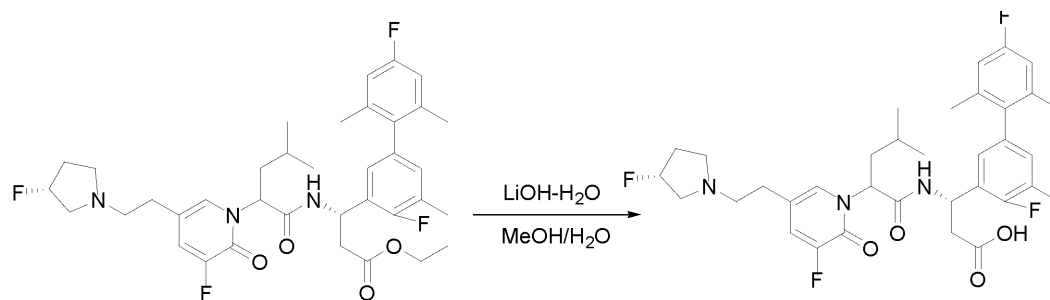
40

【1110】

工程2: (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル

50

【化 5 7 2】



10

(3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(150mg、0.22mmol)を、LiOH-H₂O(94mg、2.2mmol)のMeOH(5mL)とH₂O(5mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~60% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のAT-P1(28mg)およびAT-P2(37mg)を得た。

【1111】

20

AT-P1 ESI 644.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.50(s, 1H), 7.37(d, J=10.1Hz, 1H), 6.92-6.77(m, 4H), 5.74-5.62(m, 1H), 5.57-5.46(m, 1H), 5.27(d, J=53.4Hz, 1H), 3.29-2.96(m, 6H), 2.84-2.56(m, 4H), 2.40-2.10(m, 5H), 2.07-1.90(m, 5H), 1.87(s, 3H), 1.49-1.38(m, 1H), 1.03-0.89(m, 6H).

AT-P2 ESI 644.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.49(s, 1H), 7.41(d, J=10.3Hz, 1H), 6.97-6.76(m, 4H), 5.67(t, J=7.7Hz, 1H), 5.62-5.52(m, 1H), 5.33(d, J=55.0Hz, 1H), 3.69-3.34(m, 6H), 2.92-2.77(m, 2H), 2.65-2.43(m, 2H), 2.30(d, J=17.3Hz, 5H), 2.10-1.89(m, 7H), 1.86-1.74(m, 1H), 1.48-1.34(m, 1H), 0.95-0.86(m, 6H).

30

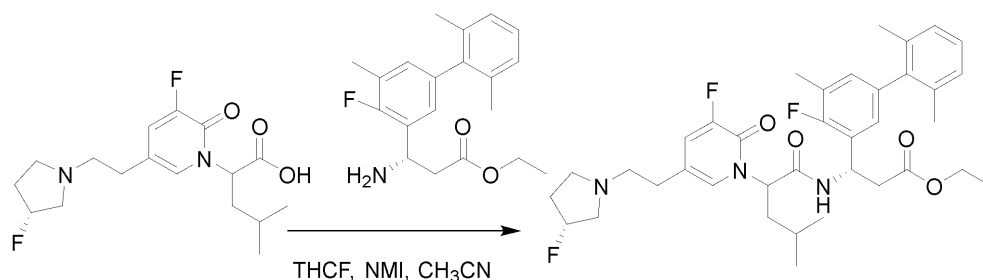
【1112】

3-42. (3S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(化合物AU-P1およびAU-P2)の調製
 工程1: (3S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル

40

50

【化573】

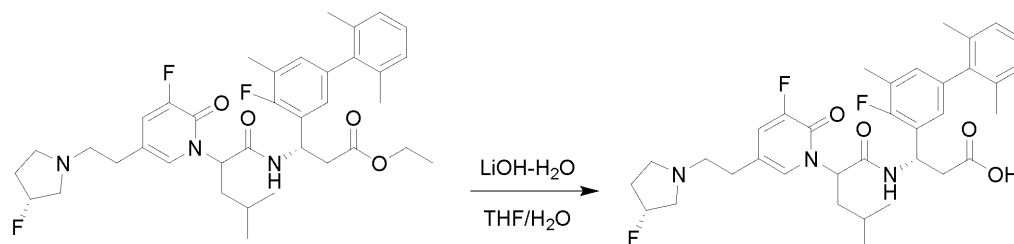


2-((3-フルオロ-5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(150mg、0.44mmol)、(S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(144mg、0.44mmol)、TCFH(148mg、0.53mmol)、NMI(108mg、1.32mmol)のCH₃CN(4mL)の混合液を室温で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をC18/120gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:CH₃CN、0~100%)により精製して、無色油状物として、(3S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-((3-フルオロ-5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(130mg)を得た。収率45%(ESI 654.2(M+H)⁺)。

【1113】

工程2: (3S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-((3-フルオロ-5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

【化574】



(3S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-((3-フルオロ-5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(130mg、0.20mmol)を、LiOH-H₂O(83mg、2.0mmol)のTHF(2mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて35℃で1時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~60% MeCN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のAU-P1(33mg)およびAU-P2(53mg)を得た。

【1114】

AU-P1 ESI 626.2(M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.51(s, 1H), 7.38-7.35(m, 1H), 7.15-7.06(m, 3H), 6.88-6.81(m, 2H), 5.73-5.68(m, 1H), 5.53-5.50(m, 1H), 5.35-5.19(m, 1H), 3.44-3.35(m, 1H), 3.30-3.08(m, 5H), 2.80-2.65(m, 4H), 2

. 37-2.18 (m, 5H), 1.98-1.95 (m, 5H), 1.88 (s, 3H), 1.47-1.40 (m, 1H), 0.97-0.93 (m, 6H).

AU-P2 ESI 626.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 3H), 6.93-6.90 (m, 2H), 5.70-5.66 (m, 1H), 5.61-5.58 (m, 1H), 5.40-5.25 (m, 1H), 3.65-3.37 (m, 5H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.91-2.79 (m, 2H), 2.64-2.48 (m, 2H), 2.39-2.25 (m, 5H), 2.00-1.94 (m, 7H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.43-1.35 (m, 1H), 0.92-0.89 (m, 6H).

10

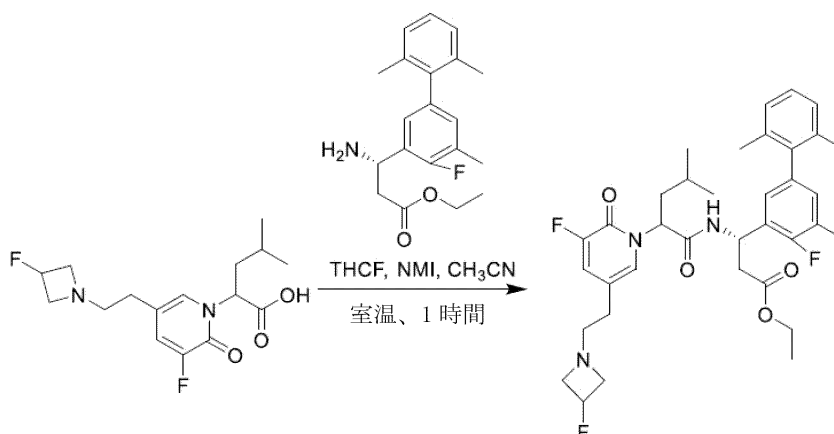
【1115】

3-43. (3S)-3-(4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(化合物AV-P1およびAV-P2)の調製

工程1: (3S)-3-(4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル

【化575】

20



30

(S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(142mg, 0.43mmol)、2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(120mg, 0.36mmol)、TCHF(151mg, 0.54mmol)、およびNMI(147.6mg, 1.8mmol)のCH₃CN(4mL)の混合液を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、黄色固形物として、(3S)-3-(4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(110mg)を得た。収率 48% (ESI 640.2 [M+H]⁺)。

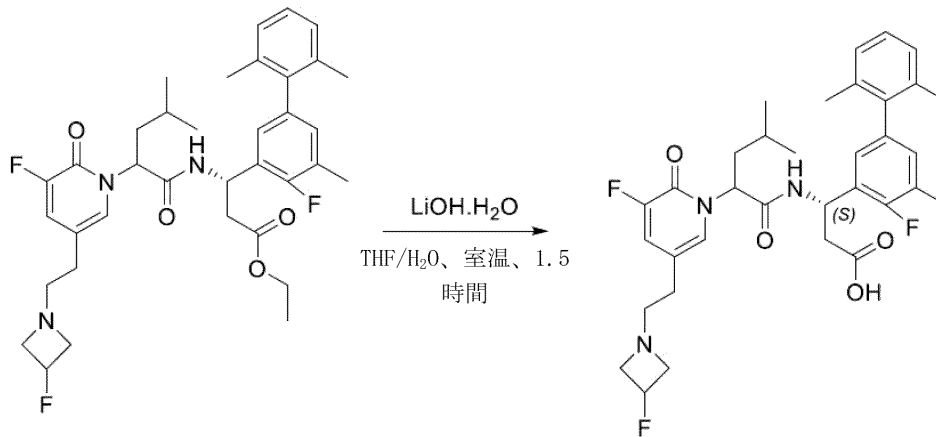
40

【1116】

工程2: (3S)-3-(4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

50

【化 5 7 6】



10

(3S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(110mg、0.17mmol)を、LiOH-H₂O(36mg、0.86mmol)のTHF(20mL)と水(8mL)の溶液を用いて30℃で1時間処理した。反応混合液を、2N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC Bにより精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のAV-P1(40mg)およびAV-P2(39mg)を得た。

20

【1117】

AV-P1 ESI 612.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.76(s, 0.18H, FA), 7.50-7.27(m, 2H), 7.23-7.02(m, 3H), 6.96-6.75(m, 2H), 5.69(t, J=8.0Hz, 1H), 5.50(t, J=6.1Hz, 1H), 5.20(d, J=57.4Hz, 1H), 4.11(s, 1H), 3.95(s, 1H), 3.75-3.53(m, 2H), 3.21-3.05(m, 2H), 2.85-2.52(m, 4H), 2.30(s, 3H), 2.05-1.82(m, 8H), 1.56-1.32(m, 1H), 1.06-0.83(m, 6H).

30

AV-P2 ESI 612.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.36(s, 0.27H, FA), 7.51-7.29(m, 2H), 7.09(t, J=7.6Hz, 3H), 6.94(t, J=7.0Hz, 2H), 5.80-5.58(m, 2H), 5.57-5.18(m, 1H), 4.54-4.21(m, 2H), 4.16-3.93(m, 2H), 3.39(d, J=5.5Hz, 2H), 2.83-2.48(m, 4H), 2.33(d, J=1.6Hz, 3H), 2.00(s, 7H), 1.88-1.66(m, 1H), 1.54-1.26(m, 1H), 1.23-0.69(m, 6H).

【1118】

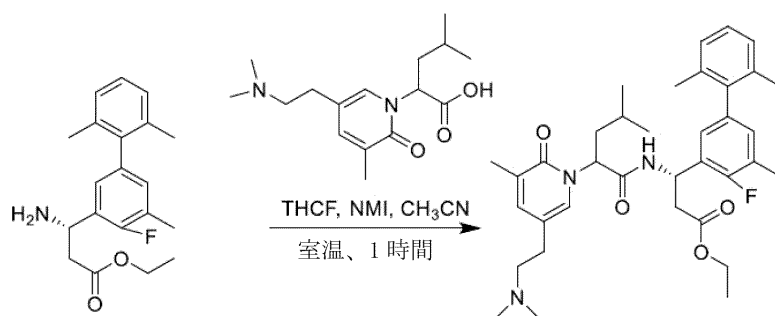
3-44. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(化合物AW-P1およびAW-P2)の調製

40

工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

50

【化 5 7 7】



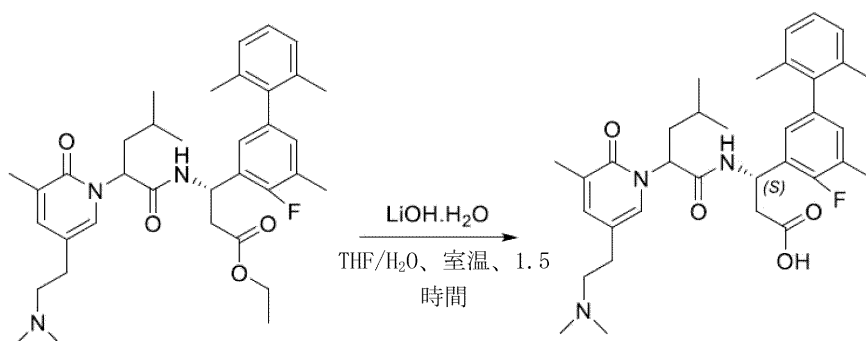
10

(S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 2' , 5 , 6' - トリメチル - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (130.0 mg , 0.44 mmol) 、 2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 3 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸 (145.0 mg , 0.44 mmol) 、 THCF (131 mg , 0.47 mmol) 、 および NMI (96.0 mg , 1.17 mmol) の CH₃CN (4 mL) の混合液を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物を C18 / 40 g カラムでの逆相 HPLC (A : 水 10 mM NH₄HCO₃ 、 B : MeOH 、 0 ~ 100 %) により精製して、黄色固形物として、(3 S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 3 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2' , 5 , 6' - トリメチル - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (130 mg) を得た。収率 48.6 % (ESI 606.2 [M + H]⁺) 。

20

【 1 1 1 9 】

工程 2 : (3 S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 3 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2' , 5 , 6' - トリメチル - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸
【化 5 7 8】



30

(3 S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 3 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2' , 5 , 6' - トリメチル - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (130.0 mg , 0.21 mmol) を、LiOH - H₂O (46.0 mg , 1.0 mmol) の THF (6 mL) と水 (3 mL) の溶液を用いて 30 °C で 1 時間処理した。反応混合液を、1 N HCl を用いて pH 4 ~ 5 に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 HPLC A (30 ~ 60 % MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の AW - P1 (30.3 mg) および AW - P2 (46.0 mg) を得た。

40

【 1 1 2 0 】

AW - P1 ESI 578.3 (M + H)⁺ . ¹H NMR (400 MHz , MeOD) δ 7.46 (s , 1 H) , 7.43 (s , 1 H) , 7.17 - 7.07 (m , 3 H) , 6.88 - 6.86 (m , 1 H) , 6.74 - 6.71 (m , 1 H) , 5.57 - 5.

50

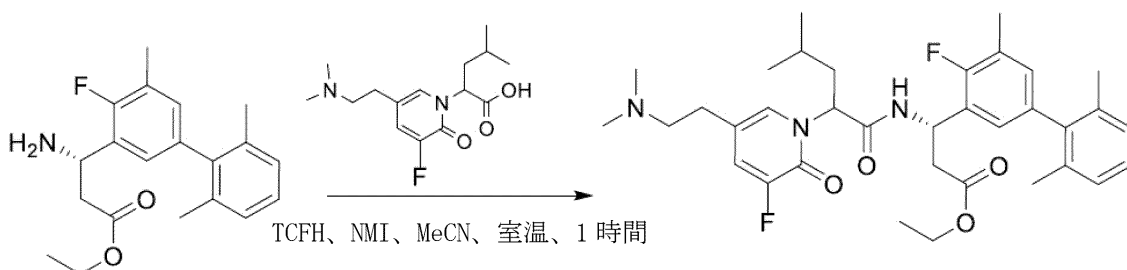
5.4 (m, 1H), 5.36 (t, J=5.0 Hz, 1H), 3.38-3.5 (m, 1H), 3.19-3.06 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.53-2.47 (m, 1H), 2.30 (d, J=1.7 Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 8H), 1.48-1.39 (m, 1H), 0.95-0.89 (m, 6H).

AW-P2 ESI 578.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.51 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.17-7.02 (m, 3H), 6.89-6.87 (m, 1H), 6.81-6.79 (m, 1H), 5.64-5.60 (m, 1H), 5.55-5.51 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 2.97-2.72 (m, 8H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.31 (d, J=1.8 Hz, 3H), 2.06-1.80 (m, 11H), 1.46-1.39 (m, 1H), 0.94-0.88 (m, 6H).

【1121】

3-45. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸(化合物AX-P1およびAX-P2)の調製

工程1: (3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩【化579】



2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(109mg、0.36mmol)、(S)-エチル 3-アミノ-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(120mg、0.36mmol)、TCFH(114mg、0.41mmol)、およびNMI(84mg、1.02mmol)のCH₃CN(5mL)の混合液を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム(DCM:MeOH 4:1)により精製して、白色固形物として、(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(130mg)を得た。収率 59%(ESI 610.2 (M+H)⁺)。

【1122】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸

10

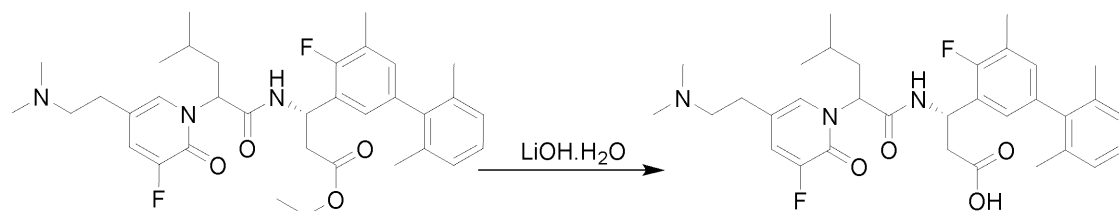
20

30

40

50

【化580】



(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩 (130 mg、0.21 mmol) を、LiOH-H₂O (32 mg、0.75 mmol) の THF (3 mL) と H₂O (1 mL) の溶液を用いて室温で3時間処理した。反応混合液を、1 N HCl を用いて pH 4~5 に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 HPLC (30~60% MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の AX-P1 (32.0 mg) および AX-P2 (35.0 mg) を得た。

【1123】

AX-P1 ESI 582.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.48 (s, 1H), 7.40 (d, J=10.2 Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 3H), 6.86 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.67 (t, J=8.1 Hz, 1H), 5.43 (t, J=5.5 Hz, 1H), 3.18-3.13 (m, 1H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.81-2.77 (m, 2H), 2.68-2.53 (m, 8H), 2.29 (s, 3H), 2.00-1.94 (m, 5H), 1.92 (s, 3H), 1.45-1.39 (m, 1H), 0.96-0.90 (m, 6H).

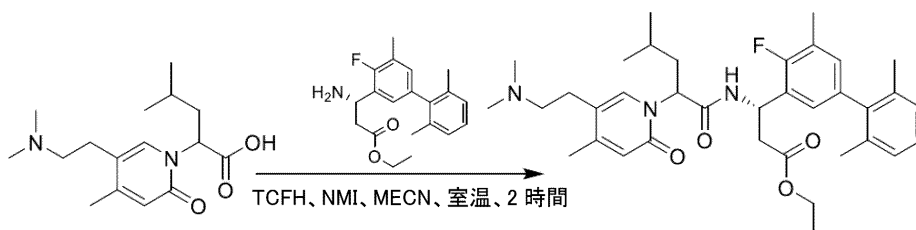
AX-P2 ESI 582.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.15-7.07 (m, 3H), 6.91 (d, J=6.9 Hz, 2H), 5.66-5.58 (m, 2H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 7H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.32 (d, J=1.8 Hz, 3H), 2.04-1.97 (m, 7H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.44-1.36 (m, 1H), 0.92-0.89 (m, 6H).

【1124】

3-46. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸 (化合物 AZ-P1 および AZ-P2) の調製

工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化581】



10

20

30

40

50

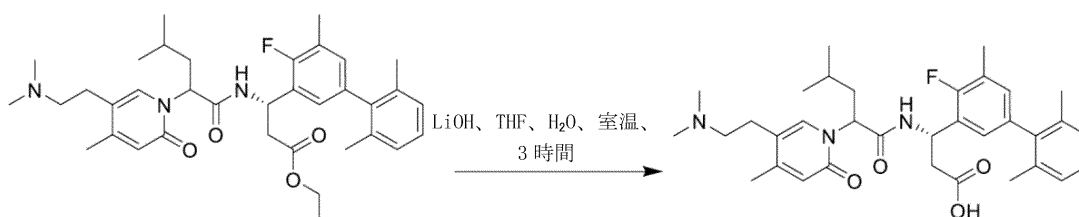
2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(100mg、0.34mmol)、(S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(112mg、0.34mmol)、TCFH(115mg、0.41mmol)、NMI(84mg、1.02mmol)のCH₃CN(5mL)の混合液を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム(DCM:MeOH 4:1)により精製して、白色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(90mg)を得た。収率44%(ESI 606.2(M+H)⁺)。

10

【1125】

工程2:(3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

【化582】



20

(3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(90mg、0.15mmol)を、LiOH-H₂O(32mg、0.75mmol)のTHF(3mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で3時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~60% MeCN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のAZ-P1(30.0mg)およびAZ-P2(26.0mg)を得た。

30

【1126】

AZ-P1 ESI 578.2(M+H)⁺. ¹H NMR(500MHz, MeOD) δ 7.57(s, 1H), 7.18-7.03(m, 3H), 6.86-6.81(m, 2H), 6.35(s, 1H), 5.59-5.55(m, 1H), 5.49-5.46(m, 1H), 3.25-3.16(m, 1H), 3.13-3.108(m, 1H), 2.87(t, J=7.2Hz, 2H), 2.75(s, 6H), 2.70-2.59(m, 2H), 2.29(d, J=1.5Hz, 3H), 2.26(s, 3H), 1.99-1.94(m, 5H), 1.90(s, 3H), 1.46-1.37(m, 1H), 0.94-0.89(m, 6H).

40

AZ-P2 ESI 578.2(M+H)⁺. ¹H NMR(500MHz, MeOD) δ 7.55(s, 1H), 7.15-7.07(m, 3H), 6.90(d, J=6.9Hz, 2H), 6.43(s, 1H), 5.65-5.56(m, 2H), 3.31-3.28(m, 1H), 3.22-3.15(m, 1H), 2.98-2.88(m, 2H), 2.84(s, 6H), 2.63-2.59(m, 1H), 2.50-2.44(m, 1H), 2.32(d, J=1.5Hz, 3H), 2.26(s, 3H), 2.03-1.91(m, 7H), 1.80-1.72(m, 1H), 1.42-1.32(m, 1H), 0.90-0.88(m, 6H).

【1127】

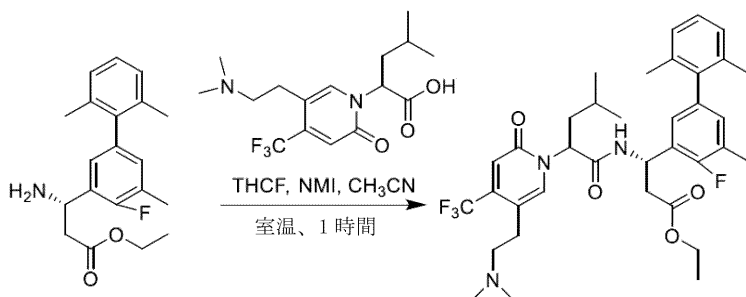
3-47. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキ

50

ソー 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸 (化合物 B A - P 1 および B A - P 2) の調製

工程 1 : (3 S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル

【化 5 8 3】



10

(S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (95.0 mg、0.29 mmol)、2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸 (100.0 mg、0.29 mmol)、T C H F (97.0 mg、0.35 mmol)、および N M I (71.0 mg、0.87 mmol) の C H₃ C N (4 mL) の混合液を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物を C 1 8 / 4 0 g カラムでの逆相 H P L C (A : 水 10 mM N H₄ H C O₃、B : M e O H、0 ~ 100%) により精製して、黄色固形物として、(3 S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (100.0 mg) を得た。収率 52.3% (E S I 660.2 [M+H]⁺)。

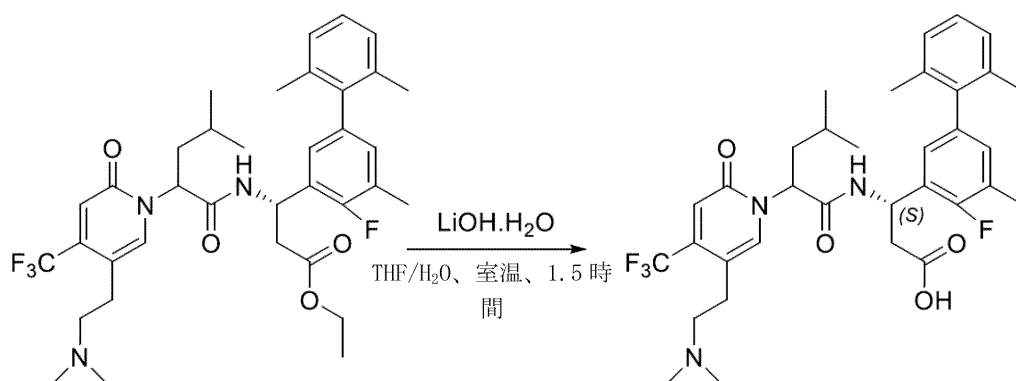
20

【1128】

工程 2 : (3 S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸

30

【化 5 8 4】



40

(3 S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (100.0 mg、0.15 mmol) を、L i O H - H₂ O (32.0 m

50

g、0.75 mmol) の THF (3 mL) と水 (1 mL) の溶液を用いて 30 °C で 1 時間処理した。反応混合液を、2 N HCl を用いて pH 4 ~ 5 に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 HPLC A (30 ~ 60 % MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の BA-P1 (16.4 mg) および BA-P2 (12.5 mg) を得た。

【1129】

BA-P1 ESI 632.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.77 (s, 1H), 7.03–6.86 (m, 3H), 6.79–6.70 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.56 (t, J=8.0 Hz, 1H), 5.48–5.38 (m, 1H), 2.98–2.92 (m, 2H), 2.83–2.78 (m, 2H), 2.62–2.59 (m, 8H), 2.17 (s, 3H), 1.87 (d, J=11.3 Hz, 5H), 1.71 (s, 3H), 1.34–1.30 (m, 1H), 0.85–0.81 (m, 6H).

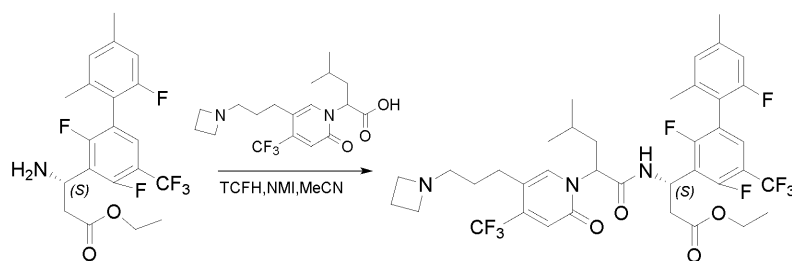
BA-P2 ESI 632.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.71 (s, 1H), 7.03–6.95 (m, 3H), 6.82–6.77 (m, 3H), 5.60–5.57 (m, 1H), 5.49 (t, J=7.7 Hz, 1H), 3.15–3.06 (m, 2H), 2.88 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.70 (s, 6H), 2.54–2.50 (m, 1H), 2.42–2.37 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.90–1.85 (m, 7H), 1.62–1.52 (m, 1H), 1.33–1.22 (m, 1H), 0.79–0.77 (m, 6H).

【1130】

3-48. (3S)-3-(2-(5-(3-(アゼチジン-1-イル)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,2',4-トリフルオロ-4',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸 (化合物 HD-P1 および HD-P2) の調製

工程1: (3S)-エチル 3-(2-(5-(3-(アゼチジン-1-イル)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,2',4-トリフルオロ-4',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

【化585】



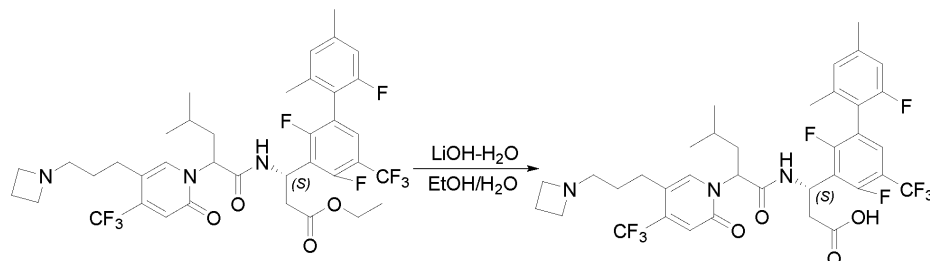
2-(5-(3-(アゼチジン-1-イル)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (100 mg、0.28 mmol)、(3S)-エチル 3-アミノ-3-(2,2',4-トリフルオロ-4',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩 (120 mg、0.29 mmol)、NMI (71 mg、0.87 mmol) および TCFH (98 mg、0.35 mmol) の CH₃CN (4 mL) の混合液を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物を C18/40 g カラムでの逆相 HPLC (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: CH₃CN、0 ~ 100 %) により精製して、黄色油状物として、(3S)-エチル 3-(2-(5-(3-(アゼチジン-1-イル)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,2',4-トリフルオロ-4',6'-ジメチル-5-(ト

リフルオロメチル) ビフェニル-3-イル) プロパン酸塩 (110mg) を得た。収率 52% (ESI 776.3 [M+H]⁺)。

【1131】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(3-(アゼチジン-1-イル) プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル) ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,2',4-トリフルオロ-4',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) ビフェニル-3-イル) プロパン酸

【化586】



10

(3S)-エチル 3-(2-(5-(3-(アゼチジン-1-イル) プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル) ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,2',4-トリフルオロ-4',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) ビフェニル-3-イル) プロパン酸塩 (110mg、0.14mmol) を、LiOH-H₂O (24mg、0.56mmol) の EtOH (3mL) と H₂O (1mL) の溶液を用いて室温で1時間処理した。反応混合液を、1N HCl を用いて pH 5~6 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (30~60% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の HD-P1 (27mg) および HD-P2 (28mg) を得た。

20

【1132】

HD-P1 ESI 748.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.77 (s, 1H), 7.53-7.43 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.90-6.73 (m, 2H), 5.81-5.71 (m, 2H), 4.05 (t, J=8.1Hz, 4H), 3.14 (t, J=7.7Hz, 2H), 3.01-2.89 (m, 1H), 2.84-2.53 (m, 3H), 2.51-2.30 (m, 5H), 2.18-1.90 (m, 5H), 1.90-1.66 (m, 2H), 1.46-1.23 (m, 1H), 1.06-0.86 (m, 6H).

30

HD-P2 ESI 748.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.52 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.93-6.75 (m, 2H), 5.89-5.73 (m, 1H), 5.69-5.62 (m, 1H), 4.17-3.93 (m, 4H), 3.21-3.00 (m, 2H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.75-2.56 (m, 3H), 2.51-2.30 (m, 5H), 2.10 (d, J=11.8Hz, 3H), 1.98-1.55 (m, 4H), 1.42-1.22 (m, 1H), 0.92-0.80 (m, 6H).

40

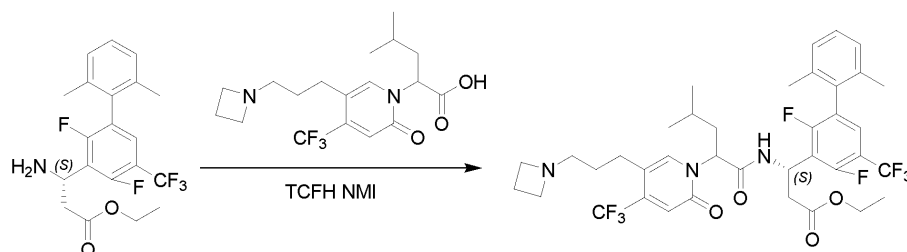
【1133】

3-49. (3S)-3-(2-(5-(3-(アゼチジン-1-イル) プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル) ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル) プロパン酸 (化合物 HE-P1 および HE-P2) の調製

工程1: (3S)-3-(2-(5-(3-(アゼチジン-1-イル) プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル) ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル) プロパン酸エチル

50

【化 5 8 7】

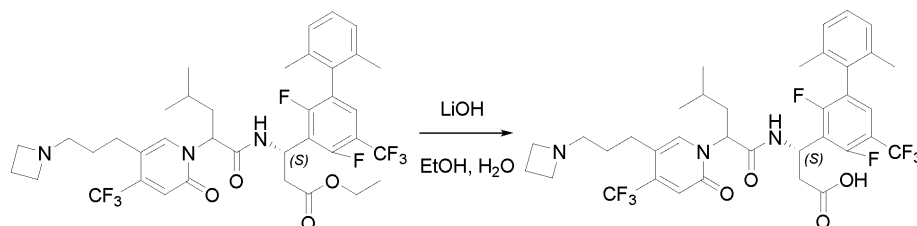


(S) - 3 - アミノ - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフル
 オロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (116 mg、0
 . 29 mmol)、2 - (5 - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) プロピル) - 2 - オキソ
 - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸 (100 mg、0. 27 mmol)、TCFH (151 mg、0. 54 mmol) および N
 MI (110 mg、1. 35 mmol) の CH₃CN (2 mL) の混合液を 25℃ で 2 時
 間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物を精製した。反応液を濃縮し、C18 / 40
 g カラムでの逆相 HPLC (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0 ~ 90
 %) により精製して、黄色固形物として、(3S) - 3 - (2 - (5 - (3 - (アゼチジ
 ン - 1 - イル) プロピル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2
 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 6' - ジメ
 チル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸
 エチル (120 mg) を得た。収率 58. 6 % (ESI 758. 3 [M+H]⁺)。 10

【1134】

工程 2: (3S) - 3 - (2 - (5 - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) プロピル) - 2 - オキソ
 - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペン
 タンアミド) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメ
 チル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸 20

【化 5 8 8】



(3S) - 3 - (2 - (5 - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) プロピル) - 2 - オキソ
 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド
) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [
 1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (120 mg、0. 16 mmol)
 を、LiOH - H₂O (13 mg、0. 32 mmol) の EtOH (2 mL) と H₂O (0. 5 mL) の溶液を用いて室温で 30 分間処理した。反応混合液を、1 N HCl を用
 いて pH 5 ~ 6 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (4
 0 ~ 65 % CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物
 の HE-P1 (40 mg) および HE-P2 (42 mg) を得た。 30

【1135】

HE-P1 ESI 730. 3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeO
 D) δ 7. 75 (s, 1H), 7. 37 (t, J = 7. 6 Hz, 1H), 7. 23 - 7
 . 16 (m, 1H), 7. 14 - 7. 08 (m, 2H), 6. 78 (s, 1H), 5. 7
 8 - 5. 70 (m, 2H), 3. 88 (s, 4H), 3. 05 - 2. 91 (m, 3H),
 2. 76 - 2. 70 (m, 1H), 2. 66 - 2. 57 (m, 2H), 2. 41 - 2. 3 40

2 (m, 2H), 2.09–1.91 (m, 6H), 1.90 (s, 3H), 1.77–1.69 (m, 1H), 1.36–1.30 (m, 1H), 0.99–0.85 (m, 6H).

HE-P2 ESI 730.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.44 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.25–7.19 (m, 1H), 7.15 (d, J=7.4Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.85–5.79 (m, 1H), 5.63 (t, J=7.6Hz, 1H), 4.08 (s, 4H), 3.18–3.05 (m, 2H), 2.95–2.87 (m, 1H), 2.71–2.59 (m, 3H), 2.48–2.39 (m, 2H), 2.02 (d, J=5.7Hz, 6H), 1.95–1.78 (m, 3H), 1.70–1.60 (m, 1H), 1.34–1.27 (m, 1H), 0.90–0.82 (m, 6H).

10

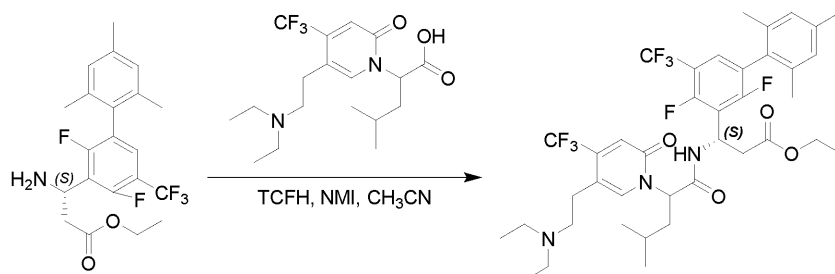
【1136】

3-50. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(化合物HF-P1およびHF-P2)の調製

工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

20

【化589】



30

(S)-3-アミノ-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(125mg、0.3mmol)、2-(5-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(120mg、0.32mmol)、TCFH(150mg、0.54mmol)、およびNMI(110mg、1.35mmol)のCH₃CN(2.5mL)の混合液を50℃で30分間攪拌した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を精製した。反応物を濃縮し、C18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~90%)により精製して、黄色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(140mg)を得た。収率 60.3% (ESI 774.3 [M+H]⁺)。

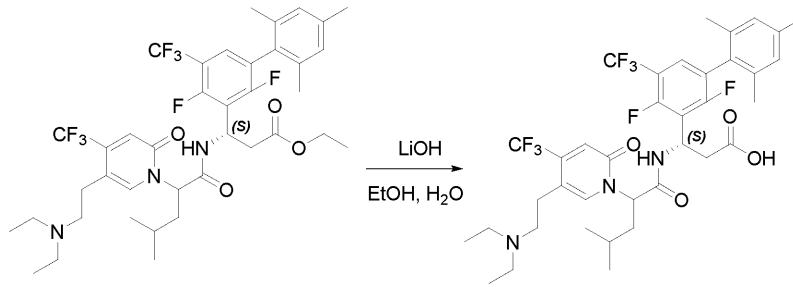
40

【1137】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

50

【化590】



(3S)-3-(2-(5-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(140mg、0.18mmol)を、LiOH-H₂O(23mg、0.54mmol)のEtOH(3mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で30分間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH5~6に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A(35~60% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のHF-P1(46mg)およびHF-P2(50mg)を得た。

【1138】

HF-P1 ESI 746.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.89(s, 1H), 7.33(t, J=7.6Hz, 1H), 6.94(d, J=4.0Hz, 2H), 6.82(s, 1H), 5.79-5.67(m, 2H), 3.25-3.11(m, 6H), 3.04-2.88(m, 3H), 2.78-2.69(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.06-1.91(m, 5H), 1.86(s, 3H), 1.42-1.35(m, 1H), 1.28(t, J=7.3Hz, 6H), 0.94(t, J=6.5Hz, 6H).

HF-P2 ESI 746.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.88(s, 1H), 7.39(t, J=7.6Hz, 1H), 6.96(s, 2H), 6.88(s, 1H), 5.82-5.64(m, 2H), 3.29-3.15(m, 6H), 2.96(t, J=7.7Hz, 2H), 2.91-2.82(m, 1H), 2.70(d, J=15.0Hz, 1H), 2.31(s, 3H), 1.98(d, J=4.2Hz, 6H), 1.92-1.79(m, 1H), 1.77-1.67(m, 1H), 1.36-1.23(m, 7H), 0.93-0.82(m, 6H).

【1139】

3-51. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(3'-シクロプロポキシ-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸(化合物HG-P1およびHG-P2)の調製

工程1: (3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(3'-シクロプロポキシ-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

10

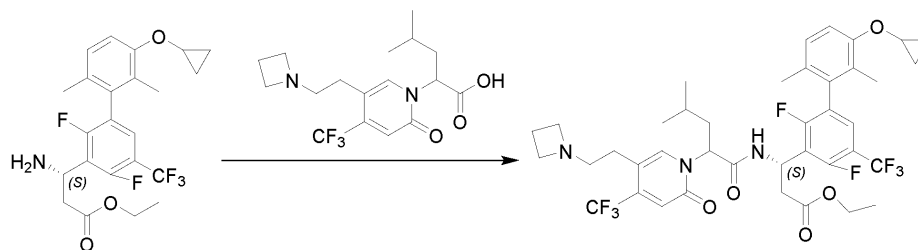
20

30

40

50

【化591】

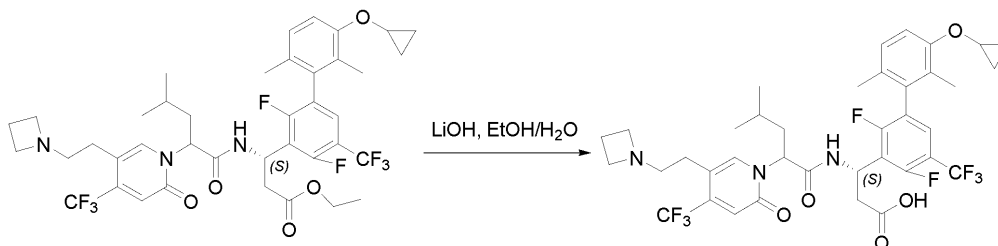


(3S)-エチル 3-アミノ-3-(3'-シクロプロポキシ-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩 (150 mg、0.33 mmol)、2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (119 mg、0.33 mmol)、TCFH (174 mg、0.62 mmol)、および NMI (82 mg、1.0 mmol) の MeCN (5 mL) の混合液を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム (DCM: MeOH 97:3) により精製して、無色油状物として、(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(3'-シクロプロポキシ-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩 (130 mg) を得た。収率 53% (ESI 800.3 (M+H)⁺)。

【1140】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(3'-シクロプロポキシ-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸

【化592】



(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(3'-シクロプロポキシ-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩 (120 mg、0.16 mmol) を、LiOH-H₂O (35 mg、0.9 mmol) の EtOH (3 mL) と H₂O (1 mL) の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HCl を用いて pH 4~5 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を精製した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (30~60% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の HG-P1 (30.1 mg) および HG-P2 (42.0 mg) を得た。

【1141】

HG-P1 ESI 772.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.35 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1

H), 5.71–5.68 (m, 2H), 4.04 (t, $J=8.0$ Hz, 4H), 3.82–3.73 (m, 1H), 3.29–3.18 (m, 2H), 2.92 (dd, $J=15.0, 8.7$ Hz, 1H), 2.84 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.77–2.69 (m, 1H), 2.48–2.37 (m, 2H), 2.04–1.85 (m, 5H), 1.81–1.69 (m, 3H), 1.38 (dd, $J=13.7, 7.2$ Hz, 1H), 0.93 (t, $J=6.2$ Hz, 6H), 0.78 (dd, $J=11.2, 5.2$ Hz, 2H), 0.70 (t, $J=6.8$ Hz, 2H).

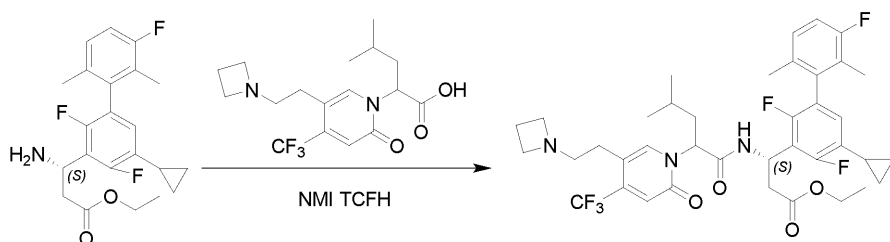
HG-P2 ESI 772.3 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.41 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 5.90 (dd, $J=10.8, 4.2$ Hz, 1H), 5.63 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J=8.0$ Hz, 4H), 3.79–3.75 (m, 1H), 3.48–3.33 (m, 2H), 3.01–2.76 (m, 3H), 2.60 (dd, $J=15.5, 4.1$ Hz, 1H), 2.53–2.35 (m, 2H), 2.02–1.85 (m, 4H), 1.81 (d, $J=3.2$ Hz, 3H), 1.76–1.67 (m, 1H), 1.34–1.30 (m, 1H), 1.02–0.81 (m, 6H), 0.81–0.75 (m, 2H), 0.70 (d, $J=3.1$ Hz, 2H).

【1142】

3-52. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(5-シクロプロピル-2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (化合物HH-P1およびHH-P2)の調製

工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(5-シクロプロピル-2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

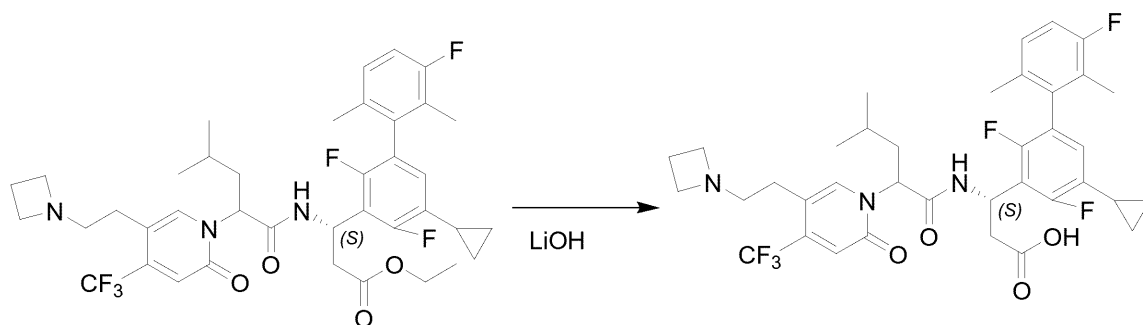
【化593】



(3S)-3-アミノ-3-(5-シクロプロピル-2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (120 mg、0.3 mmol)、2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (108 mg、0.3 mmol)、TCFH (126 mg、0.45 mmol) および NMI (123 mg、1.5 mmol) の CH₃CN (3 mL) の混合液を室温で一晩攪拌した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を C18/40 g カラムでの逆相 HPLC (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、20~95%) により精製して、明黄色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(5-シクロプロピル-2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (140 mg) を得た。収率 62% (ESI 734.2 [$M+H$]⁺)。

【1143】

工程 2 : (3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (5 - シクロプロピル - 2, 3', 4 - トリフルオロ - 2', 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸
【化 594】



10

(3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (5 - シクロプロピル - 2, 3', 4 - トリフルオロ - 2', 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (140 mg、0.19 mmol) を、LiOH-H₂O (24 mg、0.57 mmol) の EtOH (2 mL) と水 (0.5 mL) の溶液を用いて室温で 1 時間処理した。反応混合液を、2 N HCl を用いて pH 4~5 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (20~85% MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の HH-P1 (35 mg) および HH-P2 (58 mg) を得た。

20

【1144】

HH-P1 ESI 706.2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 (s, 1H), 7.12-7.03 (m, 1H), 7.00-6.91 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.62 (t, J=8.0 Hz, 1H), 5.80-5.58 (m, 2H), 4.00 (t, J=7.7 Hz, 4H), 3.30-3.19 (m, 2H), 2.97-2.78 (m, 3H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.49-2.34 (m, 2H), 2.13-1.76 (m, 9H), 1.46-1.33 (m, 1H), 1.00-0.86 (m, 8H), 0.66 (d, J=4.8 Hz, 2H) .

30

HH-P2 ESI 706.2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.70 (s, 1H), 7.14-7.04 (m, 1H), 7.02-6.87 (m, 2H), 6.67 (t, J=8.1 Hz, 1H), 5.98-5.86 (m, 1H), 5.62 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.11 (t, J=8.1 Hz, 4H), 3.45-3.33 (m, 2H), 2.99-2.71 (m, 3H), 2.60-2.36 (m, 3H), 2.17-2.03 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 7H), 1.80-1.67 (m, 1H), 1.41-1.29 (m, 1H), 1.06-0.94 (m, 2H), 0.93-0.82 (m, 6H), 0.72-0.62 (m, 2H) .

40

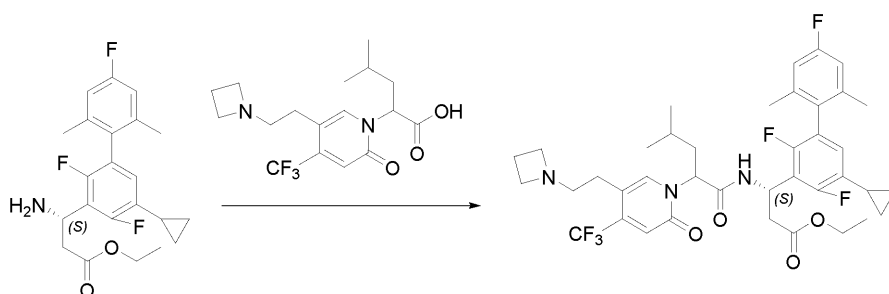
【1145】

3-53. (3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (5 - シクロプロピル - 2, 4, 4' - トリフルオロ - 2', 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸 (化合物 HI-P1 および HI-P2) の調製

工程 1 : (3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (5 - シクロプロピル - 2, 4, 4' - トリフルオロ - 2', 6' - ジメチル

50

－〔１，１′－ビフェニル〕－３－イル）プロパン酸エチル
【化５９５】



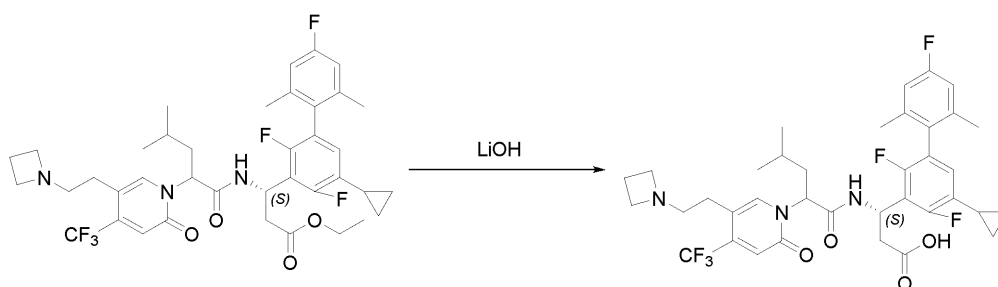
10

２－（５－（２－（アゼチジン－１－イル）エチル）－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－１（２Ｈ）－イル）－４－メチルペンタン酸（１５０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－３－アミノ－３－（５－シクロプロピル－２，４，４′－トリフルオロ－２′，６′－ジメチル－〔１，１′－ビフェニル〕－３－イル）プロパン酸エチル（１６２ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、ＮＭＩ（０．１４ｍＬ）およびＴＣＦＨ（１４１ｍｇ、０．５０４ｍｍｏｌ）のＣＨ_３ＣＮ（５ｍＬ）の混合液を室温で１時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣ Ａ（３０～９０％ ＣＨ_３ＣＮ）により精製して、白色固形物として、（３Ｓ）－３－（２－（５－（２－（アゼチジン－１－イル）エチル）－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－１（２Ｈ）－イル）－４－メチルペンタンアミド）－３－（５－シクロプロピル－２，４，４′－トリフルオロ－２′，６′－ジメチル－〔１，１′－ビフェニル〕－３－イル）プロパン酸エチル（１６０ｍｇ）を得た。収率 ５２％（ＥＳＩ ７３４．３〔Ｍ＋Ｈ〕⁺）。

20

【１１４６】

工程２：（３Ｓ）－３－（２－（５－（２－（アゼチジン－１－イル）エチル）－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－１（２Ｈ）－イル）－４－メチルペンタンアミド）－３－（５－シクロプロピル－２，４，４′－トリフルオロ－２′，６′－ジメチル－〔１，１′－ビフェニル〕－３－イル）プロパン酸
【化５９６】



30

（３Ｓ）－３－（２－（５－（２－（アゼチジン－１－イル）エチル）－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－１（２Ｈ）－イル）－４－メチルペンタンアミド）－３－（５－シクロプロピル－２，４，４′－トリフルオロ－２′，６′－ジメチル－〔１，１′－ビフェニル〕－３－イル）プロパン酸エチル（１６０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を、ＬｉＯＨ－Ｈ₂O（４６ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（４ｍＬ）とＨ₂O（０．４ｍＬ）の溶液を用いて室温で２時間処理した。反応混合液を、１Ｎ ＨＣｌを用いてｐＨ ４～５に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣ Ａ（３０～７０％ ＣＨ₃ＣＮ）により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のＨＩ－Ｐ１（４４．０ｍｇ）およびＨＩ－Ｐ２（３６．０ｍｇ）を得た。

40

【１１４７】

ＨＩ－Ｐ１ ＥＳＩ ７０６．３（Ｍ＋Ｈ）⁺． ¹H NMR（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ７．７９（ｓ，１Ｈ），６．９１－６．７９（ｍ，３Ｈ），６．６１（ｔ，Ｊ＝

50

8.2 Hz, 1H), 5.82–5.71 (m, 1H), 5.67 (t, J=8.1 Hz, 1H), 4.01 (t, J=8.1 Hz, 4H), 3.28–3.22 (m, 2H), 2.94–2.79 (m, 3H), 2.72–2.60 (m, 1H), 2.49–2.34 (m, 2H), 2.11–1.87 (m, 9H), 1.45–1.33 (m, 1H), 1.04–0.85 (m, 8H), 0.70–0.60 (m, 2H).

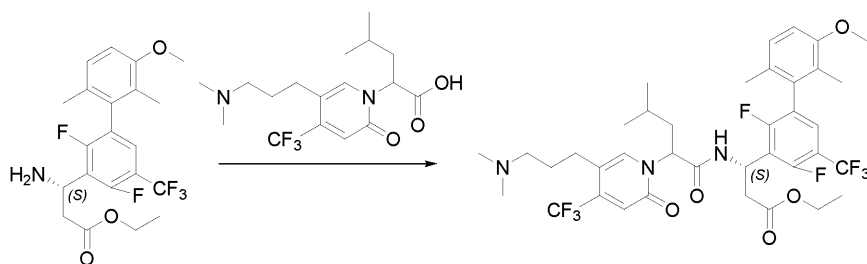
HI-P2 ESI 706.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.69 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.86 (d, J=9.6 Hz, 2H), 6.66 (t, J=8.1 Hz, 1H), 5.98–5.85 (m, 1H), 5.62 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.12 (t, J=8.1 Hz, 4H), 3.44–3.34 (m, 2H), 2.97–2.72 (m, 3H), 2.58–2.36 (m, 3H), 2.14–2.04 (m, 1H), 2.02–1.88 (m, 7H), 1.80–1.66 (m, 1H), 1.46–1.26 (m, 1H), 1.07–0.96 (m, 2H), 0.94–0.81 (m, 6H), 0.72–0.63 (m, 2H).

【1148】

3-54. (3S)-3-(2,4-ジフルオロ-3'-メトキシ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (化合物HJ-P1 およびHJ-P2) の調製

工程1: (3S)-3-(2,4-ジフルオロ-3'-メトキシ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル

【化597】



2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (150mg、0.41mmol)、(3S)-3-アミノ-3-(2,4-ジフルオロ-3'-メトキシ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (176mg、0.41mmol)、NMI (0.15mL)、およびTCFH (141mg、0.507mmol) のCH₃CN (5mL) の混合液を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A (30~90% CH₃CN) により精製して、(3S)-3-(2,4-ジフルオロ-3'-メトキシ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル (160mg) を得た。収率 52% (ESI 776.3 [M+H]⁺)。

【1149】

工程2: (3S)-3-(2,4-ジフルオロ-3'-メトキシ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

10

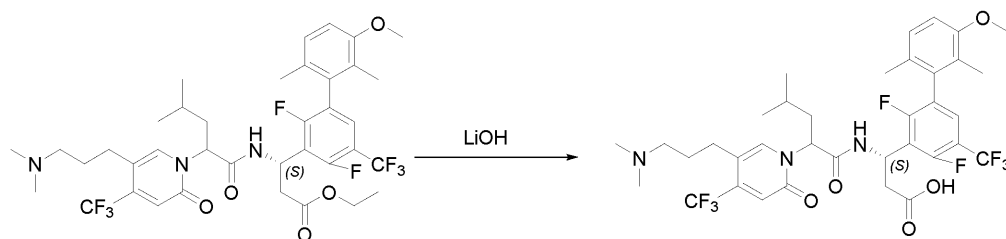
20

30

40

50

【化 5 9 8】



(3S) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 3' - メトキシ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸エチル (160 mg、0.21 mmol) を、LiOH - H₂O (46 mg、1.1 mmol) の MeOH (4 mL) と H₂O (0.4 mL) の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いて pH 4 ~ 5 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (30 ~ 70% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の HJ - P1 (36.0 mg) および HJ - P2 (41.0 mg) を得た。

【1150】

HJ - P1 ESI 748.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.76 (s, 1H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.82 - 5.67 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.08 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 2.75 - 2.58 (m, 3H), 2.10 - 1.69 (m, 10H), 1.35 (s, 1H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

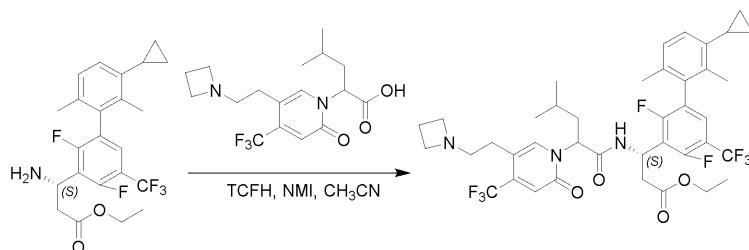
HJ - P2 ESI 748.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.88 - 5.77 (m, 1H), 5.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.15 - 2.95 (m, 2H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.79 (s, 6H), 2.70 - 2.58 (m, 3H), 2.11 - 1.83 (m, 9H), 1.72 - 1.57 (m, 1H), 1.42 - 1.17 (m, 1H), 0.97 - 0.70 (m, 6H).

【1151】

3 - 55. (3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (3' - シクロプロピル - 2, 4 - ジフルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸 (化合物 HK - P1 および HK - P2) の調製

工程1: (3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (3' - シクロプロピル - 2, 4 - ジフルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル

【化599】

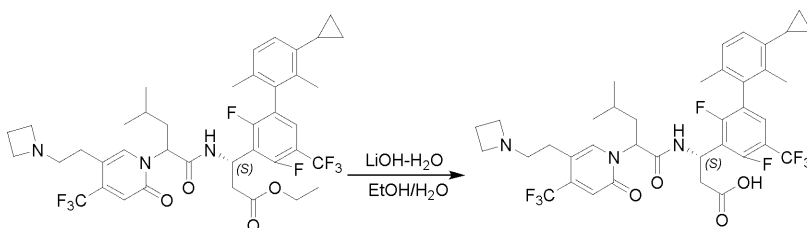


(3S)-3-アミノ-3-(3'-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (210.0 mg、0.48 mmol)、2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (136.9 mg、0.38 mmol)、TCFH (134.7 mg、0.48 mmol)、およびNMI (118.2 mg、1.44 mmol)のCH₃CN (5 mL)の混合液を室温で16時間攪拌した。反応液を真空中で濃縮し、残留物をC18/40 gカラムでの逆相HPLC (A:水 10 mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、明黄色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(3'-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (100.0 mg)を得た。収率 34% (ESI 784.3 [M+H]⁺)。 10

【1152】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(3'-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 20

【化600】



(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(3'-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (100.0 mg、0.13 mmol)を、LiOH-H₂O (16.4 mg、0.39 mmol)のEtOH (2 mL)と水 (0.5 mL)の溶液を用いて室温で1時間処理した。反応混合液を、2N HClを用いてpH 4~5に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A (30~80% MeCN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のHK-P1 (5.6 mg)およびHK-P2 (48.8 mg)を得た。 30

【1153】

HK-P1 ESI 756.2 (M+H)⁺ + 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.07-6.97 (m, 2H), 6.86 (d, J=3.2 Hz, 1H), 5.78 40

− 5.65 (m, 2H), 4.04 (t, J=8.1 Hz, 4H), 3.29–3.21 (m, 2H), 2.96–2.88 (m, 1H), 2.84 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.77–2.70 (m, 1H), 2.51–2.35 (m, 2H), 2.11–1.96 (m, 4H), 1.97–1.82 (m, 5H), 1.44–1.31 (m, 1H), 0.96–0.89 (m, 8H), 0.65–0.54 (m, 2H).

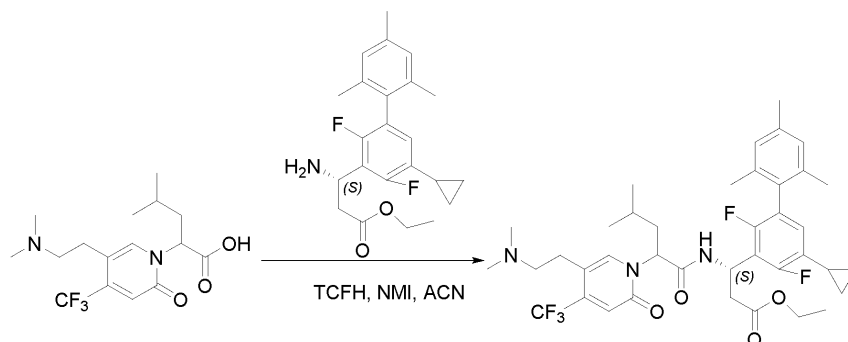
HK-P2 ESI 756.2 (M+H)⁺ + 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.43 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.08–7.00 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.91 (d, J=8.6 Hz, 1H), 5.67–5.61 (m, 1H), 4.12 (t, J=8.1 Hz, 4H), 3.344–3.32 (m, 2H), 2.97–2.74 (m, 3H), 2.64–2.57 (m, 1H), 2.51–2.39 (m, 2H), 2.10 (d, J=2.5 Hz, 3H), 1.99–1.86 (m, 5H), 1.76–1.67 (m, 1H), 1.40–1.28 (m, 1H), 0.96–0.83 (m, 8H), 0.65–0.57 (m, 2H).

【1154】

3-56. (3S)-3-(5-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(化合物HL-P1およびHL-P2)の調製

工程1: (3S)-エチル 3-(5-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩

【化601】

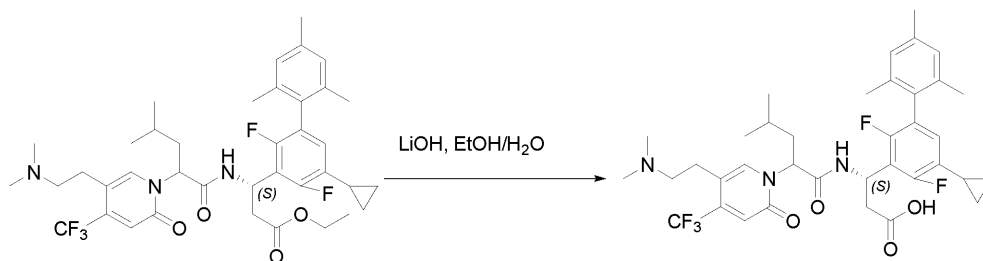


(S)-エチル 3-アミノ-3-(5-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(120mg、0.31mmol)、2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(108mg、0.31mmol)、TCFH(174mg、0.62mmol)およびNMI(82mg、1.0mmol)のMeCN(5mL)の混合液を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム(DCM:MeOH 97:3)により精製して、無色油状物として、(3S)-エチル 3-(5-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩(130mg)を得た。収率 59%(ESI 718.3 (M+H)⁺)。

【1155】

工程2: (3S)-3-(5-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

【化 6 0 2】



(3S)-エチル 3-(5-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩 (130mg、0.18mmol) を、LiOH-H₂O (38mg、0.9mmol) の EtOH (3mL) と H₂O (1mL) の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HCl を用いて pH 4~5 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (30~60% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の HL-P1 (50.2mg) および HL-P2 (41.8mg) を得た。

【1156】

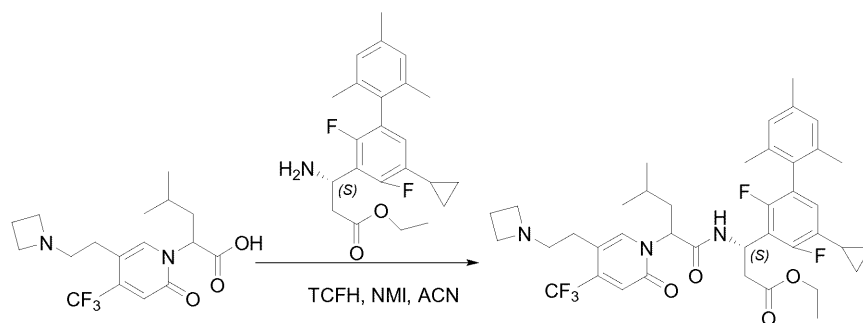
HL-P1 ESI 690.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.87 (s, 1H), 6.88 (t, J=18.3Hz, 3H), 6.56 (t, J=7.8Hz, 1H), 5.71 (dd, J=15.9, 7.0Hz, 2H), 3.08 (d, J=7.9Hz, 2H), 3.00-2.81 (m, 3H), 2.84-2.55-2.50 (m, 7H), 2.27 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.96 (dd, J=14.8, 7.0Hz, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.40-1.38 (m, 1H), 0.93 (t, J=6.5Hz, 8H), 0.63 (d, J=5.1Hz, 2H).

HL-P2 ESI 690.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.87 (s, 1H), 6.88 (t, J=18.3Hz, 3H), 6.56 (t, J=7.8Hz, 1H), 5.71 (dd, J=15.9, 7.0Hz, 2H), 3.08 (d, J=7.9Hz, 2H), 3.00-2.81 (m, 3H), 2.84-2.55-2.50 (m, 7H), 2.27 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.96 (dd, J=14.8, 7.0Hz, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.40-1.37 (m, 1H), 0.93 (t, J=6.5Hz, 8H), 0.63 (d, J=5.1Hz, 2H).

【1157】

3-57. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(5-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸 (化合物 HM-P1 および HM-P2) の調製
 工程1: (3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(5-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

【化 6 0 3】



10

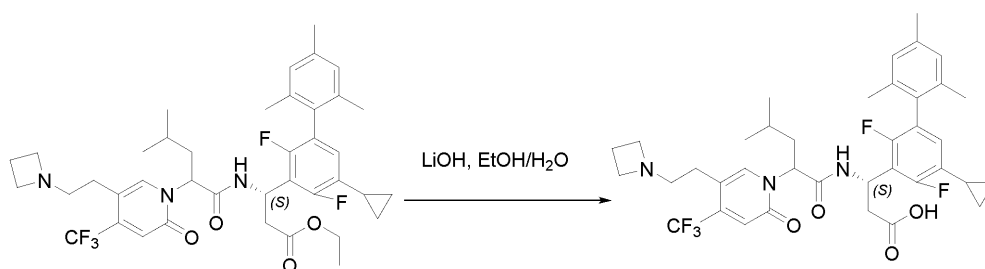
(S) - エチル 3 - アミノ - 3 - (5 - シクロプロピル - 2, 4 - ジフルオロ - 2', 4', 6' - トリメチルビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩 (120 mg、0.31 mmol)、2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸 (112 mg、0.31 mmol)、TCFH (174 mg、0.62 mmol) および NMI (82 mg、1.0 mmol) の MeCN (5 mL) の混合液を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム (DCM : MeOH 97 : 3) により精製して、無色油状物として、(3S) - エチル 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (5 - シクロプロピル - 2, 4 - ジフルオロ - 2', 4', 6' - トリメチルビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩 (120 mg) を得た。収率 53% (ESI 730.3 (M+H)⁺)。

20

【1158】

工程 2：(3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (5 - シクロプロピル - 2, 4 - ジフルオロ - 2', 4', 6' - トリメチルビフェニル - 3 - イル) プロパン酸

【化 6 0 4】



30

(3S) - エチル 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (5 - シクロプロピル - 2, 4 - ジフルオロ - 2', 4', 6' - トリメチルビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩 (120 mg、0.16 mmol) を、LiOH-H₂O (35 mg、0.9 mmol) の EtOH (3 mL) と H₂O (1 mL) の溶液を用いて室温で 2 時間処理した。反応混合液を、1N HCl を用いて pH 4 ~ 5 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (30 ~ 60% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジエステロマー生成物の HM-P1 (30.2 mg) および HM-P2 (31.8 mg) を得た。

40

【1159】

HM-P1 ESI 702.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 (s, 1H), 6.97-6.79 (m, 3H), 6.58 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.84-5.61 (m, 2H), 4.00 (t, J = 8.1 Hz

50

, 4 H), 3.30–3.21 (m, 2 H), 2.88–2.85 (m, 3 H), 2.67 (dd, $J=14.8$, 4.8 Hz, 1 H), 2.48–2.37 (m, 2 H), 2.28 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H), 2.13–1.96 (m, 3 H), 1.90 (d, $J=21.3$ Hz, 6 H), 1.46–1.31 (m, 1 H), 0.94–0.90 (m, 8 H), 0.64–0.62 (m, 2 H).

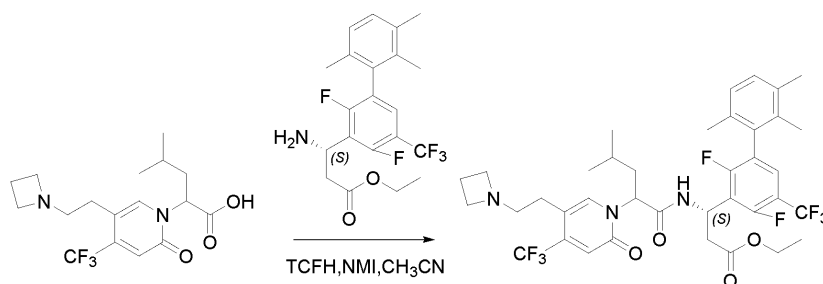
¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.70 (s, 1H), 7.00–6.86 (m, 3H), 6.63 (t, J=8.2 Hz, 1H), 5.93 (dd, J=11.4, 3.5 Hz, 1H), 5.62 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.11 (t, J=8.0 Hz, 4H), 3.50–3.33–3.30 (m, 2H), 2.97–2.76 (m, 3H), 2.47–2.45 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.08–2.05 (m, 1H), 2.00–1.89 (m, 7H), 1.74–1.70 (m, 1H), 1.37–1.35 (m, 1H), 1.04–0.95 (m, 2H), 0.88 (dd, J=11.4, 6.6 Hz, 6H), 0.67–0.65 (m, 2H).

【 1 1 6 0 】

3-58. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',3',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(化合物HN-P1およびHN-P2)の調製

工程 1 : (3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 3', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル

【化 6 0 5】

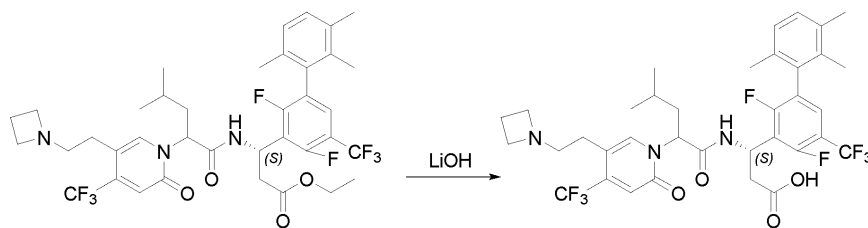


2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(120.0mg、0.33mmol)、(3S)-3-アミノ-3-(2,4-ジフルオロ-2',3',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(138.3mg、0.33mmol)、TCFH(184.8mg、0.66mmol)およびNMI(108.2mg、1.32mmol)のCH₃CN(10mL)の混合液を室温で1時間攪拌した。反応液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(DCM:MeOH 4:1)により精製して、褐色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',3',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(125.0mg)を得た。収率 50%(ESI 758.7(M+H)⁺)。

【 1 1 6 1 】

工程 2 : (3 S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタ

ンアミド) - 3 - (2, 4-ジフルオロ-2', 3', 6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル) - [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) プロパン酸
【化606】



(3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン-1-イル) エチル) - 2-オキソ-4-(トリフルオロメチル) ピリジン-1(2H)-イル) - 4-メチルペンタンアミド) - 3 - (2, 4-ジフルオロ-2', 3', 6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル) - [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) プロパン酸エチル (122 mg、0.16 mmol) を、LiOH-H₂O (26.9 mg、0.64 mmol) の MeOH (4 mL) と H₂O (1 mL) の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1 N HCl を用いて pH 4~5 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (30~60% MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の HN-P1 (36.1 mg) および HN-P2 (37.6 mg) を得た。

【1162】

HN-P1 ESI 730.7 (M+H)⁺. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.29 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.04 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.58-5.50 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.18-3.03 (m, 5H), 2.98-2.79 (m, 3H), 2.39-2.30 (m, 2H), 2.23 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.99-1.63 (m, 10H), 1.28 (d, J=35.1 Hz, 1H), 0.90-0.70 (m, 6H).

HN-P2 ESI 730.7 (M+H)⁺. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.42 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.98-5.84 (m, 1H), 5.63 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.12 (t, J=8.1 Hz, 4H), 3.43-3.34 (m, 2H), 2.92-2.77 (m, 3H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.53-2.42 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.98-1.85 (m, 7H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.39-1.27 (m, 1H), 0.92-0.76 (m, 6H).

【1163】

3-59. (3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン-1-イル) エチル) - 2-オキソ-4-(トリフルオロメチル) ピリジン-1(2H)-イル) - 4-メチルペンタンアミド) - 3 - (2, 3', 4-トリフルオロ-2', 6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) ビフェニル-3-イル) プロパン酸 (化合物 HO-P1 および HO-P2) の調製

工程1: (3S) - エチル 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン-1-イル) エチル) - 2-オキソ-4-(トリフルオロメチル) ピリジン-1(2H)-イル) - 4-メチルペンタンアミド) - 3 - (2, 3', 4-トリフルオロ-2', 6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) ビフェニル-3-イル) プロパン酸塩

10

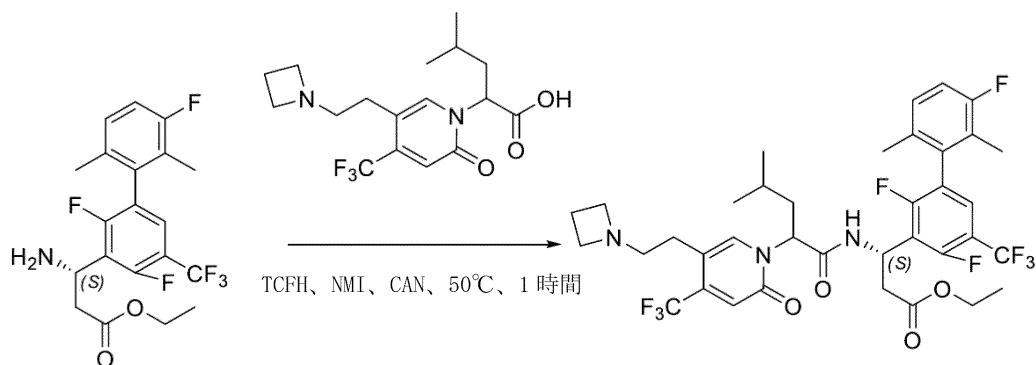
20

30

40

50

【化607】



10

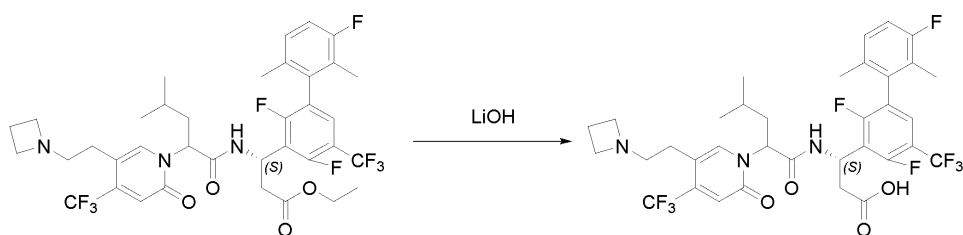
(3S)-エチル 3-アミノ-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ピフェニル-3-イル)プロパン酸塩 (100mg、0.24mmol)、2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (86mg、0.24mmol)、NMI (59mg、0.72mmol) および TCFH (101mg、0.36mmol) の CH₃CN (5mL) の混合液を 50℃ で 1 時間撹拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (DCM:MeOH 12:1) により精製して、黄色油状物として、(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ピフェニル-3-イル)プロパン酸塩 (116mg) を得た。収率 63.8% (ESI 762.3 [M+H]⁺)。

20

【1164】

工程2：(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ピフェニル-3-イル)プロパン酸

【化608】



30

(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ピフェニル-3-イル)プロパン酸塩 (116mg、0.15mmol) を、LiOH-H₂O (18.9mg、0.45mmol) の EtOH (2mL) と水 (0.5mL) の溶液を用いて室温で 1 時間処理した。反応混合液を、1N HCl を用いて pH 4~5 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (30~80% MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の HO-P1 (34mg) および HO-P2 (26mg) を得た。

40

【1165】

HO-P1 ESI 734.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.80 (s, 1H), 7.43 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.13 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.02 (t, J=8.9Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.76-5.65 (m, 2H), 4.05 (t, J=8.1Hz, 4H), 3.

50

2.9–3.18 (m, 2H), 2.96–2.87 (m, 1H), 2.84 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.79–2.72 (m, 1H), 2.49–2.41 (m, 2H), 1.99–1.89 (m, 8H), 1.39–1.33 (m, 1H), 0.96–0.91 (m, 6H).

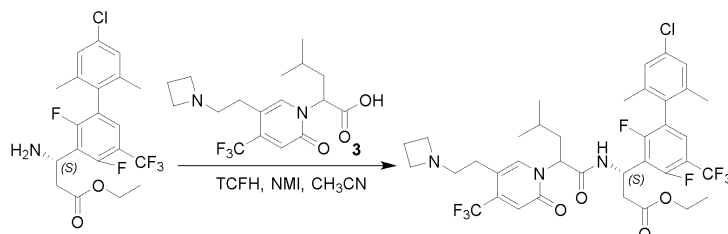
HO-P2 ESI 734.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.49 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.21–7.12 (m, 1H), 7.05 (t, J=9.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.92–5.86 (m, 1H), 5.64 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.11 (t, J=8.1 Hz, 4H), 3.39–3.31 (m, 2H), 2.93–2.75 (m, 3H), 2.66–2.59 (m, 1H), 2.49–2.41 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.96–1.86 (m, 4H), 1.76–1.71 (m, 1H), 1.36–1.29 (m, 1H), 0.91–0.86 (m, 6H).

【1166】

3-60. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4'-クロロ-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(化合物HP-P1およびHP-P2)の調製

工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4'-クロロ-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化609】

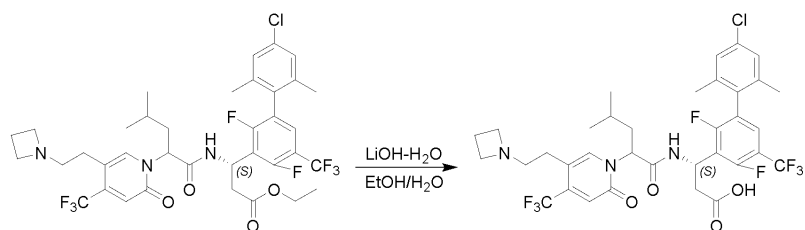


(S)-3-アミノ-3-(4'-クロロ-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (120.0 mg、0.28 mmol)、2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (100.9 mg、0.28 mmol)、TCFH (95.4 mg、0.34 mmol)、およびNMI (115.0 mg、1.40 mmol)のCH₃CN (5 mL)の混合液を室温で一晩攪拌した。反応液を真空中で濃縮し、残留物をC18/40 gカラムでの逆相HPLC (A:水 10 mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、明黄色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4'-クロロ-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (80.0 mg)を得た。収率 37% (ESI 778.2 [M+H]⁺)。

【1167】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4'-クロロ-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

【化 6 1 0】



(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4'-クロロ-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(80.0mg、0.10mmol)を、LiOH-H₂O(12.6mg、0.30mmol)のEtOH(2mL)と水(0.5mL)の溶液を用いて室温で30分間処理した。反応混合液を、2N HClを用いてpH4~5に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A(30~80% MeCN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のHP-P1(12.5mg)およびHP-P2(24.5mg)を得た。

【1168】

HP-P1 ESI 750.2 (M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.79(s, 1H), 7.43(t, J=7.5Hz, 1H), 7.17(s, 2H), 6.85(s, 1H), 5.80-5.62(m, 2H), 4.06(t, J=8.1Hz, 4H), 3.39-3.32(m, 1H), 3.28-3.21(m, 1H), 2.98-2.65(m, 4H), 2.55-2.36(m, 2H), 2.07-1.95(m, 5H), 1.93(s, 3H), 1.48-1.30(m, 1H), 0.93(t, J=6.5Hz, 6H).

HP-P2 ESI 750.2 (M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.72(s, 1H), 7.49(t, J=7.6Hz, 1H), 7.20(s, 2H), 6.92(s, 1H), 5.92-5.86(m, 1H), 5.63(t, J=7.7Hz, 1H), 4.12(t, J=8.1Hz, 4H), 3.47-3.32(m, 2H), 2.99-2.72(m, 3H), 2.64-2.57(m, 1H), 2.50-2.40(m, 2H), 2.02(d, J=1.8Hz, 6H), 1.97-1.85(m, 1H), 1.79-1.65(m, 1H), 1.40-1.28(m, 1H), 0.91-0.85(m, 6H).

【1169】

3-61. (3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(化合物HQ-P1およびHQ-P2)

の調製

工程1: (3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル

10

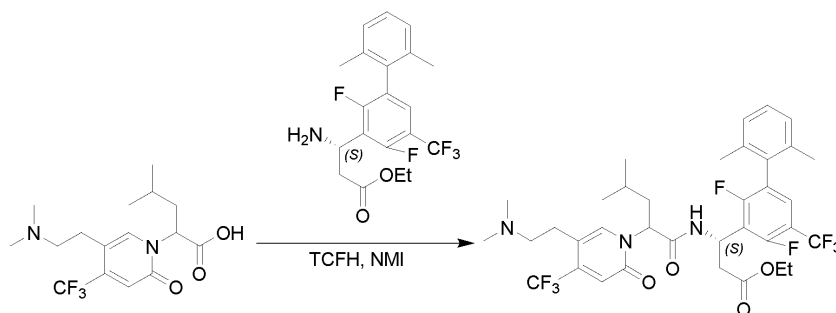
20

30

40

50

【化 6 1 1】



10

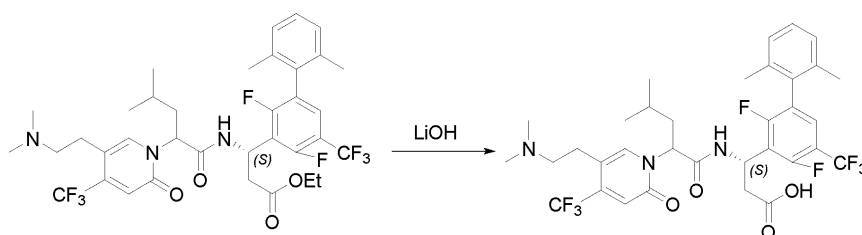
2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸 (86 mg、0.23 mmol)、(S) - 3 - アミノ - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル塩酸塩 (92.0 mg、0.23 mmol)、TCFH (78.0 mg、0.28 mmol) および NMI (38.0 mg、0.46 mmol) の CH₃CN (4 mL) の混合液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を真空中で濃縮し、残留物を C18 / 40 g カラムでの逆相 HPLC (A : 水 10 mM NH₄HCO₃、B : MeOH、0 ~ 100 %) により精製して、黄色固形物として、(3S) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸エチル (90.0 mg) を得た。収率 53.4 % (ESI 732.2 [M+H]⁺)。

20

【1170】

工程 2 : (3S) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸

【化 6 1 2】



30

(3S) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸エチル (90.0 mg、0.12 mmol) を、LiOH-H₂O (29.0 mg、0.68 mmol) の EtOH (3 mL) と水 (1 mL) の溶液を用いて 30 °C で 1 時間処理した。反応混合液を、2 N HCl を用いて pH 4 ~ 5 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (30 ~ 80 % MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の HQ-P1 (15.1 mg) および HQ-P2 (35.4 mg) を得た。

40

【1171】

HQ-P1 ESI 704.2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.03 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.76 - 5.60 (m, 2H), 3.12 - 3.09 (m, 2H), 2.98 - 2.92

50

(m, 3H), 2.78–2.72 (m, 7H), 2.09–1.92 (m, 5H), 1.90 (s, 3H), 1.49–1.31 (m, 1H), 0.99–0.89 (m, 6H).

HQ-P2 ESI 704.2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.44 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.26–7.17 (t, J=16.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.84–5.80 (m, 1H), 5.66 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.26–3.18 (m, 2H), 2.97 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.90–2.75 (m, 7H), 2.68–2.65 (m, 1H), 2.02 (d, J=3.1 Hz, 6H), 1.96–1.82 (m, 1H), 1.77–1.72 (m, 1H), 1.34–1.29 (m, 1H), 0.90–0.85 (m, 6H).

10

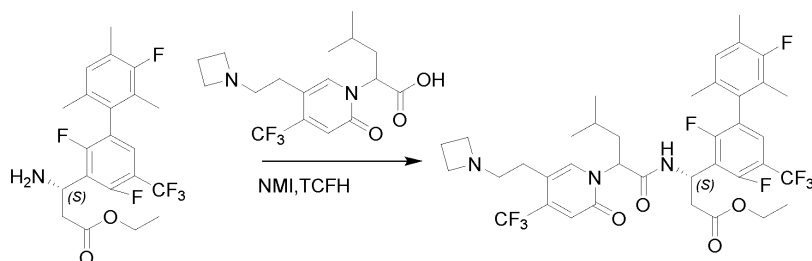
【1172】

3-62. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(化合物HR-P1およびHR-P2)の調製

工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

20

【化613】



30

(3S)-3-アミノ-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (90mg、0.21mmol)、2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (81mg、0.21mmol)、NMI (0.2mL) および TCFH (88mg、0.32mmol) の CH₃CN (3mL) の混合液を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物を C18/40g カラムでの逆相 HPLC (A: 水 10mM NH₄HCO₃、B: CH₃CN、0~100%) により精製して、白色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸塩エチル (80mg) を得た。収率 50% (ESI 776.2 [M+H]⁺)。

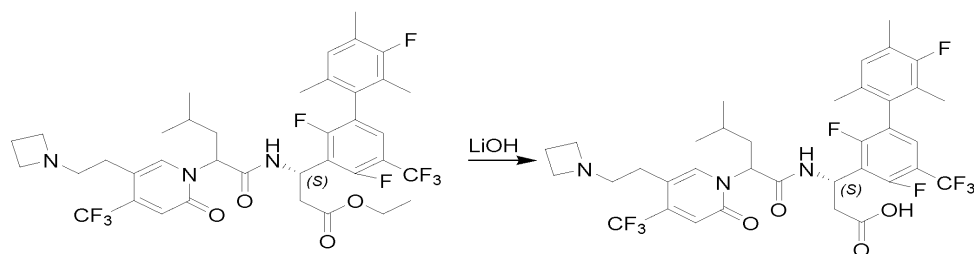
40

【1173】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

50

【化 6 1 4】



(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(80mg、0.1mmol)を、LiOH-H₂O(13mg、0.3mmol)のMeOH(2.0mL)とH₂O(0.5mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH5~6に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A(50~80% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のHR-P1(22.0mg)およびHR-P2(25.0mg)を得た。

【1174】

HR-P1 ESI 748.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.79(s, 1H), 7.40(t, J=7.5Hz, 1H), 6.99(d, J=7.9Hz, 1H), 6.85(d, J=3.0Hz, 1H), 5.78-5.60(m, 2H), 4.04(t, J=8.0Hz, 4H), 3.29-3.20(m, 2H), 2.95-2.80(m, 3H), 2.77-2.68(m, 1H), 2.51-2.37(m, 2H), 2.25(d, J=1.6Hz, 3H), 2.09-1.75(m, 8H), 1.37(s, 1H), 0.93(t, J=6.4Hz, 6H).

HR-P2 ESI 748.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.72(s, 1H), 7.46(t, J=7.5Hz, 1H), 7.03(d, J=7.6Hz, 1H), 6.91(s, 1H), 5.87-5.82(m, 1H), 5.63(t, J=7.7Hz, 1H), 4.12(t, J=7.8Hz, 4H), 3.45-3.34(m, 2H), 2.95-2.74(m, 3H), 2.64-2.56(m, 1H), 2.50-2.36(m, 2H), 2.27(d, J=1.5Hz, 3H), 2.02-1.83(m, 7H), 1.78-1.65(m, 1H), 1.40-1.26(m, 1H), 0.93-0.84(m, 6H).

【1175】

3-63. (3S)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸(化合物HS-P1およびHS-P2)の調製工程1: (3S)-エチル 3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

10

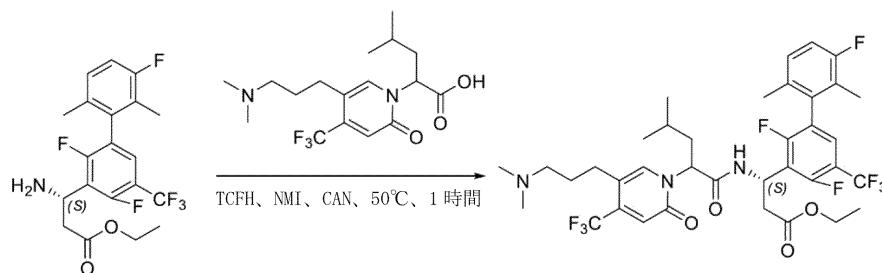
20

30

40

50

【化 6 1 5】

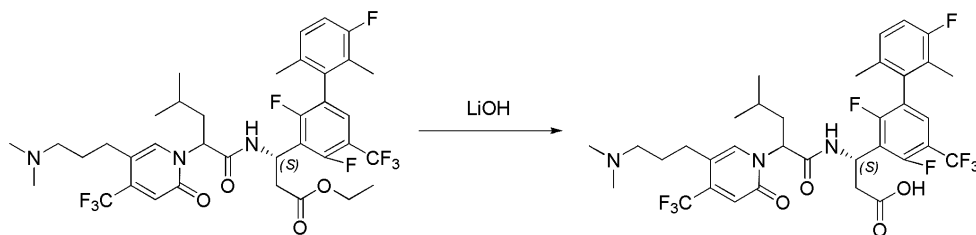


(3S)-エチル 3-アミノ-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル
-5-(トリフルオロメチル)ピフェニル-3-イル)プロパン酸塩 (100mg、0.
24mmol)、2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(
トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (86mg
、0.24mmol)、NMI (59mg、0.72mmol) および TCFH (101
mg、0.36mmol) の CH₃CN (5mL) の混合液を 50℃ で 1 時間 攪拌 した。
溶媒を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (DCM:MeOH 15:1) により
精製して、黄色油状物として、(3S)-エチル 3-(2-(5-(3-(ジメチル
アミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-
イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジ
メチル-5-(トリフルオロメチル)ピフェニル-3-イル)プロパン酸塩 (110mg
) を得た。収率 60.4% (ESI 764.3 [M+H]⁺)。 10 20

【1176】

工程 2: (3S)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキ
ソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンア
ミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメ
チル)ピフェニル-3-イル)プロパン酸

【化 6 1 6】



(3S)-エチル 3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキ
ソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミ
ド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチ
ル)ピフェニル-3-イル)プロパン酸塩 (110mg、0.14mmol) を、LiO
H-H₂O (18.1mg、0.43mmol) の EtOH (2mL) と水 (0.5mL
) の溶液を用いて室温で 1 時間 処理 した。反応混合液を、1N HCl を用いて pH 4~
5 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (30~80% M
eCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の HS-P1 (2
9mg) および HS-P2 (30mg) を得た。 30 40

【1177】

HS-P1 ESI 736.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMS
O) δ 9.23 (d, J=6.5Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (t
, J=6.9Hz, 1H), 7.21-7.11 (m, 2H), 6.71 (s, 1H),
5.64-5.53 (m, 1H), 5.45-5.41 (m, 1H), 2.98-2.8
1 (m, 3H), 2.47-2.35 (m, 2H), 2.31-2.26 (m, 2H),
2.16 (s, 6H), 1.93-1.73 (m, 8H), 1.61-1.55 (m, 2 50

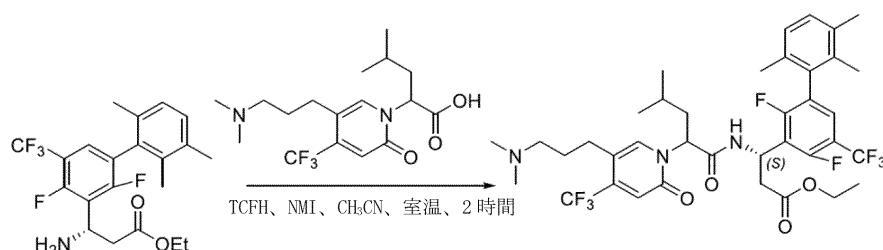
H), 1.32–1.29 (m, 1H), 0.92–0.83 (m, 6H).
 HS-P2 ESI 736.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD)
 δ 7.80 (s, 1H), 7.46 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.20–7.12 (m, 1H), 7.04 (t, J=9.0Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.85–5.69 (m, 1H), 5.64 (t, J=7.7Hz, 1H), 3.11–2.96 (m, 2H), 2.96–2.89 (m, 1H), 2.79 (s, 6H), 2.70–2.60 (m, 3H), 2.05–1.84 (m, 9H), 1.70–1.60 (m, 1H), 1.36–1.26 (m, 1H), 0.89–0.82 (m, 6H).

【1178】

3-64. (3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',3',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (10
 (ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1
 (2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (HT-P1およびHT-P
 2)の調製

工程1: (3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',3',6'-トリメチル-5-(トリ
 フルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル
 (ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1 (2
 H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル

【化617】

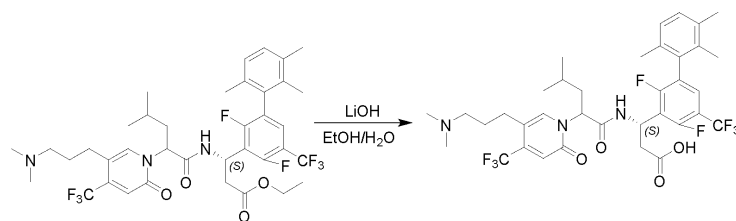


(3S)-3-アミノ-3-(2,4-ジフルオロ-2',3',6'-トリメチル-5-(
 トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (160
 mg、0.39mmol)、2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキ
 ソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1 (2H)-イル)-4-メチルペンタン酸
 (153mg、0.42mmol)、TCFH (218mg、0.78mmol)、およ
 びNMI (160mg、1.95mmol)のCH₃CN (5mL)の混合液を、室温で
 2時間攪拌した。反応液を濃縮し、C18/40gカラムでの逆相HPLC (A:水 1
 0mM NH₄HCO₃、B:CH₃CN、0~85%)により精製して、黄色固形物とし
 て、(3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',3',6'-トリメチル-5-(トリフル
 オロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(3-(ジメチ
 ルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1 (2H)
 -イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル (120mg)を得た。収率
 43.9% (ESI 760.3 [M+H]⁺)。 (30

【1179】

工程2: (3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',3',6'-トリメチル-5-(ト
 リフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(3-(
 ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1 (2
 H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (40

【化 6 1 8】



(3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',3',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(120mg、0.17mmol)を、LiOH-H₂O(22mg、0.52mmol)のEtOH(4mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH5~6に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A(30~65% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のHT-P1(20mg)およびHT-P2(23mg)を得た。

【1180】

HT-P1 ESI 732.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.22(d, J=6.3Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.49(t, J=7.4Hz, 1H), 7.14(m, J=7.7Hz, 1H), 7.04(t, J=8.0Hz, 1H), 6.72(d, J=5.5Hz, 1H), 5.68-5.54(m, 1H), 5.46(d, J=6.1Hz, 1H), 3.44(m, 1H), 2.97(m, J=16.3, 8.5Hz, 1H), 2.90-2.75(m, 1H), 2.46-2.34(m, 2H), 2.31-2.22(m, 5H), 2.16(s, 6H), 1.84(m, J=18.7, 9.9Hz, 5H), 1.73(d, J=29.3Hz, 3H), 1.63-1.49(m, 2H), 1.27(m, J=13.6, 6.8Hz, 1H), 0.85(m, J=10.1, 6.6Hz, 6H).

HT-P2 ESI 732.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.81(s, 1H), 7.40(t, J=7.6Hz, 1H), 7.14(d, J=7.7Hz, 1H), 7.05(d, J=7.7Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 5.84(m, J=9.8, 4.5Hz, 1H), 5.64(t, J=7.6Hz, 1H), 3.15-2.97(m, 2H), 2.94-2.83(m, 1H), 2.80(s, 6H), 2.72-2.57(m, 3H), 2.30(d, J=2.3Hz, 3H), 2.09-1.85(m, 9H), 1.66(m, J=14.1, 7.2Hz, 1H), 1.33(m, J=13.1, 6.6Hz, 1H), 0.95-0.71(m, 6H).

【1181】

3-65. (3S)-3-(4'-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(化合物HU-P1およびHU-P2)の調製

工程1: (3S)-3-(4'-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル

10

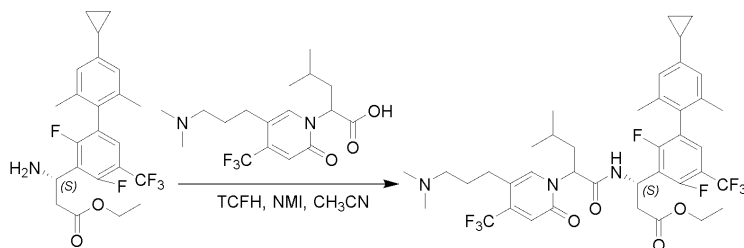
20

30

40

50

【化 6 1 9】

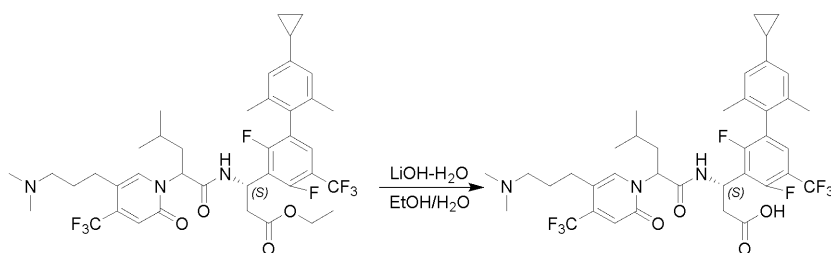


(S) - 3 - アミノ - 3 - (4 ' - シクロプロピル - 2 , 4 - ジフルオロ - 2 ' , 6 ' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (1 4 0 . 0 m g 、 0 . 3 2 m m o l) 、 2 - (5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸 (1 1 6 . 0 m g 、 0 . 3 2 m m o l) 、 T C F H (1 0 6 . 6 m g 、 0 . 3 8 m m o l) 、 および N M I (1 3 1 . 4 m g 、 1 . 6 0 m m o l) の CH_3CN (5 m L) の混合液を室温で一晩攪拌した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を C 1 8 / 4 0 g カラムでの逆相 H P L C (A : 水 1 0 m M NH_4HCO_3 、 B : MeOH 、 0 ~ 1 0 0 %) により精製して、明黄色固形物として、(3 S) - 3 - (4 ' - シクロプロピル - 2 , 4 - ジフルオロ - 2 ' , 6 ' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸エチル (1 5 0 . 0 m g) を得た。収率 6 0 % (E S I 7 8 6 . 3 [M + H] $^+$) 。

【 1 1 8 2 】

工程 2 : (3 S) - 3 - (4 ' - シクロプロピル - 2 , 4 - ジフルオロ - 2 ' , 6 ' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸

【化 6 2 0】



(3 S) - 3 - (4 ' - シクロプロピル - 2 , 4 - ジフルオロ - 2 ' , 6 ' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸エチル (1 5 0 . 0 m g 、 0 . 1 9 m m o l) を、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 3 . 9 m g 、 0 . 5 7 m m o l) の EtOH (2 m L) と水 (0 . 5 m L) の溶液を用いて室温で 1 時間処理した。反応混合液を、2 N HCl を用いて pH 4 ~ 5 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 H P L C A (3 0 ~ 8 0 % MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の H U - P 1 (5 4 . 5 m g) および H U - P 2 (5 0 . 5 m g) を得た。

【 1 1 8 3 】

H U - P 1 E S I 7 5 8 . 3 (M + H) $^+$ ^1H N M R (4 0 0 M H z , MeOD) δ 7 . 7 6 (s , 1 H) , 7 . 3 4 (t , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 8 7 - 6 . 7 6 (m , 3 H) , 5 . 8 1 - 5 . 6 7 (m , 2 H) , 3 . 1 2 - 3 . 0 4 (m , 2 H)

, 2.98–2.90 (m, 1H), 2.79 (s, 6H), 2.76–2.57 (m, 3H), 2.11–1.79 (m, 11H), 1.41–1.27 (m, 1H), 0.99–0.89 (m, 8H), 0.71–0.65 (m, 2H).

HU-P2 ESI 758.3 (M+H)⁺ ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.39 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 3H), 5.85–5.79 (m, 1H), 5.62 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.13–2.94 (m, 2H), 2.93–2.84 (m, 1H), 2.79 (s, 6H), 2.70–2.57 (m, 3H), 2.09–1.81 (m, 10H), 1.70–1.58 (m, 1H), 1.36–1.26 (m, 1H), 0.99–0.92 (m, 2H), 0.89–0.83 (m, 6H), 0.72–0.65 (m, 2H).

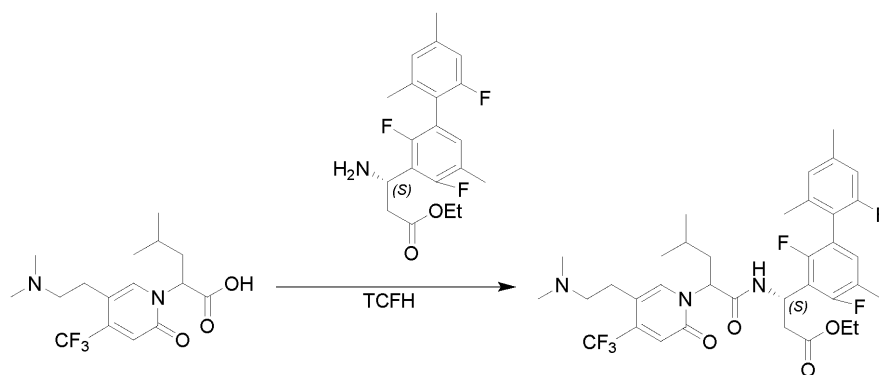
10

【1184】

3-66. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,2',4-トリフルオロ-4',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(化合物HV-P1およびHV-P2)の調製
工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,2',4-トリフルオロ-4',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化621】

20



30

2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(142mg、0.41mmol)、(3S)-3-アミノ-3-(2,2',4-トリフルオロ-4',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル塩酸塩(150.0mg、0.41mmol)、TCFH(137.0mg、0.48mmol)、およびNMI(67.0mg、0.81mmol)のCH₃CN(4mL)の混合液を室温で2時間攪拌した。反応混合液を真空中で濃縮し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、黄色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,2',4-トリフルオロ-4',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(160.0mg)を得た。収率 56.1% (ESI 696.2 [M+H]⁺)。

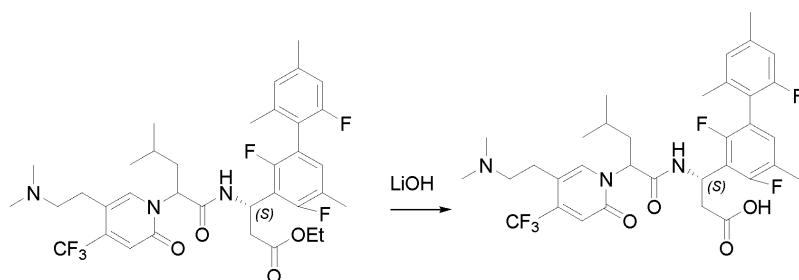
40

【1185】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,2',4-トリフルオロ-4',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

50

【化 6 2 2】



(3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,2',4-トリフルオロ-4',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (160.0 mg、0.23 mmol) を、LiOH-H₂O (50.0 mg、1.15 mmol) の EtOH (3 mL) と水 (1 mL) の溶液を用いて 30℃ で 1 時間処理した。反応混合液を、2 N HCl を用いて pH 4~5 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (30~80% MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の HV-P1 (41.3 mg) および HV-P2 (45.5 mg) を得た。

【1186】

HV-P1 ESI 668.2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.02-6.89 (m, 2H), 6.83-6.77 (m, 2H), 5.77-5.64 (m, 2H), 3.11-3.07 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 3H), 2.74-2.66 (m, 7H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.06-1.96 (m, 5H), 1.42-1.39 (m, 1H), 0.95-0.92 (m, 6H)。

HV-P2 ESI 668.2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.82 (s, 1H), 7.03 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J=16.0 Hz, 2H), 6.82 (d, J=10.3 Hz, 1H), 5.87-5.82 (m, 1H), 5.67-5.63 (m, 1H), 3.23-3.13 (m, 2H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.82-2.79 (m, 7H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (d, J=6.1 Hz, 3H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.40-1.25 (m, 1H), 0.93-0.80 (m, 6H)。

【1187】

3-67. (3S)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4,4'-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (化合物 HW-P1 および HW-P2) の調製

工程1: (3S)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4,4'-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

10

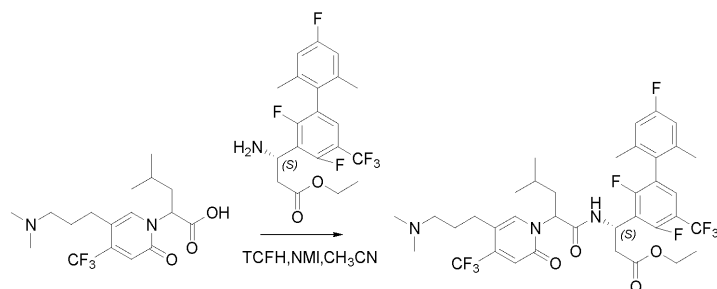
20

30

40

50

【化 6 2 3】



10

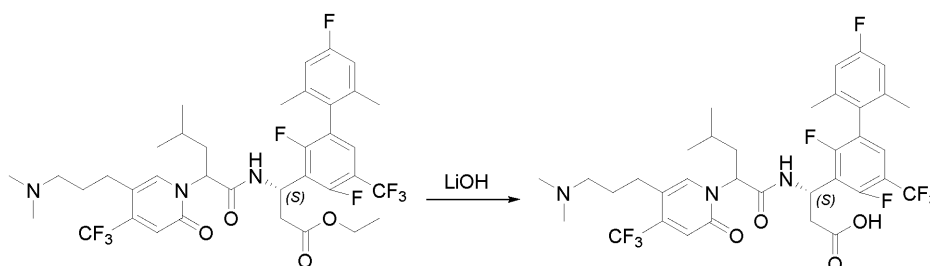
2- (5- (3- (ジメチルアミノ) プロピル) -2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタン酸 (100.0mg、0.28mmol)、(S)-3-アミノ-3-(2,4,4'-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル) プロパン酸エチル (117.3mg、0.28mmol)、TCFH (156.8mg、0.56mmol)、およびNMI (91.8mg、1.12mmol) のCH₃CN (10mL) の混合液を室温で1時間攪拌した。反応液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (DCM:MeOH 4:1) により精製して、褐色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4,4'-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル) プロパン酸エチル (150.0mg) を得た。収率 71% (ESI 764.7 (M+H)⁺)。

20

【1188】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4,4'-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル) プロパン酸

【化 6 2 4】



30

(3S)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4,4'-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル) プロパン酸エチル (150mg、0.20mmol) を、LiOH-H₂O (33.6mg、0.80mmol) のMeOH (4mL) とH₂O (1mL) の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH 4~5に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A (30~60% MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のHW-P1 (60.1mg) およびHW-P2 (50.0mg) を得た。

40

【1189】

HW-P1 ESI 736.6 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.76 (s, 1H), 7.39 (t, J=7.5Hz, 1H), 6.88 (d, J=9.3Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.78-5.67 (m, 2H),

50

3.14-3.02 (m, 2H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 2.75-2.55 (m, 3H), 2.12-1.84 (m, 10H), 1.34 (s, 1H), 0.94 (d, J=6.6 Hz, 6H).

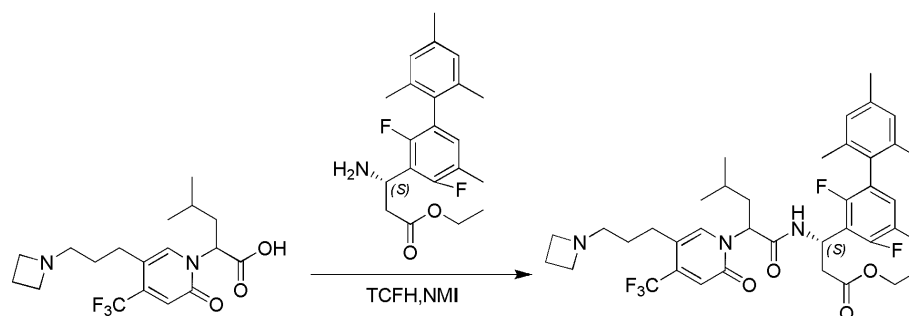
HW-P2 ESI 736.6 (M+H)⁺. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.45 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.96-6.80 (m, 3H), 5.86-5.75 (m, 1H), 5.62 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.14-2.97 (m, 2H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.79 (s, 6H), 2.71-2.50 (m, 3H), 2.07-1.87 (m, 8H), 1.67-1.52 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 1H), 0.93-0.77 (m, 6H).

【1190】

3-68. (3S)-3-(2-(5-(3-(アゼチジン-1-イル)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸(化合物HX-P1およびHX-P2)の調製

工程1: (3S)-エチル 3-(2-(5-(3-(アゼチジン-1-イル)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

【化625】



2-(5-(3-(アゼチジン-1-イル)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(100mg、0.27mmol)、(S)-エチル 3-アミノ-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(97mg、0.27mmol)、NMI(0.5mL)およびTCFH(378mg、1.35mmol)のCH₃CN(5mL)の混合液を室温で1時間攪拌した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A(30~90% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、(3S)-エチル 3-(2-(5-(3-(アゼチジン-1-イル)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(140mg)を得た。収率 73% (ESI 718.3 [M+H]⁺)。

【1191】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(3-(アゼチジン-1-イル)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸

10

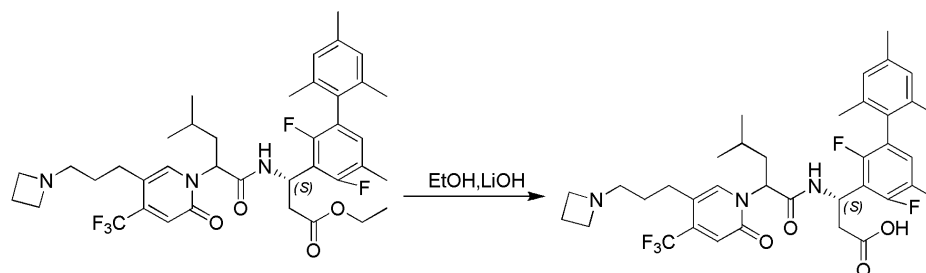
20

30

40

50

【化 6 2 6】



(3S)-エチル 3-(2-(5-(3-(アゼチジン-1-イル)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩 (140mg、0.20mmol) を、LiOH-H₂O (76mg、1.80mmol) の MeOH (5mL) と H₂O (0.5mL) の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HCl を用いて pH 4~5 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (30~70% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の HX-P1 (41.0mg) および HX-P2 (40.0mg) を得た。

【1192】

HX-P1 ESI 690.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.77 (s, 1H), 6.91-6.83 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 5.84-5.66 (m, 2H), 4.05 (t, J=8.2Hz, 4H), 3.14 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.04-2.89 (m, 1H), 2.73-2.56 (m, 3H), 2.49-2.35 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.00 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.91 (d, J=21.2Hz, 6H), 1.86-1.69 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 1H), 0.98-0.87 (m, 6H).

HX-P2 ESI 690.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.78 (s, 1H), 6.97-6.79 (m, 4H), 5.91-5.81 (m, 1H), 5.56 (t, J=7.5Hz, 1H), 4.16-3.95 (m, 4H), 3.17-2.97 (m, 2H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.70-2.51 (m, 3H), 2.48-2.37 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.04-1.69 (m, 9H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.41-1.22 (m, 1H), 0.94-0.78 (m, 6H).

【1193】

3-69. (3S)-3-(4'-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (化合物HY-P1およびHY-P2) の調製

工程1: (3S)-3-(4'-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル

10

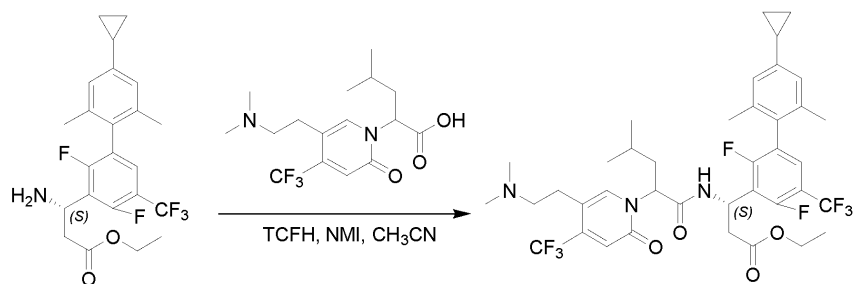
20

30

40

50

【化 6 2 7】

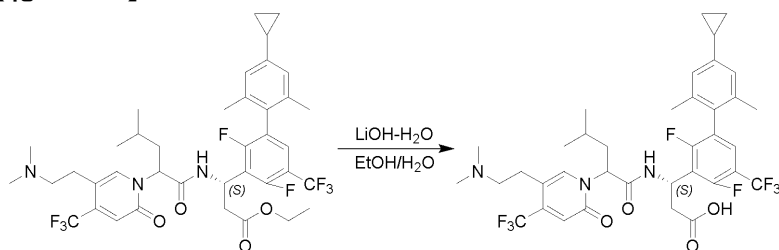


(S) - 3 - アミノ - 3 - (4' - シクロプロピル - 2, 4 - ジフルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (140.0 mg、0.29 mmol)、2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸 (101.0 mg、0.29 mmol)、TCFH (97.6 mg、0.35 mmol)、および NMI (71.4 mg、0.87 mmol) の CH₃CN (5 mL) の混合液を室温で一晩攪拌した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を C18 / 40 g カラムでの逆相 HPLC (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0 ~ 100 %) により精製して、明黄色固形物として、(3S) - 3 - (4' - シクロプロピル - 2, 4 - ジフルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸エチル (130.0 mg) を得た。収率 57 % (ESI 772.3 [M + H]⁺)。 10

【1194】

工程 2: (3S) - 3 - (4' - シクロプロピル - 2, 4 - ジフルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸 20

【化 6 2 8】



(3S) - 3 - (4' - シクロプロピル - 2, 4 - ジフルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸エチル (130.0 mg、0.17 mmol) を、LiOH - H₂O (21.4 mg、0.51 mmol) の EtOH (2 mL) と水 (0.5 mL) の溶液を用いて室温で 30 分間処理した。反応混合液を、2N HCl を用いて pH 5 ~ 6 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (30 ~ 80 % MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の HY - P1 (40 mg) および HY - P2 (50.3 mg) を得た。 40

【1195】

HY - P1 ESI 744.2 (M + H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 5.73 - 5.67 (m, 2H), 3.17 - 3.01 (m, 2H), 2.99 - 2.89 (m, 3H), 2.79 - 2.68 (m, 7H), 2.05 50

−1.91 (m, 5H), 1.91−1.79 (m, 4H), 1.44−1.33 (m, 1H), 0.98−0.91 (m, 8H), 0.72−0.64 (m, 2H).

HY-P2 ESI 744.3 (M+H)⁺ ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.41 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 5.85−5.78 (m, 1H), 5.65 (t, J=7.8 Hz, 1H), 3.27−3.12 (m, 2H), 2.96 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.89−2.75 (m, 7H), 2.70−2.62 (m, 1H), 1.97 (d, J=3.3 Hz, 6H), 1.94−1.83 (m, 2H), 1.79−1.65 (m, 1H), 1.38−1.24 (m, 1H), 1.01−0.92 (m, 2H), 0.91−0.84 (m, 6H), 0.75−0.63 (m, 2H).

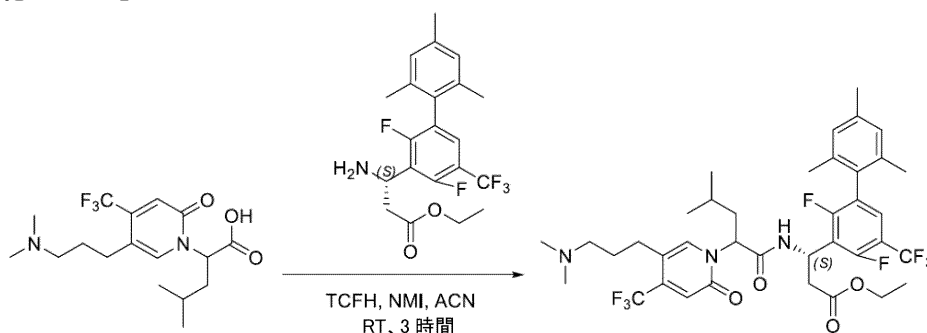
10

【1196】

3-70. (3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(化合物HZ-P1およびHZ-P2)の調製
工程1: (3S)-エチル 3-(2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩

【化629】

20



(S)-エチル 3-アミノ-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(208mg、0.50mmol)、2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(180mg、0.50mmol)、TCFH(280mg、1.0mmol)、およびNMI(123mg、1.5mmol)のMeCN(5mL)の混合液を室温で3時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム(DCM:MeOH 97:3)により精製して、無色油状物として、(3S)-エチル 3-(2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩(200mg)を得た。収率 53% (ESI 760.3 (M+H)⁺)。

30

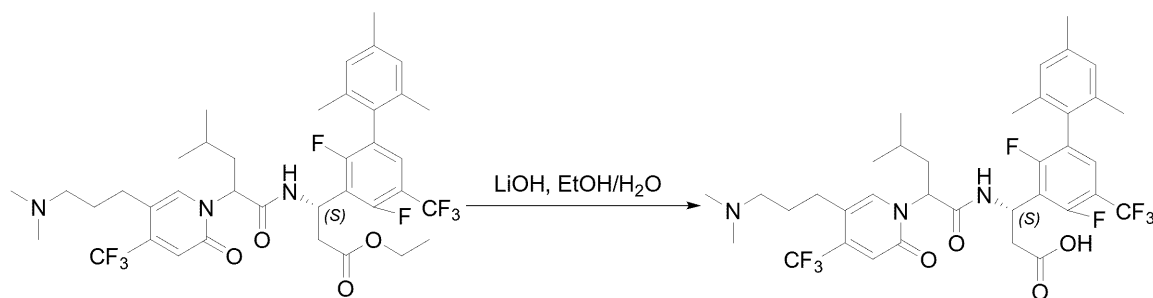
【1197】

工程2: (3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

40

50

【化 6 3 0】



10

(3S)-エチル 3-(2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩(200mg、0.26mmol)を、LiOH-H₂O(55mg、1.3mmol)のEtOH(3mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A(30~60% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のHZ-P1(7.0mg)およびHZ-P2(62.0mg)を得た。

【1198】

20

HZ-P1 ESI 732.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.76(s, 1H), 7.35(t, J=7.6Hz, 1H), 6.94(s, 2H), 6.80(s, 1H), 5.79-5.70(m, 2H), 3.14-3.07(m, 2H), 2.95-2.90(m, 1H), 2.81(s, 6H), 2.72-2.58(m, 3H), 2.30(s, 3H), 2.11-1.92(m, 7H), 1.87(s, 3H), 1.34(s, 1H), 0.94(d, J=6.5Hz, 6H). HZ-P2 ESI 732.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.79(s, 1H), 7.40(t, J=7.6Hz, 1H), 6.97(s, 2H), 6.85(s, 1H), 5.82-5.80(m, 1H), 5.62(t, J=7.6Hz, 1H), 3.15-2.95(m, 2H), 2.89-2.85(m, 1H), 2.79(s, 6H), 2.63-2.60(m, 3H), 2.31(s, 3H), 2.08-1.83(m, 9H), 1.72-1.58(m, 1H), 1.31-1.25(m, 1H), 0.86-0.82(m, 6H).

30

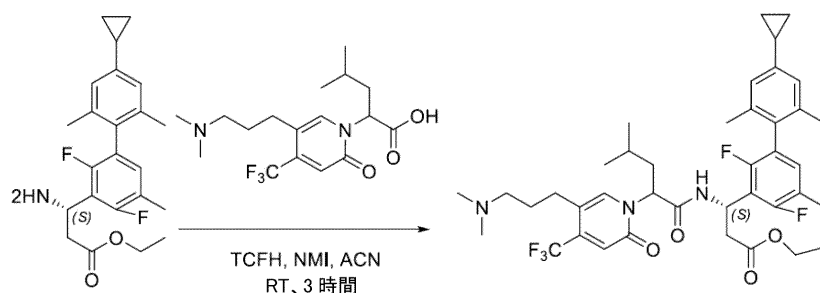
【1199】

3-71. (3S)-3-(4'-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(化合物IA-P1およびIA-P2)の調製
工程1: (3S)-エチル 3-(4'-シクロプロピル-2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩

40

50

【化 6 3 1】



10

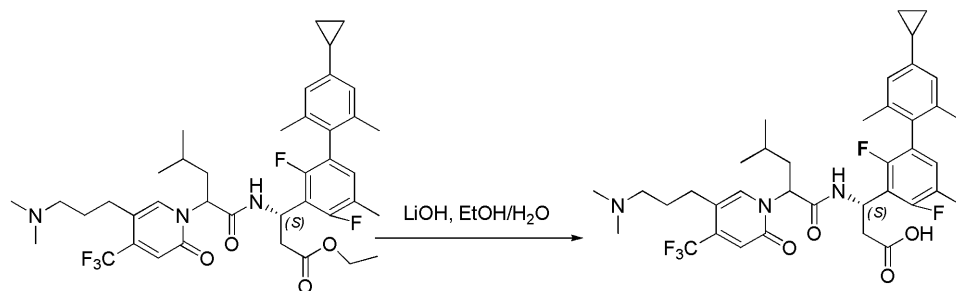
(S) - エチル 3 - アミノ - 3 - (4' - シクロプロピル - 2, 4 - ジフルオロ - 2', 5, 6' - トリメチルビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩 (107 mg、0.28 mmol)、2 - (5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸 (100 mg、0.28 mmol)、TCFH (157 mg、0.56 mmol) および NMI (69 mg、0.84 mmol) の MeCN (5 mL) の混合液を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム (DCM : MeOH 97 : 3) により精製して、無色油状物として、(3S) - エチル 3 - (4' - シクロプロピル - 2, 4 - ジフルオロ - 2', 5, 6' - トリメチルビフェニル - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸 (100 mg) を得た。収率 49% (ESI 732.3 (M+H)⁺)。

20

【1200】

工程 2 : (3S) - 3 - (4' - シクロプロピル - 2, 4 - ジフルオロ - 2', 5, 6' - トリメチルビフェニル - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸

【化 6 3 2】



30

(3S) - エチル 3 - (4' - シクロプロピル - 2, 4 - ジフルオロ - 2', 5, 6' - トリメチルビフェニル - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸塩 (100 mg、0.14 mmol) を、LiOH-H₂O (27 mg、0.65 mmol) の EtOH (3 mL) と H₂O (1 mL) の溶液を用いて室温で 2 時間処理した。反応混合液を、1 N HCl を用いて pH 4 ~ 5 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (30 ~ 60% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の IA-P1 (37.3 mg) および IA-P2 (38.5 mg) を得た。

40

【1201】

IA-P1 ESI 704.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.78 (d, J=13.1 Hz, 1H), 6.84 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.79-6.75 (m, 3H), 5.78-5.67 (m, 2H), 3.10-

50

3.00 (m, 2H), 2.93–2.90 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.69–2.59 (m, 3H), 2.24 (d, $J=18.1$ Hz, 3H), 2.08–1.97 (m, 3H), 1.97–1.74 (m, 8H), 1.34–1.30 (m, 1H), 1.02–0.82 (m, 8H), 0.72–0.56 (m, 2H).

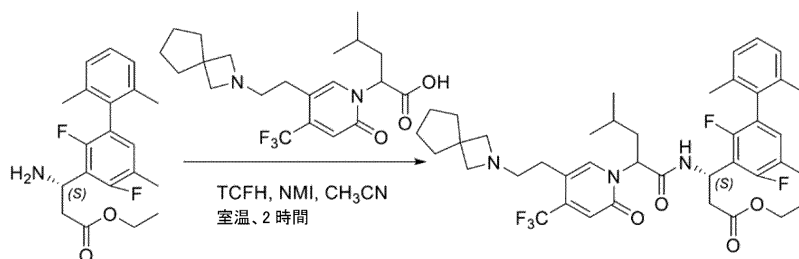
IA-P2 ESI 704.3 ($M+H$)⁺. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 6.89 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=16.3$ Hz, 3H), 5.84–5.80 (m, 1H), 5.57 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.01–3.00 (m, 2H), 2.85–2.83 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.68–2.59 (m, 2H), 2.53–2.51 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.05–1.83 (m, 10H), 1.62–1.60 (m, 1H), 1.34–1.30 (m, 1H), 1.03–0.91 (m, 2H), 0.86–0.83 (m, 6H), 0.71–0.64 (m, 2H).

【1202】

3-72. (3S)-3-(2-(5-(2-(2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (IB-P1およびIB-P2) の調製

工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化633】

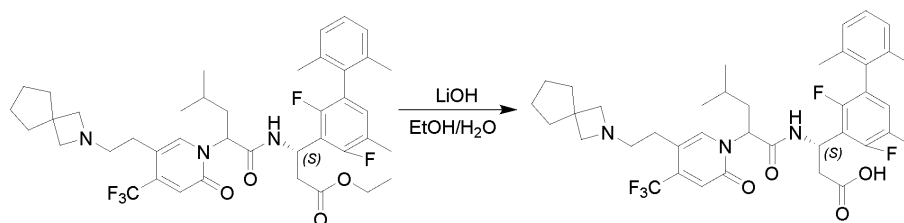


(S)-3-アミノ-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (140 mg、0.40 mmol)、2-(5-(2-(2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (182 mg、0.54 mmol)、TCFH (224 mg、0.80 mmol) および NMI (164 mg、2.0 mmol) の CH_3CN (5 mL) の混合液を室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、C18/40 g カラムでの逆相 HPLC (A: 水 10 mM NH_4HCO_3 、B: CH_3CN 、0~85%) により精製して、黄色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (130 mg) を得た。収率 43.3% (ESI 744.3 [$M+H$]⁺)。

【1203】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-yl)プロパン酸

【化 6 3 4】



(3S)-3-(2-(5-(2-(2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(130mg、0.17mmol)を、LiOH-H₂O(22mg、0.52mmol)のEtOH(4mL)およびH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH5~6に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A(30~65% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のIB-P1(48mg)およびIB-P2(65mg)を得た。

【1204】

IB-P1 ESI 716.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.90(s, 1H), 7.18(m, J=24.2, 7.1Hz, 3H), 6.94(m, J=14.9, 6.5Hz, 2H), 5.87(m, J=9.8, 4.8Hz, 1H), 5.75(m, J=9.4, 6.8Hz, 1H), 3.95(d, J=9.1Hz, 4H), 3.38(m, 1H), 3.32(m, J=7.3Hz, 1H), 3.03(m, J=15.2, 9.9Hz, 1H), 2.93(t, J=6.7Hz, 2H), 2.70(m, J=15.3, 4.9Hz, 1H), 2.31(s, 3H), 2.11-1.98(m, 8H), 1.92(d, J=6.3Hz, 4H), 1.75-1.56(m, 4H), 1.51-1.38(m, 1H), 0.99(m, J=6.6, 1.2Hz, 6H).

IB-P2 ESI 716.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.71(s, 1H), 7.22-7.05(m, 3H), 6.99-6.73(m, 2H), 5.92(m, J=11.5, 3.4Hz, 1H), 5.62(t, J=7.7Hz, 1H), 3.99(s, 4H), 3.43-3.31(m, 2H), 2.95-2.75(m, 3H), 2.47(m, J=16.1, 3.6Hz, 1H), 2.28(s, 3H), 2.01(d, J=5.5Hz, 6H), 1.91(m, J=26.9, 12.0, 7.3Hz, 5H), 1.74-1.56(m, 5H), 1.44-1.26(m, 1H), 0.89(m, J=9.1, 6.6Hz, 6H).

【1205】

3-73. (3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(化合物IC-P1およびIC-P2)の調製

工程1: (3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル

10

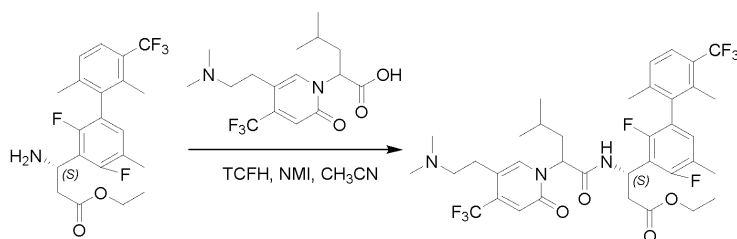
20

30

40

50

【化 6 3 5】

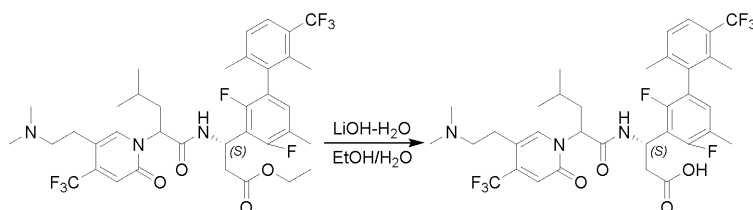


(3S) - 3 - アミノ - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - 3' - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (170.0mg、0.41mmol)、2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 1(2H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸 (142.8mg、0.49mmol)、TCFH (137.5mg、0.76mmol)、および NMI (68.8mg、1.64mmol) の CH₃CN (5mL) の混合液を室温で一晩攪拌した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を C18 / 40g カラムでの逆相 HPLC (A: 水 10mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0~100%) により精製して、明黄色固形物として、(3S) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - 3' - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 1(2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸エチル (210.0mg) を得た。収率 69% (ESI 746.3 [M+H]⁺)。 10 20

【1206】

工程 2: (3S) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - 3' - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 1(2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸

【化 6 3 6】



(3S) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - 3' - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 1(2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸エチル (210.0mg、0.28mmol) を、LiOH - H₂O (35.2mg、0.84mmol) の EtOH (2mL) と水 (0.5mL) の溶液を用いて室温で 1 時間処理した。反応混合液を、2N HCl を用いて pH 4~5 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (30~80% MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の IC-P1 (53.3mg) および IC-P2 (78.3mg) を得た。 40

【1207】

IC-P1 ESI 718.3 (M+H)⁺ ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.87 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.90 (t, J=8.1Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.75-5.64 (m, 2H), 3.18-3.01 (m, 2H), 3.00-2.85 (m, 3H), 2.79-2.64 (m, 7H), 2.25 (s, 3H), 2.10-1.94 (m, 8H), 1.46-1.33 (m, 1H), 0.9 50

6-0.90 (m, 6H).

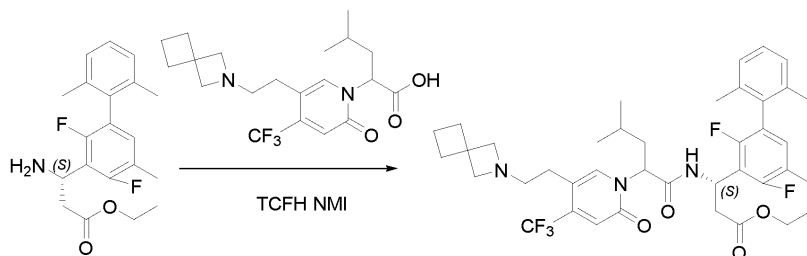
IC-P2 ESI 718.3 (M+H)⁺ ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.81 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.96 (t, J=8.2Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.86-5.80 (m, 1H), 5.66-5.60 (m, 1H), 3.28-3.10 (m, 2H), 3.01-2.94 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 7H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.07 (d, J=3.9Hz, 3H), 1.97-1.82 (m, 1H), 1.80-1.66 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 1H), 0.90-0.82 (m, 6H).

【1208】

3-74. (3S)-3-(2-(5-(2-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(化合物ID-P1およびID-P2)の調製

工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化637】



(S)-3-アミノ-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(220mg、0.63mmol)、2-(5-(2-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(240mg、0.6mmol)、TCFH(336mg、1.2mmol)、およびNMI(246mg、3.0mmol)のCH₃CN(4mL)の混合液を25℃で16時間攪拌した。反応液を濃縮し、C18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~90%)により精製して、黄色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(310mg)を得た。収率 70.8% (ESI 730.4 [M+H]⁺)。

【1209】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

10

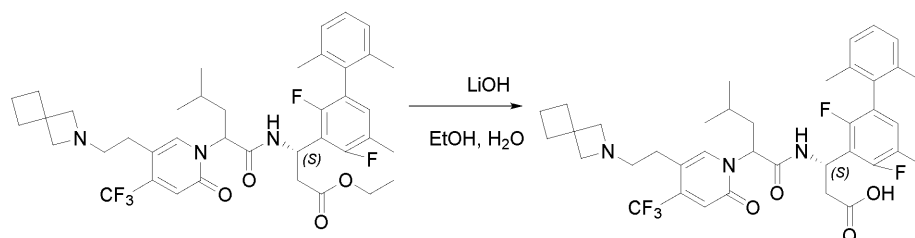
20

30

40

50

【化 6 3 8】



(3S)-3-(2-(5-(2-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (310 mg、0.42 mmol) を、LiOH-H₂O (54 mg、1.28 mmol) の EtOH (4 mL) および H₂O (1 mL) の溶液を用いて室温で30分間処理した。反応混合液を、1 N HCl を用いて pH 5~6 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (40~60% CH₃CN) により精製して、diastereomeric products ID-P1 (72 mg) and ID-P2 (96 mg) as white solids. を得た。

【1210】

ID-P1 ESI 702.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.81 (s, 1H), 7.18-7.03 (m, 3H), 6.94-6.83 (m, 2H), 5.83-5.75 (m, 1H), 5.69 (t, J=7.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 4H), 3.28-3.13 (m, 2H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.64 (d, J=15.1 Hz, 1H), 2.24 (t, J=7.4 Hz, 7H), 2.04-1.89 (m, 8H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.43-1.33 (m, 1H), 0.98-0.88 (m, 6H). ID-P2 ESI 702.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.71 (s, 1H), 7.19-7.07 (m, 3H), 6.97-6.88 (m, 2H), 5.95-5.86 (m, 1H), 5.61 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.10 (s, 4H), 3.41-3.31 (m, 2H), 2.95-2.74 (m, 3H), 2.52-2.39 (m, 1H), 2.36-2.17 (m, 7H), 2.01 (d, J=6.7 Hz, 6H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, 1H), 0.93-0.83 (m, 6H).

【1211】

3-75. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-3'-メトキシ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (化合物 IE-P1 および IE-P2) の調製

工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-3'-メトキシ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

10

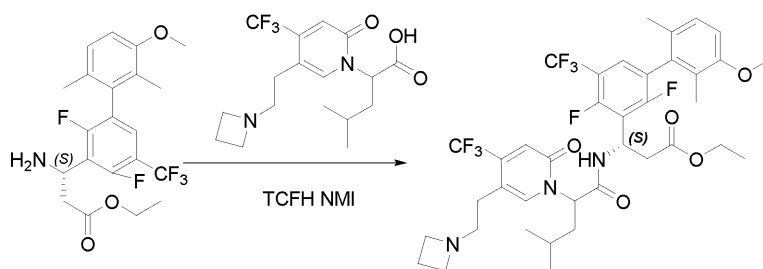
20

30

40

50

【化 6 3 9】

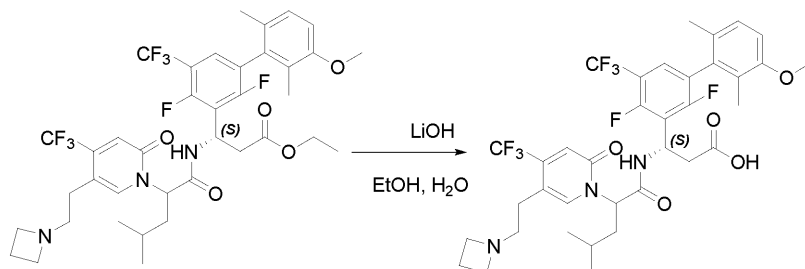


(3S)-3-アミノ-3-(2,4-ジフルオロ-3'-メトキシ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (150mg、0.35mmol)、2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (150mg、0.41mmol)、TCFH (213mg、0.76mmol)、およびNMI (156mg、1.9mmol) のCH₃CN (3mL) の混合液を50℃で30分間攪拌した。反応液を濃縮し、C18/40gカラムでの逆相HPLC (A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~90%) により精製して、黄色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-3'-メトキシ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (180mg) を得た。収率 66.4% (ESI 774.3 [M+H]⁺)。 10 20

【1212】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-3'-メトキシ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 30

【化 6 4 0】



(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-3'-メトキシ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (180mg、0.23mmol) を、LiOH-H₂O (30mg、0.7mmol) のEtOH (2mL) およびH₂O (0.5mL) の溶液を用いて室温で30分間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH 5~6に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A (35~60% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のIE-P1 (46mg) およびIE-P2 (53mg) を得た。 40

【1213】

IE-P1 ESI 746.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.36 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.93-6.83 (m, 2H), 5.76-5.65 (m, 2H), 4.04 (t, J=7.9Hz, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.29- 50

3.19 (m, 2H), 2.95–2.88 (m, 1H), 2.84 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.76–2.69 (m, 1H), 2.48–2.39 (m, 2H), 2.04–1.95 (m, 2H), 1.85 (t, J=30.1 Hz, 6H), 1.41–1.32 (m, 1H), 0.93 (t, J=6.5 Hz, 6H).

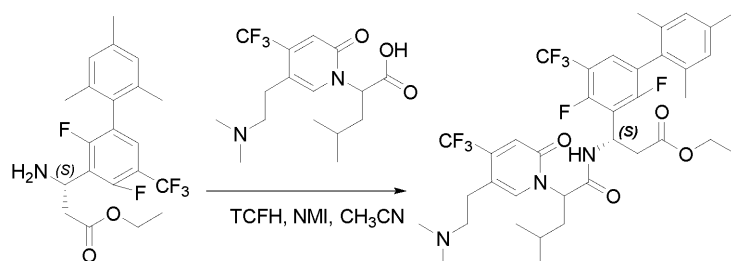
IE-P2 ESI 746.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.42 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J=6.3 Hz, 2H), 5.96–5.84 (m, 1H), 5.64 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.12 (t, J=8.1 Hz, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.43–3.31 (m, 2H), 2.96–2.74 (m, 3H), 2.69–2.57 (m, 1H), 2.53–2.39 (m, 2H), 1.98–1.82 (m, 7H), 1.76–1.65 (m, 1H), 1.39–1.27 (m, 1H), 0.92–0.83 (m, 6H).

【1214】

3-76. (3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(化合物IF-P1およびIF-P2)の調製

工程1: (3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル

【化641】

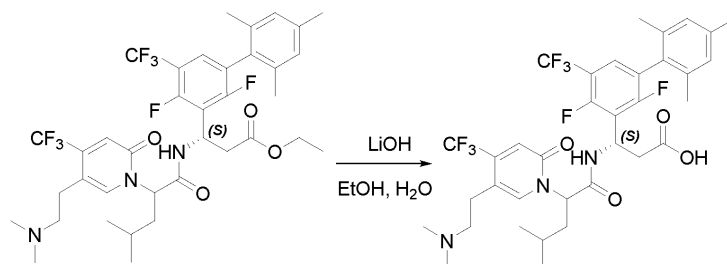


(S)-3-アミノ-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(210 mg、0.5 mmol)、2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(200 mg、0.57 mmol)、TCFH(364 mg、1.3 mmol)、およびNMI(246 mg、3.0 mmol)のCH₃CN(4 mL)の混合液を50℃で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、C18/40 gカラムでの逆相HPLC(A:水 10 mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~90%)により精製して、黄色固形物として、(3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(330 mg)を得た。収率88.5%(ESI 746.3 [M+H]⁺)。

【1215】

工程2: (3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

【化 6 4 2】



(3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル (330mg、0.44mmol) を、LiOH-H₂O (56mg、1.34mmol) の MeOH (4mL) と H₂O (1mL) の溶液を用いて室温で30分間処理した。反応混合液を、1N HClを用いて pH 5~6 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (30~58% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の IF-P1 (96mg) および IF-P2 (94mg) を得た。

【1216】

IF-P1 ESI 718.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.34 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.94 (d, J=3.7Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.76-5.65 (m, 2H), 3.12-3.04 (m, 2H), 2.99-2.88 (m, 3H), 2.80-2.70 (m, 7H), 2.29 (s, 3H), 2.06-1.92 (m, 5H), 1.86 (s, 3H), 1.44-1.33 (m, 1H), 0.93 (t, J=7.0Hz, 6H). IF-P2 ESI 718.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.41 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.85-5.76 (m, 1H), 5.66 (t, J=7.8Hz, 1H), 3.25-3.09 (m, 2H), 2.96 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.79 (s, 6H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.98 (d, J=3.1Hz, 6H), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.36-1.27 (m, 1H), 0.92-0.82 (m, 6H).

【1217】

3-77. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸 (化合物 IG-P1 および IG-P2) の調製

工程1: (3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

10

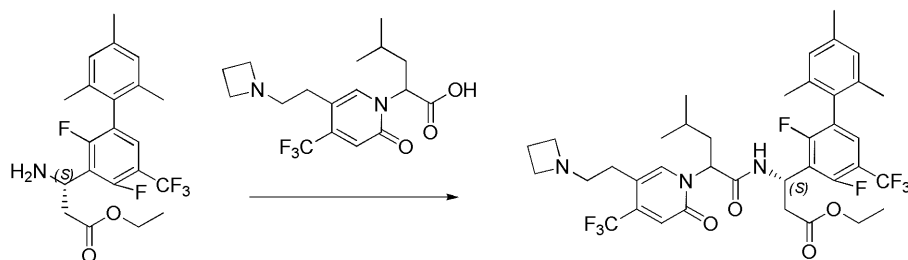
20

30

40

50

【化 6 4 3】

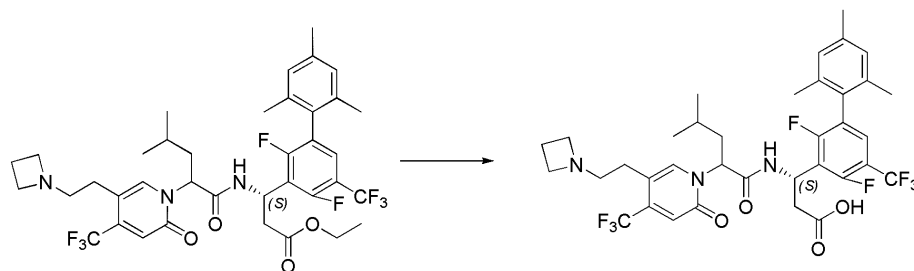


2- (5- (2- (アゼチジン-1-イル) エチル) -2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタン酸 (150mg、0.41mmol)、(S)-エチル 3-アミノ-3- (2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5- (トリフルオロメチル) ビフェニル-3-イル) プロパン酸塩 (173mg、0.41mmol)、NMI (0.5mL)、およびTCFH (364mg、1.30mmol) のCH₃CN (5mL) の混合液を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A (30~90% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、(3S)-エチル 3- (2- (5- (2- (アゼチジン-1-イル) エチル) -2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタンアミド) -3- (2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5- (トリフルオロメチル) ビフェニル-3-イル) プロパン酸塩 (150mg) を得た。収率 54% (ESI 758.2 [M+H]⁺)。

【1218】

工程2: (3S)-3- (2- (5- (2- (アゼチジン-1-イル) エチル) -2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタンアミド) -3- (2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5- (トリフルオロメチル) ビフェニル-3-イル) プロパン酸

【化 6 4 4】



(3S)-エチル 3- (2- (5- (2- (アゼチジン-1-イル) エチル) -2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタンアミド) -3- (2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5- (トリフルオロメチル) ビフェニル-3-イル) プロパン酸塩 (150mg、0.19mmol) を、LiOH-H₂O (42mg、1.00mmol) のMeOH (4mL) とH₂O (0.4mL) の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH 4~5に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A (30~70% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のIG-P1 (33.0mg) およびIG-P2 (51.0mg) を得た。

【1219】

IG-P1 ESI 730.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.37 (t, J=7.5Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.79-5.65 (m, 2H), 4.03 (t, J=8.1Hz, 4H), 3.27-3.20 (m, 2H), 3.00-2.69 (m, 4H), 2.50-2.38 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.05-1.83 (

m, 8 H), 1.52–1.28 (m, 1 H), 0.93 (t, J=6.4 Hz, 6 H).
 I G-P2 ESI 730.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD)
 δ 7.73 (s, 1 H), 7.43 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 6.97 (s,
 2 H), 6.91 (s, 1 H), 6.00–5.83 (m, 1 H), 5.63 (t, J=
 7.7 Hz, 1 H), 4.11 (t, J=8.0 Hz, 4 H), 3.50–3.33 (m,
 2 H), 2.99–2.75 (m, 3 H), 2.69–2.57 (m, 1 H), 2.4
 9–2.37 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.02–1.84 (m, 7 H),
 1.77–1.64 (m, 1 H), 1.46–1.19 (m, 1 H), 1.03–0.8
 0 (m, 6 H).

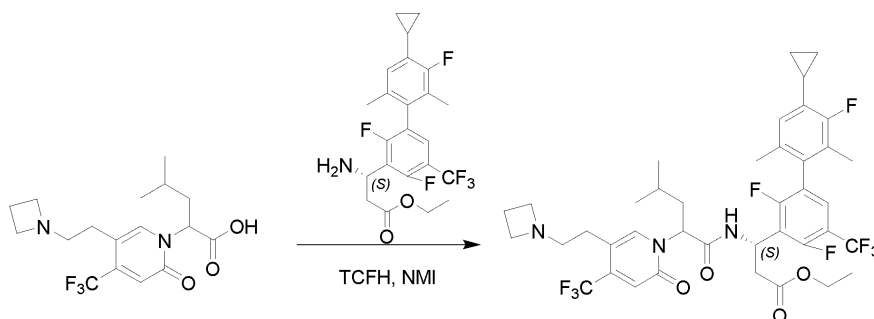
【1220】

10

3-78. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-
 -オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペン
 タンアミド)-3-(4'-シクロプロピル-2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメ
 チル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (化
 合物 I H-P1 および I H-P2) の調製

工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オ
 キソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタ
 ンアミド)-3-(4'-シクロプロピル-2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル
 -5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル
 【化645】

20



(3S)-3-アミノ-3-(4'-シクロプロピル-2,3',4-トリフルオロ-2',
 6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロ
 パン酸エチル (80 mg、0.17 mmol)、2-(5-(2-(アゼチジン-1-
 イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル
)-4-メチルペンタン酸 (120 mg、0.33 mmol)、TCFH (74 mg、0.
 26 mmol)、および1-メチルイミダゾール (57 mg、0.70 mmol) のア
 セトニトリル (5 mL) の混合液を室温で2時間攪拌した。混合液をC18/40 gカラ
 ムでの逆相HPLC (A:水 10 mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)
 により精製して、褐色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-
 1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-
 イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4'-シクロプロピル-2,3',4-トリ
 フルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]
 -3-イル)プロパン酸エチル (100 mg) を得た。収率 71.4 % (ESI 80
 2.3 (M+H)⁺)。 30

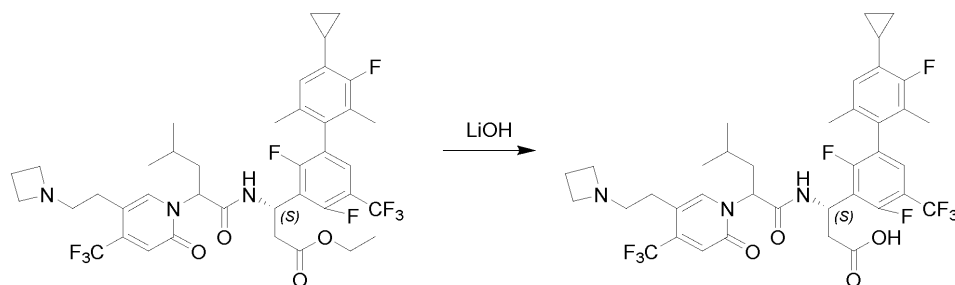
【1221】

40

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-
 オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタ
 ンアミド)-3-(4'-シクロプロピル-2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチ
 ル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

50

【化 6 4 6】



10

(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4'-シクロプロピル-2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(100 mg、0.13 mmol)を、LiOH-H₂O(27 mg、0.65 mmol)のMeOH(5 mL)とH₂O(1 mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH 6~7に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A(30~60% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のIH-P1(13.8 mg)およびIH-P2(16.7 mg)を得た。

20

【1222】

IH-P1 ESI 774.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, MeOD) δ 7.79(s, 1H), 7.39(t, J=7.5 Hz, 1H), 6.85(d, J=4.6 Hz, 1H), 6.71-6.68(m, 1H), 5.74-5.67(m, 2H), 4.02(t, J=7.8 Hz, 4H), 3.30-3.26(m, 2H), 2.93-2.70(m, 4H), 2.48-2.38(m, 2H), 2.12-1.96(m, 3H), 1.93-1.91(m, 3H), 1.86-1.82(m, 3H), 1.41-1.36(m, 1H), 1.01-0.92(m, 8H), 0.75-0.69(m, 2H).

IH-P2 ESI 774.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, MeOD) δ 7.72(s, 1H), 7.46(t, J=7.6 Hz, 1H), 6.92(s, 1H), 6.72(d, J=7.2 Hz, 1H), 5.87-5.91(m, 1H), 5.63(t, J=7.6 Hz, 1H), 4.12(t, J=8.0 Hz, 4H), 3.44-3.33(m, 2H), 2.93-2.77(m, 3H), 2.63-2.58(m, 1H), 2.49-2.41(m, 2H), 2.13-2.06(m, 1H), 1.95-1.88(m, 7H), 1.75-1.68(m, 1H), 1.37-1.29(m, 1H), 1.02-0.97(m, 2H), 0.91-0.86(m, 6H), 0.77-0.74(m, 2H).

30

【1223】

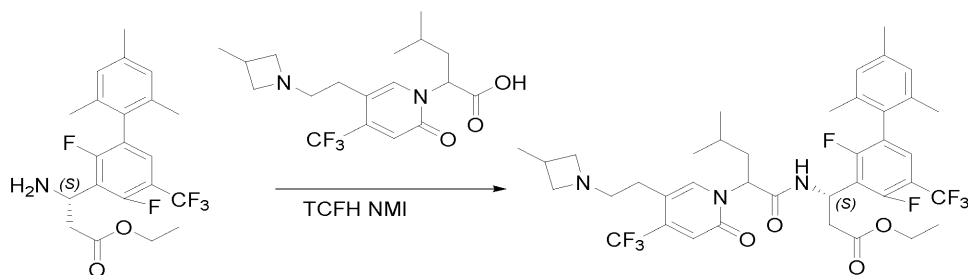
3-79. (3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)プロパン酸(化合物IE-P1およびIE-P2)の調製

40

工程1: (3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)プロパン酸エチル

50

【化 6 4 7】

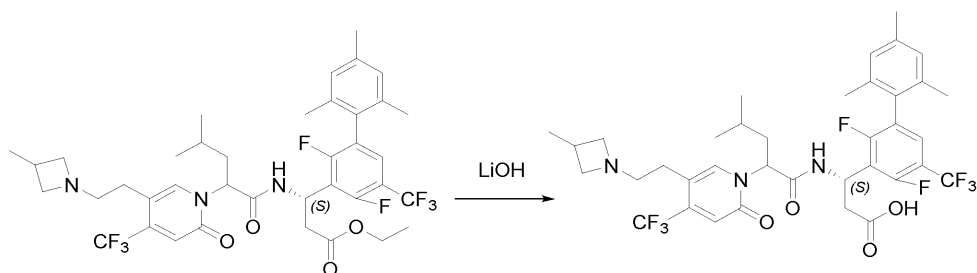


(S) - 3 - アミノ - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 4', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (120 mg、0.29 mmol)、4 - メチル - 2 - (5 - (2 - (3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) ペンタン酸 (108 mg、0.29 mmol)、TCFH (120 mg、0.43 mmol)、および NMI (119 mg、1.45 mmol) の CH₃CN (3 mL) の混合液を室温で一晩攪拌した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を C18 / 40 g カラムでの逆相 HPLC (A : 水 10 mM NH₄HCO₃、B : MeOH、20 ~ 95%) により精製して、明黄色固形物として、(3S) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 4', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (4 - メチル - 2 - (5 - (2 - (3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) ペンタンアミド) プロパン酸エチル (150 mg) を得た。収率 67% (ESI 772.2 [M+H]⁺)。

【1224】

工程 2 : (3S) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 4', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (4 - メチル - 2 - (5 - (2 - (3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) ペンタンアミド) プロパン酸

【化 6 4 8】



(3S) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 4', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (4 - メチル - 2 - (5 - (2 - (3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) ペンタンアミド) プロパン酸エチル (150 mg、0.19 mmol) を、LiOH - H₂O (24 mg、0.57 mmol) の EtOH (2 mL) と水 (0.5 mL) の溶液を用いて室温で 1 時間処理した。反応混合液を、2 N HCl を用いて pH 4 ~ 5 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (20 ~ 85% MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の II-P1 (33 mg) および II-P2 (49 mg) を得た。

【1225】

II-P1 ESI 744.3 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.77 - 5.61 (m, 2H), 4.12 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.28 - 3.20 (m

, 2 H), 3.00–2.78 (m, 4 H), 2.76–2.67 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.05–1.95 (m, 5 H), 1.89 (s, 3 H), 1.45–1.30 (m, 1 H), 1.24 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H), 0.96–0.84 (m, 6 H).

II-P2 ESI 744.3 ($M+H$)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1 H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H), 6.98 (s, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 5.89–5.82 (m, 1 H), 5.63 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H), 4.20 (d, $J=9.9$ Hz, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.45–3.34 (m, 2 H), 3.02–2.85 (m, 4 H), 2.65–2.53 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.03–1.84 (m, 7 H), 1.75–1.65 (m, 1 H), 1.42–1.18 (m, 4 H), 0.95–0.85 (m, 6 H).

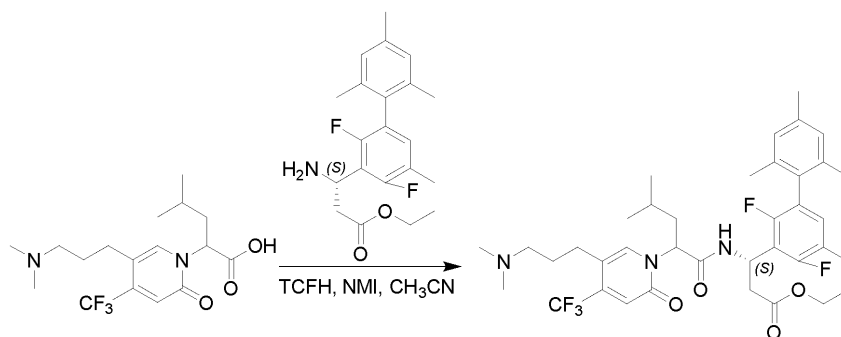
10

【1226】

3-80. (3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(化合物IJ-P1およびIJ-P2)の調製工程1:
(3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル

20

【化649】



30

(S)-3-アミノ-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(120.0 mg、0.33 mmol)、2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(119.6 mg、0.33 mmol)、TCFH(138.9 mg、0.50 mmol)、およびNMI(81.3 mg、0.99 mmol)のCH₃CN(3 mL)の混合液を50℃で0.5時間攪拌した。反応液を真空中で濃縮し、残留物をC18/40 gカラムでの逆相HPLC(A:水 10 mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、明黄色固形物として、(3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(160.0 mg)を得た。収率 68% (ESI 706.2 [$M+H$]⁺)。

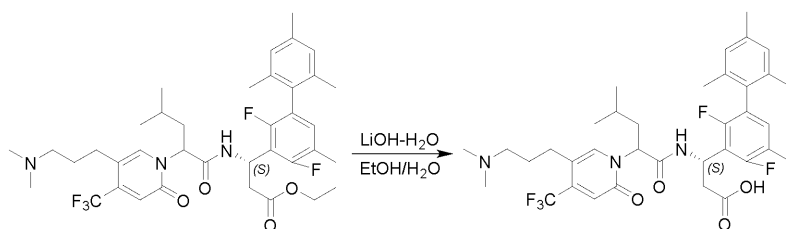
40

【1227】

工程2:(3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

50

【化 6 5 0】



(3S) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 4', 5, 6' - テトラメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸エチル (160.0 mg、0.23 mmol) を、LiOH-H₂O (29.0 mg、0.69 mmol) の EtOH (2 mL) と水 (0.5 mL) の溶液を用いて室温で 30 分間処理した。反応混合液を、2N HCl を用いて pH 4 ~ 5 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (30 ~ 80% MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の IJ-P1 (52.0 mg) および IJ-P2 (44.0 mg) を得た。

【1228】

IJ-P1 ESI 678.3 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (s, 1H), 6.94 - 6.75 (m, 4H), 5.78 - 5.72 (m, 2H), 3.09 - 3.02 (m, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 2.73 - 2.59 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.11 - 1.96 (m, 3H), 1.97 - 1.81 (m, 7H), 1.41 - 1.26 (m, 1H), 0.95 - 0.91 (m, 6H)。

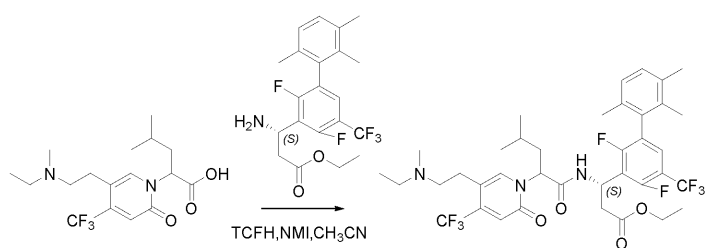
IJ-P2 ESI 678.3 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 6.98 - 6.80 (m, 4H), 5.88 - 5.82 (m, 1H), 5.57 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.08 - 2.92 (m, 2H), 2.91 - 2.73 (m, 7H), 2.72 - 2.45 (m, 3H), 2.28 (d, J = 10.7 Hz, 6H), 2.03 - 1.88 (m, 9H), 1.66 - 1.58 (m, 1H), 1.39 - 1.27 (m, 1H), 0.90 - 0.83 (m, 6H)。

【1229】

3-81. (3S) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 3', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (エチル (メチル) アミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸 (化合物 IK-P1 および IK-P2) の調製

工程 1: (3S) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 3', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (エチル (メチル) アミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸エチル

【化 6 5 1】



2 - (5 - (2 - (エチル (メチル) アミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸 (100.0 mg、0

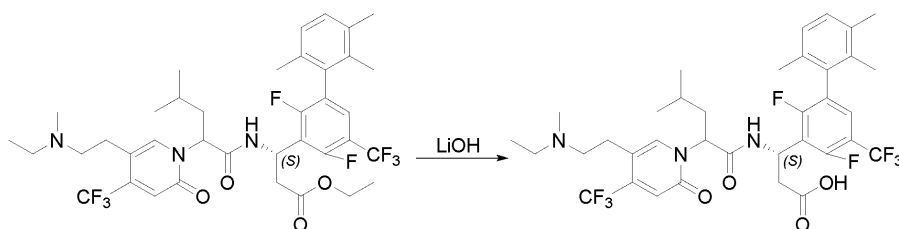
・ 28 mmol)、(3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',3',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(116.2 mg、0.28 mmol)、TCFH(156.8 mg、0.56 mmol)、およびNMI(91.8 mg、1.12 mmol)のCH₃CN(10 mL)の混合液を室温で1時間攪拌した。反応液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(DCM:MeOH 4:1)により精製して、褐色固形物として(3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',3',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(エチル(メチル)アミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(110.0 mg)を得た。収率 52% (ESI 760.7 (M+H)⁺)。

10

【1230】

工程2:(3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',3',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(エチル(メチル)アミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

【化652】



20

(3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',3',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(エチル(メチル)アミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(110 mg、0.14 mmol)を、LiOH-H₂O(23.5 mg、0.56 mmol)のMeOH(4 mL)とH₂O(1 mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH 4~5に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A(30~60% MeCN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のIK-P1(34.1 mg)およびIK-P2(29.4 mg)を得た。

30

【1231】

IK-P1 ESI 732.7 (M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, MeOD) δ 7.88(s, 1H), 7.32(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.10(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.04-6.96(m, 1H), 6.82(d, J=4.5 Hz, 1H), 5.78-5.66(m, 2H), 3.19-3.05(m, 4H), 3.00-2.85(m, 3H), 2.80-2.70(m, 4H), 2.26(d, J=2.0 Hz, 3H), 2.03-1.87(m, 5H), 1.81(d, J=15.0 Hz, 3H), 1.43-1.32(m, 1H), 1.26(d, J=7.3 Hz, 3H), 0.93(d, J=6.9 Hz, 6H).

40

IK-P2 ESI 732.7 (M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, MeOD) δ 7.87(s, 1H), 7.39(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.12(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.03(d, J=7.9 Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 5.85-5.75(m, 1H), 5.71-5.61(m, 1H), 3.27-3.09(m, 4H), 3.00-2.84(m, 3H), 2.79(s, 3H), 2.72-2.62(m, 1H), 2.28(d, J=2.1 Hz, 3H), 1.98-1.79(m, 7H), 1.82-1.68(m, 1H), 1.41-1.22(m, 4H), 0.92-0.78(m, 6H).

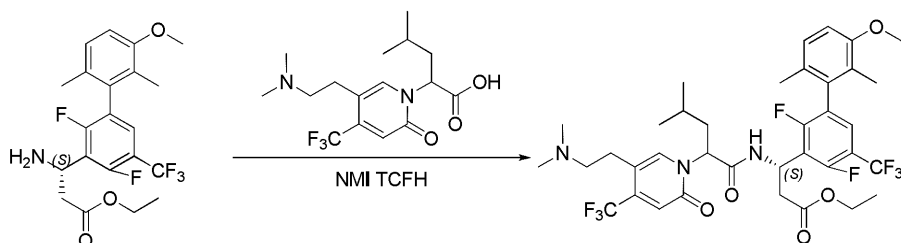
50

【1232】

3-82. (3S)-3-(2,4-ジフルオロ-3'-メトキシ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(化合物IL-P1およびIL-P2)の調製

工程1: (3S)-エチル 3-(2,4-ジフルオロ-3'-メトキシ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩

【化653】

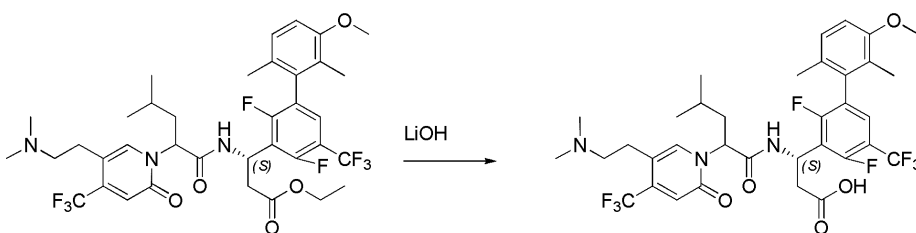


2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(122mg、0.35mmol)、(3S)-エチル 3-アミノ-3-(2,4-ジフルオロ-3'-メトキシ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(150mg、0.35mmol)、NMI(86mg、1.05mmol)、およびTCFH(147mg、0.53mmol)のCH₃CN(4mL)の混合液を、室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:CH₃CN、0~100%)により精製して、黄色油状物として、(3S)-エチル 3-(2,4-ジフルオロ-3'-メトキシ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩(180mg)を得た。収率 68% (ESI 762.3 [M+H]⁺)。 20

【1233】

工程2: (3S)-エチル 3-(2,4-ジフルオロ-3'-メトキシ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

【化654】



(3S)-エチル 3-(2,4-ジフルオロ-3'-メトキシ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩(180mg、0.24mmol)を、LiOH-H₂O(40mg、0.96mmol)のEtOH(3mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で1時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH 5 40

10

20

30

40

50

～6に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A (30～60% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のIL-P1 (47mg) およびIL-P2 (57mg)を得た。

【1234】

IL-P1 ESI 734.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.34 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.12-7.05 (m, 1H), 6.92-6.81 (m, 2H), 5.78-5.63 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.19-3.04 (m, 2H), 3.02-2.87 (m, 3H), 2.83-2.69 (m, 7H), 2.09-1.93 (m, 2H), 1.93-1.73 (m, 6H), 1.45-1.33 (m, 1H), 0.93 (t, J=7.1Hz, 6H).

10

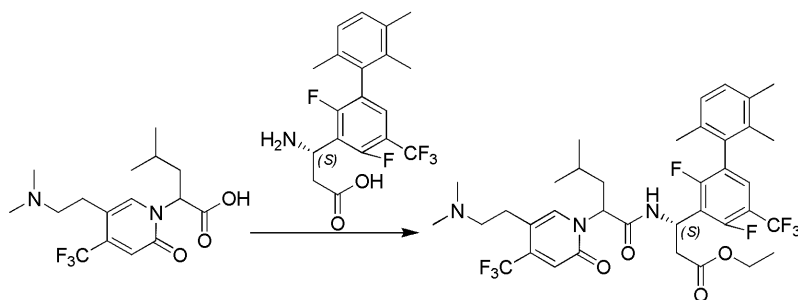
IL-P2 ESI 734.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.40 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.00-6.84 (m, 2H), 5.86-5.77 (m, 1H), 5.66 (t, J=7.7Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.26-3.06 (m, 2H), 3.01-2.71 (m, 9H), 2.78-2.50 (m, 1H), 2.02-1.80 (m, 7H), 1.80-1.55 (m, 1H), 1.53-1.22 (m, 1H), 0.97-0.77 (m, 6H).

【1235】

3-83. (3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',3',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (化合物IM-P1およびIM-P2)の調製
工程1: (3S)-エチル 3-(2,4-ジフルオロ-2',3',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩

20

【化655】



30

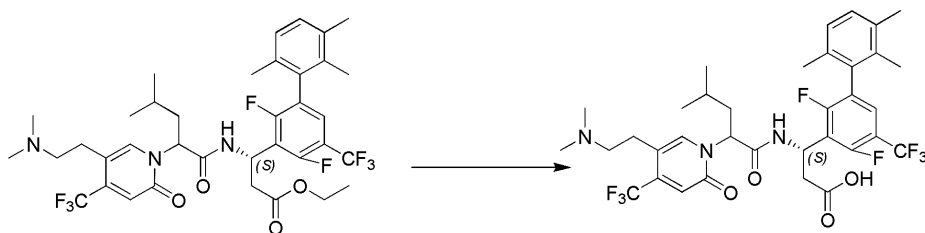
2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (100mg、0.29mmol)、(3S)-エチル 3-アミノ-3-(2,4-ジフルオロ-2',3',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩 (120mg、0.29mmol)、NMI (0.5mL)、およびTCFH (378mg、1.35mmol)のCH₃CN (5mL)の混合液を室温で1時間攪拌した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A (30～90% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、(3S)-エチル 3-(2,4-ジフルオロ-2',3',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩 (130mg)を得た。収率 60% (ESI 746.3 [M+H]⁺)。

40

【1236】

50

工程 2: (3S) - 3 - (2, 4-ジフルオロ-2', 3', 6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル) - 4-メチルペンタンアミド) プロパン酸
【化 6 5 6】



10

(3S) - エチル 3 - (2, 4-ジフルオロ-2', 3', 6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル) - 4-メチルペンタンアミド) プロパン酸塩 (130mg、0.17mmol) を、LiOH-H₂O (42mg、1.00mmol) の MeOH (4mL) と H₂O (0.5mL) の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A (30~70% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のIM-P1 (35.0mg) およびIM-P2 (30.0mg) を得た。

20

【1237】

IM-P1 ESI 718.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.10 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.83 (d, J=4.1Hz, 1H), 5.76-5.62 (m, 2H), 3.17-3.02 (m, 2H), 2.98-2.86 (m, 3H), 2.75 (d, J=14.0Hz, 7H), 2.27 (d, J=2.8Hz, 3H), 2.04-1.88 (m, 5H), 1.82 (d, J=15.0Hz, 3H), 1.43-1.23 (m, 1H), 1.00-0.86 (m, 6H).

IM-P2 ESI 718.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.40 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.89-5.76 (m, 1H), 5.65 (t, J=7.8Hz, 1H), 3.26-3.11 (m, 2H), 2.97 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.90-2.75 (m, 7H), 2.73-2.60 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.00-1.84 (m, 7H), 1.80-1.66 (m, 1H), 1.39-1.23 (m, 1H), 0.95-0.82 (m, 6H).

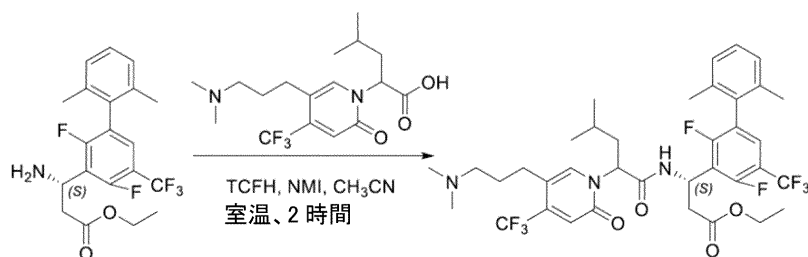
30

【1238】

3-84. (3S) - 3 - (2, 4-ジフルオロ-2', 6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) - [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) - 3 - (2 - (5 - (3 - (ジメチルアミノ)プロピル) - 2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル) - 4-メチルペンタンアミド) プロパン酸 (IN-P1およびIN-P2) の調製
工程 1: (3S) - 3 - (2, 4-ジフルオロ-2', 6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) - [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) - 3 - (2 - (5 - (3 - (ジメチルアミノ)プロピル) - 2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル) - 4-メチルペンタンアミド) プロパン酸エチル

40

【化 6 5 7】

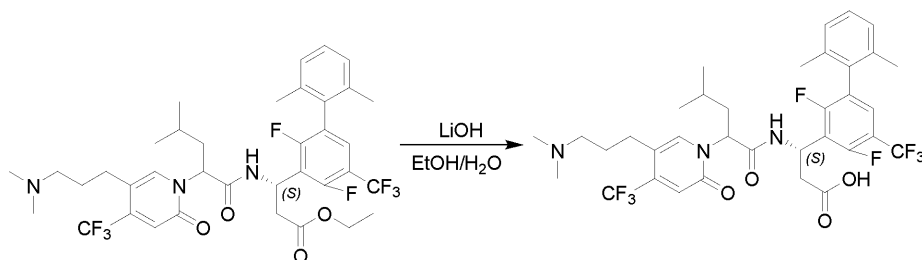


(S) - 3 - アミノ - 3 - (2 , 4 - ジフルオロ - 2 ' , 6 ' - ジメチル - 5 - (トリフル
 オロメチル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (1 3 6 m g 、 0
 . 3 4 m m o l) 、 2 - (5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - オキソ - 4 -
 (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸 (1 2 0
 m g 、 0 . 3 0 m m o l) 、 T C F H (1 6 8 m g 、 0 . 6 0 m m o l) 、 および N M I
 (1 2 3 m g 、 1 . 5 m m o l) の C H ₃ C N (2 m L) の混合液を室温で 2 時間攪拌し
 た。反応液を濃縮し、C 1 8 / 4 0 g カラムでの逆相 H P L C (A : 水 1 0 m M N H ₄
 H C O ₃ 、 B : C H ₃ O H 、 0 ~ 8 5 %) により精製して、黄色油状物として、(3 S)
 - 3 - (2 , 4 - ジフルオロ - 2 ' , 6 ' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1
 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル)
) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチ
 ルペンタンアミド) プロパン酸エチル (1 2 0 m g) を得た。収率 4 3 . 3 % (E S I
 7 4 6 . 3 [M + H] ⁺) 。

【 1 2 3 9 】

工程 2 : (3 S) - 3 - (2 , 4 - ジフルオロ - 2 ' , 6 ' - ジメチル - 5 - (トリフル
 オロメチル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (3 - (ジメチ
 ルアミノ) プロピル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H)
 - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸

【化 6 5 8】



(3 S) - 3 - (2 , 4 - ジフルオロ - 2 ' , 6 ' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル)
) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (3 - (ジメチルアミノ)
 プロピル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) -
 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸エチル (1 2 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l) を、L
 i O H - H ₂ O (1 7 m g 、 0 . 4 0 m m o l) の E t O H (4 m L) と H ₂ O (1 m L
) の溶液を用いて室温で 2 時間処理した。反応混合液を、1 N H C l を用いて p H 5 ~
 6 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 H P L C A (3 0 ~ 6 5 % C
 H ₃ C N) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の I N - P 1 (3
 3 m g) および I N - P 2 (3 6 m g) を得た。

【 1 2 4 0 】

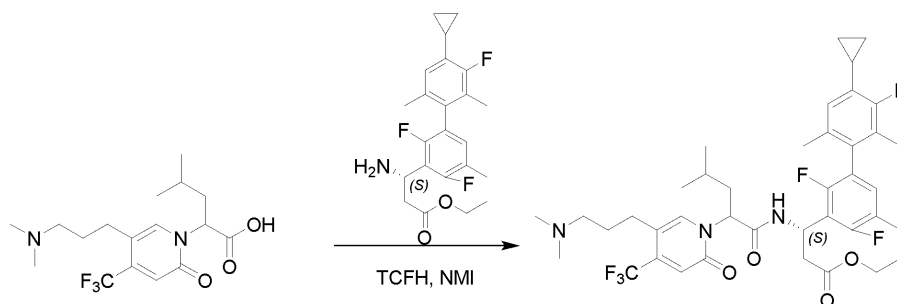
I N - P 1 E S I 7 1 8 . 2 (M + H) ⁺ . ¹ H N M R (4 0 0 M H z , M e O
 D) δ 7 . 7 7 (s , 1 H) , 7 . 3 8 (m , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 1 6 (m
 , J = 7 . 7 , 6 . 3 H z , 3 H) , 6 . 8 0 (s , 1 H) , 5 . 7 5 (m , J = 1 6 .
 2 , 8 . 0 H z , 2 H) , 3 . 1 0 (s , 2 H) , 2 . 9 5 (m , J = 1 5 . 7 , 9 . 3

Hz, 1H), 2.81 (s, 6H), 2.77–2.59 (m, 3H), 2.08–1.89 (m, 10H), 1.34 (s, 1H), 0.94 (d, J=6.6 Hz, 6H).
 IN-P2 ESI 718.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.43 (m, J=7.6 Hz, 1H), 7.27–7.09 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 5.82 (m, J=10.0, 4.8 Hz, 1H), 5.62 (m, J=7.6 Hz, 1H), 3.17–2.97 (m, 2H), 2.91–2.80 (m, 3H), 2.80 (s, 4H), 2.69–2.54 (m, 3H), 2.20–1.81 (m, 9H), 1.73–1.53 (m, 1H), 1.31 (m, J=13.3, 6.6 Hz, 1H), 0.86 (m, J=9.8, 6.7 Hz, 6H).
 【1241】

10

3-85. (3S)-3-(4'-シクロプロピル-2,3',4-トリフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸の調製
 工程1: (3S)-3-(4'-シクロプロピル-2,3',4-トリフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル
 【化659】

20



(3S)-3-アミノ-3-(4'-シクロプロピル-2,3',4-トリフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (197 mg、0.48 mmol)、2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (160 mg、0.44 mmol)、TCFH (185 mg、0.66 mmol)、および1-メチルイミダゾール (144 mg、1.76 mmol) のアセトニトリル (8 mL) の混合液を室温で2時間攪拌した。混合液をC18/40 gカラムでの逆相HPLC (A:水 10 mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%) により精製して、黄色固形物として、(3S)-3-(4'-シクロプロピル-2,3',4-トリフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル (230 mg) を得た。収率 70.0% (ESI 750.3 (M+H)⁺)。
 【1242】

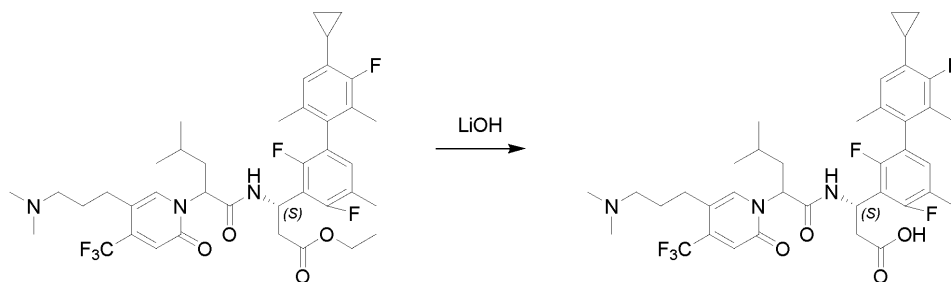
30

40

工程2: (3S)-3-(4'-シクロプロピル-2,3',4-トリフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

50

【化 6 6 0】



10

(3S)-3-(4'-cyclopropyl-2,3',4-trifluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(3-(dimethylamino)propyl)-2-oxiso-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamide)propanoic acid ethyl ester (230 mg, 0.31 mmol) を、LiOH-H₂O (51.6 mg, 1.23 mmol) の MeOH (5 mL) と H₂O (1 mL) の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、2N HCl を用いて pH 6~7 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (30~60% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の IO-P1 (79.7 mg) および IO-P2 (60.6 mg) を得た。

【1243】

20

IO-P1 ESI 722.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (s, 1H), 6.86 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.65-6.63 (m, 1H), 5.77-5.71 (m, 2H), 3.07 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.79 (s, 6H), 2.73-2.59 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.12-1.82 (m, 11H), 1.38-1.32 (m, 1H), 1.01-0.92 (m, 8H), 0.77-0.70 (m, 2H).

IO-P2 ESI 722.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 6.90 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.67 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.85-5.85 (m, 1H), 5.57 (t, J=6.9 Hz, 1H), 3.14-3.11 (m, 2H), 2.89-2.78 (m, 7H), 2.68-2.52 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.14-1.89 (m, 10H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.36-1.29 (m, 1H), 1.03-0.92 (m, 2H), 0.86 (t, J=7.8 Hz, 6H), 0.76-0.70 (m, 2H).

30

【1244】

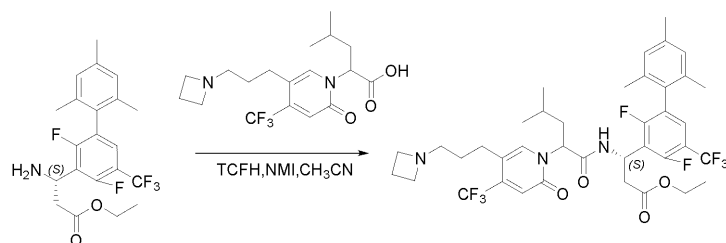
3-86. (3S)-3-(2-(5-(3-(azetidin-1-yl)propyl)-2-oxiso-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamide)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid (化合物 IP-P1 および IP-P2) の調製

40

工程1: (3S)-3-(2-(5-(3-(azetidin-1-yl)propyl)-2-oxiso-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamide)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid ethyl ester

50

【化 6 6 1】

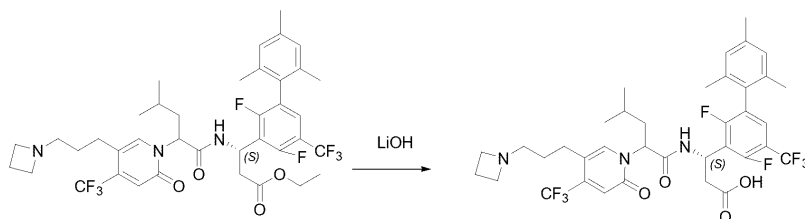


(S) - 3 - アミノ - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 4', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (112.0 mg、0.27 mmol)、2 - (5 - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) プロピル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸 (100.0 mg、0.27 mmol)、TCFH (151.2 mg、0.54 mmol)、および NMI (88.6 mg、1.08 mmol) の CH₃CN (8 mL) の混合液を室温で 1 時間攪拌した。反応液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (DCM : MeOH 4 : 1) により精製して、褐色固形物として、(3S) - 3 - (2 - (5 - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) プロピル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 4', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (130.0 mg) を得た。収率 63% (ESI 772.6 (M+H)⁺)。

【1245】

工程 2 : (3S) - 3 - (2 - (5 - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) プロピル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 4', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸

【化 6 6 2】



(3S) - 3 - (2 - (5 - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) プロピル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 4', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (130 mg、0.17 mmol) を、LiOH - H₂O (28.6 mg、0.68 mmol) の MeOH (4 mL) と H₂O (1 mL) の溶液を用いて室温で 2 時間処理した。反応混合液を、1 N HCl を用いて pH 4 ~ 5 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (30 ~ 60% MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の IP-P1 (38.0 mg) および IP-P2 (42.0 mg) を得た。

【1246】

IP-P1 ESI 744.7 (M+H)⁺. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.76 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 5.74 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 3.21 - 3.11 (m, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.71 - 2.58 (m, 3H), 2.45 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.06 - 1.91 (m, 5H), 1.83 (d, J = 43.4 Hz, 5H),

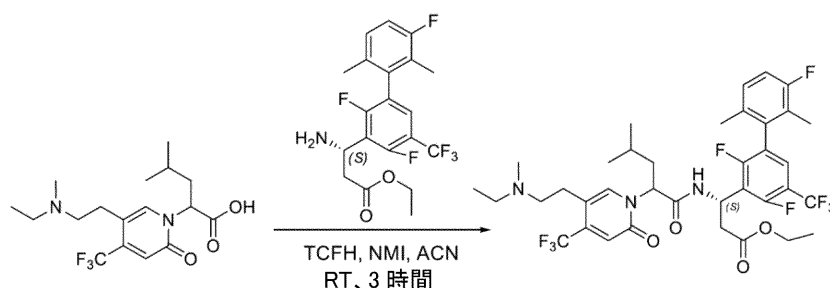
1.34 (s, 1H), 0.93 (d, J=6.5 Hz, 6H).
 IP-P2 ESI 744.7 (M+H)⁺. 1H NMR (400 MHz, MeOD)
 δ 7.78 (s, 1H), 7.40 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.90 (d,
 J=55.2 Hz, 3H), 5.87-5.78 (m, 1H), 5.61 (t, J=7.
 6 Hz, 1H), 4.15-3.99 (m, 4H), 3.19-2.97 (m, 2H),
 2.94-2.82 (m, 1H), 2.69-2.54 (m, 3H), 2.50-2.3
 7 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.03-1.71 (m, 9H), 1.73-
 1.53 (m, 1H), 1.39-1.20 (m, 1H), 0.89-0.72 (m, 6
 H).

【1247】

3-87. (3S)-3-(2-(5-(2-(エチル(メチル)アミノ)エチル)-
 2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペン
 タンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフ
 ルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸(化合物IQ-P1およびIQ-P2
)の調製

工程1: (3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(エチル(メチル)アミノ)エチル)-
 2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチ
 ルペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(ト
 リフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

【化663】



(3S)-エチル 3-アミノ-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル
 -5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(118mg、0.
 28mmol)、2-(5-(2-(エチル(メチル)アミノ)エチル)-2-オキソ-
 4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(1
 00mg、0.28mmol)、TCFH(157mg、0.56mmol)およびNM
 I(69mg、0.84mmol)のMeCN(5mL)の混合液を室温で1時間攪拌し
 た。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム(DCM:MeOH 97:3)
 により精製して、無色油状物として、(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(エチ
 ル(メチル)アミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1
 (2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2'
 ',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(
 120mg)を得た。収率 55%(ESI 764.3 (M+H)⁺)。

【1248】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(エチル(メチル)アミノ)エチル)-2-
 -オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペン
 タンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフル
 オロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸

10

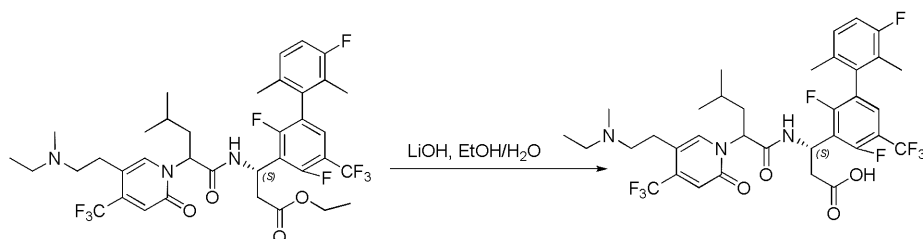
20

30

40

50

【化 6 6 4】



(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(エチル(メチル)アミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(100mg、0.13mmol)を、LiOH-H₂O(27mg、0.65mmol)のEtOH(3mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で3時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A(30~60% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のIQ-P1(30.3mg)およびIQ-P2(23.1mg)を得た。

【1249】

IQ-P1 ESI 736.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.88(s, 1H), 7.39(t, J=7.2Hz, 1H), 7.13-7.10(m, 1H), 7.01(t, J=8.8Hz, 1H), 6.81(d, J=2.0Hz, 1H), 5.72-5.68(m, 2H), 3.15-3.08(m, 4H), 2.97-2.92(m, 3H), 2.79-2.74(m, 4H), 2.02-1.87(m, 8H), 1.38-1.35(m, 1H), 1.28(t, J=7.2Hz, 3H), 0.93-0.90(m, 6H).

IQ-P2 ESI 736.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.87(s, 1H), 7.46(t, J=7.5Hz, 1H), 7.23-7.11(m, 1H), 7.04(t, J=8.9Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 5.78-5.75(m, 1H), 5.68(t, J=7.8Hz, 1H), 3.28-3.08(m, 4H), 2.97(t, J=7.5Hz, 2H), 2.90-2.84(m, 1H), 2.80(s, 3H), 2.72-2.70(m, 1H), 2.00(d, J=3.2Hz, 3H), 1.93-1.90(m, 3H), 1.86-1.83(m, 1H), 1.80-1.68(m, 1H), 1.37-1.22(m, 4H), 0.87-0.85(m, 6H).

【1250】

3-88. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4,4'-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(化合物IR-P1およびIR-P2)の調製

工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4,4'-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

10

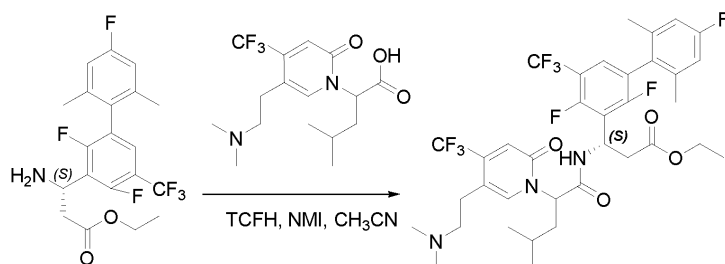
20

30

40

50

【化 6 6 5】

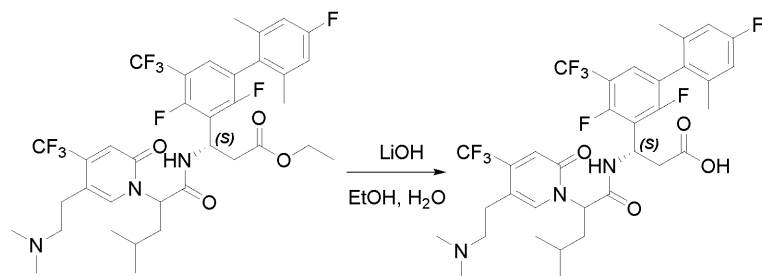


(S) - 3 - アミノ - 3 - (2, 4, 4' - トリフルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (100 mg、0.24 mmol)、2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸 (100 mg、0.29 mmol)、TCFH (150 mg、0.52 mmol)、および NMI (106 mg、1.3 mmol) の CH₃CN (3 mL) の混合液を 50℃ で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、C18 / 40 g カラムでの逆相 HPLC (A : 水 10 mM NH₄HCO₃、B : MeOH、0 ~ 90%) により精製して、黄色固形物として、(3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (2, 4, 4' - トリフルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - 20

【1251】

工程 2 : (3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (2, 4, 4' - トリフルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸

【化 6 6 6】



(3S) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 4', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸エチル (110 mg、0.15 mmol) を、LiOH - H₂O (13 mg、0.3 mmol) の EtOH (2 mL) と H₂O (0.5 mL) の溶液を用いて室温で 30 分間処理した。反応混合液を、1 N HCl を用いて pH 5 ~ 6 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (35 ~ 60% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の IR - P1 (32 mg) および IR - P2 (39 mg) を得た。

【1252】

IR - P1 ESI 722.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (s, 1H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.79 - 5.62 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.02 - 2.88 (m, 3H), 2.85 - 2.68 (m, 7H),

2.11-1.84 (m, 8H), 1.45-1.36 (m, 1H), 1.02-0.88 (m, 6H).

IR-P2 ESI 722.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.46 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.92 (d, J=9.9Hz, 3H), 5.80 (dd, J=9.9, 5.6Hz, 1H), 5.65 (t, J=7.7Hz, 1H), 3.25-3.14 (m, 2H), 2.96 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.91-2.73 (m, 7H), 2.67 (d, J=13.7Hz, 1H), 2.03 (d, J=2.6Hz, 6H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.36-1.27 (m, 1H), 0.95-0.79 (m, 6H).

10

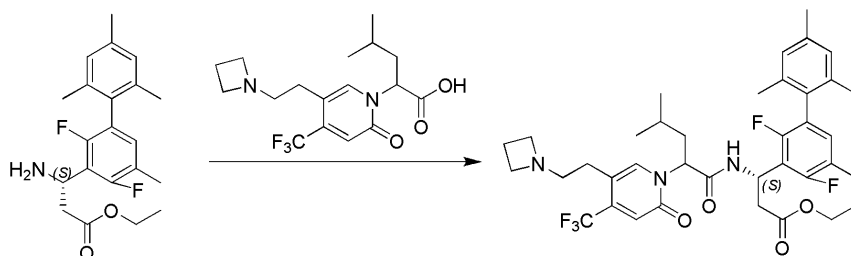
【1253】

3-89. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸(化合物IS-P1およびIS-P2)の調製

工程1: (3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

【化667】

20



2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(240mg、0.66mmol)、(S)-エチル 3-アミノ-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(240mg、0.66mmol)、NMI(0.5mL)、およびTCFH(378mg、1.35mmol)のCH₃CN(5mL)の混合液を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A(30~90% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(290mg)を得た。収率 62% (ESI 704.3 [M+H]⁺)。

30

【1254】

40

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸

50

The reaction scheme shows the conversion of a complex amide to a hydroxy-ketone derivative using LiOH. The starting material is a 4-(2-(4-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-fluorophenyl)-2-oxoethyl)-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-fluorophenyl-1H-imidazole-5-carboxamide derivative. The reaction with LiOH yields the corresponding hydroxy-ketone product, where the amide group is converted to a hydroxy-ketone group.

10

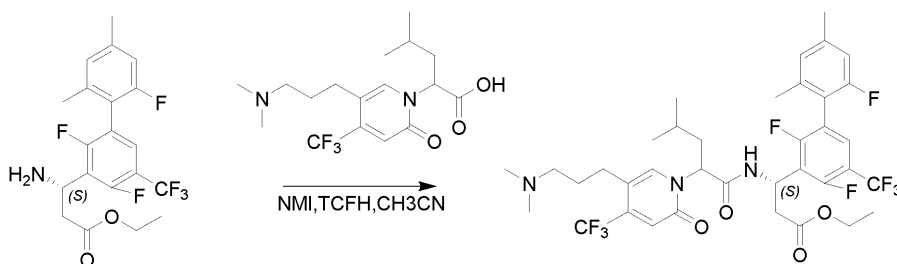
20

30

40

50

【化 6 6 9】

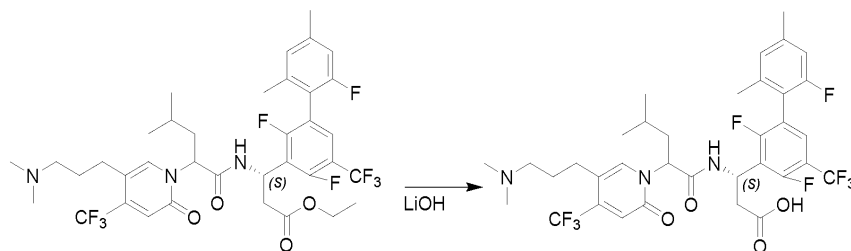


(3S)-3-アミノ-3-(2,2',4-トリフルオロ-4',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (120.0 mg、0.29 mmol)、2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (105.0 mg、0.29 mmol)、TCFH (123.2 mg、0.44 mmol) および NMI (118.9 mg、1.45 mmol) の CH₃CN (3 mL) の混合液を室温で一晩攪拌した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を C18/40 g カラムでの逆相 HPLC (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0~100%) により精製して、明黄色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,2',4-トリフルオロ-4',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (160.0 mg) を得た。収率 73% (ESI 764.3 [M+H]⁺)。 10 20

【1257】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,2',4-トリフルオロ-4',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

【化 6 7 0】



(3S)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,2',4-トリフルオロ-4',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (160.0 mg、0.21 mmol) を、LiOH-H₂O (26.5 mg、0.63 mmol) の EtOH (2 mL) と水 (0.5 mL) の溶液を用いて室温で1時間処理した。反応混合液を、2N HCl を用いて pH 4~5 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (30~80% MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の IT-P1 (30.0 mg) および IT-P2 (49.0 mg) を得た。 40

【1258】

IT-P1 ESI 736.2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (s, 1H), 7.52-7.43 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.90-6.75 (m, 2H), 5.84-5.67 (m, 2H), 3.08 (t, J=8.1 Hz, 2H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.83-2.55 (m, 50

9 H), 2.35 (s, 3 H), 2.13–1.82 (m, 7 H), 1.40–1.27 (m, 1 H), 0.97–0.90 (m, 6 H).

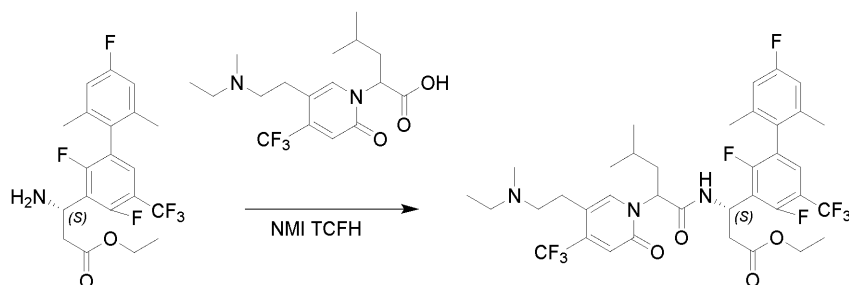
IT-P2 ESI 736.2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 (s, 1 H), 7.52 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.93–6.80 (m, 2 H), 5.84–5.75 (m, 1 H), 5.70–5.60 (m, 1 H), 3.15–2.96 (m, 2 H), 2.93–2.72 (m, 7 H), 2.70–2.59 (m, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.15–1.84 (m, 6 H), 1.75–1.55 (m, 1 H), 1.37–1.15 (m, 1 H), 0.92–0.80 (m, 6 H).

【1259】

3-91. (3S)-3-(2-(5-(2-(エチル(メチル)アミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4,4'-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(化合物IU-P1およびIU-P2)の調製

工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(エチル(メチル)アミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4,4'-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化671】

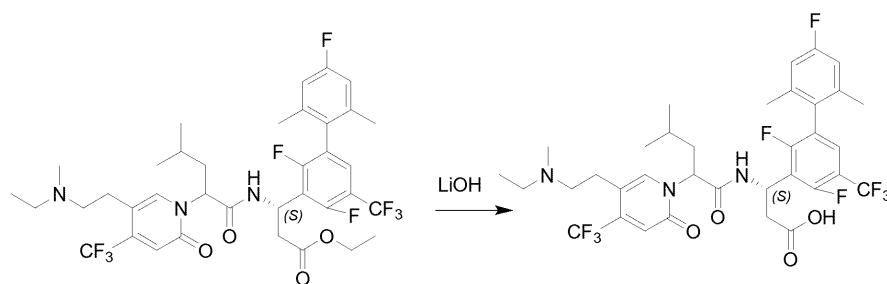


(S)-3-アミノ-3-(2,4,4'-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(120 mg, 0.29 mmol)、2-(5-(2-(エチル(メチル)アミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(100 mg, 0.29 mmol)、TCFH(162.4 mg, 0.58 mmol)、およびNMI(119.0 mg, 1.45 mmol)のCH₃CN(3 mL)の混合液を室温で一晩攪拌した。反応液を真空中で濃縮し、残留物をC18/40 gカラムでの逆相HPLC(A:水 10 mM NH₄HCO₃、B:MeOH、20~90%)により精製して、明黄色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(エチル(メチル)アミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4,4'-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(160.0 mg)を得た。収率 73% (ESI 764.3 [M+H]⁺)。

【1260】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(エチル(メチル)アミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4,4'-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

【化 6 7 2】



(3S)-3-(2-(5-(2-(エチル(メチル)アミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4,4'-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(160.0mg、0.21mmol)を、LiOH-H₂O(26.5mg、0.63mmol)のEtOH(3mL)と水(1mL)の溶液を用いて室温で1時間処理した。反応混合液を、2N HClを用いてpH4~5に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A(30~90% MeCN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のIU-P1(34.0mg)およびIU-P2(32.0mg)を得た。

【1261】

IU-P1 ESI 736.2 (M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.87(s, 1H), 7.39(t, J=7.5Hz, 1H), 6.93-6.75(m, 3H), 5.78-5.65(m, 2H), 3.22-3.04(m, 4H), 3.02-2.88(m, 3H), 2.83-2.70(m, 4H), 2.07-1.86(m, 8H), 1.43-1.23(m, 4H), 0.94(t, J=6.8Hz, 6H)。

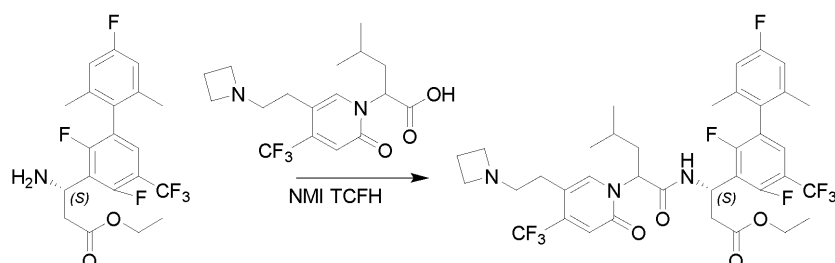
IU-P2 ESI 736.2 (M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.85(s, 1H), 7.45(t, J=7.5Hz, 1H), 6.96-6.81(m, 3H), 5.83-5.74(m, 1H), 5.66(t, J=7.8Hz, 1H), 3.27-3.09(m, 4H), 2.97(t, J=7.4Hz, 2H), 2.92-2.63(m, 5H), 2.03(d, J=3.5Hz, 6H), 1.92-1.82(m, 1H), 1.79-1.65(m, 1H), 1.37-1.25(m, 4H), 0.94-0.81(m, 6H)

【1262】

3-92. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4,4'-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(化合物IV-P1およびIV-P2)の調製

工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4,4'-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化 6 7 3】



10

20

30

40

50

(S)-3-アミノ-3-(2,4,4'-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(120.0mg、0.29mmol)、2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(103.0mg、0.29mmol)、TCFH(162.4mg、0.58mmol)、およびNMI(118.9mg、1.45mmol)のCH₃CN(3mL)の混合液を室温で一晩攪拌した。反応液を真空中で濃縮し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、20~80%)により精製して、明黄色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4,4'-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(180.0mg)を得た。収率 82.6% (ESI 762.3 [M+H]⁺)。

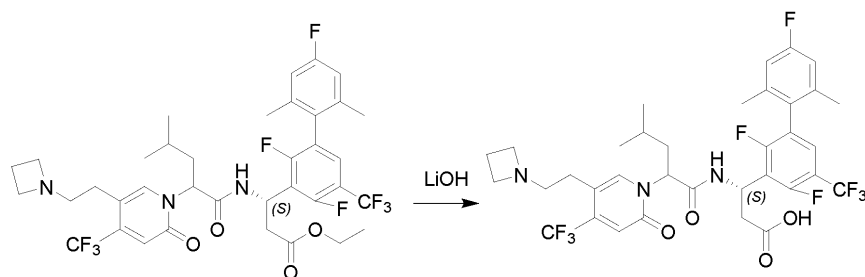
10

【1263】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4,4'-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

【化674】

20



(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4,4'-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(180.0mg、0.24mmol)を、LiOH-H₂O(30.2mg、0.72mmol)のEtOH(3mL)と水(1mL)の溶液を用いて室温で1時間処理した。反応混合液を、2N HClを用いてpH4~5に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A(30~90% MeCN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のIV-P1(34.0mg)およびIV-P2(27.0mg)を得た。

30

【1264】

IV-P1 ESI 734.2 (M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.79(s, 1H), 7.41(t, J=7.5Hz, 1H), 6.97-6.78(m, 3H), 5.78-5.60(m, 2H), 4.05(t, J=7.8Hz, 4H), 3.29-3.20(m, 2H), 2.97-2.80(m, 3H), 2.78-2.69(m, 1H), 2.53-2.38(m, 2H), 2.08-1.90(m, 8H), 1.45-1.31(m, 1H), 0.93(t, J=6.4Hz, 6H). IV-P2 ESI 734.2 (M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.73(s, 1H), 7.48(t, J=7.6Hz, 1H), 7.00-6.86(m, 3H), 5.95-5.85(m, 1H), 5.63(t, J=7.7Hz, 1H), 4.12(t, J=7.9Hz, 4H), 3.50-3.34(m, 2H), 2.96-2.73(m, 3H), 2.65-2.55(m, 1H), 2.52-2.40(m, 2H), 2.03(d, J=1.7Hz, 6H), 1.96-1.85(m, 1H), 1

40

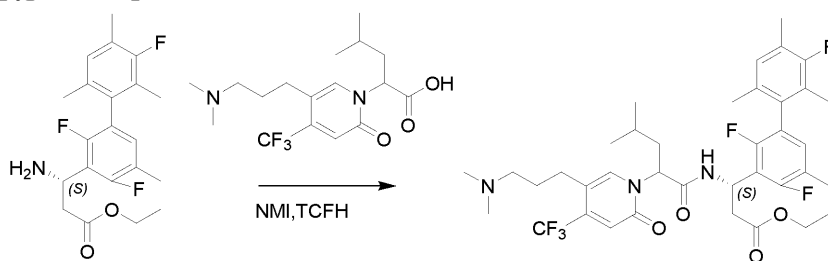
50

. 78-1.65 (m, 1H), 1.40-1.25 (m, 1H), 0.95-0.82 (m, 6H).

【1265】

3-93. (3S)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(化合物IW-P1およびIW-P2)の調製
工程1: (3S)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-10
-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化675】



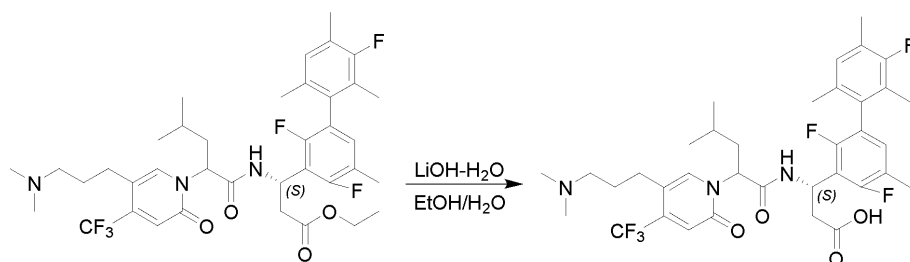
20

(3S)-3-アミノ-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(170mg、0.45mmol)、2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(151mg、0.54mmol)、TCFH(213.2mg、0.76mmol)、およびNMI(177mg、2.16mmol)のCH₃CN(3mL)の混合液を室温で一晩攪拌した。反応液を真空中で濃縮し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、20~95%)により精製して、明黄色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-30
-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(210.0mg)を得た。収率 65% (ESI 724.2 [M+H]⁺)。

【1266】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-3
-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

【化676】



40

(3S)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェ 50

ニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (210.0 mg、0.29 mmol) を、LiOH-H₂O (36.5 mg、0.87 mmol) の EtOH (2 mL) と水 (0.5 mL) の溶液を用いて室温で1時間処理した。反応混合液を、2 N HCl を用いて pH 4 ~ 5 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (20 ~ 85 % MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の IW-P1 (68 mg) および IW-P2 (52 mg) を得た。

【1267】

IW-P1 ESI 696.2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 6.98-6.80 (m, 3H), 5.83-5.69 (m, 2H), 3.09 (t, J=7.9 Hz, 2H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.81 (d, J=0.8 Hz, 6H), 2.73-2.58 (m, 3H), 2.26 (d, J=1.3 Hz, 6H), 2.15-1.78 (m, 10H), 1.43-1.30 (m, 1H), 1.00-0.90 (m, 6H).

10

IW-P2 ESI 696.2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.02-6.79 (m, 3H), 5.89-5.79 (m, 1H), 5.57 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.09-2.95 (m, 2H), 2.91-2.71 (m, 7H), 2.70-2.47 (m, 3H), 2.32-2.19 (m, 6H), 2.07-1.83 (m, 9H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.37-1.27 (m, 1H), 0.90-0.80 (m, 6H).

20

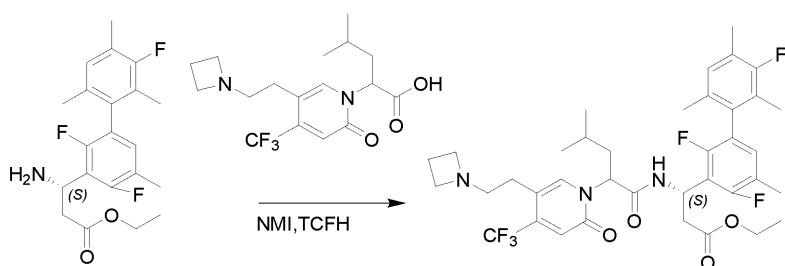
【1268】

3-94. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (化合物 IX-P1 および IX-P2) の調製

工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化677】

30



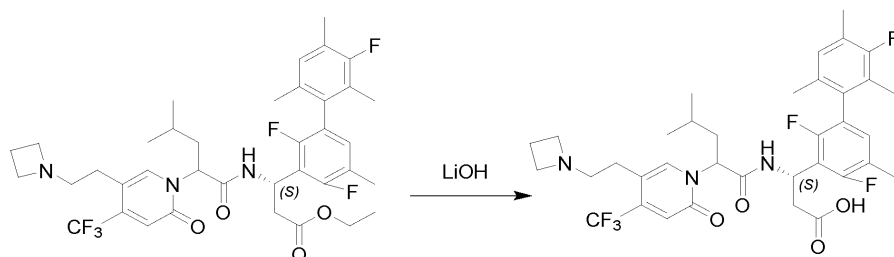
(3S)-3-アミノ-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (170 mg、0.45 mmol)、2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (162 mg、0.45 mmol)、NMI (0.5 mL)、および TCFH (241 mg、0.86 mmol) の CH₃CN (3 mL) の混合液を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (50 ~ 80 % CH₃CN) により精製して、白色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (200 mg) を得た。収率 62 % (ESI 722.1 [M+H]⁺)。

50

【1269】

工程2：(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

【化678】



10

(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(200mg、0.28mmol)を、LiOH-H₂O(35mg、0.84mmol)のMeOH(3.0mL)とH₂O(1.0mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH 5~6に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A(50~80% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のIX-P1(42.0mg)およびIX-P2(53.0mg)を得た。

20

【1270】

IX-P1 ESI 694.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.79(s, 1H), 7.01-6.77(m, 3H), 5.84-5.58(m, 2H), 4.00(t, J=8.0Hz, 4H), 3.29-3.20(m, 2H), 2.95-2.80(m, 3H), 2.70-2.60(m, 1H), 2.50-2.35(m, 2H), 2.24(d, J=3.4Hz, 6H), 2.04-1.80(m, 8H), 1.45-1.33(m, 1H), 0.93(t, J=6.1Hz, 6H). IX-P2 ESI 694.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.69(s, 1H), 7.00-6.90(m, 3H), 5.97-5.85(m, 1H), 5.61(t, J=7.7Hz, 1H), 4.10(t, J=8.0Hz, 4H), 3.47-3.34(m, 2H), 2.96-2.73(m, 3H), 2.57-2.37(m, 3H), 2.31-2.17(m, 6H), 1.99-1.84(m, 7H), 1.78-1.65(m, 1H), 1.42-1.30(m, 1H), 0.93-0.82(m, 6H).

30

【1271】

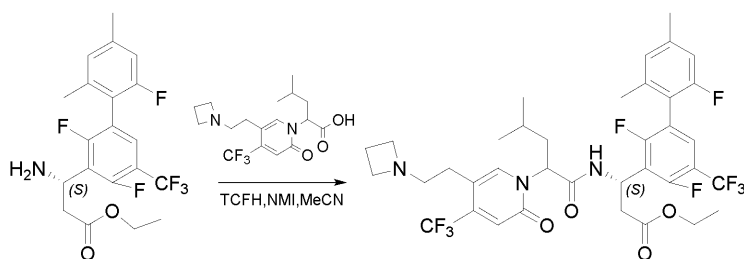
3-95. ((3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,2',4-トリフルオロ-4',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸(化合物IY-P1およびIY-P2)の調製

40

工程1：(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,2',4-トリフルオロ-4',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

50

【化 6 7 9】

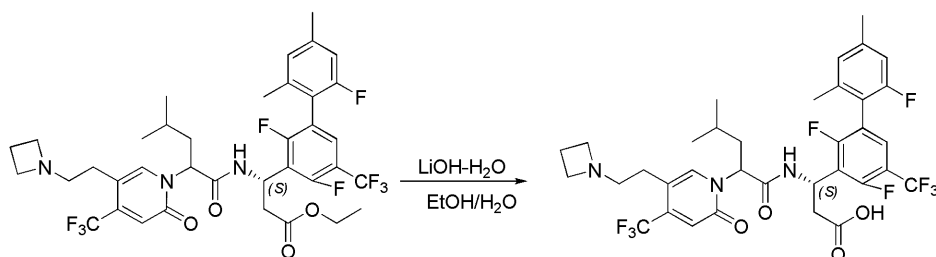


2- (5- (2- (アゼチジン-1-イル) エチル) -2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタン酸 (115mg、0.32mmol)、(3S)-エチル 3-アミノ-3- (2, 2', 4-トリフルオロ-4', 6'-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) ビフェニル-3-イル) プロパン酸塩 (120mg、0.29mmol)、NMI (71mg、0.87mmol)、およびTCFH (98mg、0.35mmol) のCH₃CN (4mL) の混合液を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC (A: 水 10mM NH₄HCO₃、B: CH₃CN、0~100%) により精製して、黄色油状物として、(3S)-エチル 3- (2- (5- (2- (アゼチジン-1-イル) エチル) -2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタンアミド) -3- (2, 2', 4-トリフルオロ-4', 6'-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) ビフェニル-3-イル) プロパン酸塩 (140mg) を得た。収率 64% (ESI 762.3 [M+H]⁺)。

【1272】

工程2: ((3S)-3- (2- (5- (2- (アゼチジン-1-イル) エチル) -2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタンアミド) -3- (2, 2', 4-トリフルオロ-4', 6'-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) ビフェニル-3-イル) プロパン酸

【化 6 8 0】



(3S)-エチル 3- (2- (5- (2- (アゼチジン-1-イル) エチル) -2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-1 (2H) -イル) -4-メチルペンタンアミド) -3- (2, 2', 4-トリフルオロ-4', 6'-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) ビフェニル-3-イル) プロパン酸塩 (140mg、0.19mmol) を、LiOH-H₂O (32mg、0.76mmol) のEtOH (3mL) とH₂O (1mL) の溶液を用いて室温で1時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH 5~6に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A (30~60% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のIY-P1 (36mg) およびIY-P2 (51mg) を得た。

【1273】

IY-P1 ESI 734.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.81 (s, 1H), 7.55-7.45 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.89-6.80 (m, 2H), 5.79-5.67 (m, 2H), 4.12-3.97 (m, 4H), 3.35-3.12 (m, 2H), 3.00-2.66 (m, 4H)

, 2.52–2.27 (m, 5H), 2.16–1.88 (m, 5H), 1.44–1.30 (m, 1H), 0.98–0.90 (m, 6H).

1Y-P2 ESI 734.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.55 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.99–6.85 (m, 2H), 5.97–5.82 (m, 1H), 5.66 (t, J=7.7Hz, 1H), 4.12 (t, J=8.0Hz, 4H), 3.45–3.31 (m, 2H), 2.97–2.76 (m, 3H), 2.66–2.57 (m, 1H), 2.53–2.39 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.11 (d, J=5.0Hz, 3H), 1.97–1.86 (m, 1H), 1.78–1.67 (m, 1H), 1.40–1.27 (m, 1H), 0.95–0.81 (m, 6H).

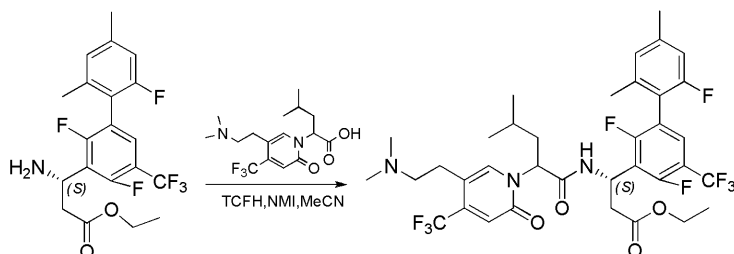
10

【1274】

3-96. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,2',4-トリフルオロ-4',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸(化合物IZ-P1およびIZ-P2)の調製
工程1: (3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,2',4-トリフルオロ-4',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

【化681】

20



2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(110mg、0.32mmol)、(3S)-エチル 3-アミノ-3-(2,2',4-トリフルオロ-4',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(120mg、0.29mmol)、NMI(71mg、0.87mmol)、およびTCFH(98mg、0.35mmol)のCH₃CN(4mL)の混合液を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:CH₃CN、0~100%)により精製して、黄色油状物として、(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,2',4-トリフルオロ-4',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(140mg)を得た。収率 65% (ESI 750.3 [M+H]⁺)。

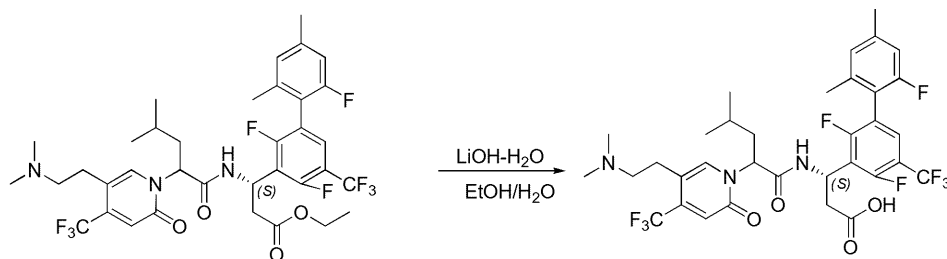
30

【1275】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,2',4-トリフルオロ-4',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸

40

【化 6 8 2】



(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,2',4-トリフルオロ-4',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩 (140 mg、0.19 mmol) を、LiOH-H₂O (32 mg、0.76 mmol) の EtOH (3 mL) と H₂O (1 mL) の溶液を用いて室温で1時間処理した。反応混合液を、1 N HCl を用いて pH 5~6 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (30~60% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の IZ-P1 (38 mg) および IZ-P2 (52 mg) を得た。

【1276】

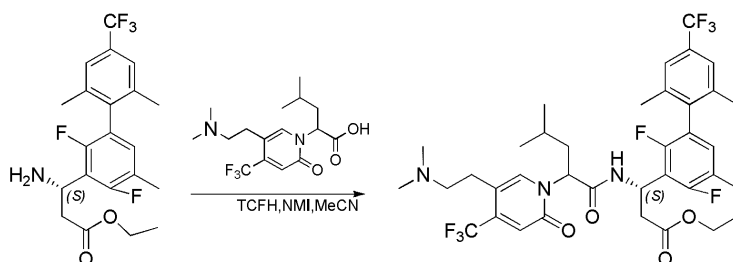
IZ-P1 ESI 722.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.56-7.36 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.89-6.80 (m, 2H), 5.79-5.64 (m, 2H), 3.18-3.03 (m, 2H), 3.02-2.87 (m, 3H), 2.81-2.69 (m, 7H), 2.35 (s, 3H), 2.12-1.90 (m, 5H), 1.48-1.31 (m, 1H), 0.99-0.87 (m, 6H).

IZ-P2 ESI 722.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.53 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.94-6.83 (m, 2H), 5.87-5.77 (m, 1H), 5.73-5.63 (m, 1H), 3.27-3.06 (m, 2H), 3.01-2.92 (m, 2H), 2.91-2.73 (m, 7H), 2.73-2.60 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.11 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.97-1.63 (m, 2H), 1.43-1.20 (m, 1H), 0.98-0.82 (m, 6H).

【1277】

3-97. (3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (化合物 JA-P1 および JA-P2) の調製
工程1: (3S)-エチル 3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩

【化 6 8 3】



10

20

30

40

50

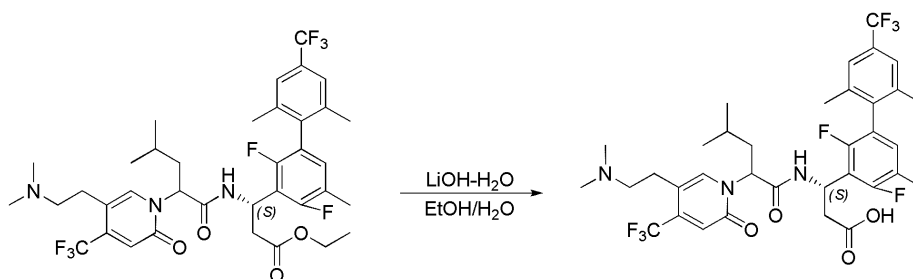
(S)-エチル 3-アミノ-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(170mg、0.41mmol)、2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(140mg、0.41mmol)、NMI(100mg、1.23mmol)、およびTCFH(140mg、0.49mmol)のCH₃CN(6mL)の混合液を室温で2時間処理した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:CH₃CN、0~100%)により精製して、黄色油状物として、(3S)-エチル 3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩(200mg)を得た。収率 66% (ESI 746.1 [M+H]⁺)。

10

【1278】

工程2: (3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

【化684】



20

(3S)-エチル 3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩(200mg、0.27mmol)を、LiOH-H₂O(45mg、1.08mmol)のEtOH(3mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で1時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH5~6に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A(30~60% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のJA-P1(56mg)およびJA-P2(65mg)を得た。

30

【1279】

JA-P1 ESI 718.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.87(s, 1H), 7.39(d, J=2.4Hz, 2H), 6.92(t, J=8.1Hz, 1H), 6.82(s, 1H), 5.75-5.65(m, 2H), 3.17-2.83(m, 5H), 2.82-2.65(m, 7H), 2.25(s, 3H), 2.07(s, 3H), 2.02-1.91(m, 5H), 1.54-1.27(m, 1H), 0.93(t, J=6.8Hz, 6H).

40

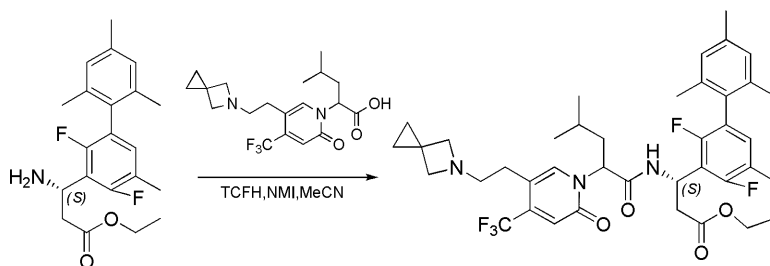
JA-P2 ESI 718.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.83(s, 1H), 7.42(s, 2H), 6.98(t, J=8.1Hz, 1H), 6.90(s, 1H), 5.88-5.84(m, 1H), 5.63(t, J=7.7Hz, 1H), 3.29-3.09(m, 2H), 3.04-2.92(m, 2H), 2.88-2.76(m, 7H), 2.62-2.52(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.09(d, J=3.4Hz, 6H), 1.95-1.68(m, 2H), 1.40-1.25(m, 1H), 0.92-0.82(m, 6H).

50

【1280】

3-98. (3S)-3-(2-(5-(2-(5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸(化合物JB-P1およびJB-P2)の調製

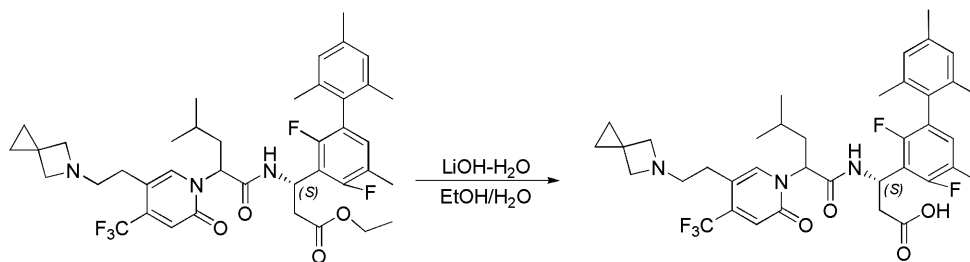
工程1: (3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩
【化685】



(S)-エチル 3-アミノ-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(160mg、0.43mmol)、2-(5-(2-(5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(150mg、0.39mmol)、NMI(100mg、1.17mmol)、およびTCFH(130mg、0.47mmol)のCH₃CN(6mL)の混合液を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水10mM NH₄HCO₃、B:CH₃CN、0~100%)により精製して、黄色油状物として、(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(210mg)を得た。収率75%(ESI 730.3 [M+H]⁺)。

【1281】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸
【化686】



(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(210mg、0.29mmol)を、L

iOH-H₂O (37mg、0.87mmol) のEtOH (3mL) とH₂O (1mL) の溶液を用いて室温で1時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH5~6に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A (30~60% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のJB-P1 (50mg) およびJB-P2 (55mg) を得た。

【1282】

JB-P1 ESI 702.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 6.97-6.76 (m, 4H), 5.80-5.61 (m, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.45-3.32 (m, 2H), 3.12-2.81 (m, 3H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.01-1.93 (m, 5H), 1.89 (s, 3H), 1.58-1.26 (m, 1H), 0.98-0.89 (m, 6H), 0.72 (s, 4H).

10

JB-P2 ESI 702.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 7.07-6.86 (m, 4H), 5.96-5.89 (m, 1H), 5.64 (t, J=7.7Hz, 1H), 4.34-4.02 (m, 4H), 3.66-3.37 (m, 2H), 3.11-2.71 (m, 3H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.37-2.19 (m, 6H), 2.10-1.87 (m, 7H), 1.77-1.60 (m, 1H), 1.46-1.30 (m, 1H), 1.00-0.64 (m, 10H).

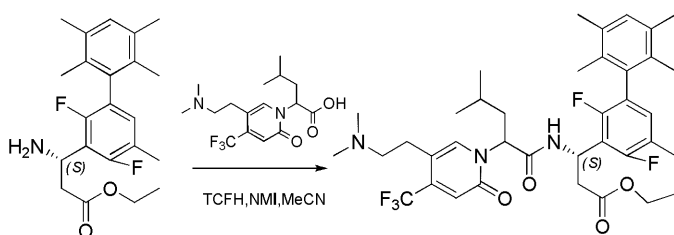
【1283】

20

3-99. (3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',3',5,5',6'-ペンタメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (化合物JC-P1およびJC-P2) の調製

工程1: (3S)-エチル 3-(2,4-ジフルオロ-2',3',5,5',6'-ペンタメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩

【化687】



30

(S)-エチル 3-アミノ-3-(2,4-ジフルオロ-2',3',5,5',6'-ペンタメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩 (160mg、0.43mmol)、2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (150mg、0.43mmol)、NMI (110mg、1.29mmol)、およびTCFH (150mg、0.52mmol) のCH₃CN (6mL) の混合液を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC (A:水 10mM NH₄HCO₃、B:CH₃CN、0~100%) により精製して、黄色油状物として、(3S)-エチル 3-(2,4-ジフルオロ-2',3',5,5',6'-ペンタメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩 (200mg) を得た。収率 69% (ESI 706.2 [M+H]⁺)。

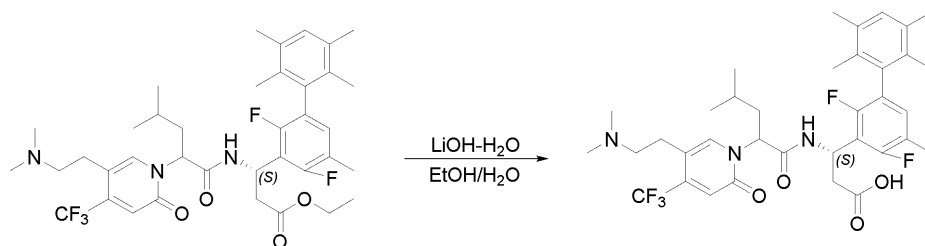
40

【1284】

工程2: (3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',3',5,5',6'-ペンタメチル 50

ビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

【化688】



10

(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩(200mg、0.28mmol)を、LiOH-H₂O(47mg、1.12mmol)のEtOH(3mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で1時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH5~6に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A(30~60% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のJC-P1(56mg)およびJC-P2(64mg)を得た。

20

【1285】

JC-P1 ESI 678.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.89(s, 1H), 6.97(s, 1H), 6.88-6.79(m, 2H), 5.84-5.63(m, 2H), 3.18-2.89(m, 5H), 2.79-2.65(m, 7H), 2.32-2.17(m, 9H), 1.98(t, J=7.6Hz, 2H), 1.86(s, 3H), 1.76(s, 3H), 1.47-1.34(m, 1H), 0.95(t, J=6.9Hz, 6H).

JC-P2 ESI 678.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.86(s, 1H), 6.99(s, 1H), 6.94-6.84(m, 2H), 5.91-5.84(m, 1H), 5.66(t, J=7.7Hz, 1H), 3.28-3.10(m, 2H), 3.09-2.92(m, 2H), 2.89-2.73(m, 7H), 2.70-2.52(m, 1H), 2.28(s, 3H), 2.25(s, 6H), 1.99-1.82(m, 7H), 1.83-1.61(m, 1H), 1.49-1.25(m, 1H), 0.94-0.84(m, 6H).

30

【1286】

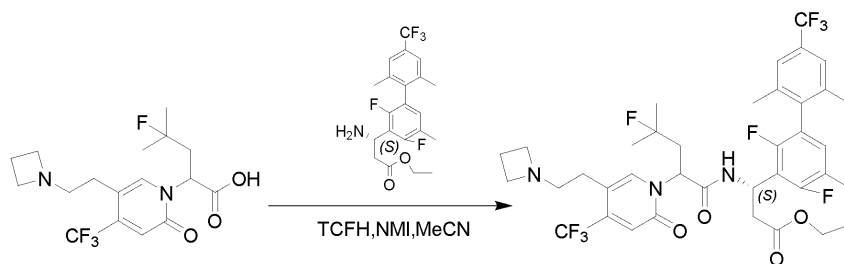
3-100. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸(化合物JD-P1およびJD-P2)の調製

40

工程1: (3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

50

【化 6 8 9】

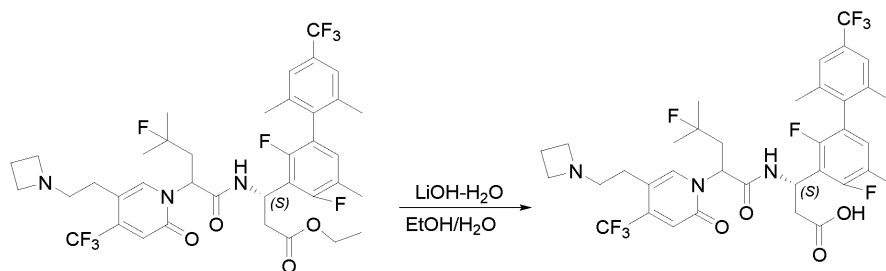


2-((5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸(100 mg、0.26 mmol)、(S)-エチル 3-アミノ-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(120 mg、0.29 mmol)、NMI(64 mg、0.78 mmol)、および TCFH(90 mg、0.32 mmol)の CH₃CN(4 mL)の混合液を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物を C18/40 g カラムでの逆相 HPLC(A:水 10 mM NH₄HCO₃、B:CH₃CN、0~100%)により精製して、黄色油状物として、(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(80 mg)を得た。収率 39 % (ESI 776.1 [M+H]⁺)。

【1287】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸

【化 6 9 0】



(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(80 mg、0.10 mmol)を、LiOH-H₂O(17 mg、0.40 mmol)の EtOH(3 mL)と H₂O(1 mL)の溶液を用いて室温で1時間処理した。反応混合液を、1 N HClを用いて pH 5~6 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A(30~60% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の JD-P1(17 mg)および JD-P2(15 mg)を得た。

【1288】

JD-P1 ESI 748.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, MeOD) δ 7.86(s, 1H), 7.39(s, 2H), 6.93(t, J=8.1 Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 6.08-5.62(m, 2H), 4.03(t, J=8.0 Hz, 4H), 3.30-3.18(m, 3H), 2.98-2.75(m, 3

H), 2.72–2.62 (m, 1H), 2.58–2.36 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.45–1.28 (m, 6H).

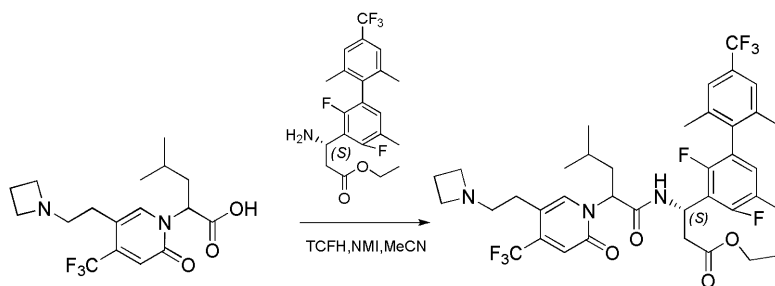
JD-P2 ESI 748.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.69 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 6.99 (t, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.95–5.88 (m, 1H), 5.78 (t, J=6.7Hz, 1H), 4.11 (t, J=7.9Hz, 4H), 3.46–3.31 (m, 2H), 3.00–2.69 (m, 3H), 2.64–2.38 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.26–2.15 (m, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.36–1.24 (m, 6H).

【1289】

3-101. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸(化合物JE-P1およびJE-P2)の調製

工程1: (3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

【化691】



2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(160mg、0.44mmol)、(S)-エチル 3-アミノ-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(180mg、0.44mmol)、NMI(110mg、1.32mmol)、およびTCFH(150mg、0.53mmol)のCH₃CN(6mL)の混合液を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水10mM NH₄HCO₃、B:CH₃CN、0~100%)により精製して、黄色油状物として、(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(180mg)を得た。収率54%(ESI 758.2 [M+H]⁺)。

【1290】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸

10

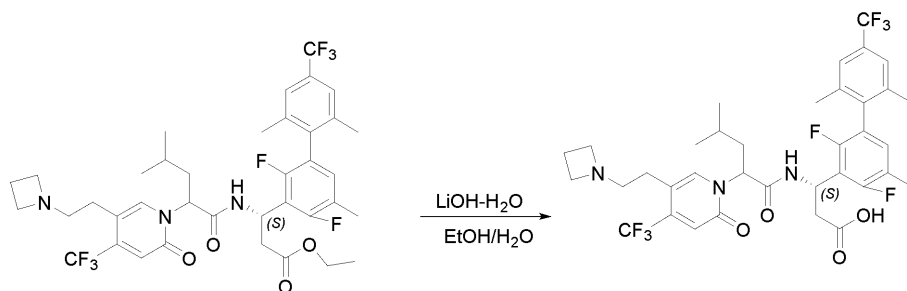
20

30

40

50

【化 6 9 2】



(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(180mg、0.24mmol)を、LiOH-H₂O(30mg、0.72mmol)のEtOH(3mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で1時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH5~6に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A(30~60% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のJE-P1(48mg)およびJE-P2(55mg)を得た。

【1291】

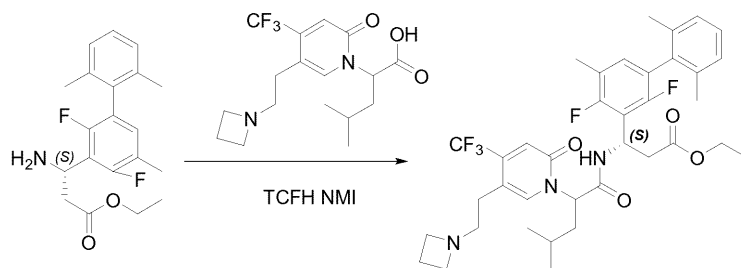
JE-P1 ESI 730.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.80(s, 1H), 7.39(s, 2H), 6.94(t, J=8.1Hz, 1H), 6.86(s, 1H), 5.79-5.63(m, 2H), 4.02(t, J=8.1Hz, 4H), 3.35-3.20(m, 2H), 2.98-2.80(m, 3H), 2.72-2.63(m, 1H), 2.49-2.37(m, 2H), 2.26(s, 3H), 2.08(s, 3H), 2.05-1.93(m, 5H), 1.50-1.28(m, 1H), 0.93(t, J=6.1Hz, 6H).

JE-P2 ESI 730.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.69(s, 1H), 7.42(s, 2H), 6.99(t, J=8.2Hz, 1H), 6.92(s, 1H), 5.96-5.88(m, 1H), 5.61(t, J=7.7Hz, 1H), 4.11(t, J=8.1Hz, 4H), 3.46-3.31(m, 2H), 2.97-2.73(m, 3H), 2.60-2.38(m, 3H), 2.30(s, 3H), 2.10(d, J=2.6Hz, 6H), 1.99-1.89(m, 1H), 1.80-1.66(m, 1H), 1.51-1.22(m, 1H), 0.92-0.83(m, 6H).

【1292】

3-102. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(化合物JF-P1およびJF-P2)の調製
工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化 6 9 3】

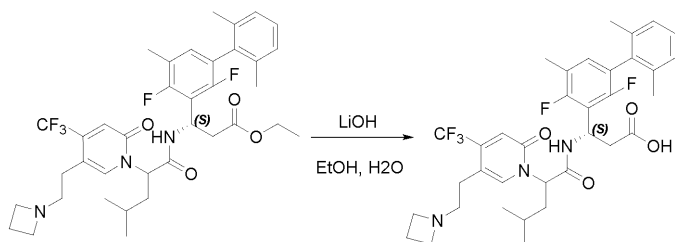


(S) - 3 - アミノ - 3 - (2 , 4 - ジフルオロ - 2 ' , 5 , 6 ' - トリメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (2 4 0 m g 、 0 . 6 m m o l) 、 2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸 (2 5 3 m g 、 0 . 6 6 m m o l) 、 T C F H (3 3 6 m g 、 1 . 2 m m o l) および N M I (2 4 6 m g 、 3 . 0 m m o l) の CH_3CN (4 m L) の混合液を 60°C で 3 0 分間攪拌した。反応液を濃縮し、C 1 8 / 4 0 g カラムでの逆相 H P L C (A : 水 1 0 m M NH_4HCO_3 、 B : MeOH 、 0 ~ 9 0 %) により精製して、黄色固形物として、(3 S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (2 , 4 - ジフルオロ - 2 ' , 5 , 6 ' - トリメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (2 8 0 m g) を得た。収率 6 7 . 7 % (E S I 6 9 0 . 3 $[\text{M}+\text{H}]^+$) 。

【 1 2 9 3 】

工程 2 : (3 S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (2 , 4 - ジフルオロ - 2 ' , 5 , 6 ' - トリメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸

【化 6 9 4】



(3 S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (2 , 4 - ジフルオロ - 2 ' , 5 , 6 ' - トリメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (2 8 0 m g 、 0 . 4 1 m m o l) を、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 0 m g 、 1 . 2 m m o l) の MeOH (4 m L) と H_2O (1 m L) の溶液を用いて室温で 3 0 分間処理した。反応混合液を、1 N HCl を用いて pH 5 ~ 6 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 H P L C A (3 5 ~ 5 8 % CH_3CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の J F - P 1 (7 4 m g) および J F - P 2 (8 1 m g) を得た。

【 1 2 9 4 】

J F - P 1 E S I 6 6 2 . 3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H N M R (4 0 0 M H z , MeOD) δ 7 . 7 9 (s , 1 H) , 7 . 1 7 - 7 . 0 3 (m , 3 H) , 6 . 9 4 - 6 . 8 5 (m , 2 H) , 5 . 7 8 - 5 . 7 1 (m , 1 H) , 5 . 6 7 (t , $J=8.1\text{Hz}$, 1 H) , 4 . 0 1 (t , $J=8.1\text{Hz}$, 4 H) , 2 . 9 4 - 2 . 7 9 (m , 3 H) , 2 . 7 1 - 2 . 5 9 (m , 1 H) , 2 . 4 8 - 2 . 3 6 (m , 2 H) , 2 . 2 5 (s , 3 H) , 2 . 0 6 - 1 . 8 8 (m , 8 H) , 1 . 4 2 - 1 . 3 3 (m , 1 H) , 0 . 9 3 (t , J

= 6.5 Hz, 6H).

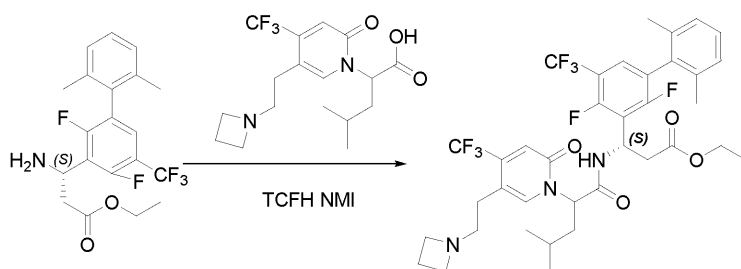
JF-P2 ESI 662.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.69 (s, 1H), 7.20–7.04 (m, 3H), 6.98–6.90 (m, 2H), 5.97–5.88 (m, 1H), 5.61 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.12 (s, 4H), 3.47–3.33 (m, 2H), 2.93–2.74 (m, 3H), 2.59–2.40 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.01 (d, J=2.4 Hz, 6H), 1.96–1.87 (m, 1H), 1.80–1.68 (m, 1H), 1.42–1.30 (m, 1H), 0.92–0.83 (m, 6H).

【1295】

3-103. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (化合物JG-P1およびJG-P2)の調製

工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化695】



(S)-3-アミノ-3-(2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (240 mg、0.6 mmol)、2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (230 mg、0.58 mmol)、TCFH (325 mg、1.16 mmol) および NMI (238 mg、2.9 mmol) の CH₃CN (4 mL) の混合液を 50℃ で 30 分間攪拌した。反応液を、C18/40 g カラムでの逆相 HPLC (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0~90%) により精製して、黄色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (250 mg) を得た。収率 58.0% (ESI 744.3 [M+H]⁺)。

【1296】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

10

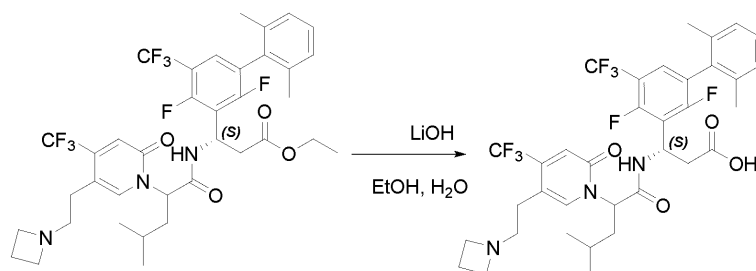
20

30

40

50

【化 6 9 6】



(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(250mg、0.34mmol)を、LiOH-H₂O(58mg、1.37mmol)のMeOH(4mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で30分間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH5~6に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A(40~61% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のJG-P1(72mg)およびJG-P2(78mg)を得た。

【1297】

JG-P1 ESI 716.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.80(s, 1H), 7.40(t, J=7.5Hz, 1H), 7.25-7.15(m, 1H), 7.12(d, J=7.7Hz, 2H), 6.85(s, 1H), 5.77-5.66(m, 2H), 4.04(t, J=8.0Hz, 4H), 3.28(s, 2H), 2.92(M, 1H), 2.84(t, J=6.8Hz, 2H), 2.76(s, 1H), 2.46-2.38(m, 2H), 2.05-1.95(m, 5H), 1.95(d, J=13.7Hz, 3H), 1.38(s, 1H), 0.93(t, J=6.4Hz, 6H).

JG-P2 ESI 716.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.73(s, 1H), 7.46(t, J=7.7Hz, 1H), 7.25-7.19(m, 1H), 7.15(d, J=7.6Hz, 2H), 6.91(s, 1H), 5.91(M, 1H), 5.64(t, J=7.6Hz, 1H), 4.12(t, J=7.8Hz, 4H), 3.47-3.32(m, 2H), 2.95-2.77(m, 3H), 2.65-2.55(m, 1H), 2.50-2.40(m, 2H), 2.02(d, J=2.2Hz, 6H), 1.96-1.88(m, 1H), 1.75-1.67(m, 1H), 1.39-1.28(m, 1H), 0.92-0.84(m, 6H).

【1298】

3-104. (3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(化合物JH-P1およびJH-P2)の調製工程1:
 (3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル

10

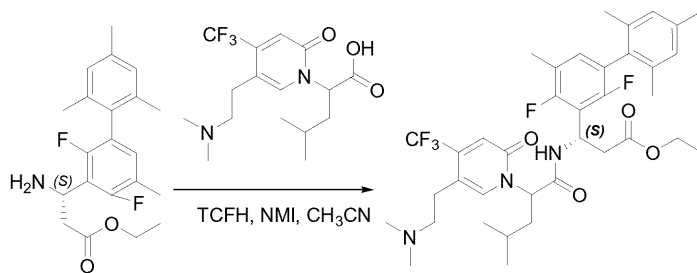
20

30

40

50

【化 6 9 7】

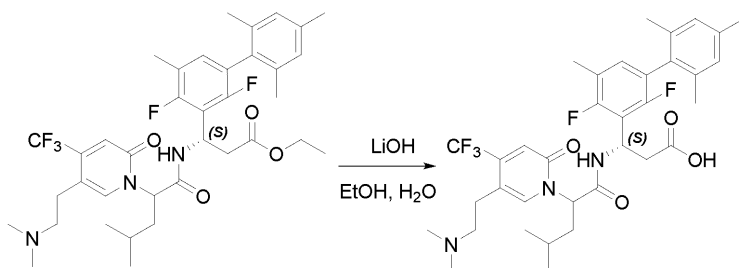


(S) - 3 - アミノ - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 4', 5, 6' - テトラメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (220mg、0.61mmol)、2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1(2H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸 (250mg、0.65mmol)、TCFH (364mg、1.3mmol) および NMI (266mg、3.25mmol) の CH₃CN (4.5mL) の混合液を 60℃ で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮し、C18 / 40g カラムでの逆相 HPLC (A : 水 10mM NH₄HCO₃、B : MeOH、0 ~ 80%) により精製して、黄色固形物として、(3S) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 4', 5, 6' - テトラメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1(2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸エチル (300mg) を得た。収率 71.1% (ESI 692.3 [M+H]⁺)。 10 20

【1299】

工程 2 : (3S) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 4', 5, 6' - テトラメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1(2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸

【化 6 9 8】



(3S) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 4', 5, 6' - テトラメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1(2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸エチル (300mg、0.43mmol) を、LiOH-H₂O (56mg、1.34mmol) の MeOH (4mL) と H₂O (1mL) の溶液を用いて室温で 1 時間処理した。反応混合液を、1N HCl を用いて pH 5 ~ 6 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (35 ~ 62% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の JH-P1 (113mg) および JH-P2 (87mg) を得た。 30 40

【1300】

JH-P1 ESI 664.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 6.96-6.77 (m, 4H), 5.81-5.63 (m, 2H), 3.10 (d, J=21.9Hz, 2H), 2.98-2.86 (m, 3H), 2.76-2.63 (m, 7H), 2.25 (d, J=19.9Hz, 6H), 2.01-1.92 (m, 5H), 1.87 (s, 3H), 1.44-1.35 (m, 1H) 50

), 0.93 (t, J=6.8 Hz, 6H).

JH-P2 ESI 664.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.01–6.84 (m, 4H), 5.85 (d, J=8.7 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.25–3.09 (m, 2H), 3.05–2.91 (m, 2H), 2.77 (s, 7H), 2.55 (d, J=14.8 Hz, 1H), 2.28 (d, J=10.3 Hz, 6H), 1.96 (d, J=3.6 Hz, 6H), 1.93–1.85 (m, 1H), 1.80–1.67 (m, 1H), 1.39–1.27 (m, 1H), 0.93–0.81 (m, 6H).

【1301】

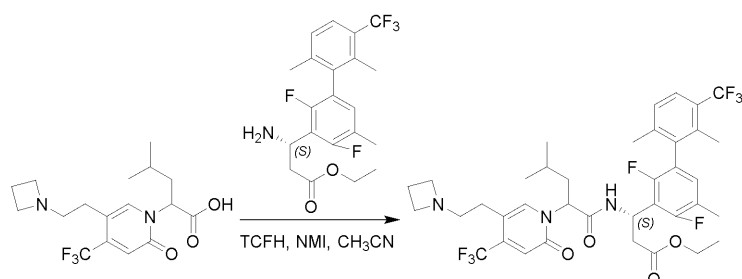
3-105. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (化合物JIE-P1およびJIE-P2)の調製

10

工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化699】

20



(3S)-3-アミノ-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (174.5 mg, 0.42 mmol)、2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (150.0 mg, 0.42 mmol)、TCFH (140.3 mg, 0.50 mmol)、およびNMI (137.9 mg, 1.68 mmol)のCH₃CN (5 mL)の混合液を室温で一晩攪拌した。反応液を真空中で濃縮し、残留物をC18/40 gカラムでの逆相HPLC (A:水 10 mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、明黄色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (160.0 mg)を得た。収率 51% (ESI 758.3 [M+H]⁺)。

30

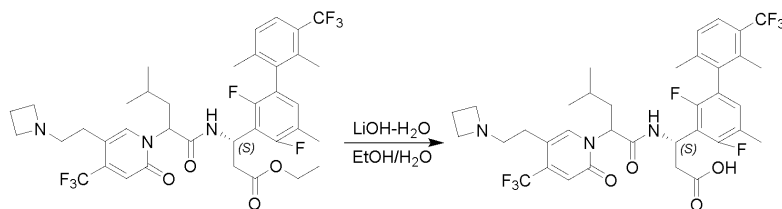
40

【1302】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

50

【化 700】



(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(160.0mg、0.21mmol)を、LiOH-H₂O(26.4mg、0.63mmol)のEtOH(2mL)と水(0.5mL)の溶液を用いて室温で1時間処理した。反応混合液を、2N HClを用いてpH4~5に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A(30~80% MeCN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のJ I-P1(39.5mg)およびJ I-P2(53.3mg)を得た。

【1303】

J I-P1 ESI 730.2 (M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.80(d, J=4.4Hz, 1H), 7.57(d, J=8.1Hz, 1H), 7.27(d, J=8.0Hz, 1H), 6.92(t, J=8.2Hz, 1H), 6.86(s, 1H), 5.79-5.61(m, 2H), 4.01(t, J=8.1Hz, 4H), 3.37-3.31(m, 1H), 3.29-3.20(m, 1H), 2.95-2.80(m, 3H), 2.71-2.64(m, 1H), 2.49-2.35(m, 2H), 2.26(s, 3H), 2.14-1.92(m, 8H), 1.46-1.30(m, 1H), 0.93(t, J=6.7Hz, 6H).

J I-P2 ESI 730.1 (M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.70(s, 1H), 7.59(d, J=8.1Hz, 1H), 7.30(d, J=8.1Hz, 1H), 6.98(t, J=8.2Hz, 1H), 6.92(s, 1H), 5.94-5.88(m, 1H), 5.64-5.58(m, 1H), 4.10(t, J=8.0Hz, 4H), 3.44-3.32(m, 2H), 2.96-2.74(m, 3H), 2.58-2.37(m, 3H), 2.30(s, 3H), 2.12(s, 3H), 2.07(d, J=2.6Hz, 3H), 2.00-1.86(m, 1H), 1.80-1.66(m, 1H), 1.41-1.31(m, 1H), 0.92-0.85(m, 6H).

【1304】

3-106. (3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(化合物J J-P1およびJ J-P2)の調製

工程1: (3S)-3-(2,4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル

10

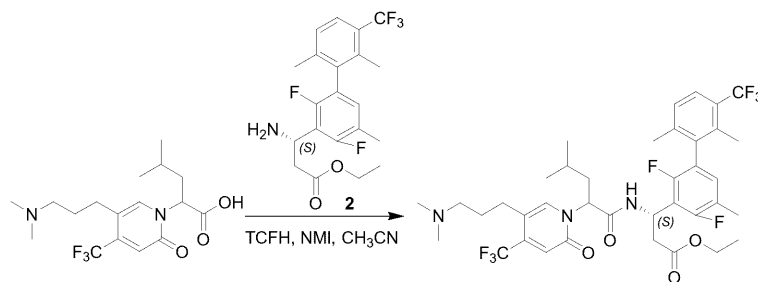
20

30

40

50

【化 7 0 1】

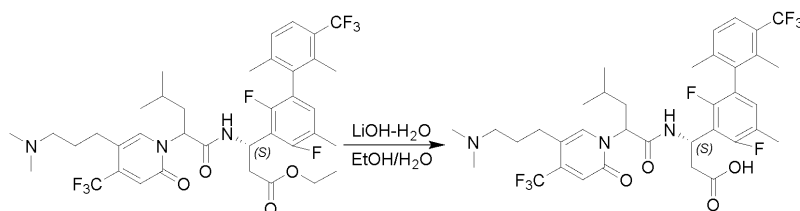


(3S) - 3 - アミノ - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - 3' - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (114 . 6 mg、0 . 28 mmol)、2 - (5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸 (100 . 0 mg、0 . 28 mmol)、TCFH (95 . 4 mg、0 . 34 mmol)、および NMI (92 . 0 mg、1 . 12 mmol) の CH₃CN (5 mL) の混合液を室温で一晩攪拌した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を C18 / 40 g カラムでの逆相 HPLC (A : 水 10 mM NH₄HCO₃、B : MeOH、0 ~ 100 %) により精製して、明黄色固形物として、(3S) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - 3' - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸エチル (100 . 0 mg) を得た。収率 48 % (ESI 760 . 3 [M+H]⁺)。

【1305】

工程 2 : (3S) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - 3' - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸

【化 7 0 2】



(3S) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - 3' - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸エチル (100 . 0 mg、0 . 13 mmol) を、LiOH - H₂O (16 . 4 mg、0 . 39 mmol) の EtOH (2 mL) と水 (0 . 5 mL) の溶液を用いて室温で 1 時間処理した。反応混合液を、2 N HCl を用いて pH 4 ~ 5 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (30 ~ 80 % MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の JJ-P1 (6 . 0 mg) および JJ-P2 (36 . 5 mg) を得た。

【1306】

JJ-P1 ESI 732 . 2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7 . 77 (d, J = 3 . 4 Hz, 1H), 7 . 56 (d, J = 8 . 1 Hz, 1H), 7 . 26 (d, J = 8 . 0 Hz, 1H), 6 . 90 (t, J = 8 . 1 Hz, 1H), 6 . 79 (s, 1H), 5 . 81 - 5 . 67 (m, 2H), 3 . 14 - 3 . 00 (m, 2H), 2 . 97 - 2 . 89 (m, 1H), 2 . 78 (s, 6H), 2 . 72 - 2 . 58 (m

, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.11–1.81 (m, 10 H), 1.41–1.29 (m, 1 H), 0.93 (d, J=6.6 Hz, 6 H).

JJ-P2 ESI 732.2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1 H), 7.58 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.95 (t, J=8.1 Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 5.86–5.80 (m, 1 H), 5.61–5.55 (m, 1 H), 3.11–2.91 (m, 2 H), 2.91–2.82 (m, 1 H), 2.77 (s, 6 H), 2.70–2.51 (m, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.14–2.04 (m, 6 H), 2.03–1.88 (m, 3 H), 1.67–1.58 (m, 1 H), 1.38–1.28 (m, 1 H), 0.92–0.81 (m, 6 H).

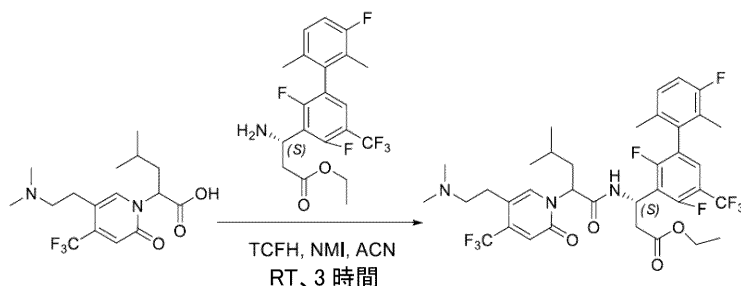
10

【1307】

3-107. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸(化合物JK-P1およびJK-P2)の調製工程1: (3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

【化703】

20



(3S)-エチル 3-アミノ-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(120 mg、0.29 mmol)、2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(100 mg、0.29 mmol)、TCFH(157 mg、0.56 mmol)およびNMI(69 mg、0.84 mmol)のMeCN(5 mL)の混合液を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム(DCM:MeOH 97:3)により精製して、無色油状物として、(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(120 mg)を得た。収率 55% (ESI 750.3 (M+H)⁺)。

30

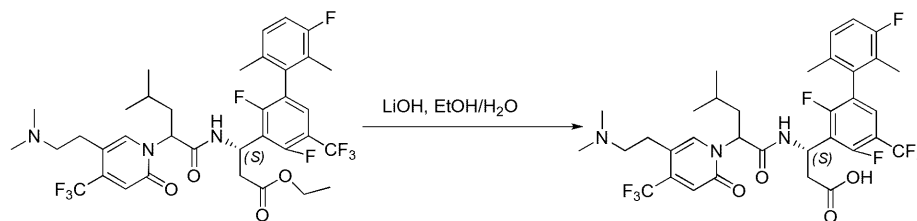
40

【1308】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸

50

【化 7 0 4】



(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(100mg、0.13mmol)を、LiOH-H₂O(27mg、0.65mmol)のEtOH(3mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で3時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A(30~60% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のJK-P1(30.3mg)およびJK-P2(23.1mg)を得た。

【1309】

JK-P1 ESI 722.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.26(d, J=6.4Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.62(t, J=7.5Hz, 1H), 7.25-7.12(m, 2H), 6.70(s, 1H), 5.58-5.55(m, 1H), 5.46(d, J=6.2Hz, 1H), 3.04-2.87(m, 2H), 2.67-2.52(m, 2H), 2.36(t, J=7.3Hz, 2H), 2.18(s, 6H), 1.96-1.73(m, 8H), 1.35-1.27(m, 1H), 0.85-0.83(m, 6H).

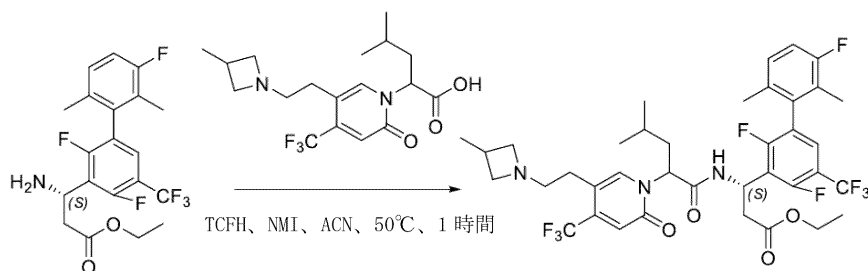
JK-P2 ESI 722.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.84(s, 1H), 7.48(t, J=7.6Hz, 1H), 7.24-7.10(m, 1H), 7.04(t, J=9.0Hz, 1H), 6.90(s, 1H), 5.80-5.78(m, 1H), 5.66(t, J=7.8Hz, 1H), 3.19-3.15(m, 2H), 2.96(t, J=7.2Hz, 2H), 2.92-2.76(m, 7H), 2.69-2.66(m, 1H), 2.00(d, J=2.4Hz, 3H), 1.97-1.92(m, 3H), 1.93-1.86(m, 1H), 1.79-1.70(m, 1H), 1.33-1.30(m, 1H), 0.88-0.85(m, 6H).

【1310】

3-108. (3S)-3-(4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸(化合物JL-P1およびJL-P2)の調製

工程1: (3S)-エチル 3-(4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

【化 7 0 5】

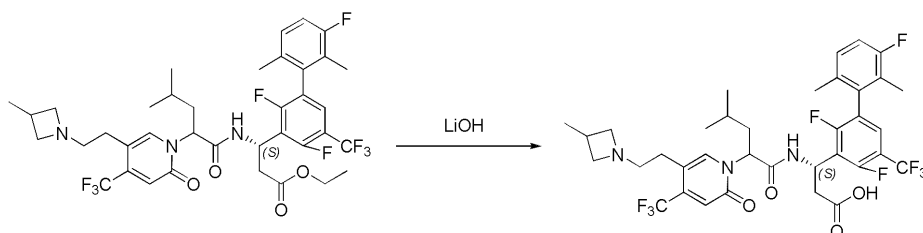


(3S)-エチル 3-アミノ-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩 (120mg、0.28mmol)、4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸 (105mg、0.28mmol)、NMI (69mg、0.84mmol)、および TCFH (117mg、0.42mmol) の CH₃CN (10mL) の混合液を 50℃ で 1 時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (DCM:MeOH 10:1) により精製して、黄色油状物として、(3S)-エチル 3-(4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩 (151mg) を得た。収率 68.0% (ESI 776.3 [M+H]⁺)。 10 20

【1311】

工程 2: (3S)-3-(4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸

【化 7 0 6】



(3S)-エチル 3-(4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)-3-(2,3',4-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩 (151mg、0.19mmol) を、LiOH-H₂O (24.5mg、0.58mmol) の EtOH (3mL) と水 (1mL) の溶液を用いて室温で 1 時間処理した。反応混合液を、1N HCl を用いて pH 4~5 に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (20~70% MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の JLP1 (49mg) および JLP2 (51mg) を得た。 30 40

【1312】

JLP1 ESI 748.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.81 (s, 1H), 7.42 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.13 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.02 (t, J=8.9Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.77-5.65 (m, 2H), 4.13 (t, J=9.2Hz, 2H), 3.67 (t, J=8.8Hz, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.89-2. 50

8.1 (m, 5H), 2.04–1.83 (m, 8H), 1.41–1.35 (m, 1H), 1.24 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J=6.0$ Hz, 6H). ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (s, 1H), 7.49 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.20–7.13 (m, 1H), 7.04 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.89–5.81 (m, 1H), 5.66 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.13 (t, $J=9.2$ Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.96–2.74 (m, 4H), 2.68–2.62 (m, 1H), 2.00 (d, $J=2.2$ Hz, 3H), 1.97–1.83 (m, 4H), 1.77–1.71 (m, 1H), 1.36–1.29 (m, 1H), 1.25 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.90–0.85 (m, 6H).

10

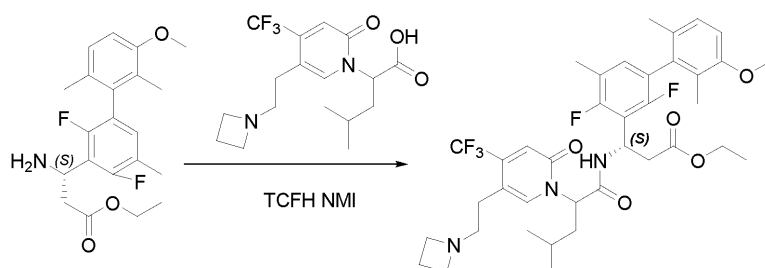
【1313】

3-109. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-3'-メトキシ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(化合物JM-P1およびJM-P2)の調製

工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-3'-メトキシ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

20

【化707】



30

(3S)-3-アミノ-3-(2,4-ジフルオロ-3'-メトキシ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(190mg、0.5mmol)、2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(198mg、0.55mmol)、TCFH(302mg、1.08mmol) and NMI(220mg、2.7mmol)のCH₃CN(4mL)の混合液を25℃で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、C18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~90%)により精製して、黄色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-3'-メトキシ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(250mg)を得た。収率 69.4% (ESI 720.3 [M+H]⁺)。

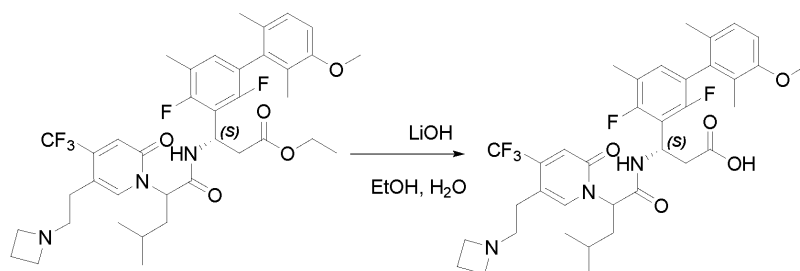
40

【1314】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-3'-メトキシ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

50

【化 7 0 8】



(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2,4-ジフルオロ-3'-メトキシ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(250mg、0.35mmol)を、LiOH-H₂O(42mg、1mmol)のEtOH(4mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で30分間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH5~6に酸性化した。反応液を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A(35~65% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のJM-P1(68mg)およびJM-P2(86mg)を得た。

【1315】

JM-P1 ESI 692.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.79(s, 1H), 7.04(d, J=8.4Hz, 1H), 6.90-6.79(m, 3H), 5.77-5.63(m, 2H), 3.99(t, J=8.0Hz, 4H), 3.81(s, 3H), 3.30-3.23(m, 2H), 2.94-2.81(m, 3H), 2.70-2.61(m, 1H), 2.46-2.35(m, 2H), 2.24(s, 3H), 1.97(t, J=7.6Hz, 2H), 1.93-1.77(m, 6H), 1.44-1.34(m, 1H), 0.92(t, J=6.2Hz, 6H).

JM-P2 ESI 692.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.69(s, 1H), 7.06(d, J=8.4Hz, 1H), 6.96-6.82(m, 3H), 5.95-5.87(m, 1H), 5.61(t, J=7.7Hz, 1H), 4.12(t, J=8.1Hz, 4H), 3.82(s, 3H), 3.47-3.33(m, 2H), 2.98-2.73(m, 3H), 2.56-2.40(m, 3H), 2.28(s, 3H), 1.97-1.88(m, 4H), 1.86(d, J=3.0Hz, 3H), 1.78-1.68(m, 1H), 1.41-1.30(m, 1H), 0.88(dd, J=10.5, 6.6Hz, 6H).

【1316】

3-110. (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(JN-P1およびJN-P2)の調製

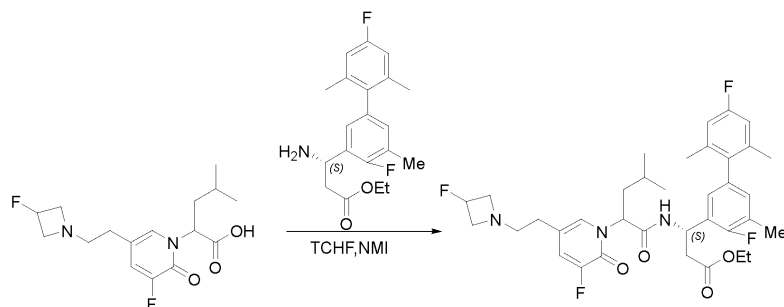
工程1: (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル

10

20

30

【化709】



10

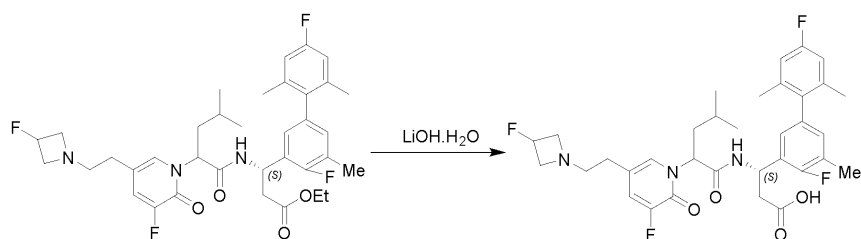
2-((3-フルオロ-5-(2-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(200.0mg、0.61mmol)、(S)-3-アミノ-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(260.0mg、0.61mmol)、TCHF(205.0mg、0.73mmol)およびNMI(150.0mg、1.83mmol)のCH₃CN(4mL)の混合液を室温で1.5時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、黄色固形物として、(3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-((3-フルオロ-5-(2-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(210.0mg)を得た。収率52.5%(ESI 658.3 [M+H]⁺)。

20

【1317】

工程2: (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-((3-フルオロ-5-(2-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

【化710】



30

(3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-((3-フルオロ-5-(2-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(210.0mg、0.32mmol)を、LiOH-H₂O(150.0mg、3.2mmol)のTHF(4mL)と水(2mL)の溶液を用いて30℃で1時間処理した。反応混合液を、2N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~60% MeCN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のJN-P1(81mg)およびJN-P2(83mg)を得た。

40

【1318】

JN-P1 ESI 630.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.30(s, 1H), 7.25-7.22(m, 1H), 6.77-6.75(m, 1H), 6.72-6.69(m, 3H), 5.55(t, J=8.0Hz, 1H), 5.40-5.37(m, 1H), 5.18-5.01(m, 1H), 3.99-3

50

. 82 (m, 2H), 3.66–3.48 (m, 2H), 3.06–2.99 (m, 2H), 2.66–2.50 (m, 4H), 2.18 (d, $J=1.5$ Hz, 3H), 1.89–1.81 (m, 5H), 1.78 (s, 3H), 1.34–1.27 (m, 1H), 0.85–0.78 (m, 6H).

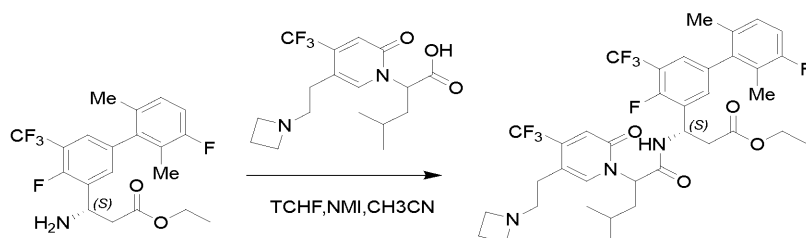
JN-P2 ESI 630.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.27–7.23 (m, 2H), 6.80 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 5.56–5.49 (m, 2H), 5.28–5.11 (m, 1H), 4.33–4.18 (m, 2H), 3.97–3.83 (m, 2H), 3.27–3.22 (m, 2H), 2.64–2.35 (m, 4H), 2.21 (d, $J=1.9$ Hz, 3H), 1.89–1.82 (m, 7H), 1.69–1.62 (m, 1H), 1.31–1.21 (m, 1H), 0.83–0.78 (m, 6H).

【1319】

3-111. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(3',4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸の調製

工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(3',4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化711】



(S)-3-アミノ-3-(3',4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (230 mg, 0.57 mmol)、2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (205 mg, 0.57 mmol)、NMI (0.6 mL) および TCFH (241 mg, 0.86 mmol) の CH₃CN (3 mL) の混合液を室温で 2.0 時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (50~80% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(3',4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (320 mg) を得た。収率 76% (ESI 744.2 [M+H]⁺)。

【1320】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(3',4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

10

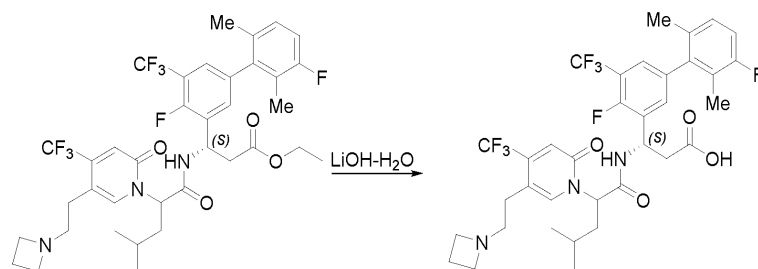
20

30

40

50

【化 7 1 2】



(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(3',4-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(320mg、0.43mmol)を、LiOH-H₂O(35mg、0.84mmol)のMeOH(3.0mL)とH₂O(1.0mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH5~6に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(50~80% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のJO-P1(100mg)およびJO-P2(102mg)を得た。

【1321】

JO-P1 ESI 716.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.84(s, 1H), 7.42-7.29(m, 2H), 7.18-7.03(m, 1H), 6.98(t, J=9.0Hz, 1H), 6.71(d, J=10.0Hz, 1H), 5.70-5.50(m, 2H), 4.05(t, J=8.1Hz, 4H), 3.30-3.25(m, 1H), 2.87-2.65(m, 4H), 2.50-2.38(m, 2H), 2.08-1.86(m, 5H), 1.83-1.68(m, 3H), 1.47-1.33(m, 1H), 0.93-0.85(m, 6H).

JO-P2 ESI 716.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.73(s, 1H), 7.48-7.38(m, 2H), 7.19-7.09(m, 1H), 7.00(t, J=9.0Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 5.88-5.78(m, 1H), 5.61(t, J=7.5Hz, 1H), 4.13(t, J=8.1Hz, 4H), 3.49-3.32(m, 2H), 2.97-2.73(m, 2H), 2.70-2.40(m, 4H), 2.05-1.85(m, 7H), 1.73-1.60(m, 1H), 1.44-1.26(m, 1H), 0.87(d, J=6.6Hz, 6H).

3-112. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸(化合物JP-P1およびJP-P2)の調製

工程1: (3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

10

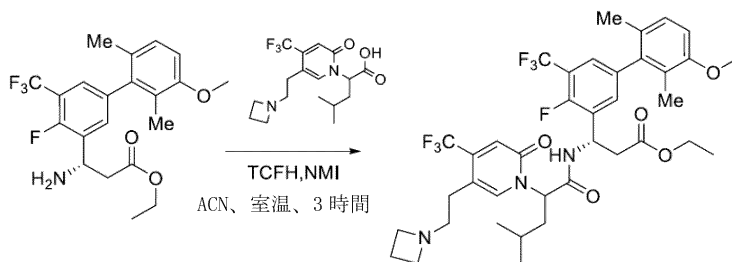
20

30

40

50

【化 7 1 3】

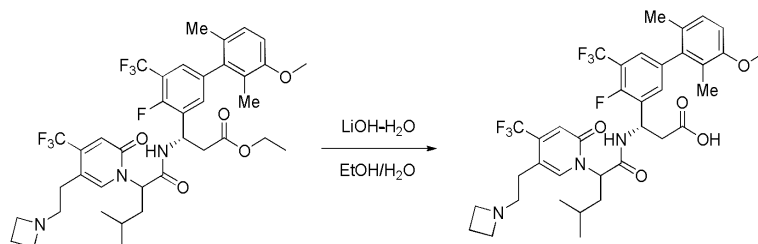


(S) - エチル 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 3' - メトキシ - 2', 6' - ジメチル
 - 5 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩 (200mg、0.
 48mmol)、2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4
 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸 (17
 3mg、0.48mmol)、NMI (120mg、1.44mmol)、および TCFH (160mg、0.58mmol) の CH₃CN (8mL) の混合液を室温で 2 時間攪
 拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物を C18 / 40g カラムでの逆相 HPLC (A:
 水 10mM NH₄HCO₃、B: CH₃CN、0 ~ 100%) により精製して、黄色油
 状物として、(3S) - エチル 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メ
 チルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 3' - メトキシ - 2', 6' - ジメチル - 5 -
 (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩 (270mg) を得た。収
 率 72 % (ESI 756.2 [M+H]⁺)。 10

【1322】

工程 2: (3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 -
 オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタ
 ンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 3' - メトキシ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフル
 オロメチル) ビフェニル - 3 - イル) プロパン酸 20

【化 7 1 4】



(3S) - エチル 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オ
 キソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタ
 ンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 3' - メトキシ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオ
 ロメチル) ビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩 (270mg、0.36mmol) を、
 LiOH-H₂O (60mg、1.44mmol) の EtOH (3mL) と H₂O (1m
 L) の溶液を用いて室温で 2 時間処理した。反応混合液を、1N HCl を用いて pH 5
 ~ 6 に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 HPLC A (30 ~ 60% C
 H₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の JP-P1 (75mg) および JP-P2 (85mg) を得た。 40

【1323】

JP-P1 ESI 727.8 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeO
 D) δ 7.83 (s, 1H), 7.36-7.25 (m, 2H), 7.05 (t, J=
 8.7Hz, 1H), 6.87-6.73 (m, 2H), 5.64-5.59 (m, 2H
), 4.04 (t, J=8.1Hz, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.29-3.2 50

5 (m, 2H), 2.85–2.69 (m, 4H), 2.47–2.39 (m, 2H), 2.05–1.94 (m, 2H), 1.91–1.68 (m, 6H), 1.43–1.37 (m, 1H), 0.94–0.90 (m, 6H).

J P-P2 ESI 727.8 (M+H)⁺. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.42–7.31 (m, 2H), 7.09 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.89–6.87 (m, 2H), 5.81–5.78 (m, 1H), 5.61 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.13 (t, J=8.0 Hz, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.44–3.32 (m, 2H), 2.94–2.42 (m, 6H), 2.00–1.84 (m, 7H), 1.68–1.61 (m, 1H), 1.41–1.34 (m, 1H), 0.87–0.85 (m, 6H).

10

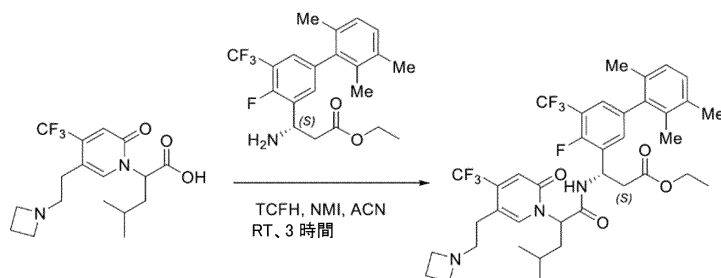
【1324】

3-113. (S)-3-((S)-2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 3', 6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸 (化合物JQ-P1およびJQ-P2) の調製

工程1: (S)-エチル 3-((S)-2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 3', 6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

20

【化715】



(S)-エチル 3-アミノ-3-(4-フルオロ-2', 3', 6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩 (170 mg、0.43 mmol)、2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (155 mg、0.43 mmol)、TCFH (241 mg、0.86 mmol) およびNMI (106 mg、1.3 mmol) のMeCN (5 mL) の混合液を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム (DCM: MeOH 10:1) により精製して、無色油状物として、(S)-エチル 3-((S)-2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 3', 6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸塩 (200 mg) を得た。収率 63% (ESI 740.3 (M+H)⁺)。

30

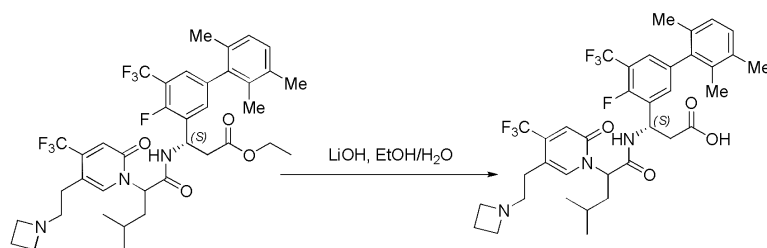
40

【1325】

工程2: (S)-3-((S)-2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 3', 6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸

50

【化 7 1 6】



(S) - エチル 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2 ' , 3 ' , 6 ' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩 (200 mg 、 0 . 27 mmol) を、LiOH - H₂O (53 mg 、 1 . 27 mmol) の EtOH (3 mL) と H₂O (1 mL) の溶液を用いて室温で 2 時間処理した。反応混合液を、1 N HCl を用いて pH 4 ~ 5 に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 HPLC A (30 ~ 60 % CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の JQ - P 1 (62 mg) および JQ - P 2 (87 mg) を得た。

【1326】

JQ - P 1 ESI 712.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.82 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.07 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.03-6.92 (m, 1H), 6.75 (d, J=16.4 Hz, 1H), 5.62-5.60 (m, 2H), 4.05 (t, J=7.9 Hz, 4H), 3.30 (s, 2H), 2.83 (d, J=3.3 Hz, 2H), 2.76-2.64 (m, 2H), 2.54-2.37 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.39 (d, J=6.4 Hz, 1H), 0.94-0.90 (m, 6H).

JQ - P 2 ESI 712.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.41 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.80 (d, J=10.3 Hz, 1H), 5.61 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.13 (t, J=7.9 Hz, 4H), 3.34-3.29 (m, 2H), 2.91 (d, J=16.4 Hz, 1H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.58-2.38 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 7H), 1.67-1.64 (m, 1H), 1.39-1.37 (m, 1H), 0.87 (s, 6H).

【1327】

3-114. (3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - フルオロ - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) プロパン酸 (化合物 JR - P 1 および JR - P 2) の調製

工程 1 : (3 S) - エチル 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - フルオロ - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩

10

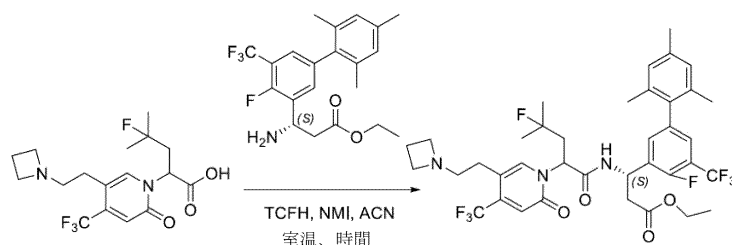
20

30

40

50

【化 7 1 7】

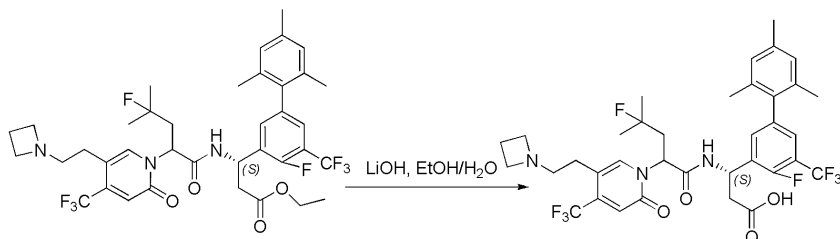


(S) - エチル 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 2', 4', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩 (170mg、0.43mmol)、2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - フルオロ - 4 - メチルペンタン酸 (163mg、0.43mmol)、TCFH (241mg、0.86mmol) および NMI (106mg、1.3mmol) の MeCN (5mL) の混合液を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム (DCM : MeOH 97 : 3) により精製して、無色油状物として、(3S) - エチル 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - フルオロ - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 4', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩 (100mg) を得た。収率 31% (ESI 758.3 (M+H)⁺)。

【1328】

工程 2 : (3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - フルオロ - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 4', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) プロパン酸

【化 7 1 8】



(3S) - エチル 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - フルオロ - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 4', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩 (100mg、0.13mmol) を、LiOH - H₂O (27mg、0.65mmol) の EtOH (3mL) と H₂O (1mL) の溶液を用いて室温で 2 時間処理した。反応混合液を、1N HCl を用いて pH 4 ~ 5 に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 HPLC A (30 ~ 60% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の JR - P1 (36mg) および JR - P2 (22mg) を得た。

【1329】

JR - P1 ESI 730.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 7.26 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.92 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.59 - 5.50 (m, 1H), 4.09 (t, J = 8.1 Hz, 4H), 3.33 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.90 - 2.40 (m, 8H), 2.30 (s, 3H), 1.99 - 1.90 (m, 3H), 1.84 (d, J = 15.3 Hz, 3H), 1.46 - 1.25 (m, 6H). JR - P2 ESI 730.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD

) δ 7.73 (s, 1H), 7.43 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.78 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 4.14 (s, 4H), 3.51–3.36 (m, 2H), 2.92 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 2.82–2.79 (m, 1H), 2.68–2.42 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 2.16–2.13 (m, 1H), 1.95 (d, $J=3.6$ Hz, 6H), 1.34–1.31 (m, 6H).

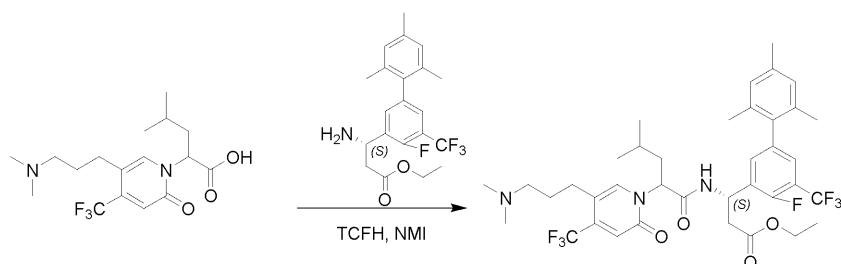
【1330】

3-115. (3S)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (化合物JS-P1およびJS-P2) の調製

10

工程1: (3S)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化719】



20

(S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-2', 4', 6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (290mg、0.73mmol)、2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (240mg、0.662mmol)、N, N, N', N'-テトラメチルククロホルムアミジニウムヘキサフルオロリン酸塩 (278mg、0.993mmol)、および1-メチルイミダゾール (217mg、2.65mmol) のアセトニトリル (10mL) の混合液を室温で2時間攪拌した。混合液をC18/40gカラムでの逆相HPLC (A:水 10mM NH_4HCO_3 、B:MeOH、0~100%) により精製して、白色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (370mg) を得た。収率 75% (ESI 742.2 (M+H)⁺)。

30

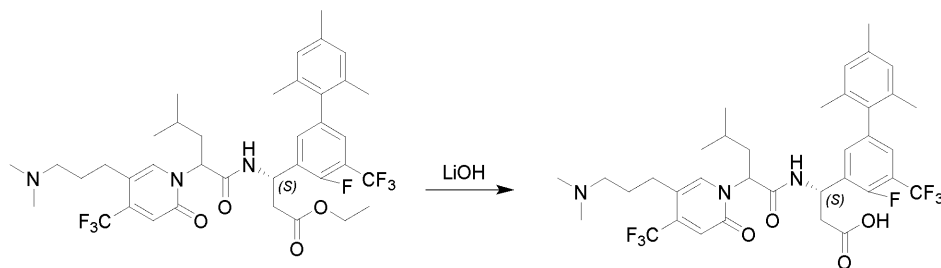
【1331】

40

工程2: (3S)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

50

【化 7 2 0】



(3S)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(370mg、0.50mmol)を、LiOH-H₂O(84mg、2.0mmol)のMeOH(5mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~60% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のJS-P1(123mg)およびJS-P2(91mg)を得た。

【1332】

JS-P1 ESI 713.9 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.78(s, 1H), 7.35(d, J=5.0Hz, 1H), 7.30-7.21(m, 1H), 6.91(d, J=13.8Hz, 2H), 6.68(s, 1H), 5.70-5.66(m, 1H), 5.59(t, J=6.8Hz, 1H), 3.09-3.04(m, 2H), 2.79(s, 6H), 2.74-2.63(m, 4H), 2.29(s, 3H), 2.03-1.95(m, 7H), 1.78(s, 3H), 1.42-1.33(m, 1H), 0.94-0.91(m, 6H).

JS-P2 ESI 713.9 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.80(s, 1H), 7.37-7.30(m, 2H), 6.94(s, 2H), 6.83(s, 1H), 5.76-5.72(m, 1H), 5.58(t, J=7.6Hz, 1H), 3.05-3.00(m, 2H), 2.79(s, 6H), 2.74-2.49(m, 4H), 2.30(s, 3H), 2.03-1.91(m, 9H), 1.67-1.60(m, 1H), 1.37-1.29(m, 1H), 0.86-0.83(m, 6H).

【1333】

3-116. (3S)-3-(2-(5-(2-(5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(化合物JT-P1およびJT-P2)の調製

工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

10

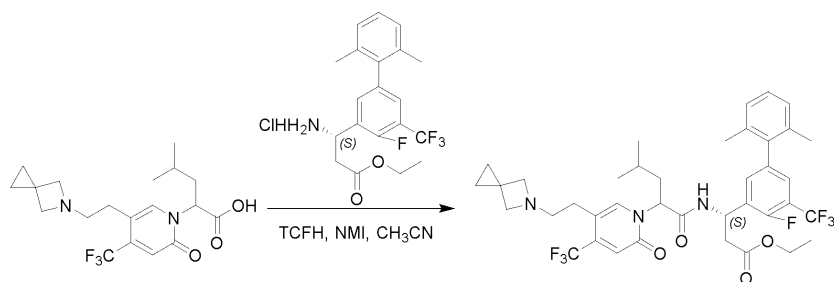
20

30

40

50

【化 7 2 1】

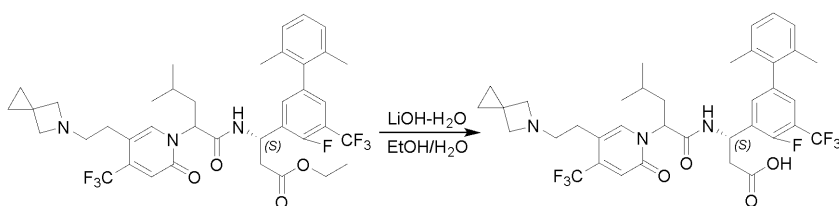


(3S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル塩酸塩(150mg、0.36mmol)、2-(5-(2-(5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(139.0mg、0.36mmol)、TCHF(120.6mg、0.43mmol)、およびNMI(88.7mg、1.08mmol)のCH₃CN(5mL)の混合液を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、明黄色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(100mg)を得た。収率 37%(ESI 752.3[M+H]⁺)。 10

【1334】

工程2:(3S)-3-(2-(5-(2-(5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 20

【化 7 2 2】



(3S)-3-(2-(5-(2-(5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(100.0mg、0.13mmol)を、LiOH-H₂O(16.4mg、0.39mmol)のEtOH(2mL)と水(0.5mL)の溶液を用いて室温で1時間処理した。反応混合液を、2N HClを用いてpH5~6に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~80% MeCN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のJT-P1(29mg)およびJT-P2(38mg)を得た。 30

【1335】

JT-P1 ESI 724.2(M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.84(s, 1H), 7.40(d, J=5.2Hz, 1H), 7.29(d, J=6.3Hz, 1H), 7.19-7.06(m, 3H), 6.73(s, 1H), 5.67-5.60(m, 2H), 4.10(s, 4H), 3.42-3.33(m, 2H), 2.87(t, J=7.1Hz, 2H), 2.72(d, J=6.9Hz, 2H), 40

2.07–1.90 (m, 5H), 1.84 (s, 3H), 1.46–1.34 (m, 1H), 1.00–0.88 (m, 6H), 0.75 (s, 4H).

JT-P2 ESI 724.2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 7.46–7.43 (m, 1H), 7.37–7.34 (m, 1H), 7.21–7.10 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 5.81–5.76 (m, 1H), 5.63 (t, J=7.7Hz, 1H), 4.26–4.09 (m, 4H), 3.53–3.39 (m, 2H), 3.03–2.75 (m, 2H), 2.70–2.50 (m, 2H), 2.04–1.91 (m, 7H), 1.69–1.60 (m, 1H), 1.45–1.35 (m, 1H), 0.90–0.86 (m, 6H), 0.83–0.72 (m, 4H).

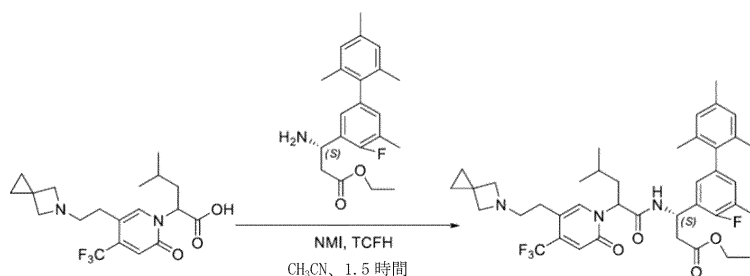
10

【1336】

3-117. (3S)-3-(2-(5-(2-(5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸(化合物JU-P1およびJU-P2)の調製工程1:(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

【化723】

20



2-(5-(2-(5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(150mg、0.39mmol)、(S)-エチル 3-アミノ-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(133mg、0.39mmol)、NMI(160mg、1.96mmol)、およびTCFH(218mg、0.78mmol)のCH₃CN(5mL)の混合液を室温で1.5時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(DCM:MeOH 9:1)により精製して、無色油状物として、(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(180mg)を得た。収率 65 % (ESI 712.3 [M+H]⁺)。

30

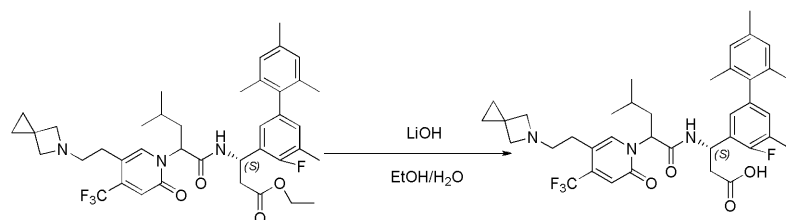
【1337】

工程2:(3S)-3-(2-(5-(2-(5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸

40

50

【化 7 2 4】



(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(180mg、0.25mmol)を、LiOH-H₂O(53mg、1.27mmol)のEtOH(3mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~60% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のJU-P1(51mg)およびJU-P2(60mg)を得た。

【1338】

JU-P1 ESI 684.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.75(s, 1H), 6.92-6.89(m, 5H), 5.60(t, J=7.2Hz, 1H), 5.75-5.72(m, 1H), 4.27(d, J=8.1Hz, 4H), 3.55-3.40(m, 2H), 2.98-2.53(m, 4H), 2.28(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.08-1.93(m, 7H), 1.99-1.95(m, 1H), 1.42-1.40(m, 1H), 1.09-0.69(m, 10H).

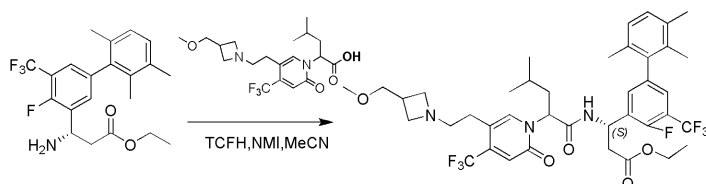
JU-P2 ESI 684.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.75(s, 1H), 7.00-6.80(m, 5H), 5.74-5.70(m, 1H), 5.60(t, J=7.6Hz, 1H), 4.18(s, 4H), 3.58-3.42(m, 2H), 2.97(d, J=16.0Hz, 1H), 2.89-2.74(m, 1H), 2.67-2.63(m, 1H), 2.53-2.50(m, 1H), 2.29(d, J=11.2Hz, 6H), 2.03-1.97(m, 7H), 1.65-1.61(m, 1H), 1.43-1.41(m, 1H), 0.88(d, J=5.6Hz, 6H), 0.77(t, J=10.3Hz, 4H).

【1339】

3-118. (3S)-3-(4-フルオロ-2',3',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(化合物JV-P1およびJV-P2)の調製

工程1: (3S)-エチル 3-(4-フルオロ-2',3',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩

【化 7 2 5】



10

20

30

40

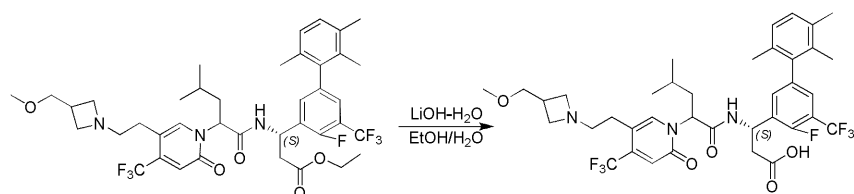
50

(S) - エチル 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 2', 3', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩 (240 mg、0.60 mmol)、2 - (5 - (2 - (3 - (メトキシメチル) アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸 (242 mg、0.60 mmol)、NMI (197 mg、1.8 mmol)、および TCFH (252 mg、0.9 mmol) の CH₃CN (8 mL) の混合液を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物を C18 / 40 g カラムでの逆相 HPLC (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: CH₃CN、0 ~ 100%) により精製して、黄色油状物として、(3S) - エチル 3 - (4 - フルオロ - 2', 3', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (3 - (メトキシメチル) アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸塩 (270 mg) を得た。収率 57 % (ESI 784.0 [M+H]⁺)。

【1340】

工程2: (3S) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 3', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (3 - (メトキシメチル) アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸

【化726】



(3S) - エチル 3 - (4 - フルオロ - 2', 3', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (3 - (メトキシメチル) アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸塩 (270 mg、0.34 mmol) を、LiOH-H₂O (57 mg、1.36 mmol) の EtOH (3 mL) と H₂O (1 mL) の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1 N HCl を用いて pH 5 ~ 6 に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 HPLC A (30 ~ 60% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の JV-P1 (67 mg) および JV-P2 (90 mg) を得た。

【1341】

JV-P1 ESI 755.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 2H), 7.08 - 6.95 (m, 2H), 6.74 (d, J = 19.4 Hz, 1H), 5.64 - 5.60 (m, 2H), 4.13 - 4.09 (m, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.47 - 3.38 (m, 5H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 3.05 - 2.95 (s, 1H), 2.89 - 2.66 (m, 4H), 2.26 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 2.06 - 1.89 (m, 5H), 1.76 - 1.75 (m, 3H), 1.44 - 1.36 (m, 1H), 0.94 - 0.91 (m, 6H).

JV-P2 ESI 755.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.81 - 5.78 (m, 1H), 5.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.25 - 4.17 (m, 2H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 3.50 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.45 - 3.32 (m, 5H), 3.11 - 3.02 (m, 1H), 2.94 - 2.74 (m, 2H), 2.68 - 2.51 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.00 - 1.89 (m, 7H), 1.69 - 1.

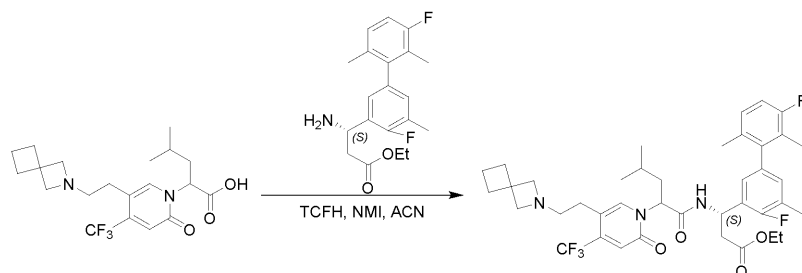
． 6 1 (m, 1 H) , 1 . 4 2 – 1 . 3 3 (m, 1 H) , 0 . 8 8 – 0 . 8 6 (m, 6 H) .

【 1 3 4 2 】

3 – 1 1 9 . (S) – 3 – ((R) – 2 – (5 – (2 – (2 – アザスピロ [3 . 3] ヘプタン – 2 – イル) エチル) – 2 – オキソ – 4 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 1 (2 H) – イル) – 4 – メチルペンタンアミド) – 3 – (3 ′ , 4 – ジフルオロ – 2 ′ , 5 , 6 ′ – トリメチル – [1 , 1 ′ – ビフェニル] – 3 – イル) プロパン酸 (化合物 J W – P 1 および J W – P 2) の調製

工程 1 : (3 S) – 3 – (2 – (5 – (2 – (2 – アザスピロ [3 . 3] ヘプタン – 2 – イル) エチル) – 2 – オキソ – 4 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 1 (2 H) – イル) – 4 – メチルペンタンアミド) – 3 – (3 ′ , 4 – ジフルオロ – 2 ′ , 5 , 6 ′ – トリメチル – [1 , 1 ′ – ビフェニル] – 3 – イル) プロパン酸エチル

【 化 7 2 7 】

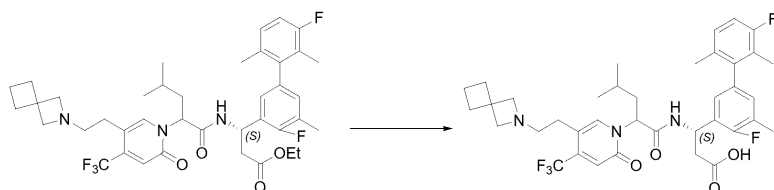


2 – (5 – (2 – (2 – アザスピロ [3 . 3] ヘプタン – 2 – イル) エチル) – 2 – オキソ – 4 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 1 (2 H) – イル) – 4 – メチルペンタン酸 (2 5 0 . 0 m g 、 0 . 6 3 m m o l) 、 (S) – 3 – アミノ – 3 – (3 ′ , 4 – ジフルオロ – 2 ′ , 5 , 6 ′ – トリメチル – [1 , 1 ′ – ビフェニル] – 3 – イル) プロパン酸エチル塩酸塩 (2 1 8 . 0 m g 、 0 . 6 3 m m o l) 、 T C H F (2 1 0 . 0 m g 、 0 . 7 5 m m o l) 、 および N M I (1 5 5 . 0 m g 、 1 . 8 9 m m o l) の C H ₃ C N (5 m L) の混合液を室温で 2 時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮し、残留物を C 1 8 / 4 0 g カラムでの逆相 H P L C (A : 水 1 0 m M N H ₄ H C O ₃ 、 B : C H ₃ C N 、 0 ~ 1 0 0 %) により精製して、黄色固形物として、(3 S) – 3 – (2 – (5 – (2 – (2 – アザスピロ [3 . 3] ヘプタン – 2 – イル) エチル) – 2 – オキソ – 4 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 1 (2 H) – イル) – 4 – メチルペンタンアミド) – 3 – (3 ′ , 4 – ジフルオロ – 2 ′ , 5 , 6 ′ – トリメチル – [1 , 1 ′ – ビフェニル] – 3 – イル) プロパン酸エチル (3 0 0 . 0 m g) を得た。収率 6 6 . 1 % (E S I 7 3 0 . 0 [M + H] ⁺) 。

【 1 3 4 3 】

工程 2 : (S) – 3 – ((R) – 2 – (5 – (2 – (2 – アザスピロ [3 . 3] ヘプタン – 2 – イル) エチル) – 2 – オキソ – 4 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 1 (2 H) – イル) – 4 – メチルペンタンアミド) – 3 – (3 ′ , 4 – ジフルオロ – 2 ′ , 5 , 6 ′ – トリメチル – [1 , 1 ′ – ビフェニル] – 3 – イル) プロパン酸

【 化 7 2 8 】



(3 S) – 3 – (2 – (5 – (2 – (2 – アザスピロ [3 . 3] ヘプタン – 2 – イル) エチル) – 2 – オキソ – 4 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 1 (2 H) – イル) – 4 – メチルペンタンアミド) – 3 – (3 ′ , 4 – ジフルオロ – 2 ′ , 5 , 6 ′ – トリメチル – [1 , 1 ′ – ビフェニル] – 3 – イル) プロパン酸エチル (3 0 0 . 0 m g 、 0 . 4 1 m m o l)

を、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (86.0 mg、2.05 mmol) の EtOH (4 mL) と水 (2 mL) の溶液を用いて 30°C で 1 時間処理した。反応混合液を、 2N HCl を用いて $\text{pH } 4 \sim 5$ に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 HPLC A (30 ~ 60% MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の JW-P1 (64 mg) および JW-P2 (85 mg) を得た。

【1344】

JW-P1 $\text{ESI } 702.2 (\text{M}+\text{H})^+ \text{ } ^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.82 (s, 1H), 7.10–6.99 (m, 1H), 6.96–6.81 (m, 3H), 6.76 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 1H), 5.65–5.59 (m, 2H), 4.05–3.88 (m, 4H), 3.26–3.12 (m, 2H), 2.83 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.68 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 2.33–2.15 (m, 7H), 2.00–1.73 (m, 10H), 1.46–1.32 (m, 1H), 0.94–0.91 (m, 6H) .

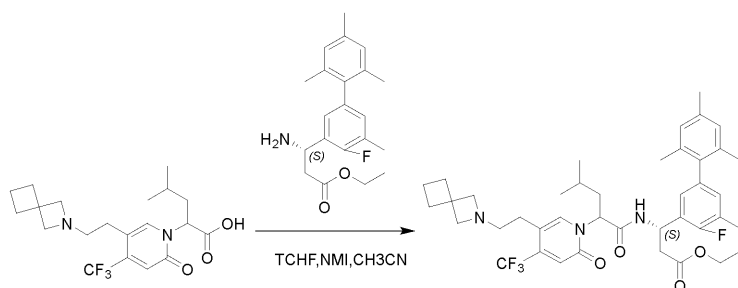
JW-P2 $\text{ESI } 702.2 (\text{M}+\text{H})^+ \text{ } ^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.72 (s, 1H), 7.11–7.02 (m, 1H), 6.98–6.81 (m, 4H), 5.73 (dd, $J=11.0, 3.4\text{ Hz}$, 1H), 5.60 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 4.12–4.09 (m, 4H), 3.32–3.3 (m, 2H), 2.88–2.85 (m, 2H), 2.60–2.45 (m, 2H), 2.39–2.19 (m, 7H), 2.03–1.78 (m, 9H), 1.66–1.54 (m, 1H), 1.43–1.38 (m, 1H), 0.90–0.88 (m, 6H) .

【1345】

3-120. (3S)-3-(2-(5-(2-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (化合物 JX-P1 および JX-P2) の調製

工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化729】



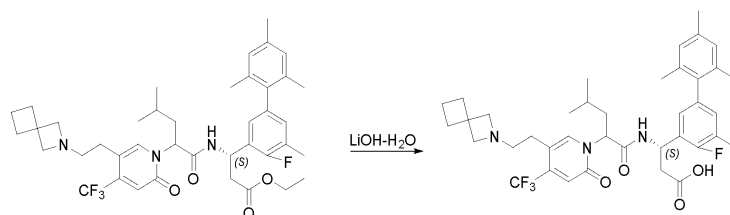
2-(5-(2-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (250 mg, 0.63 mmol)、(S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (216 mg, 0.63 mmol)、 NMI (0.6 mL)、および TCHF (213 mg, 0.76 mmol) の CH_3CN (3 mL) の混合液を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (50 ~ 70% CH_3CN) により精製して、白色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (280 mg)

を得た。収率 62% (ESI 726.2 [M+H]⁺)。

【1346】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

【化730】



10

(3S)-3-(2-(5-(2-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (280mg、0.39mmol) を、LiOH-H₂O (33mg、0.78mmol) のMeOH (3.0mL) とH₂O (1.0mL) の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH5~6に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A (50~80% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のJX-P1 (57mg) およびJX-P2 (127mg) を得た。

20

【1347】

JX-P1 ESI 698.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 6.92-6.78 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 5.67 (t, J=8.0Hz, 1H), 5.59 (t, J=6.8Hz, 1H), 4.02-3.87 (m, 4H), 3.27-3.15 (m, 2H), 2.82 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.68 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.33-2.15 (m, 10H), 2.03-1.90 (m, 5H), 1.87-1.73 (m, 5H), 1.45-1.34 (m, 1H), 0.92 (t, J=6.2Hz, 6H).

30

JX-P2 ESI 698.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.72 (s, 1H), 6.93-6.85 (m, 5H), 5.75-5.70 (m, 1H), 5.62-5.58 (m, 1H), 4.11 (s, 4H), 3.40-3.32 (m, 2H), 2.91 (d, J=16.0Hz, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.51-2.43 (m, 1H), 2.38-2.20 (m, 10H), 2.03-1.79 (m, 9H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.45-1.38 (m, 1H), 0.88 (d, J=6.6Hz, 6H).

【1348】

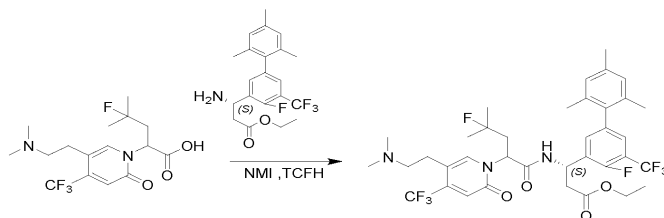
3-121. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (化合物JY-P1 およびJY-P2) の調製

40

工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

50

【化 7 3 1】

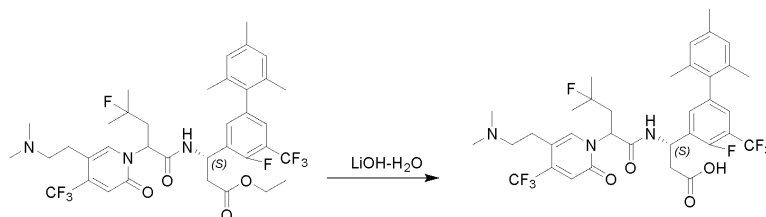


2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - フルオロ - 4 - メチルペンタン酸 (270 mg、0.74 mmol)、(S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 2', 4', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (200 mg、0.74 mmol)、NMI (0.5 mL)、および TCFH (294 mg、1.11 mmol) の CH₃CN (3 mL) の混合液を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC A (50 ~ 80% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、(3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - フルオロ - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 4', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (300 mg) を得た。収率 55% (ESI 746.2 [M+H]⁺)。 10

【1349】

工程 2: (3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - フルオロ - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 4', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸 20

【化 7 3 2】



(3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - フルオロ - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 4', 6' - トリメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (300 mg、0.40 mmol) を、LiOH-H₂O (34 mg、0.80 mmol) の MeOH (3 mL) と H₂O (1.0 mL) の溶液を用いて室温で 2 時間処理した。反応混合液を、1 N HCl を用いて pH 4 ~ 5 に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 HPLC A (50 ~ 80% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の JY-P1 (111 mg) および JY-P2 (102 mg) を得た。 40

【1350】

JY-P1 ESI 717.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.95 (s, 1H), 7.35-7.20 (m, 2H), 6.90 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.59-5.50 (m, 1H), 3.19-3.06 (m, 2H), 3.00-2.88 (m, 2H), 2.82-2.57 (m, 8H), 2.55-2.42 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.43-1.25 (m, 6H). 50

JY-P2 ESI 717.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.40 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.31 (d, J=6.4Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.80-5.68 (m, 2H), 3.27-3.14 (m, 2H), 2.98 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.65-2.48 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.25-2.12 (m, 1H), 1.95 (s, 6H), 1.37-1.25 (m, 6H).

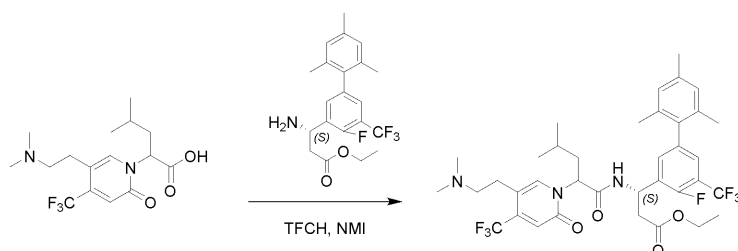
【1351】

3-122. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (化合物JZ-P1およびJZ-P2) の調製

10

工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化733】



20

(S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-2', 4', 6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (301mg、0.76mmol)、2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (240mg、0.69mmol)、TCHF (290mg、1.04mmol) およびNMI (226mg、2.76mmol) のアセトニトリル (10mL) の混合液を室温で2時間攪拌した。混合液をC18/40gカラムでの逆相HPLC (A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%) により精製して、白色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (380mg) を得た。収率 75.6% (ESI 728.1 (M+H)⁺)。

30

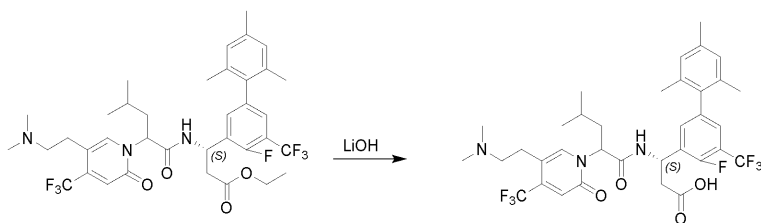
【1352】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

40

50

【化 7 3 4】



(3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (380mg、0.52mmol) を、LiOH-H₂O (88mg、2.1mmol) の MeOH (5mL) と H₂O (1mL) の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A (30~60% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のJZ-P1 (116mg) およびJZ-P2 (88mg) を得た。

【1353】

JZ-P1 ESI 699.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.87 (s, 1H), 7.33 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.66-5.54 (m, 2H), 3.13-3.05 (m, 2H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.73-2.70 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.99-1.94 (m, 5H), 1.74 (s, 3H), 1.46-1.38 (m, 1H), 0.95-0.91 (m, 6H).

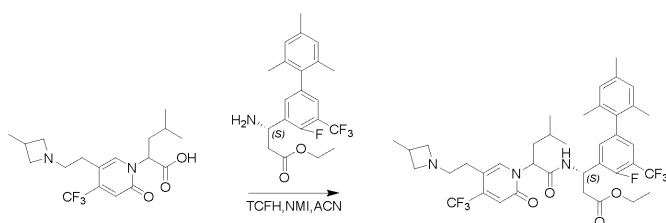
JZ-P2 ESI 699.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.38 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.32 (d, J=6.4Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.73-5.69 (m, 1H), 5.60 (t, J=7.7Hz, 1H), 3.18-3.28 (m, 2H), 2.98 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.68-2.52 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.00-1.93 (m, 7H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.40-1.33 (m, 1H), 0.88-0.86 (m, 6H).

【1354】

3-123. (3S)-3-(4-フルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)プロパン酸 (化合物KA-P1およびKA-P2) の調製

工程1: (3S)-3-(4-フルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)プロパン酸エチル

【化 7 3 5】



10

20

30

40

50

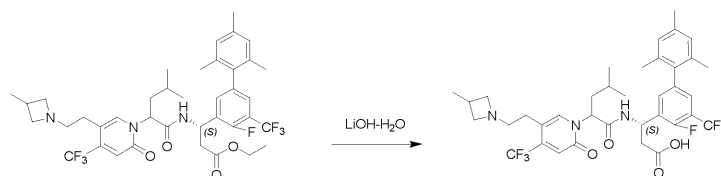
エチル エチル 4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸(190.7mg、0.51mmol)、(S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(202.5mg、0.51mmol)、TCFH(285.6mg、1.02mmol)、およびNMI(167.3mg、2.04mmol)のCH₃CN(10mL)の混合液を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム(DCM:MeOH 4:1)により精製して、褐色固形物として、(3S)-3-(4-フルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)プロパン酸エチル(250mg)を得た。収率 65%(ESI 754.3(M+H)⁺)。

10

【1355】

工程2: (3S)-3-(4-フルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)プロパン酸

【化736】



20

(3S)-3-(4-フルオロ-2',4',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)プロパン酸エチル(250.0mg、0.33mmol)を、LiOH-H₂O(54.6mg、1.3mmol)のMeOH(4mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC(30~60% MeCN)により精製して、ジアステレオマー生成物のKA-P1(96mg)およびKA-P2(87mg)を白色固形物として得た。

30

【1356】

KA-P1 ESI 726.3(M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.83(s, 1H), 7.41-7.31(m, 1H), 7.32-7.17(m, 1H), 6.91(d, J=11.7Hz, 2H), 6.70(s, 1H), 5.69-5.53(m, 2H), 4.21-4.04(m, 2H), 3.66(t, J=8.7Hz, 2H), 2.98-2.79(m, 3H), 2.77-2.63(m, 2H), 2.29(s, 3H), 2.06-1.89(m, 5H), 1.78(d, J=11.5Hz, 3H), 1.49-1.31(m, 1H), 1.23(d, J=6.9Hz, 3H), 0.98-0.81(m, 6H).

40

KA-P2 ESI 726.3(M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.73(s, 1H), 7.46-7.36(m, 1H), 7.36-7.23(m, 1H), 6.91(d, J=27.6Hz, 3H), 5.83-5.73(m, 1H), 5.61(t, J=7.6Hz, 1H), 4.28-4.10(m, 2H), 3.83-3.64(m, 2H), 3.45-3.33(m, 2H), 3.02-2.86(m, 2H), 2.86-2.73(m, 1H), 2.69-2.45(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.04-1.87(m, 7H), 1.68-1.56(m, 1H),

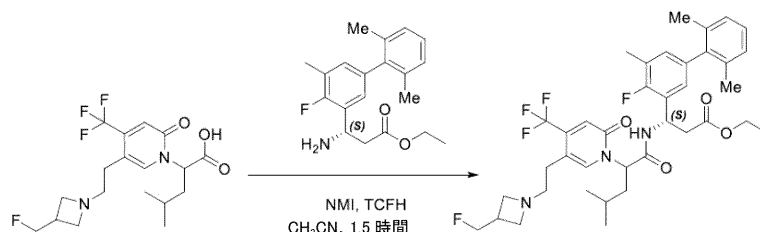
50

1. 44-1. 19 (m, 4H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

【1357】

3-124. (S)-3-(4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-((S)-2-(5-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(化合物KB-P1およびKB-P2)の調製
工程1: (3S)-エチル 3-(4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩

【化737】

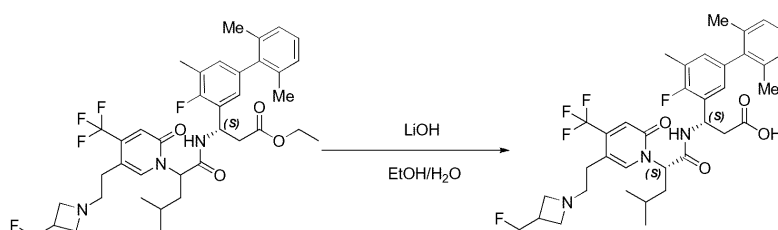


2-(5-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(180mg、0.46mmol)、(S)-エチル 3-アミノ-3-(4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(151mg、0.46mmol)、NMI(160mg、1.96mmol)、およびTCFH(252mg、0.9mmol)のCH₃CN(5mL)の混合液を室温で1.5時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム(DCM:MeOH 9:1)により精製して、無色油状物として、(3S)-エチル 3-(4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩(230mg)を得た。収率71%(ESI 704.3 [M+H]⁺)。

【1358】

工程2: 3-(4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-((S)-2-(5-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

【化738】



3-(4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(230mg、0.33mmol)を、LiOH-H₂O(69mg、1.64mmol)のEtOH(3mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~60% CH₃CN)により精製して、白

10

20

30

40

50

色固形物として、ジアステレオマー生成物のKB-P1 (50mg) およびKB-P2 (101mg) を得た。

【1359】

KB-P1 ESI 676.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.82 (s, 1H), 7.07–7.03 (m, 3H), 6.93–6.82 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.70–5.55 (m, 2H), 4.57 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.45 (d, J=4.1Hz, 1H), 4.03 (t, J=9.4Hz, 2H), 3.82–3.67 (m, 2H), 3.13–3.10 (m, 3H), 2.80 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.71 (d, J=6.3Hz, 2H), 2.28 (d, J=1.6Hz, 3H), 2.02–1.90 (m, 5H), 1.84 (s, 3H), 1.41–1.39 (m, 1H), 0.93–0.90 (m, 6H). KB-P2 ESI 676.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.15–7.00 (m, 3H), 7.00–6.82 (m, 3H), 5.75 (m, 1H), 5.60 (t, J=7.6Hz, 1H), 4.60 (t, J=7.3Hz, 1H), 4.49 (t, J=7.5Hz, 1H), 4.25–4.22 (m, 2H), 4.04–3.84 (m, 2H), 3.45–3.32 (m, 2H), 3.25–3.11 (m, 1H), 2.92–2.90 (m, 1H), 2.84–2.74 (m, 1H), 2.63–2.60 (m, 1H), 2.50–2.48 (m, 1H), 2.31 (d, J=1.8Hz, 3H), 2.04–1.84 (m, 7H), 1.64–1.60 (m, 1H), 1.41–1.39 (m, 1H), 0.87 (d, J=6.6Hz, 6H).

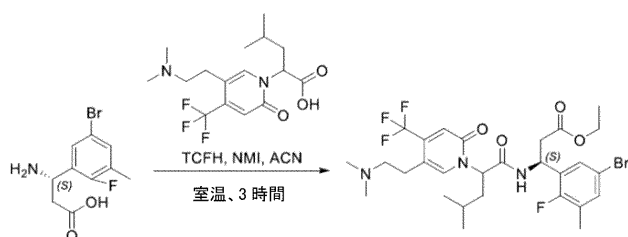
10

20

【1360】

3-125. (3S)-3-(4'-シクロプロピル-4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチルピフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(化合物KC-P1およびKC-P2)の調製
 工程1: (S)-エチル 3-(5-ブロモ-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩【化739】

30



(S)-エチル 3-アミノ-3-(5-ブロモ-2-フルオロ-3-メチルフェニル)プロパン酸塩 (8.6g, 28.0mmol)、2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (9.8g, 28.0mmol)、TCFH (9.4g, 34.0mmol)、およびNMI (6.9g, 84.0mmol) のMeCN (5mL) の混合液を室温で3時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム (DCM: MeOH 97:3) により精製して、白色固形物として、(S)-エチル 3-(5-ブロモ-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩 (12.2g) を得た。収率 68% (ESI 634.3 (M+H)⁺)。

40

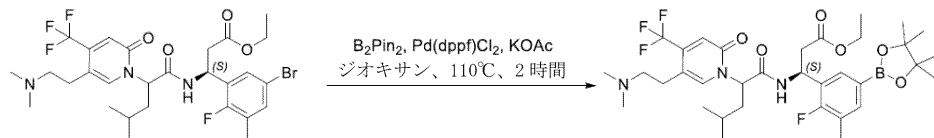
【1361】

工程2: (S)-エチル 3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-

50

オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2-フルオロ-3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン酸塩

【化740】

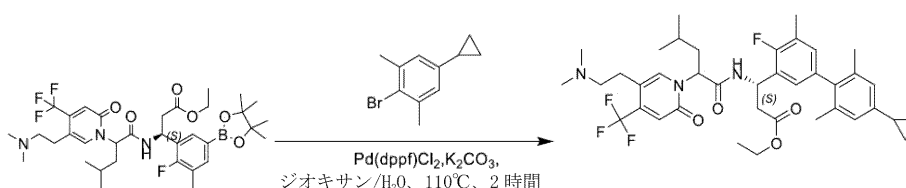


(S)-エチル 3-(5-ブromo-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩(633mg、1.0mmol)のジオキサン(5mL)の混合液に、 B_2Pin_2 (508mg、2.0mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (73mg、0.1mmol)および $KOAc$ (294mg、3.0mmol)を加えた。混合液を、窒素雰囲気下、110℃で2時間加熱した。水(20mL)を加え、溶液を $EtOAc$ (20mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル： $EtOAc$ 2:1)により精製して、暗色固形物として、(S)-エチル 3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2-フルオロ-3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン酸塩(600mg)を得た。収率 88 % (ESI 682.1 [M+H]⁺)。

【1362】

工程3：(3S)-エチル 3-(4'-シクロプロピル-4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩

【化741】

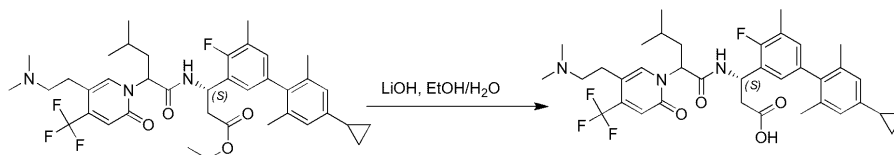


2-ブromo-5-シクロプロピル-1,3-ジメチルベンゼン(100mg、0.45mmol)、(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2-フルオロ-3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン酸塩(300mg、0.45mmol)のジオキサン(10mL)と H_2O (1mL)の混合液に、 $Pd(dppf)Cl_2$ (37mg、0.05mmol)、および K_2CO_3 (207mg、1.5mmol)を加えた。混合液を、窒素雰囲気下、110℃で2時間加熱した。水(20mL)を加え、溶液を $EtOAc$ (20mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機層を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル： $EtOAc$ 2:1)により精製して、(3S)-エチル 3-(4'-シクロプロピル-4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩(150mg)を得た。収率 48 % (ESI 700.1 [M+H]⁺)。

【1363】

工程4：(3S)-3-(4'-シクロプロピル-4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

【化742】



10

(3S)-エチル 3-(4'-シクロプロピル-4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸塩の EtOH (3 mL) と H₂O (1 mL) の混合液を、LiOH-H₂O (42 mg、1.0 mmol) を用いて室温で30分間処理した。反応混合液を、1N HCl を用いて pH 4~5 に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 HPLC A (30~60% MeCN) により精製して、ジアステレオマー生成物の KC-P1 (39 mg) および KC-P2 (35 mg) を白色固形物として得た。

【1364】

20

KC-P1 ESI 672.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 6.84 (t, J=5.9 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.74 (d, J=4.4 Hz, 2H), 5.68 (t, J=8.1 Hz, 1H), 5.61-5.48 (m, 1H), 3.07 (d, J=7.3 Hz, 2H), 2.94 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.72 (d, J=9.8 Hz, 8H), 2.27 (d, J=1.3 Hz, 3H), 2.02-1.92 (m, 5H), 1.85-1.83 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.43-1.40 (m, 1H), 1.00-0.87 (m, 8H), 0.70-0.63 (m, 2H).

KC-P2 ESI 672.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 (d, J=12.3 Hz, 1H), 6.79 (t, J=6.1 Hz, 3H), 6.69 (s, 2H), 5.60 (d, J=6.9 Hz, 1H), 5.51 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.18-3.04 (m, 2H), 2.89 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.48-2.45 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.87-1.85 (m, 7H), 1.76-1.73 (m, 1H), 1.58-1.55 (m, 1H), 1.32-1.25 (m, 1H), 0.88-0.81 (m, 2H), 0.81-0.69 (m, 6H), 0.63-0.52 (m, 2H).

30

【1365】

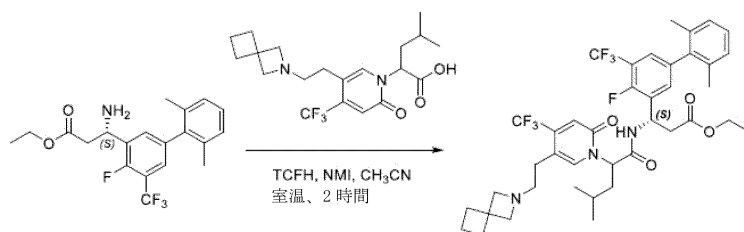
3-126. (3S)-3-(2-(5-(2-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (KD-P1 および KD-P2) の調製

40

工程1：(3S)-3-(2-(5-(2-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

50

【化 7 4 3】

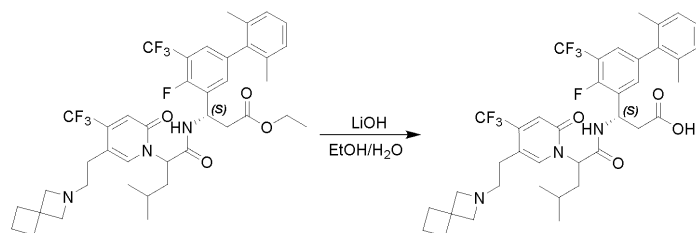


(S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 2' , 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (220 mg、0.57 mmol)、2 - (5 - (2 - (2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸 (228 mg、0.57 mmol)、TCFH (319 mg、1.14 mmol)、および NMI (234 mg、2.85 mmol) の CH₃CN (5 mL) の混合液を、室温で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、C18 / 40 g カラムでの逆相 HPLC (A : 水 10 mM NH₄HCO₃、B : CH₃CN、0 ~ 80 %) により精製して、(3 S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2' , 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (290 mg) を得た。収率 66.4 % (ESI 766.3 [M + H]⁺)。

【 1 3 6 6 】

工程 2 : (3 S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2' , 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸

【化 7 4 4】



(3 S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2' , 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (290 mg、0.38 mmol) を、LiOH - H₂O (48 mg、1.14 mmol) の EtOH (4 mL) と H₂O (1 mL) の溶液を用いて室温で 30 分間処理した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合液を、1 N HCl を用いて pH 5 ~ 6 に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 HPLC A (35 ~ 63 % CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジステレオマー生成物の KD - P1 (97 mg) および KD - P2 (114 mg) を得た。

【 1 3 6 7 】

KD - P1 ESI 738.3 (M + H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.82 (s, 1 H) , 7.39 (d, J = 5.1 Hz, 1 H) , 7.29 (d, J = 4.8 Hz, 1 H) , 7.20 - 7.04 (m, 3 H) , 6.73 (s, 1 H) , 5.68 - 5.59 (m, 2 H) , 4.01 (s, 4 H) , 3.29 - 3.16 (m, 2 H) , 2.83 (t, J = 7.0 Hz, 2 H) , 2.71 (d, J = 6.9 Hz, 2 H)

, 2.25 (t, J=7.7 Hz, 4H), 2.03–1.93 (m, 5H), 1.88–1.78 (m, 5H), 1.43–1.34 (m, 1H), 0.93 (t, J=6.4 Hz, 6H).

KD-P2 ESI 738.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.44 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J=6.2 Hz, 1H), 7.23–7.08 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 5.82–5.73 (m, 1H), 5.62 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 4H), 3.41–3.315 (m, 2H), 2.90 (d, J=16.4 Hz, 1H), 2.84–2.72 (m, 1H), 2.66–2.48 (m, 2H), 2.38–2.23 (m, 4H), 2.06–1.92 (m, 7H), 1.92–1.81 (m, 2H), 1.68–1.57 (m, 1H), 1.46–1.34 (m, 1H), 0.93–0.84 (m, 6H)

10

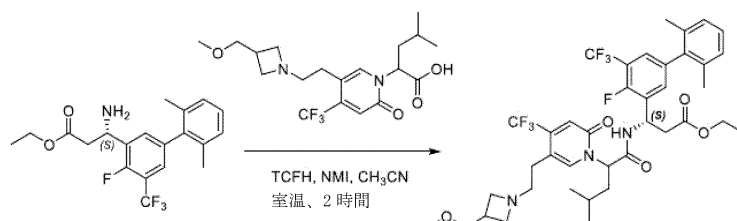
【1368】

3-127. (3S)-3-(4-フルオロ-2', 6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (KE-P1 および KE-P2) の調製

工程1: (3S)-3-(4-フルオロ-2', 6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル

20

【化745】



30

(S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-2', 6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (200mg, 0.52 mmol)、2-(5-(2-(3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (210mg, 0.52 mmol)、TCFH (291mg, 1.04 mmol)、およびNMI (213mg, 2.6 mmol) のCH₃CN (5mL) の混合液を、室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、C18/40gカラムでの逆相HPLC (A: 水 10mM NH₄HCO₃, B: CH₃CN, 0~85%) により精製して、黄色固形物として、(3S)-3-(4-フルオロ-2', 6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル (250mg) を得た。収率 62.4 % (ESI 770.3 [M+H]⁺)。

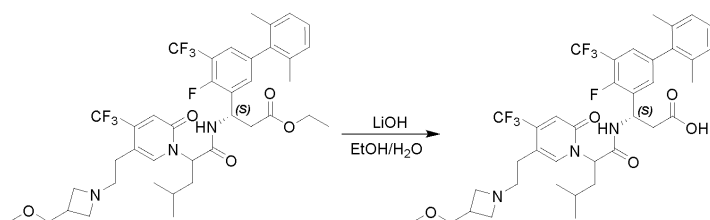
40

【1369】

工程2: (3S)-3-(4-フルオロ-2', 6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸

50

【化 7 4 6】



(3S)-3-(4-フルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(250mg、0.32mmol)を、LiOH-H₂O(40mg、0.96mmol)のEtOH(4mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH5~6に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~65% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のKE-P1(91mg)およびKE-P2(104mg)を得た。

【1370】

KE-P1 ESI 742.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.82(s, 1H), 7.39(d, J=5.0Hz, 1H), 7.33-7.26(m, 1H), 7.17(t, J=7.5Hz, 1H), 7.14-7.05(m, 2H), 6.73(s, 1H), 5.62(t, J=6.8Hz, 2H), 4.19-4.04(m, 2H), 3.95-3.81(m, 2H), 3.46(d, J=4.1Hz, 2H), 3.41(s, 3H), 3.29-3.24(m, 2H), 3.01(s, 1H), 2.83(t, J=7.0Hz, 2H), 2.75-2.66(m, 2H), 2.03-1.94(m, 5H), 1.84(s, 3H), 1.43-1.35(m, 1H), 0.98-0.85(m, 6H).

KE-P2 ESI 742.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.73(s, 1H), 7.51-7.28(m, 2H), 7.3-7.01(m, 3H), 6.88(s, 1H), 5.90-5.71(m, 1H), 5.61(t, J=7.6Hz, 1H), 4.31-4.11(m, 2H), 4.07-3.80(m, 2H), 3.53-3.47(m, 2H), 3.43(s, 3H), 3.40-3.31(m, 2H), 3.12-3.00(m, 1H), 2.96-2.86(m, 1H), 2.84-2.73(m, 1H), 2.70-2.61(m, 1H), 2.59-2.48(m, 1H), 2.04-1.91(m, 7H), 1.71-1.60(m, 1H), 1.43-1.32(m, 1H), 0.87(d, J=6.5Hz, 6H).

【1371】

3-128. (3S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(化合物KF-P1およびKF-P2)の調製

工程1: (S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル

10

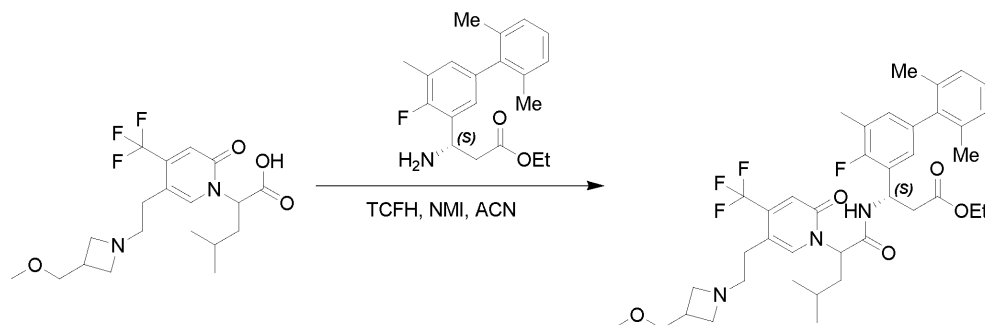
20

30

40

50

【化 7 4 7】



10

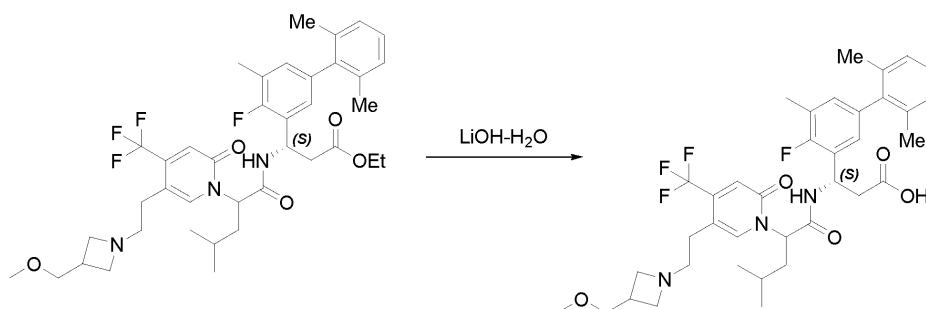
(S)-2-(5-(2-(3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(277.0mg、0.68mmol)、(S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(230.0mg、0.70mmol)、TCFH(211.0mg、0.84mmol)、およびNMI(115.0mg、1.4mmol)のCH₃CN(5mL)の混合液を室温で1.5時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水 10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、(S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-((S)-2-(5-(2-(3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(300mg)を得た。収率 61.2% (ESI 715.9 [M+H]⁺)。 20

【1372】

工程2: (3S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 30

【化 7 4 8】

30



(S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-((S)-2-(5-(2-(3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸エチル(300.0mg、0.42mmol)を、LiOH-H₂O(88.0mg、2.1mmol)のEtOH(4mL)と水(2mL)の溶液を用いて30℃で1時間処理した。反応混合液を、2N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~80% MeCN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のKF-P1(66mg)およびKF-P2(113mg)を得た。 40

【1373】

KF-P1 ESI 688.3 (M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz, MeOD 50

50

) δ 7.81 (s, 1H), 7.13–6.98 (m, 3H), 6.87 (dd, $J=13.1$, 6.8 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.68–5.52 (m, 2H), 4.08 (t, $J=9.6$ Hz, 2H), 3.84–3.77 (m, 2H), 3.49–3.37 (m, 5H), 3.26 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.83 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.69 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.03–1.90 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.45–1.33 (m, 1H), 0.94–0.89 (m, 6H).

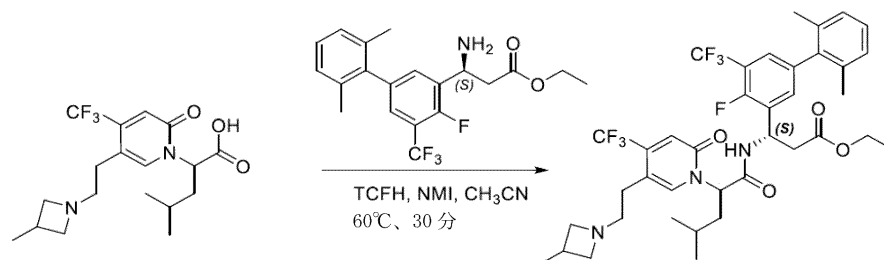
KF-P2 ESI 688.3 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.72 (s, 1H), 7.13–7.05 (m, 3H), 6.98–6.83 (m, 3H), 5.75 (dd, $J=10.9$, 3.4 Hz, 1H), 5.59 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J=17.0$, 7.5 Hz, 2H), 3.94 (dd, $J=23.0$, 13.3 Hz, 2H), 3.50 (d, $J=4.7$ Hz, 2H), 3.47–3.35 (m, 5H), 3.07–3.05 (m, 1H), 2.91–2.89 (m, 1H), 2.82–2.80 (m, 1H), 2.65–2.60 (dd, $J=15.5$, 3.5 Hz, 1H), 2.49 (dd, $J=15.5$, 11.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.00–1.93 (m, 7H), 1.67–1.60 (m, 1H), 1.43–1.33 (m, 1H), 0.88–0.86 (m, 6H).

【1374】

3-129. (3S)-3-(4-フルオロ-2', 6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)プロパン酸 (化合物KG-P1およびKG-P2) の調製

工程1: (3S)-3-(4-フルオロ-2', 6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)プロパン酸エチル

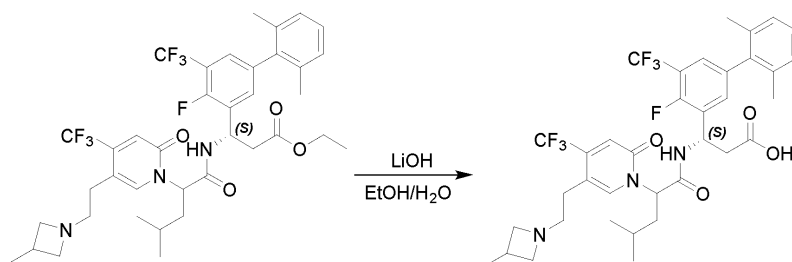
【化749】



(S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-2', 6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (250 mg、0.65 mmol)、4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸 (243 mg、0.65 mmol)、TCFH (364 mg、1.3 mmol)、および NMI (267 mg、3.25 mmol) のCH₃CN (5 mL) の混合液を60℃で1.5時間攪拌した。反応混合液を、C18/40 g カラムでの逆相HPLC (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: CH₃CN、0~100%) により精製して、黄色固形物として、(3S)-3-(4-フルオロ-2', 6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)プロパン酸エチル (300 mg) を得た。収率62.4% (ESI 739.3 [M+H]⁺)。

【1375】

工程 2：(3S) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (4 - メチル - 2 - (5 - (2 - (3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) ペンタンアミド) プロパン酸
【化 7 5 0】



10

(3S) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - (4 - メチル - 2 - (5 - (2 - (3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) ペンタンアミド) プロパン酸エチル (300 mg、0.41 mmol) を、LiOH-H₂O (52 mg、1.23 mmol) の EtOH (4 mL) と H₂O (1 mL) の溶液を用いて室温で 30 分間処理した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合液を、1 N HCl を用いて pH 5 ~ 6 に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 HPLC A (30 ~ 60% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の KG-P1 (88 mg) および KG-P2 (106 mg) を得た。

20

【1376】

KG-P1 ESI 711.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.82 (s, 1H), 7.39 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.04 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 5.62 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.295 - 3.25 (m, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.83 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.75 - 2.66 (m, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.9 - 0.88 (m, 6H).

30

KG-P2 ESI 711.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.44 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 5.82 - 5.76 (m, 1H), 5.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.45 - 3.33 (m, 2H), 3.00 - 2.86 (m, 2H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.69 - 2.47 (m, 2H), 2.04 - 1.90 (m, 7H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

40

【1377】

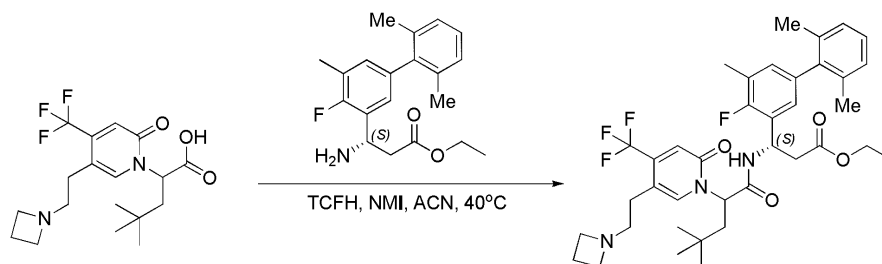
3-130. (3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4, 4 - ジメチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 5, 6' - トリメチルビフェニル - 3 - イル) プロパン酸 (化合物 KH-P1 および KH-P2) の調製

工程 1：(3S) - エチル 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4, 4 - ジメチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 5, 6' - トリメチルビフェニル -

50

3-イル)プロパン酸塩

【化751】



10

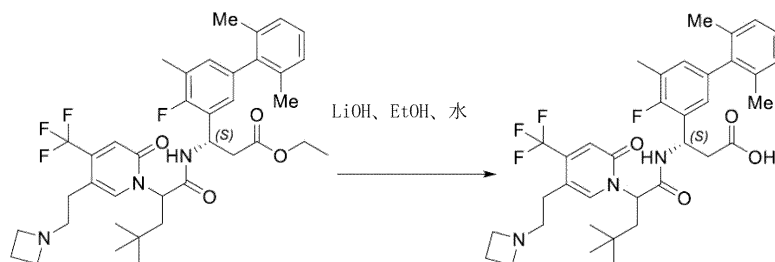
2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4,4-ジメチルペンタン酸(300mg、0.80mmol)、(S)-エチル 3-アミノ-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(264mg、0.80mmol)、NMI(0.5mL)およびTCFH(336mg、1.20mmol)のCH₃CN(5mL)の混合液を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A(30~90% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4,4-ジメチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(250mg)を得た。収率 45%(ESI 686.3 [M+H]⁺)。

20

【1378】

工程2：(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4,4-ジメチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸

【化752】



30

(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4,4-ジメチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(250mg、0.36mmol)を、LiOH-H₂O(76mg、1.80mmol)のMeOH(5mL)とH₂O(0.5mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~60% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のKH-P1(72mg)およびKH-P2(75mg)を得た。

40

【1379】

KH-P1 ESI 658.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.92(s, 1H), 7.17-7.00(m, 3H), 6.86(d, J=6.9Hz, 2H), 6.73(s, 1H), 5.68(s, 1H), 5.54(t, J=6.5Hz, 1H), 4.02(t, J=8.1Hz, 4H), 3.27(t, J=7.1Hz, 2H), 2.83(t, J=7.0Hz, 2H), 2.70(d, J=6.5

50

H z, 2 H), 2.49–2.36 (m, 2 H), 2.29 (d, $J=1.7$ Hz, 3 H), 2.23–2.10 (m, 1 H), 2.03–1.95 (m, 4 H), 1.86 (s, 3 H), 0.90 (s, 9 H).

KH-P2 ESI 658.3 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1 H), 7.19–7.07 (m, 3 H), 7.02–6.85 (m, 3 H), 5.87–5.72 (m, 1 H), 5.69–5.55 (m, 1 H), 4.15 (s, 4 H), 3.47–3.35 (m, 2 H), 3.01–2.75 (m, 2 H), 2.71–2.41 (m, 4 H), 2.41–2.27 (m, 4 H), 2.00 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H), 1.49 (d, $J=13.2$ Hz, 1 H), 0.88 (s, 9 H).

10

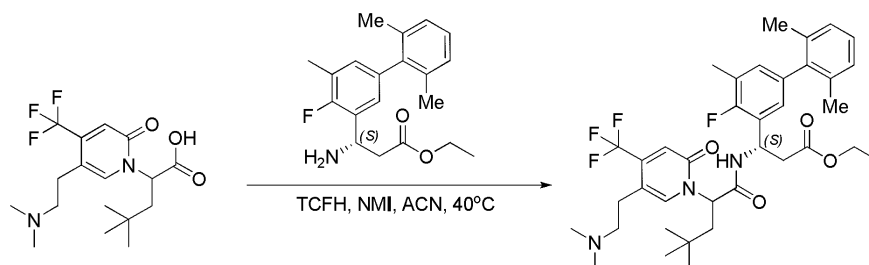
【1380】

3-131. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4,4-ジメチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸(化合物KI-P1およびKI-P2)の調製

工程1: (3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4,4-ジメチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

【化753】

20



2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4,4-ジメチルペンタン酸(250 mg、0.69 mmol)、(S)-エチル 3-アミノ-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(227 mg、0.69 mmol)、NMI(0.5 mL)、およびTCFH(291 mg、1.04 mmol)のCH₃CN(5 mL)の混合液を、室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC A(30~90% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4,4-ジメチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(200 mg)を得た。収率 43% (ESI 674.2 [$M+H$]⁺)。

30

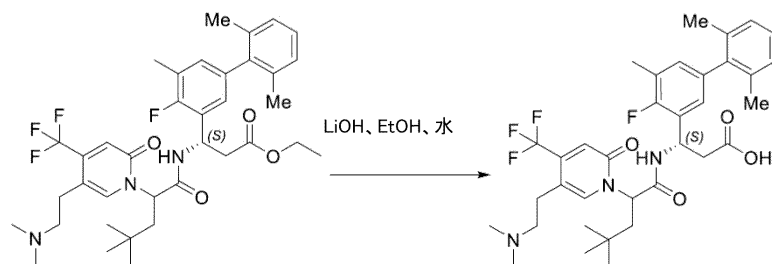
【1381】

40

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4,4-ジメチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸

50

【化 7 5 4】



(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4,4-ジメチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩 (200 mg、0.30 mmol) を、LiOH-H₂O (63 mg、1.50 mmol) の MeOH (5 mL) と H₂O (0.5 mL) の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1 N HCl を用いて pH 4~5 に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 HPLC A (30~60% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の KI-P1 (67 mg) および KI-P2 (62 mg) を得た。

【1382】

KI-P1 ESI 646.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.97 (s, 1H), 7.15-6.98 (m, 3H), 6.84 (d, J=7.1 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.58-5.44 (m, 1H), 3.12-2.84 (m, 4H), 2.77-2.64 (m, 8H), 2.28 (d, J=1.6 Hz, 3H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 4H), 1.79 (s, 3H), 0.91 (s, 9H).

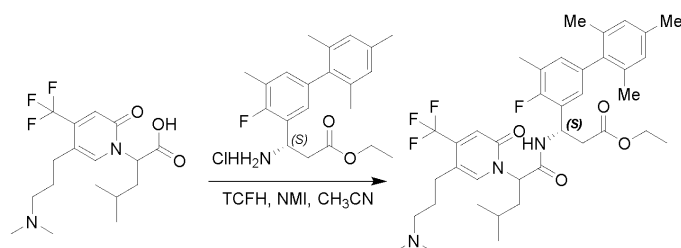
KI-P2 ESI 646.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (s, 1H), 7.19-7.04 (m, 3H), 7.00-6.85 (m, 3H), 5.73 (d, J=10.3 Hz, 1H), 5.66-5.56 (m, 1H), 3.32-3.15 (m, 2H), 3.07-2.95 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.66-2.44 (m, 2H), 2.32 (d, J=1.6 Hz, 3H), 2.30-2.23 (m, 1H), 1.99 (d, J=4.0 Hz, 6H), 1.65-1.51 (m, 1H), 0.86 (d, J=1.7 Hz, 9H).

【1383】

3-132. (3S)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (化合物 KJ-P1 および KJ-P2) の調製

工程1: (3S)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化 7 5 5】



10

20

30

40

50

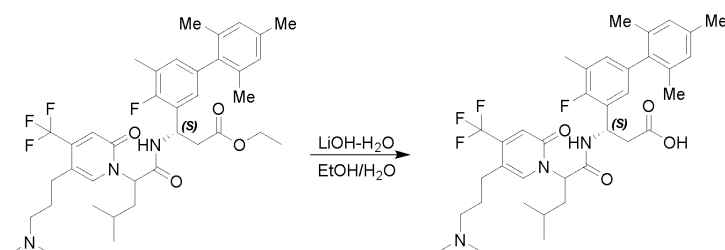
(S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル塩酸塩 (239.3 mg、0.63 mmol)、2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸 (230.0 mg、0.63 mmol)、TCHF (213.2 mg、0.76 mmol) および NMI (206.9 mg、2.52 mmol) の CH₃CN (5 mL) の混合液を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物を C18/40 g カラムでの逆相 HPLC (A: 水 10 mM NH₄HCO₃、B: MeOH、0~100 %) により精製して、明黄色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (270.0 mg) を得た。収率 62% (ESI 688.3 [M+H]⁺)。

10

【1384】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

【化756】



20

(3S)-3-(2-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (270.0 mg、0.39 mmol) を、LiOH-H₂O (49.1 mg、1.17 mmol) の EtOH (2 mL) と水 (0.5 mL) の溶液を用いて室温で1時間処理した。反応混合液を、2N HCl を用いて pH 4~5 に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 HPLC A (30~80% MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の KJ-P1 (84 mg) および KJ-P2 (74 mg) を得た。

30

【1385】

KJ-P1 ESI 660.0 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 (s, 1H), 6.95-6.78 (m, 4H), 6.72 (s, 1H), 5.75-5.69 (m, 1H), 5.58 (t, J=6.8 Hz, 1H), 3.12-2.97 (m, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.72-2.62 (m, 4H), 2.33-2.23 (m, 6H), 2.05-1.88 (m, 7H), 1.80 (s, 3H), 1.43-1.34 (m, 1H), 0.96-0.92 (m, 6H)。

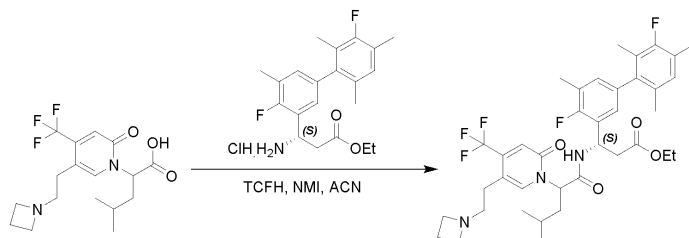
40

KJ-P2 ESI 660.0 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 6.93-6.86 (m, 4H), 6.84 (s, 1H), 5.77-5.72 (m, 1H), 5.60-5.53 (m, 1H), 3.09-2.94 (m, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.73-2.45 (m, 4H), 2.36-2.26 (m, 6H), 2.10-1.85 (m, 9H), 1.65-1.54 (m, 1H), 1.42-1.30 (m, 1H), 0.87-0.81 (m, 6H)。

【1386】

50

3-133. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(3',4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(化合物KK-P1およびKK-P2)の調製
 工程1: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(3',4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル
 【化757】



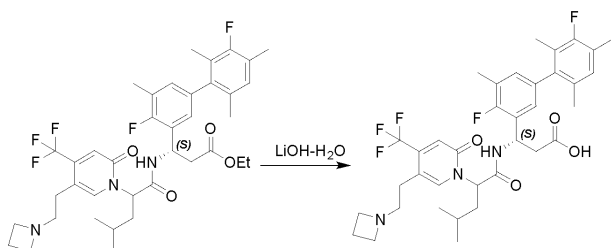
10

2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(230.0mg、0.64mmol)、(S)-3-アミノ-3-(3',4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル塩酸塩(230.0mg、0.64mmol)、TCFH(214.0mg、0.76mmol)、およびNMI(105.0mg、1.28mmol)のCH₃CN(5mL)の混合液を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、C18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、黄色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(3',4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(220mg)を得た。収率50.1%(ESI 704.3 [M+H]⁺)。
 【1387】

20

30

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(3',4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸
 【化758】



40

(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(3',4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(220.0mg、0.31mmol)を、LiOH-H₂O(66.0mg、1.55mmol)のEtOH(4mL)と水(2mL)の溶液を用いて30℃で1時間処理した。反応混合液を、2N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~80% MeCN

50

により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のKK-P1 (85 mg) およびKK-P2 (84 mg)を得た。

【1388】

KK-P1 ESI 676.1 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 6.94–6.76 (m, 3H), 6.77 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.68–5.54 (m, 2H), 4.07–4.02 (s, 4H), 3.28 (d, J=6.7 Hz, 2H), 2.85 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.71–2.68 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.00 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.95–1.88 (m, 3H), 1.80 (d, J=16.8 Hz, 3H), 1.42–4.41 (m, 1H), 0.96–0.92 (m, 6H).

10

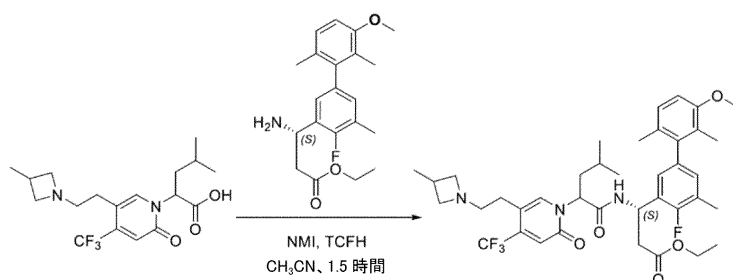
KK-P2 ESI 676.1 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.62 (s, 1H), 6.84–6.78 (m, 4H), 5.64 (dd, J=10.8, 3.3 Hz, 1H), 5.49 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.04–3.99 (m, 4H), 3.31–3.21 (m, 2H), 2.84–2.69 (m, 2H), 2.55–2.50 (m, 1H), 2.44–2.29 (m, 3H), 2.22 (d, J=1.7 Hz, 3H), 2.14 (d, J=1.6 Hz, 3H), 1.91–1.78 (m, 7H), 1.60–1.49 (m, 1H), 1.37–1.22 (m, 1H), 0.80–0.73 (m, 6H).

20

【1389】

3-134. (3S)-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2', 5, 6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)プロパン酸(化合物KL-P1およびKL-P2)の調製
工程1: (3S)-エチル 3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2', 5, 6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)プロパン酸塩

【化759】



30

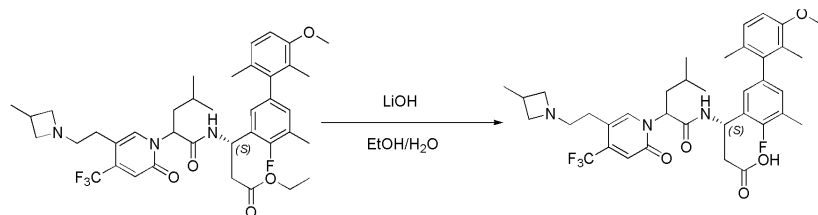
4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸(170 mg、0.45 mmol)、(S)-エチル 3-アミノ-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2', 5, 6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(163 mg、0.45 mmol)、NMI(160 mg、1.96 mmol)、およびTCFH(252 mg、0.9 mmol)のCH₃CN(5 mL)の混合液を室温で1.5時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(DCM:MeOH 9:1)により精製して、黄色固形物として、(3S)-エチル 3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2', 5, 6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)プロパン酸塩(220 mg)を得た。収率 68 % (ESI 716.3 [M+H]⁺)。

40

【1390】

50

工程 2 : (3S) - 3 - (4 - フルオロ - 3' - メトキシ - 2', 5, 6' - トリメチルビフェニル - 3 - イル) - 3 - (4 - メチル - 2 - (5 - (2 - (3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) ペンタンアミド) プロパン酸
【化 760】



10

(3S) - エチル 3 - (4 - フルオロ - 3' - メトキシ - 2', 5, 6' - トリメチルビフェニル - 3 - イル) - 3 - (4 - メチル - 2 - (5 - (2 - (3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) ペンタンアミド) プロパン酸塩 (220mg、0.31mmol) を、LiOH - H₂O (64mg、1.53mmol) の EtOH (3mL) と H₂O (1mL) の溶液を用いて室温で 2 時間処理した。反応混合液を、1N HCl を用いて pH 4 ~ 5 に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 HPLC A (30 ~ 80% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の KL-P1 (73mg) および KL-P2 (100mg) を得た。

20

【1391】

KL-P1 ESI 688.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.02 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.92-6.67 (m, 4H), 5.73-5.51 (m, 2H), 4.18-4.00 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.70-3.55 (m, 2H), 3.31-3.22 (m, 2H), 3.01-2.79 (m, 3H), 2.70 (d, J=6.0Hz, 2H), 2.32 (d, J=25.7Hz, 3H), 1.98 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.82-1.80 (m, 6H), 1.49-1.37 (m, 1H), 1.24 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.94-0.90 (m, 6H).

30

KL-P2 ESI 688.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.00-6.84 (m, 3H), 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.76-5.75 (m, 1H), 5.60 (t, J=7.5Hz, 1H), 4.21 (t, J=9.3Hz, 2H), 3.83 (d, J=1.0Hz, 3H), 3.80-3.67 (m, 2H), 3.46-3.35 (m, 2H), 3.04-2.86 (m, 2H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.71-2.59 (m, 1H), 2.50-2.48 (m, 1H), 2.33 (d, J=1.7Hz, 3H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.93 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.85 (d, J=5.3Hz, 3H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.42-1.40 (m, 1H), 1.29 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.6Hz, 6H).

40

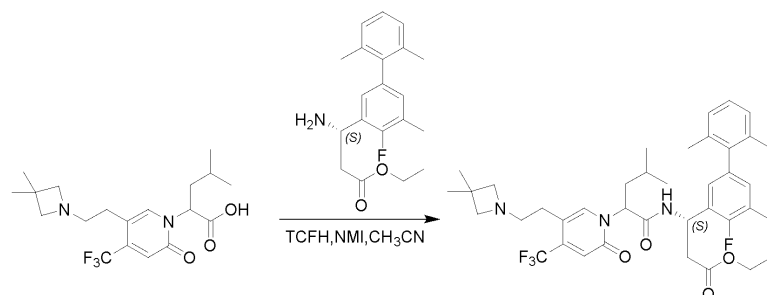
【1392】

3-135. (3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (3, 3 - ジメチルアゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸 (化合物 KM-P1 および KM-P2) の調製

工程 1 : (3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (3, 3 - ジメチルアゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' -

50

ービフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル
【化 7 6 1】



10

(S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (216.6 mg、0.59 mmol)、2 - (5 - (2 - (3, 3 - ジメチルアゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸 (230.0 mg、0.59 mmol)、TCFH (199.2 mg、0.71 mmol)、および NMI (145.3 mg、1.77 mmol) の CH₃CN (5 mL) の混合液を 40℃ で 1 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物を C18 / 40 g カラムでの逆相 HPLC (A : 水 10 mM NH₄HCO₃、B : MeOH、0 ~ 100 %) により精製して、明黄色固形物として、(3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (3, 3 - ジメチルアゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (270.0 mg) を得た。収率 65 % (ESI 700.3 [M+H]⁺)。

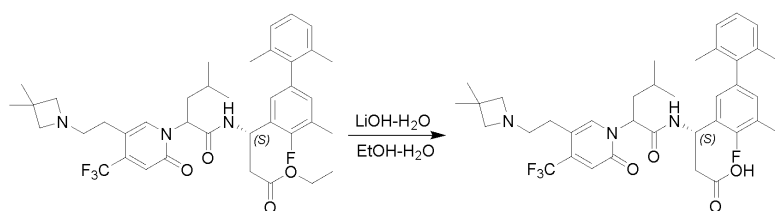
20

【1393】

工程 2 : (3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (3, 3 - ジメチルアゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸

【化 7 6 2】

30



(3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (3, 3 - ジメチルアゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル (270.0 mg、0.39 mmol) を、LiOH-H₂O (49.1 mg、1.17 mmol) の EtOH (2 mL) と H₂O (0.5 mL) の溶液を用いて室温で 1 時間処理した。反応混合液を、2 N HCl を用いて pH 4 ~ 5 に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 HPLC A (30 ~ 80 % MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の KM-P1 (83 mg) および KM-P2 (96 mg) を得た。

40

【1394】

KM-P1 ESI 672.3 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (s, 1H), 7.15 - 7.02 (m, 3H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.72 - 5.61 (m, 2H), 3.84 - 3.

50

7.1 (m, 4H), 3.32–3.20 (m, 2H), 2.85 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.78–2.66 (m, 2H), 2.29 (d, J=1.4 Hz, 3H), 2.04–1.94 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.45–1.38 (m, 1H), 1.34 (s, 6H), 0.94 (t, J=6.6 Hz, 6H).

KM-P2 ESI 672.3 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.17–7.05 (m, 3H), 6.98–6.87 (m, 3H), 5.80–5.75 (m, 1H), 5.62 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 4H), 3.42 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.00–2.74 (m, 2H), 2.66–2.46 (m, 2H), 2.33 (d, J=1.7 Hz, 3H), 2.05–1.94 (m, 7H), 1.66–1.58 (m, 1H), 1.47–1.35 (m, 7H), 0.89 (d, J=6.6 Hz, 6H).

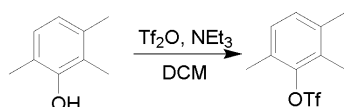
10

【1395】

3-136. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',3',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(化合物KN-P1およびKN-P2)

工程1: 2,3,6-トリメチルフェニル トリフルオロメタンスルホン酸塩

【化763】



20

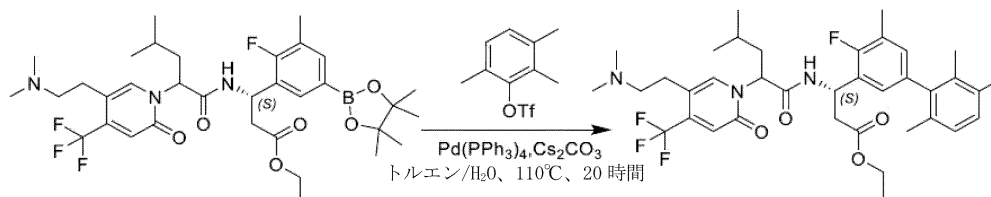
2,3,6-トリメチルフェノール(5.0 g、36.7 mmol)およびトリエチルアミン(11.1 g、110.1 mmol)のDCM(100 mL)の混合液を、0℃に冷却した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物(15.5 g、55.1 mmol)を反応混合液に滴下して加えて、混合液を0℃で3時間攪拌した。混合液をNH₄Cl水溶液(50 mL)でクエンチした。有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して、ろ過液を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム(石油エーテル)により精製して、無色油状物として、2,3,6-トリメチルフェニル トリフルオロメタンスルホン酸塩(8.0 g)を得た。収率81%。(Massなし) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.03 (dd, J=19.3, 7.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (d, J=5.2 Hz, 6H)。

30

【1396】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',3',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

【化764】



40

(3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2-フルオロ-3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン酸エチル(250.0 mg、0.37 mmol)、2,3,6-トリメチルフェニル トリフルオロメタンスルホン酸塩(119.1 mg、0.44 mmol)、Cs₂CO₃(361.6 mg、1.11 mmol)、お

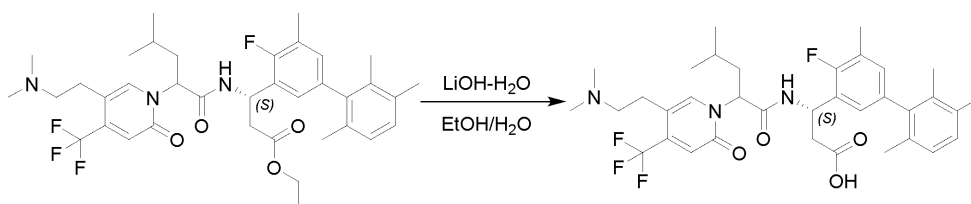
50

よび $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (42.7 mg、0.037 mmol) のトルエン (6 mL) と H_2O (0.6 mL) の混合液お、窒素雰囲気下、110℃で20時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合液を濾過し、ろ過液を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (EtOAc) により精製して、明黄色油状物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',3',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (110 mg) を得た。収率 45 % (ESI 674.3 (M+H)⁺)

【1397】

工程3: (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',3',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

【化765】



(3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',3',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (110.0 mg、0.16 mmol) を、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (35.6 mg、0.80 mmol) の EtOH (2 mL) と水 (0.5 mL) の溶液を用いて室温で1時間処理した。反応混合液を、2N HCl を用いて pH 4~5 に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 HPLC A (30~80% MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の KN-P1 (47 mg) および KN-P2 (39 mg) を得た。

【1398】

KN-P1 ESI 646.3 (M+H)⁺ ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.91 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.97-6.72 (m, 4H), 5.71-5.66 (m, 1H), 5.58-5.54 (m, 1H), 3.16-3.00 (m, 2H), 2.96-2.91 (m, 2H), 2.79-2.64 (m, 8H), 2.32-2.21 (m, 6H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.92 (d, $J=12.7$ Hz, 3H), 1.74 (d, $J=9.6$ Hz, 3H), 1.47-1.39 (m, 1H), 0.96-0.91 (m, 6H).
KN-P2 ESI 646.2 (M+H)⁺ ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 7.03 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.94-6.85 (m, 3H), 5.74-5.70 (m, 1H), 5.62 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.28-3.16 (m, 2H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.82 (d, $J=4.2$ Hz, 6H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.56-2.49 (m, 1H), 2.32 (d, $J=1.5$ Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.03-1.84 (m, 7H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.42-1.35 (m, 1H), 0.92-0.82 (m, 6H).

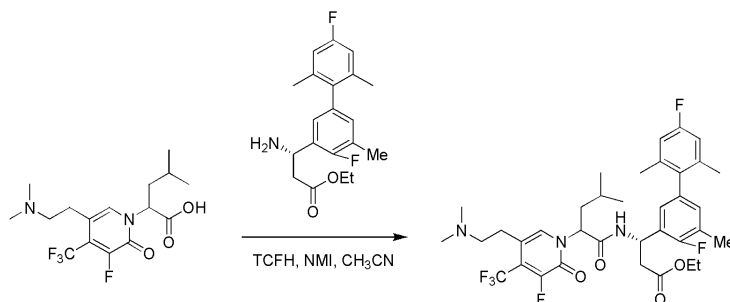
【1399】

3-137. (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチル

ペンタンアミド) プロパン酸 (化合物 K O - P 1 および K O - P 2) の調製

工程 1: (3 S) - エチル 3 - (4, 4' - ジフルオロ - 2', 5, 6' - トリメチルビフェニル - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 3 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸塩

【化 7 6 6】



10

2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 3 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタン酸 (150 mg、0.41 mmol)、(S) - エチル 3 - アミノ - 3 - (4, 4' - ジフルオロ - 2', 5, 6' - トリメチルビフェニル - 3 - イル) プロパン酸塩 (142 mg、0.41 mmol)、TCFH (230 mg、0.82 mmol)、および NMI (67 mg、0.82 mmol) の CH₃CN (6 mL) の混合液を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム (DCM: MeOH 10:1) により精製して、黄色油状物として、(3 S) - エチル 3 - (4, 4' - ジフルオロ - 2', 5, 6' - トリメチルビフェニル - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 3 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸塩 (120 mg) を得た。収率 42% (ESI 696.1 (M+H)⁺)。

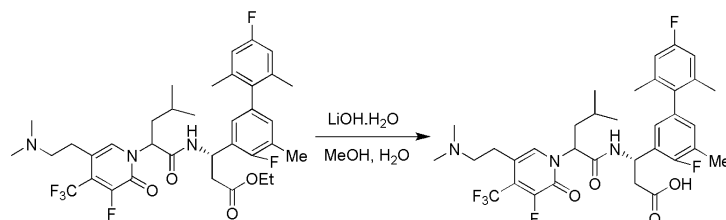
20

【1400】

工程 2: (3 S) - 3 - (4, 4' - ジフルオロ - 2', 5, 6' - トリメチルビフェニル - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 3 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸

30

【化 7 6 7】



40

(3 S) - エチル 3 - (4, 4' - ジフルオロ - 2', 5, 6' - トリメチルビフェニル - 3 - イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 3 - フルオロ - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸塩 (120 mg、0.17 mmol) を、LiOH·H₂O (36 mg、0.85 mmol) の MeOH (4 mL) と H₂O (1 mL) の溶液を用いて室温で 2 時間処理した。反応混合液を、1 N HCl を用いて pH 4~5 に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 HPLC A (30~60% MeCN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物の K O - P 1 (42 mg) および K O - P 2 (47 mg) を得た。

【1401】

50

KO-P1 ESI 668.2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.71 (s, 1H), 6.88–6.79 (m, 4H), 5.68 (t, J=8.0 Hz, 1H), 5.55 (t, J=6.8 Hz, 1H), 3.09 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.00 (d, J=7.9 Hz, 2H), 2.81–2.68 (m, 8H), 2.29 (s, 3H), 1.98 (d, J=10.1 Hz, 5H), 1.83 (s, 3H), 1.48–1.41 (m, 1H), 0.96–0.92 (m, 6H).

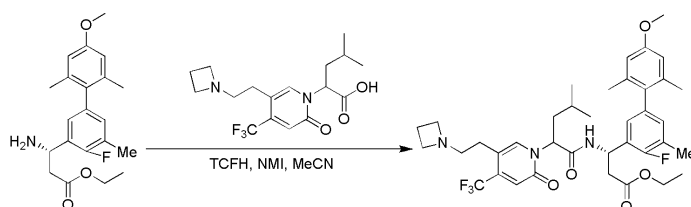
KO-P2 ESI 668.2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.66 (s, 1H), 6.93 (t, J=7.5 Hz, 2H), 6.84 (d, J=9.6 Hz, 2H), 5.74–5.70 (m, 1H), 5.63 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.29–3.15 (m, 2H), 3.06–3.00 (m, 2H), 2.83 (d, J=7.9 Hz, 6H), 2.67–2.59 (m, 1H), 2.55–2.49 (m, 1H), 2.32 (d, J=1.2 Hz, 3H), 2.08–1.96 (m, 7H), 1.76–1.66 (m, 1H), 1.42–1.37 (m, 1H), 0.90–0.85 (m, 6H).

【1402】

3-138. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-4'-メトキシ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸(化合物KP-P1およびKP-P2)の調製

工程1: (3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-4'-メトキシ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩

【化768】



(S)-エチル 3-アミノ-3-(4-フルオロ-4'-メトキシ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(170mg、0.47mmol)、2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタン酸(169mg、0.47mmol)、TCFH(263mg、0.94mmol)、およびNMI(241mg、2.94mmol)のCH₃CN(6mL)の混合液を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラム(DCM:MeOH 10:1)により精製して、黄色油状物として、(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-4'-メトキシ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(140mg)を得た。収率 42%(ESI 702.2 (M+H)⁺)。

【1403】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-4'-メトキシ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸

10

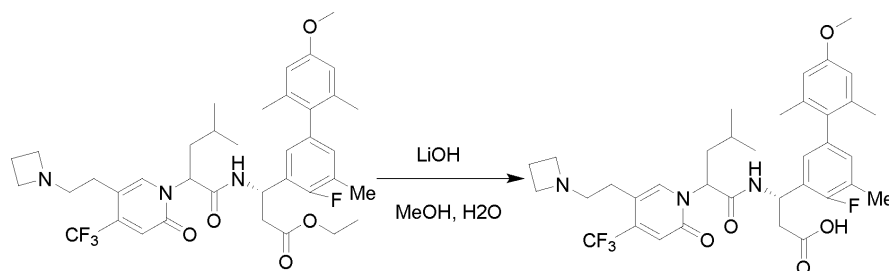
20

30

40

50

【化 7 6 9】



(3S)-エチル 3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-4'-メトキシ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(140mg、0.2mmol)を、LiOH-H₂O(42mg、1mmol)のMeOH(4mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~60% MeCN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のKP-P1(48mg)およびKP-P2(47mg)を得た。

【1404】

KP-P1 ESI 674.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.85(s, 1H), 6.89-6.85(m, 2H), 6.80(s, 1H), 6.64(d, J=6.8Hz, 2H), 5.67-5.57(m, 2H), 4.05-4.00(m, 4H), 3.79(s, 3H), 3.29(d, J=6.6Hz, 2H), 2.86(t, J=6.9Hz, 2H), 2.77-2.65(m, 2H), 2.53-2.38(m, 2H), 2.29(d, J=1.3Hz, 3H), 2.06-1.92(m, 5H), 1.86(s, 3H), 1.51-1.29(m, 1H), 0.96-0.92(m, 6H).

KP-P2 ESI 674.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.75(s, 1H), 6.95-6.90(m, 3H), 6.67(s, 2H), 5.79-5.75(m, 1H), 5.61(t, J=7.6Hz, 1H), 4.14(t, J=8.0Hz, 4H), 3.80(s, 3H), 3.46-3.41(m, 1H), 3.39-3.34(m, 1H), 2.96-2.92(m, 1H), 2.84-2.81(m, 1H), 2.67-2.63(m, 1H), 2.55-2.44(m, 3H), 2.32(d, J=1.4Hz, 3H), 2.05-1.93(m, 7H), 1.71-1.61(m, 1H), 1.45-1.38(m, 1H), 0.90-0.88(m, 6H).

【1405】

3-139. (3S)-3-(3-シクロプロピル-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(化合物KQ-P1およびKQ-P2)の調製
工程1: (3S)-3-(3-シクロプロピル-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル

(S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(162.4mg、0.47mmol)、3-シクロプロピル-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパン酸(150.0mg、0.43mmol)、TCHF(144.8mg、0.52mmol)、およびNMI(1

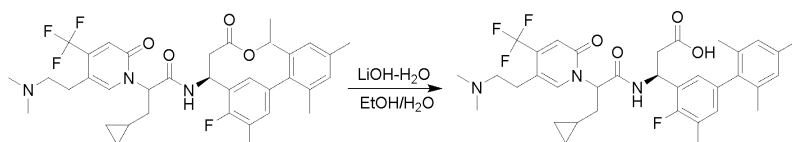
05.9mg、1.29mmol)のCH₃CN(5mL)の混合液を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をC18/40gカラムでの逆相HPLC(A:水10mM NH₄HCO₃、B:MeOH、0~100%)により精製して、黄色固形物として、(3S)-3-(3-シクロプロピル-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(120.0mg)を得た。収率41.2%(ESI 672.3 [M+H]⁺)。

【1406】

工程2: (3S)-3-(3-シクロプロピル-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

10

【化770】



(3S)-3-(3-シクロプロピル-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル(100.0mg、0.15mmol)を、LiOH-H₂O(18.9mg、0.45mmol)のEtOH(2mL)と水(0.5mL)の溶液を用いて室温で0.5時間処理した。反応混合液を、2N HClを用いてpH6~7に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~80% MeCN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のKQ-P1(22mg)およびKQ-P2(20mg)を得た。

20

【1407】

KQ-P1 ESI 644.2 (M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.74(s, 1H), 6.78-6.61(m, 4H), 6.55(s, 1H), 5.49-5.37(m, 2H), 2.94-2.88(m, 2H), 2.82-2.69(m, 2H), 2.66-2.44(m, 8H), 2.19-2.03(m, 6H), 1.92-1.85(m, 1H), 1.82-1.71(m, 4H), 1.60(s, 3H), 0.56-0.38(m, 1H), 0.34-0.19(m, 2H), 0.07-0.17(m, 2H)。

30

KQ-P2 ESI 644.2 (M+H)⁺ ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.82(s, 1H), 6.98-6.79(m, 5H), 5.70(dd, J=10.3, 4.1Hz, 1H), 5.57(t, J=7.4Hz, 1H), 3.27-3.15(m, 2H), 2.96(t, J=6.9Hz, 2H), 2.79(s, 6H), 2.69-2.42(m, 2H), 2.34-2.20(m, 6H), 2.14-1.99(m, 1H), 1.92(d, J=10.7Hz, 6H), 1.67-1.49(m, 1H), 0.55(dd, J=13.0, 6.4Hz, 1H), 0.57-0.53(m, 2H), 0.08-0.16(m, 2H)。

40

【1408】

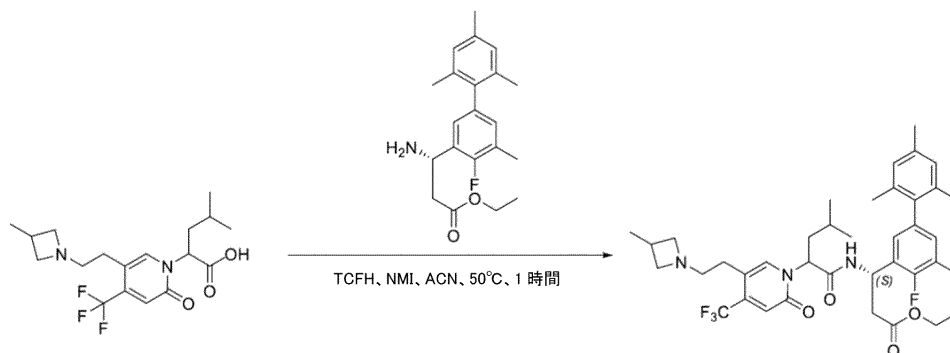
3-140. (3S)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)-3-(4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)プロパン酸(化合物KR-P1およびKR-P2)の調製

工程1: (3S)-エチル 3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフ

50

エニル-3-イル)-3-(4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)プロパン酸塩

【化771】

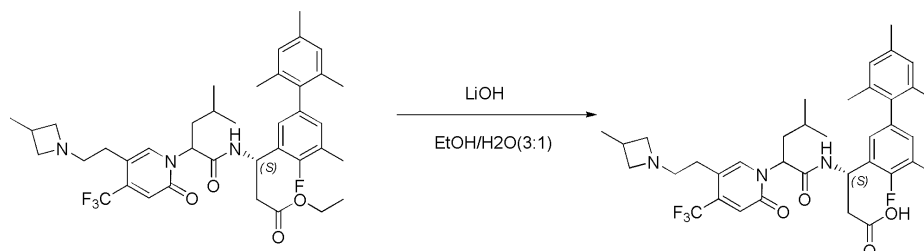


4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸(240mg、0.58mmol)、(S)-エチル 3-アミノ-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸塩(200mg、0.58mmol)、NMI(142mg、1.74mmol)、およびTCFH(243mg、0.87mmol)のCH₃CN(10mL)の混合液を50°Cで1時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(DCM:MeOH 15:1)により精製して、黄色油状物として、(3S)-エチル 3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)-3-(4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)プロパン酸塩(310mg)を得た。収率 75.7% (ESI 700.3 [M+H]⁺)。

【1409】

工程2: (3S)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)-3-(4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)プロパン酸

【化772】



(3S)-エチル 3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)-3-(4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)プロパン酸塩(310mg、0.44mmol)を、LiOH-H₂O(56mg、1.33mmol)のEtOH(2mL)とH₂O(1mL)の溶液を用いて室温で30分間処理した。反応混合液を、1N HClを用いてpH4~5に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A(30~70% CH₃CN)により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成物のKR-P1(60mg)およびKR-P2(118mg)を得た。

【1410】

KR-P1 ESI 672.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 6.86–6.82 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 5.66–5.64 (m, 1H), 5.61–5.53 (m, 1H), 4.14–4.01 (m, 2H), 3.63–3.59 (m, 2H), 3.30–3.20 (m, 2H), 2.89–2.82 (m, 3H), 2.73–2.64 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.01–1.90 (m, 5H), 1.81 (s, 3H), 1.49–1.36 (m, 1H), 1.24 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.94 (t, J=7.2Hz, 6H).

KR-P2 ESI 672.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.76 (s, 1H), 6.98–6.83 (m, 5H), 5.78–5.76 (m, 1H), 5.61–5.59 (m, 1H), 4.24–4.21 (m, 2H), 3.75–3.70 (m, 2H), 3.47–3.33 (m, 2H), 3.01–2.85 (m, 2H), 2.88–2.73 (m, 1H), 2.65–2.61 (m, 1H), 2.58–2.44 (m, 1H), 2.33–2.22 (m, 6H), 2.01–1.86 (m, 7H), 1.60–1.55 (m, 1H), 1.45–1.34 (m, 1H), 1.29 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.85–0.80 (m, 6H).

10

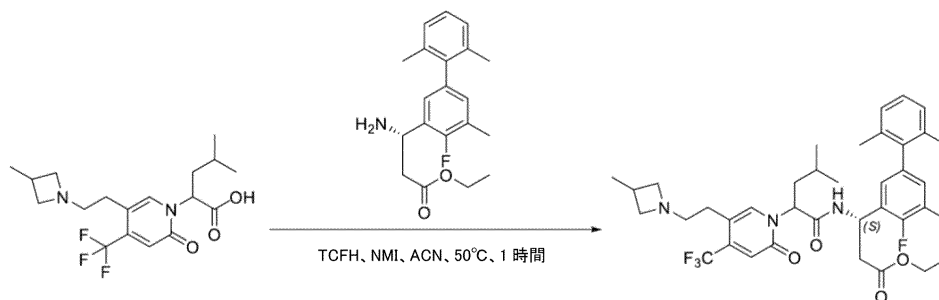
【1411】

3-141. (3S)-3-(4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)プロパン酸 (化合物KS-P1およびKS-P2) の調製

20

工程1: (3S)-エチル 3-(4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)プロパン酸塩

【化773】



30

4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタン酸 (250mg、0.61mmol)、(S)-3-アミノ-3-(4-フルオロ-4'-メトキシ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (201mg、0.61mmol)、NMI (150mg、1.83mmol)、およびTCFH (256mg、0.91mmol) のCH₃CN (10mL) の混合液を50°Cで1時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (DCM:MeOH 10:1) により精製して、黄色油状物として、(3S)-エチル 3-(4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)プロパン酸塩 (320mg) を得た。収率 76.6% (ESI 686.2 [M+H]⁺)。

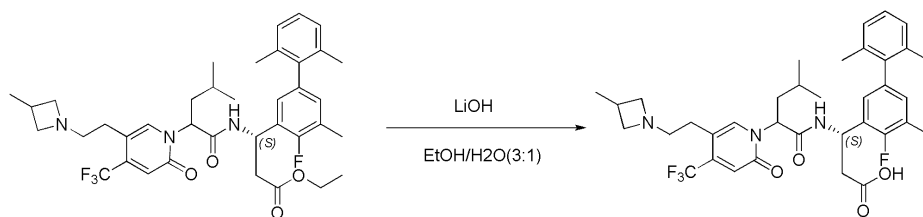
40

【1412】

工程2: (3S)-3-(4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(4-メチル-2-(5-(2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)プロパン酸塩 (320mg) を得た。

50

ル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) ペンタン
 アミド) プロパン酸
 【化 7 7 4】



10

(3S) - エチル 3 - (4 - フルオロ - 2', 5, 6' - トリメチルビフェニル - 3 - イル)
) - 3 - (4 - メチル - 2 - (5 - (2 - (3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) エチル)
 - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) ペンタンアミ
 ド) プロパン酸塩 (320mg、0.47mmol) を、LiOH - H₂O (59mg、
 1.41mmol) の EtOH (2mL) と H₂O (1mL) の溶液を用いて室温で30
 分間処理した。反応混合液を、1N HCl を用いて pH 4 ~ 5 に酸性化した。溶媒を真
 空中で除去し、残留物を分取 HPLC A (30 ~ 60% CH₃CN) により精製して、
 白色固形物として、ジアステレオマー生成物の KS - P1 (75mg) および KS - P2
 (132mg) を得た。

【1413】

20

KS - P1 ESI 658.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD)
 δ 7.86 (s, 1H), 7.15 - 6.99 (m, 3H), 6.94 - 6.81
 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 5.61 - 5.63 (m, 2H), 4.07 -
 4.09 (m, 2H), 3.60 - 3.62 (m, 2H), 3.22 - 3.24 (m, 2
 H), 2.94 - 2.76 (m, 3H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 2.28 -
 2.29 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.
 41 - 1.42 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.9Hz, 3H), 0.97 -
 0.88 (m, 6H).

KS - P2 ESI 658.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD)
 δ 7.76 (s, 1H), 7.11 - 7.09 (m, 3H), 6.98 - 6.81 (m,
 3H), 5.77 - 5.75 (m, 1H), 5.61 (t, J = 7.6Hz, 1H)
 , 4.21 - 4.18 (m, 2H), 3.75 - 3.72 (m, 2H), 3.44 - 3.
 34 (m, 2H), 3.05 - 2.85 (m, 2H), 2.85 - 2.71 (m, 1H)
 , 2.65 - 2.63 (m, 1H), 2.52 - 2.50 (m, 1H), 2.33 (d
 , J = 1.4Hz, 3H), 2.03 - 1.90 (m, 7H), 1.65 - 1.59 (m
 , 1H), 1.43 - 1.38 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.9Hz, 3H),
 0.89 - 0.82 (m, 6H).

30

【1414】

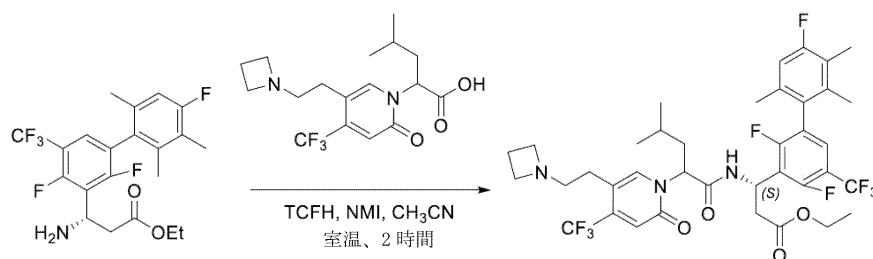
3 - 142. (3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) -
 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペ
 ンタンアミド) - 3 - (2, 4, 4' - トリフルオロ - 2', 3', 6' - トリメチル - 5 - (ト
 リフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸 (化合物 KT -
 P1 および KT - P2) の調製

40

工程 1: (3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オ
 キソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペン
 タンアミド) - 3 - (2, 4, 4' - トリフルオロ - 2', 3', 6' - トリメチル - 5 - (トリフ
 ルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸エチル

50

【化 7 7 5】

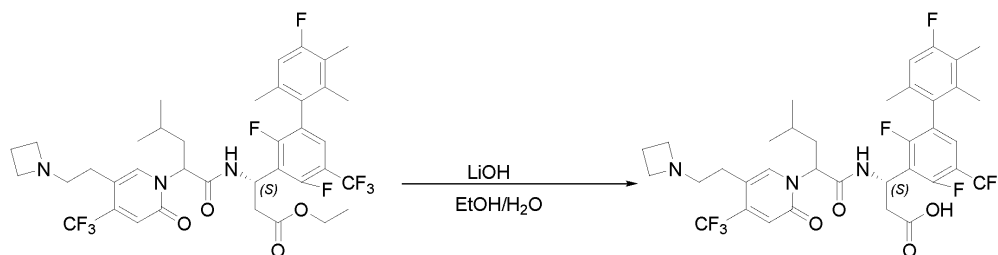


(3S)-3-アミノ-3-(2,4,4'-トリフルオロ-2',3',6'-トリメチル-10
5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (140 mg、0.32 mmol)、2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチル
ペンタン酸 (116 mg、0.32 mmol)、TCFH (179 mg、0.64 mmol)、およびNMI (131 mg、1.6 mmol) のCH₃CN (5 mL) の混合液を
室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、残留物をC18/40 gカラムでの逆相
HPLC (A:水 10 mM NH₄HCO₃、B:CH₃OH、0~85%) により精製
して、黄色固形物として、(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)
エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-
メチルペンタンアミド)-3-(2,4,4'-トリフルオロ-2',3',6'-トリメチ
ル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチ
ル (140 mg) を得た。収率 56.4 % (ESI 776.3 [M+H]⁺)。 20

【1415】

工程2: (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-
オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペン
タンアミド)-3-(2,4,4'-トリフルオロ-2',3',6'-トリメチル-5-(トリ
フルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸

【化 7 7 6】



30

(3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-
-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)
-3-(2,4,4'-トリフルオロ-2',3',6'-トリメチル-5-(トリフルオロメ
チル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸エチル (140 mg、0.18
mmol) を、LiOH-H₂O (22 mg、0.54 mmol) のEtOH (4 mL)
とH₂O (1 mL) の溶液を用いて室温で2時間処理した。反応混合液を、1 N HCl
を用いてpH 5~6に酸性化した。溶媒を真空中で除去し、残留物を分取HPLC A (30~65% CH₃CN) により精製して、白色固形物として、ジアステレオマー生成
物のKT-P1 (24 mg) およびKT-P2 (30 mg) を得た。 40

【1416】

KT-P1 ESI 748.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.81 (s, 1H), 7.39 (m, J=7.5 Hz, 1H), 6.99-6.80 (m, 2H), 5.71 (m, J=9.2, 5.9 Hz, 2H), 4.12 (m, J=8.1 Hz, 4H), 3.42-3.30 (m, 2H), 2.99-2.71 (m, 50

4 H), 2.52–2.35 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.09–1.93 (m, 5 H), 1.86 (s, 3 H), 1.45–1.32 (m, 1 H), 0.94 (m, J=6.9 Hz, 6 H).

KT-P2 ESI 748.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.72 (s, 1 H), 7.44 (m, J=7.6 Hz, 1 H), 7.00–6.77 (m, 2 H), 5.90 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 5.63 (m, J=7.7 Hz, 1 H), 4.12 (m, J=8.1 Hz, 4 H), 3.39 (m, J=19.1, 13.7 Hz, 2 H), 2.86 (m, J=14.4, 13.3 Hz, 3 H), 2.60 (m, J=15.6, 4.2 Hz, 1 H), 2.45 (m, J=8.1 Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.94 (m, J=21.4, 9.3, 4.8 Hz, 7 H), 1.72 (m, J=14.4, 7.3 Hz, 1 H), 1.33 (m, J=13.4, 6.7 Hz, 1 H), 0.88 (m, J=10.6, 6.6 Hz, 6 H).

【1417】

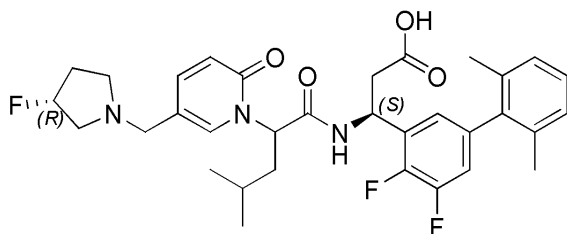
実施例4：本発明の例示的化合物の特徴解析

以下の化合物を、実施例3で使用された方法と似た方法を使用して合成した。

【1418】

4-1. (3S)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物BB-P1およびBB-P2)

【化777】



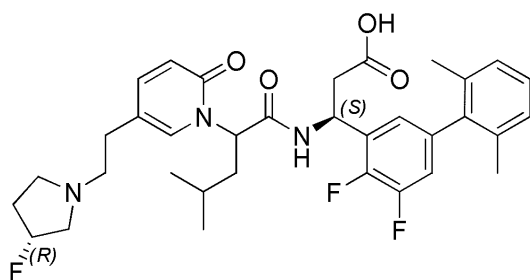
BB-P1 ESI 598.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.74 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 7.53–7.42 (m, 1 H), 7.16–7.00 (m, 3 H), 6.93–6.80 (m, 2 H), 6.42 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 5.71 (t, J=8.1 Hz, 1 H), 5.55 (t, J=7.1 Hz, 1 H), 5.34–5.13 (m, 1 H), 3.80–3.61 (m, 2 H), 3.17–2.93 (m, 3 H), 2.83–2.63 (m, 3 H), 2.33–2.16 (m, 1 H), 2.16–2.02 (m, 1 H), 1.98 (s, 3 H), 1.92 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 1.83 (s, 3 H), 1.47–1.33 (m, 1 H), 0.99–0.87 (m, 6 H).

BB-P2 ESI 598.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.69 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.62–7.51 (m, 1 H), 7.16–7.01 (m, 3 H), 6.99–6.84 (m, 2 H), 6.54 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 5.80–5.69 (m, 1 H), 5.51–5.45 (m, 1 H), 5.33 (d, J=54.4 Hz, 1 H), 4.18 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.83 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.55–3.31 (m, 4 H), 2.73–2.64 (m, 1 H), 2.58–2.46 (m, 1 H), 2.42–2.18 (m, 2 H), 2.03–1.86 (m, 7 H), 1.58–1.36 (m, 2 H), 0.84 (s, 6 H).

【1419】

4-2. (3S)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(

ジアステレオマー化合物BC-P1およびBC-P2)
【化778】



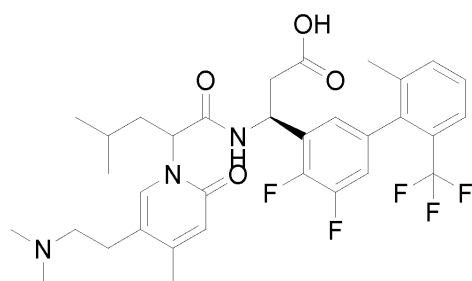
BC-P1 ESI 612.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.63 (s, 1H), 7.45 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.22-7.04 (m, 3H), 6.98-6.87 (m, 1H), 6.80 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.43 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.68-5.57 (m, 1H), 5.50 (d, J=5.7 Hz, 1H), 5.29 (d, J=53.5 Hz, 1H), 3.48-3.33 (m, 1H), 3.31-3.02 (m, 5H), 2.83-2.57 (m, 4H), 2.42-2.10 (m, 2H), 2.05-1.81 (m, 8H), 1.51-1.35 (m, 1H), 0.98-0.79 (m, 6H).

BC-P2 ESI 612.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.61 (s, 1H), 7.47 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.19-7.00 (m, 3H), 6.97-6.90 (m, 1H), 6.86 (d, J=4.7 Hz, 1H), 6.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.66-5.52 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 3.66-3.32 (m, 5H), 3.16 (s, 1H), 2.83 (s, 2H), 2.63 -- 2.42 (m, 2H), 2.30 (d, J=29.3 Hz, 2H), 2.05-1.85 (m, 8H), 1.45-1.30 (m, 1H), 0.88 (t, J=6.1 Hz, 6H).

【1420】

4-3. (3S)-3-(4,5-ジフルオロ-2'-メチル-6'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物BD-P1およびBD-P2)

【化779】



BD-P1 ESI 636.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.65-7.46 (m, 4H), 7.03-6.87 (m, 2H), 6.30 (d, J=21.6 Hz, 1H), 5.55-5.52 (m, 2H), 3.18-3.02 (m, 2H), 2.88-2.84 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.67-2.64 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 2H), 1.97-1.85 (m, 3H), 1.45-1.35 (m, 1H), 0.94-0.90 (m, 6H).

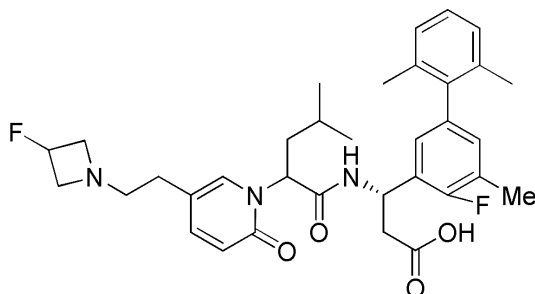
BD-P2 ESI 636.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.67-7.44 (m, 4H), 7.08-6.91 (m, 2H), 6.42 (d, J=20.9 Hz, 1H), 5.70-5.51 (m, 2H), 3.32-3.23

(m, 1H), 3.20–3.18 (m, 1H), 2.99–2.74 (m, 8H), 2.64–2.59 (m, 1H), 2.52–2.47 (m, 1H), 2.28–2.26 (d, J=10.0 Hz, 3H), 2.07–2.06 (d, J=6.6 Hz, 3H), 2.00–1.88 (m, 1H), 1.81–1.65 (m, 1H), 1.43–1.32 (m, 1H), 0.90–0.87 (m, 6H).

【1421】

4-4. (3S)-3-(4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物BE-P1およびBE-P2)

【化780】



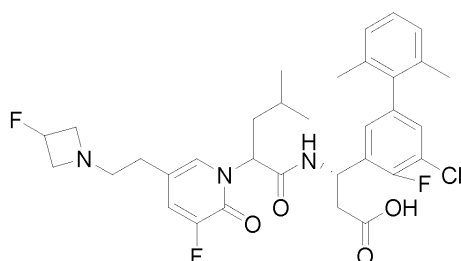
BE-P1 ESI 594.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.52 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.47–7.39 (m, 1H), 7.19–7.02 (m, 3H), 6.89 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.83–6.73 (m, 1H), 6.48 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.69–5.57 (m, 1H), 5.54–5.43 (m, 1H), 5.33–5.09 (m, 1H), 4.20–4.06 (m, 1H), 4.03–3.87 (m, 1H), 3.78–3.63 (m, 2H), 3.27–3.06 (m, 2H), 2.77–2.53 (m, 4H), 2.31 (d, J=1.3 Hz, 3H), 2.03–1.85 (m, 8H), 1.58–1.34 (m, 1H), 1.03–0.84 (m, 6H).

BE-P2 ESI 594.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.57–7.41 (m, 2H), 7.23–7.05 (m, 3H), 6.92 (d, J=6.9 Hz, 2H), 6.56 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.67–5.57 (m, 2H), 5.46–5.17 (m, 1H), 4.50–4.24 (m, 2H), 4.08–3.89 (m, 2H), 3.42–3.35 (m, 2H), 2.86–2.60 (m, 3H), 2.57–2.45 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.05–1.91 (m, 7H), 1.86–1.71 (m, 1H), 1.48–1.32 (m, 1H), 0.91 (t, J=6.3 Hz, 6H).

【1422】

4-5. (3S)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2', 6'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物BD2-P1およびBD2-P2)

【化781】



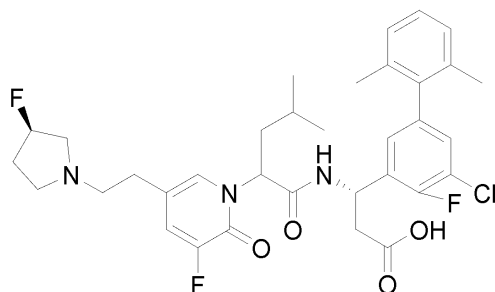
BD2-P1 ESI 632.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.69–7.28 (m, 2H), 7.23–7.05 (m, 4H), 6.97 (dd, J=6.3, 1.9Hz, 1H), 5.69 (dd, J=9.4, 6.8Hz, 1H), 5.52 (t, J=6.4Hz, 1H), 5.25 (dt, J=57.2, 4.2Hz, 1H), 4.15 (dt, J=44.5, 9.1Hz, 2H), 3.96–3.70 (m, 2H), 3.23 (dt, J=11.3, 5.6Hz, 2H), 2.94–2.45 (m, 4H), 2.13–1.80 (m, 8H), 1.59–1.25 (m, 1H), 1.15–0.78 (m, 6H).

BD2-P2 ESI 632.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.54–7.27 (m, 2H), 7.14 (dt, J=12.8, 6.1Hz, 5H), 5.87–5.52 (m, 2H), 5.30 (dt, J=57.3, 4.4Hz, 1H), 4.43–4.14 (m, 2H), 4.06–3.75 (m, 2H), 3.33–3.25 (m, 2H), 2.87–2.40 (m, 4H), 2.17–1.85 (m, 7H), 1.88–1.67 (m, 1H), 1.50–1.22 (m, 1H), 0.91 (d, J=6.6Hz, 6H).

【1423】

4-6. (3S)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2', 6'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物BE2-P1およびBE2-P2)

【化782】



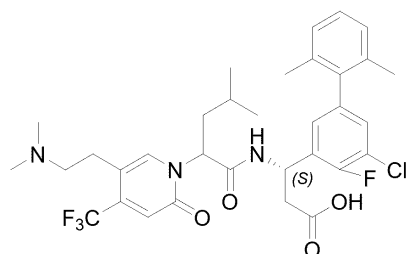
BE2-P1 ESI 646.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.51 (s, 1H), 7.37 (d, J=10.2Hz, 1H), 7.16–7.08 (m, 4H), 6.98–6.97 (m, 1H), 5.71–5.67 (m, 1H), 5.52–5.49 (m, 1H), 5.35–5.21 (m, 1H), 3.41–3.12 (m, 6H), 2.81–2.69 (m, 4H), 2.37–2.20 (m, 2H), 2.05–1.88 (m, 8H), 1.44–1.40 (m, 1H), 0.96–0.92 (m, 6H).

BE2-P2 ESI 646.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.51 (s, 1H), 7.40 (d, J=10.2Hz, 1H), 7.18–7.06 (m, 5H), 5.70–5.58 (m, 2H), 5.41–5.27 (m, 1H), 3.67–3.21 (m, 6H), 2.88–2.83 (m, 2H), 2.60–2.53 (m, 2H), 2.39–2.27 (m, 2H), 1.97–1.83 (m, 7H), 1.83–1.76 (m, 1H), 1.40–1.35 (m, 1H), 0.91–0.89 (m, 6H).

【1424】

4-7. (3S)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2', 6'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物BF-P1およびBF-P2)

【化 7 8 3】



BF-P1 ESI 652.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.91 (s, 1H), 7.11–7.03 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 5.82–5.62 (m, 1H), 5.62–5.46 (m, 1H), 3.21–2.89 (m, 4H), 2.83 (s, 6H), 2.77–2.72 (m, 2H), 2.05–1.89 (m, 5H), 1.83 (s, 3H), 1.46–1.40 (m, 1H), 0.98–0.93 (m, 6H).

10

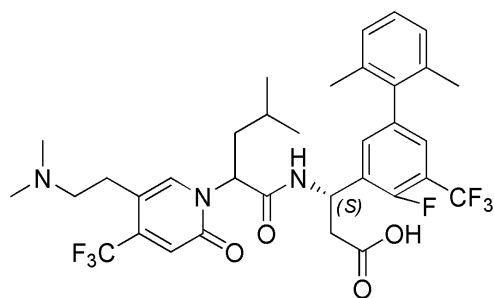
BF-P2 ESI 652.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.91 (s, 1H), 7.24–7.04 (m, 5H), 6.89 (s, 1H), 5.75–5.70 (m, 1H), 5.66–5.62 (m, 1H), 3.29–3.21 (m, 2H), 3.09–2.98 (m, 2H), 2.84 (d, J=5.9 Hz, 6H), 2.68–2.53 (m, 2H), 2.03–1.86 (m, 7H), 1.76–1.69 (m, 1H), 1.42–1.33 (m, 1H), 0.88–0.86 (m, 6H).

20

【1 4 2 5】

4-8. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物BG-P1およびBG-P2)

【化 7 8 4】



30

BG-P1 ESI 686.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 7.39 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.19 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.73–5.64 (m, 1H), 5.62–5.59 (m, 1H), 3.17–3.12 (m, 2H), 2.97 (d, J=8.4 Hz, 2H), 2.80 (d, J=11.1 Hz, 6H), 2.76–2.73 (m, 2H), 2.11–1.89 (m, 5H), 1.82 (s, 3H), 1.47–1.41 (m, 1H), 0.98–0.93 (m, 6H).

40

BG-P2 ESI 686.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 7.44 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.22–7.18 (m, 1H), 7.14 (d, J=7.3 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.76–5.72 (m, 1H), 5.64 (t

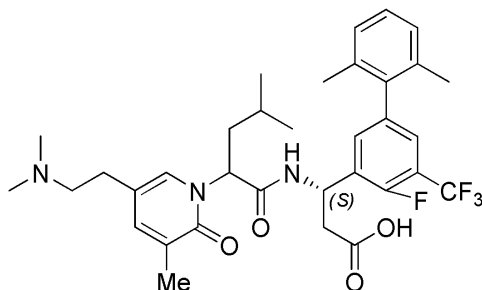
50

, $J=7.7\text{ Hz}$, 1 H), $3.25\text{ (d, } J=8.1\text{ Hz, } 2\text{ H)}$, $3.00\text{ (t, } J=7.0\text{ Hz, } 2\text{ H)}$, $2.85\text{ (s, } 6\text{ H)}$, $2.71\text{--}2.66\text{ (m, } 1\text{ H)}$, $2.61\text{--}2.54\text{ (m, } 1\text{ H)}$, $2.02\text{ (d, } J=2.4\text{ Hz, } 6\text{ H)}$, $1.99\text{--}1.94\text{ (m, } 1\text{ H)}$, $1.78\text{--}1.68\text{ (m, } 1\text{ H)}$, $1.46\text{--}1.30\text{ (m, } 1\text{ H)}$, $0.91\text{--}0.89\text{ (m, } 6\text{ H)}$.

【1426】

4-9. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-メチル-2-オキソピリジン-1(2*H*)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物BH-P1およびBH-P2)

【化785】



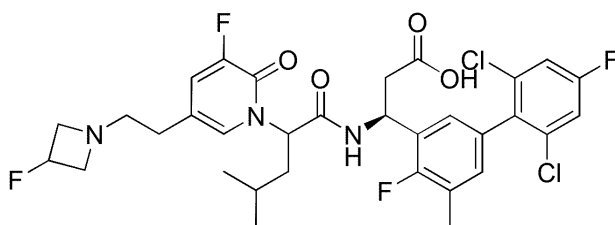
BH-P1 ESI 632.2 (M+H)^+ . $^1\text{H NMR (400 MHz, MeOD)}$ δ $7.52\text{ (s, } 1\text{ H)}$, $7.42\text{ (s, } 1\text{ H)}$, $7.32\text{ (d, } J=4.9\text{ Hz, } 1\text{ H)}$, $7.24\text{--}7.18\text{ (m, } 2\text{ H)}$, $7.17\text{--}7.10\text{ (m, } 2\text{ H)}$, $5.52\text{ (s, } 1\text{ H)}$, $5.45\text{ (t, } J=5.3\text{ Hz, } 1\text{ H)}$, $3.37\text{ (d, } J=7.6\text{ Hz, } 1\text{ H)}$, $3.32\text{--}3.29\text{ (m, } 1\text{ H)}$, $3.27\text{--}3.17\text{ (m, } 1\text{ H)}$, $2.82\text{ (t, } J=6.5\text{ Hz, } 2\text{ H)}$, $2.74\text{ (s, } 6\text{ H)}$, $2.71\text{--}2.66\text{ (m, } 1\text{ H)}$, $2.56\text{--}2.51\text{ (m, } 1\text{ H)}$, $2.03\text{ (d, } J=14.9\text{ Hz, } 1\text{ H)}$, $1.97\text{ (d, } J=7.2\text{ Hz, } 6\text{ H)}$, $1.94\text{ (s, } 3\text{ H)}$, $1.44\text{--}1.39\text{ (m, } 1\text{ H)}$, $0.95\text{--}0.90\text{ (m, } 6\text{ H)}$.

BH-P2 ESI 632.2 (M+H)^+ . $^1\text{H NMR (400 MHz, MeOD)}$ δ $7.86\text{ (s, } 1\text{ H)}$, $7.44\text{ (d, } J=4.8\text{ Hz, } 1\text{ H)}$, $7.38\text{ (d, } J=6.5\text{ Hz, } 1\text{ H)}$, $7.22\text{--}7.18\text{ (m, } 1\text{ H)}$, $7.14\text{ (d, } J=7.2\text{ Hz, } 2\text{ H)}$, $6.90\text{ (s, } 1\text{ H)}$, $5.76\text{--}5.72\text{ (m, } 1\text{ H)}$, $5.64\text{ (t, } J=7.6\text{ Hz, } 1\text{ H)}$, $3.35\text{ (s, } 3\text{ H)}$, $3.25\text{ (s, } 2\text{ H)}$, $3.00\text{ (t, } J=7.1\text{ Hz, } 2\text{ H)}$, $2.86\text{ (s, } 6\text{ H)}$, $2.70\text{--}2.54\text{ (m, } 2\text{ H)}$, $2.02\text{ (d, } J=2.4\text{ Hz, } 6\text{ H)}$, $1.99\text{--}1.92\text{ (m, } 1\text{ H)}$, $1.77\text{--}1.72\text{ (m, } 1\text{ H)}$, $1.46\text{--}1.30\text{ (m, } 1\text{ H)}$, $0.91\text{--}0.89\text{ (m, } 6\text{ H)}$.

【1427】

4-10. (3*S*)-3-(2',6'-ジクロロ-4,4'-ジフルオロ-5-メチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2*H*)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物BI-P1およびBI-P2)

【化786】



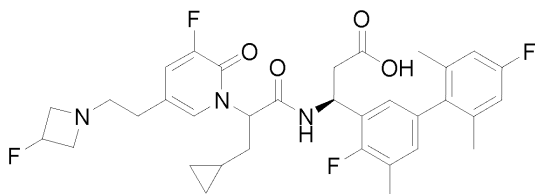
GI-P1 ESI 670.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.42 (s, 1H), 7.40–7.32 (m, 3H), 7.01 (d, J=6.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J=6.6 Hz, 1H), 5.70 (t, J=8.1 Hz, 1H), 5.59–5.46 (m, 1H), 5.32–5.08 (m, 1H), 4.18–3.92 (m, 2H), 3.82–3.57 (m, 2H), 3.22–3.03 (m, 2H), 2.79–2.53 (m, 4H), 2.31 (d, J=1.3 Hz, 3H), 1.97 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.51–1.33 (m, 1H), 1.01–0.86 (m, 6H).

GI-P2 ESI 670.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.45–7.31 (m, 4H), 7.14–6.99 (m, 2H), 5.75–5.61 (m, 2H), 5.42–5.18 (m, 1H), 4.44–4.21 (m, 2H), 4.11–3.85 (m, 2H), 3.36–3.34 (m, 2H), 2.80–2.44 (m, 4H), 2.34 (d, J=1.3 Hz, 3H), 2.03–1.90 (m, 1H), 1.83–1.70 (m, 1H), 1.47–1.30 (m, 1H), 0.99–0.86 (m, 6H).

【1428】

4-11. (3S)-3-(3-(3-シクロプロピル-2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物BJ-P1およびBJ-P2)

【化787】



BJ-P1 ESI 628.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.37 (s, 1H), 7.26 (d, J=10.2 Hz, 1H), 6.91–6.64 (m, 4H), 5.55 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.48–5.40 (m, 1H), 5.13 (d, J=57.3 Hz, 1H), 3.98 (d, J=16.3 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.03 (d, J=6.5 Hz, 2H), 2.74–2.59 (m, 2H), 2.59–2.50 (m, 3H), 1.99–1.85 (m, 5H), 1.81 (d, J=9.0 Hz, 3H), 0.56 (d, J=7.3 Hz, 1H), 0.36 (d, J=8.0 Hz, 2H), 0.13–0.07 (m, 2H).

BJ-P2 ESI 628.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.50–7.28 (m, 2H), 7.03–6.71 (m, 4H), 5.75–5.55 (m, 2H), 5.30 (d, J=57.3 Hz, 1H), 4.47–4.17 (m, 2H), 4.12–3.75 (m, 2H), 3.44–3.32 (m, 2H), 2.82–2.46 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.18–1.91 (m, 7H), 1.77–1.60 (m, 1H), 0.58 (s, 1H), 0.42–0.23 (m, 2H), 0.15–0.07 (m, 2H).

【1429】

4-12. (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-((3R)-2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物BK-P1およびBK-P2)

10

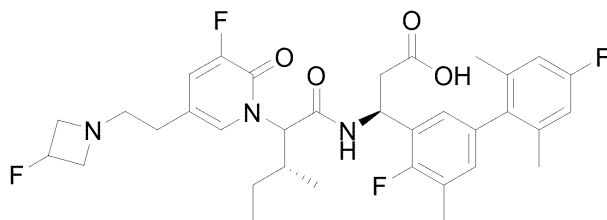
20

30

40

50

【化 7 8 8】



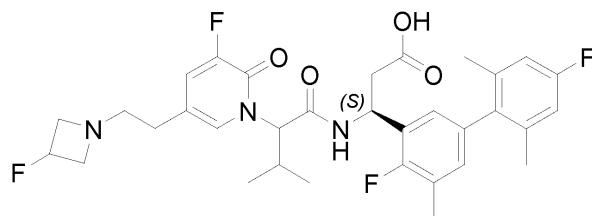
BK-P1 ESI 630.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.52 (s, 1H), 7.31–7.28 (m, 1H), 6.86–6.76 (m, 4H), 5.66–5.55 (m, 1H), 5.35–5.33 (d, J=11.2 Hz, 1H), 5.23–5.09 (m, 1H), 3.85–3.80 (m, 2H), 3.52–3.49 (m, 2H), 2.91–2.88 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.80–2.78 (m, 2H), 2.55–2.52 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.28 (d, J=1.5 Hz, 4H), 1.98 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.69–1.68 (m, 1H), 1.30–1.26 (m, 1H), 1.03–0.99 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.75–0.74 (d, J=6.6 Hz, 3H).

BK-P2 ESI 630.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.46 (s, 1H), 7.36–7.34 (d, J=10.3 Hz, 1H), 7.00–6.93 (dd, J=20.7, 6.6 Hz, 2H), 6.86–6.84 (d, J=9.6 Hz, 2H), 5.75–5.72 (dd, J=10.3, 4.1 Hz, 1H), 5.39–5.23 (m, 2H), 4.47–4.22 (m, 2H), 4.09–3.85 (m, 2H), 3.30–3.28 (m, 2H), 2.75–2.72 (m, 2H), 2.67–2.47 (m, 2H), 2.41–2.20 (m, 4H), 2.02 (s, 6H), 1.17–1.10 (m, 1H), 1.08–0.88 (m, 4H), 0.85–0.81 (t, J=7.2 Hz, 3H).

【1430】

4-13. (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルブタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物BL-P1およびBL-P2)

【化 7 8 9】



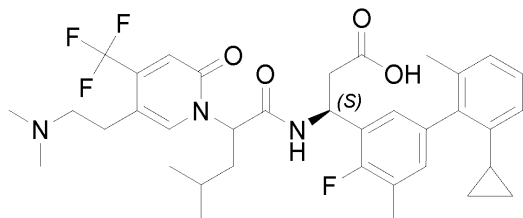
BL-P1 ESI 616.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.52 (s, 1H), 7.29 (d, J=10.9 Hz, 1H), 6.94–6.65 (m, 4H), 5.62 (s, 1H), 5.26 (d, J=11.1 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.15 (s, 1H), 2.78 (s, 5H), 2.48 (d, J=31.1 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.14 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.78 (d, J=6.6 Hz, 3H).

BL-P2 ESI 616.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.44 (s, 1H), 7.40–7.28 (m, 1H), 7.02–6.72 (m, 4H), 5.88–5.62 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.24 (d, J=11.0 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.74 (

d, $J=5.1$ Hz, 2H), 2.66–2.39 (m, 3H), 2.33 (d, $J=1.6$ Hz, 3H), 2.01 (d, $J=3.3$ Hz, 6H), 1.00 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J=6.7$ Hz, 3H).

【1431】

4-14. (3S)-3-(2'-シクロプロピル-4-フルオロ-5,6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物BM-P1およびBM-P2)
【化790】



10

BM-P1 ESI 658.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.91 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.07–6.87 (m, 3H), 6.76 (d, $J=11.4$ Hz, 2H), 5.83–5.64 (m, 1H), 5.57 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 3.18–2.98 (m, 2H), 2.94 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.82 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 2.80–2.48 (m, 8H), 2.32 (d, $J=17.2$ Hz, 3H), 2.12–1.89 (m, 3H), 1.81 (s, 1H), 1.57–1.26 (m, 2H), 1.02–0.83 (m, 6H), 0.75–0.61 (m, 1H), 0.60–0.22 (m, 3H).

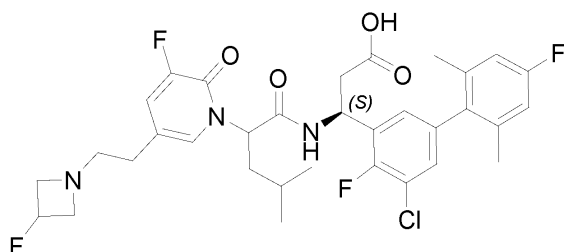
20

BM-P2 ESI 658.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 7.28–6.65 (m, 6H), 5.82–5.43 (m, 2H), 3.30–3.09 (m, 2H), 2.99 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.80 (d, $J=2.6$ Hz, 6H), 2.70–2.42 (m, 2H), 2.33 (d, $J=1.6$ Hz, 3H), 2.10–1.90 (m, 4H), 1.80–1.60 (m, 1H), 1.55–1.28 (m, 2H), 1.00–0.80 (m, 6H), 0.79–0.45 (m, 4H).

30

【1432】

4-15. (3S)-3-(5-クロロ-4,4'-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物BN-P1およびBN-P2)
【化791】



40

BN-P1 ESI 650.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.38 (s, 1H), 7.34–7.27 (m, 1H), 7.12–7.06 (m, 1H), 6.96–6.88 (m, 1H), 6.81 (d, $J=9.6$ Hz, 2H)

50

, 5.65–5.52 (m, 1H), 5.45 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J=57.7$ Hz, 1H), 4.14–3.88 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.78–2.52 (m, 4H), 2.02–1.75 (m, 8H), 1.46–1.28 (m, 1H), 0.98–0.76 (m, 6H).

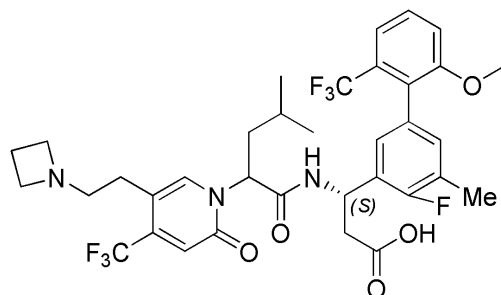
BN-P2 ESI 650.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.33 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.19–7.09 (m, 1H), 7.06–6.94 (m, 1H), 6.83 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 5.70–5.51 (m, 2H), 5.27 (d, $J=57.4$ Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.76–2.35 (m, 4H), 1.96 (d, $J=13.7$ Hz, 6H), 1.94–1.85 (m, 1H), 1.80–1.67 (m, 1H), 1.39–1.24 (m, 1H), 0.96–0.63 (m, 6H).

10

【1433】

4-16. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2'-メトキシ-5-メチル-6'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸(ジアステレオマー化合物BO-P1およびBO-P2)

【化792】



20

BO-P1 ESI 714.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.83 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.57–7.48 (m, 1H), 7.41–7.25 (m, 2H), 7.04–6.96 (m, 1H), 6.93 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 5.74–5.60 (m, 2H), 4.09–3.89 (m, 4H), 3.72 (d, $J=21.5$ Hz, 3H), 3.32–3.19 (m, 2H), 2.94–2.81 (m, 2H), 2.77–2.62 (m, 2H), 2.50–2.34 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.06–1.89 (m, 2H), 1.53–1.32 (m, 1H), 0.96–0.92 (m, 6H).

30

BO-P2 ESI 714.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.71 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.07–7.00 (m, 1H), 6.97 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 5.85–5.72 (m, 1H), 5.63–5.59 (m, 1H), 4.14 (s, 4H), 3.75 (d, $J=2.7$ Hz, 3H), 3.40 (d, $J=25.2$ Hz, 2H), 2.94 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 2.70–2.57 (m, 1H), 2.54–2.42 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.08–1.91 (m, 1H), 1.70–1.57 (m, 1H), 1.46–1.41 (m, 1H), 0.91 (t, $J=4.9$ Hz, 6H).

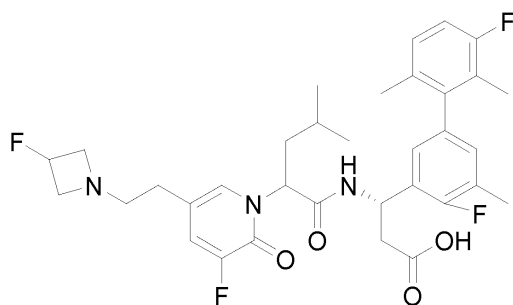
40

【1434】

4-17. (3S)-3-(3',4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロ

50

アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物BP-P1およびBP-P2)
【化793】



10

BP-P1 ESI 630.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.42 (s, 1H), 7.34 (d, J=10.6 Hz, 1H), 7.15-7.02 (m, 1H), 7.01-6.76 (m, 3H), 5.67 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.20 (d, J=57.8 Hz, 1H), 4.00 (d, J=43.3 Hz, 2H), 3.76-3.45 (m, 2H), 3.09 (d, J=5.7 Hz, 2H), 2.84-2.50 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.02-1.64 (m, 8H), 1.48-1.18 (m, 1H), 1.06-0.77 (m, 6H).

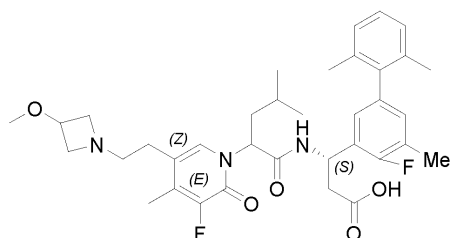
20

BP-P2 ESI 630.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.37 (d, J=10.7 Hz, 2H), 7.16-7.03 (m, 1H), 6.95 (t, J=8.9 Hz, 3H), 5.75-5.52 (m, 2H), 5.30 (d, J=57.4 Hz, 1H), 4.30 (d, J=18.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.31-3.14 (m, 2H), 2.84-2.42 (m, 4H), 2.34 (d, J=1.3 Hz, 3H), 2.03-1.84 (m, 7H), 1.83-1.66 (m, 1H), 1.50-1.21 (m, 1H), 0.99-0.75 (m, 6H).

【1435】

4-18. (3S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(化合物BQ-P1およびBQ-P2)
【化794】

30



40

BQ-P1 ESI 638.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.39 (s, 1H), 7.16-7.04 (m, 3H), 6.88 (t, J=7.3 Hz, 2H), 5.64-5.53 (m, 2H), 4.24-4.08 (m, 3H), 3.73-3.61 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 5H), 2.83-2.67 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (t, J=6.7 Hz, 3H), 2.02-1.92 (m, 8H), 1.40-1.35 (m, 1H), 0.96-0.90 (m, 6H).

BQ-P2 ESI 638.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.20 (s, 1H), 7.04-6.94 (m, 3H), 6.84-6.80 (t, J=7.6 Hz, 2H), 5.61-5.42 (m, 2H), 4.37-4.09 (

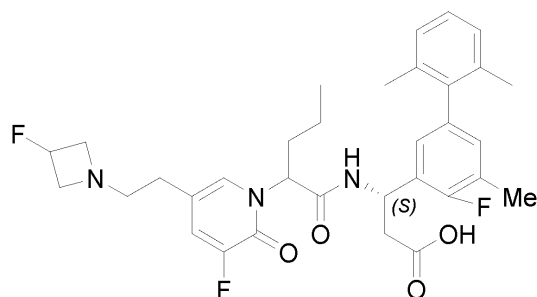
50

m, 3 H), 3.83–3.70 (m, 2 H), 3.38–3.22 (m, 5 H), 2.83–2.32 (m, 4 H), 2.22 (d, J=1.6 Hz, 3 H), 2.10 (d, J=2.8 Hz, 3 H), 1.96–1.80 (m, 7 H), 1.63–1.52 (m, 1 H), 1.32–1.19 (m, 1 H), 0.79–0.78 (m, 6 H).

【1436】

4-19. (3S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物BR-P1およびBR-P2)

【化795】



BR-P1 ESI 598.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.49–7.23 (m, 2 H), 7.19–7.00 (m, 3 H), 6.96–6.66 (m, 2 H), 5.74–5.44 (m, 2 H), 5.19 (d, J=57.3 Hz, 1 H), 3.94 (s, 2 H), 3.77–3.41 (m, 2 H), 3.18–3.00 (m, 2 H), 2.87–2.47 (m, 4 H), 2.38–2.22 (m, 3 H), 2.22–2.06 (m, 1 H), 2.06–1.73 (m, 7 H), 1.44–1.20 (m, 2 H), 1.06–0.78 (m, 3 H).

BR-P2 ESI 598.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.44–7.29 (m, 2 H), 7.18–7.01 (m, 3 H), 6.99–6.79 (m, 2 H), 5.73–5.49 (m, 2 H), 5.24 (d, J=57.6 Hz, 1 H), 4.11 (s, 2 H), 3.73 (d, J=9.2 Hz, 2 H), 3.14 (d, J=6.1 Hz, 2 H), 2.75–2.48 (m, 4 H), 2.33 (d, J=1.7 Hz, 3 H), 2.16–2.04 (m, 1 H), 2.02 (t, J=8.9 Hz, 6 H), 1.91–1.76 (m, 1 H), 1.35–1.12 (m, 2 H), 0.91 (t, J=7.4 Hz, 3 H).

【1437】

4-20. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(5'-シアノ-4-フルオロ-2',5-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(ジアステレオマー化合物BS-P1およびBS-P2)

10

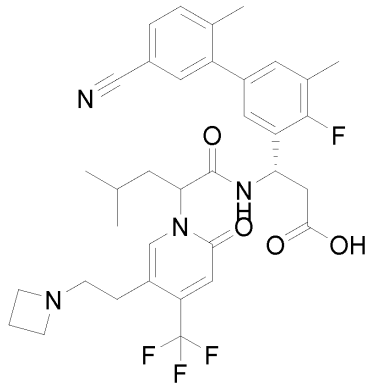
20

30

40

50

【化 7 9 6】



10

BS-P1 ESI 655.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.69–7.57 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.17–7.01 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.75–5.43 (m, 2H), 4.04 (t, J=8.1 Hz, 4H), 3.15 (s, 2H), 2.85 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.78–2.61 (m, 2H), 2.52–2.37 (m, 2H), 2.31 (d, J=7.7 Hz, 6H), 2.11–1.90 (m, 2H), 1.42 (d, J=7.2 Hz, 1H), 0.96 (t, J=6.4 Hz, 6H).

20

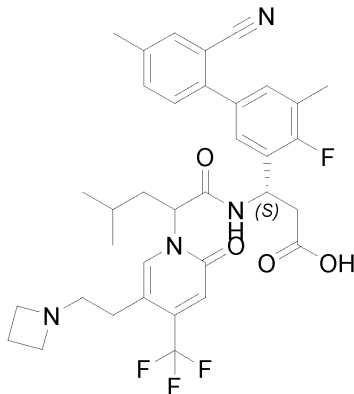
BS-P2 ESI 655.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.68–7.60 (m, 1H), 7.56 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J=6.7 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.83–5.71 (m, 1H), 5.64 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.15 (t, J=8.0 Hz, 4H), 3.42 (d, J=15.1 Hz, 2H), 3.01–2.75 (m, 2H), 2.70–2.42 (m, 4H), 2.41–2.26 (m, 6H), 2.10–1.93 (m, 1H), 1.79–1.63 (m, 1H), 1.55–1.29 (m, 1H), 0.93 (t, J=6.4 Hz, 6H).

【1 4 3 8】

30

4-21. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2'-シアノ-4-フルオロ-4',5-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物BT-P1およびBT-P2)

【化 7 9 7】



40

BT-P1 ESI 655.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36–7.30 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 5.78–5.59 (m, 2H), 3.84–3.80 (m, 4H), 3.15–3.10 (m, 2H), 2.75–2.72

50

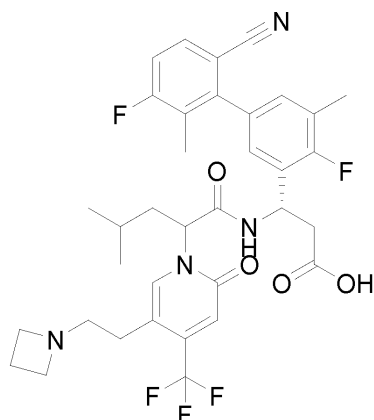
(m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.34–2.30 (m, 5H), 2.06–2.01 (m, 2H), 1.40–1.37 (m, 1H), 0.99–0.96 (m, 6H).

BT-P2 ESI 655.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.72 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.51–7.34 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 5.75–5.69 (m, 2H), 4.05–4.01 (m, 4H), 2.95–2.55 (m, 5H), 2.46–2.37 (m, 9H), 2.06–1.96 (m, 1H), 1.85–1.75 (m, 1H), 1.49–1.37 (m, 1H), 0.94–0.92 (m, 6H).

【1439】

4-22. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(6'-シアノ-3',4'-ジフルオロ-2',5'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物BU-P1およびBU-P2)

【化798】



BU-P1 ESI 673.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.71–7.62 (m, 1H), 7.31–7.27 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.14–7.10 (m, 2H), 6.80–6.75 (d, J=22.1Hz, 1H), 5.76–5.62 (m, 2H), 4.02–3.97 (m, 4H), 3.32–3.15 (m, 2H), 2.95–2.60 (m, 4H), 2.51–2.25 (m, 5H), 2.11–1.93 (m, 5H), 1.45–1.44 (m, 1H), 0.97–0.96 (m, 6H).

BU-P2 ESI 673.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.81–7.66 (m, 2H), 7.37–7.08 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 5.85–5.56 (m, 2H), 4.16–4.10 (m, 4H), 3.43–3.42 (m, 2H), 3.02–2.75 (m, 2H), 2.66 (d, J=12.1Hz, 1H), 2.62–2.30 (m, 6H), 2.18–1.95 (m, 4H), 1.80–1.64 (m, 1H), 1.45–1.38 (m, 1H), 0.92–0.91 (m, 6H).

【1440】

4-23. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2'-シアノ-4,5'-ジフルオロ-4',5'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物BV-P1およびBV-P2)

10

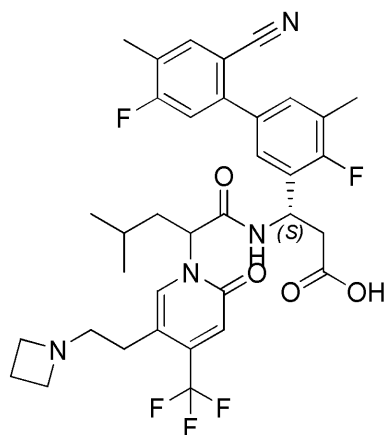
20

30

40

50

【化 7 9 9】



10

BV-P1 ESI 673.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.96 (s, 1H), 7.73–7.46 (m, 2H), 7.31 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.07–6.69 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.62 (t, J=6.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 4H), 3.27–3.11 (m, 2H), 2.92–2.58 (m, 4H), 2.45–2.21 (m, 8H), 2.12–1.91 (m, 2H), 1.41 (s, 1H), 1.04–0.88 (m, 6H).

BV-P2 ESI 673.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.78 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.47–7.38 (m, 2H), 7.32 (d, J=10.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.78–5.65 (m, 2H), 4.13 (t, J=8.0 Hz, 4H), 3.48–3.35 (m, 2H), 2.99–2.75 (m, 2H), 2.70–2.42 (m, 4H), 2.37 (s, 6H), 2.11–1.93 (m, 1H), 1.85–1.71 (m, 1H), 1.51–1.30 (m, 1H), 1.05–0.85 (m, 6H).

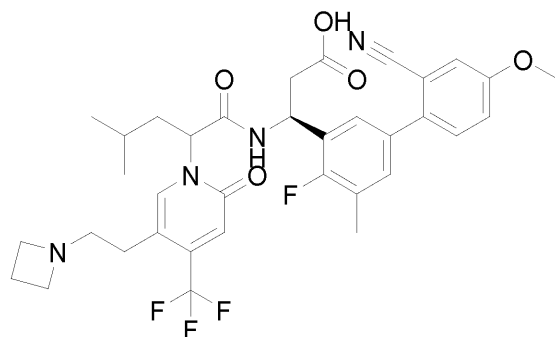
20

【1441】

4-24. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2'-シアノ-4-フルオロ-4'-メトキシ-5-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物BW-P1およびBW-P2)

30

【化 8 0 0】



40

BW-P1 ESI 671.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.93 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.15 (d, J=52.3 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.80–5.70 (m, 1H), 5.68–5.60 (m, 1H), 3.95 (d, J=7.9 Hz, 4H), 3.90 (d, J=10.4 Hz, 3H), 3.24 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.75 (m, 3H), 2.46–2.35 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.48–1.38 (m, 2H), 0.98 (m, 6H).

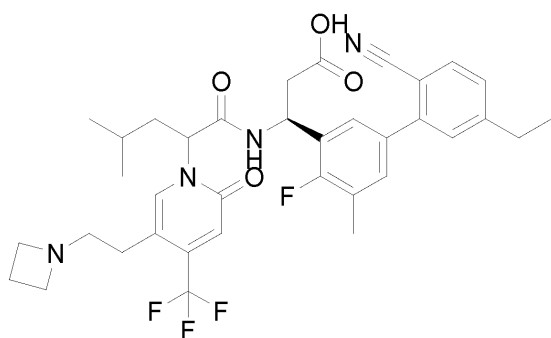
50

BW-P2 ESI 671.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.72 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.38 (dd m, 2H), 7.35-7.29 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.70 (t, J=7.7Hz, 1H), 4.11 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.39 (m, 2H), 2.94 (d, J=16.7Hz, 1H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.41 (m, 2H), 0.93 (m, 6H).

【1442】

4-25. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2'-シアノ-5'-エチル-4-フルオロ-5-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物BX-P1およびBX-P2)

【化801】



BX-P1 ESI 669.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.96-7.83 (m, 1H), 7.70 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.46-7.16 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 5.82-5.48 (m, 2H), 4.07-3.90 (m, 4H), 3.31-3.14 (m, 2H), 2.88-2.66 (m, 6H), 2.49-2.30 (m, 5H), 2.13-1.99 (m, 2H), 1.52-1.21 (m, 4H), 0.97 (d, J=6.6Hz, 6H).

BX-P2 ESI 669.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.84-7.66 (m, 2H), 7.47-7.28 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 5.73 (t, J=7.7Hz, 2H), 4.16 (t, J=8.0Hz, 4H), 3.53-3.34 (m, 2H), 3.04-2.30 (m, 11H), 2.10-1.93 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.46-1.23 (m, 4H), 1.01-0.83 (m, 6H).

【1443】

4-26. (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物BY-P1およびBY-P2)

10

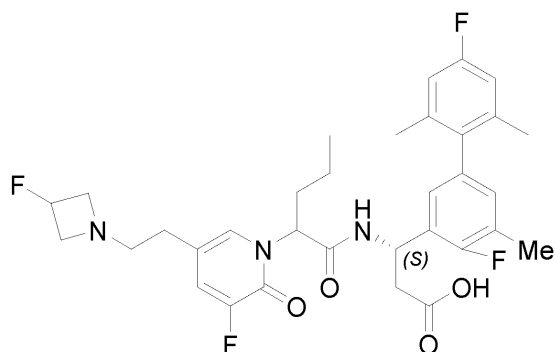
20

30

40

50

【化 8 0 2】



10

BY-P1 ESI 616.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.43 (s, 1H), 7.38–7.27 (m, 1H), 6.91–6.68 (m, 4H), 5.67–5.44 (m, 2H), 5.21 (d, J=57.3 Hz, 1H), 4.02 (d, J=35.4 Hz, 2H), 3.83–3.54 (m, 2H), 3.20–2.99 (m, 2H), 2.82–2.53 (m, 4H), 2.29 (d, J=1.6 Hz, 3H), 2.24–2.08 (m, 1H), 2.05–1.92 (m, 4H), 1.88 (s, 3H), 1.42–1.21 (m, 2H), 0.96 (t, J=7.4 Hz, 3H).

BY-P2 ESI 616.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.44–7.28 (m, 2H), 7.01–6.76 (m, 4H), 5.69–5.49 (m, 2H), 5.29 (d, J=57.4 Hz, 1H), 4.38–4.13 (m, 2H), 4.02–3.74 (m, 2H), 3.37–3.20 (m, 2H), 2.81–2.43 (m, 4H), 2.33 (d, J=1.7 Hz, 3H), 2.16–2.04 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.90–1.77 (m, 1H), 1.35–1.09 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.4 Hz, 3H).

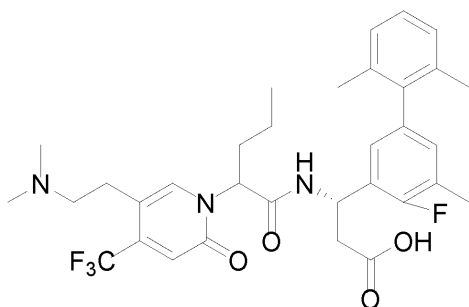
20

【1444】

4-27. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物 BZ-P1 および BZ-P2)

30

【化 8 0 3】



40

BZ-P1 ESI 618.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 7.11–7.02 (m, 3H), 6.90–6.86 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.59–5.56 (m, 2H), 3.18–3.14 (m, 2H), 2.99 (d, J=22.6 Hz, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.76–2.73 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.19–2.12 (m, 1H), 2.02–1.95 (m, 4H), 1.80 (s, 3H), 1.37–1.30 (m, 2H), 0.96 (t, J=7.3 Hz, 3H).

BZ-P2 ESI 618.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.14–7.65 (m, 3H), 6.95–6.89 (

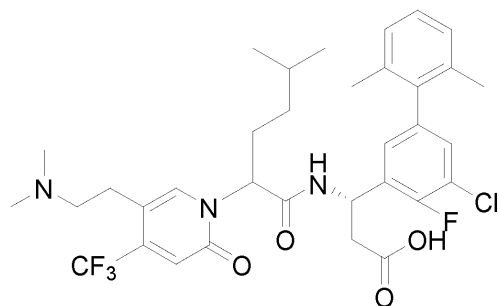
50

m, 3 H), 5.73 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 5.53 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 3.33-3.20 (m, 2 H), 3.01 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 2.82 (s, 6 H), 2.68-2.62 (m, 1 H), 2.56-2.51 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.07-2.00 (m, 7 H), 1.82-1.72 (m, 1 H), 1.23 (s, 2 H), 0.89 (d, J=3.5 Hz, 3 H).

【1445】

4-28. (3S)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサナムド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物CA-P1およびCA-P2)

【化804】



CA-P1 ESI 666.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1 H), 7.13 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.09-7.06 (m, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 5.53 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 5.49-5.45 (m, 1 H), 3.16-3.04 (m, 2 H), 2.94 (t, J=8.0 Hz, 2 H), 2.76 (s, 6 H), 2.73-2.71 (m, 2 H), 2.23-2.14 (m, 1 H), 1.99 (s, 3 H), 1.97-1.91 (m, 1 H), 1.79 (s, 3 H), 1.63-1.51 (m, 1 H), 1.27-1.18 (m, 1 H), 1.13-1.04 (m, 1 H), 0.88 (d, J=3.2 Hz, 3 H), 0.86 (d, J=3.6 Hz, 3 H). CA-P2 ESI 666.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1 H), 7.17-7.13 (m, 2 H), 7.10-7.08 (m, 3 H), 6.88 (s, 1 H), 5.71-5.68 (m, 1 H), 5.46 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 3.28-3.15 (m, 2 H), 2.98 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 2.81 (s, 6 H), 2.68-2.63 (m, 1 H), 2.58-2.52 (m, 1 H), 2.16-2.05 (m, 1 H), 2.01 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H), 1.83-1.74 (m, 1 H), 1.56-1.46 (m, 1 H), 1.16-0.99 (m, 2 H), 0.82 (d, J=5.2 Hz, 3 H), 0.80 (d, J=4.8 Hz, 3 H).

【1446】

4-29. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2-フルオロ-3-メチル-5-((S)-2-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物CB-P1およびCB-P2)

10

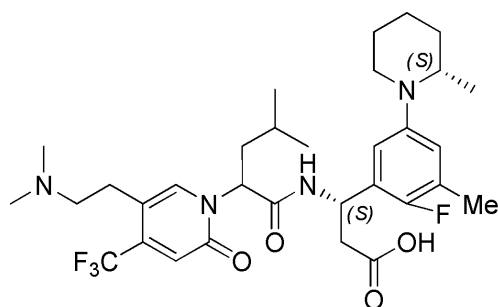
20

30

40

50

【化 8 0 5】

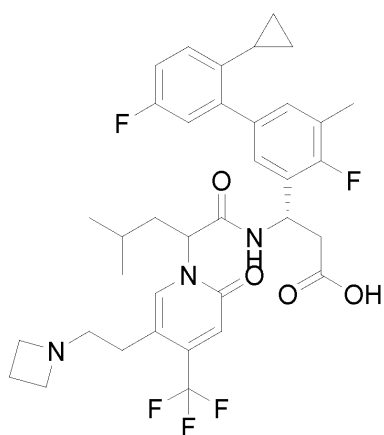


CB-P1 ESI 625.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.92 (s, 1H), 6.91–6.74 (m, 3H), 5.74 (t, J=8.0 Hz, 1H), 5.49 (t, J=7.0 Hz, 1H), 3.49–3.38 (m, 1H), 3.13–2.82 (m, 6H), 2.77–2.62 (m, 8H), 2.21 (s, 3H), 2.01 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.91–1.36 (m, 7H), 0.98 (d, J=6.5 Hz, 6H), 0.79 (d, J=6.4 Hz, 3H).
 CB-P2 ESI 625.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.89 (s, 1H), 7.01–6.78 (m, 3H), 5.74–5.55 (m, 2H), 3.59–3.44 (m, 1H), 3.30–3.14 (m, 2H), 3.08–2.90 (m, 4H), 2.82 (s, 6H), 2.62–2.42 (m, 2H), 2.25 (d, J=1.7 Hz, 3H), 2.04–1.35 (m, 9H), 0.99–0.86 (m, 9H).

【1 4 4 7】

4-30. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2'-シクロプロピル-4,5'-ジフルオロ-5-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物 CC-P1 および CC-P2)

【化 8 0 6】



CC-P1 ESI 674.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.87 (s, 1H), 7.23–7.17 (m, 2H), 7.03–6.98 (m, 2H), 6.89–6.82 (m, 2H), 5.73–5.56 (m, 2H), 4.09 (t, J=8.1 Hz, 4H), 3.35–3.32 (m, 2H), 2.87–2.84 (m, 2H), 2.76–2.75 (m, 2H), 2.48–2.43 (m, 2H), 2.31 (d, J=1.6 Hz, 3H), 2.05–1.97 (m, 2H), 1.81–1.74 (m, 1H), 1.16–1.39 (m, 1H), 0.97–0.91 (m, 6H), 0.79–0.74 (m, 2H), 0.57–0.53 (m, 2H).

CC-P2 ESI 674.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD)

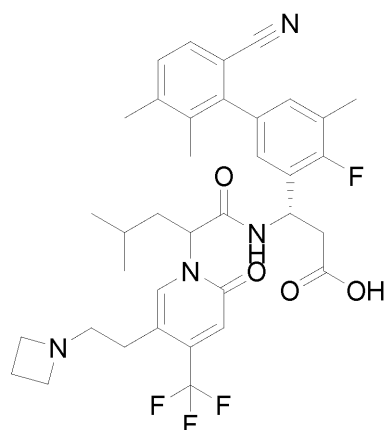
) δ 7.74 (s, 1H), 7.27–7.21 (m, 2H), 7.05–6.91 (m, 4H), 5.77–5.74 (m, 1H), 5.64 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.14 (t, $J=8.1$ Hz, 4H), 3.42–3.32 (m, 2H), 2.96–2.81 (m, 2H), 2.67–2.45 (m, 4H), 2.35 (t, $J=8.8$ Hz, 3H), 2.03–1.96 (m, 1H), 1.83–1.66 (m, 2H), 1.42–1.38 (m, 1H), 0.92–0.89 (m, 6H), 0.84–0.79 (m, 2H), 0.63–0.59 (m, 2H).

【1448】

4-31. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(6'-シアノ-4-フルオロ-2', 3', 5-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物CD-P1およびCD-P2)

10

【化807】



20

CD-P1 ESI 669.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.61–7.27 (m, 2H), 7.16–6.95 (m, 2H), 6.77 (d, $J=35.8$ Hz, 1H), 5.80–5.43 (m, 2H), 4.11–3.86 (m, 4H), 3.31–3.15 (m, 2H), 2.94–2.60 (m, 4H), 2.51–2.24 (m, 8H), 2.15–1.89 (m, 5H), 1.56–1.38 (m, 1H), 1.09–0.83 (m, 6H).

30

CD-P2 ESI 669.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.72 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.22–7.05 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.90–5.53 (m, 2H), 4.32–3.89 (m, 4H), 3.54–3.33 (m, 2H), 3.11–2.29 (m, 12H), 2.07–1.92 (m, 4H), 1.83–1.64 (m, 1H), 1.52–1.30 (m, 1H), 0.97–0.81 (m, 6H).

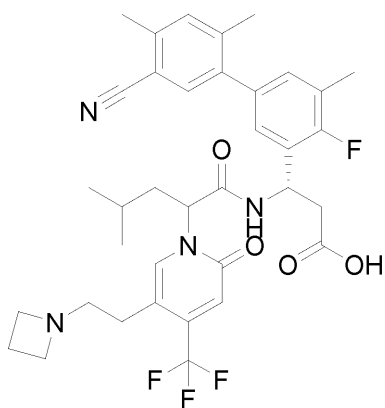
40

【1449】

4-32. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(5'-シアノ-4-フルオロ-2', 4', 5-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物CE-P1およびCE-P2)

50

【化 8 0 8】



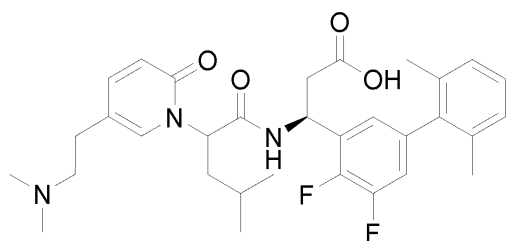
CE-P1 ESI 669.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.26 (d, J=40.1 Hz, 2H), 6.96 (t, J=7.5 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.74–5.22 (m, 2H), 3.92 (t, J=8.1 Hz, 4H), 3.21–3.09 (m, 2H), 2.66 (dt, J=11.9, 7.1 Hz, 4H), 2.49–2.19 (m, 5H), 2.15 (d, J=20.6 Hz, 6H), 1.90 (m, J=13.4, 6.1 Hz, 2H), 1.47–1.10 (m, 1H), 0.83 (t, J=6.2 Hz, 6H).

CE-P2 ESI 669.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 7.42 (d, J=42.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.92-5.45 (m, 2H), 4.14 (t, J=8.0 Hz, 4H), 3.40 (d, J=16.8 Hz, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.75-2.55 (m, 1H), 2.52-2.41 (m, 6H), 2.40-2.18 (m, 6H), 2.12-1.88 (m, 1H), 1.82-1.53 (m, 1H), 1.53-1.20 (m, 1H), 0.92 (t, J=6.6 Hz, 6H).

【 1 4 5 0 】

4-33. (3S)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物CF-P1およびCF-P2)

【化 8 0 9】



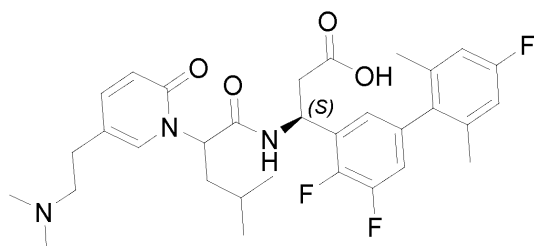
CF-P1 ESI 568.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.64 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.54–7.51 (m, 1H), 7.18 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.11 (t, J=6.8 Hz, 2H), 6.99–6.90 (m, 1H), 6.78 (d, J=5.9 Hz, 1H), 6.52 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.61–5.56 (m, 1H), 5.42 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.32–3.19 (s, 1H), 3.24–3.10 (m, 1H), 2.88–2.80 (m, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.70–2.64 (m, 1H), 2.59–2.53 (m, 1H), 2.06–1.89 (m, 8H), 1.50–1.36 (m, 1H), 0.97–0.90 (m, 6H).

CF-P2 ESI 568.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.65 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 2H), 7.01-6.90 (m, 1H), 6.88 (d, J=5.8Hz, 1H), 6.54 (d, J=9.3Hz, 1H), 5.66-5.52 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.86-2.73 (m, 7H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.51-2.44 (m, 1H), 2.08-1.91 (m, 7H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.49-1.35 (m, 1H), 0.93-0.88 (m, 6H).

【1451】

4-34. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4,4',5-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物CG-P1およびCG-P2)

【化810】



CG-P1 ESI 586.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.65 (s, 1H), 7.57-7.48 (m, 1H), 6.99-6.90 (m, 1H), 6.87 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.79 (d, J=5.8Hz, 1H), 6.52 (d, J=9.4Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.42 (t, J=5.6Hz, 1H), 3.32-3.27 (m, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.93-2.80 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.10-1.91 (m, 8H), 1.44 (s, 1H), 0.98-0.87 (m, 6H).

CG-P2 ESI 586.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.65 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.90-6.81 (m, 3H), 6.55 (d, J=9.3Hz, 1H), 5.64-5.54 (m, 2H), 3.45-3.36 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 7H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 7H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.46-1.36 (m, 1H), 0.96-0.86 (m, 6H).

【1452】

4-35. (3S)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物CH-P1およびCH-P2)

10

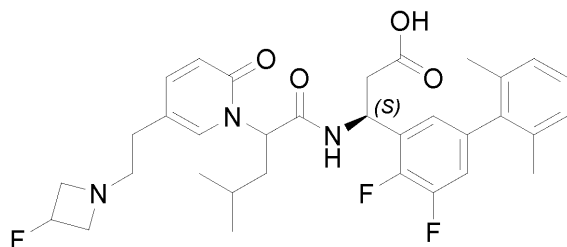
20

30

40

50

【化 8 1 1】



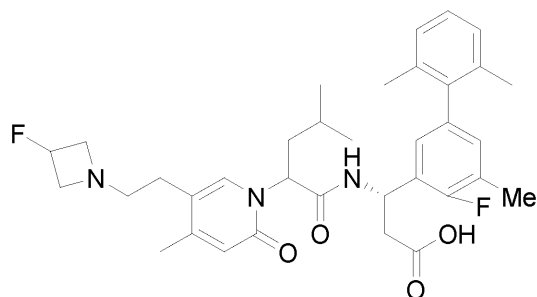
CH-P1 ESI 598.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.54 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.46–7.40 (m, 1H), 7.21–7.14 (m, 1H), 7.11 (d, J=7.3 Hz, 2H), 6.99–6.90 (m, 1H), 6.81 (d, J=5.9 Hz, 1H), 6.47 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.62 (t, J=8.1 Hz, 1H), 5.51 (t, J=6.1 Hz, 1H), 5.31–5.14 (m, 1H), 4.17–3.96 (m, 2H), 3.82–3.67 (m, 2H), 3.21–3.11 (m, 2H), 2.78–2.58 (m, 4H), 2.03–1.89 (m, 8H), 1.47–1.40 (m, 1H), 0.97–0.88 (m, 6H).

CH-P2 ESI 598.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.53 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.49–7.42 (m, 1H), 7.16 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.03–6.94 (m, 1H), 6.92 (d, J=5.9 Hz, 1H), 6.55 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.68–5.60 (m, 2H), 5.41–5.22 (m, 1H), 4.47–4.27 (m, 2H), 4.09–3.94 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.79–2.62 (m, 3H), 2.60–2.50 (m, 1H), 2.03 (d, J=2.2 Hz, 6H), 1.98–1.91 (m, 1H), 1.84–1.76 (m, 1H), 1.47–1.37 (m, 1H), 0.91 (t, J=6.1 Hz, 6H).

【1453】

4-36. (3S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタ-2,4-ジエン-1-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物CI-P1およびCI-P2)

【化 8 1 2】



CI-P1 ESI 608.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 8.45 (s, 0.47 HCOOH), 7.54 (s, 1H), 7.15–7.05 (m, 3H), 6.89–6.81 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.68–5.48 (m, 2H), 5.40–5.14 (m, 1H), 4.35–4.13 (m, 2H), 4.06–3.86 (m, 2H), 3.26–3.20 (m, 2H), 2.88–2.65 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.01–1.89 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.48–1.38 (m, 1H), 0.98

−0.91 (m, 6H) .

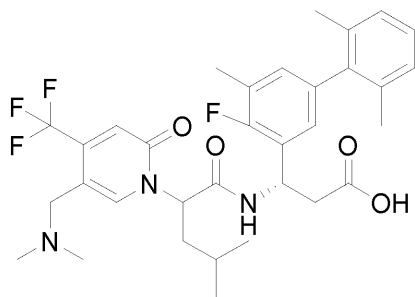
CI-P2 ESI 608.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 8.45 (s, 0.23HCOOH), 7.46 (s, 1H), 7.20–7.02 (m, 3H), 6.93 (d, J=5.0Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.75–5.54 (m, 2H), 5.34 (d, J=57.3Hz, 1H), 4.48–4.35 (m, 2H), 4.16–3.96 (m, 2H), 3.42–3.34 (m, 2H), 2.90–2.82 (m, 1H), 2.74–2.63 (m, 2H), 2.60–2.52 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.07–1.85 (m, 7H), 1.82–1.70 (m, 1H), 1.44–1.34 (m, 1H), 0.91–0.87 (m, 6H) .

10

【1454】

4-37. (3S)-3-(2-(5-(ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物CJ-P1およびCJ-P2)

【化813】



20

CJ-P1 ESI 618.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.07 (s, 1H), 7.15–7.00 (m, 3H), 6.94–6.83 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.75 (t, J=8.1Hz, 1H), 5.63–5.52 (m, 1H), 3.83–3.59 (m, 2H), 2.82–2.72 (m, 2H), 2.52 (s, 6H), 2.29 (d, J=1.3Hz, 3H), 2.05–1.95 (m, 5H), 1.80 (s, 3H), 1.49–1.37 (m, 1H), 1.01–0.91 (m, 6H) .

30

CJ-P2 ESI 618.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.09 (s, 1H), 7.18–7.00 (m, 3H), 7.00–6.84 (m, 3H), 5.81–5.70 (m, 1H), 5.63–5.46 (m, 1H), 4.10 (d, J=14.4Hz, 1H), 3.87 (d, J=14.4Hz, 1H), 2.79–2.55 (m, 8H), 2.34 (d, J=1.5Hz, 3H), 2.05–1.93 (m, 7H), 1.71–1.61 (m, 1H), 1.48–1.39 (m, 1H), 0.93–0.82 (m, 6H) .

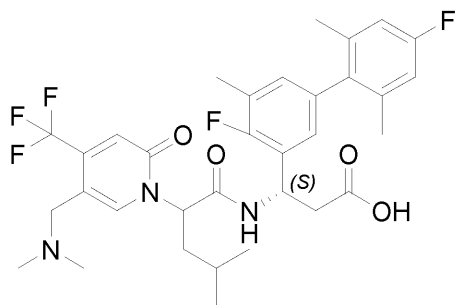
【1455】

40

4-38. (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物CK-P1およびCK-P2)

50

【化 8 1 4】



10

CK-P1 ESI 636.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.06 (s, 1H), 6.95–6.72 (m, 5H), 5.75 (t, J=8.1Hz, 1H), 5.62–5.56 (m, 1H), 3.79–3.65 (m, 2H), 2.86–2.65 (m, 2H), 2.52 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.04–1.93 (m, 5H), 1.81 (s, 3H), 1.50–1.38 (m, 1H), 0.96 (t, J=7.4Hz, 6H).

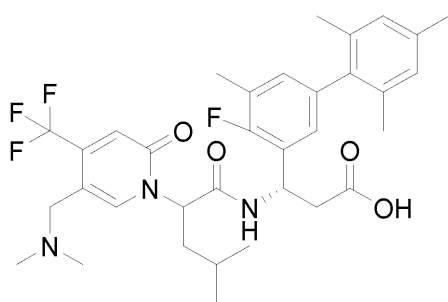
CK-P2 ESI 636.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.08 (s, 1H), 6.95–6.88 (m, 3H), 6.85 (d, J=9.6Hz, 2H), 5.76–5.70 (m, 1H), 5.55 (t, J=7.5Hz, 1H), 4.08 (d, J=14.4Hz, 1H), 3.85 (d, J=14.4Hz, 1H), 2.79–2.52 (m, 8H), 2.34 (s, 3H), 2.03–1.93 (m, 7H), 1.70–1.61 (m, 1H), 1.50–1.38 (m, 1H), 0.95–0.80 (m, 6H).

20

【1456】

4-39. (3S)-3-(2-(5-(ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物CL-P1およびCL-P2)

【化 8 1 5】



30

CL-P1 ESI 632.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.05 (s, 1H), 6.92–6.82 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 5.75 (t, J=8.1Hz, 1H), 5.63–5.50 (m, 1H), 3.78–3.62 (m, 2H), 2.88–2.65 (m, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.29 (d, J=3.7Hz, 6H), 2.03–1.89 (m, 5H), 1.76 (s, 3H), 1.52–1.36 (m, 1H), 0.96 (t, J=7.2Hz, 6H).

40

CL-P2 ESI 632.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.09 (s, 1H), 6.95–6.83 (m, 5H), 5.81–5.68 (m, 1H), 5.54 (t, J=7.4Hz, 1H), 4.09 (d, J=14.4Hz, 1H), 3.85 (d, J=14.3Hz, 1H), 2.81–2.52 (m, 8H), 2.32 (d, J=9.8Hz, 6H), 1.97 (t, J=9.1Hz, 7H), 1.71–1.58 (m, 1H), 1.50–1.34 (m, 1H), 0.88 (d, J=

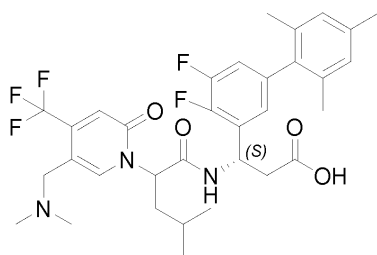
50

6.4 Hz, 6H).

【1457】

4-40. (3S)-3-(4,5-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物CM-P1およびCM-P2)

【化816】



10

CM-P1 ESI 636.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.99 (s, 1H), 6.92-6.84 (m, 4H), 6.72 (s, 1H), 5.82-5.68 (m, 1H), 5.61-5.55 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 2H), 2.83-2.65 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.03-1.92 (m, 5H), 1.73 (s, 3H), 1.49-1.37 (m, 1H), 0.99-0.93 (m, 6H).

20

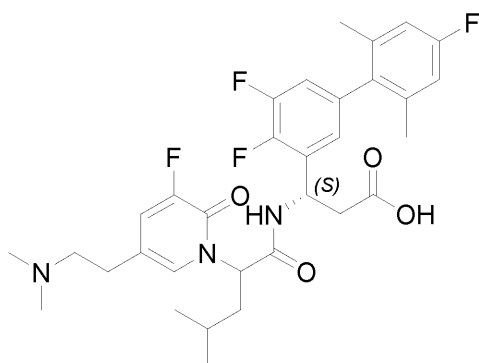
CM-P2 ESI 636.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.08 (s, 1H), 7.02-6.84 (m, 5H), 5.77-5.72 (m, 1H), 5.59-5.52 (m, 1H), 4.08 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.85 (d, J=14.4 Hz, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.70-2.54 (m, 7H), 2.31 (s, 3H), 2.02-1.87 (m, 7H), 1.74-1.57 (m, 1H), 1.49-1.37 (m, 1H), 0.91-0.86 (m, 6H).

【1458】

4-41. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4,4',5-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(ジアステレオマー化合物CN-P1およびCN-P2)

30

【化817】



40

CN-P1 ESI 604.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.44 (s, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 6.96-6.75 (m, 4H), 5.76-5.71 (m, 1H), 5.60-5.48 (m, 1H), 2.76-2.55 (m, 6H), 2.39 (s, 6H), 2.07-1.90 (m, 5H), 1.84 (s, 3H), 1.49-1.33 (m, 1H), 0.98-0.92 (m,

50

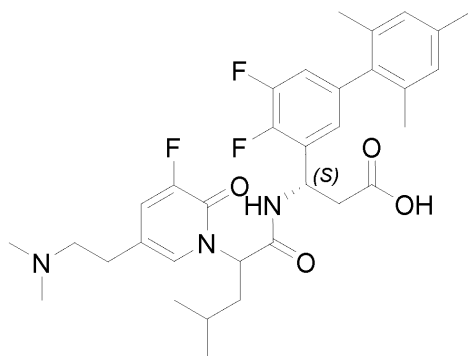
6 H) .

CN-P2 ESI 604.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.46-7.10 (m, 1H), 7.04-6.93 (m, 1H), 6.91-6.84 (m, 3H), 5.67-5.57 (m, 2H), 3.47-3.37 (m, 1H), 3.31-3.21 (m, 1H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 7H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.07-1.92 (m, 7H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.47-1.31 (m, 1H), 0.94-0.89 (m, 6H) .

【1459】

4-42. (3S)-3-(4,5-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物CO-P1およびCO-P2)

【化818】



CO-P1 ESI 600.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.49-7.44 (m, 2H), 6.92 (t, J=8.2Hz, 3H), 6.76 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.65-5.61 (m, 1H), 5.40 (t, J=5.6Hz, 1H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 3H), 2.75-2.63 (m, 7H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.03-1.87 (m, 9H), 1.46-1.40 (m, 1H), 0.98-0.91 (m, 6H) .

CO-P2 ESI 600.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.37-7.29 (m, 2H), 6.87-6.71 (m, 4H), 5.57-5.42 (m, 2H), 3.34-3.24 (m, 1H), 3.18-3.07 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.73-2.70 (m, 7H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.96-1.80 (m, 7H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 1H), 0.81-0.79 (m, 6H) .

【1460】

4-43. (3S)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4,4',5-トリフルオロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物CP-P1およびCP-P2)

10

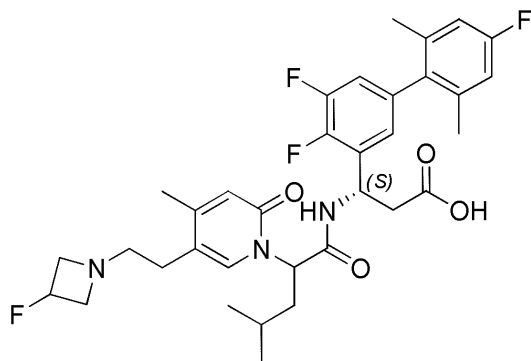
20

30

40

50

【化 8 1 9】



10

CP-P1 ESI 630.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.49 (s, 1H), 6.99–6.89 (m, 1H), 6.89–6.76 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 5.66–5.50 (m, 2H), 5.40–5.10 (m, 1H), 4.14–3.90 (m, 2H), 3.86–3.55 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.86–2.53 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.06–1.90 (m, 5H), 1.86 (s, 3H), 1.49–1.32 (m, 1H), 1.02–0.84 (m, 6H).

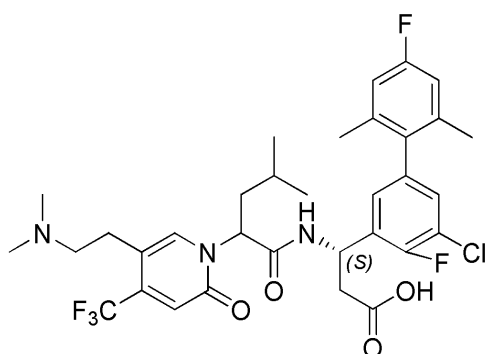
CP-P2 ESI 630.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.49 (s, 1H), 7.09–6.86 (m, 4H), 6.44 (s, 1H), 5.72–5.55 (m, 2H), 5.30 (d, J=57.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.87–2.50 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.93–1.73 (m, 2H), 1.47–1.28 (m, 1H), 0.91–0.85 (m, 6H).

20

【1461】

4-44. (3S)-3-(5-クロロ-4,4'-ジフルオロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物CQ-P1およびCQ-P2)

【化 8 2 0】



30

CQ-P1 ESI 670.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 7.13–7.11 (m, 1H), 7.04–7.02 (m, 1H), 6.88–6.81 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.69–5.65 (m, 1H), 5.57–5.53 (m, 1H), 3.16–3.10 (m, 2H), 2.97–2.94 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.74–2.71 (m, 2H), 2.02–1.98 (m, 5H), 1.84 (s, 3H), 1.47–1.40 (m, 1H), 0.98–0.93 (m, 6H).

40

CQ-P2 ESI 670.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.20–7.18 (m, 1H), 7.07 (d, J=6.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J=11.2 Hz, 3H), 5.73–5.67 (m

50

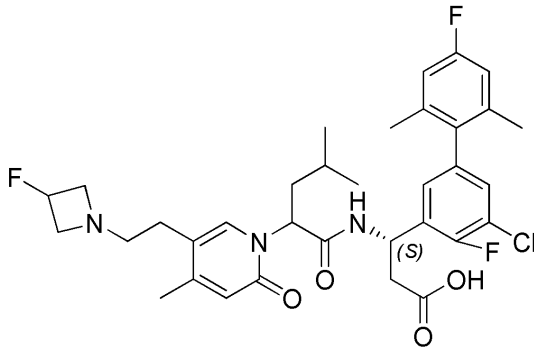
, 1 H), 5.63 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 3.30-3.18 (m, 2 H), 3.01 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 2.85 (s, 6 H), 2.69-2.60 (m, 1 H), 2.58-2.52 (m, 1 H), 2.03-1.95 (m, 7 H), 1.77-1.70 (m, 1 H), 1.41-1.36 (m, 1 H), 0.91-0.89 (m, 6 H).

【1462】

4-45. (3S)-3-(5-クロロ-4,4'-ジフルオロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物CR-P1およびCR-P2)

10

【化821】



20

CR-P1 ESI 646.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1 H), 7.15-7.13 (m, 1 H), 6.99-6.97 (m, 1 H), 6.88-6.85 (m, 2 H), 6.29 (s, 1 H), 5.64-5.49 (m, 2 H), 5.32-5.18 (m, 1 H), 4.11-4.07 (m, 2 H), 3.85-3.72 (m, 2 H), 3.10 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 2.82-2.62 (m, 4 H), 2.24 (s, 3 H), 2.09-1.90 (m, 5 H), 1.89 (d, J=8.2 Hz, 3 H), 1.43-1.38 (m, 1 H), 0.96-0.92 (m, 6 H).

CR-P2 ESI 646.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.45 (s, 1 H), 7.21-7.18 (m, 1 H), 7.08-7.06 (m, 1 H), 6.89 (d, J=9.6 Hz, 2 H), 6.43 (s, 1 H), 5.73-5.53 (m, 2 H), 5.43-5.25 (m, 1 H), 4.44-4.41 (m, 2 H), 4.16-4.01 (m, 2 H), 3.39-3.36 (m, 2 H), 2.91-2.87 (m, 1 H), 2.73-2.62 (m, 2 H), 2.52-2.49 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.03 (s, 6 H), 1.98-1.88 (m, 1 H), 1.81-1.72 (m, 1 H), 1.44-1.33 (m, 1 H), 0.91-0.89 (m, 6 H).

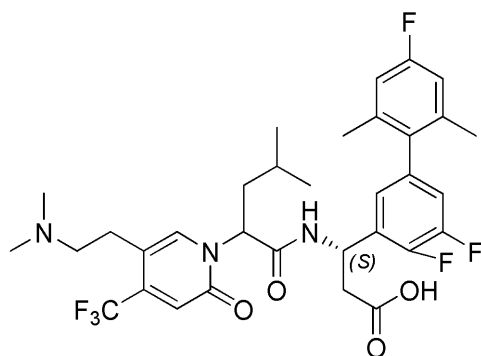
30

【1463】

4-46. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4,4',5-トリフルオロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物CS-P1およびCS-P2)

40

【化 8 2 2】



10

CS-P1 ESI 654.2 (M+H)⁺. 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.89 (s, 1H), 6.98–6.78 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 5.69–5.65 (m, 1H), 5.59–5.56 (m, 1H), 3.15–3.06 (m, 2H), 2.95 (d, J=6.2Hz, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.74–2.71 (m, 2H), 2.13–1.91 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.50–1.40 (m, 1H), 0.98–0.94 (m, 6H).

CS-P2 ESI 654.2 (M+H)⁺. 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.05–6.96 (m, 1H), 6.95–6.83 (m, 4H), 5.73–5.69 (m, 1H), 5.63 (t, J=7.7Hz, 1H), 3.28–3.14 (m, 2H), 2.99 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.69–2.64 (m, 1H), 2.62–2.52 (m, 1H), 2.03 (d, J=2.1Hz, 6H), 1.99–1.94 (m, 1H), 1.77–1.72 (m, 1H), 1.45–1.31 (m, 1H), 0.91–0.89 (m, 6H).

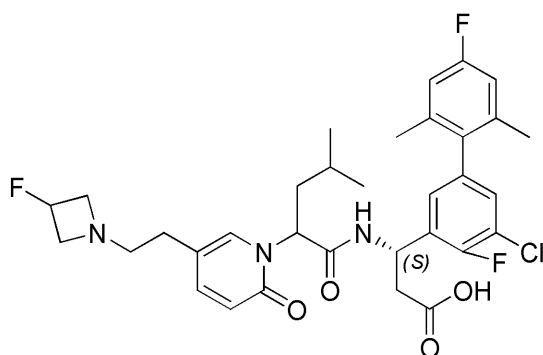
20

【1464】

4-47. (3S)-3-(5-クロロ-4,4'-ジフルオロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物CT-P1およびCT-P2)

30

【化 8 2 3】



40

CT-P1 ESI 632.2 (M+H)⁺. 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.59 (s, 1H), 7.46–7.43 (m, 1H), 7.15–7.13 (m, 1H), 7.00–6.92 (m, 1H), 6.87 (d, J=9.6Hz, 2H), 6.45 (d, J=9.3Hz, 1H), 5.68–5.57 (m, 1H), 5.51 (t, J=6.2Hz, 1H), 5.38–5.16 (m, 1H), 4.25–4.04 (m, 2H), 3.96–3.76 (m, 2H), 3.25–3.13 (m, 2H), 2.83–2.58 (m, 4H), 2.08–1.92 (m, 5H), 1.88 (s, 3H), 1.47–1.40 (m, 1H), 0.97–0.92 (m, 6H).

CT-P2 ESI 632.2 (M+H)⁺. 1H NMR (400MHz, MeOD)

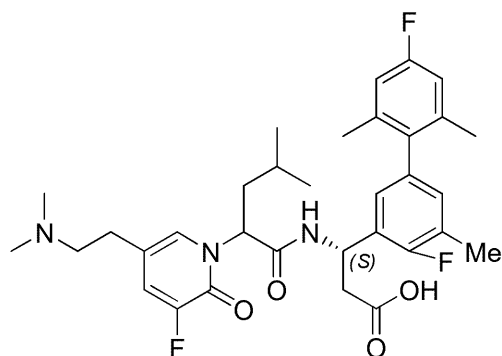
50

) δ 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.20–7.18 (m, 1H), 7.04 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 5.71–5.57 (m, 2H), 5.34 (d, $J=59.0$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.42 (s, 1H), 2.70 (d, $J=52.7$ Hz, 3H), 2.52 (s, 1H), 2.03 (d, $J=3.5$ Hz, 6H), 1.99–1.93 (m, 2H), 1.88–1.76 (m, 1H), 1.49–1.31 (m, 1H), 0.91 (t, $J=6.7$ Hz, 6H).

【1465】

4-48. (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物CU-P1およびCU-P2)

【化824】



CU-P1 ESI 600.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.52 (s, 1H), 7.47–7.44 (m, 1H), 6.91–6.81 (m, 3H), 6.78 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 5.64–5.60 (m, 1H), 5.40 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 3.24–3.12 (m, 1H), 2.97–2.77 (m, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.70–2.61 (m, 1H), 2.57–2.52 (m, 1H), 2.30 (d, $J=1.6$ Hz, 3H), 2.12–1.96 (m, 5H), 1.95 (s, 3H), 1.52–1.37 (m, 1H), 0.97–0.91 (m, 6H).

CU-P2 ESI 600.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.45–7.42 (m, 1H), 6.89 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 5.66–5.62 (m, 1H), 5.59–5.56 (m, 1H), 3.47–3.36 (m, 1H), 3.30–3.25 (m, 1H), 3.00–2.94 (m, 1H), 2.90–2.77 (m, 7H), 2.61–2.56 (m, 1H), 2.46–2.40 (m, 1H), 2.32 (d, $J=1.8$ Hz, 3H), 2.09–1.94 (m, 7H), 1.87–1.79 (m, 1H), 1.48–1.37 (m, 1H), 0.93–0.90 (m, 6H).

【1466】

4-49. (3S)-3-(5-クロロ-4,4'-ジフルオロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物CV-P1およびCV-P2)

10

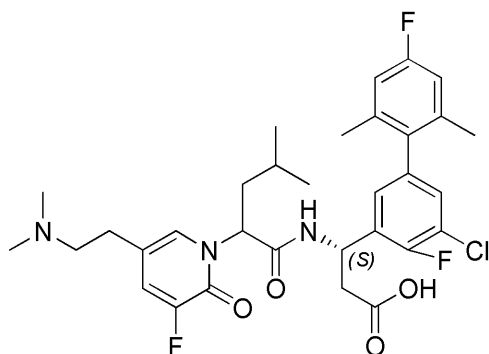
20

30

40

50

【化 8 2 5】



10

CV-P1 ESI 620.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.53 (s, 1H), 7.46–7.43 (m, 1H), 7.15–7.12 (m, 1H), 6.95–6.93 (m, 1H), 6.87 (d, J=9.6 Hz, 2H), 5.65–5.61 (m, 1H), 5.42 (t, J=5.8 Hz, 1H), 3.31–3.26 (m, 1H), 3.20–3.15 (m, 1H), 2.96–2.81 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.70–2.65 (m, 1H), 2.59–2.54 (m, 1H), 2.19–1.78 (m, 8H), 1.46–1.40 (m, 1H), 0.97–0.91 (m, 6H).

CV-P2 ESI 620.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.45–7.42 (m, 1H), 7.18–7.16 (m, 1H), 7.04–7.02 (m, 1H), 6.88 (d, J=9.6 Hz, 2H), 5.67–5.63 (m, 1H), 5.59–5.56 (m, 1H), 3.46–3.36 (m, 1H), 3.29–3.22 (m, 1H), 2.98–2.92 (m, 1H), 2.86–2.84 (m, 1H), 2.82 (s, 6H), 2.62–2.58 (m, 1H), 2.51–2.41 (m, 1H), 2.03 (d, J=1.5 Hz, 6H), 1.97 (t, J=7.1 Hz, 1H), 1.90–1.78 (m, 1H), 1.41–1.36 (m, 1H), 0.97–0.74 (m, 6H).

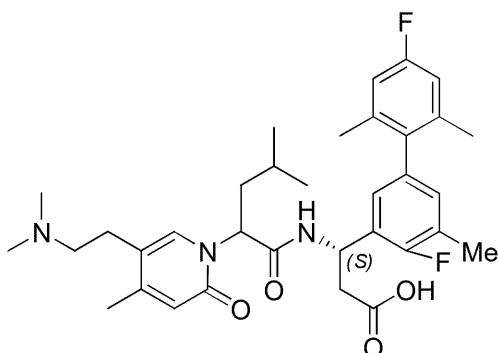
20

【1467】

4-50. (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物CW-P1およびCW-P2)

30

【化 8 2 6】



40

CW-P1 ESI 596.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.59 (s, 1H), 6.83 (t, J=7.2 Hz, 4H), 6.32 (s, 1H), 5.70–5.56 (m, 1H), 5.54–5.47 (m, 1H), 3.21–3.06 (m, 2H), 2.95–2.83 (m, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.73–2.55 (m, 2H), 2.35–2.20 (m, 6H), 2.07–1.91 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.50–1.29 (m, 1H), 1.02–0

50

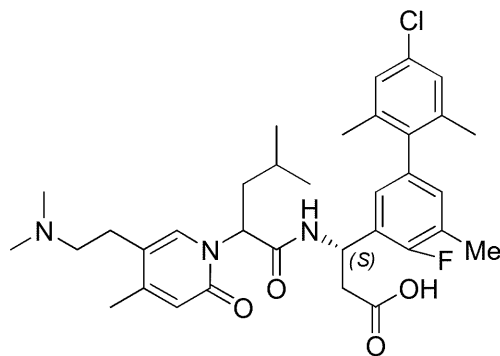
. 83 (m, 6H) .

CW-P2 ESI 596.3 (M+H)⁺. 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.57 (s, 1H), 6.99-6.78 (m, 4H), 6.43 (s, 1H), 5.71-5.53 (m, 2H), 3.28-3.06 (m, 2H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.56-2.40 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 6H), 2.05-1.89 (m, 7H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.43-1.28 (m, 1H), 0.89 (t, J=5.2Hz, 6H) .

【1468】

4-51. (3S)-3-(4'-クロロ-4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物CX-P1およびCX-P2)

【化827】



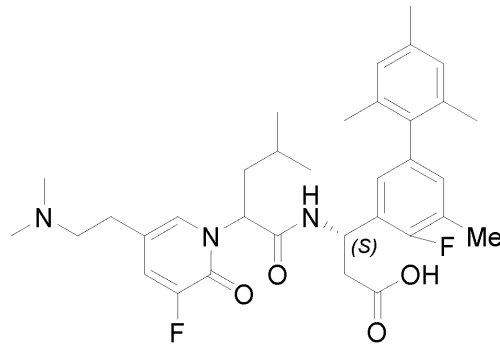
CX-P1 ESI 612.2 (M+H)⁺. 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.58 (s, 1H), 7.11 (d, J=2.5Hz, 2H), 6.92-6.76 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.61-5.41 (m, 2H), 3.25-3.05 (m, 2H), 2.88 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.71-2.54 (m, 2H), 2.28 (d, J=13.0Hz, 6H), 2.05-1.92 (m, 5H), 1.88 (s, 3H), 1.48-1.32 (m, 1H), 1.04-0.85 (m, 6H) .

CX-P2 ESI 612.2 (M+H)⁺. 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.55 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.93-6.84 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.70-5.54 (m, 2H), 3.24-3.11 (m, 2H), 2.99-2.76 (m, 8H), 2.64-2.42 (m, 2H), 2.36-2.20 (m, 6H), 2.03-1.90 (m, 7H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.47-1.28 (m, 1H), 0.90 (t, J=6.2Hz, 6H) .

【1469】

4-52. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物CY-P1およびCY-P2)

【化 8 2 8】



10

CY-P1 ESI 596.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.59–7.37 (m, 2H), 6.96–6.64 (m, 4H), 5.76–5.58 (m, 1H), 5.39 (t, J=5.5 Hz, 1H), 3.42–3.25 (m, 1H), 3.23–3.06 (m, 1H), 2.96–2.76 (m, 2H), 2.73–2.46 (m, 8H), 2.41–2.22 (m, 6H), 2.05–1.88 (m, 8H), 1.44 (m, J=13.7, 6.7 Hz, 1H), 0.93 (m, J=17.3, 6.6 Hz, 6H).

CY-P2 ESI 596.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.51 (s, 1H), 7.42 (m, J=10.3, 2.1 Hz, 1H), 6.89 (m, J=7.0, 4.6 Hz, 4H), 5.62 (m, J=14.0, 9.4, 5.4 Hz, 2H), 3.43–3.30 (m, 1H), 3.23 (s, 1H), 2.93 (m, J=9.6, 4.9 Hz, 1H), 2.87–2.75 (m, 7H), 2.59 (m, J=14.9, 4.0 Hz, 1H), 2.44 (m, J=14.8, 10.1 Hz, 1H), 2.34–2.22 (m, 6H), 2.05–1.91 (m, 7H), 1.84–1.72 (m, 1H), 1.46–1.22 (m, 1H), 0.91 (m, J=6.6, 3.1 Hz, 6H).

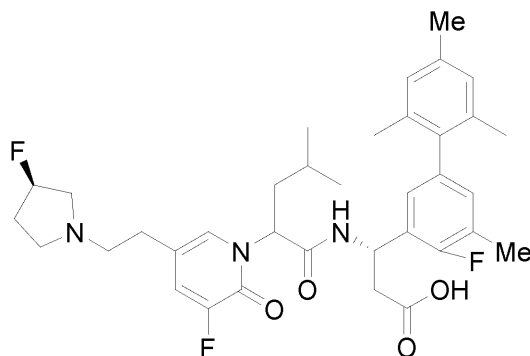
20

【1470】

4-53. (3S)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピロリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物 CZ-P1 および CZ-P2)

30

【化 8 2 9】



40

CZ-P1 ESI 640.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.41–7.31 (m, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.85 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J=6.7 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.24 (d, J=53.7 Hz, 1H), 3.26–3.00 (m, 5H), 2.88–2.56 (m, 4H), 2.41–2.13 (m, 9H), 2.07–1.90 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.53

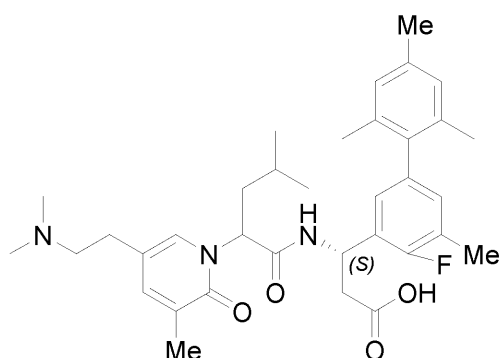
50

-1.26 (m, 1H), 1.05-0.80 (m, 6H).
 CZ-P2 ESI 640.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD)
 δ 7.49 (s, 1H), 7.47-7.36 (m, 1H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 4H), 5.67 (t, J=7.7 Hz, 1H), 5.61-5.52 (m, 1H), 5.33 (d, J=54.6 Hz, 1H), 3.73-3.38 (m, 5H), 3.28 (s, 1H), 2.97-2.76 (m, 2H), 2.65-2.43 (m, 2H), 2.41-2.19 (m, 6H), 2.07-1.88 (m, 7H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.51-1.20 (m, 1H), 0.91 (d, J=6.5 Hz, 6H).

【1471】

4-54. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物DA-P1およびDA-P2)

【化830】



DA-P1 ESI 592.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD)
 δ 7.35 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.80 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.73 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.59 (d, J=6.7 Hz, 1H), 5.48-5.46 (m, 1H), 5.23 (t, J=5.1 Hz, 1H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.68-2.67 (m, 2H), 2.56 (s, 6H), 2.51-2.35 (m, 3H), 2.25-2.11 (m, 6H), 1.97-1.74 (m, 11H), 1.36-1.24 (m, 1H), 0.88-0.76 (m, 6H).

DA-P2 ESI 592.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD)
 δ 7.40 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.78-6.74 (m, 3H), 6.67 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.52-5.48 (m, 1H), 5.42-5.39 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.85-2.61 (m, 8H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.97-1.67 (m, 11H), 1.38-1.24 (m, 1H), 0.82-0.77 (m, 6H).

【1472】

4-55. (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2', 6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物DB-P1およびDB-P2)

10

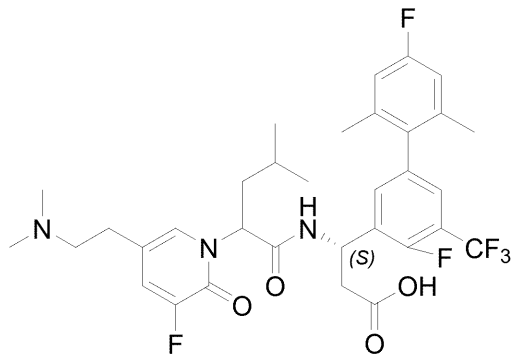
20

30

40

50

【化 8 3 1】



10

DB-P1 ESI 654.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.55 (s, 1H), 7.50–7.37 (m, 1H), 7.40–7.25 (m, 2H), 6.89 (d, J=9.6 Hz, 2H), 5.73–5.55 (m, 1H), 5.47 (t, J=5.9 Hz, 1H), 3.27–3.13 (m, 1H), 2.98–2.82 (m, 3H), 2.78 (s, 6H), 2.73–2.64 (m, 1H), 2.63–2.50 (m, 1H), 2.13–1.97 (m, 5H), 1.93 (s, 3H), 1.42 (s, 1H), 1.11–0.79 (m, 6H).

DB-P2 ESI 654.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.51 (s, 1H), 7.48–7.41 (m, 1H), 7.38 (t, J=6.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J=9.6 Hz, 2H), 5.76–5.43 (m, 2H), 3.42 (d, J=10.1 Hz, 1H), 3.28 (d, J=12.8 Hz, 1H), 2.96 (d, J=9.5 Hz, 1H), 2.85 (d, J=7.2 Hz, 6H), 2.74–2.54 (m, 1H), 2.55–2.34 (m, 1H), 2.15–1.93 (m, 6H), 1.93–1.72 (m, 1H), 1.52–1.27 (m, 1H), 0.92 (t, J=6.5 Hz, 6H).

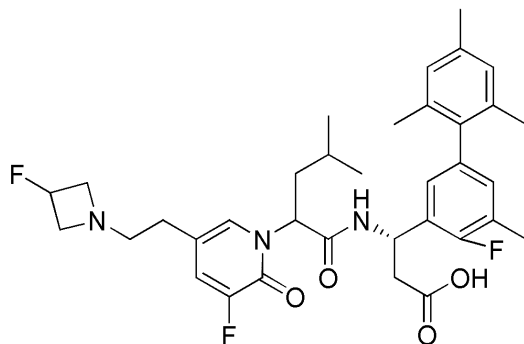
20

【1473】

4-56. (3S)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物DC-P1およびDC-P2)

30

【化 8 3 2】



40

DC-P1 ESI 626.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.45–7.33 (m, 2H), 6.96–6.85 (m, 3H), 6.83–6.75 (m, 1H), 5.69 (t, J=8.1 Hz, 1H), 5.52–5.45 (m, 1H), 5.30–5.10 (m, 1H), 4.23–4.09 (m, 1H), 4.02–3.89 (m, 1H), 3.78–3.62 (m, 2H), 3.26–3.16 (m, 2H), 2.78–2.56 (m, 4H), 2.36–2.25 (m, 6H), 2.00–1.92 (m, 5H), 1.88 (s, 3H), 1.48–1.39 (m, 1H), 0.98–0.86 (m, 6H).

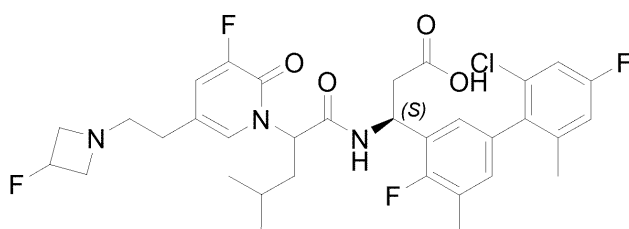
50

DC-P2 ESI 626.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.45–7.35 (m, 2H), 6.97–6.86 (m, 4H), 5.76–5.62 (m, 2H), 5.42–5.20 (m, 1H), 4.49–4.28 (m, 2H), 4.12–3.95 (m, 2H), 3.44–3.36 (m, 2H), 2.78–2.63 (m, 2H), 2.67–2.52 (m, 1H), 2.61–2.52 (m, 1H), 2.37–2.25 (m, 6H), 2.01–1.91 (m, 7H), 1.85–1.69 (m, 1H), 1.43–1.36 (m, 1H), 0.96–0.85 (m, 6H).

【1474】

4-57. (3S)-3-(2'-クロロ-4,4'-ジフルオロ-5,6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物DD-P1およびDD-P2) 10

【化833】



20

DD-P1 ESI 650.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.43–7.34 (m, 2H), 7.17–7.13 (m, 1H), 7.06–7.01 (m, 1H), 6.89–6.85 (m, 1H), 5.72–5.67 (m, 1H), 5.54–5.49 (m, 1H), 5.32–5.09 (m, 1H), 4.15–3.65 (m, 4H), 3.19–3.10 (m, 2H), 2.78–2.60 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.08–1.92 (m, 5H), 1.49–1.39 (m, 1H), 0.97–0.93 (m, 6H).

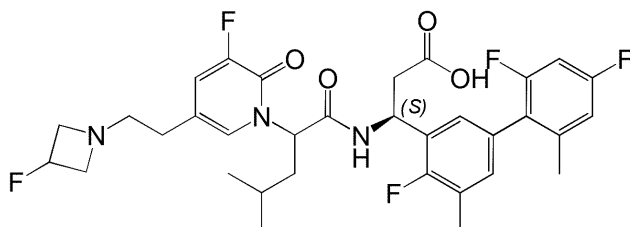
DD-P2 ESI 650.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.39–7.36 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.08–6.96 (m, 3H), 5.73–5.61 (m, 2H), 5.41–5.22 (m, 1H), 4.48–4.28 (m, 2H), 4.11–3.94 (m, 2H), 3.42–3.33 (m, 2H), 2.80–2.47 (m, 4H), 2.34 (d, J=1.8 Hz, 3H), 2.09 (d, J=2.7 Hz, 3H), 2.03–1.90 (m, 1H), 1.83–1.72 (m, 1H), 1.44–1.30 (m, 1H), 0.94–0.89 (m, 6H).

30

【1475】

4-58. (3S)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2',4,4'-トリフルオロ-5,6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物DE-P1およびDE-P2) 40

【化834】



50

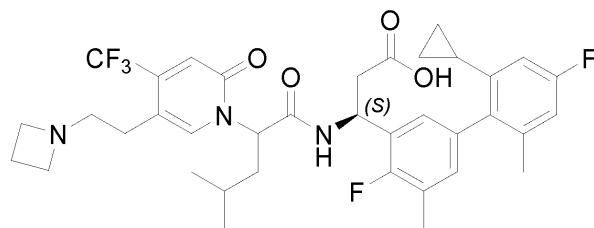
DE-P1 ESI 634.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.43 (s, 1H), 7.36 (d, J=10.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.98–6.89 (m, 2H), 6.85 (t, J=9.2 Hz, 1H), 5.69 (t, J=8.1 Hz, 1H), 5.53–5.50 (m, 1H), 5.30–5.08 (m, 1H), 4.09–3.99 (m, 2H), 3.77–3.63 (m, 2H), 3.15–3.12 (m, 2H), 2.79–2.69 (m, 2H), 2.66–2.62 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.97 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.51–1.37 (m, 1H), 0.98–0.93 (m, 6H).

DE-P2 ESI 634.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.43–7.32 (m, 2H), 7.06 (d, J=6.7 Hz, 2H), 6.93 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.88–6.83 (m, 1H), 5.74–5.59 (m, 2H), 5.39–5.24 (m, 1H), 4.42–4.32 (m, 2H), 4.10–3.88 (m, 2H), 3.40–3.37 (m, 2H), 2.81–2.71 (m, 2H), 2.65–2.60 (m, 1H), 2.55–2.48 (m, 1H), 2.34 (d, J=1.6 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.03–1.93 (m, 1H), 1.86–1.75 (m, 1H), 1.45–1.33 (m, 1H), 0.93–0.91 (m, 6H).

【1476】

4-59. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2'-シクロプロピル-4,4'-ジフルオロ-5,6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物DF-P1およびDF-P2)

【化835】



DF-P1 ESI 688.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 6.95 (dd, J=19.9, 7.2 Hz, 2H), 6.86–6.64 (m, 2H), 6.55–6.23 (m, 1H), 5.75–5.49 (m, 2H), 3.85 (t, J=7.7 Hz, 4H), 3.33 (m, J=3.2, 1.6 Hz, 2H), 3.13 (m, J=6.8 Hz, 2H), 2.90–2.58 (m, 2H), 2.51–2.21 (m, 5H), 2.01 (d, J=5.3 Hz, 4H), 1.87 (s, 1H), 1.40 (s, 2H), 1.07–0.85 (m, 6H), 0.75 (m, J=8.6, 3.5 Hz, 1H), 0.66–0.43 (m, 3H).

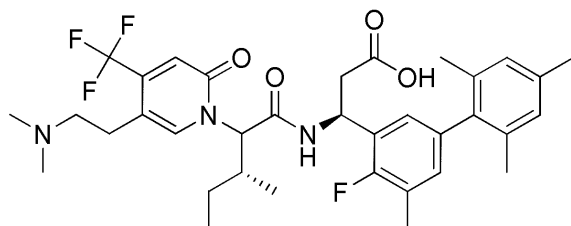
DF-P2 ESI 688.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (d, J=11.5 Hz, 1H), 6.94 (m, J=46.9, 28.6, 8.1 Hz, 4H), 6.50 (d, J=10.4 Hz, 1H), 5.78 (m, J=11.0, 3.1 Hz, 1H), 5.62 (m, J=7.3 Hz, 1H), 4.13 (m, J=8.0 Hz, 4H), 3.50–3.32 (m, 2H), 2.94 (d, J=16.3 Hz, 1H), 2.81 (d, J=7.7 Hz, 2H), 2.68–2.61 (m, 1H), 2.57–2.42 (m, 3H), 2.34 (d, J=1.1 Hz, 3H), 2.05–1.79 (m, 4H), 1.65 (m, J=13.9, 7.1 Hz, 1H), 1.50–1.30 (m, 2H), 0.88 (d, J=6.6 Hz, 6H), 0.74 (m, J=14.0, 7.3 Hz, 2H), 0.60 (m, J=6.4, 5.0 Hz, 2H).

)

【1477】

4-60. (3S)-3-((3R)-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物DG-P1およびDG-P2)

【化836】



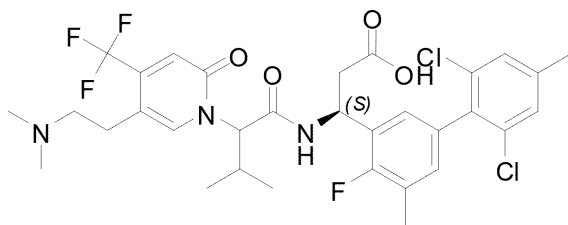
DG-P1 ESI 646.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.94 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.82-6.75 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 5.65-5.53 (m, 1H), 5.33 (d, J=11.3 Hz, 1H), 3.05-2.83 (m, 5H), 2.82-2.62 (m, 6H), 2.40-2.18 (m, 8H), 2.03-1.88 (m, 3H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.38-1.21 (m, 1H), 1.07-0.96 (m, 3H), 0.75 (d, J=6.5 Hz, 3H).

DG-P2 ESI 646.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.92 (s, 1H), 6.91-6.72 (m, 5H), 5.69-5.52 (m, 1H), 5.21 (d, J=10.9 Hz, 1H), 3.14-2.79 (m, 3H), 2.68 (s, 6H), 2.55-2.36 (m, 2H), 2.22-2.06 (m, H), 1.84 (d, J=3.6 Hz, 4H), 1.32-0.99 (m, 3H), 0.93-0.61 (m, 7H).

【1478】

4-61. (3S)-3-(2',6'-ジクロロ-4-フルオロ-4',5-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルブタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物DH-P1およびDH-P2)

【化837】



DH-P1 ESI 672.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7.91 (s, 1H), 7.27 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J=5.2 Hz, 1H), 6.90 (t, J=6.0 Hz, 2H), 6.67 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.64-5.60 (m, 1H), 5.29 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.97-2.85 (m, 4H), 2.78-2.61 (m, 8H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.16 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.78 (d, J=6.4 Hz, 3H).

DH-P2 ESI 672.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 8.01 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.09-7.07 (m, 1H), 7.00 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.78-5.74

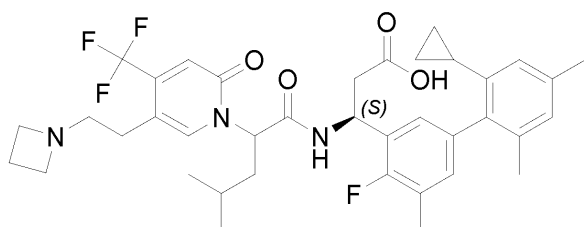
(m, 1H), 5.23 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.27–3.20 (m, 1H), 3.17–3.11 (m, 1H), 3.09–3.01 (m, 1H), 2.99–2.93 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 2.61–2.50 (m, 2H), 2.47–2.37 (m, 4H), 2.31 (d, J=1.2 Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.71 (d, J=6.8 Hz, 3H).

【1479】

4-62. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2'-シクロプロピル-4-フルオロ-4', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物DI-P1およびDI-P2)

10

【化838】



DI-P1 ESI 684.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 6.97–6.78 (m, 4H), 6.58 (s, 1H), 5.69–5.59 (m, 2H), 3.97–3.94 (m, 4H), 3.26–3.21 (m, 2H), 2.86–2.81 (m, 2H), 2.72–2.68 (m, 2H), 2.46–2.38 (m, 2H), 2.29 (d, J=4.9 Hz, 6H), 2.03–1.97 (m, 3H), 1.85 (s, 2H), 1.48–1.31 (m, 2H), 0.98–0.91 (m, 6H), 0.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 0.59–0.44 (m, 3H).

20

DI-P2 ESI 684.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (d, J=10.5 Hz, 1H), 7.02–6.96 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.78–5.75 (m, 1H), 5.64–5.59 (m, 1H), 4.14–4.10 (m, 4H), 3.47–3.38 (m, 2H), 2.97–2.92 (m, 1H), 2.85–2.75 (m, 1H), 2.69–2.60 (m, 1H), 2.55–2.45 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.05–1.96 (m, 4H), 1.71–1.61 (m, 1H), 1.49–1.39 (m, 2H), 0.90 (d, J=6.6 Hz, 6H), 0.70–0.66 (m, 2H), 0.58–0.55 (m, 2H).

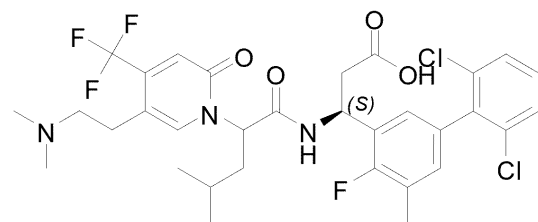
30

【1480】

4-63. (3S)-3-(2', 6'-ジクロロ-4-フルオロ-5-メチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物DJ-P1およびDJ-P2)

40

【化839】



DJ-P1 ESI 672.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD)

50

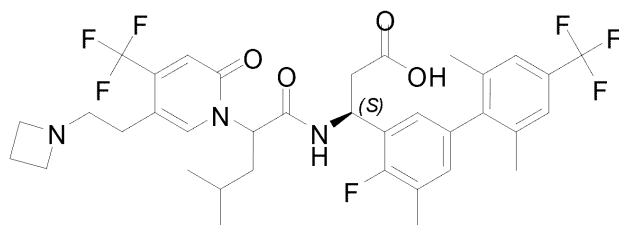
) δ : 7.89 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.00–6.96 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.72–5.68 (m, 1H), 5.60–5.56 (m, 1H), 3.10–3.01 (m, 2H), 2.94–2.92 (m, 2H), 2.74–2.65 (m, 8H), 2.27 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 2.01–1.93 (m, 2H), 1.47–1.41 (m, 1H), 0.95 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J=6.4$ Hz, 3H).

DJ-P2 ESI 672.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 7.91–5.88 (m, 1H), 7.47 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.35–7.31 (m, 1H), 7.08–7.02 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.78–5.74 (m, 1H), 5.64 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.27–3.15 (m, 2H), 3.06–2.95 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.65–2.60 (m, 1H), 2.55–2.49 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.99–1.92 (m, 1H), 1.71–1.64 (m, 1H), 1.41–1.34 (m, 1H), 0.86–0.84 (m, 6H).

[1481]

4-64. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物DK-P1およびDK-P2)

[化840]



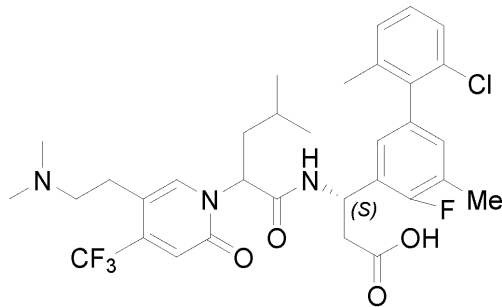
DK-P1 ESI 712.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 7.88 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.91 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.66–5.57 (m, 2H), 4.04 (t, $J=8.2$ Hz, 4H), 3.29 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.78–2.67 (m, 2H), 2.48–2.40 (m, 2H), 2.30 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.03–1.99 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.47–1.40 (m, 1H), 0.95 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J=6.4$ Hz, 3H).

DK-P2 ESI 712.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 7.74 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.79–5.76 (m, 1H), 5.60 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J=8.0$ Hz, 4H), 3.48–3.42 (m, 1H), 3.38–3.33 (m, 1H), 2.98–2.91 (m, 1H), 2.84–2.77 (m, 1H), 2.69–2.64 (m, 1H), 2.55–2.45 (m, 3H), 2.35 (d, $J=1.6$ Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.03–1.96 (m, 1H), 1.69–1.62 (m, 1H), 1.46–1.36 (m, 1H), 0.89 (d, $J=1.6$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J=2.0$ Hz, 3H).

[1482]

4-65. (3S)-3-(2'-クロロ-4-フルオロ-5,6'-ジメチル-[1,1

’-ビフェニル] - 3-イル) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸 (ジアステレオマー化合物 DL-P 1 および DL-P 2)
【化 8 4 1】

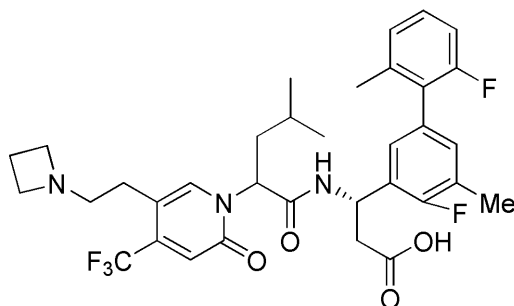


DL-P 1 ESI 652.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.90 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.37-7.09 (m, 3H), 6.93 (m, J=10.9, 4.9 Hz, 2H), 6.75 (d, J=6.5 Hz, 1H), 5.68 (m, J=30.2, 23.4 Hz, 2H), 3.00 (d, J=50.0 Hz, 4H), 2.73 (d, J=14.3 Hz, 8H), 2.30 (s, 3H), 2.13-1.83 (m, 5H), 1.45 (d, J=6.4 Hz, 1H), 0.96 (m, J=12.9, 6.6, 2.5 Hz, 6H).

DL-P 2 ESI 652.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 7.34-7.09 (m, 3H), 7.11-6.51 (m, 3H), 5.69 (m, J=21.6, 10.6, 4.3 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.88-2.53 (m, 8H), 2.34 (s, 3H), 2.08 (d, J=5.6 Hz, 3H), 1.98-1.81 (m, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.40 (s, 1H), 0.89 (m, J=6.4, 4.6 Hz, 6H).

【1483】

4-66. (3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (2', 4-ジフルオロ - 5, 6'-ジメチルビフェニル - 3-イル) プロパン酸 (ジアステレオマー化合物 DM-P 1 および DM-P 2)
【化 8 4 2】

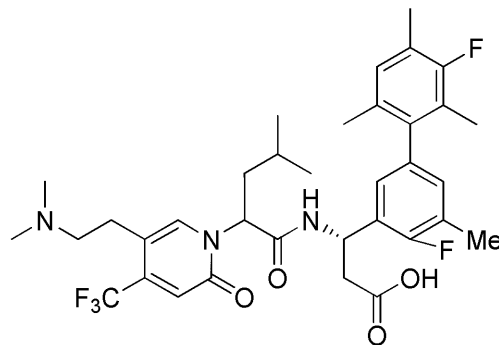


DM-P 1 ESI 648.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 7.06 - 6.92 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 5.71-5.60 (m, 2H), 4.01 (t, J=8.1 Hz, 4H), 3.29 (s, 2H), 2.86 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.72 (d, J=6.6 Hz, 2H), 2.46-2.36 (m, 2H), 2.36-2.31 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.51-1.42 (m, 1H), 0.98-0.93 (m, 6H).

DM-P2 ESI 648.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 7.31–7.19 (m, 1H), 7.15–7.04 (m, 3H), 6.99 (t, J=8.8Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.81–5.75 (m, 1H), 5.64 (t, J=7.6Hz, 1H), 4.14 (t, J=8.0Hz, 4H), 3.49–3.35 (m, 2H), 2.94 (d, J=15.7Hz, 1H), 2.87–2.75 (m, 1H), 2.69–2.56 (m, 1H), 2.57–2.43 (m, 3H), 2.35 (d, J=1.5Hz, 3H), 2.17 (d, J=8.1Hz, 3H), 2.04–1.95 (m, 1H), 1.72–1.62 (m, 1H), 1.46–1.32 (m, 1H), 0.97–0.91 (m, 6H).
【1484】

10

4-67. (3S)-3-(3',4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物DN-P1およびDN-P2)
【化843】



20

DN-P1 ESI 664.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 7.01–6.79 (m, 4H), 5.78–5.58 (m, 2H), 3.29–3.07 (m, 2H), 3.04–2.89 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.70–2.42 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.13–1.83 (m, 7H), 1.81–1.60 (m, 1H), 1.52–1.30 (m, 1H), 1.02–0.81 (m, 6H).

30

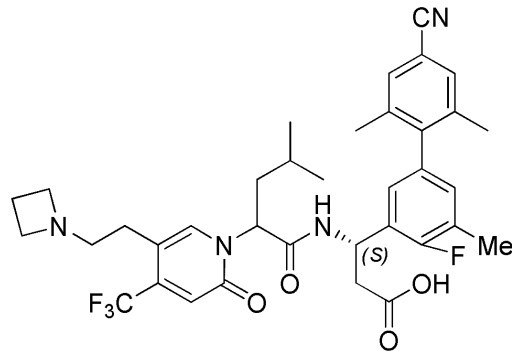
DN-P2 ESI 664.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.91 (s, 1H), 6.99–6.68 (m, 4H), 5.82–5.50 (m, 2H), 3.19–2.89 (m, 4H), 2.83–2.54 (m, 8H), 2.38–2.22 (m, 6H), 2.13–1.80 (m, 5H), 1.72 (d, J=14.7Hz, 3H), 1.51–1.36 (m, 1H), 1.06–0.84 (m, 6H).

【1485】

4-68. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4'-シアノ-4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物DO-P1およびDO-P2)

40

【化 8 4 4】



10

DO-P1 ESI 669.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.47 (d, J=10.3Hz, 2H), 6.91 (d, J=6.7Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.59 (d, J=7.7Hz, 2H), 4.06 (t, J=8.1Hz, 4H), 3.31-3.27 (m, 2H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.79-2.64 (m, 2H), 2.58-2.39 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.14-1.88 (m, 8H), 1.54-1.27 (m, 1H), 1.10-0.80 (m, 6H).

DO-P2 ESI 669.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.06-6.84 (m, 3H), 5.90-5.71 (m, 1H), 5.61 (t, J=7.6Hz, 1H), 4.10 (s, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.09-2.74 (m, 2H), 2.74-2.60 (m, 1H), 2.55-2.39 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.13-1.89 (m, 7H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 1H), 0.98-0.81 (m, 6H).

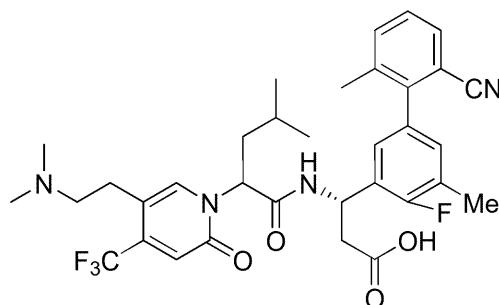
20

【1486】

4-69. (3S)-3-(2'-シアノ-4-フルオロ-5,6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物DP-P1およびDP-P2)

30

【化 8 4 5】



40

DP-P1 ESI 643.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.89 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.43 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.71 (d, J=26.7Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.60 (d, J=7.3Hz, 1H), 3.10 (s, 2H), 2.93 (d, J=8.3Hz, 2H), 2.80-2.69 (m, 8H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (s, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.49-1.42 (m, 1H), 1.00-0.92 (m, 6H).

DP-P2 ESI 643.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.81 (s, 1H), 7.66-7.52 (m, 2H), 7.45 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.13 (d, J=6.4Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 5

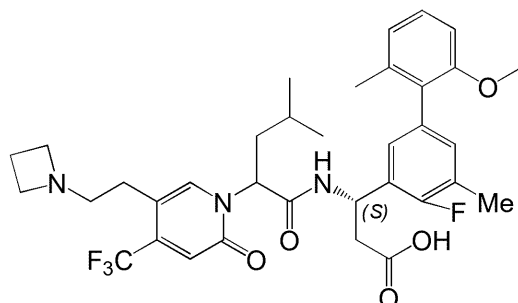
50

. 77-5.59 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.69-2.53 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.37 (d, J=1.6 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.42-1.36 (m, 1H), 0.99-0.91 (m, 6H).

【1487】

4-70. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2'-メトキシ-5,6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物DQ-P1およびDQ-P2)
【化846】

10



20

DQ-P1 ESI 660.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.82 (s, 1H), 7.21 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.99-6.82 (m, 5H), 5.70-5.62 (m, 2H), 4.01-3.96 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.30-3.27 (m, 2H), 2.88-2.85 (m, 2H), 2.71 (d, J=7.4 Hz, 2H), 2.45-2.39 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.02-1.93 (m, 5H), 1.45-1.38 (m, 1H), 0.97-0.93 (m, 6H).

DQ-P2 ESI 660.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.22 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.00-6.87 (m, 5H), 5.79-5.75 (m, 1H), 5.62 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.13 (t, J=7.9 Hz, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.49-3.35 (m, 2H), 2.97-2.91 (d, J=16.1 Hz, 1H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.56-2.42 (m, 3H), 2.32 (d, J=1.7 Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.49-1.36 (m, 1H), 0.91 (d, J=6.5 Hz, 6H).

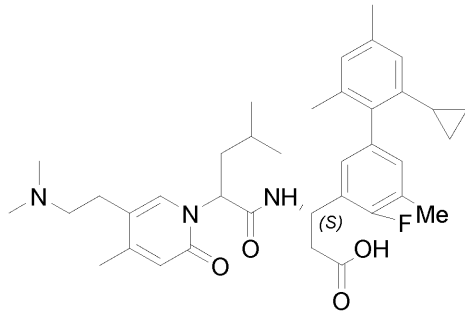
30

【1488】

4-71. (3S)-3-(2'-シクロプロピル-4-フルオロ-4',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物DR-P1およびDR-P2)

40

【化 8 4 7】



10

DR-P1 ESI 618.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.57 (d, J=1.8 Hz, 1), 6.91–6.84 (m, 3H), 6.57 (d, J=11.0 Hz, 1H), 6.38 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.59 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.46 (t, J=5.9 Hz, 1H), 3.22–3.06 (m, 2H), 2.87 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.71–2.56 (m, 2H), 2.27 (d, J=13.3 Hz, 9H), 2.04–1.87 (m, 5H), 1.48–1.38 (m, 2H), 0.95–0.89 (m, 6H), 0.72–0.67 (m, 1H), 0.63–0.55 (m, 1H), 0.53–0.48 (m, 2H).

DR-P2 ESI 618.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.54 (d, J=10.5 Hz, 1H), 6.98–6.89 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.44 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.65–5.56 (m, 2H), 3.34–3.26 (m, 2H), 3.20–3.13 (m, 2H), 2.94–2.88 (m, 2H), 2.81 (d, J=2.0 Hz, 6H), 2.64–2.57 (m, 1H), 2.48–2.41 (m, 1H), 2.32–2.246 (m, 9H), 1.99–1.92 (m, 4H), 1.81–1.74 (m, 1H), 1.49–1.33 (m, 1H), 0.92–0.85 (m, 6H), 0.68–0.63 (m, 2H), 0.58–0.51 (m, 2H).

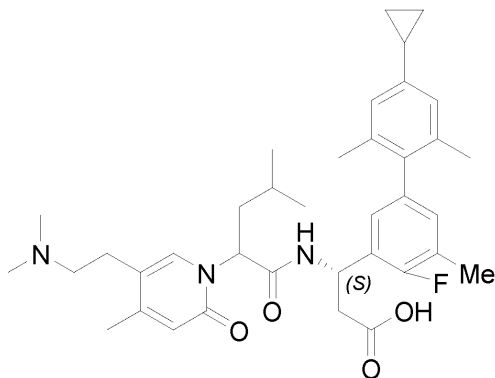
20

【1489】

4-72. (3S)-3-(4'-cyclopropyl-4-fluoro-2',5,6'-trimethyl- [1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-(2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamide) propanoic acid (ジステレオマー化合物 DS-P1 および DS-P2)

30

【化 8 4 8】



40

DS-P1 ESI 618.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.46 (s, 1H), 6.84–6.65 (m, 3H), 6.45 (d, J=11.2 Hz, 1H), 6.27 (d, J=8.7 Hz, 1H), 5.48–5.46 (m, 1H), 5.33 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.15–2.95 (m, 2H), 2.78–2.74 (m, 3H), 2.60 (d, J=25.4 Hz, 6H), 2.58

50

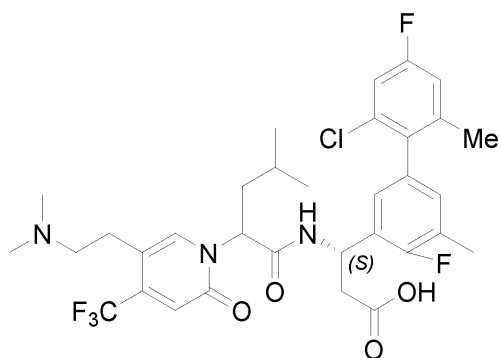
− 2.40 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.95−1.73 (m, 5H), 1.34−1.28 (m, 2H), 0.86−0.73 (m, 6H), 0.62−0.32 (m, 4H).

DS-P2 ESI 618.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.43 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.84 (t, J=6.2 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.32 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.52−5.44 (m, 2H), 3.09−3.06 (m, 1H), 2.88−2.67 (m, 8H), 2.51−2.45 (m, 1H), 2.37−2.29 (m, 1H), 2.24−2.09 (m, 9H), 1.85−1.81 (m, 4H), 1.70−1.59 (m, 1H), 1.39−1.16 (m, 2H), 0.78−0.76 (m, 6H), 0.54 (t, J=7.6 Hz, 2H), 0.45 (d, J=4.5 Hz, 2H).

10

【1490】

4-73. (3S)-3-(2'-クロロ-4,4'-ジフルオロ-5,6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物DT-P1およびDT-P2)
【化849】



20

DT-P1 ESI 670.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.90 (d, J=3.1 Hz, 1H), 7.14−6.92 (m, 4H), 6.76 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.72−5.65 (m, 1H), 5.60−5.56 (m, 1H), 3.10−2.87 (m, 4H), 2.76−2.66 (m, 8H), 2.30 (s, 3H), 2.09−1.91 (m, 5H), 1.47−1.41 (m, 1H), 1.00−0.92 (m, 6H).

30

DT-P2 ESI 670.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.16−7.12 (m, 1H), 7.07−6.95 (m, 3H), 6.91 (d, J=2.7 Hz, 1H), 5.74−5.59 (m, 2H), 3.32−3.21 (m, 2H), 3.03−2.99 (m, 2H), 2.84 (d, J=2.9 Hz, 6H), 2.67−2.49 (m, 2H), 2.34 (d, J=1.6 Hz, 3H), 2.03−1.90 (m, 1H), 1.76−1.67 (m, 1H), 1.46−1.37 (m, 1H), 0.92−0.89 (m, 6H).

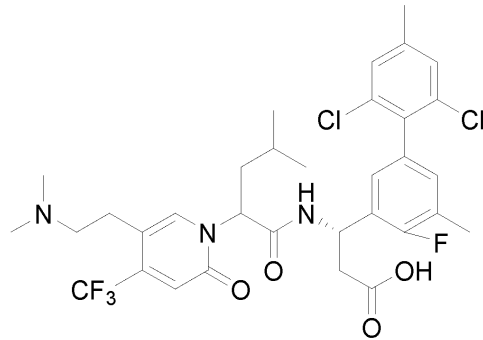
40

【1491】

4-74. (3S)-3-(2',6'-ジクロロ-4-フルオロ-4',5'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物DU-P1およびDU-P2)

50

【化 8 5 0】



10

DU-P1 ESI 686.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.02–6.91 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.76–5.66 (m, 1H), 5.63–5.53 (m, 1H), 3.15–3.04 (m, 2H), 2.94 (t, J=11.0Hz, 2H), 2.80–2.66 (m, 8H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (d, J=1.3Hz, 3H), 2.04–1.92 (m, 2H), 1.51–1.42 (m, 1H), 1.01–0.90 (m, 6H).

DU-P2 ESI 686.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.09–6.99 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.79–5.71 (m, 1H), 5.65 (t, J=7.7Hz, 1H), 3.30–3.15 (m, 2H), 3.00 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.67–2.50 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (d, J=1.5Hz, 3H), 2.02–1.92 (m, 1H), 1.73–1.65 (m, 1H), 1.44–1.36 (m, 1H), 0.91–0.85 (m, 6H).

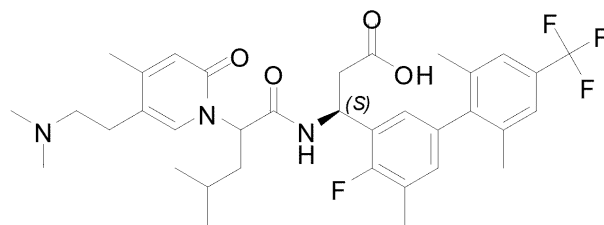
20

【1492】

4-75. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物DV-P1およびDV-P2)

30

【化 8 5 1】



DV-P1 ESI 646.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ: 7.59 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.89 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.84 (d, J=6.4Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.55 (t, J=5.6Hz, 1H), 5.49 (t, J=6.0Hz, 1H), 3.16–3.08 (m, 2H), 2.87 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.73–2.68 (m, 1H), 2.65–2.60 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.01–1.90 (m, 5H), 1.45–1.38 (m, 1H), 0.94 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.8Hz, 3H).

40

DV-P2 ESI 646.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ: 7.55 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 6.95–6.93 (m, 1H)

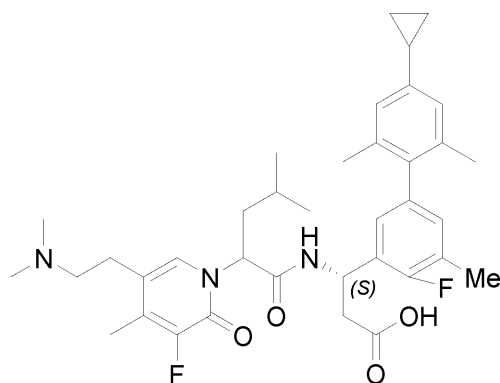
50

, 6.90 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.63–5.60 (m, 1H), 5.58–5.56 (m, 1H), 3.38–3.36 (m, 1H), 3.25–3.19 (m, 1H), 2.95–2.90 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.64–2.59 (m, 1H), 2.50–2.44 (m, 1H), 2.34 (d, $J=1.6$ Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 2.00–1.93 (m, 1H), 1.83–1.76 (m, 1H), 1.42–1.35 (m, 1H), 0.89 (t, $J=6.4$ Hz, 6H).

【1493】

4.76. (3S)–3–(4′–シクロプロピル–4–フルオロ–2′, 5, 6′–トリメチル–[1, 1′–ビフェニル]–3–イル)–3–(2–(5–(2–(ジメチルアミノ)エチル)–3–フルオロ–4–メチル–2–オキソピリジン–1(2H)–イル)–4–メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物DW–P1およびDW–P2)

【化852】



DW–P1 ESI 636.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.47 (s, 1H), 6.94–6.78 (m, 3H), 6.57 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 5.74–5.57 (m, 1H), 5.46 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 3.25–3.10 (m, 2H), 2.92 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.70–2.52 (m, 2H), 2.30–2.25 (m, 9H), 1.99–1.88 (m, 5H), 1.46–1.39 (m, 2H), 0.97–0.86 (m, 6H), 0.72–0.43 (m, 4H).

DW–P2 ESI 636.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.42 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.72–5.52 (m, 2H), 3.32–3.22 (m, 2H), 2.98–2.90 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.67–2.38 (m, 2H), 2.32–2.25 (m, 9H), 2.00–1.98 (m, 4H), 1.83–1.67 (m, 1H), 1.51–1.26 (m, 2H), 0.90 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 0.70–0.48 (m, 4H).

【1494】

4.77. (3S)–3–(4–フルオロ–2′, 4′, 5, 6′–テトラメチル–[1, 1′–ビフェニル]–3–イル)–3–(2–(3–フルオロ–5–(2–(3–メトキシアゼチジン–1–イル)エチル)–4–メチル–2–オキソピリジン–1(2H)–イル)–4–メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物DX–P1およびDX–P2)

10

20

30

40

50

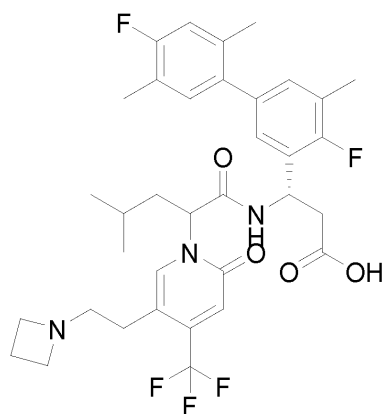
DX-P1 ESI 652.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.26 (s, 1H), 6.84–6.68 (m, 4H), 5.54–5.45 (m, 1H), 5.41 (t, J=6.3 Hz, 1H), 4.14–3.93 (m, 3H), 3.64–3.54 (m, 1H), 3.52–3.50 (m, 1H), 3.25–3.16 (m, 5H), 2.74–2.55 (m, 4H), 2.18 (s, 6H), 2.12 (d, J=4.0 Hz, 3H), 1.88–1.74 (m, 8H), 1.29–1.25 (m, 1H), 0.83–0.78 (m, 6H).

DX-P2 ESI 652.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.20 (s, 1H), 6.85–6.72 (m, 4H), 5.61–5.43 (m, 2H), 4.36–4.08 (m, 3H), 3.84–3.61 (m, 2H), 3.32–3.22 (m, 5H), 2.82–2.78 (m, 1H), 2.64–2.56 (m, 1H), 2.51–2.47 (m, 1H), 2.39–2.32 (m, 1H), 2.23–2.13 (m, 6H), 2.10 (d, J=2.7 Hz, 3H), 1.90–1.73 (m, 8H), 1.68–1.51 (m, 1H), 1.32–1.20 (m, 1H), 0.79–0.74 (m, 6H).

【 1 4 9 5 】

4-78. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,5'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸(ジアステレオマー化合物DY-P1およびDY-P2)

【化 8 5 4】



DY-P1 ESI 662.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.03–7.00 (m, 3H), 6.93 (d, J=10.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.70–5.63 (m, 1H), 5.59 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.02 (t, J=8.2 Hz, 4H), 3.30 (s, 2H), 2.86 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.71 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.42–2.39 (m, 2H), 2.30 (d, J=1.4 Hz, 3H),

50

2.25 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.02–2.19 (m, 2H), 1.48–1.39 (m, 1H), 0.96–0.90 (m, 6H).

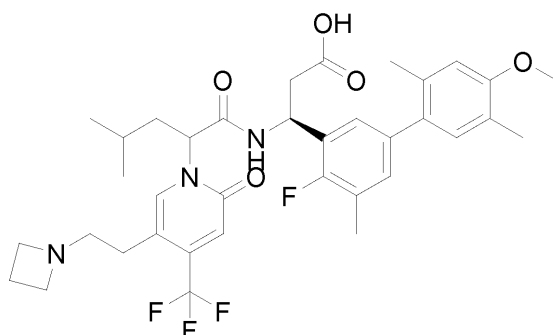
DY-P2 ESI 662.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.09–7.06 (m, 2H), 7.04 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.99–6.88 (m, 2H), 5.75–5.70 (m, 1H), 5.64 (t, J=7.7Hz, 1H), 4.15 (t, J=8.0Hz, 4H), 3.42–3.40 (m, 2H), 2.95 (d, J=16.2Hz, 1H), 2.82–2.80 (m, 1H), 2.64–2.60 (m, 1H), 2.55–2.43 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.04–1.97 (m, 1H), 1.71–1.68 (m, 1H), 1.43–1.38 (m, 1H), 0.92 (t, J=6.3Hz, 6H).

10

【1496】

4-79. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-4'-メトキシ-2',5,5'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(ジアステレオマー化合物DZ-P1およびDZ-P2)

【化855】



20

DZ-P1 ESI 674.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.03 (t, J=7.3Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.67 (t, J=8.0Hz, 1H), 5.59 (t, J=6.7Hz, 1H), 3.99 (t, J=8.2Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.29 (d, J=3.5Hz, 2H), 2.85 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.71 (d, J=6.7Hz, 2H), 2.44–2.34 (m, 2H), 2.29 (d, J=1.6Hz, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.02 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.46–1.39 (m, 1H), 0.96 (t, J=6.2Hz, 6H).

30

DZ-P2 ESI 674.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.14–7.03 (m, 2H), 6.93 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.80–5.71 (m, 1H), 5.64 (t, J=7.6Hz, 1H), 4.14 (t, J=8.0Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.50–3.36 (m, 2H), 2.95 (d, J=15.7Hz, 1H), 2.87–2.78 (m, 1H), 2.67–2.60 (m, 1H), 2.57–2.42 (m, 3H), 2.33 (d, J=1.6Hz, 3H), 2.20 (d, J=19.2Hz, 6H), 2.05–1.96 (m, 1H), 1.73–1.65 (m, 1H), 1.47–1.37 (m, 1H), 0.92 (t, J=6.7Hz, 6H).

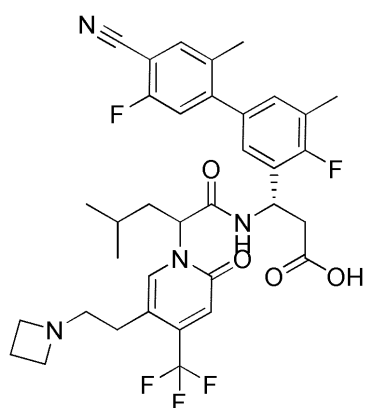
40

【1497】

4-80. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4'-シアノ-4,5'-ジフルオロ-2',5-ジメチルビフェニル

50

－３－イル）プロパン酸（ジアステレオマー化合物ＥＡ－Ｐ１およびＥＡ－Ｐ２）
【化８５６】



10

EA-P1 ESI 673.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.67 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.24-7.07 (m, 3H), 6.79 (d, J=7.4 Hz, 1H), 5.78-5.50 (m, 2H), 4.10 (t, J=8.1 Hz, 4H), 3.41-3.34 (m, 2H), 2.92-2.65 (m, 4H), 2.61-2.40 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.15-1.86 (m, 2H), 1.54-1.38 (m, 1H), 0.97 (t, J=6.6 Hz, 6H).

20

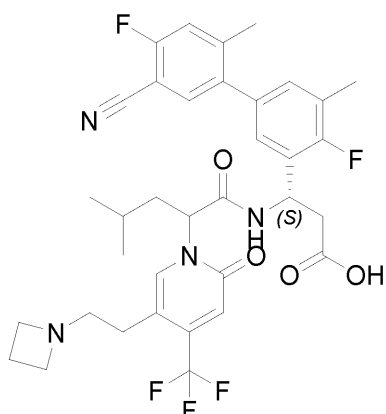
EA-P2 ESI 673.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.75-7.59 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 5.80-5.55 (m, 2H), 4.16 (t, J=7.9 Hz, 4H), 3.50-3.37 (m, 2H), 3.04-2.77 (m, 2H), 2.72-2.43 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.83-1.64 (m, 1H), 1.53-1.29 (m, 1H), 0.97-0.89 (m, 6H).

【1498】

4-81. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(5'-シアノ-4,4'-ジフルオロ-2',5'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸（ジアステレオマー化合物EB-P1およびEB-P2）

30

【化８５７】



40

EB-P1 ESI 673.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 7.55 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J=10.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.81 (s, 1

50

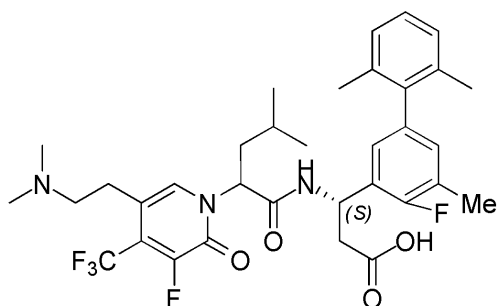
H), 5.65–5.55 (m, 2H), 4.03 (t, J=8.0 Hz, 4H), 3.32–3.26 (m, 2H), 2.84 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.78–2.67 (m, 2H), 2.51–2.36 (m, 2H), 2.36–2.25 (m, 6H), 2.14–1.92 (m, 2H), 1.52–1.36 (m, 1H), 0.97 (t, J=6.1 Hz, 6H).

EB-P2 ESI 673.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.57 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J=10.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J=6.7 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.76–5.71 (m, 1H), 5.63 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.13 (t, J=7.9 Hz, 4H), 3.49–3.35 (m, 2H), 3.00–2.87 (m, 1H), 2.88–2.75 (m, 1H), 2.68–2.60 (m, 1H), 2.57–2.42 (m, 3H), 2.39–2.28 (m, 6H), 2.05–1.95 (m, 1H), 1.79–1.63 (m, 1H), 1.48–1.37 (m, 1H), 0.92 (t, J=6.6 Hz, 6H).

【1499】

4-82. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物 EC-P1 および EC-P2)

【化858】



EC-P1 ESI 650.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.70 (s, 1H), 7.12 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.08–7.02 (m, 2H), 6.89–6.85 (m, 2H), 5.69 (t, J=8.0 Hz, 1H), 5.61–5.54 (m, 1H), 3.09–3.02 (m, 2H), 2.99 (d, J=7.3 Hz, 2H), 2.74–2.70 (m, 8H), 2.30 (s, 3H), 2.05–1.94 (m, 5H), 1.86 (s, 3H), 1.44 (m, 1H), 0.94–0.90 (m, 6H).

EC-P2 ESI 650.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.62 (s, 1H), 7.18–7.07 (m, 3H), 6.94 (t, J=6.8 Hz, 2H), 5.73–5.70 (m, 1H), 5.61 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.31–3.18 (m, 2H), 3.11–2.95 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.65–2.60 (m, 1H), 2.52–2.48 (m, 1H), 2.35–2.32 (m, 3H), 2.08–1.94 (m, 7H), 1.74–1.64 (m, 1H), 1.42–1.39 (m, 1H), 0.90 (d, J=6.6 Hz, 6H).

【1500】

4-83. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物 ED-P1 および ED-P2)

10

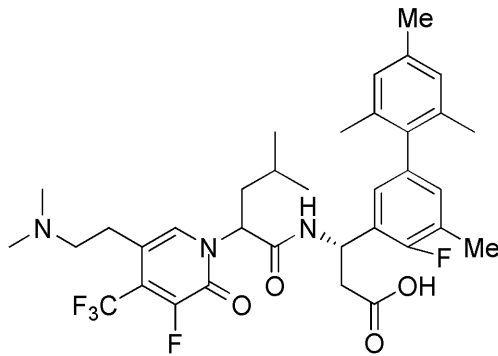
20

30

40

50

【化 8 5 9】



10

ED-P1 ESI 664.2 (M+H)⁺. 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.69 (s, 1H), 6.96–6.77 (m, 4H), 5.72–5.66 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.09–2.90 (m, 4H), 2.71 (d, J=4.8Hz, 8H), 2.29 (s, 6H), 2.08–1.91 (m, 5H), 1.82 (s, 3H), 1.44 (s, 1H), 0.95–0.90 (m, 6H).

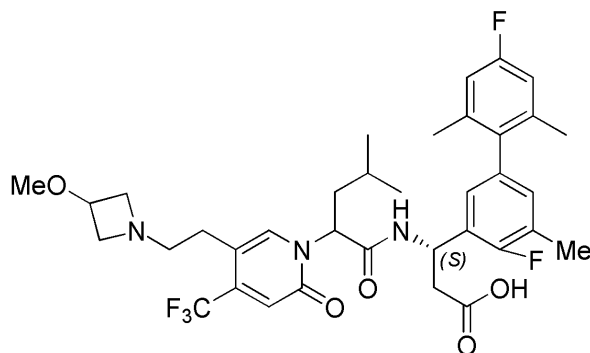
ED-P2 ESI 664.2 (M+H)⁺. 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.62 (d, J=12.1Hz, 1H), 6.97–6.85 (m, 4H), 5.72–5.69 (m, 1H), 5.62 (t, J=7.6Hz, 1H), 3.22 (qd, J=13.0, 6.1Hz, 2H), 3.13–2.89 (m, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.64–2.60 (m, 1H), 2.49–2.45 (m, 1H), 2.36–2.23 (m, 6H), 2.04–1.90 (m, 7H), 1.74–1.64 (m, 1H), 1.41–1.38 (m, 1H), 0.90–0.86 (m, 6H).

20

【1501】

4-84. (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物EE-P1およびEE-P2)

【化 8 6 0】



30

EE-P1 ESI 692.2 (M+H)⁺. 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 6.96–6.68 (m, 5H), 5.75–5.48 (m, 2H), 4.26–4.01 (m, 3H), 3.74–3.52 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.14 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.87–2.63 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.05–1.92 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.54–1.36 (m, 1H), 1.07–0.87 (m, 6H).

40

EE-P2 ESI 692.2 (M+H)⁺. 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.04–6.78 (m, 5H), 5.80–5.70 (m, 1H), 5.62 (t, J=7.7Hz, 1H), 4.49–4.21 (m, 3H), 4.01–3.74 (m, 2H), 3.46–3.35 (m, 5H), 3.03–2.77 (m, 2H), 2.68–2.44 (m, 2H), 2.34 (d, J=1.7Hz,

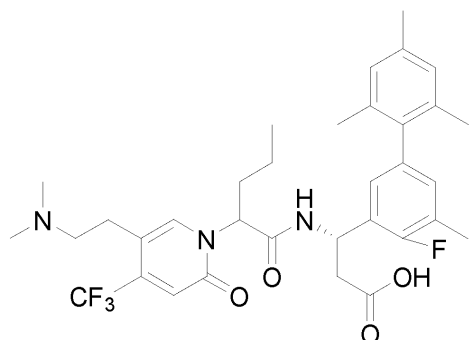
50

3 H), 2.12–1.90 (m, 7 H), 1.74–1.57 (m, 1 H), 1.53–1.32 (m, 1 H), 0.99–0.83 (m, 6 H).

【1502】

4-85. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(ジアステレオマー化合物EF-P1およびEF-P2)

【化861】



10

EF-P1 ESI 632.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 6.92–6.79 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 5.66–5.45 (m, 2H), 3.11–2.85 (m, 5H), 2.78–2.68 (m, 7H), 2.32–2.22 (m, 6H), 2.18–2.08 (m, 1H), 2.06–1.92 (m, 4H), 1.78 (s, 3H), 1.41–1.24 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.4 Hz, 3H).

20

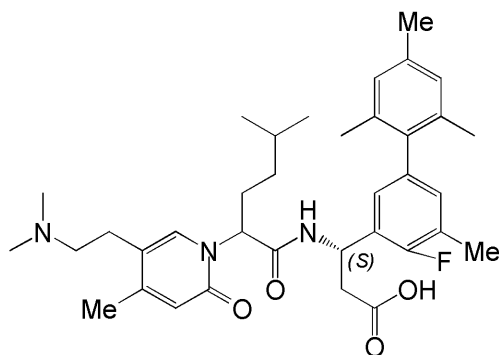
EF-P2 ESI 632.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.82 (s, 1H), 6.90 (d, J=7.1 Hz, 5H), 5.79–5.64 (m, 1H), 5.52 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.30–3.15 (m, 2H), 3.00 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.69–2.59 (m, 1H), 2.58–2.44 (m, 1H), 2.31 (d, J=9.7 Hz, 6H), 2.13–2.01 (m, 1H), 1.97 (s, 6H), 1.91–1.73 (m, 1H), 1.39–1.02 (m, 2H), 0.91 (t, J=7.4 Hz, 3H).

30

【1503】

4-86. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸(ジアステレオマー化合物EF2-P1およびEF2-P2)

【化862】



40

EF2-P1 ESI 606.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.57 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.85–6.80 (m, 2H)

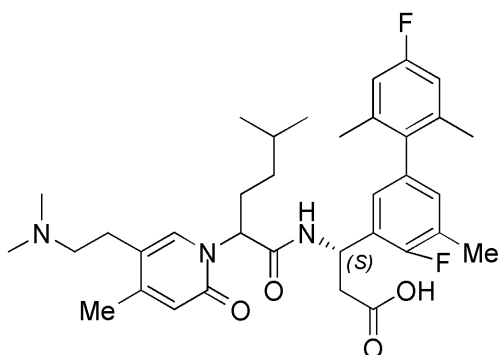
50

), 6.34 (s, 1H), 5.48 (t, J=6.0 Hz, 1H), 5.42-5.37 (s, 1H), 3.24-3.02 (m, 2H), 2.89-2.85 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.30 (d, J=4.9 Hz, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.95 (s, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.60-1.53 (m, 1H), 1.25-1.14 (m, 1H), 1.12-1.00 (m, 1H), 0.89-0.87 (m, 6H). E F 2-P 2 E S I 606.3 (M+H)⁺. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.54 (s, 1H), 6.98-6.78 (m, 4H), 6.44 (s, 1H), 5.66-5.63 (m, 1H), 5.42 (t, J=7.7 Hz, 1H), 3.31-3.28 (m, 1H), 3.26-3.14 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.39-2.28 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.96 (s, 6H), 1.89-1.74 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.15-1.11 (m, 1H), 1.08-0.97 (m, 1H), 0.85 (t, J=6.5 Hz, 6H).

【1504】

4-87. (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサナムド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物EG-P1およびEG-P2)

【化863】

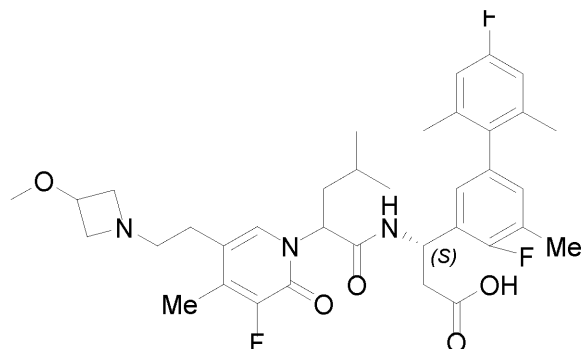


EG-P1 E S I 610.3 (M+H)⁺. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.58 (s, 1H), 6.84 (t, J=9.1 Hz, 4H), 6.32 (s, 1H), 5.50 (t, J=6.2 Hz, 1H), 5.44-5.33 (m, 1H), 3.24-3.06 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.73-2.62 (m, 2H), 2.28 (d, J=14.1 Hz, 6H), 2.22-2.11 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 4H), 1.89 (s, 3H), 1.60-1.54 (m, 1H), 1.29-1.15 (m, 1H), 1.10-1.03 (m, 1H), 0.89-0.87 (m, 6H).

EG-P2 E S I 610.3 (M+H)⁺. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.54 (s, 1H), 6.90 (d, J=6.9 Hz, 2H), 6.84 (d, J=9.6 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.66-5.62 (m, 1H), 5.43 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.24-3.20 (m, 1H), 3.00-2.89 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.33 (d, J=4 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.17-2.07 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.57-1.51 (m, 1H), 1.20-1.09 (m, 1H), 1.08-0.97 (m, 1H), 0.85 (t, J=6.4 Hz, 6H).

【1505】

4-88. (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物EH-P1およびEH-P2)
【化864】

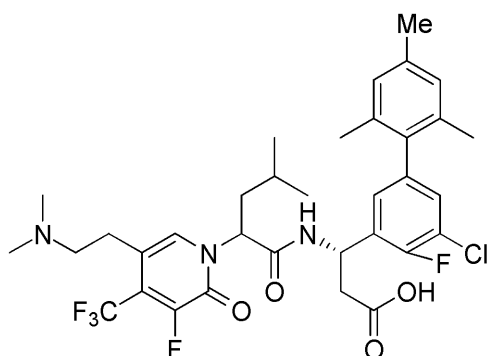


EH-P1 ESI 656.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.40 (s, 1H), 6.95-6.72 (m, 4H), 5.71-5.47 (m, 2H), 4.27-4.16 (m, 2H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.81-3.69 (m, 1H), 3.70-3.58 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.25 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.88-2.63 (m, 4H), 2.37-2.16 (m, 6H), 2.06-1.82 (m, 8H), 1.49-1.28 (m, 1H), 0.97-0.90 (m, 6H).

EH-P2 ESI 656.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.33 (s, 1H), 6.96-6.89 (m, 2H), 6.84 (d, J=9.7 Hz, 2H), 5.72-5.58 (m, 2H), 4.39-4.14 (m, 3H), 3.85-3.65 (m, 2H), 3.31-3.20 (m, 5H), 2.93-2.78 (m, 1H), 2.77-2.55 (m, 2H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.33 (d, J=1.7 Hz, 3H), 2.22 (d, J=2.7 Hz, 3H), 2.06-1.86 (m, 7H), 1.81-1.66 (m, 1H), 1.344-1.32 (m, 1H), 0.90 (d, J=6.6 Hz, 6H).

【1506】

4-89. (3S)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',4',6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物EI-P1およびEI-P2)
【化865】



EI-P1 ESI 684.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.65 (s, 1H), 7.13 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J=6.1 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 5.66 (d, J=5.4 Hz, 2H)

), 3.13–2.89 (m, 4H), 2.70 (s, 6H), 2.67–2.62 (m, 1H), 2.62–2.53 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.98 (d, J=6.9 Hz, 7H), 1.74–1.70 (m, 1H), 1.40–1.33 (m, 1H), 0.89 (d, J=5.6 Hz, 6H).

EI-P2 ESI 684.2 (M+H)⁺.

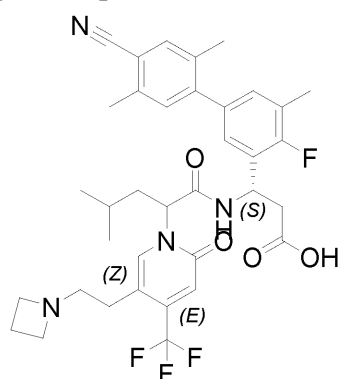
¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.67 (s, 1H), 7.10 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J=6.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J=13.0 Hz, 2H), 5.68 (t, J=8.1 Hz, 1H), 5.55 (t, J=7.0 Hz, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.98 (d, J=7.7 Hz, 2H), 2.73 (d, J=9.7 Hz, 8H), 2.30 (s, 3H), 2.04–1.93 (m, 5H), 1.83 (s, 3H), 1.44–1.40 (m, 1H), 0.96–0.92 (m, 6H).

10

【1507】

4-90. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4'-シアノ-4-フルオロ-2', 5, 5'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物EJ-P1およびEJ-P2)

【化866】



20

EJ-P1 ESI 669.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.72 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.06–6.92 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.57–5.40 (m, 2H), 3.92 (t, J=8.1 Hz, 4H), 2.73–2.70 (m, 2H), 2.60 (d, J=7.6 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.30–2.33 (m, 2H), 2.36–2.30 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.94–1.88 (m, 2H), 1.35–1.21 (m, 1H), 0.86–0.83 (m, 6H).

30

EJ-P2 ESI 669.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.61 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.10–6.98 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.65–5.62 (m, 1H), 5.52 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.04 (t, J=8.1 Hz, 4H), 3.40–3.25 (m, 2H), 2.86–2.64 (m, 2H), 2.54–2.49 (m, 1H), 2.45–2.30 (m, 6H), 2.23 (d, J=1.5 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.95–1.81 (m, 1H), 1.63–1.52 (m, 1H), 1.31–1.26 (m, 1H), 0.84–0.78 (m, 6H).

40

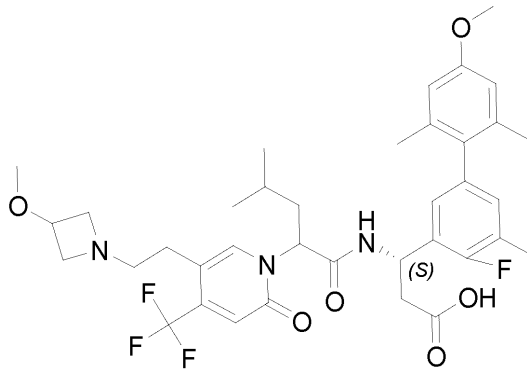
【1508】

4-91. (3S)-3-(4-フルオロ-4'-メトキシ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2

50

H) -イル) -4-メチルペンタンアミド) プロパン酸 (ジアステレオマー化合物 EK-P1 および EK-P2)

【化 8 6 7】



10

EK-P1 ESI 704.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 6.86 (t, J=6.2 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.67 (t, J=8.0 Hz, 1H), 5.61-5.56 (m, 1H), 4.25-4.09 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.17 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.81 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.04-1.97 (m, 5H), 1.82 (s, 3H), 1.48-1.41 (m, 1H), 0.98-0.93 (m, 6H). EK-P2 ESI 704.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 6.96-6.90 (m, 3H), 6.67 (s, 2H), 5.76-5.72 (m, 1H), 5.63 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.44-4.26 (m, 3H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.42-3.35 (m, 5H), 2.97-2.80 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.33 (d, J=1.6 Hz, 3H), 2.04-1.94 (m, 7H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.47-1.39 (m, 1H), 0.92-0.89 (m, 6H).

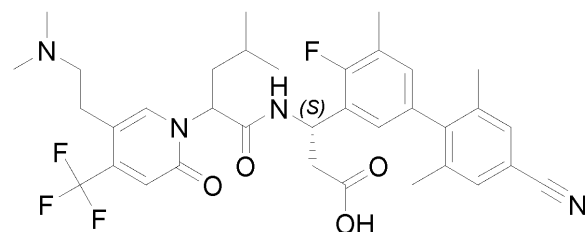
20

30

【1509】

4-92. (3S)-3-(4'-シアノ-4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド) プロパン酸 (ジアステレオマー化合物 EL-P1 および EL-P2)

【化 8 6 8】



40

EL-P1 ESI 657.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 7.45 (d, J=21.6 Hz, 2H), 6.88 (d, J=5.6 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.72-5.47 (m, 2H), 3.08-2.85 (m, 4H), 2.79-2.57 (m, 8H), 2.30 (d, J=1.4 Hz, 3H), 2.11-1.93 (m, 5H), 1.88 (s, 3H), 1.50-1.37 (m, 1H), 1.06-0.86 (m, 6H).

EL-P2 ESI 657.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD)

50

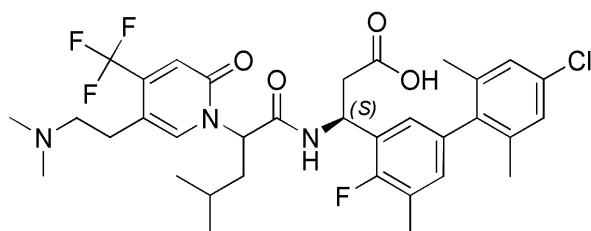
) δ 7.84 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.02–6.74 (m, 3H), 5.75–5.53 (m, 2H), 3.25–3.06 (m, 2H), 2.98 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.70–2.48 (m, 2H), 2.34 (d, $J=1.4$ Hz, 3H), 2.14–1.86 (m, 7H), 1.79–1.62 (m, 1H), 1.46–1.31 (m, 1H), 0.95–0.82 (m, 6H).

【1510】

4-93. (3S)-3-(4'-クロロ-4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物EM-P1およびEM-P2)

10

【化869】



EM-P1 ESI 666.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.91 (s, 1H), 7.08 (d, $J=24.1$ Hz, 2H), 6.91–6.80 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.68 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.59–5.48 (m, 1H), 3.18–3.02 (m, 2H), 2.95 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.82–2.63 (m, 8H), 2.29 (s, 3H), 2.04–1.91 (m, 5H), 1.79 (s, 3H), 1.58–1.30 (m, 1H), 1.04–0.86 (m, 6H).

20

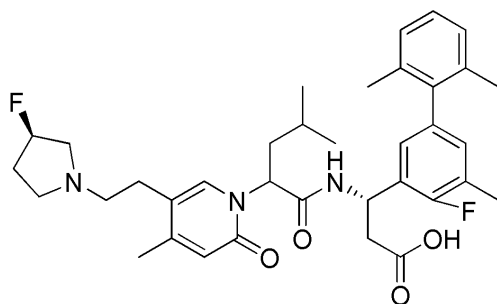
EM-P2 ESI 666.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.94–6.83 (m, 3H), 5.81–5.68 (m, 1H), 5.62 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.30–3.16 (m, 2H), 3.01 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.72–2.45 (m, 2H), 2.33 (d, $J=1.1$ Hz, 3H), 1.98 (d, 7H), 1.75–1.63 (m, 1H), 1.51–1.33 (m, 1H), 0.87 (d, $J=6.6$ Hz, 6H).

30

【1511】

4-94. ((3S)-3-(4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物EN-P1およびEN-P2)

【化870】



40

EN-P1 ESI 622.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.54 (s, 1H), 7.16–7.02 (m, 3H), 6.87–6.78 (

50

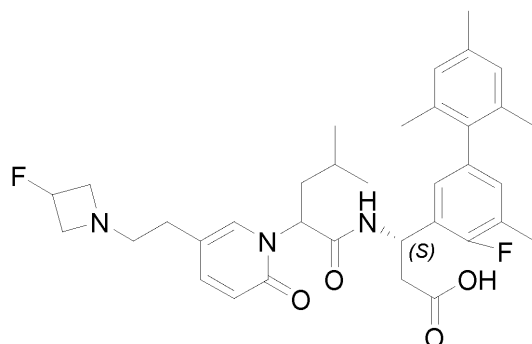
m, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.73–5.50 (m, 2H), 5.34–5.15 (m, 1H), 3.31–3.23 (m, 1H), 3.22–3.00 (m, 2H), 2.94–2.80 (m, 3H), 2.78–2.59 (m, 4H), 2.36–2.09 (m, 8H), 2.01–1.91 (m, 5H), 1.83 (s, 3H), 1.50–1.37 (m, 1H), 0.97–0.89 (m, 6H).

EN-P2 ESI 622.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.56 (s, 1H), 7.22–7.02 (m, 3H), 6.91 (d, J=6.8Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.65–5.57 (m, 2H), 5.41–5.24 (m, 1H), 3.62–3.35 (m, 3H), 3.31–3.09 (m, 3H), 2.94–2.74 (m, 2H), 2.68–2.49 (m, 2H), 2.39–2.22 (m, 8H), 2.10–1.89 (m, 7H), 1.82–1.70 (m, 1H), 1.49–1.31 (m, 1H), 0.95–0.85 (m, 6H).

【1512】

4-95. (3S)-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物EO-P1およびEO-P2)

【化871】



EO-P1 ESI 608.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.52 (s, 1H), 7.39 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.96–6.79 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.43 (d, J=9.5Hz, 1H), 5.74–5.46 (m, 2H), 5.14 (d, J=57.6Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.79–2.60 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.29 (d, J=14.1Hz, 6H), 1.96 (d, J=12.7Hz, 5H), 1.80 (s, 3H), 1.42 (s, 1H), 1.03–0.79 (m, 6H).

EO-P2 ESI 608.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.60–7.40 (m, 2H), 6.90 (d, J=7.8Hz, 4H), 6.57 (d, J=9.2Hz, 1H), 5.70–5.57 (m, 2H), 5.32 (d, J=57.4Hz, 1H), 4.51–4.26 (m, 2H), 4.14–3.87 (m, 2H), 3.39 (d, J=5.3Hz, 2H), 2.85–2.44 (m, 4H), 2.35–2.17 (m, 6H), 2.04–1.86 (m, 7H), 1.86–1.73 (m, 1H), 1.48–1.33 (m, 1H), 0.90 (t, J=6.3Hz, 6H).

【1513】

4-96. (3S)-3-(4, 4'-ジフルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物EP-P1およびEP-P2)

10

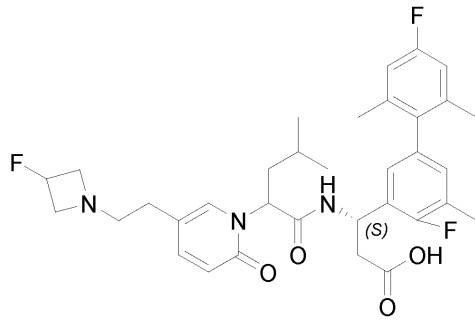
20

30

40

50

【化 8 7 2】



10

EQ-P1 ESI 612.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.54 (s, 1H), 7.43 (dd, J=9.2, 2.3Hz, 1H), 6.87-6.82 (m, 3H), 6.76 (d, J=6.7Hz, 1H), 6.46 (d, J=9.3Hz, 1H), 5.63 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.54-5.43 (m, 1H), 5.20 (d, J=57.2Hz, 1H), 4.09-3.88 (m, 2H), 3.71-3.55 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.80-2.53 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.03-1.92 (m, 5H), 1.87 (s, 3H), 1.50-1.36 (m, 1H), 0.97-0.92 (m, 6H).

【1514】

EQ-P2 ESI 612.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.41 (s, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 6.79 (t, J=6.1Hz, 2H), 6.73 (d, J=9.7Hz, 2H), 6.45 (d, J=9.3Hz, 1H), 5.53-5.48 (m, 2H), 5.20 (d, J=57.2Hz, 1H), 4.39-4.14 (m, 2H), 3.99-3.87 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 2H), 2.67-2.48 (m, 3H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.21 (d, J=1.7Hz, 3H), 1.90-1.81 (m, 7H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.33-1.22 (m, 1H), 0.79 (t, J=6.6Hz, 6H).

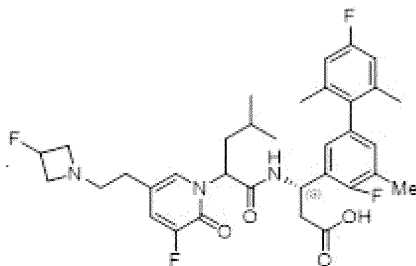
20

【1515】

4-97. (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-1'-ビフェニル)-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物EQ-P1およびEQ-P2)

30

【化 8 7 3】



40

EQ-P1 ESI 630.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.30 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.77-6.75 (m, 1H), 6.72-6.69 (m, 3H), 5.55 (t, J=8.0Hz, 1H), 5.40-5.37 (m, 1H), 5.18-5.01 (m, 1H), 3.99-3.82 (m, 2H), 3.66-3.48 (m, 2H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.66-2.50 (m, 4H), 2.18 (d, J=1.5Hz, 3H), 1.89-1.81 (m, 5H), 1.78 (s, 3H), 1.34-1.27 (m, 1H), 0.85-0.78 (m, 6H).

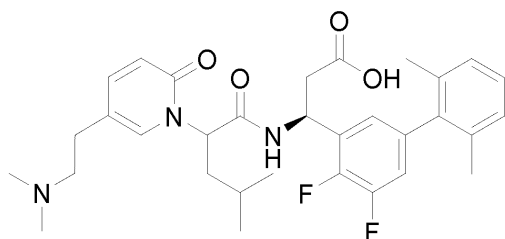
50

EQ-P2 ESI 630.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.27-7.23 (m, 2H), 6.80 (d, J=6.9Hz, 2H), 6.73 (d, J=9.6Hz, 2H), 5.56-5.49 (m, 2H), 5.28-5.11 (m, 1H), 4.33-4.18 (m, 2H), 3.97-3.83 (m, 2H), 3.27-3.22 (m, 2H), 2.64-2.35 (m, 4H), 2.21 (d, J=1.9Hz, 3H), 1.89-1.82 (m, 7H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.31-1.21 (m, 1H), 0.83-0.78 (m, 6H).

【1516】

4-98. (3S)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物ER-P1およびER-P2)

【化874】



ER-P1 ESI 568.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.64 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.18 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.11 (t, J=6.8Hz, 2H), 6.99-6.90 (m, 1H), 6.78 (d, J=5.9Hz, 1H), 6.52 (d, J=9.3Hz, 1H), 5.61-5.56 (m, 1H), 5.42 (t, J=5.6Hz, 1H), 3.32-3.19 (s, 1H), 3.24-3.10 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.06-1.89 (m, 8H), 1.50-1.36 (m, 1H), 0.97-0.90 (m, 6H).

ER-P2 ESI 568.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.65 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 2H), 7.01-6.90 (m, 1H), 6.88 (d, J=5.8Hz, 1H), 6.54 (d, J=9.3Hz, 1H), 5.66-5.52 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.86-2.73 (m, 7H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.51-2.44 (m, 1H), 2.08-1.91 (m, 7H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.49-1.35 (m, 1H), 0.93-0.88 (m, 6H).

【1517】

4-99. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4,4',5-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(ジアステレオマー化合物ES-P1およびES-P2)

10

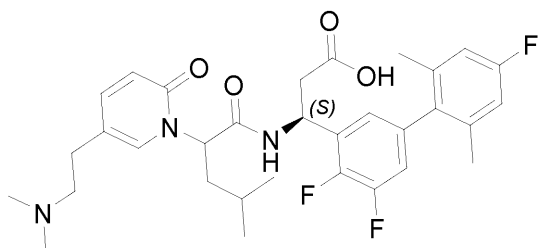
20

30

40

50

【化 8 7 5】



ES-P1 ESI 586.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.65 (s, 1H), 7.57–7.48 (m, 1H), 6.99–6.90 (m, 1H), 6.87 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.79 (d, J=5.8 Hz, 1H), 6.52 (d, J=9.4 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.42 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.32–3.27 (m, 1H), 3.23–3.16 (m, 1H), 2.93–2.80 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.70–2.62 (m, 1H), 2.59–2.52 (m, 1H), 2.10–1.91 (m, 8H), 1.44 (s, 1H), 0.98–0.87 (m, 6H).

10

ES-P2 ESI 586.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.65 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.56–7.50 (m, 1H), 7.01–6.94 (m, 1H), 6.90–6.81 (m, 3H), 6.55 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.64–5.54 (m, 2H), 3.45–3.36 (m, 1H), 3.31–3.24 (m, 1H), 2.99–2.90 (m, 1H), 2.90–2.78 (m, 7H), 2.64–2.55 (m, 1H), 2.51–2.41 (m, 1H), 2.07–1.95 (m, 7H), 1.92–1.83 (m, 1H), 1.46–1.36 (m, 1H), 0.96–0.86 (m, 6H).

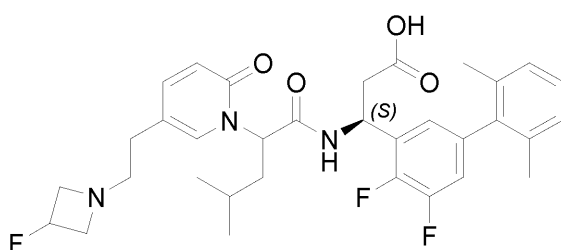
20

【1518】

4-100. (3S)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物 ET-P1 および ET-P2)

30

【化 8 7 6】



ET-P1 ESI 598.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.54 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.46–7.40 (m, 1H), 7.21–7.14 (m, 1H), 7.11 (d, J=7.3 Hz, 2H), 6.99–6.90 (m, 1H), 6.81 (d, J=5.9 Hz, 1H), 6.47 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.62 (t, J=8.1 Hz, 1H), 5.51 (t, J=6.1 Hz, 1H), 5.31–5.14 (m, 1H), 4.17–3.96 (m, 2H), 3.82–3.67 (m, 2H), 3.21–3.11 (m, 2H), 2.78–2.58 (m, 4H), 2.03–1.89 (m, 8H), 1.47–1.40 (m, 1H), 0.97–0.88 (m, 6H).

40

ET-P2 ESI 598.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.53 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.49–7.42 (m, 1H), 7.

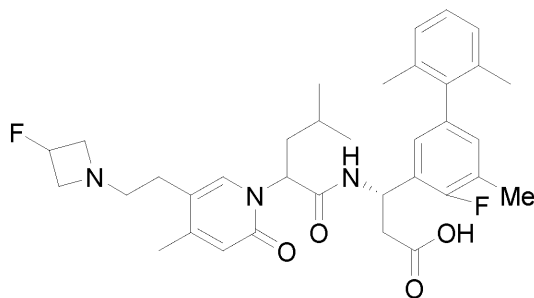
50

1.6 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.03–6.94 (m, 1H), 6.92 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.68–5.60 (m, 2H), 5.41–5.22 (m, 1H), 4.47–4.27 (m, 2H), 4.09–3.94 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.79–2.62 (m, 3H), 2.60–2.50 (m, 1H), 2.03 (d, $J=2.2$ Hz, 6H), 1.98–1.91 (m, 1H), 1.84–1.76 (m, 1H), 1.47–1.37 (m, 1H), 0.91 (t, $J=6.1$ Hz, 6H).

【1519】

4-101. (3S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物EU-P1およびEU-P2)

【化877】



EU-P1 ESI 608.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 8.45 (s, 0.47HCOOH), 7.54 (s, 1H), 7.15–7.05 (m, 3H), 6.89–6.81 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.68–5.48 (m, 2H), 5.40–5.14 (m, 1H), 4.35–4.13 (m, 2H), 4.06–3.86 (m, 2H), 3.26–3.20 (m, 2H), 2.88–2.65 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.01–1.89 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.48–1.38 (m, 1H), 0.98–0.91 (m, 6H).

EU-P2 ESI 608.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 8.45 (s, 0.23HCOOH), 7.46 (s, 1H), 7.20–7.02 (m, 3H), 6.93 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.75–5.54 (m, 2H), 5.34 (d, $J=57.3$ Hz, 1H), 4.48–4.35 (m, 2H), 4.16–3.96 (m, 2H), 3.42–3.34 (m, 2H), 2.90–2.82 (m, 1H), 2.74–2.63 (m, 2H), 2.60–2.52 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.07–1.85 (m, 7H), 1.82–1.70 (m, 1H), 1.44–1.34 (m, 1H), 0.91–0.87 (m, 6H).

【1520】

4-102. (3S)-3-(2-(5-(ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物EV-P1およびEV-P2)

10

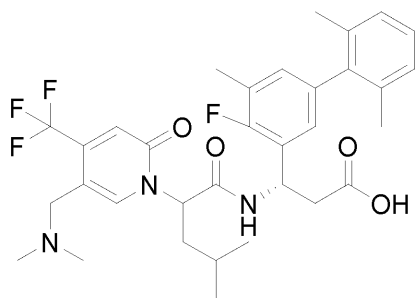
20

30

40

50

【化 8 7 8】



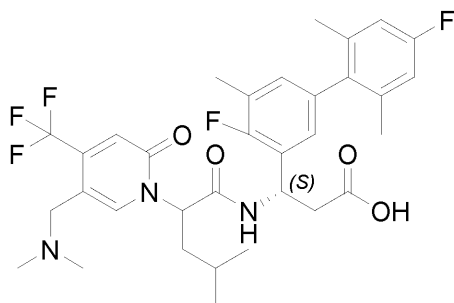
EV-P1 ESI 618.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.07 (s, 1H), 7.15–7.00 (m, 3H), 6.94–6.83 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.75 (t, J=8.1Hz, 1H), 5.63–5.52 (m, 1H), 3.83–3.59 (m, 2H), 2.82–2.72 (m, 2H), 2.52 (s, 6H), 2.29 (d, J=1.3Hz, 3H), 2.05–1.95 (m, 5H), 1.80 (s, 3H), 1.49–1.37 (m, 1H), 1.01–0.91 (m, 6H).

EV-P2 ESI 618.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.09 (s, 1H), 7.18–7.00 (m, 3H), 7.00–6.84 (m, 3H), 5.81–5.70 (m, 1H), 5.63–5.46 (m, 1H), 4.10 (d, J=14.4Hz, 1H), 3.87 (d, J=14.4Hz, 1H), 2.79–2.55 (m, 8H), 2.34 (d, J=1.5Hz, 3H), 2.05–1.93 (m, 7H), 1.71–1.61 (m, 1H), 1.48–1.39 (m, 1H), 0.93–0.82 (m, 6H).

【1521】

4-103. (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物EW-P1およびEW-P2)

【化 8 7 9】



EW-P1 ESI 636.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.06 (s, 1H), 6.95–6.72 (m, 5H), 5.75 (t, J=8.1Hz, 1H), 5.62–5.56 (m, 1H), 3.79–3.65 (m, 2H), 2.86–2.65 (m, 2H), 2.52 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.04–1.93 (m, 5H), 1.81 (s, 3H), 1.50–1.38 (m, 1H), 0.96 (t, J=7.4Hz, 6H).

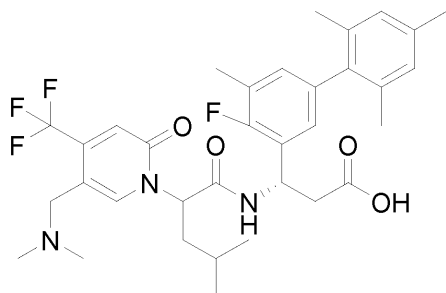
EW-P2 ESI 636.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.08 (s, 1H), 6.95–6.88 (m, 3H), 6.85 (d, J=9.6Hz, 2H), 5.76–5.70 (m, 1H), 5.55 (t, J=7.5Hz, 1H), 4.08 (d, J=14.4Hz, 1H), 3.85 (d, J=14.4Hz, 1H), 2.79–2.52 (m, 8H), 2.34 (s, 3H), 2.03–1.93

(m, 7H), 1.70–1.61 (m, 1H), 1.50–1.38 (m, 1H), 0.95–0.80 (m, 6H).

【1522】

4-104. (3S)-3-(2-(5-(ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物EX-P1およびEX-P2)

【化880】



10

EX-P1 ESI 632.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.05 (s, 1H), 6.92–6.82 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 5.75 (t, J=8.1Hz, 1H), 5.63–5.50 (m, 1H), 3.78–3.62 (m, 2H), 2.88–2.65 (m, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.29 (d, J=3.7Hz, 6H), 2.03–1.89 (m, 5H), 1.76 (s, 3H), 1.52–1.36 (m, 1H), 0.96 (t, J=7.2Hz, 6H).

20

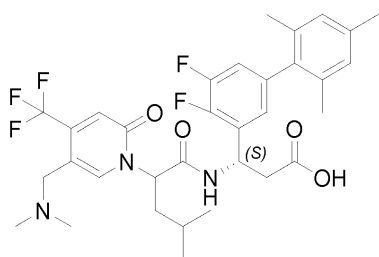
EX-P2 ESI 632.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.09 (s, 1H), 6.95–6.83 (m, 5H), 5.81–5.68 (m, 1H), 5.54 (t, J=7.4Hz, 1H), 4.09 (d, J=14.4Hz, 1H), 3.85 (d, J=14.3Hz, 1H), 2.81–2.52 (m, 8H), 2.32 (d, J=9.8Hz, 6H), 1.97 (t, J=9.1Hz, 7H), 1.71–1.58 (m, 1H), 1.50–1.34 (m, 1H), 0.88 (d, J=6.4Hz, 6H).

30

【1523】

4-105. (3S)-3-(4,5-ジフルオロ-2', 4', 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物EY-P1およびEY-P2)

【化881】



40

EY-P1 ESI 636.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.99 (s, 1H), 6.92–6.84 (m, 4H), 6.72 (s, 1H), 5.82–5.68 (m, 1H), 5.61–5.55 (m, 1H), 3.61–3.48 (m, 2H), 2.83–2.65 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.03–1.92 (m, 5H), 1.73 (s, 3H), 1.49–1.37 (m, 1H), 0.99–0.93 (m, 6H).

50

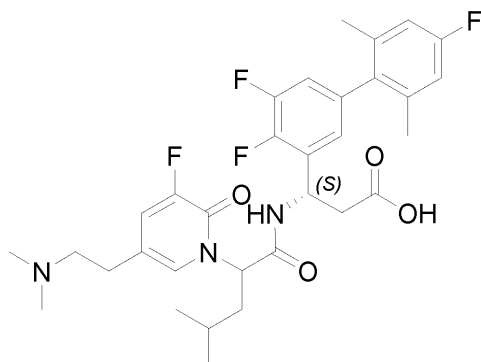
EY-P2 ESI 636.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.08 (s, 1H), 7.02–6.84 (m, 5H), 5.77–5.72 (m, 1H), 5.59–5.52 (m, 1H), 4.08 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.85 (d, J=14.4 Hz, 1H), 2.79–2.75 (m, 1H), 2.70–2.54 (m, 7H), 2.31 (s, 3H), 2.02–1.87 (m, 7H), 1.74–1.57 (m, 1H), 1.49–1.37 (m, 1H), 0.91–0.86 (m, 6H).

【1524】

4-106. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4,4',5-トリフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物EZ-P1およびEZ-P2)

10

【化882】



20

EZ-P1 ESI 604.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.44 (s, 1H), 7.34–7.30 (m, 1H), 6.96–6.75 (m, 4H), 5.76–5.71 (m, 1H), 5.60–5.48 (m, 1H), 2.76–2.55 (m, 6H), 2.39 (s, 6H), 2.07–1.90 (m, 5H), 1.84 (s, 3H), 1.49–1.33 (m, 1H), 0.98–0.92 (m, 6H).

30

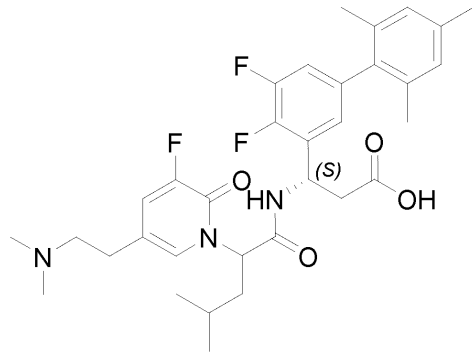
EZ-P2 ESI 604.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.46–7.10 (m, 1H), 7.04–6.93 (m, 1H), 6.91–6.84 (m, 3H), 5.67–5.57 (m, 2H), 3.47–3.37 (m, 1H), 3.31–3.21 (m, 1H), 3.02–2.91 (m, 1H), 2.90–2.79 (m, 7H), 2.64–2.57 (m, 1H), 2.50–2.42 (m, 1H), 2.07–1.92 (m, 7H), 1.90–1.78 (m, 1H), 1.47–1.31 (m, 1H), 0.94–0.89 (m, 6H).

【1525】

4-107. (3S)-3-(4,5-ジフルオロ-2',4',6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物FA-P1およびFA-P2)

40

【化 8 8 3】



10

FA-P1 ESI 600.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.49–7.44 (m, 2H), 6.92 (t, J=8.2Hz, 3H), 6.76 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.65–5.61 (m, 1H), 5.40 (t, J=5.6Hz, 1H), 3.19–3.15 (m, 2H), 2.90–2.84 (m, 3H), 2.75–2.63 (m, 7H), 2.57–2.52 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.03–1.87 (m, 9H), 1.46–1.40 (m, 1H), 0.98–0.91 (m, 6H).

FA-P2 ESI 600.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.37–7.29 (m, 2H), 6.87–6.71 (m, 4H), 5.57–5.42 (m, 2H), 3.34–3.24 (m, 1H), 3.18–3.07 (m, 1H), 2.87–2.81 (m, 1H), 2.73–2.70 (m, 7H), 2.50–2.45 (m, 1H), 2.36–2.30 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.96–1.80 (m, 7H), 1.74–1.63 (m, 1H), 1.30–1.25 (m, 1H), 0.81–0.79 (m, 6H).

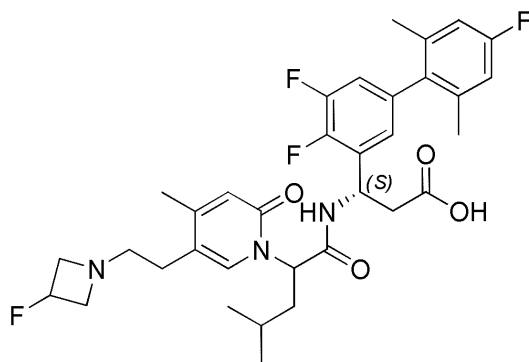
20

【1526】

4-108. (3S)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4,4',5-トリフルオロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物 FB-P1 および FB-P2)

30

【化 8 8 4】



40

FB-P1 ESI 630.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.49 (s, 1H), 6.99–6.89 (m, 1H), 6.89–6.76 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 5.66–5.50 (m, 2H), 5.40–5.10 (m, 1H), 4.14–3.90 (m, 2H), 3.86–3.55 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.86–2.53 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.06–1.90 (m, 5H), 1.86 (s, 3H), 1.49–1.32 (m, 1H), 1.02–0.84 (m, 6H).

FB-P2 ESI 630.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.49 (s, 1H), 7.09–6.86 (m, 4H), 6.44 (s, 1H)

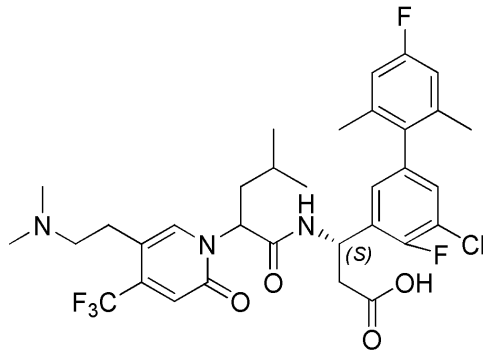
50

, 5.72–5.55 (m, 2H), 5.30 (d, $J=57.8$ Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.87–2.50 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.93–1.73 (m, 2H), 1.47–1.28 (m, 1H), 0.91–0.85 (m, 6H).

【1527】

4-109. (3S)-3-(5-クロロ-4,4'-ジフルオロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物FC-P1およびFC-P2)

【化885】



FC-P1 ESI 670.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 7.13–7.11 (m, 1H), 7.04–7.02 (m, 1H), 6.88–6.81 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.69–5.65 (m, 1H), 5.57–5.53 (m, 1H), 3.16–3.10 (m, 2H), 2.97–2.94 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.74–2.71 (m, 2H), 2.02–1.98 (m, 5H), 1.84 (s, 3H), 1.47–1.40 (m, 1H), 0.98–0.93 (m, 6H).

FC-P2 ESI 670.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.20–7.18 (m, 1H), 7.07 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=11.2$ Hz, 3H), 5.73–5.67 (m, 1H), 5.63 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.30–3.18 (m, 2H), 3.01 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.69–2.60 (m, 1H), 2.58–2.52 (m, 1H), 2.03–1.95 (m, 7H), 1.77–1.70 (m, 1H), 1.41–1.36 (m, 1H), 0.91–0.89 (m, 6H).

【1528】

4-110. (3S)-3-(5-クロロ-4,4'-ジフルオロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物FD-P1およびFD-P2)

10

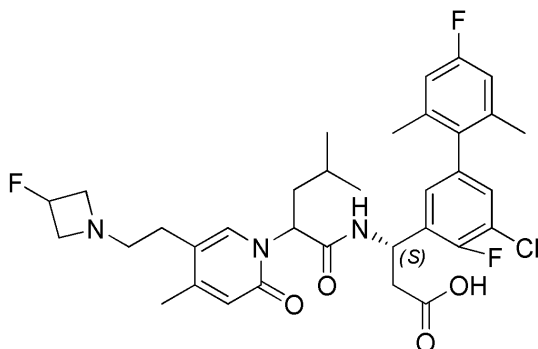
20

30

40

50

【化 8 8 6】



10

FD-P1 ESI 646.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.15–7.13 (m, 1H), 6.99–6.97 (m, 1H), 6.88–6.85 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.64–5.49 (m, 2H), 5.32–5.18 (m, 1H), 4.11–4.07 (m, 2H), 3.85–3.72 (m, 2H), 3.10 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.82–2.62 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.09–1.90 (m, 5H), 1.89 (d, J=8.2 Hz, 3H), 1.43–1.38 (m, 1H), 0.96–0.92 (m, 6H).

FD-P2 ESI 646.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.45 (s, 1H), 7.21–7.18 (m, 1H), 7.08–7.06 (m, 1H), 6.89 (d, J=9.6 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.73–5.53 (m, 2H), 5.43–5.25 (m, 1H), 4.44–4.41 (m, 2H), 4.16–4.01 (m, 2H), 3.39–3.36 (m, 2H), 2.91–2.87 (m, 1H), 2.73–2.62 (m, 2H), 2.52–2.49 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.98–1.88 (m, 1H), 1.81–1.72 (m, 1H), 1.44–1.33 (m, 1H), 0.91–0.89 (m, 6H).

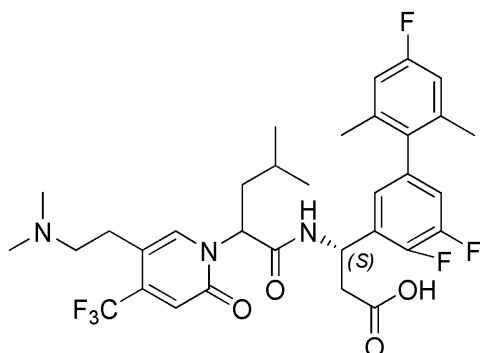
20

【 1 5 2 9 】

4-1111. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4, 4', 5-トリフルオロ-2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸(ジアステレオマー化合物FE-P1およびFE-P2)

30

【化 8 8 7】



40

FE-P1 ESI 654.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.89 (s, 1H), 6.98–6.78 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 5.69–5.65 (m, 1H), 5.59–5.56 (m, 1H), 3.15–3.06 (m, 2H), 2.95 (d, J=6.2 Hz, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.74–2.71 (m, 2H), 2.13–1.91 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.50–1.40 (m, 1H), 0.98–0.94 (m, 6H).

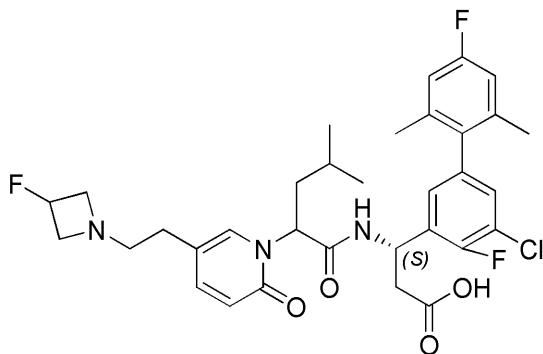
50

FF-P2 ESI 654.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.05–6.96 (m, 1H), 6.95–6.83 (m, 4H), 5.73–5.69 (m, 1H), 5.63 (t, J=7.7Hz, 1H), 3.28–3.14 (m, 2H), 2.99 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.69–2.64 (m, 1H), 2.62–2.52 (m, 1H), 2.03 (d, J=2.1Hz, 6H), 1.99–1.94 (m, 1H), 1.77–1.72 (m, 1H), 1.45–1.31 (m, 1H), 0.91–0.89 (m, 6H).

【1530】

4-112. (3S)-3-(5-クロロ-4,4'-ジフルオロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物 FF-P1 および FF-P2)

【化888】



FF-P1 ESI 632.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.59 (s, 1H), 7.46–7.43 (m, 1H), 7.15–7.13 (m, 1H), 7.00–6.92 (m, 1H), 6.87 (d, J=9.6Hz, 2H), 6.45 (d, J=9.3Hz, 1H), 5.68–5.57 (m, 1H), 5.51 (t, J=6.2Hz, 1H), 5.38–5.16 (m, 1H), 4.25–4.04 (m, 2H), 3.96–3.76 (m, 2H), 3.25–3.13 (m, 2H), 2.83–2.58 (m, 4H), 2.08–1.92 (m, 5H), 1.88 (s, 3H), 1.47–1.40 (m, 1H), 0.97–0.92 (m, 6H).

FF-P2 ESI 632.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.20–7.18 (m, 1H), 7.04 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.88 (d, J=9.6Hz, 2H), 6.56 (d, J=9.1Hz, 1H), 5.71–5.57 (m, 2H), 5.34 (d, J=59.0Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.42 (s, 1H), 2.70 (d, J=52.7Hz, 3H), 2.52 (s, 1H), 2.03 (d, J=3.5Hz, 6H), 1.99–1.93 (m, 2H), 1.88–1.76 (m, 1H), 1.49–1.31 (m, 1H), 0.91 (t, J=6.7Hz, 6H).

【1531】

4-113. (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物 FG-P1 および FG-P2)

10

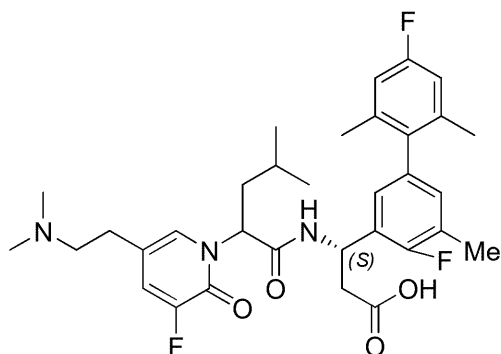
20

30

40

50

【化 8 8 9】



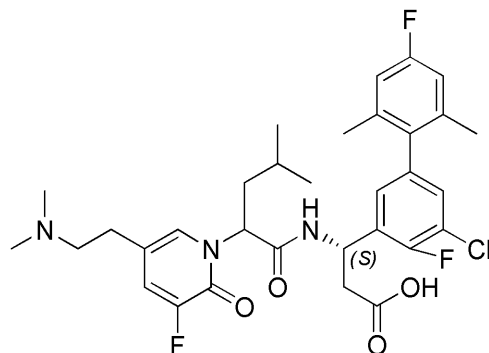
FG-P1 ESI 600.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.52 (s, 1H), 7.47–7.44 (m, 1H), 6.91–6.81 (m, 3H), 6.78 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.64–5.60 (m, 1H), 5.40 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.36 (d, J=6.1 Hz, 1H), 3.24–3.12 (m, 1H), 2.97–2.77 (m, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.70–2.61 (m, 1H), 2.57–2.52 (m, 1H), 2.30 (d, J=1.6 Hz, 3H), 2.12–1.96 (m, 5H), 1.95 (s, 3H), 1.52–1.37 (m, 1H), 0.97–0.91 (m, 6H).

FG-P2 ESI 600.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.45–7.42 (m, 1H), 6.89 (t, J=6.1 Hz, 2H), 6.84 (d, J=9.6 Hz, 2H), 5.66–5.62 (m, 1H), 5.59–5.56 (m, 1H), 3.47–3.36 (m, 1H), 3.30–3.25 (m, 1H), 3.00–2.94 (m, 1H), 2.90–2.77 (m, 7H), 2.61–2.56 (m, 1H), 2.46–2.40 (m, 1H), 2.32 (d, J=1.8 Hz, 3H), 2.09–1.94 (m, 7H), 1.87–1.79 (m, 1H), 1.48–1.37 (m, 1H), 0.93–0.90 (m, 6H).

【1532】

4-114. (3S)-3-(5-クロロ-4,4'-ジフルオロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物 FH-P1 および FH-P2)

【化 8 9 0】



FH-P1 ESI 620.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.53 (s, 1H), 7.46–7.43 (m, 1H), 7.15–7.12 (m, 1H), 6.95–6.93 (m, 1H), 6.87 (d, J=9.6 Hz, 2H), 5.65–5.61 (m, 1H), 5.42 (t, J=5.8 Hz, 1H), 3.31–3.26 (m, 1H), 3.20–3.15 (m, 1H), 2.96–2.81 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.70–2.65 (m, 1H), 2.59–2.54 (m, 1H), 2.19–1.78 (m, 8H), 1.46–1.40 (m, 1H),

0.97–0.91 (m, 6H).

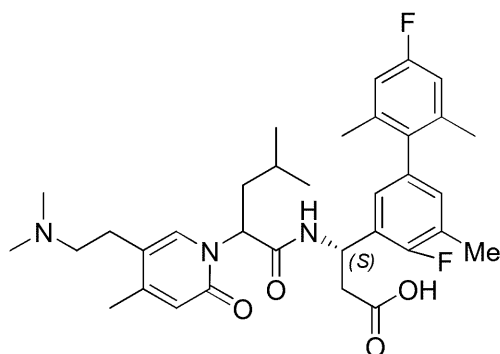
FH-P2 ESI 620.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.45–7.42 (m, 1H), 7.18–7.16 (m, 1H), 7.04–7.02 (m, 1H), 6.88 (d, J=9.6 Hz, 2H), 5.67–5.63 (m, 1H), 5.59–5.56 (m, 1H), 3.46–3.36 (m, 1H), 3.29–3.22 (m, 1H), 2.98–2.92 (m, 1H), 2.86–2.84 (m, 1H), 2.82 (s, 6H), 2.62–2.58 (m, 1H), 2.51–2.41 (m, 1H), 2.03 (d, J=1.5 Hz, 6H), 1.97 (t, J=7.1 Hz, 1H), 1.90–1.78 (m, 1H), 1.41–1.36 (m, 1H), 0.97–0.74 (m, 6H).

10

【1533】

4-115. (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物FI-P1およびFI-P2)

【化891】



20

FI-P1 ESI 596.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.59 (s, 1H), 6.83 (t, J=7.2 Hz, 4H), 6.32 (s, 1H), 5.70–5.56 (m, 1H), 5.54–5.47 (m, 1H), 3.21–3.06 (m, 2H), 2.95–2.83 (m, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.73–2.55 (m, 2H), 2.35–2.20 (m, 6H), 2.07–1.91 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.50–1.29 (m, 1H), 1.02–0.83 (m, 6H).

30

FI-P2 ESI 596.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.57 (s, 1H), 6.99–6.78 (m, 4H), 6.43 (s, 1H), 5.71–5.53 (m, 2H), 3.28–3.06 (m, 2H), 2.97–2.85 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.66–2.56 (m, 1H), 2.56–2.40 (m, 1H), 2.36–2.24 (m, 6H), 2.05–1.89 (m, 7H), 1.86–1.72 (m, 1H), 1.43–1.28 (m, 1H), 0.89 (t, J=5.2 Hz, 6H).

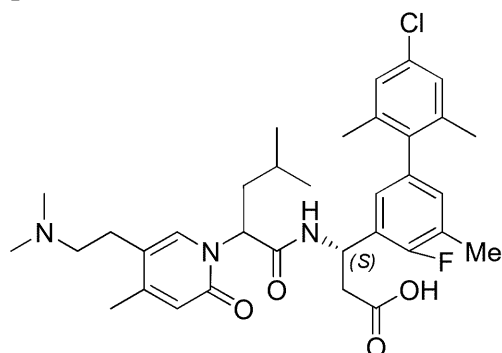
40

【1534】

4-116. (3S)-3-(4'-クロロ-4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物FJ-P1およびFJ-P2)

50

【化 8 9 2】



10

FJ-P1 ESI 612.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.58 (s, 1H), 7.11 (d, J=2.5Hz, 2H), 6.92-6.76 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.61-5.41 (m, 2H), 3.25-3.05 (m, 2H), 2.88 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.71-2.54 (m, 2H), 2.28 (d, J=13.0Hz, 6H), 2.05-1.92 (m, 5H), 1.88 (s, 3H), 1.48-1.32 (m, 1H), 1.04-0.85 (m, 6H).

FJ-P2 ESI 612.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.55 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.93-6.84 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.70-5.54 (m, 2H), 3.24-3.11 (m, 2H), 2.99-2.76 (m, 8H), 2.64-2.42 (m, 2H), 2.36-2.20 (m, 6H), 2.03-1.90 (m, 7H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.47-1.28 (m, 1H), 0.90 (t, J=6.2Hz, 6H).

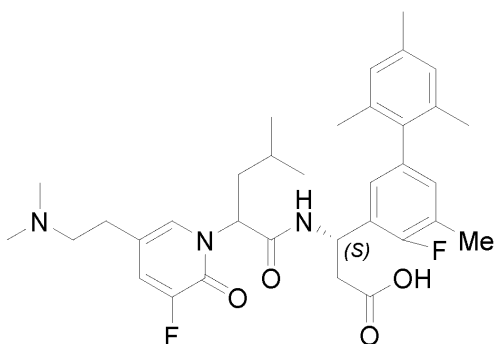
20

【1535】

4-117. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物 FK-P1 および FK-P2)

【化 8 9 3】

30



40

FK-P1 ESI 596.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.59-7.37 (m, 2H), 6.96-6.64 (m, 4H), 5.76-5.58 (m, 1H), 5.39 (t, J=5.5Hz, 1H), 3.42-3.25 (m, 1H), 3.23-3.06 (m, 1H), 2.96-2.76 (m, 2H), 2.73-2.46 (m, 8H), 2.41-2.22 (m, 6H), 2.05-1.88 (m, 8H), 1.44 (m, J=13.7, 6.7Hz, 1H), 0.93 (m, J=17.3, 6.6Hz, 6H).

FK-P2 ESI 596.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.51 (s, 1H), 7.42 (m, J=10.3, 2.1Hz, 1H), 6.89 (m, J=7.0, 4.6Hz, 4H), 5.62 (m, J=14.0, 9.4, 5

50

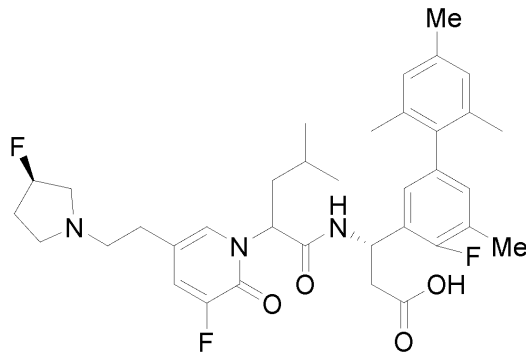
. 4 Hz, 2H), 3.43–3.30 (m, 1H), 3.23 (s, 1H), 2.93 (m, J=9.6, 4.9 Hz, 1H), 2.87–2.75 (m, 7H), 2.59 (m, J=14.9, 4.0 Hz, 1H), 2.44 (m, J=14.8, 10.1 Hz, 1H), 2.34–2.22 (m, 6H), 2.05–1.91 (m, 7H), 1.84–1.72 (m, 1H), 1.46–1.22 (m, 1H), 0.91 (m, J=6.6, 3.1 Hz, 6H).

【1536】

4-118. (3S)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物FL-P1およびFL-P2)

10

【化894】



20

FL-P1 ESI 640.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.41–7.31 (m, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.85 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J=6.7 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.24 (d, J=53.7 Hz, 1H), 3.26–3.00 (m, 5H), 2.88–2.56 (m, 4H), 2.41–2.13 (m, 9H), 2.07–1.90 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.53–1.26 (m, 1H), 1.05–0.80 (m, 6H).

30

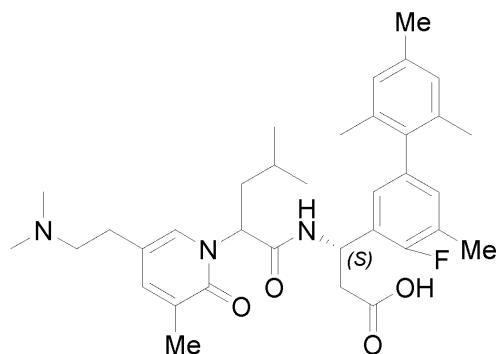
FL-P2 ESI 640.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.49 (s, 1H), 7.47–7.36 (m, 1H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 4H), 5.67 (t, J=7.7 Hz, 1H), 5.61–5.52 (m, 1H), 5.33 (d, J=54.6 Hz, 1H), 3.73–3.38 (m, 5H), 3.28 (s, 1H), 2.97–2.76 (m, 2H), 2.65–2.43 (m, 2H), 2.41–2.19 (m, 6H), 2.07–1.88 (m, 7H), 1.84–1.73 (m, 1H), 1.51–1.20 (m, 1H), 0.91 (d, J=6.5 Hz, 6H).

【1537】

4-119. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物FM-P1およびFM-P2)

40

【化 8 9 5】



10

FM-P1 ESI 592.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.35 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.80 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.73 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.59 (d, J=6.7Hz, 1H), 5.48-5.46 (m, 1H), 5.23 (t, J=5.1Hz, 1H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.68-2.67 (m, 2H), 2.56 (s, 6H), 2.51-2.35 (m, 3H), 2.25-2.11 (m, 6H), 1.97-1.74 (m, 11H), 1.36-1.24 (m, 1H), 0.88-0.76 (m, 6H).

FM-P2 ESI 592.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.40 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.78-6.74 (m, 3H), 6.67 (d, J=7.0Hz, 1H), 5.52-5.48 (m, 1H), 5.42-5.39 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.85-2.61 (m, 8H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.97-1.67 (m, 11H), 1.38-1.24 (m, 1H), 0.82-0.77 (m, 6H).

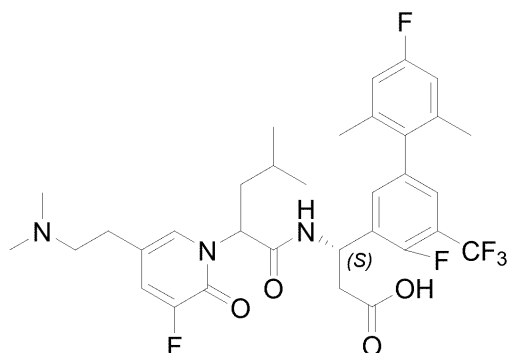
20

【1538】

4-120. (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物FN-P1およびFN-P2)

30

【化 8 9 6】



40

FN-P1 ESI 654.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.55 (s, 1H), 7.50-7.37 (m, 1H), 7.40-7.25 (m, 2H), 6.89 (d, J=9.6Hz, 2H), 5.73-5.55 (m, 1H), 5.47 (t, J=5.9Hz, 1H), 3.27-3.13 (m, 1H), 2.98-2.82 (m, 3H), 2.78 (s, 6H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.63-2.50 (m, 1H), 2.13-1.97 (m, 5H), 1.93 (s, 3H), 1.42 (s, 1H), 1.11-0.79 (m, 6H).

FN-P2 ESI 654.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD)

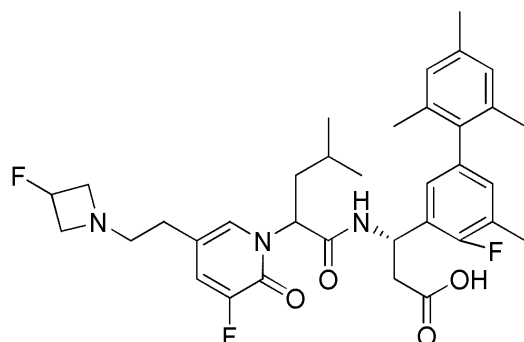
50

) δ 7.51 (s, 1H), 7.48–7.41 (m, 1H), 7.38 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 5.76–5.43 (m, 2H), 3.42 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.96 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 2.85 (d, $J=7.2$ Hz, 6H), 2.74–2.54 (m, 1H), 2.55–2.34 (m, 1H), 2.15–1.93 (m, 6H), 1.93–1.72 (m, 1H), 1.52–1.27 (m, 1H), 0.92 (t, $J=6.5$ Hz, 6H).

【1539】

4-121. (3S)-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物 FO-P1 および FO-P2)

【化897】



FO-P1 ESI 626.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.45–7.33 (m, 2H), 6.96–6.85 (m, 3H), 6.83–6.75 (m, 1H), 5.69 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.52–5.45 (m, 1H), 5.30–5.10 (m, 1H), 4.23–4.09 (m, 1H), 4.02–3.89 (m, 1H), 3.78–3.62 (m, 2H), 3.26–3.16 (m, 2H), 2.78–2.56 (m, 4H), 2.36–2.25 (m, 6H), 2.00–1.92 (m, 5H), 1.88 (s, 3H), 1.48–1.39 (m, 1H), 0.98–0.86 (m, 6H).

FO-P2 ESI 626.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.45–7.35 (m, 2H), 6.97–6.86 (m, 4H), 5.76–5.62 (m, 2H), 5.42–5.20 (m, 1H), 4.49–4.28 (m, 2H), 4.12–3.95 (m, 2H), 3.44–3.36 (m, 2H), 2.78–2.63 (m, 2H), 2.67–2.52 (m, 1H), 2.61–2.52 (m, 1H), 2.37–2.25 (m, 6H), 2.01–1.91 (m, 7H), 1.85–1.69 (m, 1H), 1.43–1.36 (m, 1H), 0.96–0.85 (m, 6H).

【1540】

4-122. (3S)-3-(2'-クロロ-4, 4'-ジフルオロ-5, 6'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物 FP-P1 および FP-P2)

10

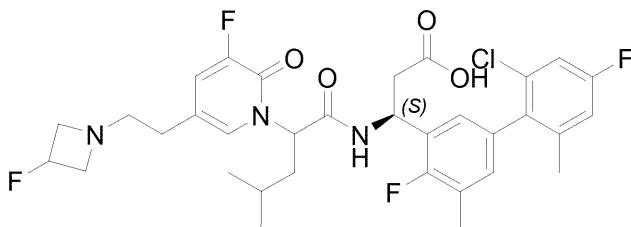
20

30

40

50

【化 8 9 8】



FP-P1 ESI 650.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.43–7.34 (m, 2H), 7.17–7.13 (m, 1H), 7.06–7.01 (m, 1H), 6.89–6.85 (m, 1H), 5.72–5.67 (m, 1H), 5.54–5.49 (m, 1H), 5.32–5.09 (m, 1H), 4.15–3.65 (m, 4H), 3.19–3.10 (m, 2H), 2.78–2.60 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.08–1.92 (m, 5H), 1.49–1.39 (m, 1H), 0.97–0.93 (m, 6H).

10

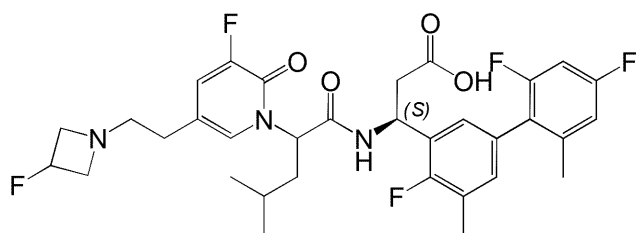
FP-P2 ESI 650.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.39–7.36 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.08–6.96 (m, 3H), 5.73–5.61 (m, 2H), 5.41–5.22 (m, 1H), 4.48–4.28 (m, 2H), 4.11–3.94 (m, 2H), 3.42–3.33 (m, 2H), 2.80–2.47 (m, 4H), 2.34 (d, J=1.8Hz, 3H), 2.09 (d, J=2.7Hz, 3H), 2.03–1.90 (m, 1H), 1.83–1.72 (m, 1H), 1.44–1.30 (m, 1H), 0.94–0.89 (m, 6H).

20

【1541】

4-123. (3S)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2',4,4'-トリフルオロ-5,6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物 FQ-P1 および FQ-P2)

【化 8 9 9】



30

FQ-P1 ESI 634.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.43 (s, 1H), 7.36 (d, J=10.3Hz, 1H), 7.02 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.98–6.89 (m, 2H), 6.85 (t, J=9.2Hz, 1H), 5.69 (t, J=8.1Hz, 1H), 5.53–5.50 (m, 1H), 5.30–5.08 (m, 1H), 4.09–3.99 (m, 2H), 3.77–3.63 (m, 2H), 3.15–3.12 (m, 2H), 2.79–2.69 (m, 2H), 2.66–2.62 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.97 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.51–1.37 (m, 1H), 0.98–0.93 (m, 6H).

40

FQ-P2 ESI 634.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.43–7.32 (m, 2H), 7.06 (d, J=6.7Hz, 2H), 6.93 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.88–6.83 (m, 1H), 5.74–5.59 (m, 2H), 5.39–5.24 (m, 1H), 4.42–4.32 (m, 2H), 4.10–3.88 (m, 2H), 3.40–3.37 (m, 2H), 2.81–2.

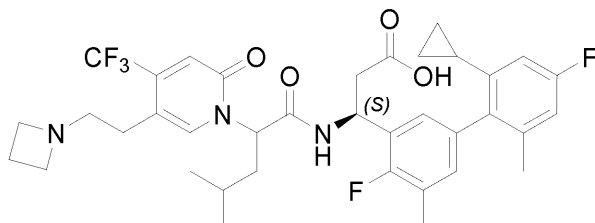
50

7.1 (m, 2H), 2.65–2.60 (m, 1H), 2.55–2.48 (m, 1H), 2.34 (d, $J=1.6$ Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.03–1.93 (m, 1H), 1.86–1.75 (m, 1H), 1.45–1.33 (m, 1H), 0.93–0.91 (m, 6H).

【1542】

4-124. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2'-シクロプロピル-4,4'-ジフルオロ-5,6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物FR-P1およびFR-P2)

【化900】



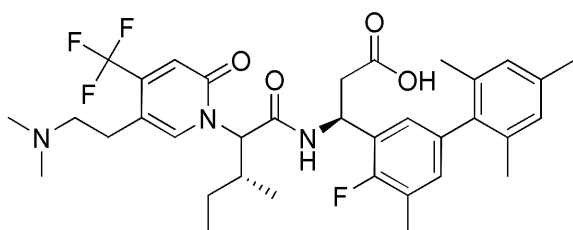
FR-P1 ESI 688.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 6.95 (dd, $J=19.9$, 7.2 Hz, 2H), 6.86–6.64 (m, 2H), 6.55–6.23 (m, 1H), 5.75–5.49 (m, 2H), 3.85 (t, $J=7.7$ Hz, 4H), 3.33 (m, $J=3.2$, 1.6 Hz, 2H), 3.13 (m, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.90–2.58 (m, 2H), 2.51–2.21 (m, 5H), 2.01 (d, $J=5.3$ Hz, 4H), 1.87 (s, 1H), 1.40 (s, 2H), 1.07–0.85 (m, 6H), 0.75 (m, $J=8.6$, 3.5 Hz, 1H), 0.66–0.43 (m, 3H).

FR-P2 ESI 688.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 6.94 (m, $J=46.9$, 28.6, 8.1 Hz, 4H), 6.50 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 5.78 (m, $J=11.0$, 3.1 Hz, 1H), 5.62 (m, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.13 (m, $J=8.0$ Hz, 4H), 3.50–3.32 (m, 2H), 2.94 (d, $J=16.3$ Hz, 1H), 2.81 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.68–2.61 (m, 1H), 2.57–2.42 (m, 3H), 2.34 (d, $J=1.1$ Hz, 3H), 2.05–1.79 (m, 4H), 1.65 (m, $J=13.9$, 7.1 Hz, 1H), 1.50–1.30 (m, 2H), 0.88 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 0.74 (m, $J=14.0$, 7.3 Hz, 2H), 0.60 (m, $J=6.4$, 5.0 Hz, 2H).

【1543】

4-125. (3S)-3-((3R)-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物FS-P1およびFS-P2)

【化901】



10

20

30

40

50

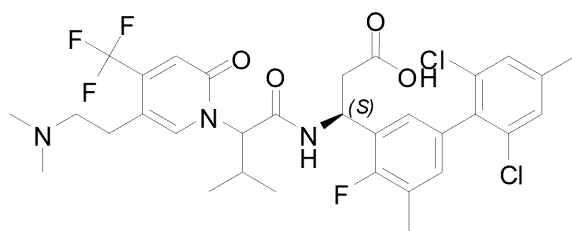
FS-P1 ESI 646.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.94 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.82–6.75 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 5.65–5.53 (m, 1H), 5.33 (d, J=11.3Hz, 1H), 3.05–2.83 (m, 5H), 2.82–2.62 (m, 6H), 2.40–2.18 (m, 8H), 2.03–1.88 (m, 3H), 1.78–1.67 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.38–1.21 (m, 1H), 1.07–0.96 (m, 3H), 0.75 (d, J=6.5Hz, 3H).

FS-P2 ESI 646.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.92 (s, 1H), 6.91–6.72 (m, 5H), 5.69–5.52 (m, 1H), 5.21 (d, J=10.9Hz, 1H), 3.14–2.79 (m, 3H), 2.68 (s, 6H), 2.55–2.36 (m, 2H), 2.22–2.06 (m, 1H), 1.84 (d, J=3.6Hz, 4H), 1.32–0.99 (m, 3H), 0.93–0.61 (m, 7H).

【1544】

4-126. (3S)-3-(2',6'-ジクロロ-4-フルオロ-4',5'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルブタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物FT-P1およびFT-P2)

【化902】



FT-P1 ESI 672.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ: 7.91 (s, 1H), 7.27 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.14 (d, J=5.2Hz, 1H), 6.90 (t, J=6.0Hz, 2H), 6.67 (d, J=5.6Hz, 1H), 5.64–5.60 (m, 1H), 5.29 (d, J=11.2Hz, 1H), 2.97–2.85 (m, 4H), 2.78–2.61 (m, 8H), 2.46–2.40 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.16 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.78 (d, J=6.4Hz, 3H).

FT-P2 ESI 672.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ: 8.01 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.09–7.07 (m, 1H), 7.00 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.78–5.74 (m, 1H), 5.23 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.27–3.20 (m, 1H), 3.17–3.11 (m, 1H), 3.09–3.01 (m, 1H), 2.99–2.93 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 2.61–2.50 (m, 2H), 2.47–2.37 (m, 4H), 2.31 (d, J=1.2Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.71 (d, J=6.8Hz, 3H).

【1545】

4-127. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2'-シクロプロピル-4-フルオロ-4',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物FU-P1およびFU-P2)

10

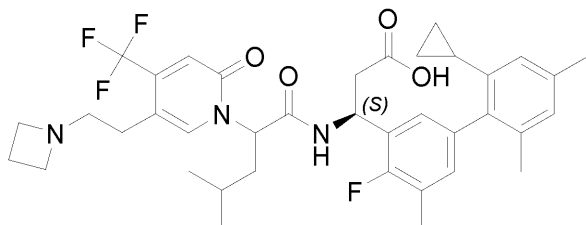
20

30

40

50

【化903】



FU-P1 ESI 684.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 6.97–6.78 (m, 4H), 6.58 (s, 1H), 5.69–5.59 (m, 2H), 3.97–3.94 (m, 4H), 3.26–3.21 (m, 2H), 2.86–2.81 (m, 2H), 2.72–2.68 (m, 2H), 2.46–2.38 (m, 2H), 2.29 (d, J=4.9Hz, 6H), 2.03–1.97 (m, 3H), 1.85 (s, 2H), 1.48–1.31 (m, 2H), 0.98–0.91 (m, 6H), 0.67 (d, J=8.4Hz, 1H), 0.59–0.44 (m, 3H).

10

FU-P2 ESI 684.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.73 (d, J=10.5Hz, 1H), 7.02–6.96 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.78–5.75 (m, 1H), 5.64–5.59 (m, 1H), 4.14–4.10 (m, 4H), 3.47–3.38 (m, 2H), 2.97–2.92 (m, 1H), 2.85–2.75 (m, 1H), 2.69–2.60 (m, 1H), 2.55–2.45 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.05–1.96 (m, 4H), 1.71–1.61 (m, 1H), 1.49–1.39 (m, 2H), 0.90 (d, J=6.6Hz, 6H), 0.70–0.66 (m, 2H), 0.58–0.55 (m, 2H).

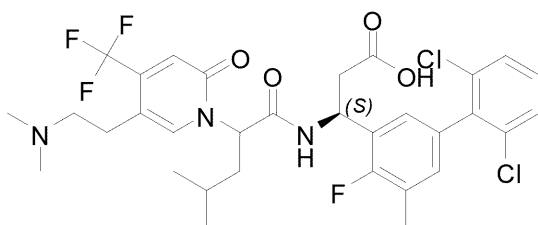
20

【1546】

4-128. (3S)-3-(2',6'-ジクロロ-4-フルオロ-5-メチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミドプロパン酸 (ジアステレオマー化合物 FV-P1 および FV-P2)

30

【化904】



FV-P1 ESI 672.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ: 7.89 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.32 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.00–6.96 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.72–5.68 (m, 1H), 5.60–5.56 (m, 1H), 3.10–3.01 (m, 2H), 2.94–2.92 (m, 2H), 2.74–2.65 (m, 8H), 2.27 (d, J=1.2Hz, 3H), 2.01–1.93 (m, 2H), 1.47–1.41 (m, 1H), 0.95 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.93 (d, J=6.4Hz, 3H).

40

FV-P2 ESI 672.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ: 7.91–5.88 (m, 1H), 7.47 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.35–7.31 (m, 1H), 7.08–7.02 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.78–5.74 (m, 1H), 5.64 (t, J=7.6Hz, 1H), 3.27

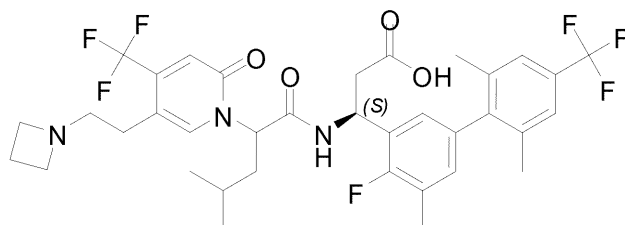
50

− 3.15 (m, 2H), 3.06−2.95 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.65−2.60 (m, 1H), 2.55−2.49 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.99−1.92 (m, 1H), 1.71−1.64 (m, 1H), 1.41−1.34 (m, 1H), 0.86−0.84 (m, 6H).

【1547】

4-129. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物FW-P1およびFW-P2)

【化905】



FW-P1 ESI 712.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ: 7.88 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.91 (t, J=6.2 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.66−5.57 (m, 2H), 4.04 (t, J=8.2 Hz, 4H), 3.29 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.84 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.78−2.67 (m, 2H), 2.48−2.40 (m, 2H), 2.30 (d, J=1.2 Hz, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.03−1.99 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.47−1.40 (m, 1H), 0.95 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.93 (d, J=6.4 Hz, 3H).

FW-P2 ESI 712.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ: 7.74 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.79−5.76 (m, 1H), 5.60 (t, J=8.0 Hz, 1H), 4.15 (t, J=8.0 Hz, 4H), 3.48−3.42 (m, 1H), 3.38−3.33 (m, 1H), 2.98−2.91 (m, 1H), 2.84−2.77 (m, 1H), 2.69−2.64 (m, 1H), 2.55−2.45 (m, 3H), 2.35 (d, J=1.6 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.03−1.96 (m, 1H), 1.69−1.62 (m, 1H), 1.46−1.36 (m, 1H), 0.89 (d, J=1.6 Hz, 3H), 0.87 (d, J=2.0 Hz, 3H).

【1548】

4-130. (3S)-3-(2'-クロロ-4-フルオロ-5,6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物FX-P1およびFX-P2)

10

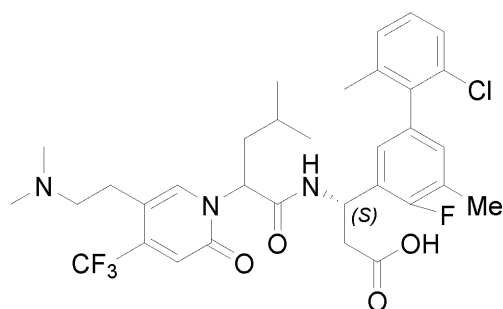
20

30

40

50

【化 9 0 6】



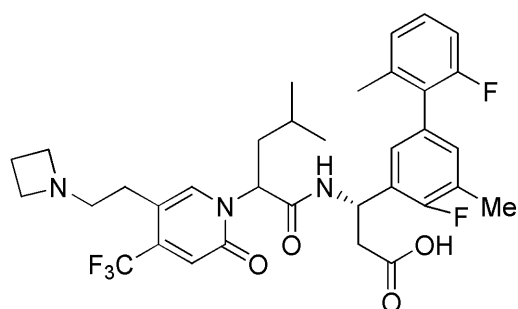
FX-P1 ESI 652.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.90 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.37-7.09 (m, 3H), 6.93 (m, J=10.9, 4.9 Hz, 2H), 6.75 (d, J=6.5 Hz, 1H), 5.68 (m, J=30.2, 23.4 Hz, 2H), 3.00 (d, J=50.0 Hz, 4H), 2.73 (d, J=14.3 Hz, 8H), 2.30 (s, 3H), 2.13-1.83 (m, 5H), 1.45 (d, J=6.4 Hz, 1H), 0.96 (m, J=12.9, 6.6, 2.5 Hz, 6H).

FX-P2 ESI 652.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 7.34-7.09 (m, 3H), 7.11-6.51 (m, 3H), 5.69 (m, J=21.6, 10.6, 4.3 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.88-2.53 (m, 8H), 2.34 (s, 3H), 2.08 (d, J=5.6 Hz, 3H), 1.98-1.81 (m, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.40 (s, 1H), 0.89 (m, J=6.4, 4.6 Hz, 6H).

【1549】

4-131. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(2',4'-ジフルオロ-5,6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸(ジアステレオマー化合物FY-P1およびFY-P2)

【化 9 0 7】

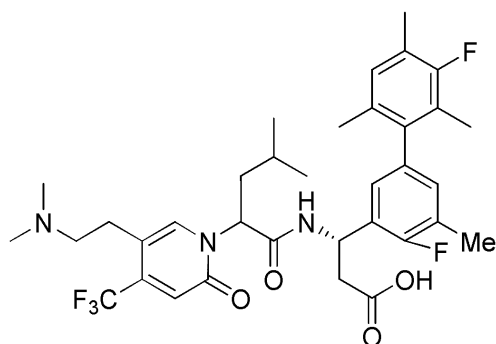


FY-P1 ESI 648.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 7.06-6.92 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 5.71-5.60 (m, 2H), 4.01 (t, J=8.1 Hz, 4H), 3.29 (s, 2H), 2.86 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.72 (d, J=6.6 Hz, 2H), 2.46-2.36 (m, 2H), 2.36-2.31 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.51-1.42 (m, 1H), 0.98-0.93 (m, 6H).

FY-P2 ESI 648.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 7.31-7.19 (m, 1H), 7.15-7.04 (m, 3H), 6.99 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.8

1 - 5.75 (m, 1H), 5.64 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.14 (t, J=8.0 Hz, 4H), 3.49-3.35 (m, 2H), 2.94 (d, J=15.7 Hz, 1H), 2.87-2.75 (m, 1H), 2.69-2.56 (m, 1H), 2.57-2.43 (m, 3H), 2.35 (d, J=1.5 Hz, 3H), 2.17 (d, J=8.1 Hz, 3H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.46-1.32 (m, 1H), 0.97-0.91 (m, 6H).
【1550】

4-132. (3S)-3-(3',4-ジフルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル
ビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オ
キソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペン
タンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物 FZ-P1 および FZ-P2)
【化908】

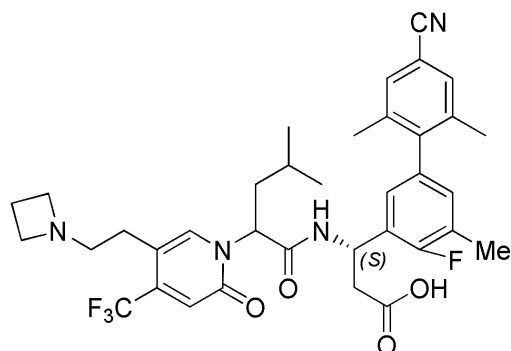


FZ-P1 ESI 664.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 7.01-6.79 (m, 4H), 5.78-5.58 (m, 2H), 3.29-3.07 (m, 2H), 3.04-2.89 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.70-2.42 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.13-1.83 (m, 7H), 1.81-1.60 (m, 1H), 1.52-1.30 (m, 1H), 1.02-0.81 (m, 6H).

FZ-P2 ESI 664.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.91 (s, 1H), 6.99-6.68 (m, 4H), 5.82-5.50 (m, 2H), 3.19-2.89 (m, 4H), 2.83-2.54 (m, 8H), 2.38-2.22 (m, 6H), 2.13-1.80 (m, 5H), 1.72 (d, J=14.7 Hz, 3H), 1.51-1.36 (m, 1H), 1.06-0.84 (m, 6H).

【1551】

4-133. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペン
タンアミド)-3-(4'-シアノ-4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニ
ル-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物 GA-P1 および GA-P2)
【化909】



10

20

30

40

50

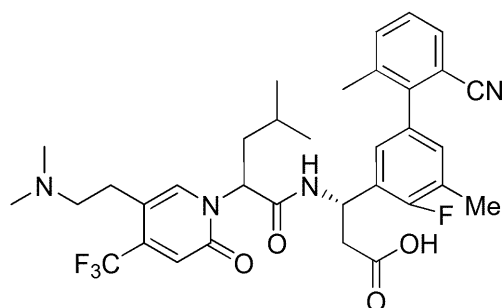
GA-P1 ESI 669.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.47 (d, J=10.3 Hz, 2H), 6.91 (d, J=6.7 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.59 (d, J=7.7 Hz, 2H), 4.06 (t, J=8.1 Hz, 4H), 3.31-3.27 (m, 2H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.79-2.64 (m, 2H), 2.58-2.39 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.14-1.88 (m, 8H), 1.54-1.27 (m, 1H), 1.10-0.80 (m, 6H).

GA-P2 ESI 669.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.06-6.84 (m, 3H), 5.90-5.71 (m, 1H), 5.61 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.10 (s, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.09-2.74 (m, 2H), 2.74-2.60 (m, 1H), 2.55-2.39 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.13-1.89 (m, 7H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 1H), 0.98-0.81 (m, 6H).

【1552】

4-134. (3S)-3-(2'-シアノ-4-フルオロ-5,6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物GB-P1およびGB-P2)

【化910】



GB-P1 ESI 643.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.89 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.43 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.71 (d, J=26.7 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.60 (d, J=7.3 Hz, 1H), 3.10 (s, 2H), 2.93 (d, J=8.3 Hz, 2H), 2.80-2.69 (m, 8H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (s, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.49-1.42 (m, 1H), 1.00-0.92 (m, 6H).

GB-P1 ESI 643.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.81 (s, 1H), 7.66-7.52 (m, 2H), 7.45 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.77-5.59 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.69-2.53 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.37 (d, J=1.6 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.42-1.36 (m, 1H), 0.99-0.91 (m, 6H).

【1553】

4-135. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2'-メトキシ-5,6'-ジメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物GC-P1およびGC-P2)

10

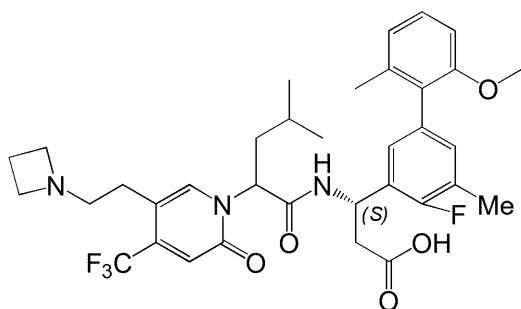
20

30

40

50

【化 9 1 1】



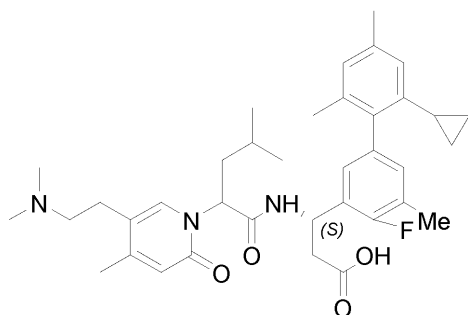
GC-P1 ESI 660.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.82 (s, 1H), 7.21 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.99–6.82 (m, 5H), 5.70–5.62 (m, 2H), 4.01–3.96 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.30–3.27 (m, 2H), 2.88–2.85 (m, 2H), 2.71 (d, J=7.4Hz, 2H), 2.45–2.39 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.02–1.93 (m, 5H), 1.45–1.38 (m, 1H), 0.97–0.93 (m, 6H).

GC-P2 ESI 660.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.22 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.00–6.87 (m, 5H), 5.79–5.75 (m, 1H), 5.62 (t, J=7.6Hz, 1H), 4.13 (t, J=7.9Hz, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.49–3.35 (m, 2H), 2.97–2.91 (d, J=16.1Hz, 1H), 2.85–2.77 (m, 1H), 2.66–2.62 (m, 1H), 2.56–2.42 (m, 3H), 2.32 (d, J=1.7Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.02–1.97 (m, 1H), 1.72–1.60 (m, 1H), 1.49–1.36 (m, 1H), 0.91 (d, J=6.5Hz, 6H).

【1554】

4-136. (3S)-3-(2'-シクロプロピル-4-フルオロ-4',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物GD-P1およびGD-P2)

【化 9 1 2】



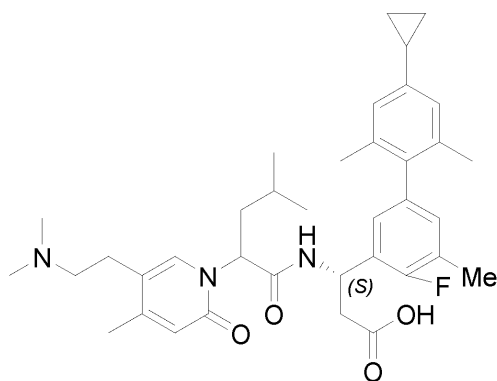
GD-P1 ESI 618.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.57 (d, J=1.8Hz, 1), 6.91–6.84 (m, 3H), 6.57 (d, J=11.0Hz, 1H), 6.38 (d, J=8.9Hz, 1H), 5.59 (d, J=5.8Hz, 1H), 5.46 (t, J=5.9Hz, 1H), 3.22–3.06 (m, 2H), 2.87 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.71–2.56 (m, 2H), 2.27 (d, J=13.3Hz, 9H), 2.04–1.87 (m, 5H), 1.48–1.38 (m, 2H), 0.95–0.89 (m, 6H), 0.72–0.67 (m, 1H), 0.63–0.55 (m, 1H), 0.53–0.48 (m, 2H).

GD-P2 ESI 618.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.54 (d, J=10.5Hz, 1H), 6.98-6.89 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.44 (d, J=5.1Hz, 1H), 5.65-5.56 (m, 2H), 3.34-3.26 (m, 2H), 3.20-3.13 (m, 2H), 2.94-2.88 (m, 2H), 2.81 (d, J=2.0Hz, 6H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.32-2.246 (m, 9H), 1.99-1.92 (m, 4H), 1.81-1.74 (m, 1H), 1.49-1.33 (m, 1H), 0.92-0.85 (m, 6H), 0.68-0.63 (m, 2H), 0.58-0.51 (m, 2H).

【1555】

4-137. (3S)-3-(4'-シクロプロピル-4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物GE-P1およびGE-P2)

【化913】



GE-P1 ESI 618.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.46 (s, 1H), 6.84-6.65 (m, 3H), 6.45 (d, J=11.2Hz, 1H), 6.27 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.48-5.46 (m, 1H), 5.33 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.15-2.95 (m, 2H), 2.78-2.74 (m, 3H), 2.60 (d, J=25.4Hz, 6H), 2.58-2.40 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.95-1.73 (m, 5H), 1.34-1.28 (m, 2H), 0.86-0.73 (m, 6H), 0.62-0.32 (m, 4H).

GE-P2 ESI 618.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.43 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.84 (t, J=6.2Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.32 (d, J=5.5Hz, 1H), 5.52-5.44 (m, 2H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.88-2.67 (m, 8H), 2.51-2.45 (m, 1H), 2.37-2.29 (m, 1H), 2.24-2.09 (m, 9H), 1.85-1.81 (m, 4H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.39-1.16 (m, 2H), 0.78-0.76 (m, 6H), 0.54 (t, J=7.6Hz, 2H), 0.45 (d, J=4.5Hz, 2H).

【1556】

4-138. (3S)-3-(2'-クロロ-4,4'-ジフルオロ-5,6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物GF-P1およびGF-P2)

10

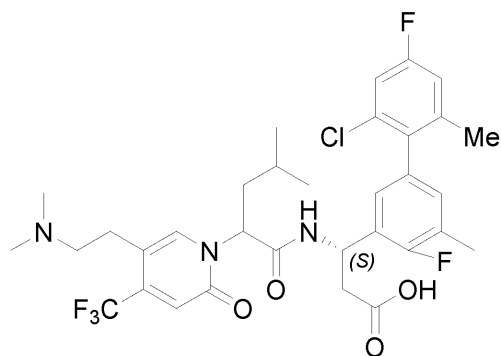
20

30

40

50

【化 9 1 4】



10

GF-P1 ESI 670.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.90 (d, J=3.1Hz, 1H), 7.14-6.92 (m, 4H), 6.76 (d, J=5.6Hz, 1H), 5.72-5.65 (m, 1H), 5.60-5.56 (m, 1H), 3.10-2.87 (m, 4H), 2.76-2.66 (m, 8H), 2.30 (s, 3H), 2.09-1.91 (m, 5H), 1.47-1.41 (m, 1H), 1.00-0.92 (m, 6H).

GF-P2 ESI 670.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.07-6.95 (m, 3H), 6.91 (d, J=2.7Hz, 1H), 5.74-5.59 (m, 2H), 3.32-3.21 (m, 2H), 3.03-2.99 (m, 2H), 2.84 (d, J=2.9Hz, 6H), 2.67-2.49 (m, 2H), 2.34 (d, J=1.6Hz, 3H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.46-1.37 (m, 1H), 0.92-0.89 (m, 6H).

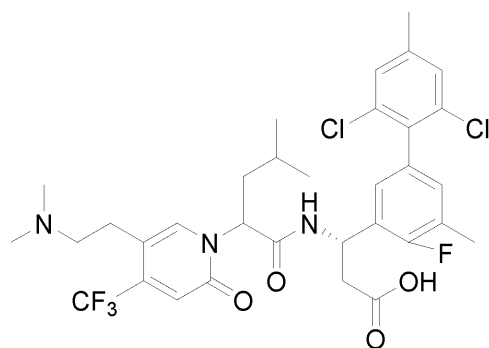
20

【1557】

4-139. (3S)-3-(2',6'-ジクロロ-4-フルオロ-4',5'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物GG-P1およびGG-P2)

30

【化 9 1 5】



40

GG-P1 ESI 686.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.02-6.91 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.76-5.66 (m, 1H), 5.63-5.53 (m, 1H), 3.15-3.04 (m, 2H), 2.94 (t, J=11.0Hz, 2H), 2.80-2.66 (m, 8H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (d, J=1.3Hz, 3H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.01-0.90 (m, 6H).

GG-P2 ESI 686.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.09-6.99 (m, 2H)

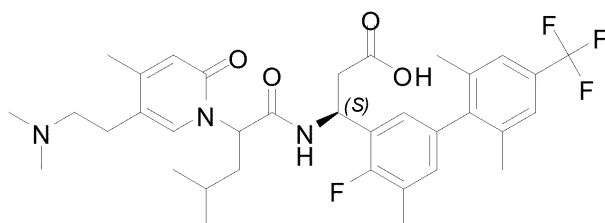
50

, 6.91 (s, 1H), 5.79–5.71 (m, 1H), 5.65 (t, J=7.7 Hz, 1H), 3.30–3.15 (m, 2H), 3.00 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.67–2.50 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (d, J=1.5 Hz, 3H), 2.02–1.92 (m, 1H), 1.73–1.65 (m, 1H), 1.44–1.36 (m, 1H), 0.91–0.85 (m, 6H).

【1558】

4-140. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物GH-P1およびGH-P2)

【化916】



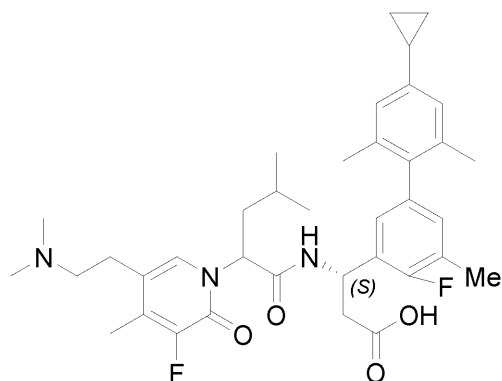
GH-P1 ESI 646.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7.59 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.89 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.55 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.49 (t, J=6.0 Hz, 1H), 3.16–3.08 (m, 2H), 2.87 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.73–2.68 (m, 1H), 2.65–2.60 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.01–1.90 (m, 5H), 1.45–1.38 (m, 1H), 0.94 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.8 Hz, 3H).

GH-P2 ESI 646.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7.55 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 6.95–6.93 (m, 1H), 6.90 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.63–5.60 (m, 1H), 5.58–5.56 (m, 1H), 3.38–3.36 (m, 1H), 3.25–3.19 (m, 1H), 2.95–2.90 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.64–2.59 (m, 1H), 2.50–2.44 (m, 1H), 2.34 (d, J=1.6 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 2.00–1.93 (m, 1H), 1.83–1.76 (m, 1H), 1.42–1.35 (m, 1H), 0.89 (t, J=6.4 Hz, 6H).

【1559】

4-141. (3S)-3-(4'-シクロプロピル-4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物GI-P1およびGI-P2)

【化 9 1 7】



10

GI-P1 ESI 636.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.47 (s, 1H), 6.94–6.78 (m, 3H), 6.57 (d, J=12.7Hz, 1H), 5.74–5.57 (m, 1H), 5.46 (t, J=5.9Hz, 1H), 3.25–3.10 (m, 2H), 2.92 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.70–2.52 (m, 2H), 2.30–2.25 (m, 9H), 1.99–1.88 (m, 5H), 1.46–1.39 (m, 2H), 0.97–0.86 (m, 6H), 0.72–0.43 (m, 4H).

GI-P2 ESI 636.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.42 (d, J=11.3Hz, 1H), 6.97 (t, J=8.2Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.72–5.52 (m, 2H), 3.32–3.22 (m, 2H), 2.98–2.90 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.67–2.38 (m, 2H), 2.32–2.25 (m, 9H), 2.00–1.98 (m, 4H), 1.83–1.67 (m, 1H), 1.51–1.26 (m, 2H), 0.90 (d, J=6.6Hz, 6H), 0.70–0.48 (m, 4H).

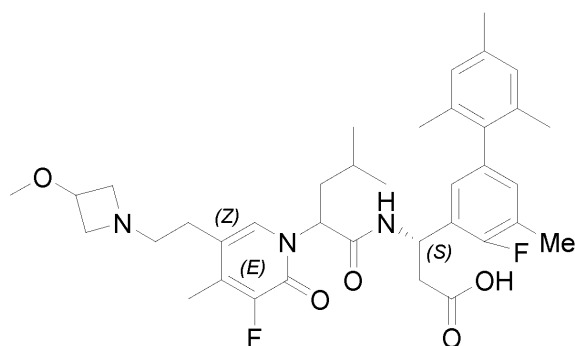
20

【1560】

4-142. (3S)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物GJ-P1およびGJ-P2)

30

【化 9 1 8】



40

GJ-P1 ESI 652.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.26 (s, 1H), 6.84–6.68 (m, 4H), 5.54–5.45 (m, 1H), 5.41 (t, J=6.3Hz, 1H), 4.14–3.93 (m, 3H), 3.64–3.54 (m, 1H), 3.52–3.50 (m, 1H), 3.25–3.16 (m, 5H), 2.74–2.55 (m, 4H), 2.18 (s, 6H), 2.12 (d, J=4.0Hz, 3H), 1.88–1.74 (m, 8H), 1.29–1.25 (m, 1H), 0.83–0.78 (m, 6H).

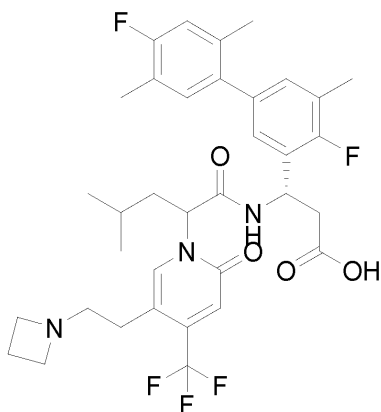
50

GJ-P2 ESI 652.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.20 (s, 1H), 6.85–6.72 (m, 4H), 5.61–5.43 (m, 2H), 4.36–4.08 (m, 3H), 3.84–3.61 (m, 2H), 3.32–3.22 (m, 5H), 2.82–2.78 (m, 1H), 2.64–2.56 (m, 1H), 2.51–2.47 (m, 1H), 2.39–2.32 (m, 1H), 2.23–2.13 (m, 6H), 2.10 (d, J=2.7Hz, 3H), 1.90–1.73 (m, 8H), 1.68–1.51 (m, 1H), 1.32–1.20 (m, 1H), 0.79–0.74 (m, 6H).

【1561】

4-143. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,5'-トリメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物 GK-P1 および GK-P2)

【化919】



GK-P1 ESI 662.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.03–7.00 (m, 3H), 6.93 (d, J=10.6Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.70–5.63 (m, 1H), 5.59 (t, J=6.7Hz, 1H), 4.02 (t, J=8.2Hz, 4H), 3.30 (s, 2H), 2.86 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.71 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.42–2.39 (m, 2H), 2.30 (d, J=1.4Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.02–2.19 (m, 2H), 1.48–1.39 (m, 1H), 0.96–0.90 (m, 6H).

GK-P2 ESI 662.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.09–7.06 (m, 2H), 7.04 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.99–6.88 (m, 2H), 5.75–5.70 (m, 1H), 5.64 (t, J=7.7Hz, 1H), 4.15 (t, J=8.0Hz, 4H), 3.42–3.40 (m, 2H), 2.95 (d, J=16.2Hz, 1H), 2.82–2.80 (m, 1H), 2.64–2.60 (m, 1H), 2.55–2.43 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.04–1.97 (m, 1H), 1.71–1.68 (m, 1H), 1.43–1.38 (m, 1H), 0.92 (t, J=6.3Hz, 6H).

【1562】

4-144. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-4'-メトキシ-2',5,5'-トリメチル-1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物 GL-P1 および GL-P2)

10

20

30

40

50

2 H), 4.10 (t, J=8.1 Hz, 4 H), 3.41-3.34 (m, 2 H), 2.92-2.65 (m, 4 H), 2.61-2.40 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.15-1.86 (m, 2 H), 1.54-1.38 (m, 1 H), 0.97 (t, J=6.6 Hz, 6 H).

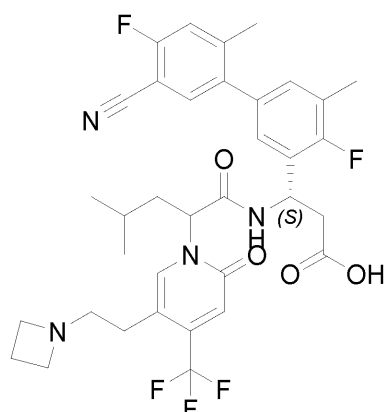
GM-P2 ESI 673.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.75-7.59 (m, 2 H), 7.25-7.16 (m, 3 H), 6.93 (s, 1 H), 5.80-5.55 (m, 2 H), 4.16 (t, J=7.9 Hz, 4 H), 3.50-3.37 (m, 2 H), 3.04-2.77 (m, 2 H), 2.72-2.43 (m, 4 H), 2.36 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.06-1.96 (m, 1 H), 1.83-1.64 (m, 1 H), 1.53-1.29 (m, 1 H), 0.97-0.89 (m, 6 H).

10

【1564】

4-146. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(5'-シアノ-4,4'-ジフルオロ-2',5'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物GN-P1およびGN-P2)

【化922】



20

GN-P1 ESI 673.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1 H), 7.55 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=10.3 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 6.81 (s, 1 H), 5.65-5.55 (m, 2 H), 4.03 (t, J=8.0 Hz, 4 H), 3.32-3.26 (m, 2 H), 2.84 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 2.78-2.67 (m, 2 H), 2.51-2.36 (m, 2 H), 2.36-2.25 (m, 6 H), 2.14-1.92 (m, 2 H), 1.52-1.36 (m, 1 H), 0.97 (t, J=6.1 Hz, 6 H).

30

GN-P2 ESI 673.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1 H), 7.57 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=10.2 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=6.7 Hz, 2 H), 6.93 (s, 1 H), 5.76-5.71 (m, 1 H), 5.63 (t, J=7.7 Hz, 1 H), 4.13 (t, J=7.9 Hz, 4 H), 3.49-3.35 (m, 2 H), 3.00-2.87 (m, 1 H), 2.88-2.75 (m, 1 H), 2.68-2.60 (m, 1 H), 2.57-2.42 (m, 3 H), 2.39-2.28 (m, 6 H), 2.05-1.95 (m, 1 H), 1.79-1.63 (m, 1 H), 1.48-1.37 (m, 1 H), 0.92 (t, J=6.6 Hz, 6 H).

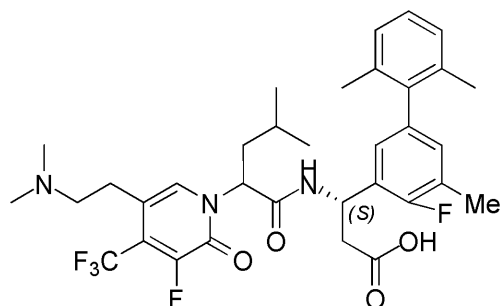
40

【1565】

4-147. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-

50

メチルペンタンアミド) - 3 - (4-フルオロ-2', 5, 6'-トリメチルビフェニル-3-イル) プロパン酸 (ジアステレオマー化合物 GO-P1 および GO-P2)
【化923】



10

GO-P1 ESI 650.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.70 (s, 1H), 7.12 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 2H), 5.69 (t, J=8.0 Hz, 1H), 5.61-5.54 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.99 (d, J=7.3 Hz, 2H), 2.74-2.70 (m, 8H), 2.30 (s, 3H), 2.05-1.94 (m, 5H), 1.86 (s, 3H), 1.44 (m, 1H), 0.94-0.90 (m, 6H).

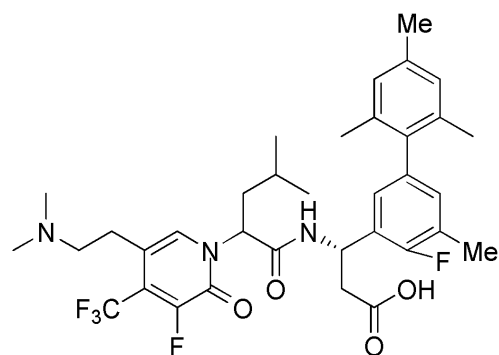
GO-P2 ESI 650.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.62 (s, 1H), 7.18-7.07 (m, 3H), 6.94 (t, J=6.8 Hz, 2H), 5.73-5.70 (m, 1H), 5.61 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.31-3.18 (m, 2H), 3.11-2.95 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.52-2.48 (m, 1H), 2.35-2.32 (m, 3H), 2.08-1.94 (m, 7H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.42-1.39 (m, 1H), 0.90 (d, J=6.6 Hz, 6H).

20

【1566】

4-148. (3S) - 3 - (2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 3-フルオロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル) - 4-メチルペンタンアミド) - 3 - (4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチルビフェニル-3-イル) プロパン酸 (ジアステレオマー化合物 GP-P1 および GP-P2)
【化924】

30



40

GP-P1 ESI 664.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.69 (s, 1H), 6.96-6.77 (m, 4H), 5.72-5.66 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.09-2.90 (m, 4H), 2.71 (d, J=4.8 Hz, 8H), 2.29 (s, 6H), 2.08-1.91 (m, 5H), 1.82 (s, 3H), 1.44 (s, 1H), 0.95-0.90 (m, 6H).

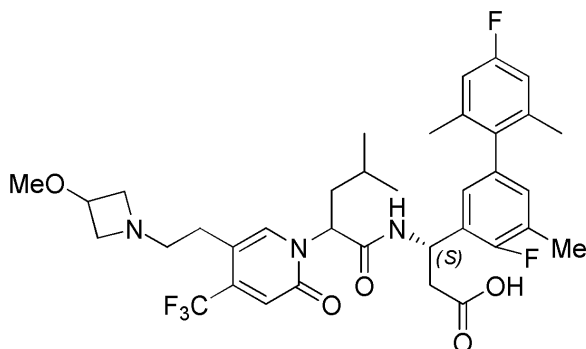
GP-P2 ESI 664.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.62 (d, J=12.1 Hz, 1H), 6.97-6.85 (m, 4H), 5

50

. 72-5.69 (m, 1H), 5.62 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.22 (qd, J=13.0, 6.1 Hz, 2H), 3.13-2.89 (m, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 6H), 2.04-1.90 (m, 7H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.41-1.38 (m, 1H), 0.90-0.86 (m, 6H).

【1567】

4-149. (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物GQ-P1およびGQ-P2)
【化925】

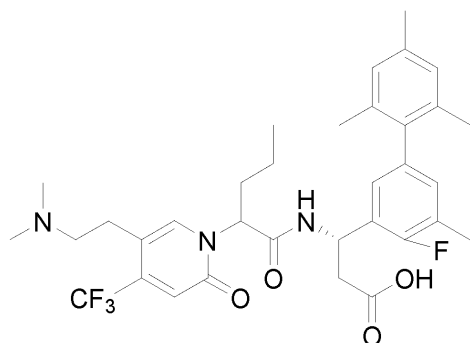


GQ-P1 ESI 692.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 6.96-6.68 (m, 5H), 5.75-5.48 (m, 2H), 4.26-4.01 (m, 3H), 3.74-3.52 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.14 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.87-2.63 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.05-1.92 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.54-1.36 (m, 1H), 1.07-0.87 (m, 6H).

GQ-P2 ESI 692.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.04-6.78 (m, 5H), 5.80-5.70 (m, 1H), 5.62 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.49-4.21 (m, 3H), 4.01-3.74 (m, 2H), 3.46-3.35 (m, 5H), 3.03-2.77 (m, 2H), 2.68-2.44 (m, 2H), 2.34 (d, J=1.7 Hz, 3H), 2.12-1.90 (m, 7H), 1.74-1.57 (m, 1H), 1.53-1.32 (m, 1H), 0.99-0.83 (m, 6H).

【1568】

4-150. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)ペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸(ジアステレオマー化合物GR-P1およびGR-P2)
【化926】



10

20

30

40

50

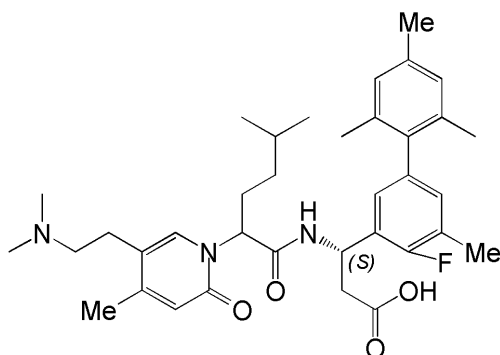
GR-P1 ESI 632.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 6.92–6.79 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 5.66–5.45 (m, 2H), 3.11–2.85 (m, 5H), 2.78–2.68 (m, 7H), 2.32–2.22 (m, 6H), 2.18–2.08 (m, 1H), 2.06–1.92 (m, 4H), 1.78 (s, 3H), 1.41–1.24 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.4 Hz, 3H).

GR-P2 ESI 632.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.82 (s, 1H), 6.90 (d, J=7.1 Hz, 5H), 5.79–5.64 (m, 1H), 5.52 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.30–3.15 (m, 2H), 3.00 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.69–2.59 (m, 1H), 2.58–2.44 (m, 1H), 2.31 (d, J=9.7 Hz, 6H), 2.13–2.01 (m, 1H), 1.97 (s, 6H), 1.91–1.73 (m, 1H), 1.39–1.02 (m, 2H), 0.91 (t, J=7.4 Hz, 3H).

【1569】

4-151. (3S)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサンアミド)-3-(4-フルオロ-2', 4', 5, 6'-テトラメチルビフェニル-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物GS-P1およびGS-P2)

【化927】



GS-P1 ESI 606.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.57 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.85–6.80 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.48 (t, J=6.0 Hz, 1H), 5.42–5.37 (s, 1H), 3.24–3.02 (m, 2H), 2.89–2.85 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.71–2.60 (m, 2H), 2.30 (d, J=4.9 Hz, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.22–2.14 (m, 1H), 1.95 (s, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.60–1.53 (m, 1H), 1.25–1.14 (m, 1H), 1.12–1.00 (m, 1H), 0.89–0.87 (m, 6H).

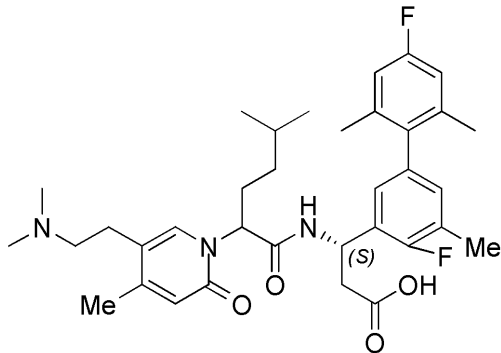
GS-P2 ESI 606.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.54 (s, 1H), 6.98–6.78 (m, 4H), 6.44 (s, 1H), 5.66–5.63 (m, 1H), 5.42 (t, J=7.7 Hz, 1H), 3.31–3.28 (m, 1H), 3.26–3.14 (m, 1H), 2.99–2.88 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.64–2.59 (m, 1H), 2.50–2.43 (m, 1H), 2.39–2.28 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.16–2.07 (m, 1H), 1.96 (s, 6H), 1.89–1.74 (m, 1H), 1.57–1.50 (m, 1H), 1.15–1.11 (m, 1H), 1.08–0.97 (m, 1H), 0.85 (t, J=6.5 Hz, 6H).

【1570】

4-152. (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-

2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5-メチルヘキサンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物GT-P1およびGT-P2)

【化928】



10

GT-P1 ESI 610.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.58 (s, 1H), 6.84 (t, J=9.1Hz, 4H), 6.32 (s, 1H), 5.50 (t, J=6.2Hz, 1H), 5.44-5.33 (m, 1H), 3.24-3.06 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.73-2.62 (m, 2H), 2.28 (d, J=14.1Hz, 6H), 2.22-2.11 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 4H), 1.89 (s, 3H), 1.60-1.54 (m, 1H), 1.29-1.15 (m, 1H), 1.10-1.03 (m, 1H), 0.89-0.87 (m, 6H).

20

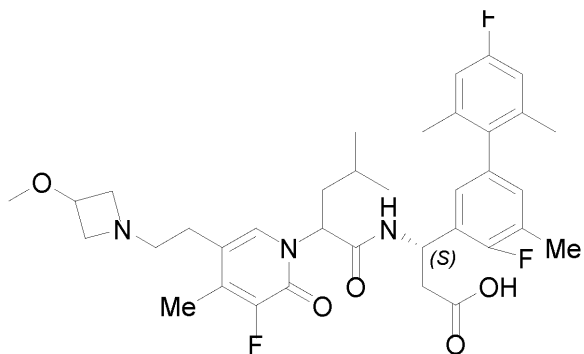
GT-P2 ESI 610.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.54 (s, 1H), 6.90 (d, J=6.9Hz, 2H), 6.84 (d, J=9.6Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.66-5.62 (m, 1H), 5.43 (t, J=7.6Hz, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.24-3.20 (m, 1H), 3.00-2.89 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.33 (d, J=4Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.17-2.07 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.57-1.51 (m, 1H), 1.20-1.09 (m, 1H), 1.08-0.97 (m, 1H), 0.85 (t, J=6.4Hz, 6H).

30

【1571】

4-153. (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(3-フルオロ-5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸(ジアステレオマー化合物GU-P1およびGU-P2)

【化929】



40

GU-P1 ESI 656.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.40 (s, 1H), 6.95-6.72 (m, 4H), 5.71-5.47 (

50

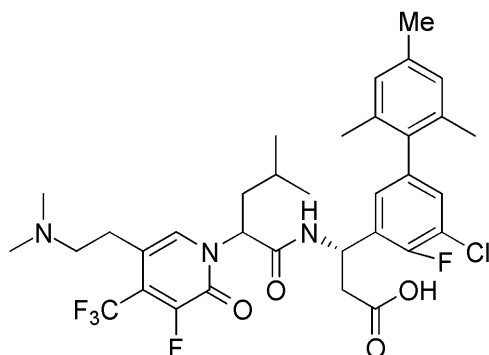
m, 2 H), 4.27–4.16 (m, 2 H), 4.16–4.07 (m, 1 H), 3.81–3.69 (m, 1 H), 3.70–3.58 (m, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 3.25 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 2.88–2.63 (m, 4 H), 2.37–2.16 (m, 6 H), 2.06–1.82 (m, 8 H), 1.49–1.28 (m, 1 H), 0.97–0.90 (m, 6 H).

GU-P2 ESI 656.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.33 (s, 1 H), 6.96–6.89 (m, 2 H), 6.84 (d, J=9.7 Hz, 2 H), 5.72–5.58 (m, 2 H), 4.39–4.14 (m, 3 H), 3.85–3.65 (m, 2 H), 3.31–3.20 (m, 5 H), 2.93–2.78 (m, 1 H), 2.77–2.55 (m, 2 H), 2.54–2.45 (m, 1 H), 2.33 (d, J=1.7 Hz, 3 H), 2.22 (d, J=2.7 Hz, 3 H), 2.06–1.86 (m, 7 H), 1.81–1.66 (m, 1 H), 1.344–1.32 (m, 1 H), 0.90 (d, J=6.6 Hz, 6 H).

【1572】

4-154. (3S)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',4',6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フルオロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物GV-P1およびGV-P2)

【化930】



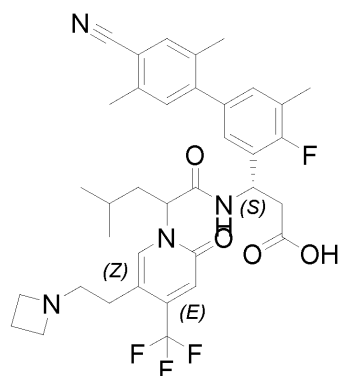
GV-P1 ESI 684.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.65 (s, 1 H), 7.13 (d, J=6.3 Hz, 1 H), 7.08 (d, J=6.1 Hz, 1 H), 6.93 (s, 2 H), 5.66 (d, J=5.4 Hz, 2 H), 3.13–2.89 (m, 4 H), 2.70 (s, 6 H), 2.67–2.62 (m, 1 H), 2.62–2.53 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 1.98 (d, J=6.9 Hz, 7 H), 1.74–1.70 (m, 1 H), 1.40–1.33 (m, 1 H), 0.89 (d, J=5.6 Hz, 6 H).

GV-P2 ESI 684.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.67 (s, 1 H), 7.10 (d, J=6.9 Hz, 1 H), 7.02 (d, J=6.1 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=13.0 Hz, 2 H), 5.68 (t, J=8.1 Hz, 1 H), 5.55 (t, J=7.0 Hz, 1 H), 3.08 (s, 2 H), 2.98 (d, J=7.7 Hz, 2 H), 2.73 (d, J=9.7 Hz, 8 H), 2.30 (s, 3 H), 2.04–1.93 (m, 5 H), 1.83 (s, 3 H), 1.44–1.40 (m, 1 H), 0.96–0.92 (m, 6 H).

【1573】

4-155. (3S)-3-(2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4'-シアノ-4-フルオロ-2',5,5'-トリメチルー[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物GW-P1およびGW-P2)

【化 9 3 1】



10

GW-P1 ESI 669.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.72 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.06–6.92 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.57–5.40 (m, 2H), 3.92 (t, J=8.1 Hz, 4H), 2.73–2.70 (m, 2H), 2.60 (d, J=7.6 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.30–2.33 (m, 2H), 2.36–2.30 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.94–1.88 (m, 2H), 1.35–1.21 (m, 1H), 0.86–0.83 (m, 6H).

20

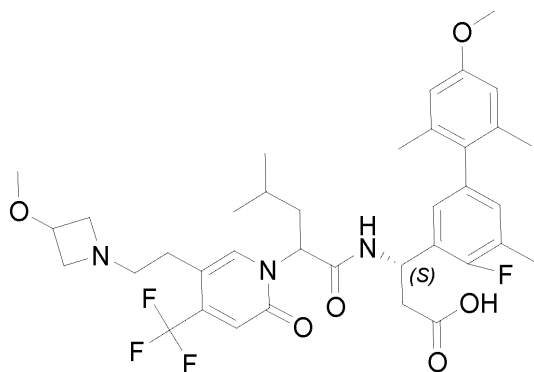
GW-P2 ESI 669.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.61 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.10–6.98 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.65–5.62 (m, 1H), 5.52 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.04 (t, J=8.1 Hz, 4H), 3.40–3.25 (m, 2H), 2.86–2.64 (m, 2H), 2.54–2.49 (m, 1H), 2.45–2.30 (m, 6H), 2.23 (d, J=1.5 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.95–1.81 (m, 1H), 1.63–1.52 (m, 1H), 1.31–1.26 (m, 1H), 0.84–0.78 (m, 6H).

【1574】

4-156. (3S)-3-(4-フルオロ-4'-メトキシ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物GX-P1およびGX-P2)

30

【化 9 3 2】



40

GX-P1 ESI 704.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 6.86 (t, J=6.2 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.67 (t, J=8.0 Hz, 1H), 5.61–5.56 (m, 1H), 4.25–4.09 (m, 3H), 3.7

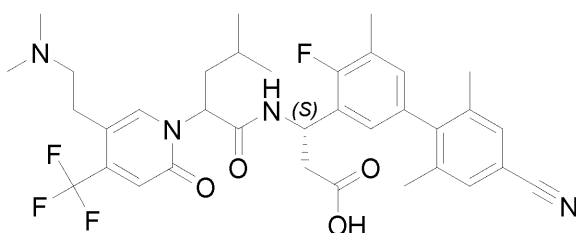
50

9 (s, 3H), 3.71–3.61 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.17 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.81 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.76–2.69 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.04–1.97 (m, 5H), 1.82 (s, 3H), 1.48–1.41 (m, 1H), 0.98–0.93 (m, 6H). GY-P2 ESI 704.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 6.96–6.90 (m, 3H), 6.67 (s, 2H), 5.76–5.72 (m, 1H), 5.63 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.44–4.26 (m, 3H), 3.98–3.92 (m, 1H), 3.88–3.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.42–3.35 (m, 5H), 2.97–2.80 (m, 2H), 2.67–2.62 (m, 1H), 2.56–2.50 (m, 1H), 2.33 (d, J=1.6 Hz, 3H), 2.04–1.94 (m, 7H), 1.73–1.64 (m, 1H), 1.47–1.39 (m, 1H), 0.92–0.89 (m, 6H).

【1575】

4.157. (3S)-3-(4'-シアノ-4-フルオロ-2',5,6'-トリメチル- [1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物GY-P1およびGY-P2)

【化933】



GY-P1 ESI 657.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 7.45 (d, J=21.6 Hz, 2H), 6.88 (d, J=5.6 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.72–5.47 (m, 2H), 3.08–2.85 (m, 4H), 2.79–2.57 (m, 8H), 2.30 (d, J=1.4 Hz, 3H), 2.11–1.93 (m, 5H), 1.88 (s, 3H), 1.50–1.37 (m, 1H), 1.06–0.86 (m, 6H).

GY-P2 ESI 657.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.02–6.74 (m, 3H), 5.75–5.53 (m, 2H), 3.25–3.06 (m, 2H), 2.98 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.70–2.48 (m, 2H), 2.34 (d, J=1.4 Hz, 3H), 2.14–1.86 (m, 7H), 1.79–1.62 (m, 1H), 1.46–1.31 (m, 1H), 0.95–0.82 (m, 6H).

【1576】

4.158. (3S)-3-(4'-クロロ-4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルビフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物GZ-P1およびGZ-P2)

10

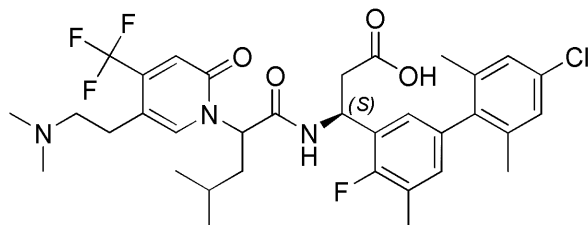
20

30

40

50

【化 9 3 4】



GZ-P1 ESI 666.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.91 (s, 1H), 7.08 (d, J=24.1Hz, 2H), 6.91-6.80 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.68 (t, J=8.0Hz, 1H), 5.59-5.48 (m, 1H), 3.18-3.02 (m, 2H), 2.95 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.82-2.63 (m, 8H), 2.29 (s, 3H), 2.04-1.91 (m, 5H), 1.79 (s, 3H), 1.58-1.30 (m, 1H), 1.04-0.86 (m, 6H).

10

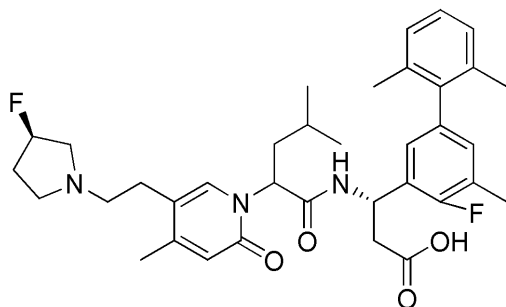
GZ-P2 ESI 666.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.94-6.83 (m, 3H), 5.81-5.68 (m, 1H), 5.62 (t, J=7.7Hz, 1H), 3.30-3.16 (m, 2H), 3.01 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.72-2.45 (m, 2H), 2.33 (d, J=1.1Hz, 3H), 1.98 (d, 7H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.51-1.33 (m, 1H), 0.87 (d, J=6.6Hz, 6H).

20

【1577】

4-159. ((3S)-3-(4-フルオロ-2',5,6'-トリメチルピフェニル-3-イル)-3-(2-(5-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物HA-P1およびHA-P2)

【化 9 3 5】



30

HA-P1 ESI 622.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.54 (s, 1H), 7.16-7.02 (m, 3H), 6.87-6.78 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.73-5.50 (m, 2H), 5.34-5.15 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 3.22-3.00 (m, 2H), 2.94-2.80 (m, 3H), 2.78-2.59 (m, 4H), 2.36-2.09 (m, 8H), 2.01-1.91 (m, 5H), 1.83 (s, 3H), 1.50-1.37 (m, 1H), 0.97-0.89 (m, 6H).

40

HA-P2 ESI 622.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.56 (s, 1H), 7.22-7.02 (m, 3H), 6.91 (d, J=6.8Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.65-5.57 (m, 2H), 5.41-5.24 (m, 1H), 3.62-3.35 (m, 3H), 3.31-3.09 (m, 3H), 2.94-2.74 (m, 2H), 2.68-2.49 (m, 2H), 2.39-2.22 (m, 8H), 2.10-1.89 (m, 7H), 1.82-1.70 (m,

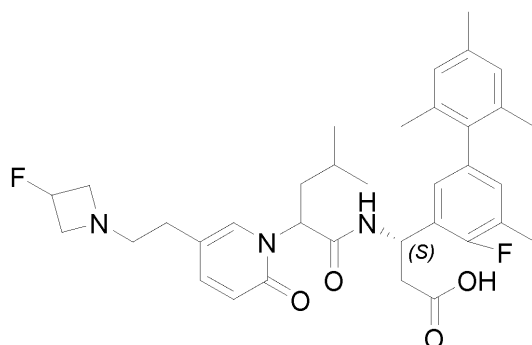
50

1 H), 1.49–1.31 (m, 1 H), 0.95–0.85 (m, 6 H).

【1578】

4-160. (3S)-3-(4-フルオロ-2',4',5,6'-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物HB-P1およびHB-P2)

【化936】



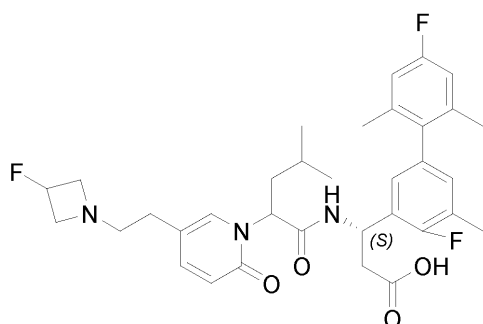
HB-P1 ESI 608.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.52 (s, 1H), 7.39 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.96–6.79 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.43 (d, J=9.5 Hz, 1H), 5.74–5.46 (m, 2H), 5.14 (d, J=57.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.79–2.60 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.29 (d, J=14.1 Hz, 6H), 1.96 (d, J=12.7 Hz, 5H), 1.80 (s, 3H), 1.42 (s, 1H), 1.03–0.79 (m, 6H).

HB-P2 ESI 608.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.60–7.40 (m, 2H), 6.90 (d, J=7.8 Hz, 4H), 6.57 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.70–5.57 (m, 2H), 5.32 (d, J=57.4 Hz, 1H), 4.51–4.26 (m, 2H), 4.14–3.87 (m, 2H), 3.39 (d, J=5.3 Hz, 2H), 2.85–2.44 (m, 4H), 2.35–2.17 (m, 6H), 2.04–1.86 (m, 7H), 1.86–1.73 (m, 1H), 1.48–1.33 (m, 1H), 0.90 (t, J=6.3 Hz, 6H).

【1579】

4-161. (3S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸 (ジアステレオマー化合物HC-P1およびHC-P2)

【化937】



HC-P1 ESI 612.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.54 (s, 1H), 7.43 (dd, J=9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.

8.7-6.82 (m, 3H), 6.76 (d, J=6.7 Hz, 1H), 6.46 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.63 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.54-5.43 (m, 1H), 5.20 (d, J=57.2 Hz, 1H), 4.09-3.88 (m, 2H), 3.71-3.55 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.80-2.53 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.03-1.92 (m, 5H), 1.87 (s, 3H), 1.50-1.36 (m, 1H), 0.97-0.92 (m, 6H).
HC-P2 ESI 612.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.41 (s, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 6.79 (t, J=6.1 Hz, 2H), 6.73 (d, J=9.7 Hz, 2H), 6.45 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.53-5.48 (m, 2H), 5.20 (d, J=57.2 Hz, 1H), 4.39-4.14 (m, 2H), 3.99-3.87 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 2H), 2.67-2.48 (m, 3H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.21 (d, J=1.7 Hz, 3H), 1.90-1.81 (m, 7H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.33-1.22 (m, 1H), 0.79 (t, J=6.6 Hz, 6H).

【1580】

実施例5～7に記載されるインビトロアッセイの概要

以下の三種のインビトロアッセイを使用して、細胞により使用される $\alpha_4\beta_7$ の機構的プロセスを検証した：1) リガンド：受容体のアフィニティ、2) 細胞表面に対するこれら相互作用のアビディティ、および3) これら相互作用が、負荷力の下でどのように発生するか。実施例5において、蛍光偏光 (FP) アッセイを使用して、フルオレセイン標識ペプチドとの結合競合を通じた化合物の活性を測定する。実施例6において、化合物サンプルとインキュベートされたRPMI 8866細胞を使用した細胞系リガンド結合アッセイ (LBA) において、可溶性MAdCAM-1リガンドとの競合下で、 $\alpha_4\beta_7$ に対する化合物の効力が測定される。実施例7において、化合物の活性は、細胞接着アッセイにおいて評価される。当該アッセイは、輸送細胞が $\alpha_4\beta_7$ を利用して、溢出プロセス中に腸のMAdCAM-1発現HEVに接着するとき、インビボで何が発生するかを機構的に検証するものである。実施例7の細胞接着アッセイにおいて、MAdCAM1-(Fc)がプラスチック上にコーティングされ、 $\alpha_4\beta_7$ 発現細胞 (RPMI-8866) は、被験化合物の存在下で当該コーティング表面に接着される。次に、緩衝液を用いた洗浄力が細胞に適用され、それによって当該接着の強度が試験される。非接着細胞は取り除かれ、残った接着細胞が定量化される。

【1581】

実施例5： $\alpha_4\beta_7$ 結合に関する化合物の蛍光偏光アッセイ

蛍光偏光 (FP) アッセイを使用して、フルオレセイン標識ペプチドのCRSDTLCGE {Lys (FITC)} との結合競合を通じた化合物の活性を測定する。当該アッセイにおいて、6.5 nMのインテグリン $\alpha_4\beta_7$ が、2 mM 塩化マンガン、0.1 mM 塩化カルシウム、pH 7.3の20 mM HEPES緩衝液、150 mM 塩化ナトリウム、0.01% Triton X-100、2% DMSO、および3 nMのフルオレセイン標識ペプチドの存在下で、被験化合物とインキュベートされた。384ウェルプレートでアッセイを実行し、インテグリンタンパク質は22℃で15分間、被験化合物とプレインキュベートされ、その後フルオレセイン標識ペプチドが加えられた。フルオレセイン標識ペプチドを加えた後、アッセイは、22℃で1時間インキュベートされ、蛍光偏光が測定された。IC₅₀値は、非線形回帰、4パラメータ曲線適合により決定された。

【1582】

図1、図3、および図4の特定の化合物を含む化合物に関する、 $\alpha_4\beta_7$ 阻害効力の測定は、実施例5のFPアッセイを使用して行われた。図1において、実施例5のFPアッセイを使用して取得されたIC₅₀値は、数値範囲 (図1において、A：<5.55 nM、B：5.55～500 nM、C：>500 nM) として提示される。図3および図4において、実施例5のFPアッセイを使用して取得されたIC₅₀値は、数値範囲 (図3お

10

20

30

40

50

よび図4において、A： $<5\text{ nM}$ 、B： $5\sim500\text{ nM}$ 、C： $>500\text{ nM}$ ）として提示される。

【1583】

以下の表3A、表3B、および（比較用の）表4の化合物についても、実施例5のFPアッセイを使用して $\alpha_4\beta_7$ 阻害効力の測定が実施された。結果は、得られた IC_{50} 値の数値範囲として提示される（表3A、表3Bおよび表4において、A： $\leq 10\text{ nM}$ 、B： $>10\sim500\text{ nM}$ 、C： $>500\text{ nM}$ ）。

【1584】

実施例6：リガンド結合アッセイ

細胞系リガンド結合アッセイ（LBA）において、 $\alpha_4\beta_7$ に対する化合物の効力を測定するために、RPMI8866細胞を、 50 mM HEPES pH 7.3、 150 mM 塩化ナトリウム、 1% ウシ血清アルブミン、 3 mM 塩化マンガン、 0.15 mM 塩化カルシウム、 15 mM グルコース、 1.5% ジメチルスルホキシド、および 0.025% e780固定バイアビリティ色素を含有する緩衝液中、 $10\text{ }\mu\text{L}$ の体積の化合物サンプルとともに、室温で15分間インキュベートした。 50 mM HEPES pH 7.3、 150 mM 塩化ナトリウム、および 1% ウシ血清アルブミン中、DyLight650で蛍光標識された $5\text{ }\mu\text{L}$ の 33 nM MAdCAM-1-Fcを細胞に添加した。サンプルを室温で45分間インキュベートし、 0.8% ホルムアルデヒドで30分間、室温で固定し、 50 mM Tris pH 7.5、 150 mM NaCl、 1 mM EDTA、および 1% ウシ血清アルブミンで洗浄した。各細胞の蛍光強度を、フローサイトメトリーを介して測定した。780固定バイアビリティ色素での染色に基づき、死細胞はその後の解析から除外された。DyLight650の蛍光強度中央値を各サンプルについて決定し、濃度応答曲線を4パラメータ非線形回帰分析を使用して IC_{50} 値について分析した。

【1585】

図1、図3、および図4に列挙された化合物について、実施例6のリガンド結合アッセイを用いて、 $\alpha_4\beta_7$ リガンド結合アッセイの測定が実施された。図1、図3および図4において、実施例6のLBAアッセイを使用して取得された IC_{50} 値は、数値範囲（図1、図3および図4において、A： $<5\text{ nM}$ 、B： $5\sim500\text{ nM}$ 、C： $>500\text{ nM}$ ）により提示される。

【1586】

以下の表3A、表3B、および（比較用の）表4の化合物についても、実施例6のリガンド結合アッセイを使用して、 $\alpha_4\beta_7$ リガンド結合アッセイの測定が実施された。得られた IC_{50} 値は、数値範囲として提示される（表3A、表3Bおよび表4において、A： $\leq 10\text{ nM}$ 、B： $>10\sim500\text{ nM}$ 、C： $>500\text{ nM}$ ）。

【1587】

実施例7：細胞接着アッセイ

実施例7は、細胞接着アッセイについて記載する。実施例7のアッセイからの $\alpha_4\beta_7$ 細胞接着測定値は、以下の表3Aおよび表3Bの化合物、ならびに表4の比較化合物から取得された。結果は、得られた IC_{50} 値の数値範囲として提示される（A： $<5\text{ nM}$ 、B： $5\sim<10\text{ nM}$ 、C： $10\sim50\text{ nM}$ 、D： $>50\text{ nM}$ 、E： $>100\text{ nM}$ 、およびF： $>500\text{ nM}$ 、表3A、3Bおよび表4）。

【1588】

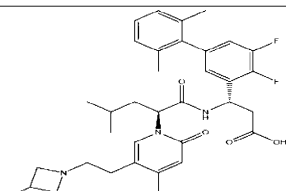
96ウェルプレートの各ウェルに、 $100\text{ }\mu\text{L}$ PBS中、 $100\text{ }\mu\text{g}$ の組換えヒトMAdCAMを加えて、 4°C で一晩インキュベートする。インキュベーション後、MAdCAMを吸引により除去して、 $200\text{ }\mu\text{L}$ のPBS+ 1% BSAが添加され、 37°C および $5\%\text{ CO}_2$ で2時間プレートをブロッキングする。このインキュベーションの間に、96ウェルV底プレートにおいて、 100% DMSO中で化合物の希釈曲線が作成される。次いで、 $1.75\text{ }\mu\text{L}$ の希釈化合物を、 $20\text{ }\mu\text{L}$ のアッセイ培地（リン酸塩を含まないDMEM+ 25 mM HEPES+ 1% BSA）を含有する新しい96ウェルU底プレートに

移す。これに、追加の155 μ lのアッセイ培地を添加し、上下にピペティングすることにより混合する。この混合物を、37℃および5% CO₂で15分間インキュベートする。インキュベーション後、2e6/mLのRPMI 8866細胞を含有する175 μ lのアッセイ培地を、化合物含有ウェルに混合せずに添加し、プレートにさらに15分間、37℃および5% CO₂でインキュベートする。このインキュベーション中、MAdCAMコーティングプレートをインキュベーターから取り出し、200 μ lのPBS+0.1% BSAで2回洗浄する。細胞を化合物とともに15分間インキュベートした後、上下にピペティングすることにより混合し、100 μ lの混合物を洗浄済みのMAdCAMコーティングプレートに三重で移す。次にこのプレートを37℃および5% CO₂で1時間インキュベートする。インキュベーション後、プレートを200 μ lで2回、および50 μ lで1回、フェノールを含まないRPMI+1% BSAで洗浄する。最終のフェノールを含まないRPMI+1% BSAの50 μ lを、最後の洗浄後にウェルに加える。次に50 μ lのPromega cell titer glowをウェルに加える。プレートを、200 RPMで2分間、振とう器上でインキュベートし、次いでさらに8分間、振とう器から降ろして、その後にBiotek Citation 5プレートリーダー上で発光を読み取る。生データは、曲線の底部と比較した阻害割合%に変換され、Prismにおいて4パラメータ非線形曲線を使用して分析され、IC₅₀およびIC₉₀が決定される。

【1589】

【表3-1】

表3A. 選択された例示的化合物。

化合物	例	FPアッセイ (実施例5)	LBアッセイ (実施例6)	CAアッセイ (実施例7)
	3-1 (D-P 2)	A	A	A

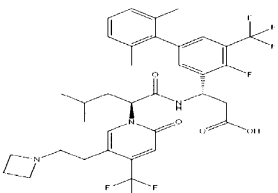
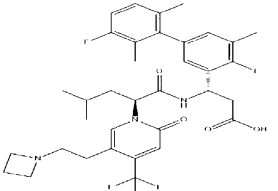
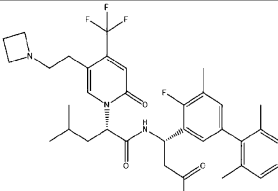
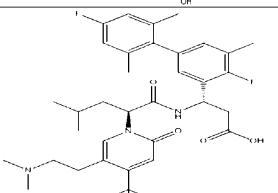
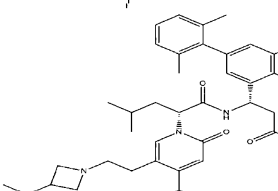
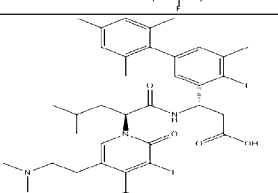
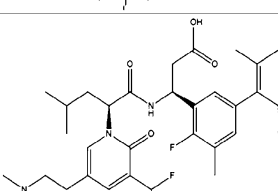
10

20

30

40

50

化合物	例	F P アッセイ (実施例 5)	L B アッセイ (実施例 6)	C A アッセイ (実施例 7)
	3-4 (G-P 2)	A	A	A
	3-27 (AF-P 2)	A	A	A
	3-28 (AG-P 2)	A	A	A
	3-32 (AK-P 2)	A	A	A
	3-18 (W-P 2)	A	A	A
	3-24 (AC-P 2)	A	A	A
	3-6 (I-P 2)	A	A	A

10

20

30

40

50

化合物	例	F P アッセイ (実施例 5)	L B アッセイ (実施例 6)	C A アッセイ (実施例 7)
	3 - 7 (J - P 2)	A	A	A
	3 - 4 3 (A V - P 2)	A	A	A
	3 - 4 2 (A U - P 2)	A	A	A

10

20

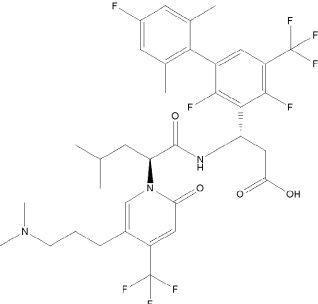
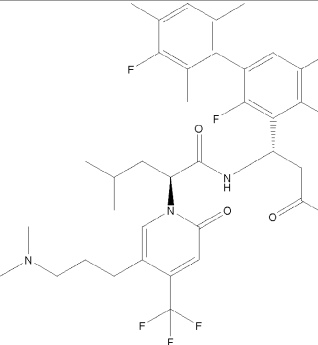
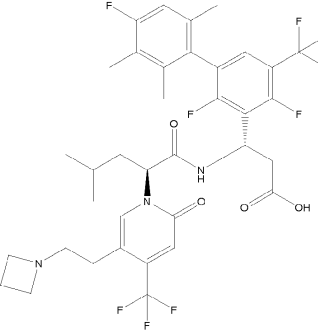
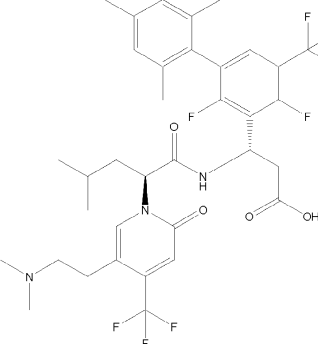
【表 3 - 2】

表 3 B. 選択された例示的化合物。

化合物	例	F P アッセイ (実施例 5)	L B アッセイ (実施例 6)	C A アッセイ (実施例 7)
	3 - 5 7 (H M - P 2)	A	A	A
	3 - 5 2 (H H - P 2)	A	A	B

30

40

化合物	例	F P アッセイ (実施例 5)	L B アッセイ (実施例 6)	C A アッセイ (実施例 7)
	3-67 (HW-P 2)	A	A	A
	3-93 (IW-P 2)	A	B	B
	3-142 (KT-P 2)	A	B	A.
	3-76 (IF-P 2)	A	B	A

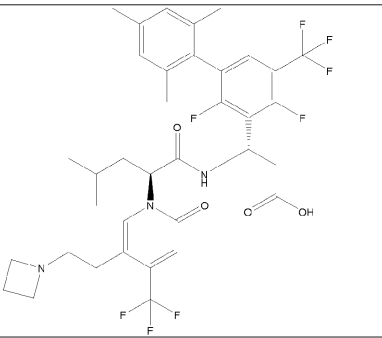
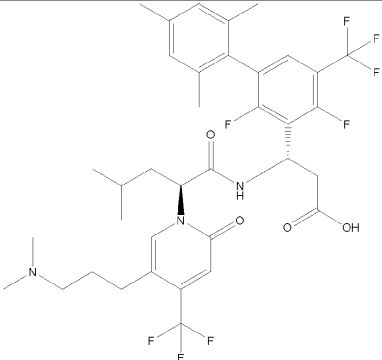
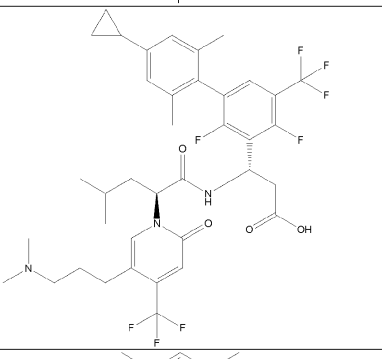
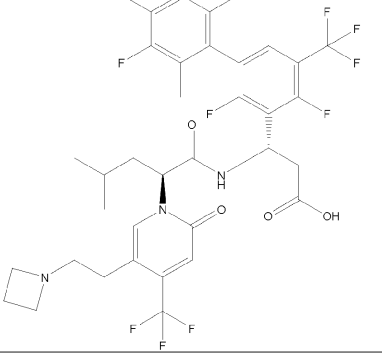
10

20

30

40

50

化合物	例	F Pアッセイ (実施例 5)	L Bアッセイ (実施例 6)	C Aアッセイ (実施例 7)
	3-77 (IG-P2)	A	B	A
	3-70 (HZ-P2)	A	B	B
	3-65 (HU-P2)	A	B	B
	3-64 (HT-P2)	A	B	A

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4. 比較化合物

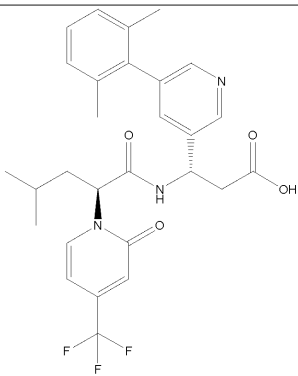
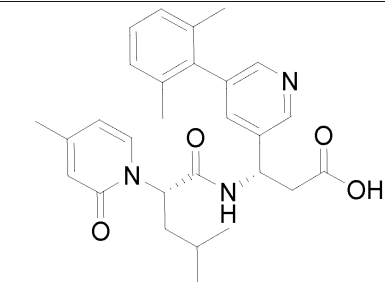
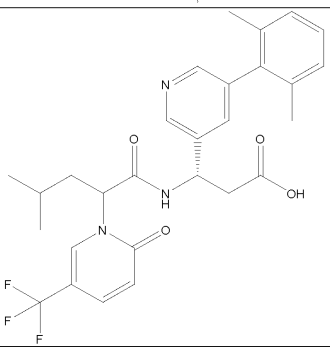
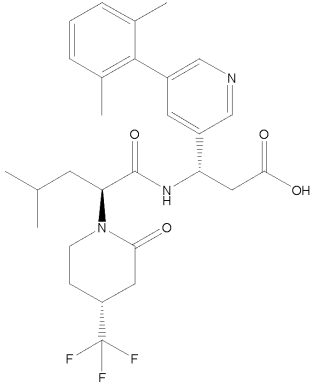
番号	コンプレータ化合物	F P アッセイ (実施例 5)	L B アッセイ (実施例 6)	C A アッセイ (実施例 7)
C-1		A	A	D
C-2		A	A	B
C-3		A	A	C
C-4		A	B	E
C-5		A	A	C

10

20

30

40

番号	コンパレータ化合物	F P アッセイ (実施例 5)	L B アッセイ (実施例 6)	C A アッセイ (実施例 7)
C-6		A	A	C
C-7		A	A	C
C-8		A		D
C-9		A	B	D

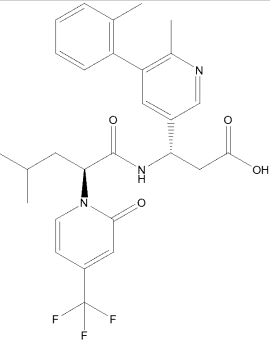
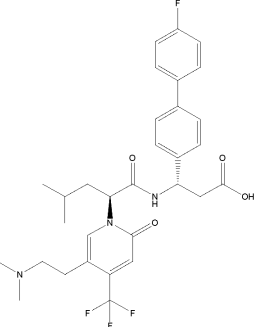
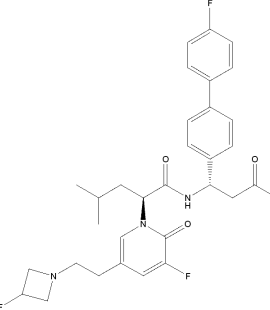
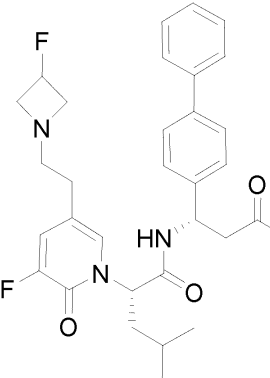
10

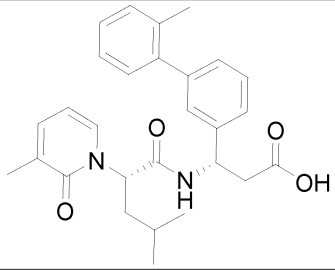
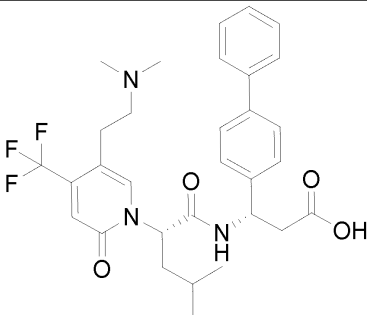
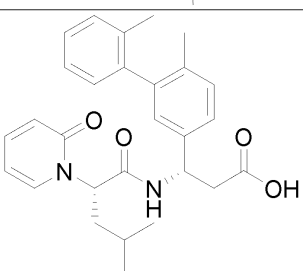
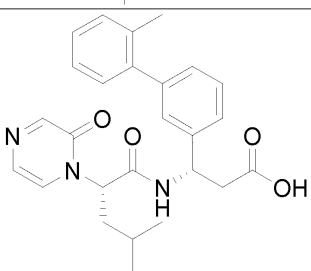
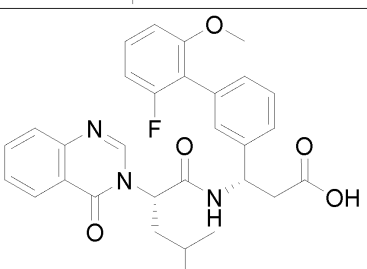
20

30

40

50

番号	コンパレータ化合物	F P アッセイ (実施例 5)	L B アッセイ (実施例 6)	C A アッセイ (実施例 7)
C-10			B	E
C-11		A	B	F
C-12		A	B	F
C-13		A	B	F

番号	コンパレータ化合物	F Pアッセイ (実施例 5)	L Bアッセイ (実施例 6)	C Aアッセイ (実施例 7)
C-1 4		A	B	F
C-1 5		B	B	F
C-1 6		B		F
C-1 7		B		F
C-1 8		B		F

10

20

30

40

50

番号	コンパレータ化合物	F P アッセイ (実施例 5)	L B アッセイ (実施例 6)	C A アッセイ (実施例 7)
C-1 9		B		F
C-2 0		B		F
C-2 1		B		F
C-2 2		A	B	F
C-2 3		B		F

10

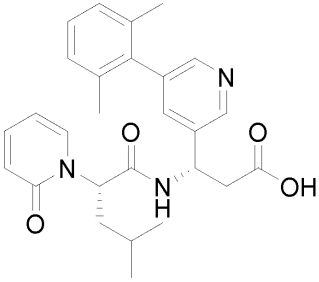
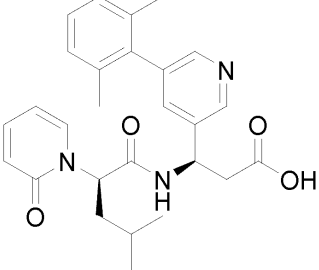
20

30

40

50

番号	コンパレータ化合物	F Pアッセイ (実施例 5)	L Bアッセイ (実施例 6)	C Aアッセイ (実施例 7)
C-2 4		A		F
C-2 5		B	B	F
C-2 6		B		
C-2 7		C		
C-2 8		B	B	

番号	コンパレータ化合物	F P アッセイ (実施例 5)	L B アッセイ (実施例 6)	C A アッセイ (実施例 7)
C-2 9		A		E
C-3 0		C		

10

【1590】

20

参照による組み込み

本明細書に引用される米国特許および米国特許出願公開ならびに P C T 特許出願公開のすべてが、参照により本明細書に組み込まれる。

【1591】

均等

当業者は、日常的な実験作業を越えない手法を使用して、本明細書に記載される本発明の特定の実施形態の多くの均等物を認識するか、または確認できるものとなる。かかる均等は、以下の請求の範囲に包含されることが意図される。

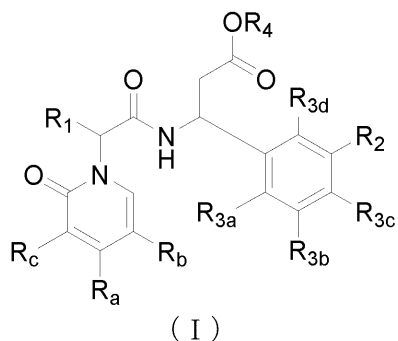
本発明は、以下の実施形態を包含する。

(実施形態 1)

30

式 (I) の化合物であって：

【化 938】



40

式中、

R_a、R_b、および R_c は独立して、H、Me、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、C(F)H₂、および -(C₁-C₅) アルキレン-N-(R_x)(R_y) からなる群から選択されるが；ただし、R_a、R_b、および R_c のうちの少なくとも一つは、-(C₁-C₅) アルキレン-N-(R_x)(R_y) であり；

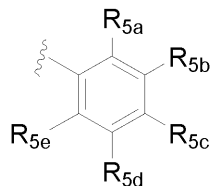
R_x および R_y は独立して、H および置換または非置換の (C₁-C₆) -アルキルからなる群から選択されるか、または R_x および R_y は、それらが結合する N と共に 4～6 員の環を形成し；

50

R₁は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、またはt-ブチルであり；

R₂は、

【化939】



であり；

R_{3a}およびR_{3b}は独立して、H、(C₁-C₅)-アルキル、(C₃-C₆)-シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、-OH、-CN、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、C(F)H₂、-(C₁-C₄)-アルコキシ、-OCF₃および置換または非置換の(C₁-C₄)-アルキレン-(C₁-C₄)-アルコキシからなる群から選択されるが；ただし、R_{3a}およびR_{3b}の両方ともがHであることはないものとし；

R_{3c}およびR_{3d}は、Hであり；

R₄は、Hであり；

R_{5a}およびR_{5e}は、独立してメチルであり；

R_{5b}およびR_{5c}は独立して、H、CN、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、C(F)H₂、置換または非置換の(C₁-C₅)-アルキル、置換または非置換の(C₃-C₆)-シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および(C₁-C₄)-アルコキシからなる群から選択され；

R_{5d}は、Hであり；および

式(I)の前記化合物が、以下からなる群：

a. (S)-3-(4,5-ジフルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-((S)-2-(5-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸；

b. (S)-3-((S)-2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-2',6'-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸；

c. (S)-3-((S)-2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(3',4-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸；

d. (S)-3-((S)-2-(5-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)-3-(4-フルオロ-3'-メトキシ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン酸；

e. (S)-3-(4,4'-ジフルオロ-2',5,6'-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-((S)-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸；

f. (S)-3-(5-クロロ-4-フルオロ-2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-((S)-2-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エチル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-1(2H)-イル)-4-メチルペンタンアミド)プロパン酸；

10

20

30

40

50

g. (S) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 4', 5, 6' - テトラメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸;

h. (S) - 3 - (4, 4' - ジフルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - ((S) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸;

i. (S) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 5 - メチルヘキサンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸;

j. (S) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - ((S) - 2 - (3 - フルオロ - 5 - (2 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸; および

k. (S) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - ((S) - 2 - (3 - フルオロ - 5 - (2 - (R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸、

またはその薬学的に許容可能な塩から選択される、化合物。

(実施形態 2)

前記化合物は、(S) - 3 - (4, 5 - ジフルオロ - 2', 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) エチル) - 4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

(実施形態 3)

前記化合物は、(S) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 6' - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

(実施形態 4)

前記化合物は、(S) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (3', 4 - ジフルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

(実施形態 5)

前記化合物は、(S) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 3' - メトキシ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

(実施形態 6)

前記化合物は、(S) - 3 - (4, 4' - ジフルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

(実施形態 7)

前記化合物は、(S) - 3 - (5 - クロロ - 4 - フルオロ - 2', 6' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

(実施形態 8)

前記化合物は、(S) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 4', 5, 6' - テトラメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

(実施形態 9)

前記化合物は、(S) - 3 - (4, 4' - ジフルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - ((S) - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

(実施形態 10)

前記化合物は、(S) - 3 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 5 - メチルヘキサンアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

(実施形態 11)

前記化合物は、(S) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - ((S) - 2 - (3 - フルオロ - 5 - (2 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

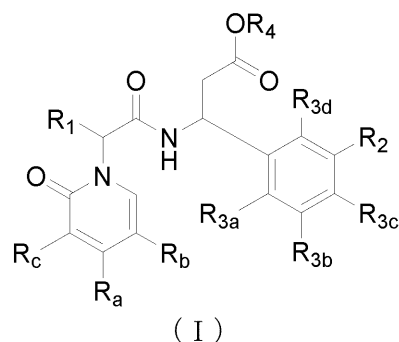
(実施形態 12)

前記化合物は、(S) - 3 - (4 - フルオロ - 2', 5, 6' - トリメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 - ((S) - 2 - (3 - フルオロ - 5 - (2 - ((R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 4 - メチルペンタンアミド) プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 に記載の化合物。

(実施形態 13)

式 (I) の化合物を医薬品有効成分として含有する医薬組成物であって、

【化 9 4 0】



(I)

式中、

R_a、R_b、および R_c は独立して、H、Me、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、C

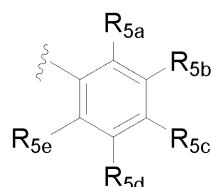
(F) H₂、および-(C₁-C₅)アルキレン-N-(R_x)(R_y)からなる群から選択されるが；ただし、R_a、R_b、およびR_cのうちの少なくとも一つは、-(C₁-C₅)アルキレン-N-(R_x)(R_y)であり；

R_xおよびR_yは独立して、Hおよび置換または非置換の(C₁-C₆)-アルキルからなる群から選択されるか、またはR_xおよびR_yは、それらが結合するNと共に4～6員の環を形成し；

R₁は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、またはt-ブチルであり；

R₂は、

【化941】



であり；

R_{3a}およびR_{3b}は独立して、H、置換または非置換の(C₁-C₅)-アルキル、置換または非置換の(C₃-C₆)-シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、-OH、-CN、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、C(F)H₂、-(C₁-C₄)-アルコキシ、-OCF₃および置換または非置換の(C₁-C₄)-アルキレン-(C₁-C₄)-アルコキシからなる群から選択されるが、ただし、R_{3a}およびR_{3b}の両方ともがHであることはないものとし；

R_{3c}およびR_{3d}は、Hであり；

R₄は、Hであり；

R_{5a}およびR_{5e}は、独立してメチルであり；

R_{5b}およびR_{5c}は独立して、H、CN、ハロゲン化物、CF₃、C(H)F₂、C(F)H₂、置換または非置換の(C₁-C₅)-アルキル、置換または非置換の(C₃-C₆)-シクロアルキル、置換または非置換の3～6員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および(C₁-C₄)-アルコキシからなる群から選択され；

R_{5d}は、Hであり；および

式(I)の前記化合物が、以下からなる群：

10

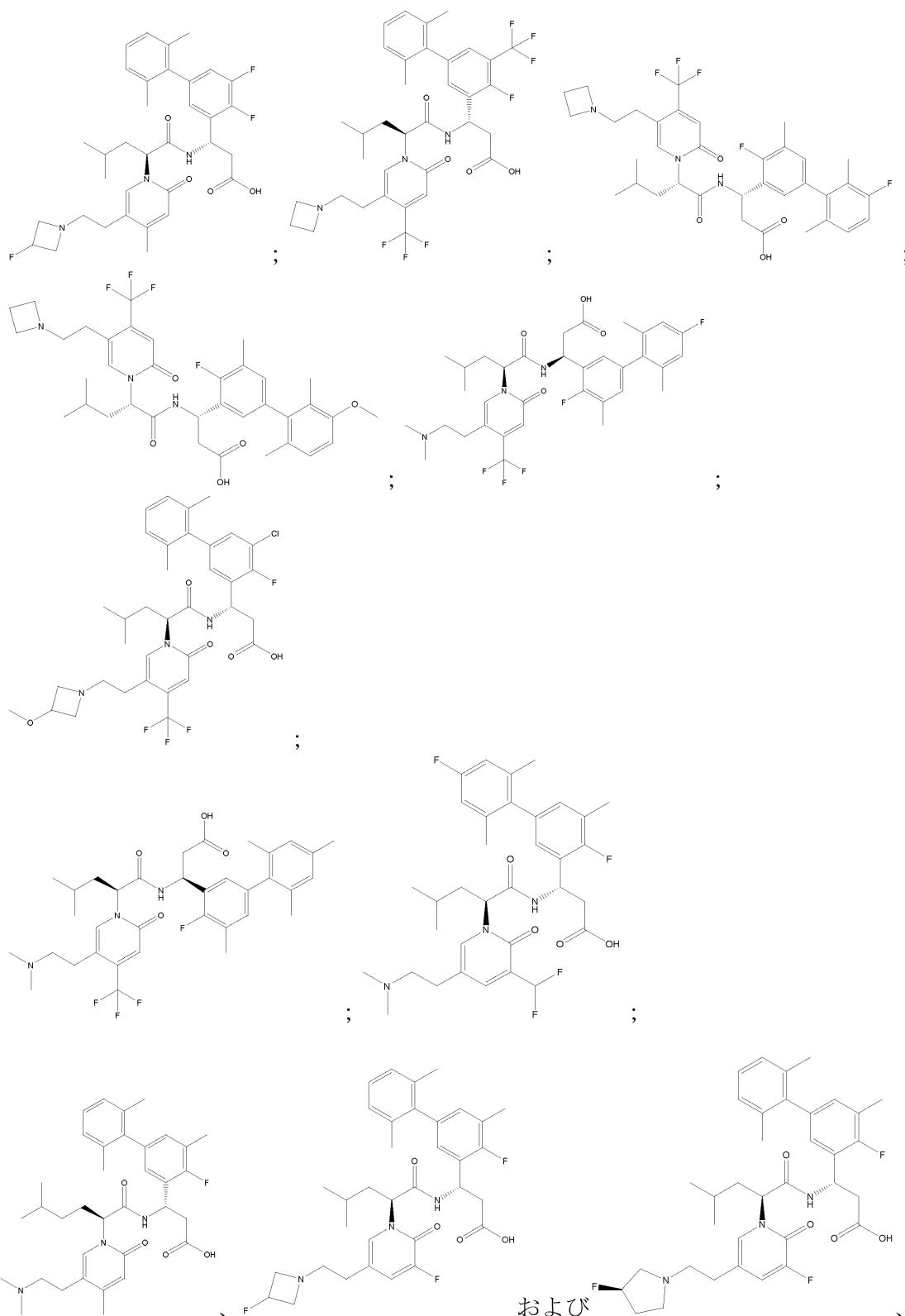
20

30

40

50

【化 9 4 2】



10

20

30

40

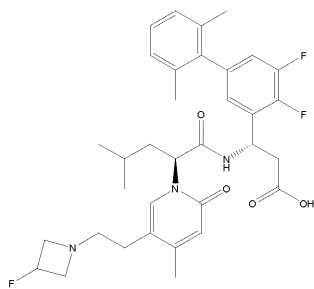
および

またはその薬学的に許容可能な塩から選択される、医薬組成物。

(実施形態 1 4)

前記化合物が、

【化 9 4 3】



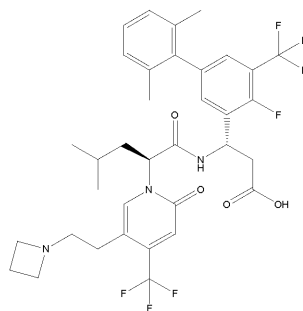
10

またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 3 に記載の組成物。

(実施形態 1 5)

前記化合物が、

【化 9 4 4】



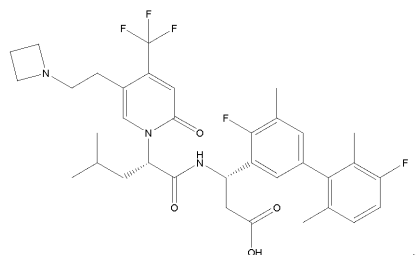
20

またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 3 に記載の組成物。

(実施形態 1 6)

前記化合物が、

【化 9 4 5】



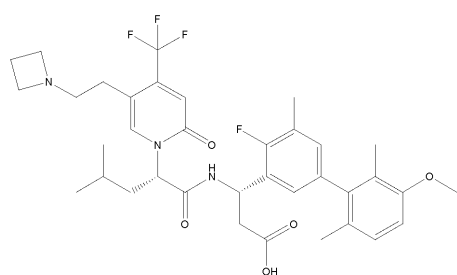
30

またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 3 に記載の組成物。

(実施形態 1 7)

前記化合物が、

【化 9 4 6】



40

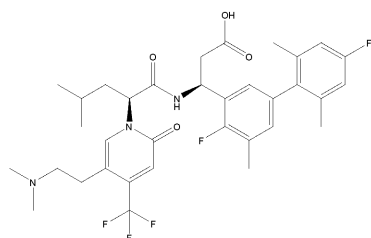
またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 3 に記載の組成物。

(実施形態 1 8)

前記化合物が、

50

【化 9 4 7】

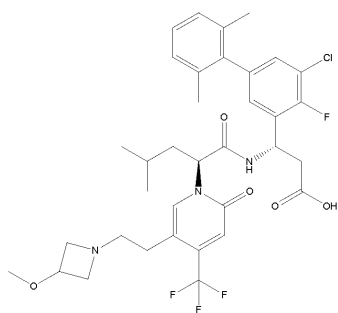


またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 3 に記載の組成物。

(実施形態 1 9)

前記化合物が、

【化 9 4 8】

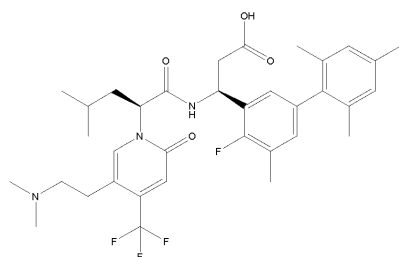


またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 3 に記載の組成物。

(実施形態 2 0)

前記化合物が、

【化 9 4 9】

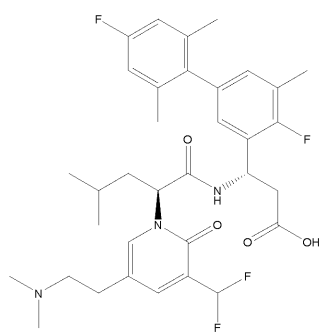


またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 3 に記載の組成物。

(実施形態 2 1)

前記化合物が、

【化 9 5 0】

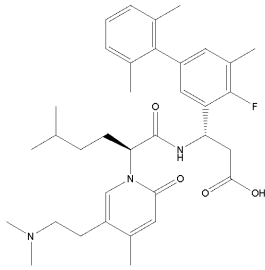


またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 3 に記載の組成物。

(実施形態 2 2)

前記化合物が、

【化 9 5 1】



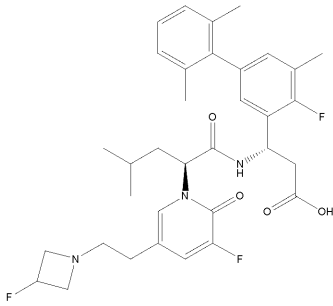
またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 3 に記載の組成物。

10

(実施形態 2 3)

前記化合物が、

【化 9 5 2】



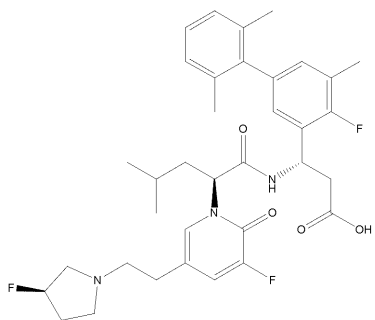
20

またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 3 に記載の組成物。

(実施形態 2 4)

前記化合物が、

【化 9 5 3】



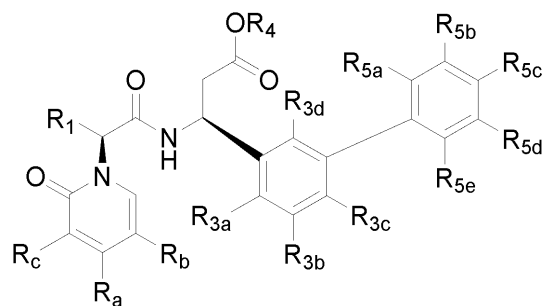
30

またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 1 3 に記載の組成物。

(実施形態 2 5)

式 (I a) の化合物であって：

【化 9 5 4】



(I a) ,

40

50

式中、

R_a は、 CF_3 であり；

R_b は、置換または非置換の $(C_1 - C_5)$ アルキレン- $N - (R_x) (R_y)$ であり；

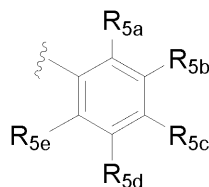
R_x および R_y は独立して、置換または非置換の $(C_1 - C_6)$ -アルキルであるか；または R_x および R_y は、それらが結合する N と共に 4 ～ 6 員の環を形成し；

R_c は、 H であり；

R_1 は、置換または非置換の $(C_1 - C_6)$ アルキルであり；

R_2 は、

【化 9 5 5】



であり；

R_{3a} および R_{3b} は独立して、 H 、置換または非置換の $(C_1 - C_5)$ -アルキル、置換または非置換の $(C_3 - C_6)$ -シクロアルキル、置換または非置換の 3 ～ 6 員のヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-(C_1 - C_4)$ -アルコキシ、 $-OCF_3$ および置換または非置換の $(C_1 - C_4)$ -アルキレン- $(C_1 - C_4)$ -アルコキシからなる群から選択されるが、ただし、 R_{3a} および R_{3b} の両方ともが H であることはないものとし；

R_{3c} は、 H であり；

R_{3d} は、ハロゲン化物であり；

R_4 は、 H であり；

R_{5a} および R_{5e} はそれぞれ独立して、 $(C_1 - C_5)$ -アルキルから選択され；および R_{5b} 、 R_{5c} 、および R_{5d} は独立して、 H 、 CN 、ハロゲン化物、 CF_3 、 $C(H)F_2$ 、 $C(F)H_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、置換または非置換の $(C_1 - C_5)$ -アルキル、置換または非置換の $(C_3 - C_6)$ -シクロアルキル、置換または非置換の 3 ～ 6 員のヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、および $(C_1 - C_4)$ -アルコキシからなる群から選択され；

式 (I) の前記化合物が、以下からなる群から選択される、化合物：

10

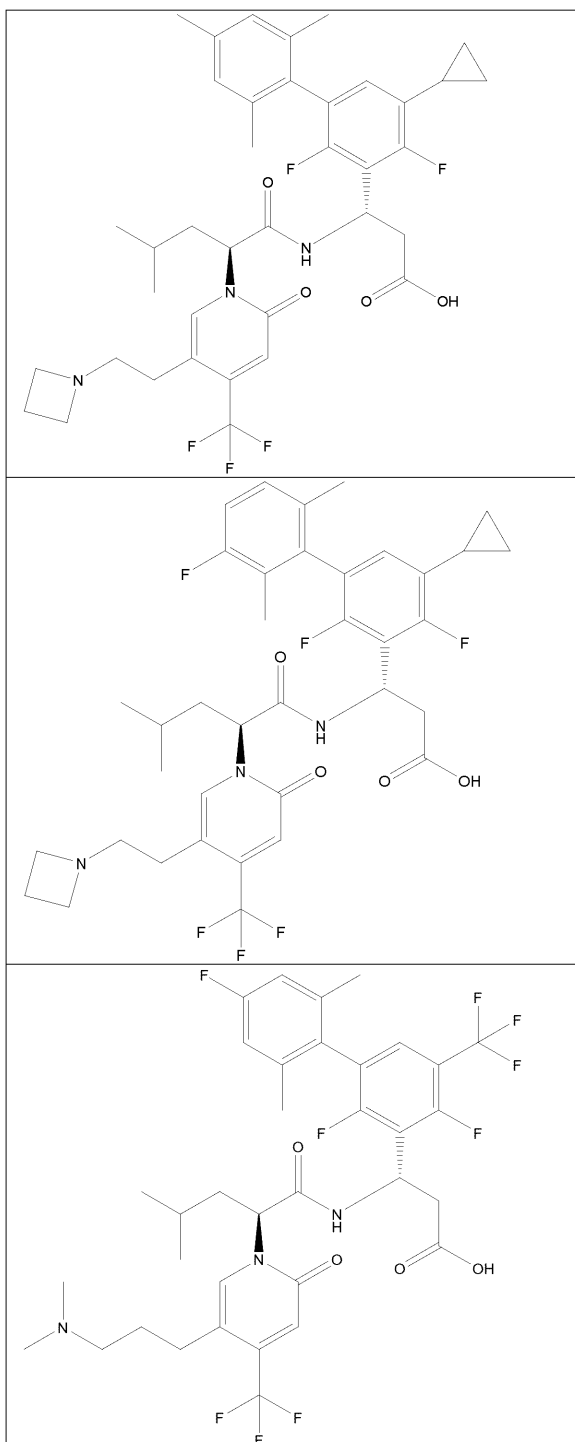
20

30

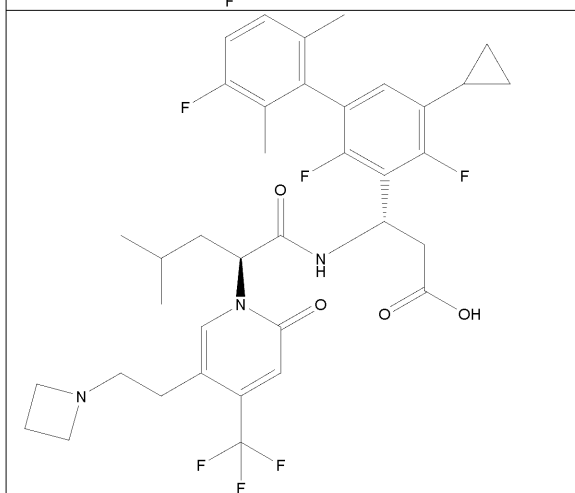
40

50

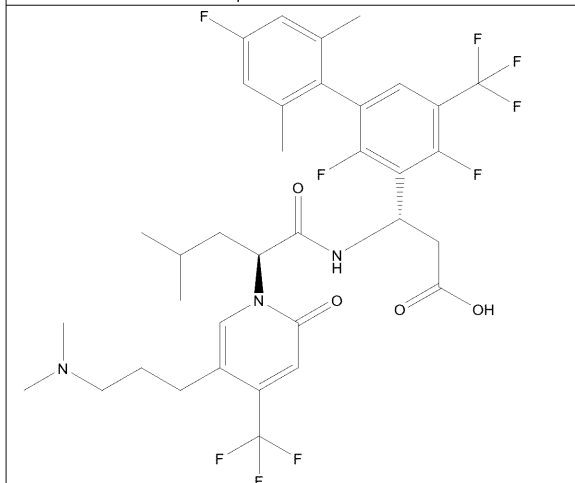
【化 9 5 6】



10



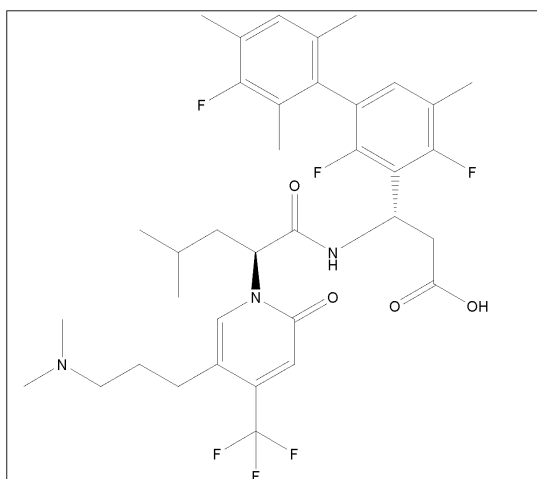
20



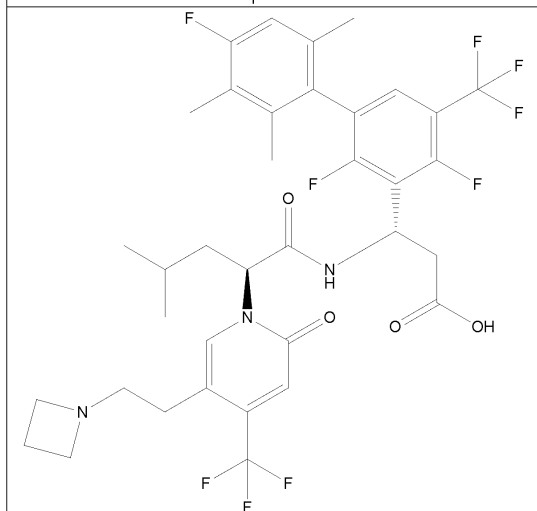
30

40

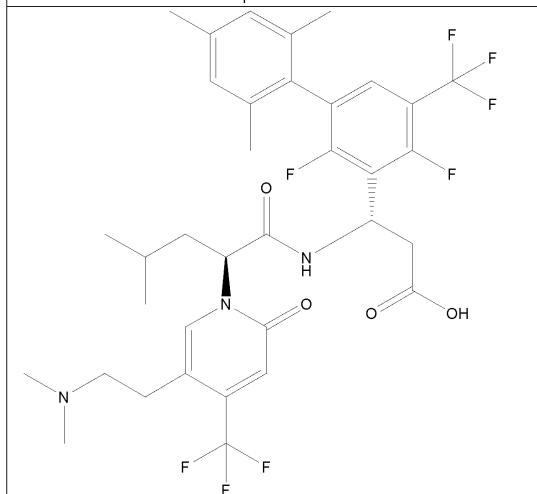
50



10



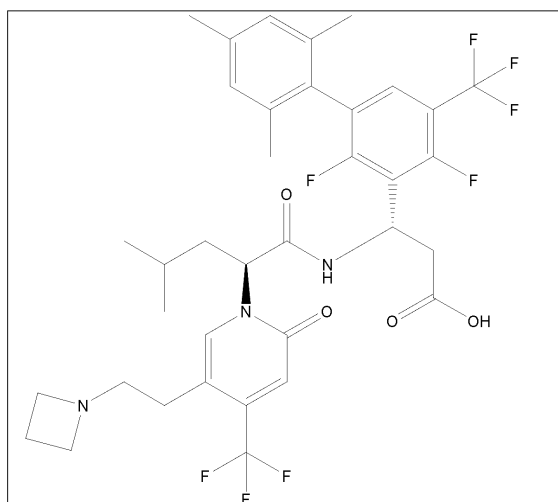
20



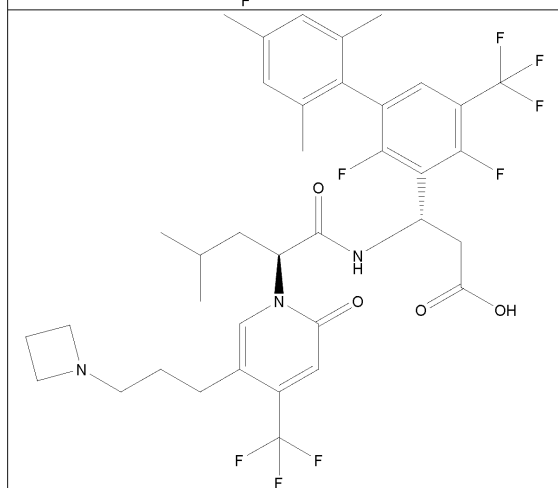
30

40

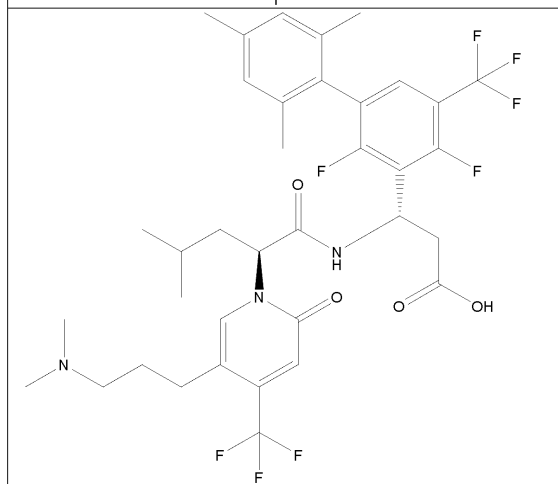
50



10



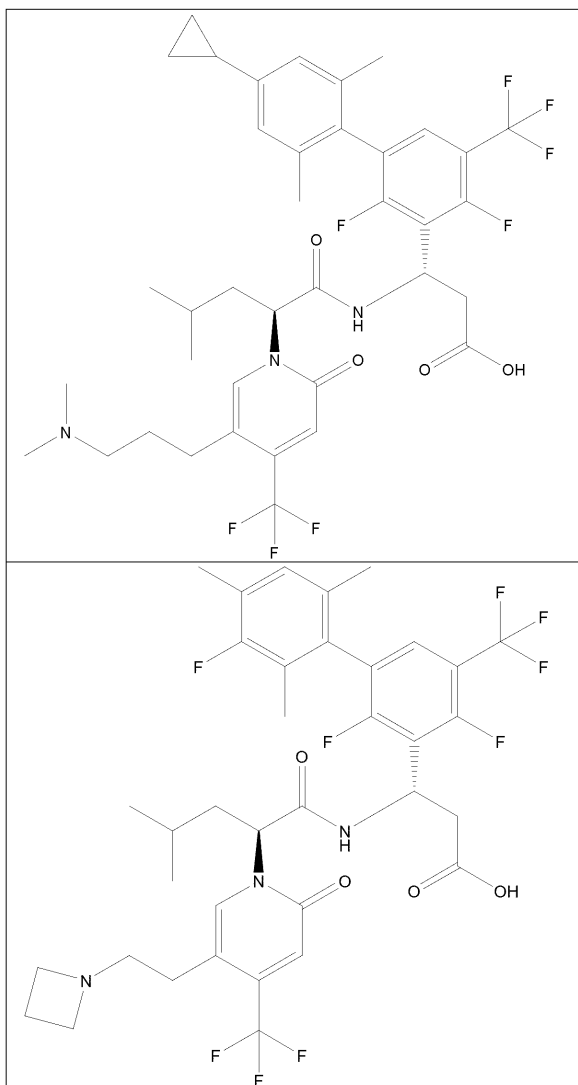
20



30

40

50

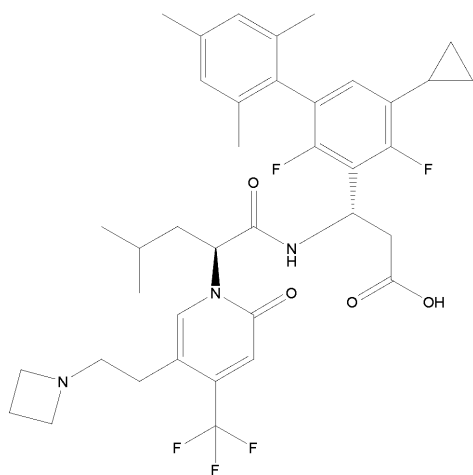


10

20

30

(実施形態 2 6)
前記化合物が、
【化 9 5 7】

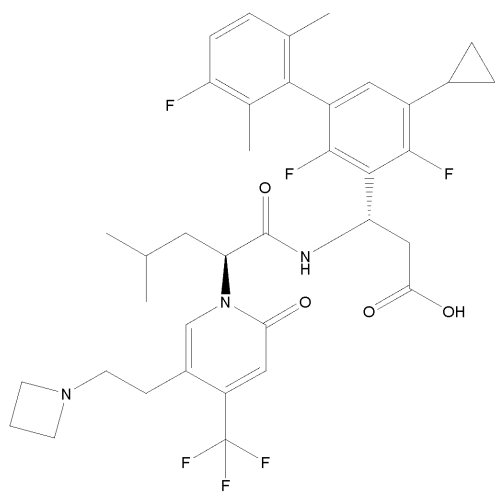


40

またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 2 5 に記載の化合物。
(実施形態 2 7)
前記化合物が、

50

【化 9 5 8】



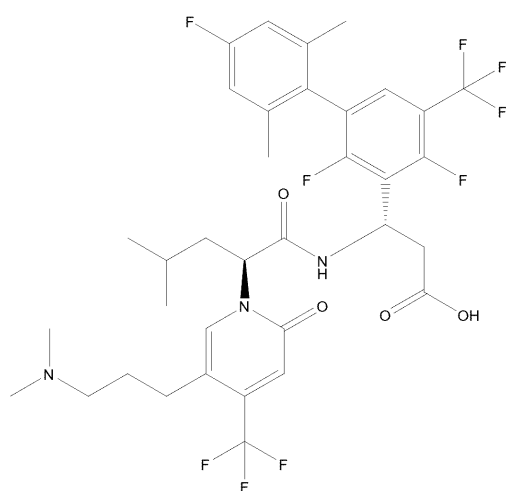
10

またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 2 5 に記載の化合物。

(実施形態 2 8)

前記化合物が、

【化 9 5 9】



20

30

またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 2 5 に記載の化合物。

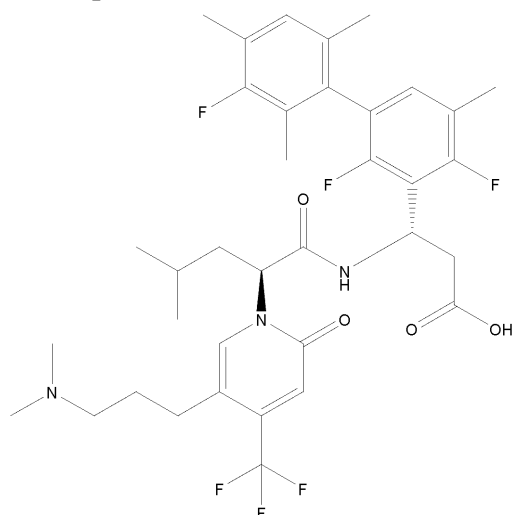
(実施形態 2 9)

前記化合物が、

40

50

【化 9 6 0】



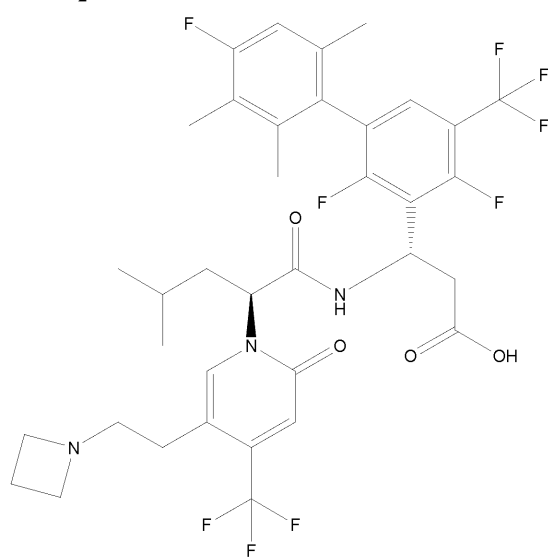
10

またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 2 5 に記載の化合物。

(実施形態 3 0)

前記化合物が、

【化 9 6 1】



20

30

またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 2 5 に記載の化合物。

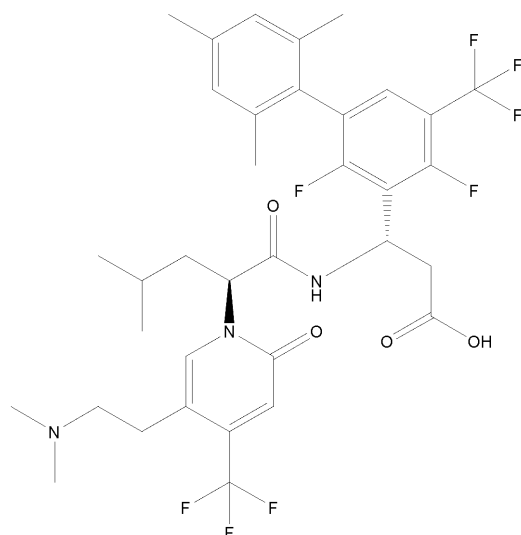
(実施形態 3 1)

前記化合物が、

40

50

【化 9 6 2】



10

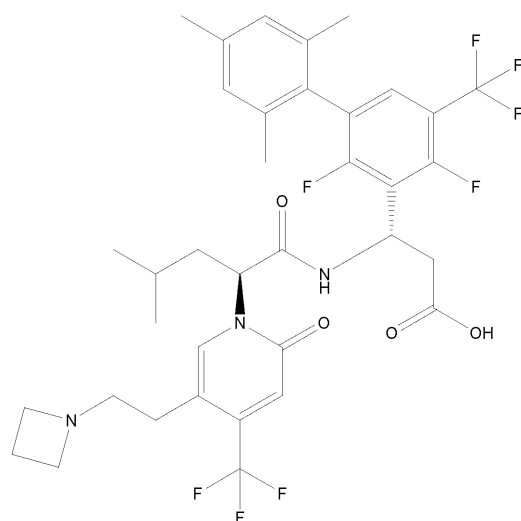
またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 2 5 に記載の化合物。

(実施形態 3 2)

前記化合物が、

【化 9 6 3】

20



30

またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 2 5 に記載の化合物。

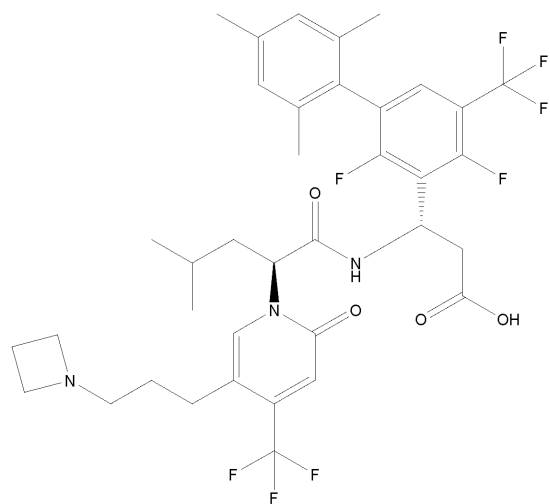
(実施形態 3 3)

前記化合物が、

40

50

【化 9 6 4】



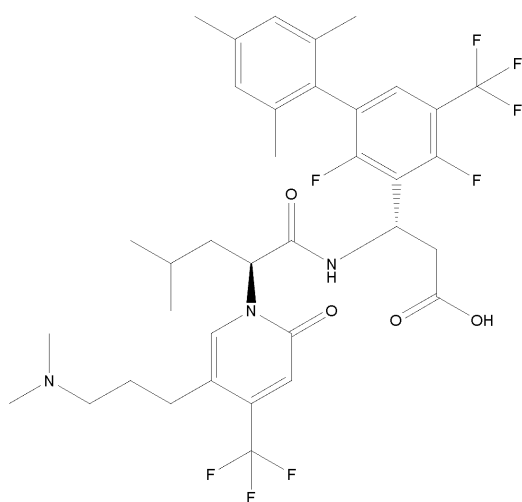
10

またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 2 5 に記載の化合物。

(実施形態 3 4)

前記化合物が、

【化 9 6 5】



20

30

またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 2 5 に記載の化合物。

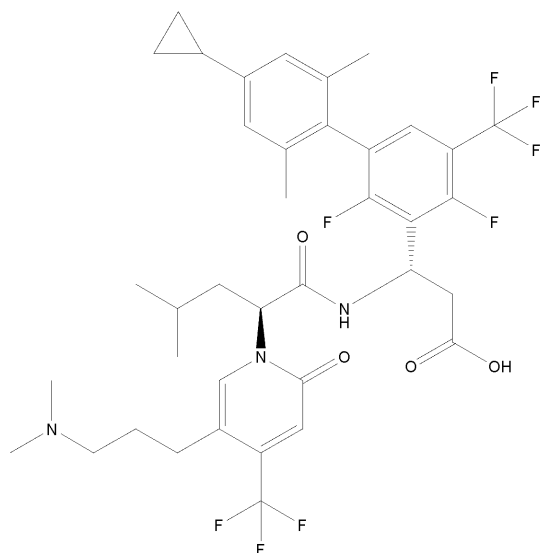
(実施形態 3 5)

前記化合物が、

40

50

【化 9 6 6】



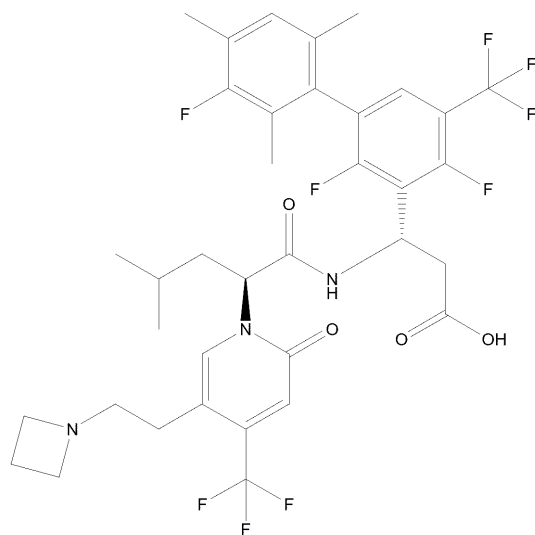
10

またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 2 5 に記載の化合物。

(実施形態 3 6)

前記化合物が、

【化 9 6 7】



30

またはその薬学的に許容可能な塩である、実施形態 2 5 に記載の化合物。

(実施形態 3 7)

医薬品有効成分として、実施形態 2 5 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む、医薬組成物。

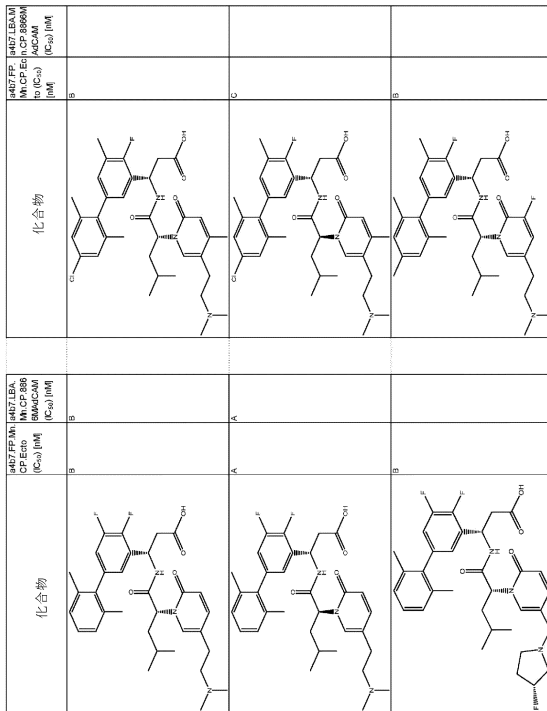
40

50

【図面】

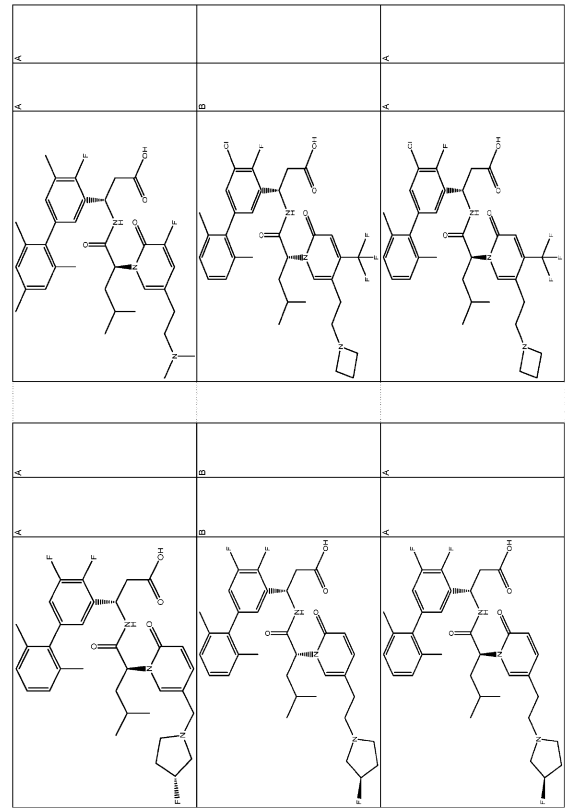
【図 1 - 1】

図 1



【図 1 - 2】

図 1 (続き)

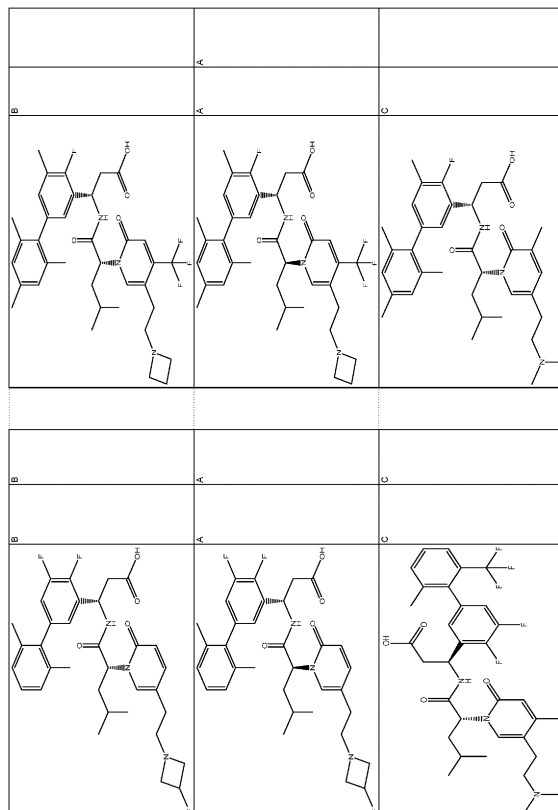


10

20

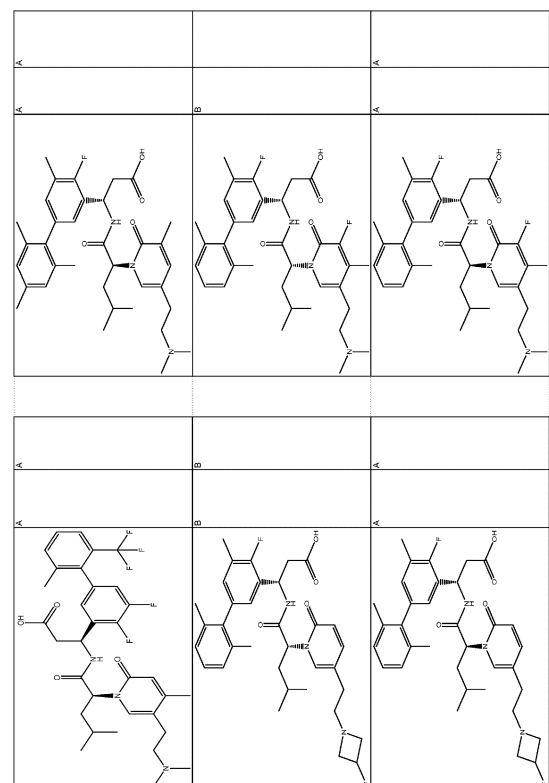
【図 1 - 3】

図 1 (続き)



【図 1 - 4】

図 1 (続き)



30

40

50

【図 1 - 5】

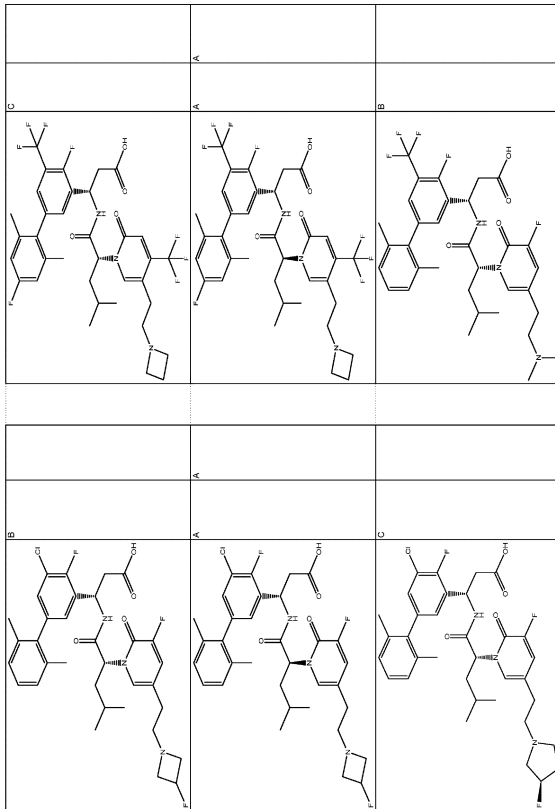


図 1 (続き)

【図 1 - 6】

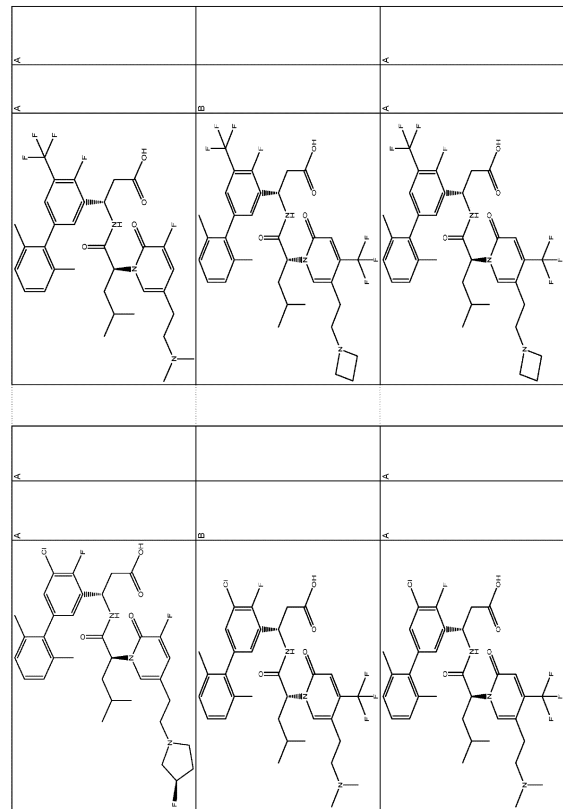


図 1 (続き)

【図 1 - 7】

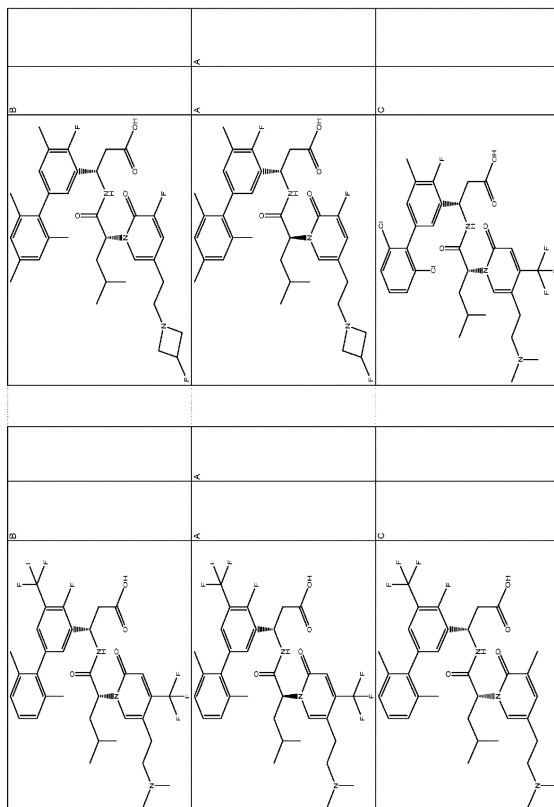


図 1 (続き)

【図 1 - 8】

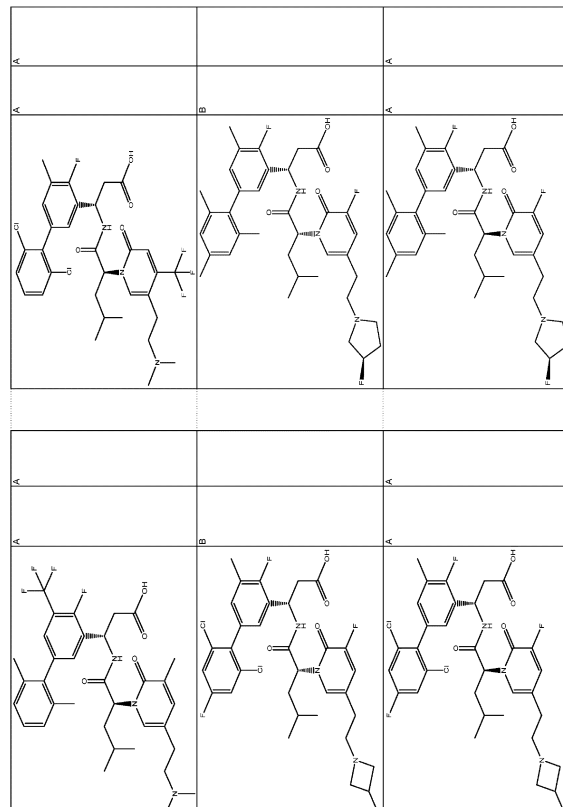


図 1 (続き)

10

20

30

40

50

【図 1 - 9】

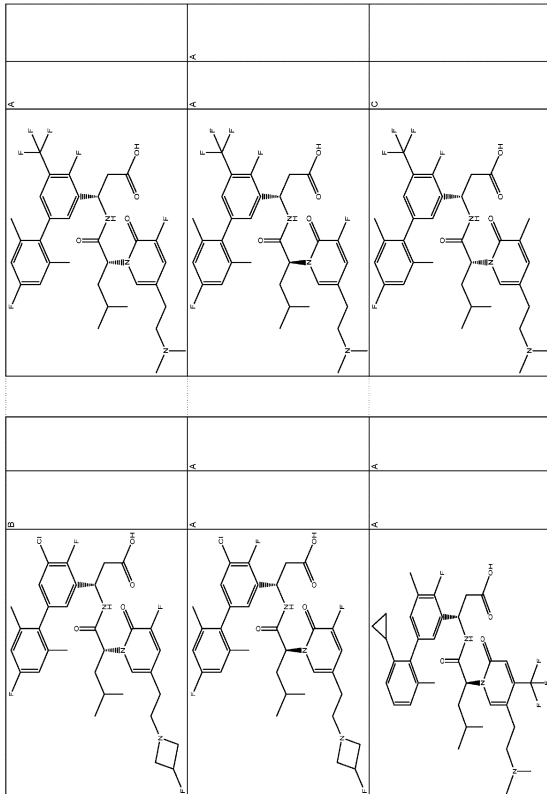


図 1 (続き)

【図 1 - 10】

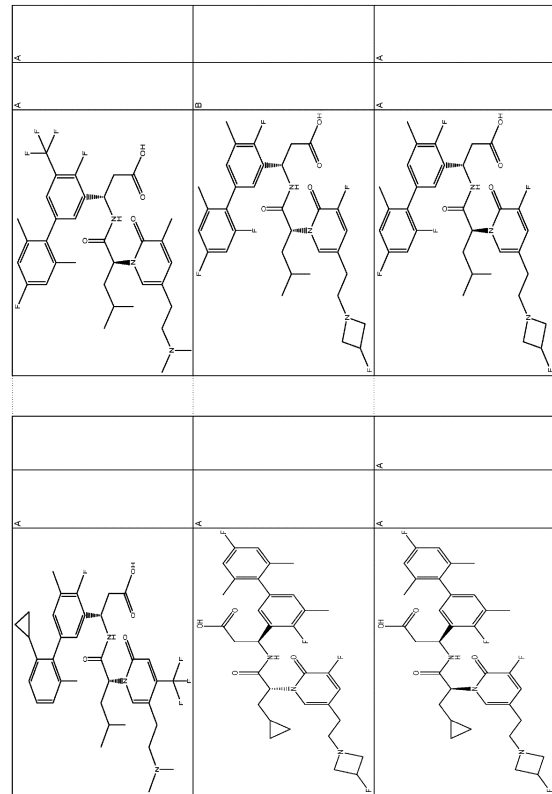


図 1 (続き)

【図 1 - 11】

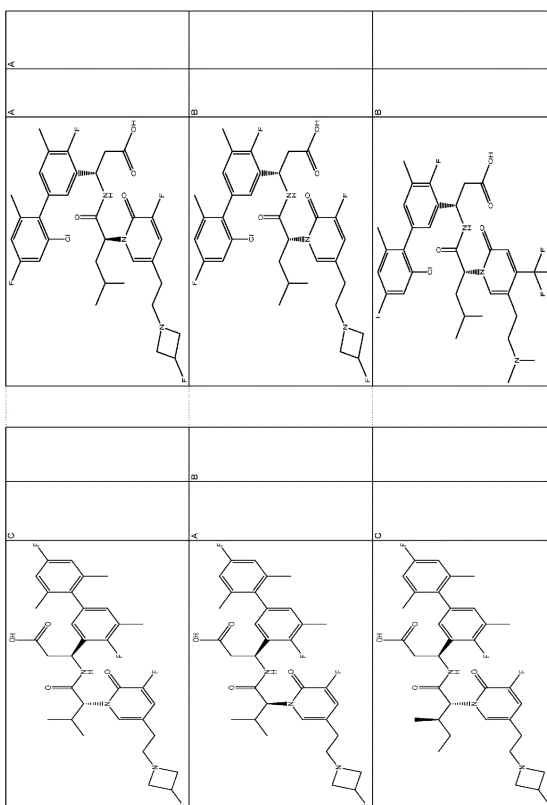


図 1 (続き)

【図 1 - 12】

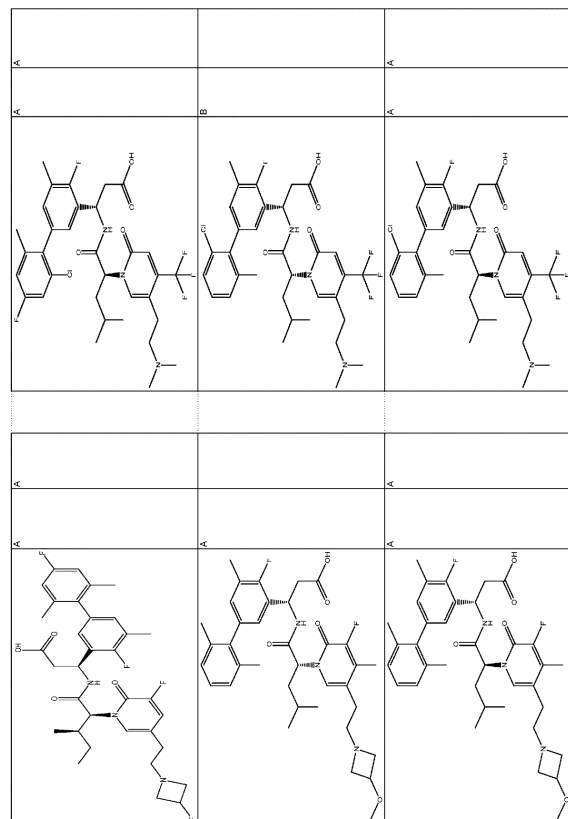


図 1 (続き)

10

20

30

40

50

【図 1 - 13】

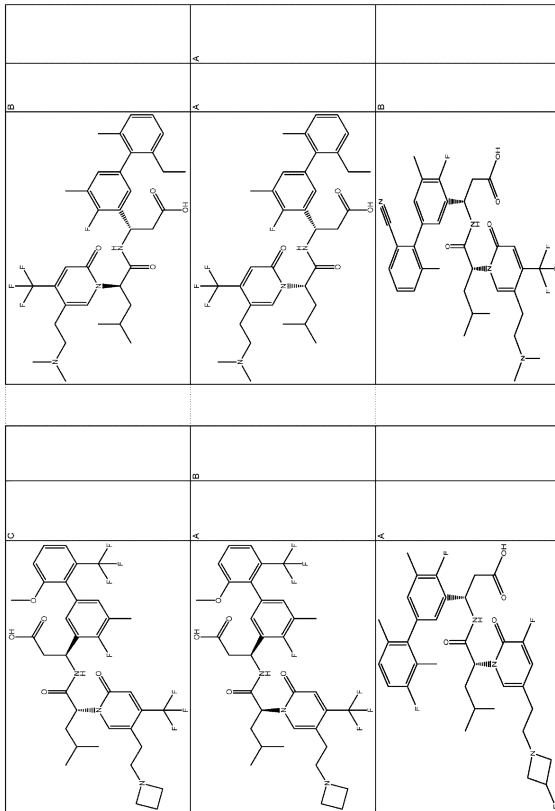


図 1 (続き)

【図 1 - 14】

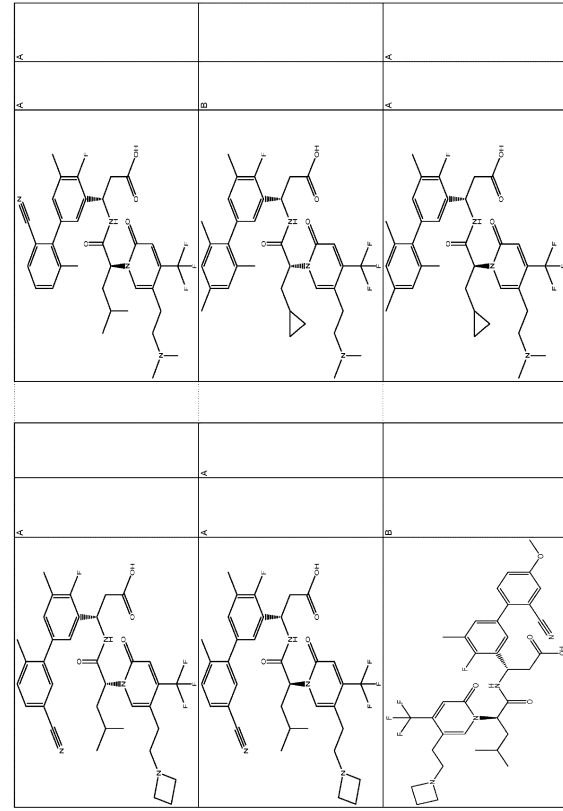


図 1 (続き)

【図 1 - 15】

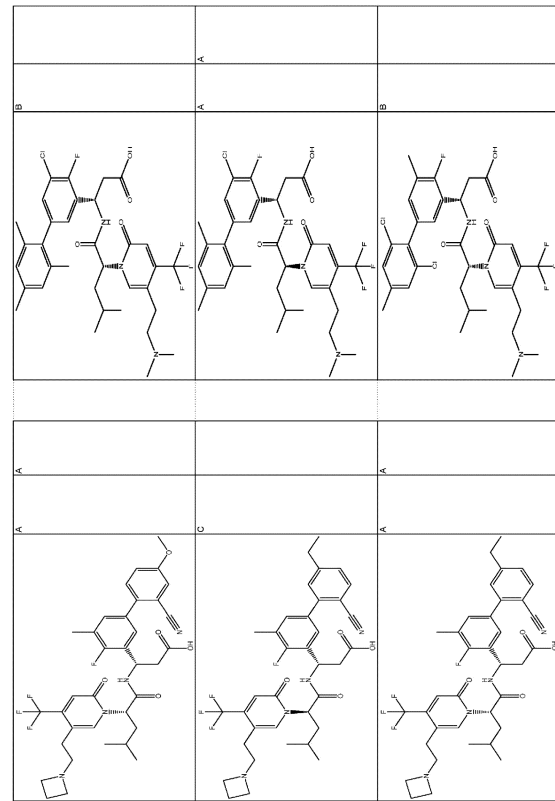


図 1 (続き)

【図 1 - 16】

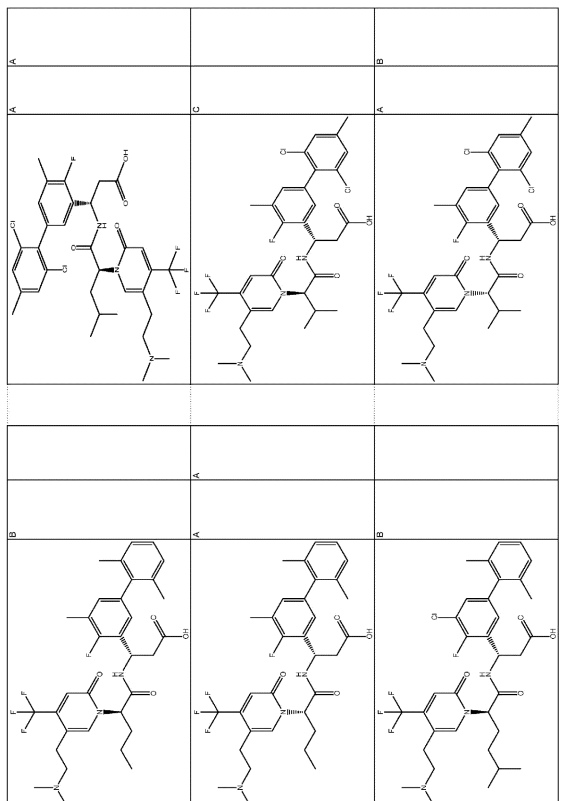


図 1 (続き)

10

20

30

40

50

【図 1 - 17】

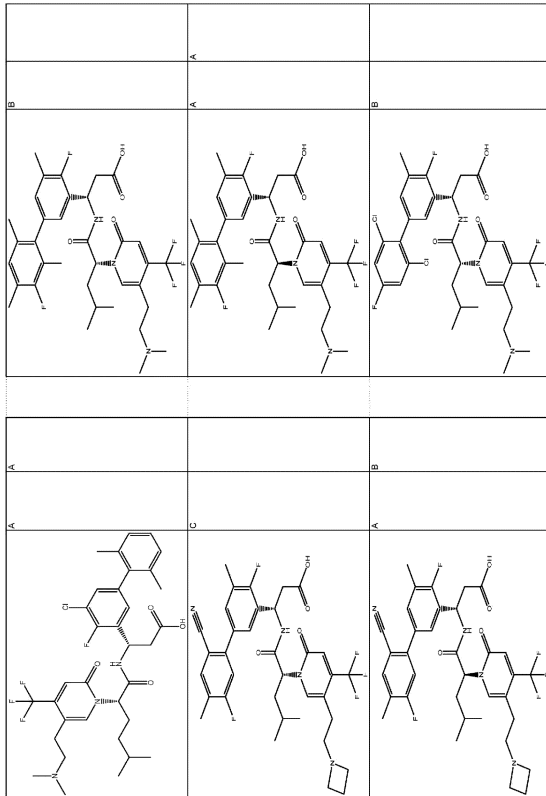


図 1 (続き)

【図 1 - 18】

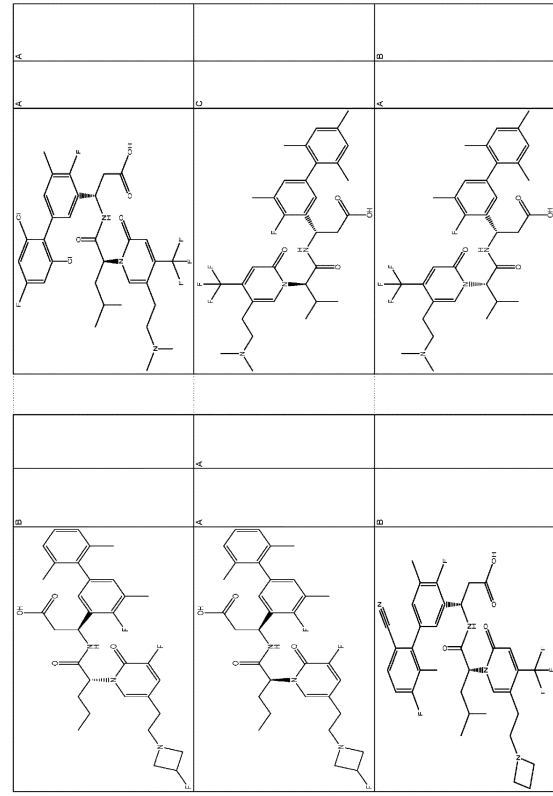


図 1 (続き)

【図 1 - 19】

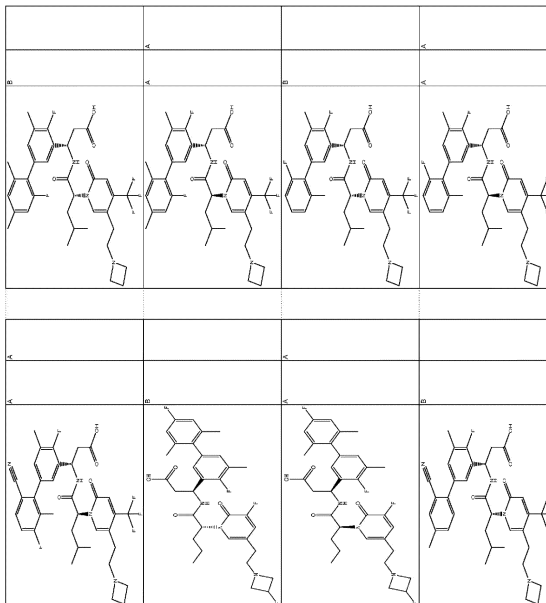


図 1 (続き)

【図 1 - 20】

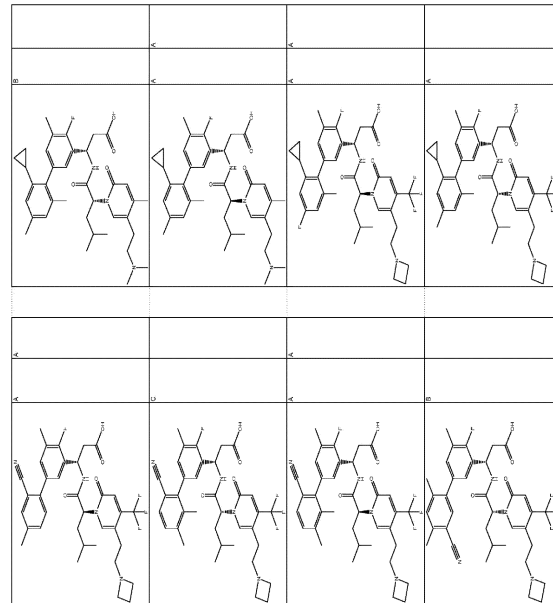


図 1 (続き)

10

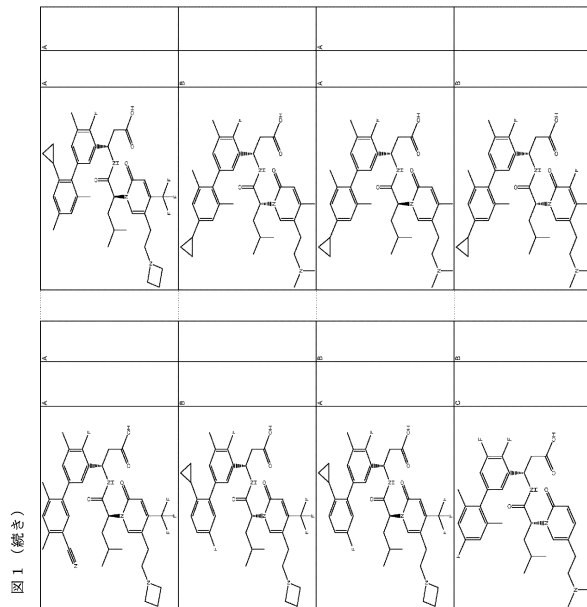
20

30

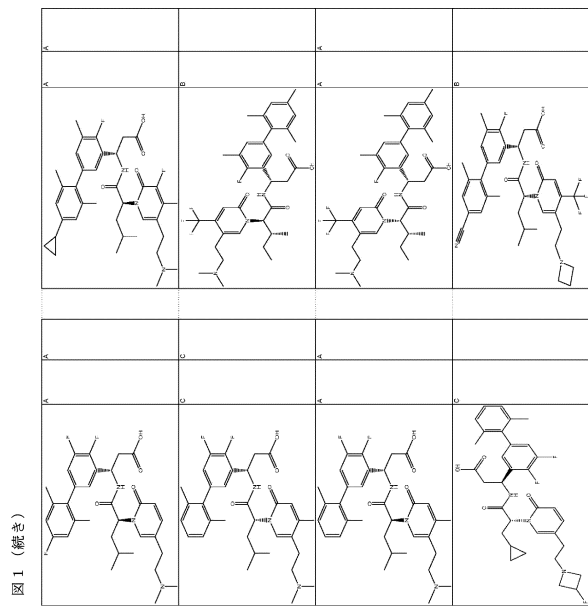
40

50

【図 1 - 2 1】

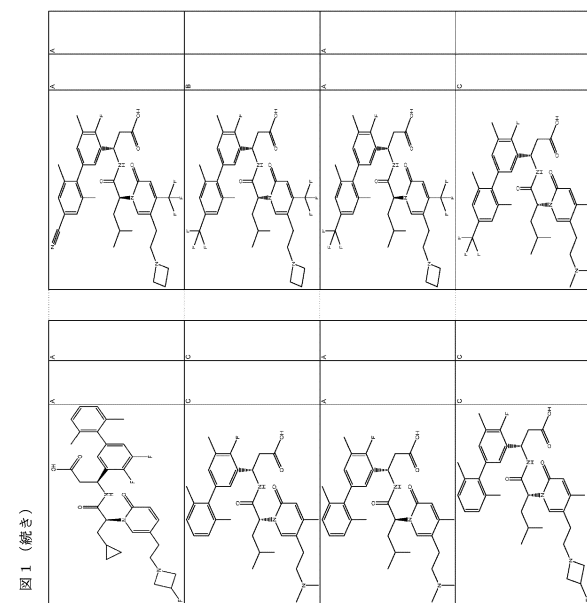


【図 1 - 2 2】

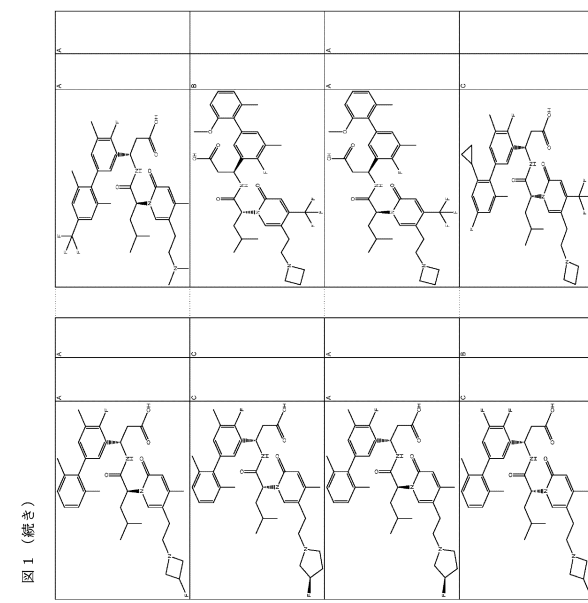


10

【図 1 - 2 3】



【図 1 - 2 4】



20

30

40

50

【図 1 - 2 5】

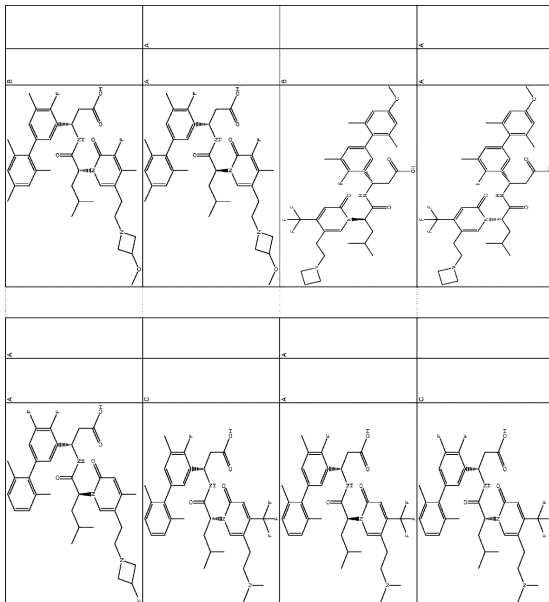


図 1 (続き)

【図 1 - 2 6】

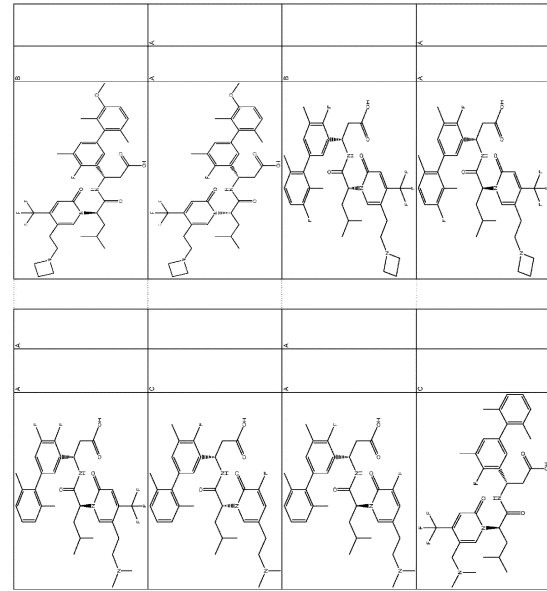


図 1 (続き)

10

【図 1 - 2 7】

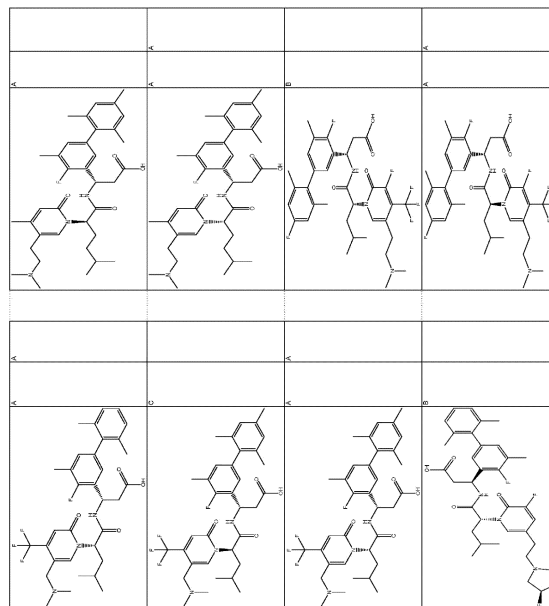


図 1 (続き)

【図 1 - 2 8】

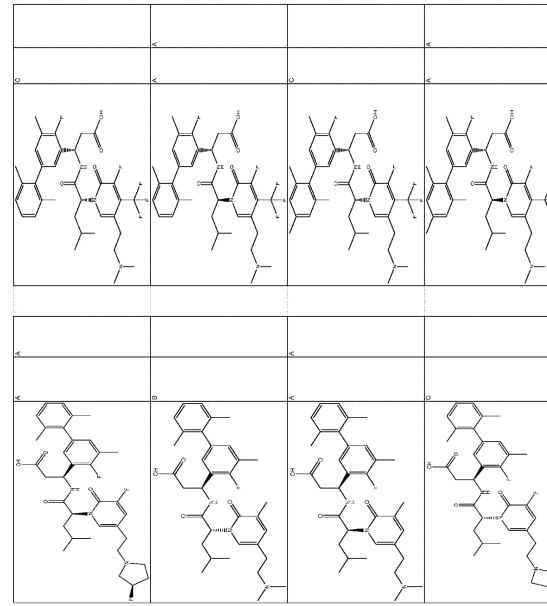


図 1 (続き)

20

30

40

50

【図 1 - 2 9】

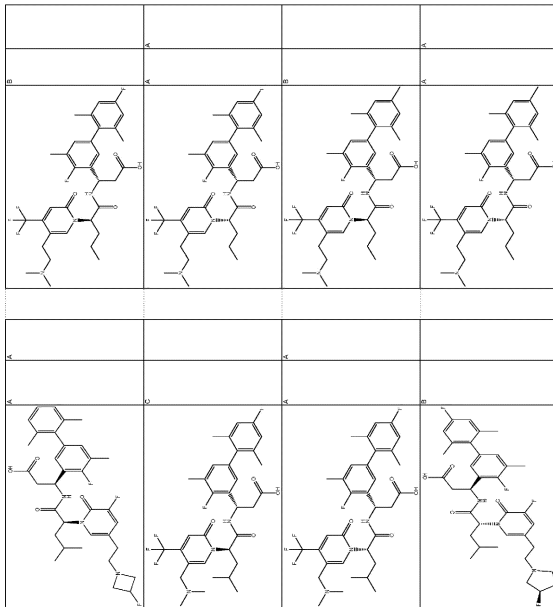


図 1 (続き)

【図 1 - 3 0】

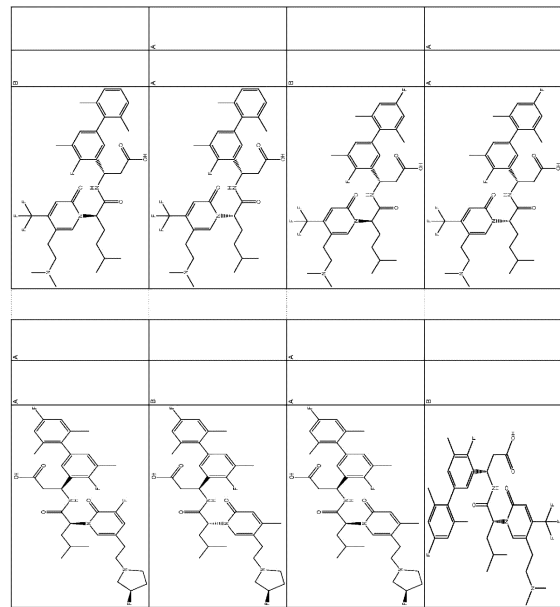


図 1 (続き)

10

【図 1 - 3 1】

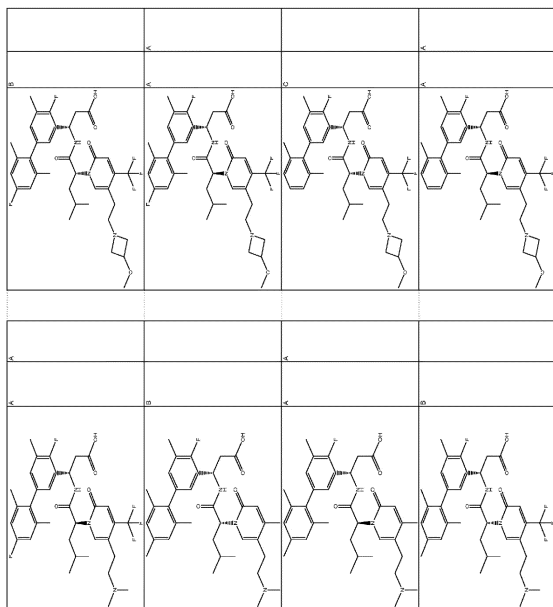


図 1 (続き)

【図 1 - 3 2】

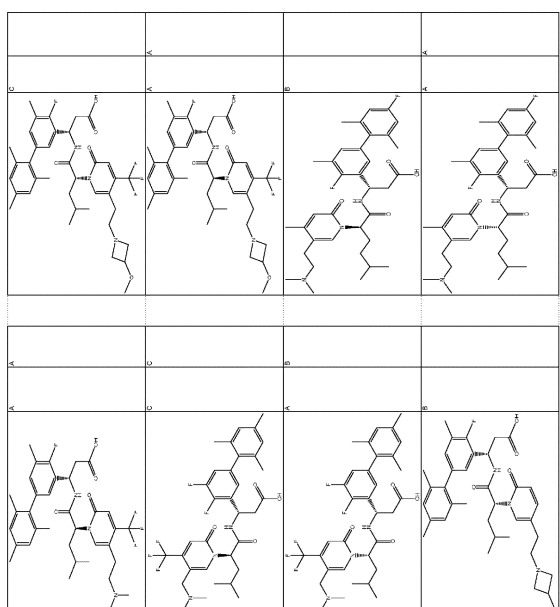


図 1 (続き)

20

30

40

50

【図 1 - 3 3】

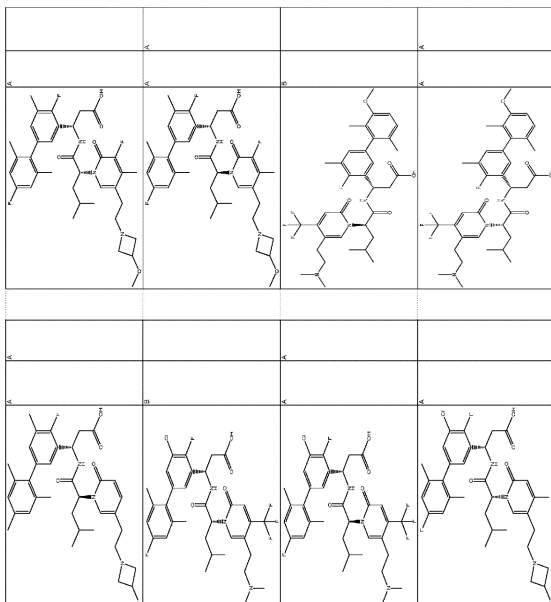


図 1 (続き)

【図 1 - 3 4】

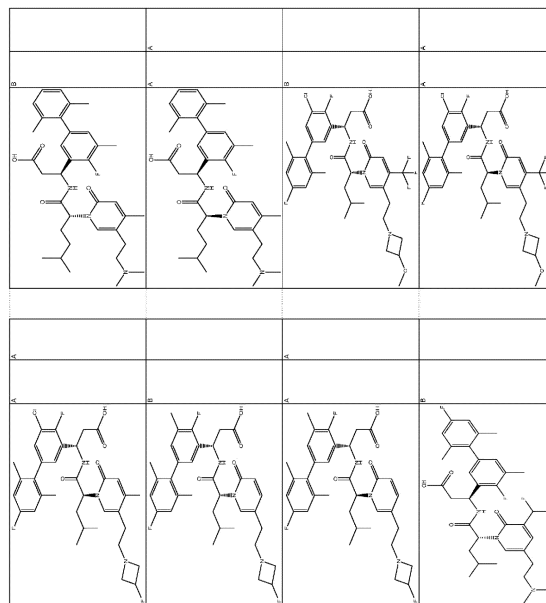


図 1 (続き)

10

【図 1 - 3 5】

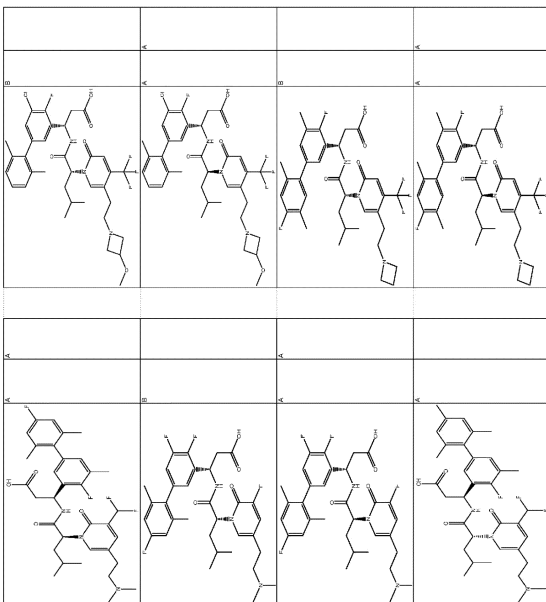


図 1 (続き)

【図 1 - 3 6】

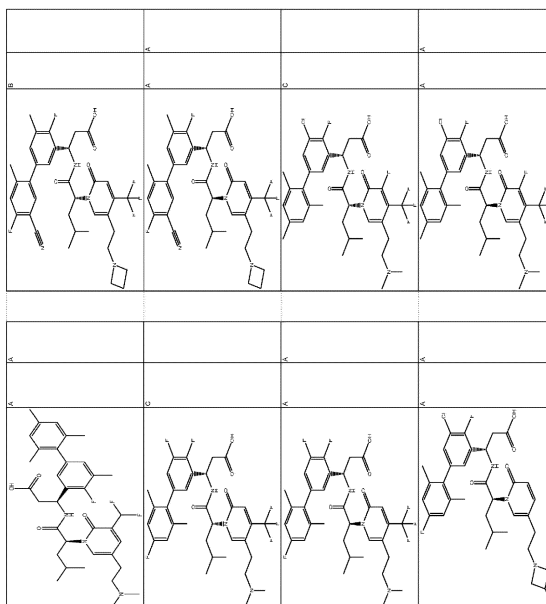


図 1 (続き)

20

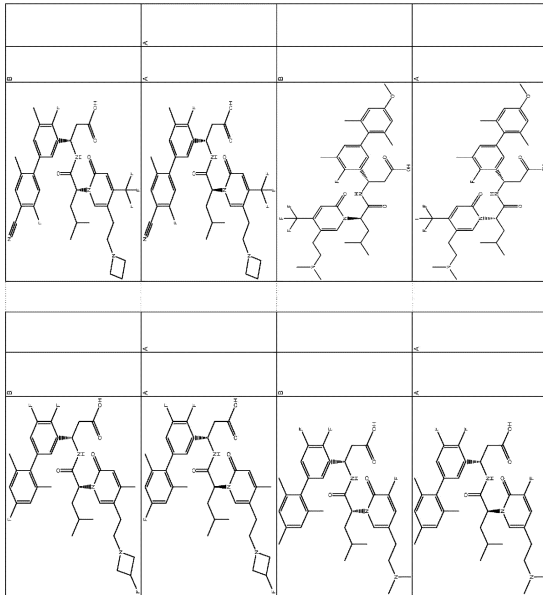
30

40

50

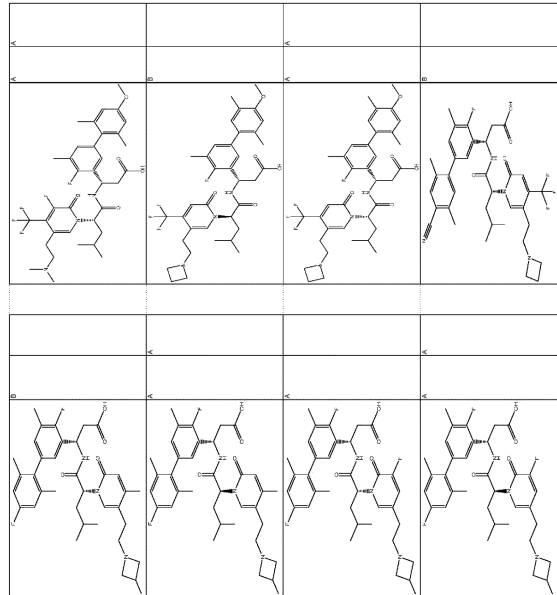
【図 1 - 3 7】

図 1 (続き)



【図 1 - 3 8】

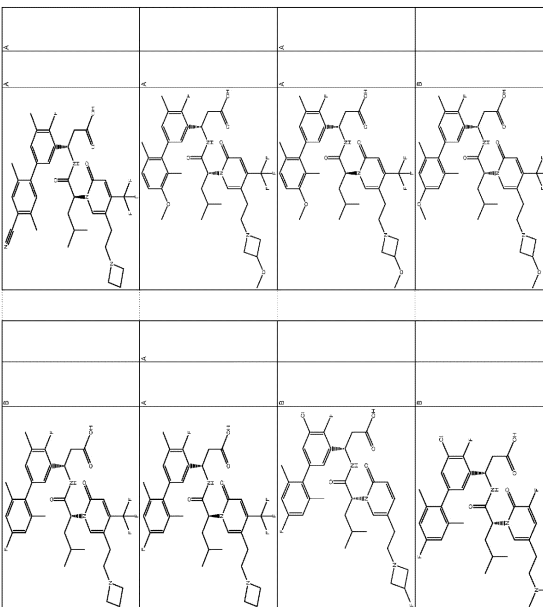
図 1 (続き)



10

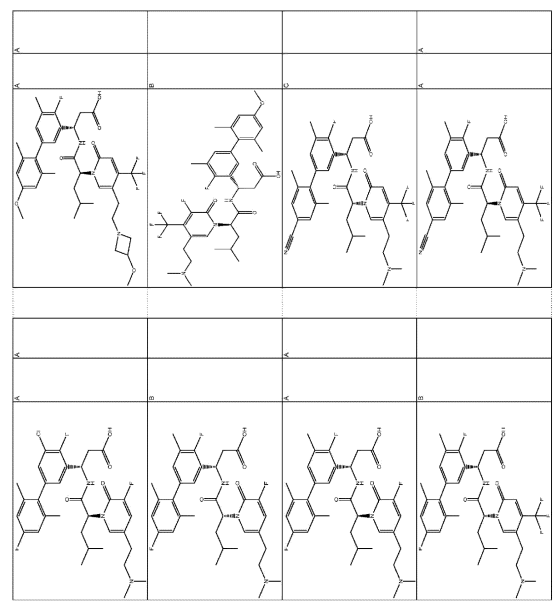
【図 1 - 3 9】

図 1 (続き)



【図 1 - 4 0】

図 1 (続き)



20

30

40

50

【図 1 - 4 1】

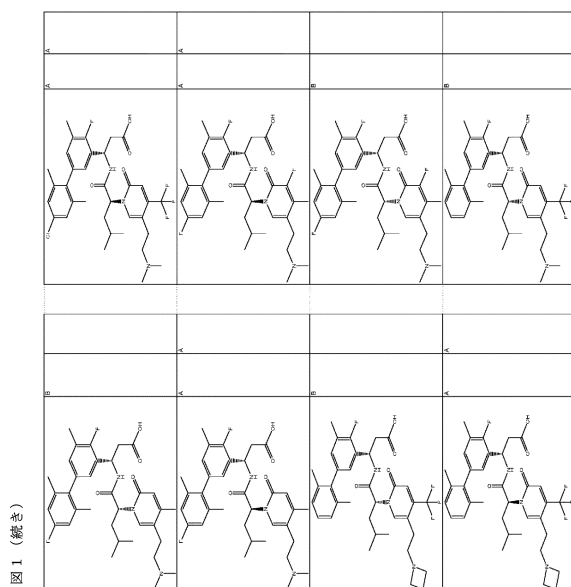


図 1 (続き)

【図 2 - 1】

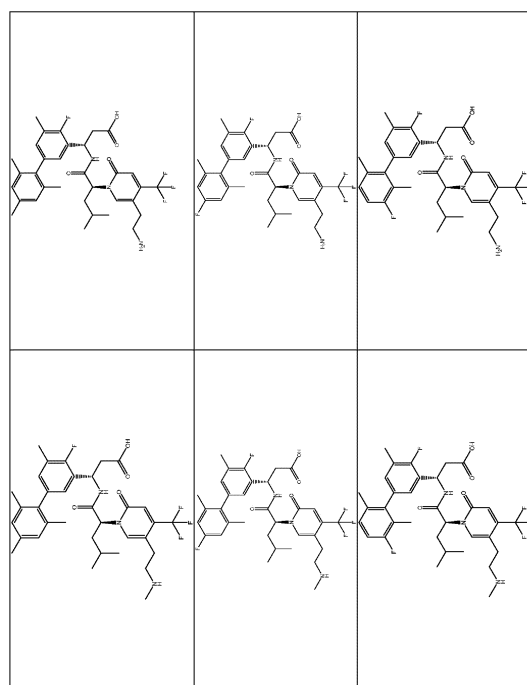


図 2

【図 2 - 2】

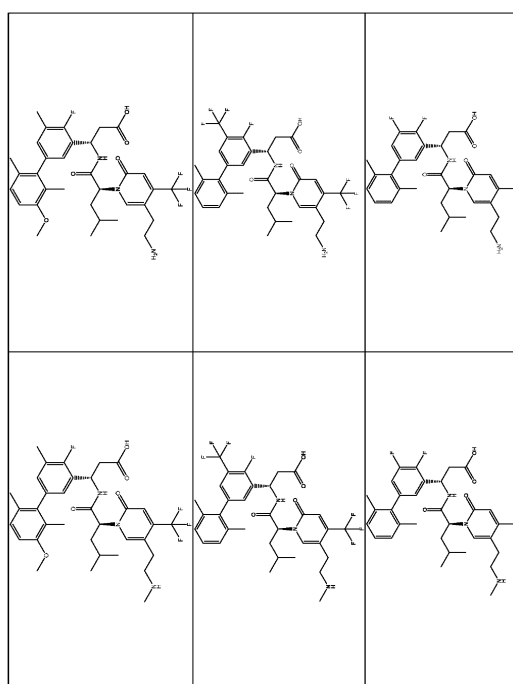


図 2 (続き)

【図 2 - 3】

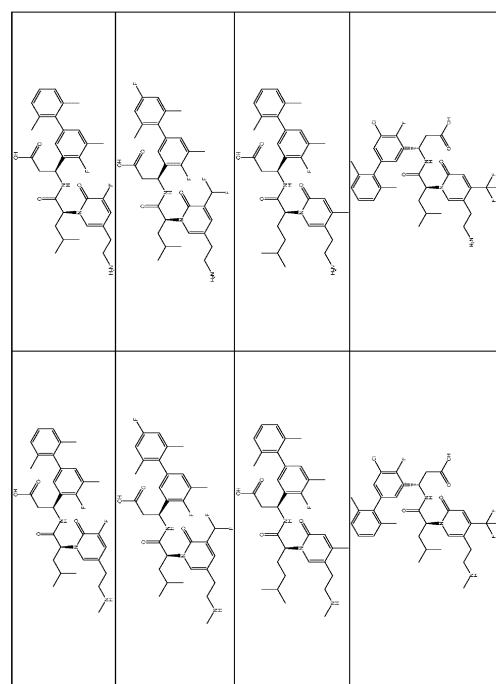


図 2 (続き)

10

20

30

40

50

【図 2 - 4】

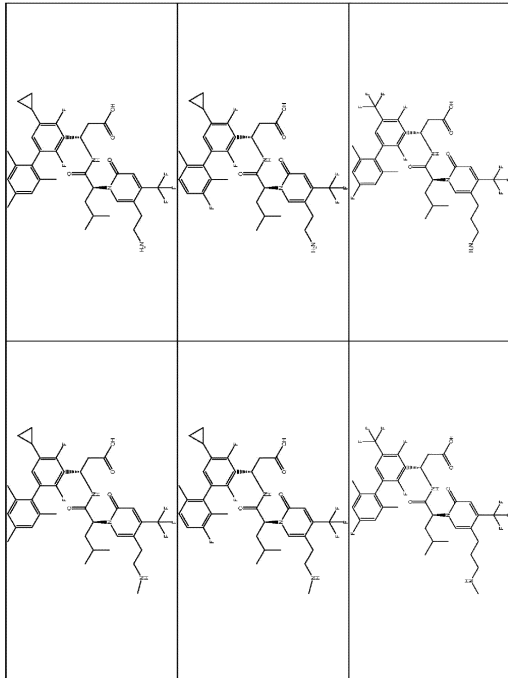


図 2 (続き)

【図 2 - 5】

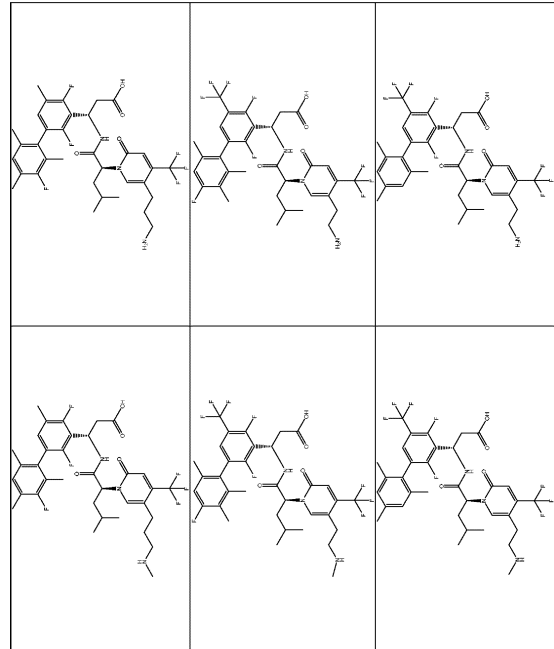


図 2 (続き)

【図 2 - 6】

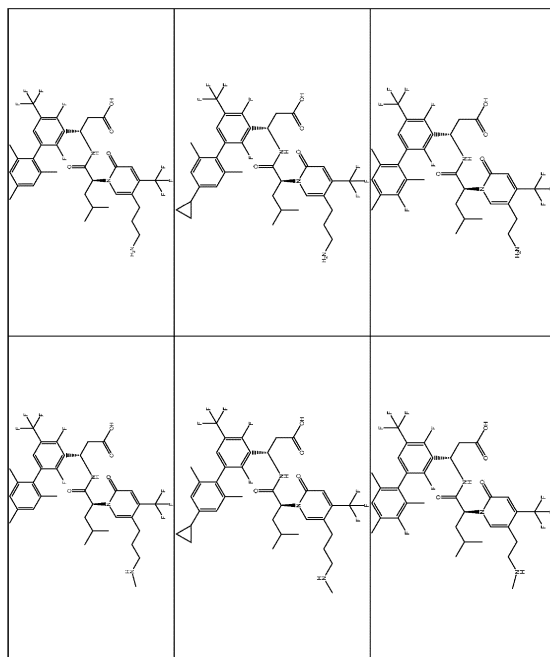


図 2 (続き)

【図 3 - 1】

化合物	4471 BA-Mc CP-886 P-100 (IC ₅₀) [nM]	4471 BA-Mc CP-886 6MAICAM (IC ₅₀) [nM]	化合物	4471 BA-Mc CP-E co (IC ₅₀) [nM]	4471 BA-Mc CP- 886/6MAICAM (IC ₅₀) [nM]
	B			C	
	A	A		A	B
	B			A	

図 3

10

20

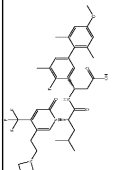
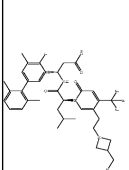
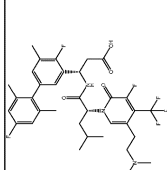
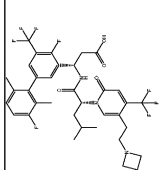
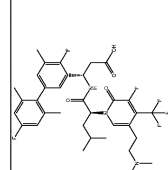
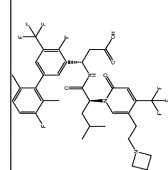
30

40

50

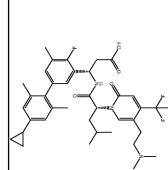
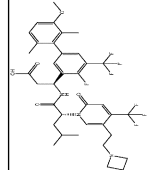
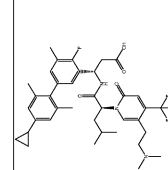
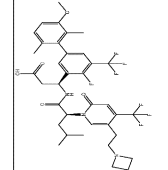
【図 3 - 2】

図 3 (続き)

	A		A	A
	B		C	
	A		A	A

【図 3 - 3】

図 3 (続き)

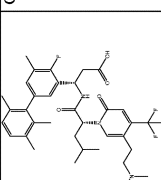
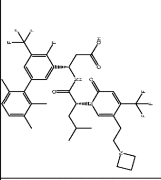
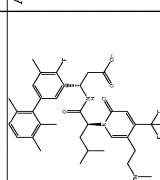
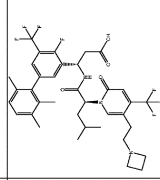
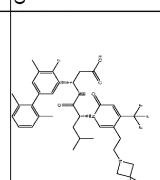
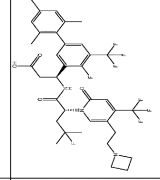
	C		A	
	A		B	

10

20

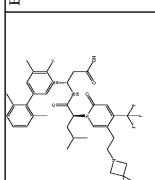
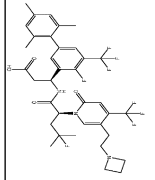
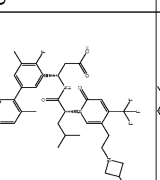
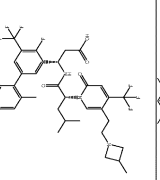
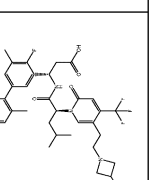
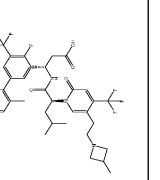
【図 3 - 4】

図 3 (続き)

	C		C	
	A		A	B
	C		C	

【図 3 - 5】

図 3 (続き)

	B		B	
	C		C	
	A		A	B

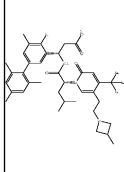
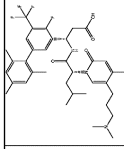
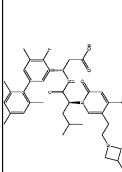
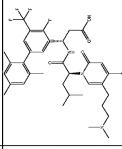
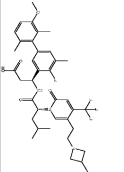
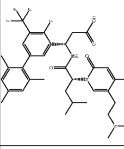
30

40

50

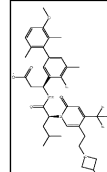
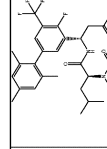
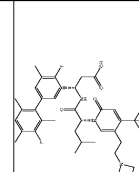
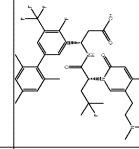
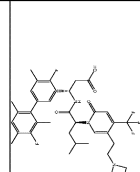
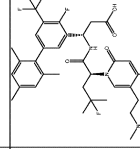
【図 3 - 6】

図 3 (続き)

【図 3 - 7】

図 3 (続き)

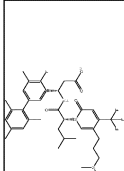
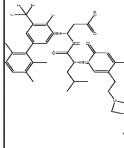
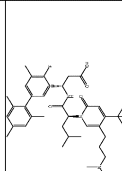
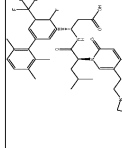
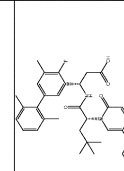
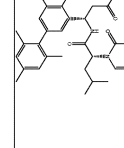
			
			
			

10

20

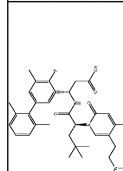
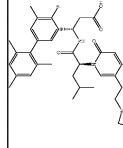
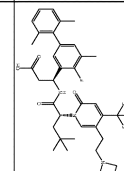
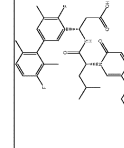
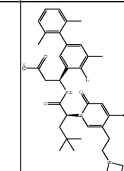
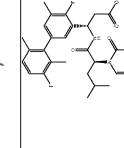
【図 3 - 8】

図 3 (続き)

【図 3 - 9】

図 3 (続き)

30

40

50

【図 3 - 10】

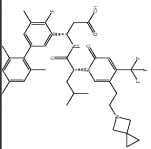
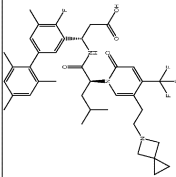
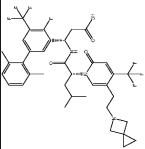
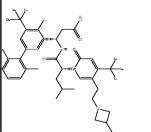
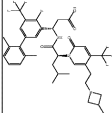
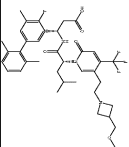
	B	
C	A	C
		
	B	
C	A	C
		

図 3 (続き)

【圖 3 - 1 1】

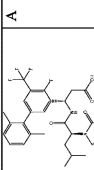
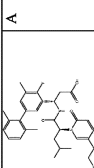
A 	A	B
A 	A	B
A 	C	A
A 	A	B

図3 (続き)

【図 4 - 1】

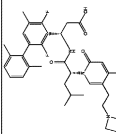
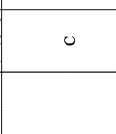
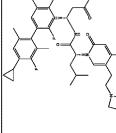
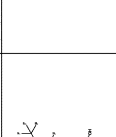
化合物		a497 1BA, 3n CP 8865A4dC AM (IC ₅₀) [nM]
化合物		a497 1BA, 3n CP 8865A4dC AM (IC ₅₀) [nM]
化合物		a497 1BA, 3n CP 8865A4dC AM (IC ₅₀) [nM]
化合物		a497 1BA, 3n CP 8865A4dC AM (IC ₅₀) [nM]
化合物		a497 1BA, 3n CP 8865A4dC AM (IC ₅₀) [nM]

图 4

【図 4-2】

化合物	α -D-19 M n-CP Eos (IC_{50}) [nM]	α -D-19 M CP Eos (IC_{50}) [nM]	α -D-19 M CP 8860M AC AM (IC_{50}) [nM]
	B	B	B
	C		
	A	B	B

図4 (続き)

【図 4 - 3】

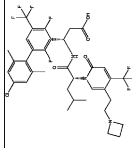
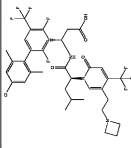
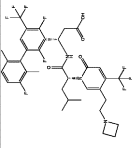
化合物	407 FPM n,CP E50 [IC ₅₀] [nM]	407 LBA-Mc CP 8660AMC AM [IC ₅₀] [nM]
	C	
	B	B
	C	

図 4 (続き)

【図 4 - 4】

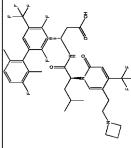
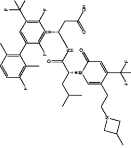
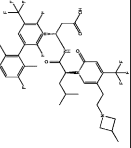
化合物	407 FPM n,CP E50 [IC ₅₀] [nM]	407 LBA-Mc CP 8660AMC AM [IC ₅₀] [nM]
	B	B
	C	
	B	A

図 4 (続き)

【図 4 - 5】

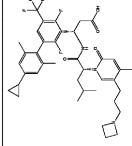
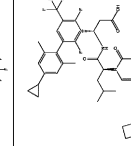
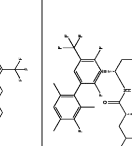
化合物	407 FPM n,CP E50 [IC ₅₀] [nM]	407 LBA-Mc CP 8660AMC AM [IC ₅₀] [nM]
	B	
	B	B
	C	

図 4 (続き)

【図 4 - 6】

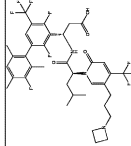
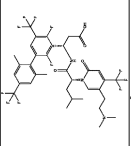
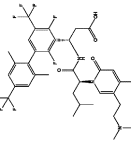
化合物	407 FPM n,CP E50 [IC ₅₀] [nM]	407 LBA-Mc CP 8660AMC AM [IC ₅₀] [nM]
	B	B
	C	
	B	B

図 4 (続き)

【図 4－7】

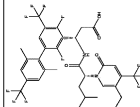
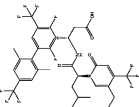
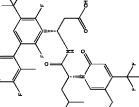
化合物	s4b7.FP.Mn. CP.E500 [C ₅₀] [nM]	s4b7.LBA.Mn. CP.8860MAdC AM [C ₅₀] [nM]
	C	
	B	B
	C	

図 4（続き）

【図 4－8】

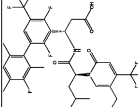
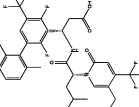
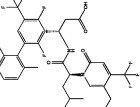
化合物	s4b7.FP.Mn. CP.E500 [C ₅₀] [nM]	s4b7.LBA.Mn. CP.8860MAdC AM [C ₅₀] [nM]
	B	B
	C	
	A	B

図 4（続き）

【図 4－9】

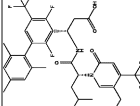
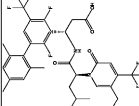
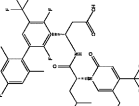
化合物	s4b7.FP.Mn. CP.E500 [C ₅₀] [nM]	s4b7.LBA.Mn. CP.8860MAdC AM [C ₅₀] [nM]
	C	
	B	B
	C	

図 4（続き）

【図 4－10】

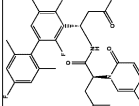
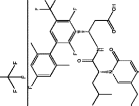
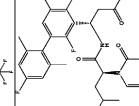
化合物	s4b7.FP.Mn. CP.E500 [C ₅₀] [nM]	s4b7.LBA.Mn. CP.8860MAdC AM [C ₅₀] [nM]
	A	B
	C	
	B	B

図 4（続き）

10

20

30

40

50

【図 4 - 1 1】

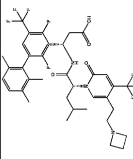
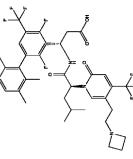
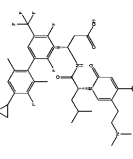
化合物	a4b7 FPM n-CP E500 [C ₅₀] [mM]	a4b7 LBA Mn CP 8860M4C AM [C ₅₀] [mM]	a4b7 FPM Mn CP E500 [C ₅₀] [mM]	a4b7 LBA Mn CP 8860M4C AM [C ₅₀] [mM]
	C		B	
	A	B	B	B
	B		C	

図 4 (続き)

【図 4 - 1 2】

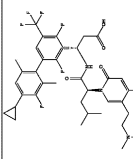
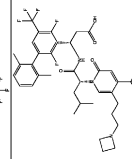
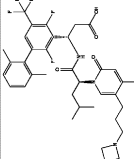
化合物	a4b7 FPM n-CP E500 [C ₅₀] [mM]	a4b7 LBA Mn CP 8860M4C AM [C ₅₀] [mM]	a4b7 FPM Mn CP E500 [C ₅₀] [mM]	a4b7 LBA Mn CP 8860M4C AM [C ₅₀] [mM]
	A	B	B	B
	C		B	
	B	B	B	B

図 4 (続き)

【図 4 - 1 3】

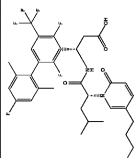
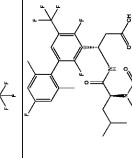
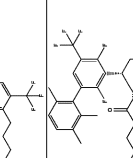
化合物	a4b7 FPM n-CP E500 [C ₅₀] [mM]	a4b7 LBA Mn CP 8860M4C AM [C ₅₀] [mM]	a4b7 FPM Mn CP E500 [C ₅₀] [mM]	a4b7 LBA Mn CP 8860M4C AM [C ₅₀] [mM]
	C		C	
	A	B	B	B
	C		C	

図 4 (続き)

【図 4 - 1 4】

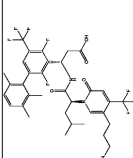
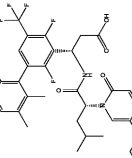
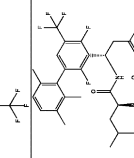
化合物	a4b7 FPM n-CP E500 [C ₅₀] [mM]	a4b7 LBA Mn CP 8860M4C AM [C ₅₀] [mM]	a4b7 FPM Mn CP E500 [C ₅₀] [mM]	a4b7 LBA Mn CP 8860M4C AM [C ₅₀] [mM]
	B	B	B	B
	B			
	B	B	B	B

図 4 (続き)

【図 4 - 15】

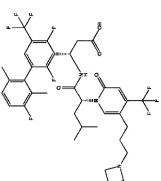
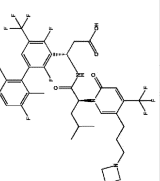
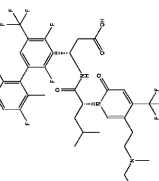
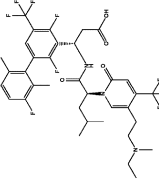
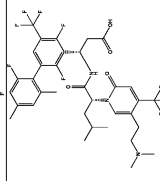
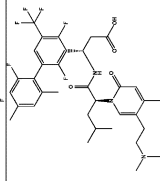
化合物	a4b7 FPM n,CP Esdo [C ₅₀] [nM]	a4b7 LBA Mn CP 8860M4dC AM [C ₅₀] [nM]
	C	
	B	B
	C	

図 4 (続き)

【図 4 - 16】

化合物	a4b7 FPM n,CP Esdo [C ₅₀] [nM]	a4b7 LBA Mn CP 8860M4dC AM [C ₅₀] [nM]
	B	B
	C	
	A	B

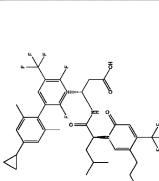
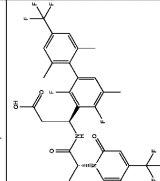
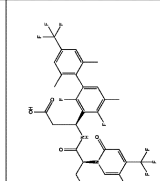
化合物	a4b7 FPM n,CP Esdo [C ₅₀] [nM]	a4b7 LBA Mn CP 8860M4dC AM [C ₅₀] [nM]
	B	B
	C	
	B	

図 4 (続き)

【図 4 - 17】

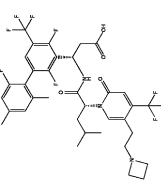
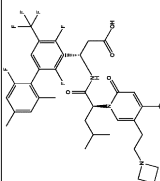
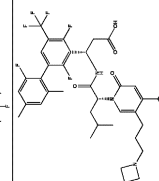
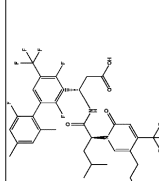
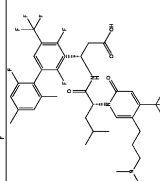
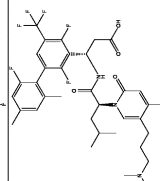
化合物	a4b7 FPM n,CP Esdo [C ₅₀] [nM]	a4b7 LBA Mn CP 8860M4dC AM [C ₅₀] [nM]
	B	
	B	B
	C	

図 4 (続き)

【図 4 - 18】

化合物	a4b7 FPM n,CP Esdo [C ₅₀] [nM]	a4b7 LBA Mn CP 8860M4dC AM [C ₅₀] [nM]
	B	B
	C	
	B	B

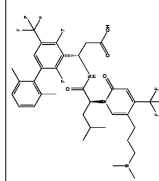
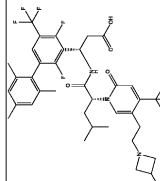
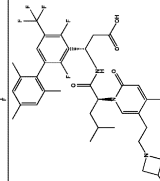
化合物	a4b7 FPM n,CP Esdo [C ₅₀] [nM]	a4b7 LBA Mn CP 8860M4dC AM [C ₅₀] [nM]
	B	
	C	
	B	

図 4 (続き)

10

20

30

40

50

【図 4 - 19】

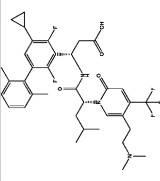
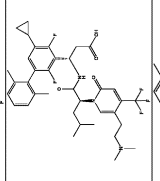
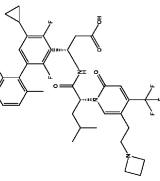
化合物	a467 FP Mn n CP Esco [C ₅₀] [nM]	a467 LBA Mn CP 8860A4C AM [C ₅₀] [nM]
	C	
	B	A
	C	

図 4 (続き)

【図 4 - 20】

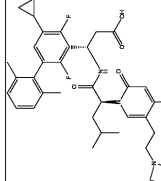
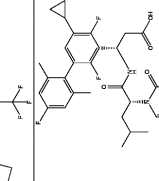
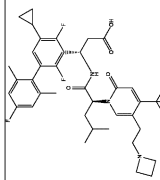
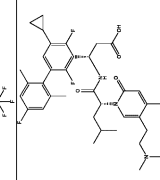
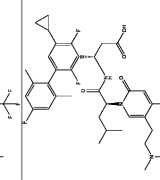
化合物	a467 FP Mn n CP Esco [C ₅₀] [nM]	a467 LBA Mn CP 8860A4C AM [C ₅₀] [nM]
	B	A
	B	

図 4 (続き)

【図 4 - 21】

化合物	a467 FP Mn n CP Esco [C ₅₀] [nM]	a467 LBA Mn CP 8860A4C AM [C ₅₀] [nM]
	A	A
	C	
	B	A

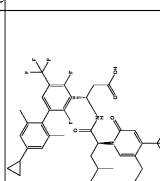
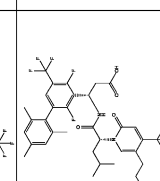
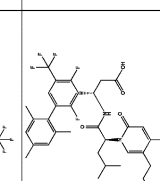
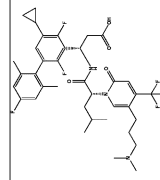
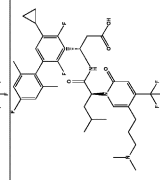
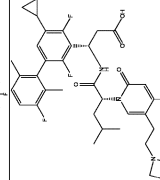
化合物	a467 FP Mn n CP Esco [C ₅₀] [nM]	a467 LBA Mn CP 8860A4C AM [C ₅₀] [nM]
	A	B
	C	
	A	B

図 4 (続き)

【図 4 - 22】

化合物	a467 FP Mn n CP Esco [C ₅₀] [nM]	a467 LBA Mn CP 8860A4C AM [C ₅₀] [nM]
	C	
	B	A
	C	

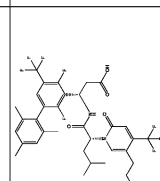
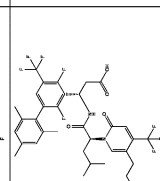
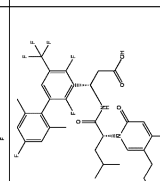
化合物	a467 FP Mn n CP Esco [C ₅₀] [nM]	a467 LBA Mn CP 8860A4C AM [C ₅₀] [nM]
	B	
	B	
	C	

図 4 (続き)

10

20

30

40

50

【図 4 - 2 3】

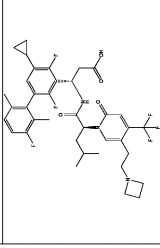
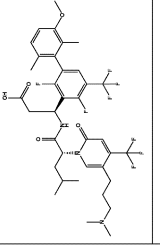
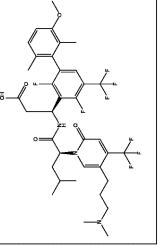
化合物	a457 FPM a CP 1500 (IC ₅₀) [nM]	a457 LBA-Mn CP 8660MAC AM (IC ₅₀) [nM]
	B	B
	C	
	B	B

図 4 (続き)

【図 4 - 2 4】

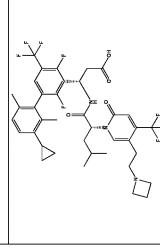
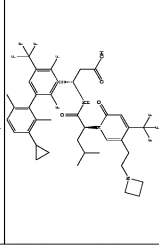
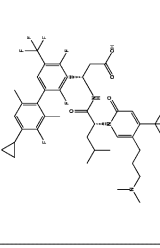
化合物	a457 FPM a CP 1500 (IC ₅₀) [nM]	a457 LBA-Mn CP 8660MAC AM (IC ₅₀) [nM]
	B	
	B	B
	B	

図 4 (続き)

【図 4 - 2 5】

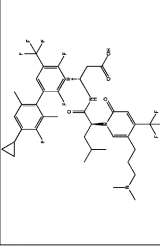
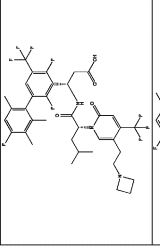
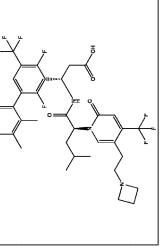
化合物	a457 FPM a CP 1500 (IC ₅₀) [nM]	a457 LBA-Mn CP 8660MAC AM (IC ₅₀) [nM]
	A	B
		
	B	B

図 4 (続き)

【図 4 - 2 6】

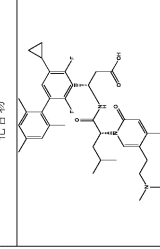
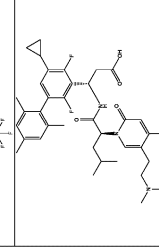
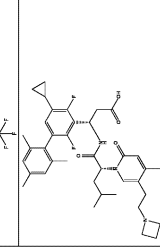
化合物	a457 FPM a CP 1500 (IC ₅₀) [nM]	a457 LBA-Mn CP 8660MAC AM (IC ₅₀) [nM]
	C	
	A	A
	C	

図 4 (続き)

10

20

30

40

50

【図 4 - 2 7】

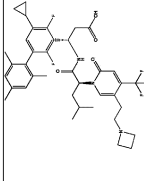
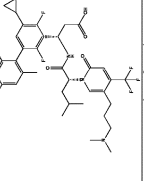
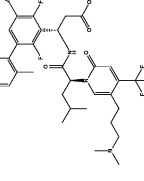
化合物		407 FFM n CP-E50 (IC₅₀) [nM]	407 LBA-Mn CP-8660A4C AM (IC₅₀) [nM]
		B	A
化合物		407 FFM n CP-E50 (IC₅₀) [nM]	407 LBA-Mn CP-8660A4C AM (IC₅₀) [nM]
		C	
化合物		407 FFM n CP-E50 (IC₅₀) [nM]	407 LBA-Mn CP-8660A4C AM (IC₅₀) [nM]
		B	B

図 4 (続き)

【図 4 - 2 8】

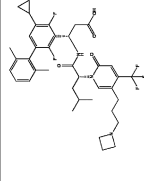
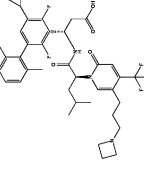
化合物		407 FFM n CP-E50 (IC₅₀) [nM]	407 LBA-Mn CP-8660A4C AM (IC₅₀) [nM]
		C	
化合物		407 FFM n CP-E50 (IC₅₀) [nM]	407 LBA-Mn CP-8660A4C AM (IC₅₀) [nM]
		B	B
化合物		407 FFM n CP-E50 (IC₅₀) [nM]	407 LBA-Mn CP-8660A4C AM (IC₅₀) [nM]

図 4 (続き)

【図 4 - 2 9】

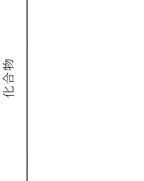
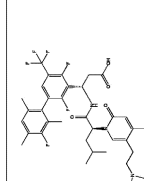
化合物		407 FFM n CP-E50 (IC₅₀) [nM]	407 LBA-Mn CP-8660A4C AM (IC₅₀) [nM]
化合物		407 FFM n CP-E50 (IC₅₀) [nM]	407 LBA-Mn CP-8660A4C AM (IC₅₀) [nM]
		B	B
化合物		407 FFM n CP-E50 (IC₅₀) [nM]	407 LBA-Mn CP-8660A4C AM (IC₅₀) [nM]
		C	

図 4 (続き)

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 1/00 (2006.01)
C 0 7 D 211/86 (2006.01)

F I

A 6 1 P 1/00
C 0 7 D 211/86

- (72)発明者 アメリカ合衆国 0 2 4 9 4 マサチューセッツ州, ニーダム, デーモン ロード 1 7 2
クイ, ダン
アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, アパートメント 6 0 3, コン
コルド アベニュー 6 5 5
(72)発明者 ダウリング, ジェームズ イー.
アメリカ合衆国 0 2 4 2 0 マサチューセッツ州, レキシントン, パートリッジ ロード 6
(72)発明者 ハーン, クリストファー エヌ.
アメリカ合衆国 0 2 1 5 5 マサチューセッツ州, メドフォード, ウェブスター ストリート 3 2
(72)発明者 ハリソン, ブライス エー.
アメリカ合衆国 0 1 7 0 1 マサチューセッツ州, フレーミングハム, オールド ウッド ロード 7
(72)発明者 リン, フーヤン
アメリカ合衆国 0 1 7 7 6 マサチューセッツ州, サドベリー, サクソニー ドライブ 4 4
(72)発明者 リッパ, ブレイズ エス.
アメリカ合衆国 0 2 4 5 9 マサチューセッツ州, ニュートン, コモンウェルス アベニュー 7 8 4
(72)発明者 ロジャース, ブルース エヌ.
アメリカ合衆国 0 2 4 7 8 マサチューセッツ州, ベルモント, コモン ストリート 2 5 2
(72)発明者 トロースト, ドーン エム.
アメリカ合衆国 0 1 7 3 0 マサチューセッツ州, ベドフォード, スプリングス ロード 3 2 5
(72)発明者 ジョン, チェン
アメリカ合衆国 0 2 4 7 8 マサチューセッツ州, ベルモント, ディー4, バーンハム ストリ
ート 1 9
(72)発明者 コンゼ, カイル ディー.
アメリカ合衆国 1 1 2 1 5 ニューヨーク州, ブルックリン, アpartment 2シー, 3アール
ディー ストリート 3 3 9
(72)発明者 ゲラシュト, アレクセイ アイ.
アメリカ合衆国 0 8 8 2 2 ニュージャージー州, フレミントン, スカイライン ドライブ 2 0
(72)発明者 キム, ビュンチャン
アメリカ合衆国 0 7 0 9 3 ニュージャージー州, ウェスト ニューヨーク, ナンバー3 2 2, エ
ーティー ポート インペリアル 2 0
(72)発明者 ラフィ, サルマ
アメリカ合衆国 0 2 4 2 0 マサチューセッツ州, レキシントン, ノース ハンコック ストリート
1 0
(72)発明者 デイ, タイラー
アメリカ合衆国 1 0 0 3 6 ニューヨーク州, ニューヨーク, ウェスト 4 8ディーエイチ スト
リート 5 2 0 アpartment 7ジー
(72)発明者 ヒッキー, ユージーン
アメリカ合衆国 0 6 8 1 1 コネチカット州, ダンベリー, ウッドベリー ドライブ 5
(72)発明者 ホウアン, エヴリン
アメリカ合衆国 1 1 1 0 2 ニューヨーク州, クイーンズ, アpartment 9ディー, 2 1エス
ティー ストリート 2 6 3 8
(72)発明者 ザーラー, ロバート
アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州, ペニンントン, イースト ウェリング アベニュー 5

審査官 松澤 優子

(56)参考文献 特許第 7 4 3 7 4 9 5 (J P, B 2)

特表 2 0 0 2 - 5 4 4 1 8 7 (J P, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

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